

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 40 No. 2 2021

- miR-212-3p inhibits proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells
..... YAN Rucheng,ZHANG Chen,ZHANG Ze,*et al*(103)
- Effect of diallyl sulfide on cognitive function in sleep-deprived rats ... ZHU Jing,ZHANG Shuangshuang,ZHANG Xinyue,*et al*(107)
- Effect of long non-coding RNA LUCAT1 on cell growth in malignant melanoma DING Wei,ZHU Wei,LÜ Dalun,*et al*(111)
- Comparative study on pulmonary toxicity induced by the ethanol extracts of root,stem and leaf from *Chloranthus serratus*
..... DU Yunyan,SUN Shuping,YANG Mei,*et al*(115)
- Study on quality control of *Achyranthes bidentata* Bl. based on UPLC and QAMS
..... KANG Hao,SUN Liangliang,YAO Yingshui(120)
- Clinical application of the established tunnel underneath the splenic hilum via natural anatomical space to in situ laparoscopic
splenectomy WANG Dong,CHEN Xiaopeng,DAI Dafei,*et al*(125)
- Predictive value of red cell distribution width on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia
..... SHEN Lianghong,LIU Mili,WANG Fengxia(129)
- Clinical implications and correlation analysis of MiR-133b and MiR-495 expression in osteosarcoma tissues
..... LI Mingwu,WANG Qinzhi,SUN Farui(132)
- Clinical effect of terbutaline on *Mycoplasma pneumonia* in children and its impact on CXCL8 and P2X7 receptor levels
..... WANG Zhichao,LIU Jinxiang,CHEN Wanqin(136)
- Management of the positive resection margin following conization in patients with HSIL high-grade squamous intraepithelial lesion
..... WANG Lina,MIAO Yi,LU Bin(139)
- Quantitative analysis of extra-pancreatic necrosis volume for predicting early prognosis in patients with severe acute pancreatitis
..... DILINUER · Yushan,YANG Chunbo(143)
- Analysis on the perinatal risk factors in premature infants with abnormal electrocardiogram
..... LU Qile,WANG Qingping,ZHANG Yongjun(147)
- Analysis on the risk factors and pregnancy outcomes in patients with different degrees gestational diabetes mellitus
..... LI Wei,SHI Lulu,ZHOU Xiao,*et al*(150)
- RDW-CV and Child-Pugh score in cirrhotic patients with bleeding in esophageal and gastric varices
..... CHEN Yan,FU Chong,LI Min,*et al*(153)
- Clinical observation on the treatment of mesially impacted mandibular third molars with modified T-shaped technique
..... LI Xu,CHEN Hu,SHI Liuxia(157)
- Effect of ultrasound-guided serratus anterior plane block on postoperative analgesia and immune function in patients
undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer DONG Li,YAO Shudong(160)
- Values of radiomics in predicting epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma
..... WU Qi,YU Yongmei,ZHOU Yunfeng,*et al*(163)
- Preliminary evaluation on the value of T2WI-based radiomics in the auxiliary diagnosis of prostate cancer
..... ZHANG Xiaojin,WANG Jianwen,ZHANG Hu,*et al*(167)
- Difference and relationship between psychological resilience and emotional intelligence in college students in China
..... WANG Xin,LI Yan(171)
- Relationship between emotional intelligence, professional values and core competence of clinical nurses
..... ZHAO Long,WANG Fei,DUAN Xiaoxia,*et al*(175)
- Correlation between plasma protein levels of BMAL1,CLOCK and PER1 and hypertension
..... FANG Zhengmei,ZHU Lijun,CHANG Weiwei,*et al*(179)
- Influences of age,strabismic type and angle on the quality of life of children with intermittent exotropia
..... WANG Hui,QIAN Jing,BIAN Lanzheng(183)
- Applying seminar mode to instruction of periodontology SHI Liuxia,ZHANG Donglin,JIANG Xuejuan,*et al*(186)
- Application of evidence-based medicine combined with case-record based study to clinical teaching of nephrology
..... YANG Yanlang,ZHANG Shifa(189)
- Clinical observation on the outcomes of inflatable mouth-opening aid with oral functional training in patients with limited
mouth opening WU Ruifang,WANG Yan,CHEN Liang(192)
- Comparison of painless nursing mode in perioperative period in lung cancer patients undergoing thoracoscopy
..... KONG Zhuqing,ZHI Xiaoxu,FENG Lili,*et al*(195)
- Application value of information-motivation-behavioral skills model in nursing patients with radical resection of bladder cancer
..... LIU Zhongmei,WANG Haiyan(198)

目 次

基础医学

miR-212-3p 抑制膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭	闫茹诚	张 陈	张 泽等	(103)
二烯丙基硫醚对睡眠剥夺大鼠认知功能的影响	朱 静	张双双	张芯悦等	(107)
长链非编码 RNA LUCAT1 对恶性黑色素瘤增殖的影响	丁 伟	朱 薇	吕大伦等	(111)
及己根、茎、叶醇提取物诱导肺毒性的比较研究	杜云艳	孙淑萍	杨 梅等	(115)

药 学

基于 UPLC 特征图谱和 QAMS 对怀牛膝药材质量控制的应用研究 ...	康 浩	孙亮亮	姚应水	(120)
--	-----	-----	-----	-------

临床医学

利用自然解剖间隙建立脾门后隧道在原位腹腔镜脾切除术中的临床应用	王 东	陈晓鹏	戴大飞等	(125)
红细胞分布宽度在呼吸机相关肺炎患者预后中的评估价值	申良红	刘米莉	王凤霞	(129)
miR-133b、miR-495 在骨肉瘤组织中表达的临床意义及相关性分析	李名武	王勤志	孙法瑞	(132)
特布他林辅助治疗支原体肺炎患儿的疗效及对 CXCL8、P2X7 受体的影响	王志超	刘金祥	陈晚琴	(136)
宫颈高级别鳞状上皮内病变锥切术后切缘阳性处理方式的探讨 ...	王丽娜	缪 懿	卢 斌	(139)
胰腺外坏死体积定量分析对重症急性胰腺炎患者早期预后的评估价值	迪丽努尔·玉山		杨春波	(143)
心电图异常早产儿的围产期危险因素分析	鲁其乐	王清萍	张永军	(147)
不同程度妊娠期糖尿病患者危险因素及妊娠结局分析	李 巍	施露露	周 泉等	(150)
肝硬化合并食管胃底静脉曲张出血患者 RDW-CV 与 Child-Pugh 分级的关系	陈 燕	付 冲	李 敏等	(153)

口腔医学

改良 T 型法治疗下颌第三磨牙近中阻生牙的疗效观察	李 旭	陈 虎	施六霞	(157)
---------------------------------	-----	-----	-----	-------

麻醉医学

超声引导下前锯肌平面阻滞对胸腔镜肺癌根治术患者镇痛及免疫功能的影响	董 礼		姚曙东	(160)
---	-----	--	-----	-------

影像医学

影像组学对肺腺癌表皮生长因子受体突变状态的预测价值	吴 琦	俞咏梅	周运锋等	(163)
T2WI 影像组学辅助诊断前列腺癌价值初探	张晓金	汪建文	张 虎等	(167)

心理学

大学生心理韧性与情绪智力的水平及关系研究	王 欣	李 焰		(171)
临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力的关系研究	赵 龙	王 飞	段晓侠等	(175)

预防医学

BMAL1、CLOCK 及其靶基因 PER1 血浆蛋白水平与高血压的相关性	方正美	朱丽君	常微微等	(179)
---	-----	-----	------	-------

年龄、斜视类型和斜视度对间歇性外斜视患儿生活质量的影响 王 卉 钱 晶 卞兰峥 (183)

医学教育研究

Seminar 教学模式在《牙周病学》课程中的应用 施六霞 张东林 蒋雪娟等(186)

循证医学联合病案导学式教学法在肾脏病学临床教学中的应用 杨沿浪 张士发 (189)

护理学

充气式开口训练器联合口腔功能训练操治疗张口受限患者效果分析
..... 吴瑞芳 王 燕 陈 亮 (192)

无痛护理模式在肺癌胸腔镜手术患者围手术期的应用及疗效比较
..... 孔竹青 智晓旭 冯丽丽等(195)

IMB 模型护理干预在膀胱癌根治术患者中的应用价值 刘忠梅 王海燕 (198)

沉痛悼念国医大师李济仁教授 傅南琳 朱长刚 李 艳 (202)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 27 * 2021-04 * n

本期执行编委 柯永胜 吴 佩 姚应水

本期统计学审校 姚应水 金岳龙 本期英文审校 王先寅

皖南医学院学报

(双月刊 1974 年创刊)

第 40 卷 第 2 期(总 193 期)

2021 年 4 月出版

主管单位 安徽省教育厅

主办单位 皖南医学院

主 编 章 尧

编辑出版 皖南医学院学报编辑部

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号 241002)

电话:0553-3932553

印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司

发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分公司

(邮发代号:26-235)

责任编辑 陈 蓓

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2021, Vol. 40, No. 2 (Sum No. 193)

Apr 2021

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

Sponsor Wannan Medical College

Editor in Chief ZHANG Yao

Editing and Publishing Editorial Board of Journal of Wannan Medical

College (22 West Wenchang Road, Wuhu

241002, Anhui China)

Tel:86-553-3932553

Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd

(License code:26-235)

Executive Editor CHEN Bei

刊号: ISSN 1002-0217
CN 34-1068/R

<http://xuebao.wnmc.edu.cn>

定价:15.00 元

miR-212-3p 抑制膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭

闫茹诚¹, 张 陈¹, 张 泽¹, 王 冲¹, 刘甜甜¹, 黄后宝¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 泌尿外科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探索 miR-212-3p 在膀胱癌增殖、迁移和侵袭中的作用及其调控机制。**方法:**采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-212-3p 在膀胱癌组织和细胞中的表达;将 miR-212-3p mimic 和 miR-212-3p mimic NC 转染到膀胱癌细胞中,通过平板克隆实验和 CCK8 实验证明其对细胞增殖能力的影响,通过划痕实验以及 Transwell 小室实验验证其对膀胱癌细胞迁移和侵袭功能的作用。**结果:**miR-212-3p 的表达水平在癌组织比癌旁组织更低,在膀胱癌细胞系表达量低于正常尿路上皮细胞。与转染 miR-212-3p mimic NC 组相比,转染 miR-212-3p mimic 组可以抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭。**结论:**miR-212-3p 抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭,提示其可能作为潜在的膀胱癌治疗靶点。

【关键词】膀胱癌;增殖;上皮间质转化

【中图分类号】R 737.14 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.001

miR-212-3p inhibits proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells

YAN Rucheng, ZHANG Chen, ZHANG Ze, WANG Chong, LIU Tiantian, HUANG Houbao

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the potential role and molecular mechanisms of miR-212-3p in regulating the proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells. **Methods:** Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qPCR) was performed to detect the expression of miR-212-3p in bladder cancer tissues and cells. miR-212-3p mimics and miR-212-3p mimics NC were transfected into bladder cancer cells. The effects of miR-212-3p mimics on the proliferation of bladder cancer cells were validated by plate colony assay and CCK8 test. Scratch assay and transwell invasion assay were used to observe the effects of miR-212-3p mimics on the migration and invasion of bladder cancer cells. **Results:** The expression level of miR-212-3p in cancer cells and bladder cancerous cells was lower than that in adjacent tissues and normal bladder urothelial cells. Transfection with miR-212-3p mimics suppressed the proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells as compared with transfection with miR-212-3p mimic NC. **Conclusion:** miR-212-3p can inhibit the proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells, suggesting that it may be a potential therapeutic target for bladder cancer.

【Key words】 bladder cancer; proliferation; epithelial mesenchymal transformation

膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率均较高^[1]。膀胱癌可分为两类:非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)、肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC),约有30%的NMIBC患者进展为MIBC,后者多有转移,预后差^[2]。目前治疗膀胱癌的方法主要是手术结合化疗和放疗的多元化治疗手段,但是膀胱癌的发病率和病死率仍然较高。因此,充分挖掘膀胱癌的分子机制是目前膀胱癌的

研究热点。

近年来,有报道称多种 microRNA (miRNA) 参与了人类癌症的发病过程,其中 miRNA 可以作为癌基因和肿瘤抑制因子发挥作用^[3]。miRNA 是一类由大约 19~24 个核苷酸组成的非编码小 RNA 分子,通过靶向下游 mRNA 影响其转录或翻译从而调控基因的表达^[4]。已有文献报道 miR-212-3p 参与各类肿瘤的发生发展:miR-212-3p 通过直接靶向 MAP3K3 抑制高级别浆液性卵巢癌进展^[5]; miR-

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085MH285)

收稿日期:2020-05-20

作者简介:闫茹诚(1993-),男,2018 级硕士研究生,(电话)18955395790,(电子信箱)18955395790@163.com;

黄后宝,男,主任医师,教授,(电子信箱)drhuanghoubao@163.com,通信作者。

212-3p 通过抑制 SGK3 从而调控胶质母细胞瘤细胞增殖^[6];miR-212-3p 通过抑制结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)从而抑制人肝癌细胞的增殖和侵袭^[7]。本研究将探讨 miRNA-212-3p 在膀胱癌组织及细胞中的表达情况以及其对膀胱癌细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响。

1 材料和方法

1.1 细胞系及细胞培养 人正常尿路上皮细胞 SV-HUC-1 及人膀胱癌细胞株 T24 和 EJ 均来自中国科学院上海细胞生物学研究所细胞库。SV-HUC-1 在 F-12K 培养基(Gibco, 美国)中培养,膀胱癌细胞株在 RPMI-1640 培养基(Gibco, 美国)中培养,所有培养基均添加 10% 胎牛血清(Gibco, 美国),所有细胞均在 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。

1.2 组织标本 收集弋矶山医院泌尿外科 30 对新鲜膀胱癌组织及相邻正常组织,所有组织均来源于膀胱癌根治术后标本,相邻正常组织为肉眼可见的癌肿 5 cm 以外的组织。立即用液氮冷冻至 RNA 提取。所有患者均签署知情同意书,男 18 例,女 12 例,平均年龄(55.0±3.4)岁。所有组织标本均储存于弋矶山医院中心实验室-80℃ 冰箱及液氮中。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 实时荧光定量 PCR(qPCR) 使用 TRIzol 试剂(Invitrogen)从组织或培养细胞中提取总 RNA。用 qPCR 检测 miR-212-3p 的表达水平,所使用的 miRNA 逆转录试剂盒及 SYBR 试剂盒均购于广东锐博有限公司,内参引物使用 U6。

1.4 细胞转染 人 miR-212-3p 模拟物(miR-212-3p mimic)和阴性对照模拟物(miR-212-3p mimic NC)均购于广东锐博有限公司。提前 1 天将 T24 和 EJ 细胞接种到 6 孔板中,根据制造商的说明书使用 Lipofectamine 2000(赛默飞,美国)进行瞬时转染。

1.5 细胞增殖实验 采用 CCK8 试剂盒(上海 yeason 生物有限公司,中国)检测细胞增殖情况。将已经转染的细胞以 2 000 个细胞/孔的密度接种到 96 孔板中,培养 3 d。每孔细胞加入 10 μL 的 CCK8 试剂,重新放回细胞培养箱避光孵育 1.5 h 后,酶标仪检测 450 nm 波长下的吸光度值(OD)。

1.6 细胞划痕实验 将转染 miR-212-3p mimic 及 miR-212-3p mimic NC 的 T24 和 EJ 细胞消化并铺板于 6 孔板,待细胞融合率达 90% 左右时,用 1 000 μL 的枪头垂直划竖线,然后用 PBS 轻轻冲洗 2~3 次,去除脱落的细胞,继续加入培养基进行培养,分

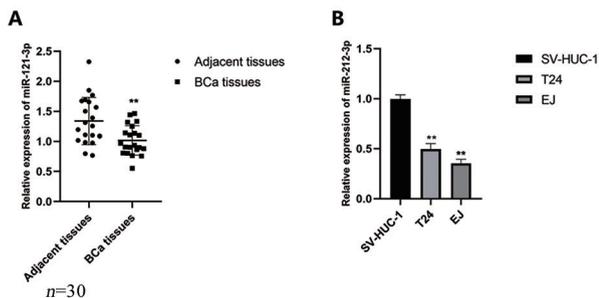
别在 0 h 和 24 h 拍照。

1.7 Transwell 小室侵袭实验 将转染的 T24 和 EJ 细胞消化,用无血清培养基重悬后铺在包裹有基质的 Transwell 小室(康宁公司,美国),小室下层加入 600 μL 的含 20% FBS 的培养基,培养 24 h 后取出小室,倒出培养基,使用多聚甲醛固定约 20 min,去除多聚甲醛后再用 0.1% 结晶紫染色 30 min,之后在 200 倍倒置显微镜下拍照。

1.8 统计学处理 统计分析均采用 SPSS 22.0 软件进行。实验数据以 3 个独立实验的 $\bar{x} \pm s$ 表示。定量资料采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

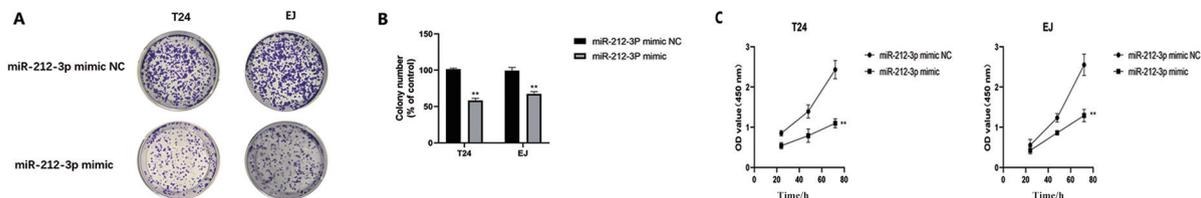
2.1 miR-212-3p 在膀胱癌组织及细胞中表达水平低 研究发现 miR-212-3p 在膀胱癌组织中的表达水平较邻近正常组织低,差异有统计学意义(*t* = 3.20, *P*<0.01),见图 1A。miR-212-3p 在 T24 细胞与 EJ 细胞较正常尿路上皮细胞的表达水平低,差异有统计学意义(*F* = 163.60, *P*<0.01),见图 1B。提示 miR-212-3p 在膀胱癌中可能起到了抑癌作用。



A. qPCR 比较膀胱癌组织与癌旁组织的 miR-212-3p 表达水平 (** *P*<0.01); B. qPCR 比较膀胱癌细胞与正常尿路上皮细胞的 miR-212-3p 表达水平 (** *P*<0.01)。

图 1 miR-212-3p 在膀胱癌组织及细胞的表达水平

2.2 miR-212-3p 抑制膀胱癌细胞增殖 通过平板克隆实验发现,与转染 miR-212-3p mimic NC 相比,转染 miR-212-3p mimic 组的 T24 细胞克隆数更少,差异有统计学意义(*t* = 21.80, *P*<0.01),与转染 miR-212-3p mimic NC 相比,转染 miR-212-3p mimic 组的 EJ 细胞克隆数更少,差异有统计学意义(*t* = 10.01, *P*<0.01),见图 2A、2B;通过 CCK8 法发现转染 miR-212-3p mimic 组的 T24 细胞增殖能力弱于 miR-212-3p mimic NC 组,差异有统计学意义(*t* = 9.19, *P*<0.01),转染 miR-212-3p mimic 组的 EJ 细胞增殖能力弱于 miR-212-3p mimic NC 组,差异有统计学意义(*t* = 7.13, *P*<0.01),见图 2C。



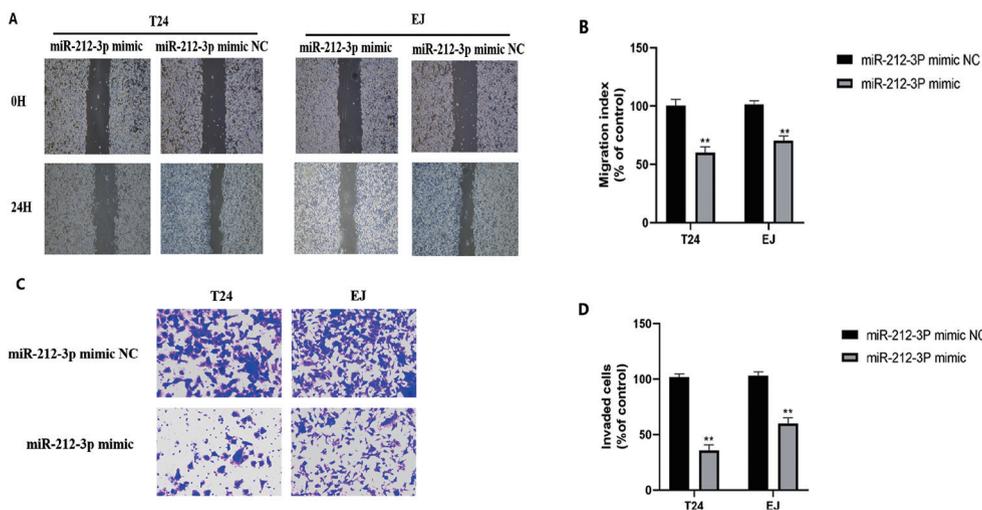
A. 平板克隆实验比较过表达 miR-212-3p 组与对照组的细胞增殖能力; B. 采用 *t* 检验比较两组细胞克隆数目 (** $P < 0.01$); C. CCK8 法比较过表达 miR-212-3p 组与对照组的生长曲线及细胞增殖能力 (** $P < 0.01$)。

图2 miR-212-3p 对膀胱癌细胞增殖的影响

2.3 miR-212-3p 抑制膀胱癌细胞的迁移和侵袭

通过划痕实验及 Transwell 小室侵袭实验发现, 转染 miR-212-3p mimic 组的 T24 细胞 24 h 后细胞迁移的距离相比转染 miR-212-3p mimic NC 组较短, 差异有统计学意义 ($t = 9.39, P < 0.01$), 转染 miR-212-3p mimic 组的 EJ 细胞 24 h 后细胞迁移的距离相比转染 miR-212-3p mimic NC 组较短, 差异有统计学意义 ($t = 10.21, P < 0.01$), 见图 3A、3B; 转染 miR-212-3p

mimic 组的 T24 细胞 24 h 后细胞侵袭的数目相比转染 miR-212-3p mimic NC 组较少, 差异有统计学意义 ($t = 19.42, P < 0.01$), 转染 miR-212-3p mimic 组的 EJ 细胞 24 h 后细胞侵袭的数目相比转染 miR-212-3p mimic NC 组较少, 差异有统计学意义 ($t = 12.08, P < 0.01$), 见图 3C、3D。以上结果表明 miR-212-3p 可以起到抑制膀胱癌细胞的迁移和侵袭的能力。



A. 划痕实验比较过表达 miR-212-3p 组与对照组的细胞迁移能力; B. 采用 *t* 检验比较两组迁移距离 (** $P < 0.01$); C. Transwell 小室侵袭实验比较过表达 miR-212-3p 组与对照组的细胞侵袭能力 (200 \times); D. 采用 *t* 检验比较两组侵袭细胞数目 (** $P < 0.01$)。

图3 miR-212-3p 对膀胱癌细胞迁移和侵袭的影响

3 讨论

膀胱癌目前仍是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 术后易复发, 预后差, 因此积极寻找新的肿瘤标志物及新的治疗靶点是提高膀胱癌患者的生存率, 预防局部复发和远处转移, 改善膀胱癌患者预后的关键^[8]。多项研究表明, miRNA 可作为膀胱癌的诊断或治疗靶点; Li 等发现 CircHIPK3 可以通过抑制 miR-558 从而调控膀胱癌细胞中的乙酰肝素酶表达^[9]; Li 等报道了 miR-21 在膀胱癌患者的组织、血浆和尿外泌体中同时上调^[10]; Feng 等发现 miRNA-556-3p 通过负调控 DAB2IP 表达促进人膀胱癌细胞

增殖、迁移和侵袭^[11]。miR-212-3p 在多种肿瘤中作为抑癌因子被报道; CD80 基因中 miR-132-3p、miR-212-3p 和 miR-361-5p 结合位点的功能性变异改变了中国汉族人群对胃癌的易感性^[12]; LncRNA TUG1 通过调控 miR-212-3p/FOXA1 轴影响骨肉瘤的发生发展^[13]; 在胰腺癌细胞 IFN- γ 通过抑制 miR-212-3p 从而上调 RFXAP 水平^[14]; 巨孢霉素 C 通过激活 miR-212-3p/Sox6 通路抑制胃癌的增殖和侵袭。

越来越多的研究表明, miRNAs 在调节其靶基因 mRNA 方面发挥着至关重要的作用^[15]。一个 miRNA 可多个靶基因与之结合^[16], miR-212-3p

目前有多个已被报道的靶基因,如 SGK3^[17]、SOX5^[18]、HMGB1^[19]等,而 SOX5 作为癌基因在膀胱癌中被报道^[20],但均没有解释与 miR-212-3p 之间的关系,这些基因可作为 miR-212-3p 下游靶点进行进一步探究。因此,本文与之前多项研究的报道结果一致,miR-212-3p 在膀胱癌中同样下调并发挥抑癌基因的作用。首先本研究采用 qPCR 法检测膀胱癌组织和邻近癌组织中 miR-212-3p 的表达水平,结果发现,膀胱癌组织 miR-212-3p 表达水平相对较低,在细胞水平层面上也发现了同样的结果,相较于 SV-HUC-1,T24 和 EJ 细胞中 miR-212-3p 表达水平相对较低,这表明 miR-212-3p 在膀胱癌中低表达,可能起到抑制肿瘤生长的作用。与此同时采用平板克隆实验及 CKK8 实验发现当过表达 miR-212-3p 后,T24 和 EJ 细胞的增殖能力明显减弱。为了进一步探明 miR-212-3p 对膀胱癌细胞迁移和侵袭的影响,本研究采用了划痕实验和 Transwell 实验,结果发现,当过表达 miR-212-3p 后,T24 和 EJ 细胞迁移的距离相较于对照组较短,穿过小室细胞的数目相较于对照组较少。这些结果表明 miR-212-3p 可以抑制膀胱癌细胞的迁移和侵袭。

miR-212-3p 已被证实在多种肿瘤中发挥作用,但 miR-212-3p 在膀胱癌发生发展中的潜在分子机制仍有待阐明。本研究发现 miR-212-3p 在膀胱癌组织和细胞系中表达水平低,证实了 miR-212-3p 对膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭发挥调控作用。这些结果为 miR-212-3p 调控膀胱癌发生发展的分子机制提供了新的研究路线,miR-212-3p 有机会成为膀胱癌的潜在肿瘤标志物或新兴的治疗靶点。

综上所述,本研究结果显示,miR-212-3p 可以抑制膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭,但没有对其靶基因进行进一步的机制研究及进行动物模型验证是本研究的局限性。本研究可能有助于深入了解 miR-212-3p 在人膀胱癌中发挥的作用,未来 miR-212-3p 在膀胱癌中是否能作为治疗靶点值得进一步研究。

【参考文献】

[1] ANTONI S,FERLAY J,SOERJOMATARAM I,et al. Bladder cancer incidence and mortality;a global overview and recent trends[J]. Eur Urol,2017,71(1):96-108.

[2] SIEGEL RL,MILLER KD,JEMAL A. Cancer statistics,2020[J]. CA Cancer J Clin,2020,70(1):7-30.

[3] YOSHINO H,SEKI N,ITESAKO T,et al. Aberrant expression of microRNAs in bladder cancer[J]. Nat Rev Urol,2013,10(7):396-404.

[4] LU TX,ROTHENBERG ME. MicroRNA[J]. J Allergy Clin Immu-

nol,2018,141(4):1202-1207.

[5] ZHANG L,ZHANG Y,WANG S,et al. miR-212-3p suppresses high-grade serous ovarian cancer progression by directly targeting MAP3K3[J]. Am J Transl Res,2020,12(3):875-888.

[6] LIU H,LI C,SHEN C,et al. miR-212-3p inhibits glioblastoma cell proliferation by targeting SGK3[J]. J Neurooncol,2015,122(3):431-439.

[7] CHEN JQ,OU YL,HUANG ZP,et al. MicroRNA-212-3p inhibits the proliferation and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing ctgf expression[J]. Sci Rep,2019,9(1):9820.

[8] MIYAMOTO DT,MOUW KW,FENG FY,et al. Molecular biomarkers in bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Lancet Oncol,2018,19(12):e683-e695.

[9] LI Y,ZHENG F,XIAO X,et al. CircHIPK3 sponges miR-558 to suppress heparanase expression in bladder cancer cells[J]. EMBO Rep,2017,18(9):1646-1659.

[10] LI Q,WANG H,PENG H,et al. MicroRNAs:key players in bladder cancer[J]. Mol Diagn Ther,2019,23(5):579-601.

[11] FENG C,SUN P,HU J,et al. miRNA-556-3p promotes human bladder cancer proliferation, migration and invasion by negatively regulating DAB2IP expression[J]. Int J Oncol,2017,50(6):2101-2112.

[12] WU R,LI F,ZHU J,et al. A functional variant at miR-132-3p, miR-212-3p, and miR-361-5p binding site in CD80 gene alters susceptibility to gastric cancer in a Chinese Han population[J]. Med Oncol,2014,31(8):60.

[13] XIE C,CHEN B,WU B,et al. LncRNA TUG1 promotes cell proliferation and suppresses apoptosis in osteosarcoma by regulating miR-212-3p/FOXA1 axis[J]. Biomed Pharmacother,2018,97:1645-1653.

[14] DING G,ZHOU L,SHEN T,et al. IFN-γ induces the upregulation of RFXAP via inhibition of miR-212-3p in pancreatic cancer cells: a novel mechanism for IFN-γ response[J]. Oncol Lett,2018,15(3):3760-3765.

[15] RUPAIMOOLE R,SLACK FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nat Rev Drug Discov,2017,16(3):203-222.

[16] LEWIS BP,BURGE CB,BARTEL DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. Cell,2005,120(1):15-20.

[17] JU C,ZHOU R,SUN J,et al. LncRNA SNHG5 promotes the progression of osteosarcoma by sponging the miR-212-3p/SKG3 axis[J]. Cancer Cell Int,2018,18:141.

[18] LIU Y,ZHANG XL,LI XF,et al. miR-212-3p reduced proliferation, and promoted apoptosis of fibroblast-like synoviocytes via down-regulating SOX5 in rheumatoid arthritis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(2):461-471.

[19] CHEN W,MA X,ZHANG P,et al. miR-212-3p inhibits LPS-induced inflammatory response through targeting HMGB1 in murine macrophages[J]. Exp Cell Res,2017,350(2):318-326.

[20] SHAN G,TANG T,XIA Y,et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes bladder progression through regulating miR-410 mediated HMGB1[J]. Biomedicine & pharmacotherapy,2020,121:109248.

二烯丙基硫醚对睡眠剥夺大鼠认知功能的影响

朱 静^{1,2}, 张双双^{1,2}, 张芯悦^{1,2}, 李光建^{1,2}, 查盈盈¹, 汪萌芽¹

(皖南医学院 1. 细胞电生理研究室;2. 启明星小组,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:观察二烯丙基硫醚(DAS)对睡眠剥夺(SD)模型大鼠认知功能的影响。**方法:**取40只SD大鼠随机分为4组(每组10只),对照(Control)组、睡眠剥夺(SD)组、DAS对照(DAS)组和DAS干预(DAS+SD)组,其中SD组和DAS+SD组大鼠用改良多平台水环境法制备SD大鼠模型,DAS组和DAS+SD组从SD前4d开始每天腹腔注射DAS 200 mg/kg直至SD结束,其余组大鼠给予相同剂量二甲基亚砜。在3天的SD后,进行旷场实验、光辐射热甩尾实验及氧化应激指标生化检测实验。**结果:**①旷场实验中,SD组大鼠的穿格次数与中央格停留时间[(58.67±17.81)次,(1.34±1.08)min]均高于Control组[(43.60±8.87)次,(0.37±0.45)min]($P<0.05$),而DAS+SD组的各项指标[(37.25±18.09)次,(0.33±0.21)min]相比SD组呈逆转($P<0.05$);②光辐射热甩尾实验中,4组大鼠的甩尾反应潜伏期(TFL)均呈现随光刺激强度增强而缩短的时反应量-效关系(TDRR, $P<0.05$),其中SD组大鼠的TDRR曲线较Control组左移($P<0.05$),DAS+SD组较SD组右移($P<0.05$),且在光强度23,31,61时SD组的TFL较Control组缩短($P<0.05$),DAS+SD组较SD组延长($P<0.05$);③氧化应激指标生化检测实验中,SD组的大鼠脑组织丙二醛(MDA)含量[(23.57±5.68)μmol/mg]较Control组[(18.99±2.72)μmol/mg]增加($P<0.05$),DAS+SD组[(18.04±5.53)μmol/mg]较SD组减少($P<0.05$)。**结论:**DAS干预可能通过降低脑组织氧化应激水平对SD大鼠认知功能的损害有一定程度的缓解作用。

【关键词】睡眠剥夺;二烯丙基硫醚;氧化应激

【中图分类号】R-332;R 749.05 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.002

Effect of diallyl sulfide on cognitive function in sleep-deprived rats

ZHU Jing, ZHANG Shuangshuang, ZHANG Xinyue, LI Guangjian, ZHA Yingying, WANG Mengya

Cell Electrophysiology Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of diallyl sulfide on cognitive function in sleep-deprived rats. **Methods:** Forty SD rats were randomized to control group, sleep-deprived(SD) group, diallyl sulfide(DAS) group, and DAS+SD group ($n=10$ for each group). Rat models in SD and DAS+SD groups were established by modified multiple platform method to deprive their sleep. DAS was intraperitoneally administered in rats in DAS group and DAS+SD group in dose of 200 mg/kg from the 4th day before sleep deprivation till the end of the event. Dimethyl sulfoxide was applied to the rats in remaining groups. After three days of sleep deprivation, all rats were subjected to open field test, examination of the tail flick latency(TFL) and measurement of MDA content in the hippocampus. **Results:** ① Open field test showed that the crossing times and time spent in the central arena were significantly higher in SD group than in control group [(58.67±17.81) time, (1.34±1.08) min vs. (43.60±8.87) time, (0.37±0.45) min, respectively, $P<0.05$], and the indicators [(37.25±18.09) time; (0.33±0.21) min] were reversed in DAS+SD group ($P<0.05$); ② The TFLs of rats in 4 groups were all shortened with increased light intensity, indicated timed dose-response relationship (TDRR) ($P<0.05$). TDRR curve was shifted to the left in the SD group ($P<0.05$), to the right in DAS+SD group ($P<0.05$). TFL was shorter in SD group than in control group as the light intensity was set at 23, 31 and 61 ($P<0.05$), whereas was longer in DAS+SD group than in SD group ($P<0.05$); ③ MDA content measured in the hippocampus was significantly increased in rats of SD group compared to that of control group [(23.57±5.68) μmol/mg vs. (18.99±2.72) μmol/mg, $P<0.05$], yet decreased in DAS+SD group (18.04±5.53) μmol/mg, ($P<0.05$). **Conclusion:** Intervention with diallyl sulfide can, to a certain degree, alleviate cognitive impairment in sleep-deprived rats through reducing oxidative stress in the hippocampus.

【Key words】 sleep deprivation; diallyl sulfide; oxidative stress

基金项目:国家自然科学基金项目(81601158);皖南医学院人文与管理学院暨启明星小组大学生科研培育基金项目(201921)

收稿日期:2020-01-15

作者简介:朱 静(1999-),女,2016级医学影像学专业本科生,(电话)13023031553,(电子信箱)2191113270@qq.com;

查盈盈,女,助教,(电子信箱)693052928@qq.com,通信作者;

汪萌芽,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)wangmy@wnmc.edu.cn,通信作者。

睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)是指因外界环境或自身的原因缺失了机体所需要的睡眠量的过程和状态^[1-2]。持续的SD会对机体组织造成严重的损伤,如神经系统功能紊乱、免疫防御功能下降、心脏疾病等,严重者甚至可引起死亡,直接威胁到人们的生命健康^[3]。近年来的研究显示,SD后导致的自由基产生增多、细胞抗氧化能力下降以及内质网应激这3条途径所导致的氧化应激是SD后诱发机体损伤的关键环节^[4-5]。缺乏高质量的睡眠会影响大脑实质中神经毒性代谢物的清除,增加氧化应激,此外也有研究表明睡眠不足会降低某些抗氧化酶的表达^[6],增加体内脂质过氧化物丙二醇(malonaldehyde, MDA)的产生,对机体造成损伤^[7]。研究已知,细胞抵抗氧化损伤的机制之一是通过增加抗氧化反应原件ARE基因的转录,而转录因子核因子Nrf2可以通过与ARE结合发挥作用^[8-10]。二烯丙基硫醚(diallyl sulfide, DAS)是草本植物大蒜中提取的主要有效成分之一,具有抗氧化、抗血小板聚集、清除自由基、降血脂及预防心血管疾病等作用^[11]。DAS的脑保护机制可能与其增强大鼠脑组织抗氧化酶活性,激活细胞内氧化应激通路相关^[11]。

因此DAS可能会通过降低氧化应激水平对SD引起的脑损伤有保护作用,本实验则运用DAS提前干预SD模型大鼠,观察其对SD大鼠认知功能的影响及相应机制的研究。

1 材料和方法

1.1 实验动物 SPF级别(230±10)g成年雄性SD大鼠40只,由南京青龙山动物繁殖场提供,许可证号SCXK(苏)2017-0001,动物实验操作均遵照中华人民共和国国家科学技术委员会颁布的《实验动物管理条例》进行。

1.2 仪器和药品 50 cm×45 cm×45 cm旷场箱(Panlab, USA)、光辐射热测痛仪(ZH-YLS-12A, 安徽正华生物仪器设备有限公司),高速离心机(北京博励行仪器有限公司),酶标仪(美国BioTek公司,型号EPOCH2),DAS(合肥拜尔迪化学科技有限公司,批号:E1624032),BCA蛋白浓度测定、脂质氧化(MDA)检测(上海碧云天生物技术有限公司),生理盐水(批号:国药准字H34023608),乌拉坦(国药集团化学试剂有限公司,批号:20161208),75%浓度医用酒精等。

1.3 实验方法

1.3.1 药物干预 于造模4 d前开始预防性干预

治疗,DAS组及DAS+SD组大鼠每天进行固定时间腹腔注射给药DAS(200 mg/kg,溶解于二甲基亚砷),共给药7 d,另两组大鼠腹腔注射相同剂量二甲基亚砷对照。

1.3.2 造模 采用改良多平台法(modified multiple platform method, MMPM)^[12]建立大鼠SD模型。把SD大鼠放到小平台上,大鼠进入睡眠后,由于肌张力降低而接触水或掉到水中,突然惊醒而致SD;在水箱中装入干净的清水,使水面低于平台约1 cm,箱顶盖上大小合适的鼠笼盖,放置饲料和水瓶,大鼠均可在平台间自由活动,随意进食饮水。实验连续SD 3 d,期间对大鼠一般情况、体质量进行监测并对动物的毛皮整洁度、光亮度、饮食、体质量、精神状态、攻击行为等状态进行观测。

1.3.3 旷场实验 SD后立即进行旷场试验^[13],分析大鼠的水平穿格次数及中央区停留时间,实验时分别将每只大鼠放入大小为50 cm×45 cm×45 cm的旷场箱中心,持续记录5 min,然后取出大鼠,在放入下组大鼠前将箱底及四壁清理干净,并用75%浓度的酒精去除其残留的气味,实验期间保持安静,各组大鼠交替测试。

1.3.4 光辐射热痛甩尾潜伏期检测 用光辐射热测痛仪,对大鼠进行不同光照强度下甩尾反应潜伏期(tail flick latency, TFL)的移位法测定^[14],即首次在距鼠尾根部1 cm处,随后每隔0.5 cm依次后移光照位点,进行5个光照强度的检测,设定光辐射热测痛仪的光照强度(Focus值)为23、31、39、49、61,随后依次测定各大鼠在不同光强下的TFL。将4组大鼠的TFL随光刺激强度增强而缩短的结果采用数学模型拟合成曲线,即为甩尾反应的时反应量-效关系(timed dose-response relationship, TDRR)。

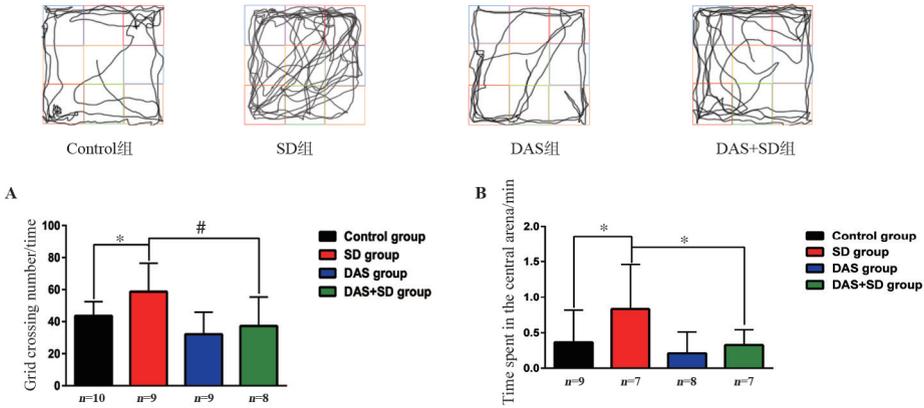
1.3.5 氧化应激指标生化检测^[13] 实验结束后,每只鼠根据体质量腹腔注射20%浓度的乌拉坦(7.5 ml/kg)将其麻醉,用生理盐水灌流,取下大鼠脑部,在冰上剥离出海马,冰浴研磨匀浆、离心取上清,采用丙二醛检测试剂盒(TBA比色法)及酶标比色法测定出样品吸光度(optical density, OD),计算出各组海马MDA含量。

1.3.6 统计分析 采用IBM SPSS Statistic 21.0软件进行数据的统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。其中旷场水平穿格次数及中央区停留时间与海马MDA含量主要采用单因素方差分析;光辐射热痛实验检测数据主要采用重复测量双因素方差分析。

2 结果

2.1 旷场实验 各组大鼠的轨迹示意图以及旷场穿格次数与中央区停留时间进行组间对比如图 1, 单因素分析显示 SD 组的旷场穿格次数及中央区停

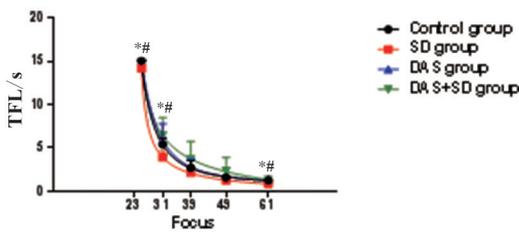
留时间 [(58. 67 ± 17. 81) 次, (1. 34 ± 1. 08) min] 多于 Control 组 [(43. 60 ± 8. 87) 次, (0. 37 ± 0. 45) min] ($P < 0. 05$); 而 DAS+SD 组各项指标 [(37. 25 ± 18. 093) 次, (0. 33 ± 0. 21) min] ($P < 0. 05$) 显著下降。



Control 组与 SD 组比较: * $P < 0. 05$; DAS+SD 组与 SD 组比较: # $P < 0. 05$; 穿格次数: $F_{\text{组间}} = 5. 348, P_{\text{组间}} < 0. 01$; 中央格停留时间: $F_{\text{组间}} = 5. 712, P_{\text{组间}} < 0. 01$ 。

图 1 各组大鼠的穿格次数(A)与中央格停留时间(B)的比较

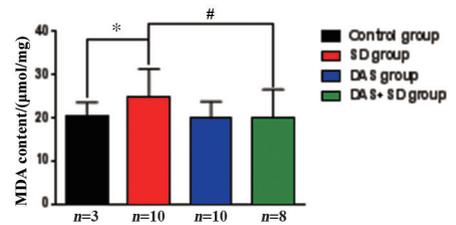
2.2 光辐射热痛实验 4 组大鼠的 TFL 均呈现随光刺激强度增强而缩短的时反应量-效关系 ($P < 0. 05$), 其中 SD 组大鼠的 TDRR 曲线较 Control 组左移 ($P < 0. 05$), DAS+SD 组较 SD 组右移 ($P < 0. 05$)。并在光强度 23、31、61 时 SD 组的 TFL 较 Control 组缩短 ($P < 0. 05$), DAS + SD 组较 SD 组延长 ($P < 0. 05$), 如图 2。



采用双曲线 TDRR 模型 $Y = cs + 1 / (x - a)s + b$ 进行曲线拟合, 显示 4 组大鼠光强与甩尾反射潜伏期的关系。Control 组, $n = 10$; SD 组, $n = 8$; DAS 组, $n = 9$; DAS + SD 组, $n = 9$; 双因素方差分析 (重复测量): $P < 0. 05$, 各组大鼠甩尾潜伏期随光照强度的变化; * $P < 0. 01$ (SD 组与 Control 组比较), # $P < 0. 01$ (SD 组与 DAS+SD 组比较); $F_{\text{光强度}} = 1936. 169, P_{\text{光强度}} < 0. 01$; $F_{\text{光强度} \times \text{组间}} = 2. 257, P_{\text{光强度} \times \text{组间}} < 0. 05$; $F_{\text{组间}} = 4. 852, P_{\text{组间}} < 0. 01$ 。

图 2 各组大鼠光强与甩尾反射潜伏期的关系

2.3 氧化应激指标生化检测 海马区 MDA 含量检测显示如图 3, SD 组大鼠 MDA 含量 [(23. 57 ± 5. 68) $\mu\text{mol}/\text{mg}$] 较 Control 组 [(18. 99 ± 2. 72) $\mu\text{mol}/\text{mg}$] 增加 ($P < 0. 05$), DAS + SD 组 [(18. 04 ± 5. 53) $\mu\text{mol}/\text{mg}$] 较 SD 组减少 ($P < 0. 05$)。



SD 组与 Control 组比较: * $P < 0. 05$; DAS+SD 组与 SD 组比较: # $P < 0. 05$; $F_{\text{组间}} = 3. 586, P_{\text{组间}} < 0. 05$ 。

图 3 各组大鼠 MDA 含量在脑组织中的比较

3 讨论

本实验过程中观察到 SD 组大鼠活动性明显提高, 出现易激惹、攻击行为, 最后呈现出精神萎靡等一般情况。通过自发探索性实验发现, SD 组大鼠穿格次数与中央格停留时间较 Control 组显著增加, 表现为 SD 组大鼠异常兴奋性与探索性行为增强, 与其他学者研究相一致^[15], 而 DAS+SD 组指标有所下降, 表现为 DAS 用药干预 SD 使大鼠异常兴奋性降低。通过痛觉检测实验, SD 组大鼠热辐射痛 TFL 较 Control 组显著下降, 表现为睡眠不足导致大鼠痛觉过敏, 与其他研究结论相一致^[16], DAS+SD 组大鼠的热辐射痛 TFL 较 SD 组升高, 与 Control 组相似, 表现为 DAS 干预可一定程度上改善 SD 大鼠的痛觉敏化。通过检测大鼠自发探索性及痛觉变化等与认知相关的实验, 显示 DAS 干预对 SD 大鼠认知功能损

害有改善作用。

SD 组大鼠海马区 MDA 含量较其他各组增多,提示 SD 大鼠海马区产生了一定程度的氧化应激,与其他研究相一致^[17],与此同时,本实验结果 DAS+SD 组 MDA 含量较 SD 组减少,提示 DAS 干预对 SD 大鼠海马区氧化应激损伤有缓解作用。综合以上,DAS 干预可降低 SD 大鼠氧化应激水平。

综上所述,本实验通过 DAS 预先干预 SD 大鼠并结合一系列认知相关实验及机制的研究,表明了 DAS 可能通过降低氧化应激水平从而改善 SD 产生的认知功能损害。但是目前对 DAS 的作用机制研究的并不是很清楚,本实验仅初步对 DAS 有一定的探索和发现,但仍未从药物作用的分子机制及其内在信号转导方面展开进一步的探索,且相关实验中提示 DAS 可能的作用通路 Nrf2/NQO1 通路^[12],是细胞内氧化应激的主要通路,可用于后期进行进一步的研究和探讨。

【参考文献】

[1] 刘艳骄,胡志安,陈芳,等. 睡眠剥夺及相关研究[J]. 世界睡眠医学杂志,2018,5(3):291-297.

[2] 李振. GABA 能药物干预对 REM 睡眠剥夺大鼠认知功能影响的实验研究[D]. 上海:第二军医大学,2008.

[3] 肖雁,赵忠新. 睡眠剥夺对免疫功能和内分泌系统的影响[J]. 人民军医,2006,49(11):657-658.

[4] TOBALDINI E,PECIS M,MONTANO N. Effects of acute and chronic sleep deprivation on cardiovascular regulation [J]. ArchItal Biol,2014,152(2-3):103-110.

[5] LIMA AM,DE BRUIN VM,RIOS ER,et al. Differential effects of paradoxical sleep deprivation on memory and oxidative stress[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2014,387(5):399-406.

[6] RAMANATHAN L,GULYANI S,NIENHUIS R,et al. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem[J]. Neuroreport,2002,13:1387-1390.

[7] WANG WENJUN,YANG LIUDI,LIU TIANLONG,et al. Corilagin ameliorates sleep deprivation-induced memory impairments by inhibiting NOX2 and activating Nrf2[J]. Brain Res Bull,2020,160:141-149.

[8] JOHNSON JA,JOHNSON DA,KRAFT AD,et al. The Nrf2-ARE pathway:an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration[J]. Ann N Y Acad Sci,2008,1147:61-69.

[9] NIKONOVA EV,NAIDOO N,ZHANG L,et al. Changes in components of energy regulation in mouse cortex with increases in wakefulness[J]. Sleep,2010,33:889-900.

[10] JOHNSON JA,JOHNSON DA,LEE JM,et al. The Nrf2-ARE pathway:a potential therapeutic target for neurodegenerative diseases [J]. Mol Biol Pharmacol Tissue Repair,2007,1302:143-153.

[11] HONG YS,HAM YA,CHOI JH. Effects of allyl sulfur compounds and garlic extract on the expression of Bcl-2, Bax, and p53 in non small cell lung cancer cell lines[J]. Exp Mol Med,2000,32(3):127-134.

[12] 何玉宏,王培欢,吴高义,等. 改良多平台法建立大鼠部分睡眠剥夺模型及其效果评价[J]. 实用医药杂志,2015,32(12):1107-1111.

[13] YANG DENGFA,SHEN YINGLING,WU CHANGWEI,et al. Sleep deprivation reduces the recovery of muscle injury induced by high-intensity exercise in a mouse model [J]. Life Sci, 2019, 235:116835.

[14] 余雪霏,张铭勋,方博文,等. 大鼠光辐射热尾尾试验的时反应量-效关系[J]. 皖南医学院学报,2014,33(2):176-180.

[15] 王博文,徐兆慧,杜勇,等. 不同方式的睡眠剥夺对大鼠学习记忆的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2014,35(2):213-217.

[16] ALEXANDRE C,LATREMOLIERE A,FERREIRA A,et al. 睡眠不足导致警觉性降低而增强小鼠痛觉过敏[J]. 中国疼痛医学杂志,2018,24(3):166-168.

[17] 丁琳,胡小波. 睡眠剥夺对机体的影响[J]. 微量元素与健康研究,2010,27(6):45-48.

长链非编码 RNA LUCAT1 对恶性黑色素瘤增殖的影响

丁伟¹,朱薇²,吕大伦¹,李敏¹,端木龙胜¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 烧伤整形科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 护理学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究长链非编码 RNA LUCAT1 在人恶性黑色素瘤细胞及组织中的表达及其对黑色素瘤细胞增殖的影响。**方法:**运用 qRT-PCR 技术对比检测人恶性黑色素瘤细胞 SK-MEL-1、A375 和正常黑色素细胞 HEMn-LP 中 LUCAT1 的表达情况;通过 siRNA 技术下调 LUCAT1 表达,运用细胞形态学及 MTT 实验探索 LUCAT1 对细胞生长能力的影响。利用 TCGA 数据库分析 LUCAT1 在恶性黑色素瘤和正常组织中的表达差异,并分析与 LUCAT1 表达呈正、负相关的基因情况。**结果:**恶性黑色素瘤组 LUCAT1 表达水平(0.232±0.371)高于对照组(0.156±0.133)($P<0.05$)。恶性细胞 SK-MEL-1、A375 表达量(2.700±0.580、2.460±0.177)较正常黑色素细胞 HEMn-LP(1.040±0.340)上升($P<0.05$)。SK-MEL-1 细胞中,siLUCAT1 组在 24 h 和 72 h 较 siNC 组 MTT 细胞增殖受到抑制($P<0.05$),而在 A375 细胞中,siLUCAT1 组在 24 h 和 48 h 较 siNC 组 MTT 细胞增殖受到抑制($P<0.05$)。**结论:**LUCAT1 在人黑色素瘤细胞和组织中均有显著表达,下调 LUCAT1 表达能抑制黑色素瘤细胞生长能力,LUCAT1 可能与黑色素瘤的恶性发展相关。

【关键词】长链非编码 RNA;肺癌相关转录本 1;恶性黑色素瘤;细胞增殖

【中图分类号】R 739.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.003

Effect of long non-coding RNA LUCAT1 on cell growth in malignant melanoma

DING Wei, ZHU Wei, LÜ Dalun, LI Min, DUANMU Longsheng

Department of Burn & Plastic Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the expression of long non-coding RNA LUCAT1 in human malignant melanoma cells and tissues and the effect on the proliferation of human melanoma cells. **Methods:** The LUCAT1 expression in human malignant melanoma cell SK-MEL-1, A375 and normal epidermal melanoma cell line HEMn-LP was detected by qRT-PCR, and the effect of LUCAT1 on cell proliferation was determined using siRNA technology and MTT assay. In addition, the TCGA database was used to analyze the expression difference of LUCAT1 in malignant melanoma and normal tissues, and the related genes that were positively and negatively related to the expression of LUCAT1 were analyzed. **Results:** LUCAT1 expression was significantly higher in malignant melanoma group (0.232±0.371) than in control group (0.156±0.133) ($P<0.05$), and the expression levels of malignant cells SK-MEL-1 and A375 (2.700±0.580, 2.460±0.177, respectively) were significantly higher than those of normal melanocytes HEMn-LP (1.040±0.340) ($P<0.05$). In SK-MEL-1 cells, MTT cell proliferation was significantly inhibited at 24 h and 72 h, respectively, in siLUCAT1 group compared to siNC group ($P<0.05$), whereas in A375 cells, the cell proliferation was notably inhibited in siLUCAT1 group at 24 h and 48 h, respectively ($P<0.05$). **Conclusion:** LUCAT1 is markedly expressed in human melanoma cells and tissues. Down-regulation of LUCAT1 expression can significantly inhibit the proliferation of melanoma cells, which suggests that LUCAT1 may be involved in the malignant development of melanoma.

【Key words】 long non-coding RNA; lung cancer associated transcript 1; malignant melanoma; cell growth

人恶性黑色素瘤,简称恶黑,是起源于皮肤黑色素细胞的恶性疾患,大约占皮肤所有恶性肿瘤的 10%^[1],恶性程度极高,我国晚期恶黑患者 5 年生存率仅为 24%~29%^[2]。本病病因及机制不完全清楚,与恶黑早期诊治相关的发病机制研究包括生物

标志物等近年来多有涉及,到目前为止,文献报道多种长链非编码 RNA (lncRNA, >200 bp) 与恶黑发病或肿瘤增殖相关^[3]。

肺癌相关转录本 1 (lung cancer associated transcript 1, LUCAT1) 位于 5 号染色体,2013 年首次在

基金项目:安徽省高校优秀青年人才支持项目(gxyq2018042);皖南医学院重点项目科研基金(WK2020ZF02)

收稿日期:2020-04-30

作者简介:丁伟(1981-),男,副主任医师,(电话)13956174927,(电子信箱)3055369855@qq.com。

非小细胞肺癌细胞中发现^[4],目前 LUCAT1 与恶黑之间的关系文献报道较少,本研究运用生物信息学方法验证 LUCAT1 在恶黑中的表达,通过 qRT-PCR 技术对比检测人恶黑细胞 SK-MEL-1、A375 和正常人表皮黑色素细胞 HEMn-LP 中 LUCAT1 的表达情况;并通过 siRNA 技术下调 LUCAT1 表达,运用细胞形态学及 MTT 实验探索 LUCAT1 对细胞生长能力的影响。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器 qRT-PCR 试剂盒购自大连 Takara 公司。RNA 抽取所用 Trizol 试剂盒购自上海碧云天生物科技公司。转染所用脂质体 2000 试剂盒购自 Invitrogen 公司。MTT 细胞增殖试剂盒购自上海科雅生物公司。高糖 DMEM 培养基、Opti-MEM 无血清培养基、胎牛血清均购自 Gibco 公司。酶标仪来自 Tecan infinite, 型号 M2009PR。Real time PCR 仪器为 Roche 公司 LightCycler 480。荧光显微镜为奥林巴斯公司 IX71。

1.2 细胞培养及转染 人恶黑细胞 SK-MEL-1、A375 以及正常人表皮黑色素细胞 HEMn-LP 来自中科院上海细胞库。SK-MEL-1 细胞最初提取自一位淋巴结转移性恶黑的 29 岁男性患者,低转移性 A375 细胞从一 54 岁女性皮肤恶黑分离获得,正常人表皮黑色素细胞 HEMn-LP 是从正常新生儿浅色素包皮组织分离获得的表皮黑素细胞。所用 DMEM 培养基含有 10% 胎牛血清(Gibco 公司),于 37℃ 5% CO₂ 的恒温培养箱中常规培养,传代使用胰蛋白酶消化,按照 1:4 的比例进行。siLUCAT1 和阴性对照 siRNA (siNC) 购自 Invitrogen 公司,转染操作按脂质体 2000 说明书进行,将 siLUCAT1 或 siNC 和脂质体分别溶于 Opti-MEM 无血清培养基中,混合后于 24 孔板中进行细胞转染。使用的 siLUCAT1 序列正义链 5'-CCCAUCAGAAGAUGUCAGAAGAUAA-3', 反义链 5'-UUAUCUUCUGACAUCUUCUGAUGGG-3'。

1.3 MTT 细胞增殖检测 将转染细胞培养至对数生长期后,以 2 × 10³ 个/孔密度铺于 96 孔板中,设置 6 个复孔,按说明书操作,每孔加入 10 mL MTT 试剂后,在培养箱中孵育 2 h,用荧光相差显微镜观察记录拍照细胞形态及密度,同时用酶标仪检测波长为 570 nm 吸光值。连续检测 5 d,每天同一时间进行检测,绘制细胞生长曲线,观察细胞生长繁殖能力。

1.4 qRT-PCR 采用 RNA 抽取试剂盒提取细胞总 RNA,并逆转录合成 cDNA,使用二步法进行 Real-Time PCR,并制作溶解曲线,扩增 LUCAT1 和内参

GAPDH 基因。引物序列:GAPDH 正向引物 5'-CATG-GCCTTCCGTGTTCCCTA-3';反向引物 5'-TGTCATCATAC-TTGGCAGGTTT-3',扩增产物片段长度为 309bp;LUCAT1 正向引物 5'-ACCAGCTGTCCCTCAGTGTCT-3', 反向引物 5'-AGGCCTTTATCCTCGGGTTGCCT-3'。基因表达量采用相对定量分析,即 2^{-ΔΔCt} 法 (ΔCt = 目的基因 Ct 值 - 内参基因 Ct 值; -ΔΔCt = NC 组 ΔCt 平均值 - 各样品 ΔCt 值)。

1.5 统计学方法 GDC TCGA Melanoma (SKCM) 数据下载于 UCSC Xena,并利用 R 软件(R 版本 3.6.1)进行数据分析和热图绘制。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 和 *t'* 检验;多组间比较采用单因素方差分析和重复测量的方差分析(LSD 法)。LUCAT1 与其他基因表达量进行 Pearson 相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 在恶黑组织中分析 LUCAT1 表达 TCGA(The Cancer Genome Atlas)中下载恶黑数据 GDC TCGA Melanoma (SKCM),进行差异表达分析,该数据采用 RNA-Seq 方法检测,数据中原始表达量进行 fpkm 变换,去除表达量为 0 的标本,共纳入 169 例原发或转移性肿瘤标本,55 例对照组标本(部分来源于正常血检)。如图 1 所示,恶黑组 LUCAT1 表达水平 (0.232 ± 0.371) 高于对照组 (0.156 ± 0.133),差异有统计学意义 (*t'* = -2.245, *P* < 0.05)。

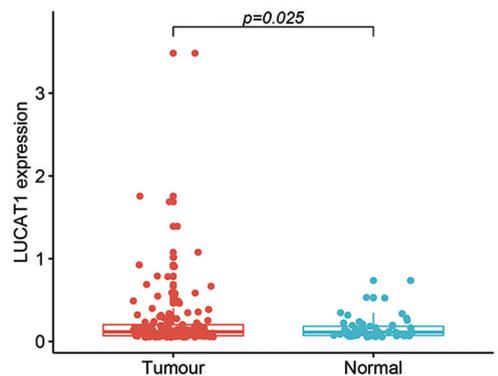


图 1 恶黑和正常组织 LUCAT1 表达量对比

为了进一步研究 LUCAT1 与其他基因的相互关系,本研究利用该 TCGA 数据,分析所有观测基因的表达量与 LUCAT1 之间的相关性 (Pearson 相关分析),按相关系数排序,分别选取与 LUCAT1 正相关和负相关基因各 25 个进行热图绘制。如图 2 所示,这可能对本研究后续分析 LUCAT1 与其他基因的相互作用寻找突破口。

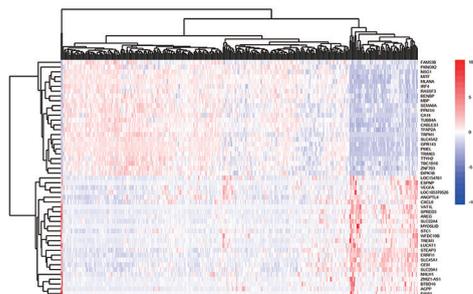
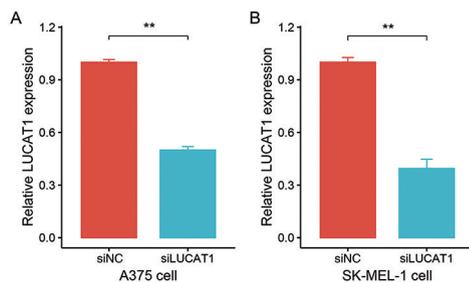


图2 热图显示与 LUCAT1 具有正、负相关的基因情况

2.2 恶黑细胞 SK-MEL-1、A375 以及人正常黑色素细胞 HEMn-LP 中 LUCAT1 的表达分析 为进一步验证 LUCAT1 在恶黑的表达情况,本研究用 qRT-PCR 分别检测了恶黑细胞和正常黑色素细胞中 LUCAT1 的表达,相对于正常黑色素细胞 HEMn-LP 的 LUCAT1 表达量(1.040±0.340),恶性细胞 SK-MEL-1、A375 表达量(2.700±0.580、2.460±0.177)上升($n=3, F=15.728, P=0.005$),提示 LUCAT1 可能和恶黑的恶性发展相关。

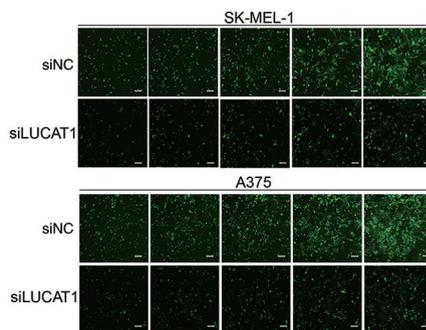
2.3 下调 LUCAT1 对 SK-MEL-1、A375 细胞生长的影响 为进一步验证 LUCAT1 对恶黑细胞生长的影响,本研究继续选取 SK-MEL-1、A375 两种恶性细胞,利用 siRNA 技术下调了 LUCAT1 的表达,并用 RT-PCR 验证了下调的效果,如图3所示。利用 GFP 标记的绿色荧光,从图4,可以直观地看到细胞生长在下调 LUCAT1 后受到了明显的抑制;并利用 MTT 细胞增殖实验进一步证实,SK-MEL-1 细胞中,siLUCAT1 组在 24 h 和 72 h 较 siNC 组 MTT 细胞增殖受

到抑制($P<0.05$),而在 A375 细胞中,siLUCAT1 组在 24 h 和 48 h 较 siNC 组 MTT 细胞增殖受到抑制($P<0.05$)(表1)。



siLUCAT1 组相对于 siNC 组在 SK-MEL-1 (A: 1.000 ± 0.026 vs. $0.500 \pm 0.035; n=3, t=19.863, P=0.000$) 和 A375 (B: 1.000 ± 0.046 vs. $0.395 \pm 0.090; n=3, t=10.282, P=0.009$), ** $P<0.01$ 。

图3 恶性黑色素瘤细胞 SK-MEL-1、A375 经 siLUCAT1 后 LUCAT1 表达检测



siLUCAT1 组相对于对照组,细胞生长受到抑制。

图4 GFP 荧光图像

表1 siLUCAT1 和 siNC 组在 SK-MEL-1 和 A375 中 MTT 细胞增殖试验比较

		0 h	24 h	48 h	72 h	96 h
SK-MEL-1	siNC	0.132±0.013	0.235±0.014	0.362±0.121	0.574±0.031	0.761±0.199
	siLUCAT1	0.112±0.023	0.177±0.015 *	0.201±0.066	0.295±0.039 **	0.485±0.091
$F_{\text{时间}}=54.393; P_{\text{时间}}=0.000; F_{\text{组别}}=10.528; P_{\text{组别}}=0.032; F_{\text{交互}}=4.965; P_{\text{交互}}=0.008$						
A375	siNC	0.368±0.017	0.587±0.022	0.637±0.025	0.740±0.031	0.802±0.035
	siLUCAT1	0.373±0.036	0.469±0.03 *	0.524±0.019 *	0.588±0.071	0.719±0.018
$F_{\text{时间}}=303.663; P_{\text{时间}}=0.000; F_{\text{组别}}=15.621; P_{\text{组别}}=0.017; F_{\text{交互}}=12.574; P_{\text{交互}}=0.000$						

注:与 siNC 组, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

3 讨论

近年来,靶向治疗在恶黑的治疗中取得了很大进步,针对 MAPK/ERK 信号通路分子的特异抑制剂得到临床应用,免疫治疗在恶黑治疗中同样占据非常重要的地位。但是这些治疗远没有达到治愈的目的,恶黑目前仍缺乏行之有效的靶点,也缺乏有效生物标志物判断预后及指导治疗。现有研究表明在恶黑中存在很多个 lncRNA 可能参与肿瘤细胞生长和

侵袭过程,如 MALAT1、Hotair、Bancr、Spry4-it1、Anril、Llme23 等多种 lncRNA^[3,5] 证实在恶黑中异常表达。

LUCAT1 最早发现于肺癌中,位于 5 号染色体,初步测序分析其转录本上具有 4 个外显子和 3 个内含子。LUCAT1 也被称为 SCAL1 (smoke and cancer associated lncRNA 1),在肺癌细胞上有明显表达升高,初步研究表明 LUCAT1 受 NRF2 调节介导呼吸

气道上皮细胞的基因表达调控和氧化应激过程^[4]。Sun 等进一步证实了 LUCAT1 通过 p21 和 p57 的表观遗传学抑制从而调控了肿瘤增殖和细胞周期^[6]。于贵林证实 LUCAT1 在胃癌肿瘤细胞中过表达,并与静脉侵犯和癌肿迁移均存在相关性,进一步的研究发现可能与上调 FPR2 表达有关^[7]。另外,相继发现在结直肠癌^[8]、食管癌^[9]、胶质瘤^[10]、肾细胞癌^[11]、肝癌^[12]、乳腺癌^[13]、宫颈癌^[14]中都观察到相似的结果,LUCAT1 的表达均高于相邻的非肿瘤性正常组织,通过下调 LUCAT1 后可以显著抑制肿瘤的生长侵袭,提示 LUCAT1 作为促癌基因在很多恶性肿瘤中起到了促增殖作用,但在不同肿瘤中其具体的促癌机制不甚相同,其具体的调控机制仍需要进一步探讨。目前文献有关 LUCAT1 在恶黑中的研究不多,其在恶黑中生长和增殖的生物学作用和调控机制仍不清楚。

本研究通过 TCGA 数据库检测了恶黑组织 LUCAT1 表达高于正常对照组,并通过相关分析方法确立了与之正相关和负相关的基因,这可能是 LUCAT1 促进肿瘤增殖的调控路径中的重要分子,值得进一步研究。本研究运用 qRT-PCR 技术进一步发现在恶黑细胞 SK-MEL-1、A375 中相对于正常黑色素细胞呈明显高表达状态,利用 MTT 检测结果表明抑制 LUCAT1 表达后细胞生长得到抑制,这些数据均表明 LUCAT1 与恶黑的发展可能密切相关。

综上所述,LUCAT1 可能上调恶黑细胞的活性,促进肿瘤的生长,但其具体的分子生物学机制如下游的靶分子仍需要进一步研究深入探讨,为恶黑的精准治疗提供依据。

【参考文献】

[1] GARBE C, AMARAL T, PERIS K, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 4(2):76-77.

[2] CHINA NHCOTPSRO. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of melanoma 2018(English version)[J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2019, 12(3):83-85.

[3] YU X, ZHENG H, TSE G, *et al.* Long non-coding RNAs in melanoma[J]. *Cell Proliferation*, 2018, 51(4):12-13.

[4] THAI P, STATT S, CHEN CH, *et al.* Characterization of a novel long noncoding RNA SCAL1 induced by cigarette smoke and elevated in lung cancer cell lines[J]. *American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology*, 2013, 49(2):15-16.

[5] SUN L, SUN P, ZHOU QY, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 promotes uveal melanoma cell growth and invasion by silencing of miR-140[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8(9):39-46.

[6] SUN Y, JIN SD, ZHU Q, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 is associated with poor prognosis in human non-small lung cancer and regulates cell proliferation via epigenetically repressing p21 and p57 expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17):29-31.

[7] 于贵林. 长链非编码 RNA lucat1 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(4):607-609.

[8] ZHOU Q, HOU Z, ZUO S, *et al.* LUCAT1 promotes colorectal cancer tumorigenesis by targeting the ribosomal protein L40-MDM2-p53 pathway through binding with UBA52[J]. *Cancer Science*, 2019, 11(4):94-95.

[9] YOON JH, YOU BH, PARK CH, *et al.* The long noncoding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by controlling ubiquitination and stability of DNA methyltransferase in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Letters*, 2018, 4(7):47-50.

[10] GAO YS, LIU XZ, ZHANG YG, *et al.* Knockdown of long noncoding RNA LUCAT1 inhibits cell viability and invasion by regulating in Glioma[J]. *Oncology Research*, 2018, 26(2):7-13.

[11] ZHENG Z, ZHAO F, ZHU D, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in clear cell renal cell carcinoma through AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 48(3):891-904.

[12] WANG X, GUO S, ZHAO R, *et al.* STAT3-activated long non-coding RNA lung cancer associated transcript 1 drives cell proliferation, migration, and invasion in hepatoblastoma through regulation of the miR-301b/STAT3 axis[J]. *Human Gene Therapy*, 2019, 30(6):2-3.

[13] ZHENG A, SONG X, ZHANG L, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1/miR-5582-3p/TCF7L2 axis regulates breast cancer stemness via beta-catenin pathway[J]. *Journal of Experimental Clinical Cancer Research*, 2019, 38(11):305.

[14] TING Y, SHENGNAN X. Study of the biological function of LncRNA LUCAT1 on cervical cancer cells by targeting miR-199b-5p[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 2(3):22.

及己根、茎、叶醇提取物诱导肺毒性的比较研究

杜云艳¹,孙淑萍^{2,3},杨梅²,董婷玉²,吴成华²,朱恩泽¹

(皖南医学院 1. 研究生学院;2. 药学院;3. 天然日化研究所,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探究及己根、茎、叶醇提取物诱导大鼠肺损伤的程度及机制。**方法:**将SD大鼠随机等分为正常(KB)组、根醇提取物(GC)组、茎醇提取物(JC)组和叶醇提取物(YC)组。计算大鼠体质量变化率和肺脏指数;观察肺组织病理学变化;检测肺组织中过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、谷胱甘肽(GSH)含量和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)阳性表达率及血红素氧化酶1(HO-1)蛋白表达水平。**结果:**第15天JC、YC组大鼠体质量增长率较GC组低,且大鼠肺表面出血点较明显。镜下见JC和YC组肺组织较GC组有大量炎细胞浸润、脂肪变态反应及淀粉样变性,且YC组肺间质实质化。与KB和GC组相比,MDA水平、ICAM-1阳性表达的升高和GSH、SOD、CAT水平及HO-1蛋白表达的降低仅在JC和YC组表现明显的统计学意义,且YC组更明显。**结论:**及己JC、YC提取物能通过氧化应激诱导较严重的大鼠肺损伤;其根醇提取物毒性较小,可作为新型抗炎药物进一步研究。

【关键词】及己;肺毒性;细胞间黏附分子-1;血红素氧化酶1;氧化应激

【中图分类号】R 285.5;R 331.141 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.004

Comparative study on pulmonary toxicity induced by the ethanol extracts of root, stem and leaf from *Chloranthus serratus*

DU Yunyan, SUN Shuping, YANG Mei, DONG Tingyu, WU Chenghua, ZHU Enze

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the pulmonary toxicity and mechanisms induced by ethanol extracts of *Chloranthus serratus* (*C. serratus*) from its roots, stems and leaves. **Methods:** Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into groups of blank (KB), root ethanol extract (GC), stem ethanol extract (JC) and leaf ethanol extract (YC). The body weight of the rats and the lung index were calculated, and the pathological changes of lung tissues were observed. The contents were measured on catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), total superoxide dismutase (T-SOD) and glutathione (GSH), positive expression rate of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and heme oxygenase-1 (HO-1) protein expression level in the lung tissues. **Results:** The growth rate was lower in rats in JC and YC groups than in those in GC group, and the bleeding points were more obvious on the lung surface of the rats. Microscopical examination revealed greater inflammatory cell infiltration, adipose allergy and amyloidosis in the lung tissues of the rats from JC and YC groups and materialized pulmonary tissues in rats in YC group. Increased MDA level, positive ICAM-1 expression and decreased levels of GSH, SOD, CAT and HO-1 protein expression had significant statistical significances in the JC and YC groups, and the significance was more evident in YC group. **Conclusion:** YC and JC extracts can induce severe pulmonary toxicity to rats through oxidative stress, and GC extract has the lowest toxicity and can be used as a new anti-inflammatory medicine by further verification.

【Key words】 *Chloranthus Serratus*; pulmonary toxicity; intercellular adhesion molecule-1; heme-oxygenase-1; oxidative stress

及己(*Chloranthus serratus* Roem. et Schalt.)为金粟兰科金粟兰属植物,产于安徽、浙江、云南等省,常以根或全草入药。《浙江民间常用草药》记载:及

己能杀菌消炎、活络舒筋,主要用于治疗跌伤、扭伤、骨折等。研究表明及己水分离部位能剂量依赖性地抑制脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症反

基金项目:安徽省教育厅高校自然科学研究项目(KJ2013B310);安徽省卫生和计划生育委员会中医药课题(2016zy95);皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2014Z03)

收稿日期:2020-06-25

作者简介:杜云艳(1996-),女,2018级硕士研究生,(电话)18895326373,(电子信箱)2107696369@qq.com;

孙淑萍,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)sun5587001@163.com,通信作者。

应^[1],其根醇提取物还能缓解弗氏佐剂诱导的大鼠关节炎炎症^[2]。但过量使用及己可出现中毒,甚至导致死亡。中毒者表现为两肺淤血、水肿,肺毛细血管扩张等^[3]。多项指征均表明及己可引起肺损伤,但这种损伤在及己的根、茎、叶提取物中的差异未见报道,且其毒性机制尚不明确。调查发现及己在民间和临床应用中有水煎和酒浸两种方式,市售成方制剂“三七药酒”中含有及己药材,属酒浸方式。因此,本研究通过观察及己根、茎、叶醇提取物诱导的肺毒性大小并探讨相关机制,以筛选毒性较小的用药部位,为临床上安全合理使用及己提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 药物 及己(*Chloranthus serratus* Roem. et Schalt.)为金粟兰科金粟兰属植物,采于安徽黄山,由皖南医学院朱建华教授根据《中药大辞典》鉴定为真品。分离出及己的根、茎和叶,粉碎成粗粉并保存。

取及己根粗粉,用12倍量的75%乙醇浸泡0.5 h后分别用不同体积分量的乙醇回流提取3次(12倍量的75%乙醇回流提取1.5 h,10倍、8倍量的75%乙醇分别回流提取1 h),将3次滤液合并,减压浓缩、真空干燥、粉碎,得及己根醇(GC)提取物。同法制备及己茎醇(JC)、叶醇(YC)提取物,于室温保存。醇提取物得率(%)=醇提取物重量/粗粉重量×100%。

1.1.2 动物 将鼠龄6周,体质量为(200±10)g的Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠[购自山东省实验动物中心,SCXK(鲁)2014-0007]饲养在通风良好、温度(23±2)℃、相对湿度50%~60%的可控条件下适应性喂养1周,期间自由摄入饲料与饮用水。

1.1.3 试剂 丙二醛(MDA,20190613)、谷胱甘肽(GSH,20190615)、总超氧化物歧化酶(T-SOD,20190616)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;BeyoECL plus 化学发光试剂盒(030519190603,上海碧云天生物技术有限公司);Mouse Anti-β-Actin(66240-1-Ig)、Goat Anti-Mouse IgG(BST12F21C50)、Rabbit Anti-HO-1(ZP1039BP39)、Goat Anti-Rabbit IgG(BST12L05A54)、免疫组化三步法试剂盒(12H25C)购自武汉博士德生物工程有限公司;0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na,20180122)购自天津市百世化工有限公司等。

1.1.4 仪器 CKX3OLYMPUS显微镜(昆山诺普森实验室用品科技有限公司);全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技有限公司);伯乐电泳仪(Bio-

Rad)(上海启步生物科技有限公司);Amersham Imager600超灵敏多功能成像仪(General Electric Company)等。

1.2 急性毒性实验 GC、JC和YC组大鼠分别以剂量为41.4、32.2、11.6 g/kg的对应组醇提取物灌胃。如果未出现死亡,则各组另选两只大鼠给予上述剂量的GC、JC或YC,在48 h内观察大鼠的大体情况变化和死亡率。

1.3 分组及用药 将32只SD雄性大鼠随机均分为正常(KB)组、GC组、JC组和YC组。根据预实验结果和种属间等效剂量折算表^[4],大鼠日给醇提取物量(g/kg)=3×0.018×5×不同部位醇提取物得率(GC、JC、YC得率分别为15.35%、11.90%、4.31%)×50,即GC、JC、YC的日给药量分别为2.07、1.61、0.58 g/kg。各提取物组大鼠分别用0.5% CMC-Na溶液配制的相应醇提取物的混悬液灌胃,KB组大鼠用等量0.5% CMC-Na溶液灌胃,每日1次,连续灌胃14 d。

1.4 大鼠一般状态观察及脏器指数计算 给药期间每日观察大鼠一般状况(饮食、饮水、活动、皮毛色泽变化等),每隔两天称重大鼠,计算体质量变化率。体质量变化率=(测量体质量-原体质量)/原体质量×100%。末次给药1天后,腹腔注射剂量为0.5 mL/100 g的20%乌拉坦溶液麻醉大鼠,并处死大鼠,分离肺组织,称其质量,计算脏器指数,并保存于-80℃,备用。脏器重量与体质量之比的百分数为脏器指数。

1.5 HE染色法检测肺组织病理学变化 取适量肺组织固定在10%甲醛溶液中,脱水后石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色后,由不了解本实验的两名病理学专家从以下3项病理学改变观察各组大鼠肺组织的病理变化,并评分^[5]:①肺毛细血管及肺内出血;②炎性细胞集聚、浸润;③肺泡壁增厚。每项4个评分:0分=无损伤;1分=损伤达观察视野25%;2分=损伤达观察视野50%;3分=损伤达观察视野75%;4分=整个视野弥漫性肺损伤,根据各项评分之和评定病理损伤程度。

1.6 大鼠肺匀浆相关指标检测 取适量肺组织称重,放入匀浆器中,并将组织质量(g)和生理盐水(mL)按1:9的比例,在冰水浴中匀浆,将匀浆液在4℃、2 500 r/min条件下离心20 min,取上清液,分别按照CAT、T-SOD、GSH、MDA试剂盒说明书测定4个指标的含量。

1.7 免疫组化法检测大鼠肺组织中ICAM-1的表达 按照规定步骤制作切片,脱蜡,依次在100%、

95%、85%、75%和50%的酒精中梯度复水。将切片置于纯水中一定时间,灭活、抗原热修复、封闭,与一抗(ICAM-1)孵育过夜、二抗孵育1h,用SABC试剂处理30min后滴加DBA显色剂,进行苏木素复染,在显微镜下观察染色程度并拍照,用Image J软件统计阳性表达百分率。

1.8 Western blotting 检测大鼠肺组织 HO-1 的表达

在冰水浴中用裂解液(RIPA:PMSF=100:1)将适量肺组织研磨至匀浆状,并在4℃、12 000 r/min条件下离心20min。取上清液,加入5×上样缓冲液,煮沸10min使蛋白变性,通过SDS-PAGE分离蛋白并转移到NC膜上。将NC膜用5%脱脂奶封闭2h,孵育一抗HO-1(1:200)过夜,室温孵育二抗β-actin(1:400)1h,滴入ECL显影液曝光后用Image J软件读取灰度值,进行统计分析。

1.9 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数间比较使用单因素方差分析,多组间两两比较使用LSD法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性毒性实验分析 在口服剂量高达41.4、32.2和11.6g/kg时,及已GC、JC和YC未引起大鼠死亡。由此发现GC、JC和YC的LD₅₀分别高于41.4、32.2和11.6g/kg。因此,选择GC 2.07g/kg、JC 1.61g/kg和YC 0.58g/kg作为评估及已不同部位醇提取物诱导大鼠肺损伤的剂量。

2.2 对大鼠一般体征的影响 各组大鼠均存活,无死亡现象。其中,KB组大鼠活动、饮食和排泄均正常,皮毛光泽。GC组大鼠活动状态较好,其皮毛光泽度以及饮水、饮食量也较为正常。JC组大鼠皮毛失去光泽,手感粗糙,且其活动,饮水、饮食量较KB和GC组均减少。YC组大鼠活动度差,嗜睡,脱毛,饮食消耗量和以上几组相比减少。

2.3 对大鼠体质量的影响 给药期间KB组大鼠体质量正常增长,GC组体质量增长速度较快,其次是JC和YC组。从第3天到第13天,各组大鼠体质量变化差异无统计学意义($P > 0.05$);而在第15天,JC和YC组大鼠的体质量变化相比于KB和GC组均降低($P < 0.01$),见表1。

表1 各组大鼠体质量变化情况($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	第3天	第5天	第7天	第9天	第11天	第13天	第15天
KB	4.98±2.52	8.33±2.69	12.88±2.30	16.59±3.04	20.32±2.22	23.56±3.43	31.32±1.59
GC	4.05±0.81	8.85±0.88	11.92±0.66	17.03±0.18	22.36±3.29	24.83±1.41	29.34±0.86
JC	5.88±1.22	7.89±0.54	11.56±1.61	14.70±1.27	17.30±0.45	19.12±1.52	18.97±1.71 * ** #
YC	5.83±1.27	9.59±2.86	14.36±1.72	16.15±0.85	19.07±1.77	21.60±2.12	22.61±1.86 * ** #
F	0.880	0.391	1.666	0.944	2.857	3.607	41.284
P	0.491	0.763	0.250	0.463	0.105	0.065	0.000

注:与KB组相比,*表示 $P < 0.05$,**表示 $P < 0.01$;与GC组相比,#表示 $P < 0.05$,##表示 $P < 0.01$ 。

2.4 对大鼠肺大体形态的影响 肉眼可见KB组肺为淡粉红色,表面较光滑,无其他异常;GC组肺表面有少量出血点;YC组、JC组出血点较明显,表面较粗糙,脏器呈深红色,且YC组出血点更多,如图1。

2.5 对大鼠肺指数的影响 与KB组相比,GC、JC及YC组肺指数均降低,但差异无统计学意义($F = 3.407, P = 0.074$),见图2。

2.6 对大鼠肺组织形态学的影响 HE染色结果显示KB组大鼠肺泡结构完整且清晰可见。GC组肺泡结构清晰完整,有少量炎细胞浸润、肺泡及间质内轻微出血。JC和YC组可见大量炎细胞浸润、肺水肿及淀粉样变性,壁间质、细支气管壁明显增厚,YC组甚至出现纤维排列紊乱,细胞质间隙出血等。病理学评分中JC、YC组肺组织病理评分较GC组均升高($P < 0.05$),且YC组更明显,见图3、表2。

2.7 对大鼠肺匀浆指标MDA、GSH、SOD和CAT含

量的影响 与空白组相比,GC组各指标含量变化差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与KB和GC组相比,JC和YC组MDA含量均升高($F_A = 16.157, P < 0.01$);GSH含量均降低($F_B = 5.348, P < 0.05$)。与KB和GC组相比,JC和YC组SOD和CAT含量均降低($F_C = 16.262, F_D = 16.576, P < 0.01$)。除此之外,YC组SOD和CAT的含量较GC组也降低($P < 0.01$),见图4。

2.8 对肺组织中ICAM-1表达的影响 与KB组相比,GC组ICAM-1阳性表达率的升高无统计学意义($P > 0.05$),而JC和YC组ICAM-1阳性表达率升高($P < 0.05$)。与GC组相比,JC、YC组大鼠肺组织中ICAM-1阳性表达均升高($P < 0.05$),但YC组更明显,见图5。

2.9 对肺组织中HO-1蛋白表达的影响 与KB组相比,GC组大鼠肺组织内HO-1蛋白表达升高,但

差异无统计学意义($P>0.05$);JC 和 YC 组 HO-1 蛋白表达均下降($P<0.05$),且其下降幅度较 GC 组有统计学意义($P<0.05$),如图 6。

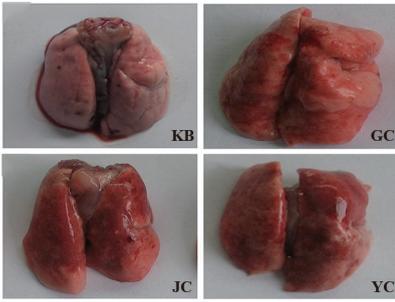


图 1 各组大鼠肺大体形态

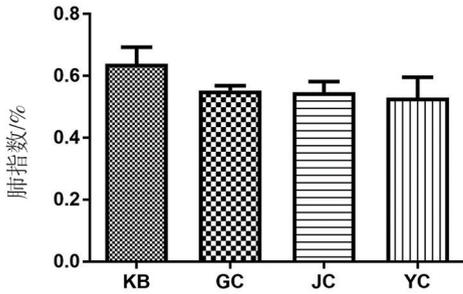


图 2 各组大鼠肺指数的变化($\bar{x}\pm s, n=3$)

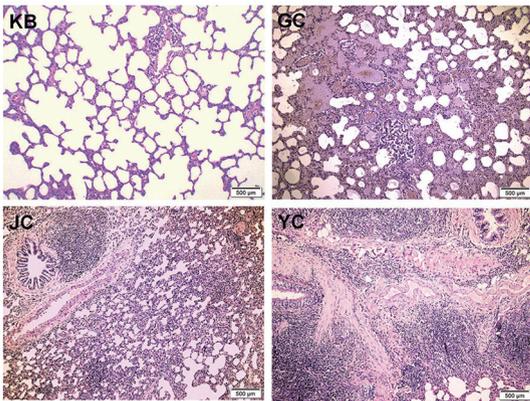
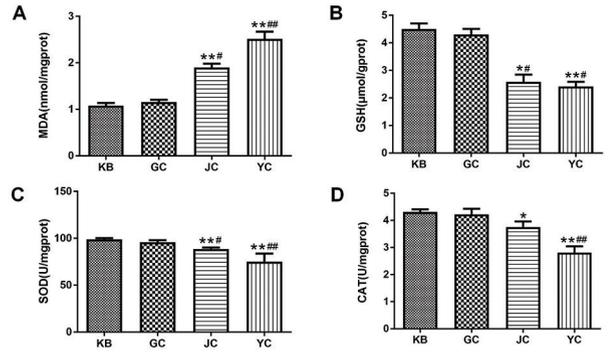


图 3 各组大鼠肺组织形态学的变化(KB×200,GC、JC、YC×100)

表 2 各组大鼠肺组织病理学评分($\bar{x}\pm s, n=3$)

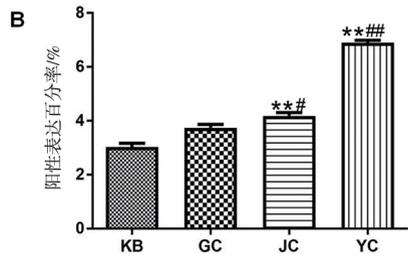
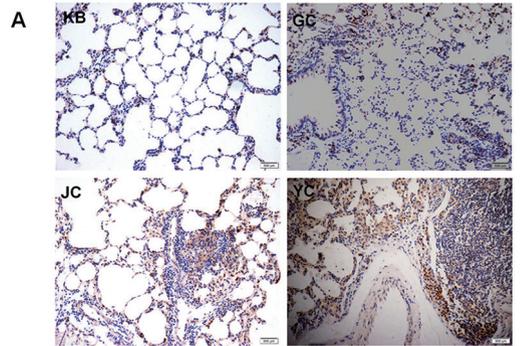
组别	肺组织病理学评分/分
KB	0.33±0.58
GC	1.33±1.15
JC	4.00±1.00 ** #
YC	7.00±1.73 * * #
F	19.510
P	0.000

注:与 KB 组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$;与 GC 组相比,#表示 $P<0.05$,##表示 $P<0.01$ 。



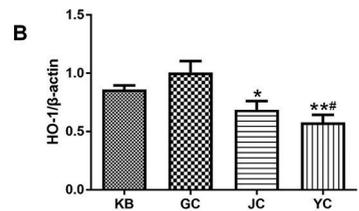
与 KB 组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$;与 GC 组相比,#表示 $P<0.05$,##表示 $P<0.01$ 。

图 4 各组大鼠肺匀浆指标变化情况($\bar{x}\pm s, n=3$)



与 KB 组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$;与 GC 组相比,#表示 $P<0.05$,##表示 $P<0.01$ 。

图 5 各组大鼠肺组织 ICAM-1 阳性表达情况($\bar{x}\pm s, n=3; F=105.331, P=0.000$)



与 KB 组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$;与 GC 组相比,#表示 $P<0.05$,##表示 $P<0.01$ 。

图 6 各组大鼠肺组织中 HO-1 蛋白的表达($\bar{x}\pm s, n=3; F=20.732, P=0.000$)

3 讨论

体质量变化率和器官指数是评估药物毒性的基本指标。通常各脏器指数数值相对恒定,但其可因脏器萎缩而降低,充血或增生而升高^[6]。在本实验中,JC 和 YC 组大鼠活动减少,体质量增长缓慢,且肺指数下降较明显,提示 JC 和 YC 对大鼠的健康产生了一定的影响。结合病理组织学结果,进一步表明及已 JC 和 YC 可明显诱导雄性大鼠的肺病理学损伤。

氧化应激损伤是细胞或组织损伤的重要途径之一,由氧化/抗氧化平衡稳态被打破造成^[7]。MDA 是脂质氧化损伤指标的最佳“生物标志物”^[8]。GSH 为一种能抵抗氧化应激损伤的细胞保护剂和抗氧化剂^[9],其体内含量的变化可反映机体清除自由基和抗脂质过氧化损伤的能力^[10]。机体内的保护酶 CAT 及 SOD 含量也可作为判断组织是否受损的指标。SOD 能有效清除体内的 O²⁻,其含量降低,则细胞清除自由基的水平降低,造成氧化应激损伤^[11]。本研究中 JC 和 YC 能增加大鼠肺匀浆 MDA 水平,降低 SOD、GSH 和 CAT 水平,但 GC 对 4 个指标的变化均不明显,这在一定程度上佐证了及已 JC、YC 具有肺毒性的观点,以 YC 最为突出。

ICAM-1 能辅助白细胞到达炎症部位,从而调整免疫防御系统。在有肺部炎症的肺组织中 ICAM-1 含量会明显增加。因此,ICAM-1 水平的高低是指示肺组织是否受损的重要指标之一^[12]。在本研究中,与肺匀浆各指标结果相一致,JC、YC 组大鼠肺组织中 ICAM-1 阳性表达水平升高,而 GC 组变化幅度较小,这表明 YC、JC 组大鼠肺组织均严重受损,且 YC 组损伤更严重。

HO-1 为保护性蛋白,但长时间的毒物刺激会使其水平降低^[13]。本实验中,GC 组 HO-1 表达水平略微上升,可能是由于 GC 组具有较好的抗炎效果^[1-2],JC、YC 组均明显降低,说明 JC、YC 均能引起氧化应激损伤,且 YC 诱导的损伤更明显。

综上所述,及已 YC、JC 可能通过氧化应激引起较严重的大鼠肺损伤,而 GC 引起的肺损伤不明显,说明及已根是较好的药用部位。今后我们会对肺损伤的具体机制和根部药用部位作进一步的研究,进而为及已在临床的广泛应用提供基础,大大降低及已用药中毒的可能性。

(致谢:感谢皖南医学院病理学教研室黄小梅副教

授和芜湖市第五人民医院副主任医师李胜利老师对实验中病理评分的指导。)

【参考文献】

- [1] SUN SP, DU YY, YIN CL, *et al.* Water-separated part of *Chloranthus serratus* alleviates lipopolysaccharide induced RAW264.7 cell injury mainly by regulating the MAPK and Nrf2/HO-1 inflammatory pathways [J]. *BMC Complem Altern M*, 2019, 19 (1): 343-355.
- [2] SUN SP, LI SL, DU YY, *et al.* Anti-inflammatory effects of the root, stem and leaf extracts of *Chloranthus serratus* on adjuvant-induced arthritis in rats [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58 (1): 528-537.
- [3] 张毓镨, 马世明, 陈德良, 等. 及已中毒鉴定 1 例 [J]. *中国法医学杂志*, 2010, 25 (2): 133-133.
- [4] 魏伟, 吴希美, 李元建. *药理实验方法学* [M]. 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1698.
- [5] 武丽娜. P38MAPK 和 ERK1/2 信号通路在内毒 TITLE 素性休克诱发急性肺损伤大鼠肺组织 HO-1 表达过程中的作用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [6] 孙淑萍. 及已不同部位提取物毒性、体内外抗炎活性的比较分析及其分子机制研究 [D]. 芜湖: 安徽师范大学, 2019.
- [7] HASANEIN P, KAZEMIANMAHTAJ A, KHODADADI I. Bioactive peptide carnosin protects against lead acetate-induced hepatotoxicity by abrogation of oxidative stress in rats [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54 (8): 1458-1464.
- [8] KAEIDI A, HAJIALIZADEH Z, JAHANDARI F, *et al.* Leptin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in hyperglycemic condition [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33 (1): 75-83.
- [9] LI A, LIU Y, ZHU X, *et al.* Methylallyl sulfone attenuates inflammation, oxidative stress and Lung injury induced by cigarette smoke extract in mice and RAW264.7 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 369-374.
- [10] WATANABE J, YAMADA M, NIIBE K, *et al.* Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with N-acetyl-L-cysteine enhances bone regeneration via reinforced resistance to oxidative stress [J]. *Biomaterials*, 2018, 185: 25-38.
- [11] ALI S, KHAN MR, SHAH SA, *et al.* Protective aptitude of *Periploca hydaspidis* Falc against CCl₄ induced hepatotoxicity in experimental rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1117-1132.
- [12] GHEBREMARIAM YT, COOKE JP, GERHART W, *et al.* Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2015, 13 (1): 249-269.
- [13] SHI J, YU J, ZHANG Y, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated HO-1/CO represses Fis1 levels and alleviates lipopolysaccharide-induced oxidative injury in alveolar macrophages [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16 (3): 2735-2742.

基于 UPLC 特征图谱和 QAMS 对怀牛膝药材质量控制的应用研究

康 浩^{1a}, 孙亮亮^{1a}, 姚应水^{1b,2}

(1. 安徽中医药高等专科学校 a. 药物化学与药物分析教研室; b. 医疗系, 安徽 芜湖 241003; 2. 皖南医学院 公共卫生学院 慢性病防制研究所, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:建立中药材怀牛膝成分的超高效液相(UPLC)特征图谱和一测多评法(QAMS)的实验方法,对其质量控制与评价进行研究。**方法:**以怀牛膝药材为研究对象,用β-蜕皮甾酮作为内参物,采用 Waters BEH C₁₈(1.7 μm, 2.1 mm×100 mm)色谱柱,在柱温 30°C,流速 0.2 mL/min,检测波长 250 nm 条件下,以乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B)混合溶液进行梯度洗脱,建立 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮与 β-蜕皮甾酮的 RCF,并计算含量;同时以 ESM 法测定 10 批怀牛膝药材中 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮、β-蜕皮甾酮 3 种成分的含量,比较 QAMS 法计算值与 ESM 法实测值的差异。**结果:**完成了怀牛膝多指标 UPLC 特征图谱的建立,并标定了 12 个共有峰,指认了其中的 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮和 β-蜕皮甾酮 3 个特征峰,10 批样品特征图谱与对照特征图谱的相似度>0.920;建立的 QAMS 法计算的含量值与 EMS 法实测值之间差异无统计学意义,RCF 的重现性良好。**结论:**本实验研究建立的怀牛膝药材 UPLC-QAMS 法对怀牛膝药材中的 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮、β-蜕皮甾酮 3 种成分可进行有效的定性与定量测定,该方法科学有效、简便省时、结果可靠。

【关键词】特征图谱;一测多评;怀牛膝;质量控制

【中图分类号】R 284.1;R 285.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.005

Study on quality control of *Achyranthes bidentata* Bl. based on UPLC and QAMS

KANG Hao, SUN Liangliang, YAO Yingshui

Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Wuhu 241003, China

【Abstract】Objective: To establish the characteristic atlas for *Achyranthes bidentata* Bl. based on ultra-performance liquid chromatography (UPLC) fingerprint and quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS) technique, and evaluate the value of this technique in quality control of *Achyranthes bidentata* Bl. extraction. **Methods:** *Achyranthes bidentata* Bl. was used as the research material, and β-ecdysterone as internal reference. Waters BEH C₁₈(1.7 μm, 2.1 mm × 100 mm) column, by which temperature was set at 30°C, with flow rate being at 0.2 ml · min⁻¹ and detection wavelength being at 250 nm, was used to elute *Achyranthes bidentata* Bl using acetonitrile (A)-0.1% formic acid water (B) mixture solution in gradient fashion, and relative correction factor (RCF) for 5-hydroxymethylfurfural, calicosterone and β-ecdysterone was established. The contents of 5-hydroxymethylfurfural, calicosterone and β-ecdysterone in 10 batches of *Achyranthes bidentata* Bl. were determined by ESM method, and the differences between the calculated values by QAMS and those measured by ESM were compared. **Results:** The characteristic atlas of *Achyranthes bidentata* Bl. was established based on multi index UPLC, with 12 common peaks demarcated. Three characteristic peaks of 5-hydroxymethylfurfural, calicosterone and β-ecdysterone were identified from the common peaks. The similarity between the characteristic atlas of 10 batches of samples and that of control was more than 0.920. There was no significant difference between the content value calculated by QAMS and the measured value by EMS method. Better reproducibility of RCF was observed. **Conclusion:** The UPLC-QAMS method can be used for the qualitative and quantitative determination of 5-hydroxymethylfurfural, calicosterone and β-ecdysterone in *Achyranthes bidentata* Bl., and this technique is scientific, effective, simple, time-saving and reliable.

【Key words】 fingerprint; quantitative analysis of multi-components by single marker; *Achyranthes bidentata* Bl.; quality control

怀牛膝主产于河南焦作境内,是临床上常用的“四大怀药”之一^[1],属苋科植物牛膝(*Achyranthes*

bidentata Bl.),药用其干燥根,具有逐瘀通经、补肝肾、强筋骨、利尿通淋、引血下行的功效^[2],研究表

基金项目:安徽省第五批“特支计划”创新领军人才(T000516);安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2017A683)

收稿日期:2020-08-22

作者简介:康 浩(1983-),男,讲师,(电话)0553-4836162,(电子信箱)kanghao@ahzyygz.edu.cn;

姚应水,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)yingshuiyao@163.com,通信作者。

明上述功效与其含有的多种活性成分杯苋甾酮、β-蜕皮甾酮及齐墩果酸型三萜皂苷等有关^[3]。

目前对怀牛膝质量控制评价的研究方法主要有两大类:一类^[4-5]是利用特征图谱法对其化学成分整体模糊信息的反映,另一类^[6-8]是对其活性成分含量的精确测定。因怀牛膝活性成分较多,相关对照品难以制备,且制备成本较高等因素影响,2020版《中华人民共和国药典》只收录了易制备对照品的活性成分β-蜕皮甾酮含量测定^[2]来评价其质量,但并不能全面科学地进行控制与评价。一测多评法(quantitative analysis of multi-components by single-marker, QAMS)是指以样品中某一典型组分为内标,建立该组分与其他组分之间的相对校正因子(relative correction factor, RCF),通过 RCF 计算其他组分的含量,适用于对照品难得或制备成本高或不稳定的情况下同类多成分的同时测定^[9-10]。如将超高效液相(ultra performance liquid chromatography, UPLC)特征图谱和 QAMS 相结合,优势互补,能为更全面科学的评价中药材怀牛膝的质量提供技术支持^[9,11]。

本实验研究建立的基于 UPLC 特征图谱和 QAMS 相结合的方法,对怀牛膝中 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮和 β-蜕皮甾酮 3 种成分进行标定的同时还能对其进行含量测定,实现了采用易制备的 β-蜕皮甾酮一个对照品即能完成其他多个成分的含量测定,为全面有效地控制中药材怀牛膝的质量提供科学有效、简便的技术手段。

1 仪器与试剂

1.1 仪器与试剂 超高效液相色谱仪(Waters ACQUITY H-CLASS UPLC™, 四元高压泵系统, 在线脱气系统, TUV 检测器, Empower 2 工作站, Waters 公司), KQ-200KDB 型高功率数控超声波清洗器: 昆山市超声仪器有限公司; ME 204 型电子天平: 博特勒-托利多仪器(上海)有限公司; DZF-6090 型真空干燥箱: 上海精其仪器有限公司。乙腈: 色谱纯, 美国 TEDIA 公司; 甲酸: 色谱纯, 美国 TEDIA 公司; 屈臣氏蒸馏水; 重蒸水(自制)。

1.2 试剂 怀牛膝药材共 10 批(S1 ~ S10, 药材来源见表 1), 经安徽中医药高等专科学校药学系赵宝林教授鉴定为正品。β-蜕皮甾酮对照品(上海纯优生物科技有限公司, 批号 180908, 纯度 98.80%), 杯苋甾酮对照品(上海纯优生物科技有限公司, 批号 190218, 纯度 99.35%), 5-羟甲基糠醛(上海纯优生物科技有限公司, 批号 190315, 纯度 98.64%)。

表 1 不同产地批次的怀牛膝药材来源

编号	产地	编号	产地
S1	宝兴县峰拥寨	S6	鞅经县
S2	乐山金口河	S7	宝兴县陇东乡
S3	宝兴县陇东乡	S8	宝兴县永富乡
S4	天全县	S9	宝兴县永富乡
S5	天全县	S10	宝兴县永富乡

2 方法与结果

2.1 UPLC 特征图谱的建立

2.1.1 色谱条件 超高效液相色谱仪(Waters ACQUITY H-CLASS UPLC™, 四元高压泵系统, 在线脱气系统, TUV 检测器, Empower 2 工作站, Waters 公司), Waters BEH C₁₈(1.7 μm, 2.1 mm × 100 mm) 色谱柱, 以乙腈(A) - 0.1% 甲酸水(B) 进行梯度洗脱(0 ~ 1 min, 90% B; 1 ~ 2 min, 90% → 70% B; 2 ~ 5 min, 70% B; 5 ~ 6 min, 70% → 68% B; 6 ~ 8 min, 68% B; 8 ~ 9 min, 68% → 62% B; 9 ~ 12 min, 62% B), 柱温 30 °C, 流速 0.2 mL/min, 检测波长 250 nm, 进样量为 1 μL。

2.1.2 对照品溶液 精密称取对照品 β-蜕皮甾酮 7.52 mg 置于 1 mL 容量瓶中, 加甲醇溶液稀释至刻度, 充分摇匀, 静置备用; 精密称取对照品杯苋甾酮 1.56 mg 和 5-羟甲基糠醛 5.06 mg 分别置于 2 mL 容量瓶中, 加甲醇溶液稀释至刻度, 充分摇匀, 静置备用。精密量取上述静置备用溶液 β-蜕皮甾酮 0.5 mL、杯苋甾酮和 5-羟甲基糠醛溶液各 1 mL 置于 5 mL 容量瓶中, 加甲醇溶液稀释至刻度, 充分摇匀, 静置备用。将上述 4 种溶液置于 4 °C 冰箱中保存, 备用。

2.1.3 供试品溶液 精密称取过四号筛的怀牛膝药材粉末 1.0 g, 置于有活塞的锥形瓶中, 加甲醇与水的混合溶液(1:1) 10 mL, 称重, 超声提取 1 h, 冷却置室温重新称重, 用甲醇补足到原重量, 充分摇匀, 至高速离心机中于 4 °C 下, 以 12 000 r/min 离心 30 min 后, 取上清液用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 续滤液备用。

2.1.4 怀牛膝共有峰的建立及部分共有的指认峰

精密量取 10 批怀牛膝样品(S1 ~ S10) 供试品溶液和 β-蜕皮甾酮、杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛 3 种成分混合的对照品溶液各 1 μL 进样测定, 利用“中药色谱特征图谱相似度评价系统软件 2012 版”(国家药典委员会)^[12] 进行比对分析, 生成 12 个共有峰, 根据两者保留时间对比, 指认了怀牛膝特征图谱 12 个共有峰中的 3 个, 分别为 2 号峰(5-羟甲基糠醛)、4 号峰(β-蜕皮甾酮)、7 号峰(杯苋甾酮)。以 4 号峰

(β -蜕皮甾酮)作为参照峰,采用计算相对保留时间(t'_R)和峰面积(A)比值的方法进行方法学考察,具

体情况见图1、2。

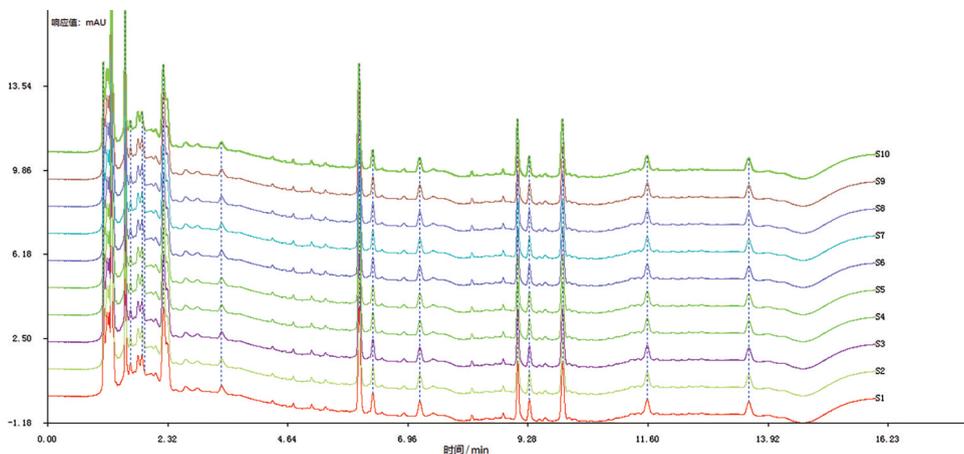
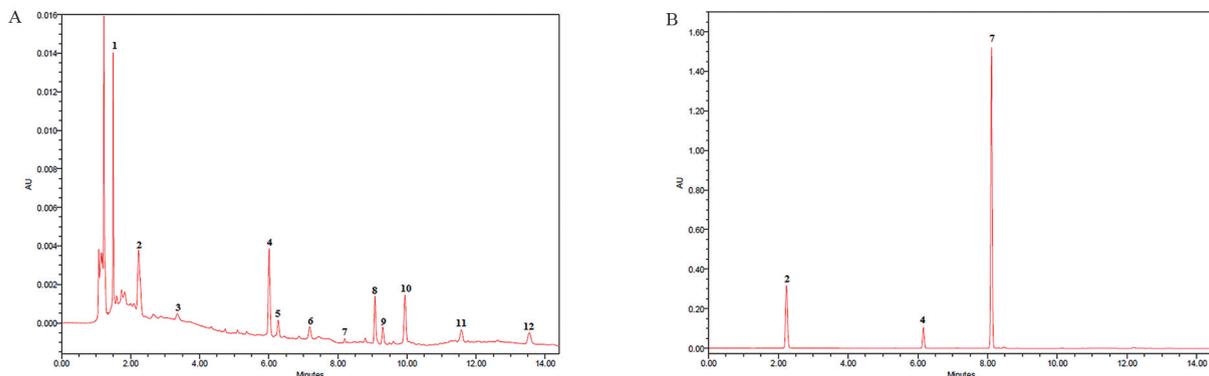


图1 10批怀牛膝UPLC特征特征图谱



A. 怀牛膝药材样品共有峰模式特征图谱;B. β -蜕皮甾酮、杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛3种成分混合对照品图谱,2为5-羟甲基糠醛;4为 β -蜕皮甾酮;7为杯苋甾酮。

图2 怀牛膝药材样品共有峰模式和 β -蜕皮甾酮、杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛3种成分混合对照品特征图谱

2.1.5 怀牛膝样品特征图谱相似度分析 利用“中药色谱特征图谱相似度评价系统2012版”(国家药典委员会)^[12]对10批怀牛膝样品(S1~S10)的特征图谱相似度进行分析比较,结果表明相似度均>0.920,具体情况见表2。

2.2.1 线性关系 精密量取上述 β -蜕皮甾酮、杯苋甾酮和5-羟甲基糠醛3种成分的对照品溶液,分别取样1、2、4、8、10、12 μ L,每个浓度测定3次,取平均值。以对照品浓度(mg/mL)为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,以偏最小二乘法计算回归方程。具体情况见表3。

2.2 QAMS法测定怀牛膝中的5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮和 β -蜕皮甾酮3种成分

表2 10批怀牛膝药材特征图谱与对照特征图谱的相似度

样品编号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
相似度	0.956	0.972	0.984	0.931	0.953	0.987	0.971	0.972	0.976	0.983

表3 3种怀牛膝药材成分的回归方程及线性范围

对照品	回归方程	r	线性范围/(μ g/mL)
β -蜕皮甾酮	$Y_1 = 578353X_1 + 1543$	0.9991	0.736 ~ 9.027
杯苋甾酮	$Y_2 = 79453X_2 - 2339$	0.9992	0.078 ~ 0.916
5-羟甲基糠醛	$Y_3 = 94534X_3 - 2157$	0.9994	0.254 ~ 3.038

2.2.2 精密性试验 观察日内精密性:取同一混合对照品溶液,在24 h内,连续进样6次,记录各组峰面积;观察日间精密性:连续进样6 d,每天进样1

次。结果 β -蜕皮甾酮、杯苋甾酮和5-羟甲基糠醛日内精密性峰面积RSD分别为0.23%、0.26%、0.34%(n=6),日间精密性分别为0.25%、0.33%、0.46%(n=6),以 β -蜕皮甾酮的 t'_R 和A为参照,各共有峰的 t'_R/A 比值基本一致,其RSD均<3.0%,相似度均在0.920以上,表明检测仪器精密性良好。

2.2.3 稳定性试验 取S1供试品溶液,室温放置,分别于0、2、4、8、10、12、24 h进样分析,测定各组分

的峰面积并计算其 RSD 值。结果 β-蜕皮甾酮、杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛日内精密度峰面积 RSD 分别为 0.24%、0.27%、0.36% (n=7), 以 β-蜕皮甾酮的 t_R 和 A 为参照, 各共有峰的 t'_R/A 比值基本一致, 其 RSD 均 < 3.0%, 相似度均 > 0.920, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.2.4 重复性试验 精密称取怀牛膝 1 号样品粉末 6 份, 按“供试品溶液的制备”项下方法平行制备供试液 6 份, 在上述色谱条件下进样分析, 计算 β-蜕皮甾酮、杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛的平均含量 (n=6) 分别为 7.991、2.380、1.338 mg/g, RSD 分别为 0.72%、0.86%、0.90% (n=6), 以 β-蜕皮甾酮的 t_R 和 A 为参照, 各共有峰的 t'_R/A 比值基本一致, 其 RSD 均 < 3.0%, 相似度均 > 0.920, 表明该方法的重复性良好。

2.2.5 加样回收试验 取已知含量的怀牛膝 1 号样品粉末, 精密称定, 约 0.50 g。分别精密称取相当于 0.50 g 样品含量的对照品加入样品粉末中, 按 2.1.3“供试品溶液”项下的制备方法制备, 采用上述建立的 UPLC 特征图谱法进样分析并计算, 结果 (见表 4) 显示: β-蜕皮甾酮、杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛的平均加样回收率分别为 99.14%、101.20%、97.44%, RSD 值分别为 1.82%、2.30%、2.06%, 该方法的准确度较高。

表 4 怀牛膝药材中待测成分加样回收率实验结果

成分	称样量/g	样品中量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均值/%	RSD/%
β-蜕皮甾酮	0.500 6	0.283 6	0.256 7	0.539 6	99.73	99.14	1.82
	0.506 6	0.286 9	0.288 7	0.571 5	98.58		
	0.501 8	0.284 9	0.266 9	0.556 8	101.87		
	0.502 6	0.283 8	0.271 5	0.551 9	98.75		
	0.505 1	0.299 9	0.256 1	0.546 6	96.33		
	0.505 2	0.291 0	0.286 8	0.576 5	99.55		
杯苋甾酮	0.500 4	0.719 1	0.550 5	1.271 6	100.36	101.20	2.30
	0.506 8	0.783 2	0.445 7	1.243 7	103.32		
	0.501 7	0.826 4	0.443 9	1.275 1	101.08		
	0.502 3	0.739 6	0.438 6	1.165 5	97.10		
	0.505 1	0.754 3	0.441 4	1.210 2	103.29		
	0.505 2	0.722 7	0.424 9	1.156 2	102.02		
5-羟甲基糠醛	0.500 1	1.328 2	1.173 7	2.461 2	96.53	97.44	2.06
	0.506 7	1.286 7	1.117 7	2.413 8	100.84		
	0.501 9	1.266 3	1.173 1	2.413 5	97.79		
	0.502 3	1.257 8	1.226 3	2.437 7	96.21		
	0.505 2	1.243 5	1.231 2	2.452 3	98.18		
	0.505 7	1.237 9	1.112 5	2.295 4	95.06		

注: 加样回收率 = (测得量 - 样品中量) / 加入量 × 100%。

2.2.6 怀牛膝中 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮、β-蜕皮甾酮 3 种待测成分的 RCF 考察 根据 RCF 计算公

式可得 $(W_s \times A_i) / A_s = f_s / i \times W_i$, 公式中的 A_s 代表内参物峰面积, W_s 代表内参物质量, A_i 代表被测组分 i 峰面积, W_i 代表被测组分 i 质量^[13], W_i 对 $(W_s \times A_i) / A_s$ 作回归曲线分析, 斜率即 RCF。本研究团队以怀牛膝中的主要活性成分 β-蜕皮甾酮作内参物 (s), 对 6 个质量点在线性关系考察项下经行测定, 分别计算怀牛膝中杯苋甾酮 (i_1)、5-羟甲基糠醛 (i_2) 与 β-蜕皮甾酮 (s) 作内参物的 f_s/i_1 、 f_s/i_2 为 0.7843、0.8136。

2.2.7 UPLC-QAMS 法的耐用性评价 色谱柱、流速、柱温等 3 个方面可能是影响怀牛膝中 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮、β-蜕皮甾酮 3 种成分 RCF 耐用性的主要因素, 本实验研究重点考察了 3 种成分在 2 种不同型号的色谱柱 (Waters BEH C₁₈ 和 Waters HSS T₃)、3 种不同流速 (0.1、0.2、0.3 mL/min) 和不同柱温 (25 °C、30 °C、35 °C) 条件下对 $f_{s,i}$ 的影响。实验结果显示 (见表 5), 在 2 种不同型号的色谱柱条件下, 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮与 β-蜕皮甾酮之间的 RCF 的 RSD 值为 1.1%~5.0%; 在同种型号的色谱柱和不同流速条件下, 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮与 β-蜕皮甾酮之间的 RCF 的 RSD 分别为 3.17%、3.53%、1.29% 和 2.27%、0.79%、0.75%; 在同种型号的色谱柱和不同柱温条件下, 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮与 β-蜕皮甾酮之间的 RCF 的 RSD 值分别为 3.37%、1.33%、3.36% 和 0.97%、1.93%、1.11%; 说明在上述 3 种有可能影响各成分 RCF 的重现性良好。

2.2.8 怀牛膝中 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮、β-蜕皮甾酮 3 种待测组分色谱峰的定位 本实验研究主要采用待测成分 (i)、内参物 (s) 之间的相对保留时间差 ($r_{is} = tRi/tRs$) 和保留时间差 ($\Delta tRis = tRi - tRs$) 2 个参数, 对怀牛膝中的待测组分色谱峰进行定位。实验研究结果显示 (见表 6): r_{is} 值的波动在 3 种不同条件之间波动不明显, 怀牛膝中 β-蜕皮甾酮 (s)、杯苋甾酮 (i_1)、5-羟甲基糠醛 (i_2) 3 中成分 r_{is} 值的 RSD 值为 0.28%~5.57%, 说明上述方法对怀牛膝中 3 种待测组分色谱峰的定位是有效的、可行的、科学的。

2.2.9 UPLC-QAMS 法与外标法测定结果的比较 采用上述所建立的 UPLC-QAMS 法, 以测得的 β-蜕皮甾酮为内参物 (s), 对 10 批怀牛膝药材中的杯苋甾酮 (i_1) 和 5-羟甲基糠醛 (i_2) 的含量进行测定; 另采用外标法对同批样品成分含量进行测定。实验结果显示 (见表 7): UPLC-QAMS 法与外标法方法测定的结果无明显差异, RSD 值均 < 4%。

表5 不同色谱柱、不同流速、不同柱温测定相对校正因子

色谱柱	流速/ (mL/min)	柱温 /°C	相对校正因子	
			$f_{s/i1}$	$f_{s/i2}$
BEH C ₁₈	0.1	25	0.583 4	0.601 6
	0.1	30	0.532 1	0.662 1
	0.1	35	0.567 2	0.602 3
	0.2	25	0.501 2	0.612 4
	0.2	30	0.547 8	0.619 5
	0.2	35	0.587 6	0.601 2
	0.3	25	0.532 1	0.629 9
	0.3	30	0.542 1	0.611 5
	0.3	35	0.533 8	0.625 6
HSS T ₃	0.1	25	0.503 8	0.610 1
	0.1	30	0.520 1	0.626 1
	0.1	35	0.532 8	0.619 2
	0.2	25	0.501 2	0.624 5
	0.2	30	0.513 5	0.688 9
	0.2	35	0.501 1	0.612 4
	0.3	25	0.523 7	0.626 1
	0.3	30	0.533 8	0.611 2
	0.3	35	0.507 2	0.628 1
平均值			0.531 3	0.618 4
RSD/%			2.67	2.17

表6 不同色谱柱、不同流速、不同柱温测定的相对保留值和保留时间差值

色谱柱	流速/ (mL/min)	柱温 /°C	相对保留时间差值		保留时间差值	
			tR_{i1}/tR_s	tR_{i2}/tR_s	ΔtR_{i1s}	ΔtR_{i2s}
BEH C ₁₈	0.1	25	0.368 9	1.324 9	-3.904 4	1.992 2
	0.1	30	0.366 1	1.344 7	-3.880 3	2.107 7
	0.1	35	0.359 9	1.304 3	-3.990 6	1.898 8
	0.2	25	0.360 2	1.305 1	-3.984 1	1.904 3
	0.2	30	0.366 3	1.327 2	-3.880 3	2.001 2
	0.2	35	0.366 2	1.329 4	-3.874 7	2.014 3
	0.3	25	0.365 9	1.328 2	-3.877 8	2.011 6
	0.3	30	0.362 1	1.328 4	-3.954 9	2.034 2
	0.3	35	0.362 3	1.327 2	-3.881 5	2.007 8
HSS T ₃	0.1	25	0.364 6	1.324 5	-3.896 8	1.994 2
	0.1	30	0.364 8	1.322 5	-3.889 5	2.008 8
	0.1	35	0.365 4	1.339 2	-3.873 2	2.023 9
	0.2	25	0.365 6	1.329 8	-3.886 0	2.005 4
	0.2	30	0.367 1	1.329 1	-3.874 9	2.013 9
	0.2	35	0.363 1	1.321 3	-3.922 3	1.980 9
	0.3	25	0.364 4	1.338 2	-3.892 9	2.074 4
	0.3	30	0.359 3	1.301 1	-3.992 1	1.901 7
	0.3	35	0.359 6	1.311 5	-3.978 3	1.935 9
平均值			0.364 0	1.324 3	-3.913 0	1.995 1
RSD/%			0.28	1.20	4.49	5.57

表7 一测多评与外标法测定 10 批怀牛膝中 3 种成分含量

样品编号	mg/g						
	s		i ₁		i ₂		
	ESM	ESM	QAMS	RE/%	ESM	QAMS	RE/%
S1	66.197 2	6.125 4	6.006 4	-1.98	23.456 1	23.003 4	-1.93
S2	66.190 6	5.645 1	5.549 6	-1.69	22.982 3	22.568 7	-1.80
S3	66.184 0	5.986 1	5.861 2	-2.09	22.874 3	22.457 6	-1.82
S4	66.177 3	5.741 2	5.571 2	-2.96	22.764 3	22.357 1	-1.79
S5	66.170 7	5.129 2	5.003 4	-2.45	23.009 4	22.341 2	-2.90
S6	66.164 1	6.239 8	6.128 4	-1.79	23.041 2	22.692 1	-1.51
S7	66.157 5	6.361 2	6.123 4	-3.74	23.051 5	22.671 2	-1.65
S8	66.150 9	6.347 8	6.238 7	-1.72	23.541 2	23.235 1	-1.30
S9	66.144 3	5.230 9	5.127 3	-1.98	24.986 1	24.673 9	-1.25
S10	66.137 7	6.081 2	5.998 1	-1.37	24.845 3	24.561 2	-1.14

注:ESM 为外标法;QAMS 为一测多评法;RE 为相对误差=(QAMS-ES)/ES×100 %。

3 讨论

3.1 怀牛膝药材质量评价意义 怀牛膝中含有甾酮类、皂苷类、多糖类以及微量元素等多种成分,其中甾酮类是其发挥药理活性的主要成分^[3],而 2020 年版《中国药典》^[2]关于牛膝质量标准仅收录了 β-蜕皮甾酮一个指标性成分,本文在此基础上增加了杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛 2 个指标性成分。现代药

理实验研究表明其中的杯苋甾酮具有促进成骨样细胞增殖作用^[8],与怀牛膝临床上的补肝肾、强筋骨作用相吻合;怀牛膝在贮藏过程中容易泛糖变色,药用活性降低,刘振丽等^[14-15]研究发现泛糖变成黑色怀牛膝中的 5-羟甲基糠醛的含量高达正常怀牛膝含量的 10 倍。因此,增加杯苋甾酮、5-羟甲基糠醛 2 个指标性成分有益于对其品质评价与质量控制。

(下转第 128 页)

利用自然解剖间隙建立脾门后隧道在原位腹腔镜脾切除术中的临床应用

王 东¹,陈晓鹏¹,戴大飞¹,缪化春²,吴 锋²,袁 权³

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肝胆外科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 解剖学教研室,安徽 芜湖 241002;3. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 医学影像中心,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨腹腔镜脾切除术的手术技巧,评价其临床疗效及应用价值。**方法:**弋矶山医院外科中心在以往腹腔镜脾切除术的基础上,优化改良脾蒂处理,以脾门为标志,顺其自然解剖间隙贯通脾门后隧道,离断脾蒂后再原位切除脾脏。收集2018年1月~2020年1月弋矶山医院收治的23例行改良LS患者的临床资料,术前均经增强CT或MRI或CTA或三维立体重建检查评估,手术切除脾脏。分析患者手术时间、术中出血量、中转开腹率、并发症发生率和术后住院时间等,评价脾门后隧道建立的可行性及临床效果。**结果:**本组23例患者手术无中转开腹,均顺利完成。纳入标准同普通腹腔镜脾切除术,手术时间(105±33)min,术中出血量(90±22)mL,术后住院时间(5.6±1.8)d。所有患者术后第1天即流质饮食,1~2d内下床活动。无腹腔出血、胰漏、感染等重大并发症,无围手术期死亡病例,效果满意。**结论:**利用自然解剖间隙建立脾门后隧道,优化脾蒂处理,行腹腔镜原位脾切除术安全有效,可以降低手术难度,缩短手术时间,减少手术副损伤,在临床上值得进一步推广和应用。

【关键词】自然解剖间隙;脾门后隧道;优化脾蒂处理;原位腹腔镜脾切除术

【中图分类号】R 657.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.006

Clinical application of the established tunnel underneath the splenic hilum via natural anatomical space to in situ laparoscopic splenectomy

WANG Dong, CHEN Xiaopeng, DAI Dafei, MIAO Huachun, WU Feng, YUAN Quan

Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the surgical technique for in situ laparoscopic splenectomy (LS), and evaluate its clinical effect and application value in clinical practice. **Methods:** Clinical data were collected in 23 patients treated with modified LS in our hospital between January of 2018 and 2020. All patients underwent either enhanced CT, MRI, CT angiography (CAT) examination or three-dimensional reconstruction of the anatomy of the spleen. Modified LS was performed by the splenic hilum, through which a tunnel was created via the natural anatomical space for in situ removal of the spleen after pedicle dissection. The feasibility of this surgical modality and its clinical effect were evaluated based on the indicators maintained in this group of patients, including the operative time, intraoperative blood loss, conversion to laparotomy, incidence of complications and postoperative hospital stay. **Results:** Criteria for inclusion of patients in current study were identical with those for conventional LS, and LS was completed in the 23 patients without conversion to laparotomy. The average operative time, intraoperative blood loss and postoperative hospital stay were (105±33) min, (90±22) mL and (5.6±1.8) days, respectively. Intake of liquid diet was permitted in the first day after operation, and off-bed activities occurred in day 1 or 2 following LS. No major complications, such as abdominal hemorrhage, pancreatic leakage or infection, as well as perioperative deaths occurred. The results were satisfactory. **Conclusion:** In situ LS on established tunnel underneath the splenic hilum via natural anatomical space basis with optimization of the splenic pedicle can greatly reduce the complexity of the operation and operative time as well as secondary injury to the adjacent organs, and is worthy of wider recommendation in clinic.

【Key words】 natural anatomical space; tunnel underneath the splenic hilum; splenic pedicle optimization; in situ laparoscopic splenectomy

腹腔镜脾切除术(laparoscopic splenectomy, LS)作为一种微创外科手术手段,其优势明显,已成为血液系

统疾病脾及门脉高压、脾亢、脾肿瘤(良、恶性)等疾病脾切除的首选^[1-3]。然腹腔镜手术操作技术难度

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y1813)

收稿日期:2020-05-18

作者简介:王 东(1979-),男,副主任医师,(电话)13866372266,(电子信箱)609211961@qq.com;

陈晓鹏,男,主任医师,教授,(电子信箱)drxcp@qq.com,通信作者。

高,特别是脾蒂游离困难,有潜在的术中大出血和损伤邻近器官等风险,因此如何安全、有效、简便地处理脾蒂便成为LS成功的关键。我们从2008年开始开展LS,经过不断摸索,利用自然解剖间隙建立脾门后隧道,优化脾蒂处理,成功实施了23例改良原位LS,效果确切,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月~2020年1月于弋矶山医院行改良LS的23例患者临床资料。男13例,女10例;年龄(47.1±8.4)岁。纳入及禁忌的病例标准同普通腹腔镜脾切除术,其中血液病脾6例,脾脏肿瘤5例,乙肝后肝硬化、脾功能亢进12例(包含巨脾、食道胃底静脉曲张等)。所有患者术前均经影像学检查了解脾脏的大小及血管的分支、变异情况,自愿签署知情同意书,符合医学伦理学规定。

1.2 手术方法

1.2.1 体位及 Trocar 布置 气管内插管全麻,常规置胃管、尿管。患者取“大”字体位,头高脚低,左腰下垫高,气腹压维持在14 mmHg左右。以脾脏为中心,扇形分布五孔(见图1):镜孔为脐旁偏右侧1 cm,右侧锁骨中线偏内脐以上及剑突下方为主刀操作孔,左侧腋前线及左锁骨中线脾下极为第一助手操作孔。具体部位需根据术中探查脾脏大小决定偏移距离,主刀站于患者右侧,一助站在左侧,扶镜手站于两腿之间。一般不需要调整位置,所有手术均由同一组医生完成。

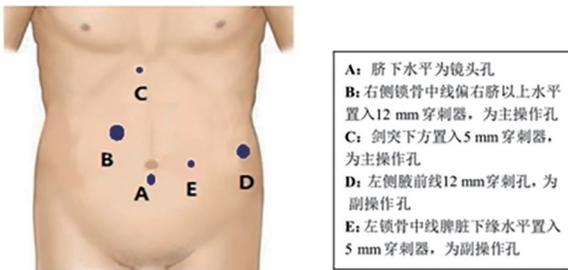


图1 腹壁穿刺孔分布位置

1.2.2 建立脾门后隧道 打开脾门后隧道上下级:按照腹腔镜入路,由下及上,由浅入深,分离脾下级直至脾蒂下缘,切开胃结肠韧带,沿胃大弯向脾门方向游离,充分暴露胰体尾部及脾门,至脾蒂上缘。如图2示,脾门后隧道的前壁为脾脏,后壁为肾脏,左侧壁为脾肾韧带,右侧壁为脾蒂。隧道间隙内为疏松结缔组织,易分离。在脾蒂上缘与第一支胃短血管之间游离出间隙至脾门后方,脾后下缘只需距脾

脏下级后方1 cm左右分离,使用吸引器钝性解剖,避免损伤曲张增粗的脾血管及脾实质,掏空脾门后方,用“金手指”或一次性导尿管与上缘贯通,脾门后隧道即可建立。技术的难点在于上下级贯通时尽量在同一个层面且以钝性解剖为主,避免脾蒂损伤。

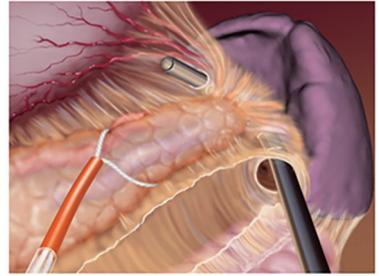


图2 脾门后隧道

1.2.3 原位切除脾脏 脾门后隧道建立后,避开胰尾,用一次性无菌吊带或导尿管由隧道下方向上方穿过,牵引脾蒂并使其舒展,一方面可以作为阻断带,另一方面游离脾蒂变得简单,缩窄脾蒂后,使用腔内直线切割闭合器一次或多次整体离断脾蒂。再依次处理脾结肠韧带、脾胃韧带、脾肾韧带、脾膈韧带,取出脾脏,脾窝处放置引流管。

2 结果

23例患者无中转开腹,手术均顺利完成。手术时间(105±33)min,术中出血量(90±22)mL,术后住院时间(5.6±1.8)d。其中1例术中离断脾蒂时出血,收紧阻断带并阻断15 min,完整离断后松开,效果确切。术后引流液清亮,无血性液体,淀粉酶正常即可拔除引流管。所有患者术后第1天即流质饮食,1~2 d内下床活动。无腹腔出血、胰漏、感染等并发症,无围手术期死亡病例,效果满意。

3 讨论

1991年澳大利亚里斯本皇家医院 Delaire 和 Maignien 即成功开展了首例LS^[4]。随着微创技术的不断提高及手术器械的改进,其临床适应证已逐渐扩大,从最初的血液病脾发展到脾脏良、恶性肿瘤,外伤性脾破裂,门静脉高压症、脾功能亢进和部分脾切除等^[5]。2003年孙文兵等^[6]提出了离断脾蒂后再分离脾周韧带的原位脾切除术,避免了人为搬动脾脏导致的医源性出血以及减少门静脉血栓等优势,在腹腔镜手术中应用较为广泛。目前各个医学中心根据自身的特色,逐渐优化手术技巧与入路,安全性亦已提高。

安全快速地离断脾蒂及避免周围脏器的损伤是

LS的关键与难点。目前,LS对脾蒂血管的处理方式有两种^[7]:①先游离切断脾周韧带后使用 Endo-GIA 离断脾蒂血管的腹腔镜一级脾蒂离断法。不足之处是门脉高压患者脾蒂较宽,脾蒂血管迂曲增粗,使用 Endo-GIA 离断脾蒂过程中曲张血管离断不全出现大出血;②采用直接分离脾蒂二级血管分支,逐一夹闭处理的二级脾蒂离断法。不足之处是应用范围有限,对于血管集中型脾蒂难以逐一分离,门脉高压患者脾蒂血管迂曲增粗壁薄,分离二级脾蒂出血风险较高。在LS开展的初期,手术入路多为胃网膜血管弓外切开胃结肠韧带,分离脾周围韧带,逐步显露脾门。靠近脾门自远心端向近心端解剖其血管各级分支^[8-10]。该手术方式不仅容易损伤胰尾,而且更易误伤对那些脾动脉分为集中型患者的脾血管主干,易发生不可控出血。综合以上两种传统LS对脾蒂血管处理方式,我们认为其关键技术在于脾蒂整体离断(宽大脾蒂变窄和充分游离)。

本中心开展LS以来,在以往手术的基础上,总结操作技巧,改进步骤流程。如何将宽大脾蒂变窄及充分游离脾蒂,带着这种思考我们对LS手术过程进行优化,创新式地总结出了以脾门作为解剖标志,顺其解剖间隙贯通脾门后隧道,离断脾蒂血管,原位切除脾脏的手术方式。该技术优化的重点:①术前精准评估,通过影像学检查,明确脾脏大小,脾蒂血管的解剖类型和肥厚狭窄情况,初步断定术中建立脾门后隧道处理脾蒂的方式。脾脏及其血管的正常解剖及变异是它的理论基础^[11]:脾动脉起源于腹腔干,沿胰脏上缘走行,脾静脉在下后方与之伴行。脾动脉按其行程可分为四段,即胰上段、胰段、胰前段、胰门前段。根据脾血管的走形,脾门处存在1个或多个疏松间隙,即为二级脾蒂间隙。间隙内无大的血管,通过这些间隙很容易建立脾门后隧道。②术中优先分离脾门后间隙,而不去纠缠脾蒂分支血管的游离和离断,注重脾蒂整体离断原则。③以钝性解剖为主,掏空脾门后方,在同一个层面,上下级汇合,脾蒂血管即可完全显露。④腹腔镜视野下,用一次性无菌吊带或导尿管由隧道下方向上方穿过,牵引脾蒂并使其展平,因为胰尾扭曲往往会连同脾蒂一道被切割离断,增加了术后胰漏的发生率^[12]。⑤利用预先安置的隧道血管阻断带,提起脾蒂,将胰尾及脾血管主干束缚,再用腔镜直线切割闭合器离断脾蒂。其优势为最大程度地减少并控制出血、缩短手术时间、避免胰漏等并发症的发生^[13-14]。我们一般不建议行游离二级脾蒂离断,文献报道其增加了手术风险和手术时间,也提高了术中及术后并发症的

发生率^[15],反而容易中转开腹。

建立胰尾后隧道行腹腔镜脾切除与本隧道的区别在于隧道部位不同,前者需用吊带悬挂胰腺,且分离时有伤及胰腺、肠系膜下静脉和脾静脉,引起胰漏、大出血的风险;本法直接于脾门后、脾门下操作,相对更为安全,不存在伤及胰腺和肠系膜下静脉的风险。即使伤及脾包膜出血,也易于控制,缓冲时间长。

对于手术是否需要预先结扎脾动脉,本中心并不主张,主要根据术中情况灵活对待。对于脾脏大小与正常情况基本无异的血液病脾、脾肿瘤等患者,预先结扎脾动脉意义并不大^[16-17]。而有些肥胖和门静脉高压症、脾亢病人,脾动脉深在,侧枝循环丰富,同时凝血功能异常,结扎脾动脉时出血风险较高^[18]。因此最直接的方式就是脾门后预置阻断带,控制脾脏血流,减少手术步骤,优化手术流程。

综上所述,以脾门为解剖标志,建立脾门后隧道,改良脾蒂解剖,原位切除脾脏安全可靠,具有术中出血更少,时间更短,简化手术的优势。另外,娴熟的腹腔镜操作技巧,团队人员的相互配合也是必不可少。当然,该术式的风险、疗效、并发症还需要进一步研究和长期随访。

【参考文献】

- [1] HABERMALZ B, SAUERLAND S, DECKER G, *et al.* Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European association for endoscopic surgery (EAES) [J]. *Surg Endosc*, 2008, 22: 821-848.
- [2] CAI YQ, LIU ZH, LIU XB. Laparoscopic versus open splenectomy for portal hypertension: a systematic review of comparative studies [J]. *Surg Innov*, 2014, 21(4): 442-447.
- [3] AL-RAIMI K, ZHENG SS. Postoperative outcomes after open splenectomy versus laparoscopic splenectomy in cirrhotic patients: a meta-analysis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(1): 14-20.
- [4] DELAITRE B, MAIGNIEN B, ICARD P. Laparoscopic splenectomy [J]. *British Journal of Surgery*, 1992, 79(12): 1334.
- [5] HAN ES, YOU YK, KIM DG, *et al.* Clinical significance of single-port laparoscopic splenectomy: comparison of single-port and multi-port laparoscopic procedure [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(2): 55-60.
- [6] 孙文兵, 张珂, 张效东, 等. 原位脾脏切除术 256 例体会 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2003, 9(10): 602-604.
- [7] 周进学, 展翔宇, 李庆军, 等. 二级脾蒂离断在腹腔镜脾切除术中的应用 [J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(2): 119-121.
- [8] MOUTTALIB S, RICE HE, SNYDER D, *et al.* Evaluation of partial and total splenectomy in children with sickle cell disease using an internet-based registry [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(1): 100-104.

[9] 姜洪池,李丹.腹腔镜脾切除术脾脏大小极限的争议与手术策略[J].中华消化外科杂志,2017,16(8):777-781.

[10] SLATER BJ, CHAN FP, DAVIS K, *et al.* Institutional experience with laparoscopic partial splenectomy for hereditary spherocytosis [J]. *J Pediatr Surg*,2010,45(8):1682-1686.

[11] 王连臣,张光永,胡三元.脾血管解剖学研究与腹腔镜脾脏外科[J].腹腔镜外科杂志,2008,13(3):266-268.

[12] 武步强,陈广斌,李韶霞,等.腹腔镜脾切除联合选择性贲门周围血管离断术的技术改进[J].中华普通外科杂志,2013,28(10):804-805.

[13] U XL, YANG JQ. Research advances in treatment of hypersplenism [J]. *J Pract Hepatol*,2013,16(4):382-384.

[14] 董家刚,刘作金,游科,等.优化手术流程和手术操作来减少腹

腔镜脾切除术术中及术后并发症[J].国际外科学杂志,2018,45(9):616-620.

[15] LUO S, LIN Y, ZHANG W. Does simultaneous transurethral resection of bladder tumor and prostate affect the recurrence of bladder tumor. a meta-analysis [J]. *J Endourol*,2011,25(2):291-296.

[16] 黄洁,龙奎,孙敏.腹腔镜脾切除联合贲门周围血管离断术的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2016,15(7):684-688.

[17] 曹峻,邵沁文,谷昊,等.二级脾蒂离断法在腹腔镜脾切除术中的临床应用[J/OL].中华腔镜外科杂志(电子版),2014,7(3):189-191.

[18] VECCHIO R, MARCHESE S, SWEHKE E, *et al.* Splenic hilum management during laparoscopic splenectomy [J]. *Laparoscopy Adv Surg Tech A*,2011,21(8):717-720.

(上接第 124 页)

3.2 怀牛膝药材中 QAMS 定量检测参照成分的选择 β-蜕皮甾酮是 2020 版《中华人民共和国药典》控制牛膝质量评价的主要指标性成分,高纯度的对照品易得到,与外标法相比的比值在 $(97.83 \pm 0.71)\% \sim (98.28 \pm 0.50)\%$,且计算其他成分的准确度又高,故本实验首选 β-蜕皮甾酮作为怀牛膝药材中 QAMS 定量检测的参照成分。在缺少其他对照品的情况下,采用本文提供的相对校正因子及定位方法可以很好的实现利用一个对照品完成多个成分的含量测定。

3.3 采用相对保留值可对色谱峰准确定位 本实验研究结果显示,针对同一超高效液相色谱系统和同一品牌色谱柱,应用不同流速后,5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮与 β-蜕皮甾酮之间的相对保留值时间差的 RSD 分别为 1.21%、0.98%、1.39% 和 0.95%、0.73%、1.05%;应用不同柱温后,5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮与 β-蜕皮甾酮之间的相对保留时间差的 RSD 值分别为 1.26%、0.96%、0.59% 和 1.53%、1.02%、0.05%;应用不同色谱柱时,5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮与 β-蜕皮甾酮之间的相对保留时间差的 RSD 值分别为 0.87%、0.95% 和 0.73%、0.92%,表明在此影响因素下各成分相对保留值的重现性良好;通过对色谱峰的定位研究发现,当所选参照峰的位置较为居中时,对另外 2 个组分峰的定位较为准确。因此,本文采用相对保留值可对色谱峰进行准确定位。

本实验研究建立的方法可实现对怀牛膝中的 5-羟甲基糠醛、杯苋甾酮和 β-蜕皮甾酮 3 种成分同步进行定性与定量研究,其测定计算的结果与外标法实测值无明显差异,重现性良好,简便省时,能科学有效的反应怀牛膝中其他有效活性成分的情况,提高了怀牛膝药材质量控制标准的水平。

【参考文献】

[1] 刘斌,王彦志,张萌,等.牛膝的化学成分及质量标准研究进展[J].河南中医,2014,34(11):2266-2268.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典一部[S].北京:化学工业出版社,2020:72-73.

[3] HUGO J DE BOER,CRYSTLE COTINGTING. Medicinal plants for women's healthcare in southeast Asia: a meta-analysis of their traditional use, chemical constituents, and pharmacology [J]. *Journal of Ethnopharmacology*,2014,151:747-767.

[4] 赵变,常珍珍,史彪,等.怀牛膝药材的 HPLC 特征图谱研究[J].中国药房,2011,22(39):3699-3703.

[5] 郁红礼,殷放宙,陆兔林,等.中药怀牛膝的液相色谱特征图谱研究[J].中华中医药学刊,2010,28(6):1311-1312.

[6] 梁献葵,雷敬卫,龚海燕,等. HPLC 测定怀牛膝及其芦头 5 种成分含量[J].中药材,2019,42(7):1578-1583.

[7] 杨柳,姜海,苏晓琳,等. HPLC-DAD-ELSD 法同时测定牛膝中 β-蜕皮甾酮、人参皂苷 R₀、竹节参皂苷 IV_a 的含量[J]. 中医药信息,2019,36(3):87-91.

[8] SUN FY, PAN QH, HONG A. The Effect of promotion osteoblast proliferation and mechanism research of *Achyranthes* [J]. *J Chin Mater Med*,2004,27(4):264-265.

[9] 窦志华,安莉萍,罗琳,等.指纹图谱与一测多评法相结合测定五味子种子中木脂素类成分[J].中药材,2014,37(9):1604-1608.

[10] 吴笛,臧忠良,王德勤,等.一测多评法测定复方丹参片中 4 种丹参酮类成分的含量[J].中国药理学杂志,2012,47(18):1509-1513.

[11] 何兵,刘艳,田吉,等.指纹图谱结合一测多评模式在中药鱼腥草质量评价中的应用研究[J].中国中药杂志,2013,38(16):2682-2689.

[12] 陈志辉,罗明,魏刚,等.不同产地金钗石斛 HPLC 特征图谱的比较[J].广东药学院学报,2014,30(6):707-712.

[13] 钟胜佳,钟盛浩.指纹图谱联合一测多评法在大黄质量控制中的应用效果[J].临床合理用药杂志,2019,12(3):147-148.

[14] 刘振丽,宋志前,王淳,等.泛糖程度不同的牛膝中 5-羟甲基糠醛含量测定[J].中国中药杂志,2009,34(3):298-300.

[15] 梁生旺,王静,王淑美,等.牛膝"泛糖"机制研究[J].中草药,2003,34(11):993-996.

红细胞分布宽度在呼吸机相关肺炎患者预后中的评估价值

申良红¹,刘米莉¹,王凤霞²

(新疆维吾尔自治区人民医院 1. 新疆急救中心;2. 心脏内科,新疆 乌鲁木齐 830001)

【摘要】目的:探讨红细胞分布宽度(RDW)对呼吸机相关肺炎(VAP)患者预后的评估价值。**方法:**回顾性分析2019年1~12月入住新疆维吾尔自治区人民医院急救中心监护室并发VAP患者的临床资料,根据28d预后将患者分为生存组和死亡组。收集患者一般资料,记录入ICU 24h内各项实验室指标,比较两组RDW、血乳酸(Lac)、降钙素原(PCT)、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、机械通气时间、ICU治疗时间,绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估Lac、PCT、RDW和APACHE II评分对患者预后的预测价值。**结果:**本研究共纳入VAP患者79例,死亡组患者机械通气时间[(8.50±2.19)d]高于生存组患者[(6.25±1.46)d],差异有统计学意义($P<0.05$),而两组患者ICU住院时间差异无统计学意义。死亡组患者RDW、Lac、PCT、APACHE II评分低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,RDW对VAP患者28d病死率有很高预测价值,其次是Lac和APACHE II评分,PCT无明显预测价值。**结论:**RDW对VAP患者的预后具有很高的价值,预测价值高于Lac、APACHE II评分及PCT。

【关键词】呼吸机相关肺炎;红细胞分布宽度;乳酸;降钙素原;急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II评分)

【中图分类号】R 563.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.007

Predictive value of red cell distribution width on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia

SHEN Lianghong, LIU Mili, WANG Fengxia

Xinjiang Emergency Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

【Abstract】Objective: To assess the predictive value of red blood cell distribution width (RDW) on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods:** The clinical data were reviewed in patients with VAP admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of Emergency Department of our hospital between January and December of 2019. The cases were divided into survival group and death group according to 28-day outcome. The general information and laboratory findings at h after admission to the ICU, including the levels of serum lactate (Lac), procalcitonin (PCT) and RDW as well as acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scoring, mechanical ventilation time and treatment days in ICU, were recorded. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the prognostic value of Lac, PCT, RDW and APACHE II scoring. **Results:** Results: Seventy-nine cases of VAP were included. Mechanical ventilation time was significantly longer in the death group than in the survival group ($P<0.05$), yet the days in ICU remained in significant between the two groups. Lower RDW, levels of Lac and PCT as well as APACHE II scoring were seen in death group. The difference was significant as compared with the survival group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that predictive value was the highest by RDW, followed by level Lac and APACHE II scoring, for 28-day mortality in patients with VAP, whereas PCT had no predictive value. **Conclusion:** RDW can be used to estimate the prognosis of patients with VAP, and its predictive value is greater than indicators of Lac, APACHE II scoring and PCT.

【Key words】 ventilator-associated pneumonia; red blood cell distribution width; lactate; procalcitonin; acute physiology and chronic health evaluation II

呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是指气管插管或气管切开患者接受机械通气48h后发生的肺炎,机械通气撤机、拔管后48h内出现的肺炎也属VAP范畴^[1]。研究表明,VAP占重症监护病房(intensive care unit, ICU)内感染总数的25.0%,发生VAP后住院时间延长7~10d,大幅增

加治疗费用;VAP也是导致重症患者死亡的直接原因,由其引起的相关病死率高达15.5%~38.2%^[2]。近期多项^[3-5]关于VAP预后的研究发表,但均未获得令人满意的结果。因VAP患者原发病及并发症互相影响,所以早期评估对VAP患者治疗及预后具有重要意义。红细胞分布宽度(red blood cell distribu-

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C322)

收稿日期:2020-07-20

作者简介:申良红(1981-),女,主治医师,(电话)13579920753,(电子信箱)ww389980@163.com;

王凤霞,女,副主任医师,(电子信箱)wfx3569916@qq.com,通信作者。

tion width, RDW) 是反映红细胞体积异质性的参数。近年来被证实与腹腔脓毒症、重症胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征^[6-8]等疾病预后密切相关。本研究拟通过 RDW 对 VAP 患者的预后进行评估,并与急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、乳酸(lactate, Lac)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等 ICU 常用预测指标进行比较,分析其对 VAP 预后的预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法,选取 2019 年 1~12 月入住新疆维吾尔自治区人民医院急救中心监护室并发 VAP 的患者,本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。纳入标准:VAP 诊断标准^[9],①胸部 X 线片可见新发生的或进展性的浸润阴影;②体温>38℃ 或<36℃;③外周血白细胞计数>10×10⁹/L 或<4×10⁹/L;④气管支气管内出现脓性分泌物;⑤年龄≥18 岁。排除标准:①治疗期间接受过输注悬浮红细胞;②治疗期间使用促红细胞生成素、环孢素、叶酸、维生素 B12 等;③血液系统恶性肿瘤,近期化疗;④妊娠期。剔除标准:①观察资料不完整;②治疗过程发生严重不良事件的患者。

1.2 分组及观察指标 根据 28 d 预后将患者分为生存组和死亡组。收集患者一般资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、既往基础疾病;记录转入 ICU 24 h 内各项实验室指标,计算 APACHE II 评分;记录转入监护室 24 h Lac、PCT、RDW。记录观察期间机械通气时间、ICU 治疗时间。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验;明确诊断 VAP 时的 RDW、Lac、PCT 和 APACHE II 评分绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算 ROC 曲线下面积(AUC),采用约登指数法计算指标的 cut-off 值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后 VAP 患者一般情况比较 最终纳入 VAP 患者 79 例,其中男 54 例,女 25 例;根据 28 d 预后分为生存组患者 55 例,死亡组患者 24 例。两组患者基线资料均衡,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。死亡组患者机械通气时间高于生存组患者,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组患者 ICU 住院时间差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 不同预后 VAP 患者一般情况比较 [*n*(%), $\bar{x} \pm s$]

指标	生存组 <i>n</i> = 55	死亡组 <i>n</i> = 24	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男/女)	38/17	16/8	0.045	0.831
年龄/岁	68.89±6.94	71.71±8.96	1.516	0.134
BMI/(kg/m ²)	27.05±3.73	25.62±4.09	1.522	0.132
基础疾病				
冠心病	33(60.0)	14(58.3)	0.019	0.890
糖尿病	18(32.7)	11(45.8)	1.235	0.266
高血压	40(72.7)	17(70.8)	0.030	0.863
慢阻肺	11(20.0)	8(33.3)	1.626	0.202
慢性心衰	33(60.0)	18(75.0)	1.643	0.200
肾功能不全	8(14.5)	4(16.7)	0.058	0.809
机械通气时间/d	6.25±1.46	8.50±2.19	5.375	0.000
ICU 住院时间/d	11.20±2.67	10.63±2.32	0.915	0.363

2.2 不同预后 VAP 患者各项指标比较 死亡组患者在 RDW、Lac、PCT、APACHE II 评分方面高于生存组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同预后 VAP 患者各项指标比较

组别	<i>n</i>	RDW/π	Lac/ (mmol/L)	PCT/ (μg/L)	APACHE II 评分
生存组	55	15.99±3.80	1.64±0.77	1.11±0.87	16.33±2.93
死亡组	24	25.80±4.86	2.34±1.11	1.49±1.22	18.58±2.12
<i>t</i>		9.674	3.293	1.578	3.402
<i>P</i>		0.000	0.001	0.119	0.001

2.3 各项指标对 VAP 患者预后的预测价值 ROC 曲线显示, RDW 对 VAP 患者 28 d 的病死率有很高预测价值, AUC 为 0.942; Lac 和 APACHE II 评分对 VAP 患者 28 d 的病死率有较高预测价值, AUC 分别为 0.772、0.718, PCT 对 VAP 患者 28 d 病死率未见明显预测价值, AUC 为 0.601。见图 1、表 3。

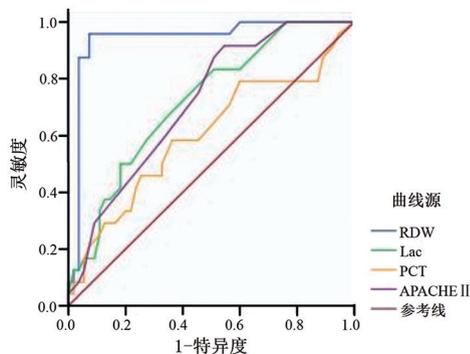


图 1 各项指标预测 VAP 患者 28 d 病死率的 ROC 曲线

表 3 不同指标对 VAP 患者 28 d 病死率的预测价值

指标	Cut-off	AUC	标准误	95% CI	<i>P</i>
RDW/π	>21.48	0.942	0.320	0.874~1.000	0.000
Lac/(mmol/L)	>2.20	0.772	0.060	0.605~0.839	0.002
PCT/(μg/L)	>1.47	0.601	0.073	0.457~0.745	0.155
APACHE II 评分	>17	0.718	0.058	0.604~0.832	0.002

3 讨论

VAP 延长患者 ICU 内住院时间,间接或直接增加患者病死率。故早期评估 VAP 患者危重程度对预后有很大的帮助。本研究选用近年来评估 VAP 预后常用指标与 RDW 相对比。

Lac 是体内无氧代谢的终末产物,是反映脓毒症患者组织氧供、代谢状态及灌注量的重要指标,可反映组织灌注程度。本研究中死亡组患者 Lac 程度进入观察时高于生存组,对 VAP 患者 28 d 病死率的有较高预测价值,与一项^[10]纳入观察 198 例 VAP 患者的回顾性研究结果相符,该研究指出,动脉血乳酸值、早期乳酸清除率与 VAP 患者病情预后密切相关,可有效预测患者预后。

PTC 由甲状腺细胞分泌,当机体发生严重的细菌、真菌、寄生虫感染时,可迅速升高,多用于感染性疾病的诊断。PCT 在 VAP 中具有较高的诊断价值,可反映病情的严重程度,被作为该疾病早期诊断及预后评价的重要指标^[11]。本研究中死亡组患者 PTC 高于生存组,对 VAP 患者 28 d 病死率有一定的预测价值。

APACHE II 评分是重症专业评估危重病患者最常用的评分工具,可真实客观地评价患者的预后。APACHE II 评分与病死率直接相关,APACHE II < 10 分时死亡风险小,10 ~ 20 分时病死率约 50%, > 20 分时病死率超过 80%^[12]。本研究中死亡组患者 APACHE II 评分高于生存组,对 VAP 患者预后具有较高的诊断价值,其中死亡组患者平均分达(18.58 ± 2.12)分,接近该评分系统病死率预测。

RDW 是血常规的一项重要指标,是反映红细胞体积异质性的参数,其数值越高提示样本红细胞的体积变异率越大,早期用于鉴别各种贫血、造血异常或先天性红细胞异常。RDW 被证明是 ICU 重症感染患者预后的重要预测指标,尤其是在革兰阴性杆菌感染的患者^[13]。RDW 变异率增加可被视为脓毒症时体内一系列炎症因子作用于机体的综合反应,有研究^[14]证实感染后机体产生大量的炎症因子,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6 等,可造成幼稚红细胞生成增加,当骨髓内不成熟的红细胞进入外周血后会导致 RDW 升高。同时炎症因子抑制叶酸和维生素 B12 等促进红细胞成熟因子,使大量未成熟红细胞释放入血液,也可增加红细胞异质性。本研究结果同样也证实,RDW 对 VAP 的预后具有很高的价值,AUC 达到 0.942,预测价值高于 Lac、APACHE II 评分及 PCT。

综上所述,RDW 是血常规中可作为评估 VAP

预后的重要指标,在临床工作中容易获取,不增加治疗费用,值得推广。但本研究属于单中心回顾性研究,存在样本量较少、偏倚较大的局限性。希望有更多的研究者揭示 RDW 与炎症反应的具体信号通路,证实 RDW 不仅可评估重症感染患者预后,还可反映患者既往身体健康水平。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280.
- [2] MICEK ST, CHEW B, HAMPTON N, *et al.* A case-control study assessing the impact of nonventilated hospital-acquired pneumonia on patient outcomes[J]. *Chest*,2016,150(5):1008-1014.
- [3] 范蓓蓉,周慧君,陈培服,等. ICU 机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎的影响因素与预后分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(4):519-522.
- [4] 杜冬慧,胡慧青,谢建军. 菌血症对呼吸机相关性肺炎临床特征及预后影响[J]. 临床肺科杂志,2019,24(2):292-295.
- [5] 张德芬,毛世芳,陈妮,等. 嗜酸粒细胞计数对呼吸机相关肺部感染患者生存状况的预后评价[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(2):180-183.
- [6] 付江泉,兰青,王迪芬,等. 红细胞分布宽度对腹腔脓毒症患者预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(3):230-233.
- [7] SARGENTO L, SIMOES AV, LONGO S, *et al.* Red blood cell distribution width is a survival predictor beyond anemia and NT-pro-BNP in stable optimally medicated heart failure with reduced ejection fraction outpatients[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*,2017,65(2):185-194.
- [8] 叶阳,周瑞卿,胡志强. 急性呼吸窘迫综合征患者血乳酸和红细胞分布宽度与病情严重程度的相关性分析[J]. 中国急救医学,2018,38(6):481-484.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎预防、诊断和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志,2013,52(6):524-543.
- [10] 方婵丹,王佩芳,费琳,等. 动脉血乳酸水平及早期乳酸清除率对呼吸机相关性肺炎临床预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(14):2108-2111.
- [11] TANRVERDI H, TOR MM, KART L, *et al.* Prognostic value of serum pmealcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia [J]. *Ann Thorac Med*,2015,10(2):137-142.
- [12] DE FREITAS ER. Profile and severity of the patients of intensive care units; prospective application of the APACHE II index [J]. *Relate Am Enfermagem*,2010,18(3):317-323.
- [13] NAM SK, HYE-WON K, HYUNG JO, *et al.* Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with Gram · negative bacteremia [J]. *Shock*,2012,38(2):123-127.
- [14] EPHREM G. Red blood cell distribution width should indeed be assessed with other inflammatory markers in daily clinical practice [J]. *Gradiology*,2013,124(1):61.

miR-133b、miR-495 在骨肉瘤组织中表达的临床意义及相关性分析

李名武,王勤志,孙法瑞

(鄂东医疗集团黄石市中心医院 湖北理工学院附属医院 创伤骨科,湖北 黄石 435000)

【摘要】目的:探讨 miR-133b、miR-495 在骨肉瘤组织中的表达特点,分析其与骨肉瘤临床病理参数和预后的关系。**方法:**选择 79 例经手术切除的骨肉瘤组织标本(骨肉瘤组)以及瘤旁组织标本(对照组,距离瘤组织>5 cm),采用实时 PCR 法检测组织中 miR-133b、miR-495 表达。收集患者临床病理参数相关信息,术后定期随访,比较不同临床病理参数患者 miR-133b、miR-495 表达差异,分析 miR-133b、miR-495 与骨肉瘤患者预后的关系。**结果:**骨肉瘤组 miR-133b、miR-495 表达低于正常组($P<0.05$),Enneking 分期 III 期、淋巴结转移、远处转移患者骨肉瘤组织中 miR-133b、miR-495 表达低于 Enneking 分期 I 期、II 期、未发生淋巴结转移和远处转移患者($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示低 miR-133b 表达组、低 miR-495 表达组骨肉瘤患者生存率低于高 miR-133b 表达组、高 miR-495 表达组($P<0.05$)。多因素 Cox 风险比例回归分析结果显示淋巴转移、远处转移、低表达 miR-133b、miR-495 是骨肉瘤患者死亡的危险因素($P<0.001$)。**结论:**骨肉瘤组织中 miR-133b、miR-495 表达均降低,miR-133b、miR-495 低表达可能参与骨肉瘤恶性进展过程及患者不良预后有关。

【关键词】骨肉瘤;miR-133b;miR-495;Enneking 分期;淋巴转移;远处转移;生存率

【中图分类号】R 738.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.008

Clinical implications and correlation analysis of MiR-133b and MiR-495 expression in osteosarcoma tissues

LI Mingwu, WANG Qinzhi, SUN Farui

Department of Orthopaedic Trauma, Huangshi Central Hospital, East Hubei Medical Group, Huangshi 435000, China

【Abstract】Objective:To investigate the expression features of miR-133b and miR-495 in osteosarcoma tissues, and analyze their relationship with the clinicopathological parameters and prognosis of osteosarcoma. **Methods:** Tissue samples were obtained from 79 patients with osteosarcoma undergone surgical resection in our department, and divided into osteosarcoma group and control group (adjacent tissues taken at >5 cm distant from the tumor), and clinicopathological parameters were collected in all patients. Real-time PCR was used to detect miR-133b and miR-495 expression in the cancerous and adjacent tissues. Then the two groups were compared regarding the difference in clinicopathological parameters and miR-133b and miR-495 expression for estimation of the prognosis on regular follow-up basis. **Results:** Expression of miR-133b and miR-495 was lower in osteosarcoma group than in control group ($P<0.05$), and also lower in patients of Enneking stage III, with lymph node and distant metastasis than in those of Enneking stage I or II, without lymph node and distant metastasis ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the survival rate was lower in osteosarcoma patients with low miR-133b and miR-495 expression than in those with higher miR-133b and miR-495 expression ($P<0.05$). Multivariate Cox proportional-hazard regression analysis revealed that lymphatic metastasis, distant metastasis, low expression of miR-495 and miR-133b were risk factors for death in patients with osteosarcoma ($P<0.001$). **Conclusion:** Expression of miR-133b and miR-495 is decreased in osteosarcoma tissues, suggesting that the two genes are possibly involved in progression of this malignancy, and related to poor prognosis of such patients.

【Key words】osteosarcoma; miR-133b; miR-495; Enneking stage; lymphatic metastasis; distant metastasis; survival rate

骨肉瘤是骨骼系统的常见恶性肿瘤,恶性程度高,早期可发生转移,预后较差。相关报道显示转移、复发骨肉瘤患者 5 年总体生存率不到 20%^[1]。微小 RNA(micro RNA, miRNA)在恶性肿瘤中发挥

致癌基因或抑癌基因作用^[2]。miR-133b 是一种抑癌基因,通过调节抑制肿瘤生长、转移、侵袭相关基因或蛋白表达抑制肿瘤进展^[3]。miR-495 可调控免疫反应、炎症反应、骨细胞分化、骨代谢等,在多种恶

基金项目:湖北省卫生厅联合基金重点项目(WJ2019H434)

收稿日期:2020-09-28

作者简介:李名武(1989-),男,主治医师,(电话)18827692010,(电子信箱)1733623852@qq.com;

王勤志,男,主治医师,(电子信箱)592147166@qq.com,通信作者。

性肿瘤中亦发挥抑癌基因作用^[4]。本研究拟通过检测骨肉瘤患者瘤组织中 miR-133b、miR-495 表达,探讨其与骨肉瘤病理特征和预后的关系,旨在为临床诊治、病情和预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年8月~2019年8月黄石市中心医院肿瘤外科收治的79例行手术治疗的骨肉瘤患者为研究对象,纳入标准:①典型骨骼、关节疼痛,局部有肿块,关节活动受限,经术后病理诊断为骨肉瘤;②行手术治疗,术前未接受放化疗、生物治疗;③骨肉瘤组织标本保存完好。排除标准:①合并其他部位肿瘤;②恶性肿瘤骨转移者;③风湿或类风湿性关节炎、骨外伤、骨结核等其他骨骼疾病;④随访失联者。男49例,女30例,年龄17~39岁,平均(24.56±5.19)岁;肿瘤部位:股骨远端26例,胫骨近端21例,肱骨近端19例,其他13例。肿瘤直径2~7 cm,平均(4.62±2.35) cm;Enneking分期:I期21例,II期30例,III期28例;淋巴结转移35例,远处转移19例。以手术切除的骨肉瘤组织为骨肉瘤组,以距离瘤组织>5 cm的组织为对照组。本研究通过书面申请并获得我院伦理委员会批准。

1.2 方法 取骨肉瘤组及对照组组织液氮冷冻标本,先置于2~8℃冰箱使之溶解,后置于室温下使之全溶,组织研磨仪研磨后离心1 min,加入裂解液充分混匀,采用TRIzol试剂(美国Ambio公司)提取总RNA,采用CFX96实时荧光PCR仪(美国Bio-Rad公司)M-MLV逆转录酶(Epicentre公司)进行实时荧光定量反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)将总RNA转录为cDNA。反转录体系共18 μL,包括RNA模板5 μL,1 μL OligodT,反转录酶(50 U/μL)1 μL,RNA酶抑制剂(20 U/μL)0.5 μL,dNTPs(100 mmol/L)1 μL,buffer液1.5 μL,DEPC水5 μL,U6及miRNA引物3 μL。引物合成及序列测定由上海基康公司完成,序列如下,miR-133b上游引物:5'-ACAGGCCGGGACAAGTGCAATA-3',下游引物:5'-GCTGTCAACGATACGCTACGTAACG-3',miR-495上游引物:5'-TCCGATTCTTCACGTGGTAC-3',下游引物:5'-GTGCAGGTCCGAGGT-3',U6上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应条件:95℃ 10 s,65℃ 20 s;75℃ 15 s,共40个循环。扩增条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 60 s,45个循环,共做3次平行试验。以U6为内参,2^{-ΔΔCt}法计算miR-133b、miR-495表达水平。

1.3 随访 所有患者均定期接受电话随访和门诊复查,电话随访每3个月1次,统计患者随访期间生存情况,所有患者随访至2020年8月。门诊复查内容包括病变部位X线片、骨扫描、淋巴结B超等,评估有无复发和淋巴结转移。

1.4 统计学分析 SPSS 20.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或单因素方差分析,LSD- t 检验进行两两比较。Kaplan-Meier 绘制不同miR-133b、miR-495表达骨肉瘤患者生存曲线,Log-Rank 检验 Cox 风险比例回归分析影响骨肉瘤患者预后的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨肉瘤组、对照组 miR-133b、miR-495 表达比较 骨肉瘤组中 miR-133b、miR-495 表达均低于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 骨肉瘤组、对照组 miR-133b、miR-495 表达

组别	<i>n</i>	miR-133b	miR-495
骨肉瘤组	79	0.33±0.09	0.43±0.11
对照组	79	1.25±0.36	1.12±0.32
<i>t</i>		22.036	18.124
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 不同临床病理参数骨肉瘤患者 miR-133b、miR-495 表达比较 Enneking 分期 III 期、淋巴结转移、远处转移患者骨肉瘤组织中 miR-133b、miR-495 表达低于 Enneking 分期 I 期、II 期,未发生淋巴结转移和远处转移患者($P<0.05$),Enneking 分期 I 期、II 期之间 miR-133b、miR-495 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径之间 miR-133b、miR-495 表达差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 不同 miR-133b、miR-495 表达骨肉瘤患者生存差异 所有患者随访截止2020年8月,中位随访15(12~36)个月,随访期间死亡36例。根据骨肉瘤组 miR-133b、miR-495 表达均数将患者分为高 miR-133b 表达组(miR-133b \geq 0.33,26例)、低 miR-133b 表达组(miR-133b<0.33,53例)、高 miR-495 表达组(miR-495 \geq 0.43,29例)、低 miR-495 表达组(miR-495<0.43,50例)。制作生存曲线(图1),经 Log-Rank 检验低 miR-133b 表达组骨肉瘤患者生存率为49.06%(26/53),低于高 miR-133b 表达组的65.38%(17/26)(Log-Rank $\chi^2=5.900$, $P=0.015$),低 miR-495 表达组骨肉瘤患者生存率为44.00%(22/50),低于高 miR-495 表达组的72.41%(21/29)(Log-Rank $\chi^2=5.342$, $P=0.021$)。

表2 不同临床病理参数骨肉瘤患者 miR-133b、miR-495 表达

	<i>n</i>	miR-133b	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-495	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁	≥30	0.32±0.06	1.583	0.118	0.42±0.10	0.971	0.334
	<30	0.34±0.05			0.44±0.08		
性别	男	0.33±0.08	0.000	1.000	0.43±0.09	0.000	1.000
	女	0.33±0.07			0.43±0.10		
肿瘤部位	股骨远端	0.33±0.06	0.658	0.581	0.43±0.08	0.187	0.905
	胫骨近端	0.34±0.07			0.44±0.07		
	肱骨近端	0.33±0.05			0.42±0.10		
	其他	0.31±0.06			0.43±0.09		
肿瘤直径/cm	≥5	0.33±0.06	0.000	1.000	0.44±0.09	0.880	0.381
	<5	0.33±0.07			0.42±0.11		
Enneking 分期	I 期	0.29±0.05 ^a	15.271	0.000	0.39±0.06 ^a	49.238	0.000
	II 期	0.31±0.09 ^a			0.39±0.05 ^a		
	III 期	0.38±0.01 ^b			0.50±0.03 ^b		
淋巴结转移	是	0.39±0.01	20.770	0.000	0.51±0.02	18.895	0.000
	否	0.28±0.03			0.37±0.04		
远处转移	是	0.38±0.02	5.932	0.000	0.50±0.03	6.275	0.000
	否	0.31±0.05			0.41±0.06		

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

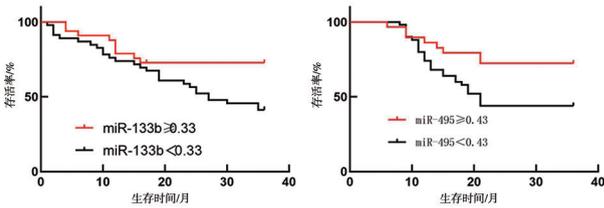


图1 不同 miR-133b、miR-495 表达骨肉瘤患者生存曲线

2.4 影响骨肉瘤患者预后的 Cox 回归分析 以骨肉瘤患者随访期间是否死亡为因变量,纳入年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径、Enneking 分期、淋巴转移、远处转移、miR-133b、miR-495 为自变量。单因素 Cox 风险比例回归分析显示肿瘤直径、Enneking 分期、淋巴转移、远处转移、miR-133b、miR-495 与骨肉瘤患者死亡有关($P < 0.05$)。多因素 Cox 风险比例回归分析显示淋巴转移、远处转移、低表达 miR-133b、miR-495 是骨肉瘤患者死亡的危险因素($P < 0.001$),见表3、4。

表3 影响骨肉瘤患者预后的单因素 Cox 回归分析

因素	β	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	0.196	0.136	2.077	1.217(0.869 ~ 1.352)	0.435
性别	0.185	0.124	2.226	1.203(0.842 ~ 1.306)	0.362
肿瘤部位	0.202	0.168	1.445	1.224(0.953 ~ 1.398)	0.543
肿瘤直径	0.167	0.151	1.223	1.183(0.832 ~ 1.253)	0.682
Enneking 分期	0.503	0.142	12.548	1.654(1.542 ~ 1.769)	0.000
淋巴转移	0.496	0.163	9.260	1.642(1.532 ~ 1.725)	0.003
远处转移	0.559	0.174	10.321	1.749(1.602 ~ 1.852)	0.000
miR-133b	-0.432	0.142	9.255	0.649(0.502 ~ 0.765)	0.002
miR-495	-0.512	0.193	7.038	0.599(0.425 ~ 0.731)	0.009

表4 影响骨肉瘤患者预后的多因素 Cox 回归分析

因素	β	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
淋巴转移	0.430	0.135	10.145	1.537(1.425 ~ 1.635)	0.000
远处转移	0.523	0.141	13.758	1.687(1.534 ~ 1.762)	0.000
miR-133b	-0.442	0.126	12.306	0.643(0.512 ~ 0.736)	0.000
miR-495	-0.506	0.135	14.049	0.603(0.501 ~ 0.698)	0.000

3 讨论

骨肉瘤是一种高度恶性和侵袭性骨肿瘤,约15%~20%患者在确诊时已发现有肺转移,仅20%~30%的患者可长期存活^[5]。尽管临床治疗手段不断改进,患者生存率有所提高,但是复发、转移患者生存率仍较低,预后非常差^[6]。miRNA 是一类非编码小分子 RNA,参与细胞生长、分化、增殖、凋亡等病理生理行为过程,与恶性肿瘤发生发展密切相关,现有研究显示多种 miRNA 参与骨肉瘤发生和发展^[7]。

miR-133b 是一种典型的肌肉特异性 miRNA,在哺乳动物骨骼、心肌细胞发育中具有重要的作用^[8],miR-133b 可通过阻断细胞周期,促使凋亡相关基因和蛋白表达诱导细胞凋亡^[9],并通过抑制靶向基质金属蛋白酶、肌束素结合蛋白1或肿瘤细胞上皮间质转化降低癌细胞侵袭和迁移^[10],在胃癌、肺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤中扮演抑癌基因角色^[11]。本研究发现骨肉瘤组织中 miR-133b 低表达是骨肉瘤患者预后不良的危险因素之一,miR-133b 参与骨肉瘤发病、病情进展的机制为:①Kruppel 样因子4(Kruppel like factor 4, KLF-4)通过促使血管

生成、细胞增殖分化参与骨肉瘤细胞侵袭转移,miR-133b 可抑制 KLF-4 表达,进而抑制骨肉瘤细胞增殖、侵袭和转移^[12];②miR-133b 还可直接靶向成纤维细胞生长因子受体 1^[14]或通过 Wnt/catenin 信号通路靶向抑制 Sirt1 表达^[13],降低肿瘤细胞活力,抑制骨肉瘤细胞生长、侵袭和迁移。

miR-495 是新发现的抑癌基因,具有调节细胞增殖凋亡、免疫炎症反应、骨细胞分化等作用^[14]。越来越多证据表明 miR-495 异常表达与多种恶性肿瘤进展有关,miR-495 通过胰岛素样生长因子-1 / AKT 信号轴调控口腔鳞状细胞癌细胞增殖、侵袭、迁移和上皮间质转化^[15];还可通过上皮和内皮酪氨酸激酶促使上皮-间充质转化诱导小细胞肺癌对化疗产生耐药性^[16]。本研究发现 miR-495 表达降低与骨肉瘤恶性进展行为和不良预后有关,分析机制为:首先,高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group protein A2, HMGA2) 是 miR-495 调控靶点,其通过上调细胞周期蛋白表达促使肿瘤细胞增殖,并通过 MAPK 信号通路促进间质上皮转化^[17]。miR-495 靶向抑制 HMGA2 抑制骨肉瘤细胞增殖、侵袭和转移^[18]。其次,C1q/ TNF 相关蛋白 3 (C1q/TNF-related protein 3, CTRP3) 作为 miR-495 靶点负调控破骨细胞形成,miR-495 通过抑制 CTRP3 表达抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭^[19]。

综上所述,骨肉瘤组织中 miR-133b、miR-495 表达均降低,miR-133b、miR-495 低表达与骨肉瘤发生、恶性进展和不良预后密切相关。miR-133b、miR-495 有望成为骨肉瘤诊断、预后评估的生物学指标。

【参考文献】

[1] HARRISON DJ, GELLER DS, GILL JD, *et al.* Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1): 39-50.

[2] JIN X, CHEN Y, CHEN H, *et al.* Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5311-5319.

[3] LI X, DENG S, PANG X, *et al.* LncRNA NEAT1 Silenced miR-133b promotes migration and invasion of breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3616.

[4] DU B, WANG T, YANG X, *et al.* SOX9, miR-495, miR-590-3p, and miR-320d were identified as chemoradiotherapy-sensitive genes and miRNAs in colorectal cancer patients based on a microarray dataset[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(1): 8-19.

[5] LI X, DENG S, PANG X. Metastatic osteosarcoma: a challenging multidisciplinary treatment [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(5): 543-556.

[6] SPRAKER-PERLMAN HL, BARKAUSKAS DA, KRAILO MD, *et al.* Factors influencing survival after recurrence in osteosarcoma: a report from the children's oncology group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(1): e27444.

[7] WANG J, LIU S, SHI J, *et al.* The role of miRNA in the diagnosis, prognosis, and treatment of osteosarcoma [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2019, 34(10): 605-613.

[8] YANG Q, ZHAO Q, YIN Y. miR-133b is a potential diagnostic biomarker for Alzheimer's disease and has a neuroprotective role[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2711-2718.

[9] TIAN Z, JIANG H, LIU Y, *et al.* MicroRNA-133b inhibits hepatocellular carcinoma cell progression by targeting Sirt1 [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 343(2): 135-147.

[10] WU D, PAN H, ZHOU Y, *et al.* microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2491-2498.

[11] GAO G, TIAN Z, ZHU HY, *et al.* miRNA-133b targets FGFR1 and presents multiple tumor suppressor activities in osteosarcoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 210.

[12] 林琰杰, 于嘉智, 魏传银, 等. 骨肉瘤组织 miR-133b 表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2016, 56(48): 63-56.

[13] YING S, JIANJUN H, XUE Y, *et al.* MicroRNA-133b inhibits cell proliferation and invasion in osteosarcoma by targeting sirt1 [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9): 1421-1430.

[14] DU W, YIN L, TONG P, *et al.* MiR-495 targeting dvl-2 represses the inflammatory response of ankylosing spondylitis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2742-2753.

[15] WANG Y, JIA L, WANG B, *et al.* MiR-495/IGF-1/AKT Signaling as a novel axis is involved in the epithelial-to-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 77(5): 1009-1021.

[16] WEI T, ZHU W, FANG S, *et al.* miR-495 promotes the chemoresistance of SCLC through the epithelial-mesenchymal transition via Etk/BMX [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(3): 628-646.

[17] HAWSAWI O, HENDERSON V, BURTON L J, *et al.* High mobility group A2 (HMGA2) promotes EMT via MAPK pathway in prostate cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1): 196-202.

[18] 王美凤, 邢国英, 宫锦蕾, 等. miR-495 在骨肉瘤细胞中表达变化、对 MG-63 细胞增殖的影响及其机制 [J]. *山东医药*, 2018, 58(23): 18-21.

[19] ZHAO G, ZHANG L, QIAN D, *et al.* miR-495-3p inhibits the cell proliferation, invasion and migration of osteosarcoma by targeting C1q/TNF-related protein 3 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6133-6143.

特布他林辅助治疗支原体肺炎患儿的疗效及对 CXCL8、P2X7 受体的影响

王志超¹,刘金祥²,陈晚琴²

(1.南通市第二人民医院 儿科,江苏 南通 226000;2.如皋市人民医院 儿科,江苏 如皋 226500)

【摘要】目的:探究特布他林对支原体肺炎(MPP)患儿的 CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)、P2X7 受体的影响。**方法:**选择 2016 年 6 月~2018 年 5 月南通市第二人民医院收治的 MPP 患儿 104 例作为研究对象。采用随机数字表法将所选患者分为治疗组和对照组,各 52 例。常规治疗后对照组给予阿奇霉素序贯疗法治疗,治疗组在此基础上雾化吸入硫酸特布他林。观察两组患儿临床症状消失时间,并测定 CXCL8、P2X7 受体等的表达,评价临床疗效及不良反应。**结果:**治疗组患儿临床主要症状、体征消失时间均短于对照组(均 $P < 0.05$);治疗组临床治疗效果优于对照组(92.3% vs. 76.9%, $P < 0.05$);治疗前两组患儿的 CXCL8、P2X7 受体及 TNF- α 和 IL-1 β 表达水平相近(均 $P > 0.05$),治疗后各细胞因子水平均降低($P < 0.05$),与同期对照组比较,治疗组下降幅度更明显($P < 0.05$);两组用药不良反应发生率比较差异无统计学意义[11.5%(6/52) vs. 5.8%(3/52), $P > 0.05$]。**结论:**特布他林辅助治疗 MPP 患儿可降低 CXCL8、P2X7 受体表达水平,疗效显著,安全性高。

【关键词】特布他林;支原体肺炎;阿奇霉素;P2X7 受体;CXC 趋化因子配体 8

【中图分类号】R 725.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.009

Clinical effect of terbutaline on *Mycoplasma pneumonia* in children and its impact on CXCL8 and P2X7 receptor levels

WANG Zhichao, LIU Jinxiang, CHEN Wanqin

Department of Pediatrics, Nantong No. 2 People's Hospital, Nantong 226000, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect of terbutaline on CXCL8 and P2X7 receptor levels in children of *Mycoplasma pneumonia* (MPP). **Methods:** One hundred and four MPP children admitted to Nantong No. 2 people's hospital were included from June 2016 to May 2018, and divided into observational group and control group ($n=52$ for each group) by random digital table. Children in the control group were treated by conventional regimen plus azithromycin sequential therapy, and those in the observational group were given additional atomized inhalation of terbutaline sulfate on the treatment protocol basis in the control group. Then the two groups were observed and assessed regarding the time of clinical symptom disappearance, expressions of CXCL8 and P2X7 receptors, clinical efficacy and adverse reactions. **Results:** Children in the observational group had earlier disappearance of primary clinical symptoms and signs than those in the control group (all $P < 0.05$), and had better clinical effect than those in the control group (92.3% vs. 76.9%, $P < 0.05$). Expression levels of CXCL8, P2X7 receptor, TNF- α and IL-1 β were similar in the two groups before treatment (all $P > 0.05$), yet the levels of all cytokines were significantly decreased following medication ($P < 0.05$), and the decrease was more evident in the observational group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions remained insignificant between the two groups [11.5% (6/52) vs. 5.8% (3/52), $P > 0.05$]. **Conclusion:** Terbutalin as adjuvant medication can effectively reduce CXCL8 and P2X7 receptor expression, with higher clinical efficacy and safety.

【Key words】terbutaline; *Mycoplasma pneumonia*; azithromycin; P2X7 receptor; CXCL8

支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumonia*, MPP) 是儿童常见非典型肺炎之一, 发病率呈逐年上升趋势^[1]。阿奇霉素是小儿 MPP 的首选治疗方案, 然而小儿 MPP 发病较急, 有时需联合其他药物辅助治疗^[2]。特布他林为 β_2 -受体兴奋剂, 具有支气管扩张作用^[3]。CXC 趋化因子配体 8 (CXC chemokine

ligand 8, CXCL8) 属关键炎症因子, 在介导炎症反应中起重要作用^[4]。P2X7 受体被证实参与了呼吸系统慢性炎症疾病的炎症反应及细胞因子表达调控。本研究探讨序贯疗法联合特布他林雾化吸入对 MPP 患儿临床疗效及对 CXCL8、P2X7 受体等相关炎症因子的影响, 现将结果报道如下。

基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究项目 (W2016EWJS23)

收稿日期: 2020-03-24

作者简介: 王志超 (1987-), 男, 主治医师, (电话) 18724082159, (电子信箱) fhjufc@sina.com;

陈晚琴, 女, 主治医师, (电子信箱) yuxians2@163.com, 通信作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年6月~2018年5月南通市第二人民医院收治的MPP患儿104例作为研究对象,受试者符合《儿童社区肺炎管理指南(2013修订)》中关于MPP的诊断标准,并经胸X线片及实验室PCR证实^[5],本次研究经医院伦理会批准,患儿及家属知情同意。排除先天性的呼吸系统发育缺陷及其他原因造成的呼吸系统疾病者^[5]。采用随机数字表法将所选患者分为治疗组和对照组,各52例。两组患儿临床表现、病程、年龄分布、性别比例、体质指数(BMI)等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

基线指标	治疗组 (n=52)	对照组 (n=52)	χ^2/t	P
年龄/岁	2.6±1.3	2.8±1.4	0.755	0.452
女性[n(%)]	23(44.2)	24(46.2)	0.039	0.844
BMI/(kg/m ²)	17.7±3.0	17.9±2.8	0.351	0.726
病程/d	2.7±0.6	2.8±0.9	0.667	0.507
临床症状[n(%)]				
啰音	44(84.6)	42(80.8)	0.269	0.604
发热	23(44.2)	21(40.4)	0.158	0.691
胸痛	13(25.0)	11(21.2)	0.217	0.642
咳嗽	27(51.9)	25(48.1)	0.154	0.695
气促	30(57.7)	25(48.1)	0.965	0.326

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患儿均接受退热、止咳平喘、化痰等常规对症治疗,若出现严重呼吸不畅者需安排吸氧,保持患儿体内电解质平衡。此后对照组患儿给予阿奇霉素(东北制药集团沈阳第一制药有限公司提供,国药准字:H20000197)序贯疗法进行治疗,将阿奇霉素注射液10 mg/kg加入生理盐水保持浓度1~2 g/L静脉滴注,每日1次,连续治疗3~5 d,随后休息4 d,再给予阿奇霉素分散片10 mg/kg,顿服,每日1次,连用3 d。此期间若有病情加重者可适当静脉滴注乳糖酸红霉素(湖南科伦制药有限公司生产,国药准字:H43020028),剂量30 mg/kg。治疗组患儿采用与对照组相同的治疗方式,并在此基础上给予硫酸特布他林雾化液(Astra Zeneca AB公司生产,批准文号H20140108,2 mL:5 mg×20支)进行治疗,将2.5 mg硫酸特布他林雾化液加入0.9%注射用氯化钠5 mL中,雾化吸入,氧流量设置为6~8 L/min,每日2次,每次10~15 min,两组均以2周为1个疗程。

1.2.2 观察指标 治疗期间观察记录两组患儿发热、咳嗽、肺部啰音等临床症状消失时间,此外于治

疗前(确诊后隔日)、后(出院当天)测定血清CXCL8、P2X7受体及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素1 β (IL-1 β)表达水平,并统计用药期间不良反应的发生情况。

1.2.3 疗效评价 参照《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)》^[6]分显效、有效和无效3个等级评价。总有效率=($n_{\text{显效}}+n_{\text{有效}}$)/ $n_{\text{总}}\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件包进行数据分析。计数资料采用百分比(%)表示,行 χ^2 检验,计量资料组间比较以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿主要症状、体征消失时间比较 治疗组患儿临床主要症状、体征(发热、咳嗽、肺部啰音、喘憋)消失时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患儿主要症状、体征消失时间比较($\bar{x}\pm s$) d

组别	n	发热消失 时间	咳嗽消失 时间	肺部啰音 消失时间	喘憋消失 时间
对照组	52	5.1±1.2	8.7±1.7	7.6±1.5	3.4±0.4
治疗组	52	4.2±0.8	6.4±1.4	5.9±1.2	2.7±0.3
t		4.500	7.531	6.382	10.096
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患儿临床治疗效果比较 治疗组临床治疗效果(92.3%)优于对照组(76.9%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患儿临床治疗效果比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	52	11(21.1)	29(55.8)	12(23.1)	76.9%
治疗组	52	19(36.5)	29(55.8)	4(7.7)	92.3%
χ^2					4.727%
P					0.030%

2.3 两组患者治疗前后相关细胞因子水平比较 治疗前两组患儿的CXCL8、P2X7受体及TNF- α 和IL-1 β 表达水平相近,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后各细胞因子水平均降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);与同期对照组比较,治疗组下降幅度更明显,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组用药期间不良反应发生情况比较 用药期间出现的主要不良反应为呕吐、腹泻、皮疹及口腔真菌感染等,其中治疗组有3例出现呕吐、腹泻,2例皮肤出现红疹,1例口腔真菌感染,对照组仅出现2例呕吐患儿,1例皮肤红疹者,不良反应均较轻微,

停药后自行消失。两组不良反应发生率比较[11.5% (6/52) vs. 5.8% (3/52)]差异无统计学意义($\chi^2 =$

0.487, $P=0.485$)。

表4 两组患儿治疗前后相关细胞因子水平比较

组别		CXCL8/(ng/L)	P2X7 受体/(ng/mL)	TNF- α /(ng/mL)	IL-1 β /(ng/L)
对照组($n=52$)	治疗前	287.04 \pm 23.45	150.30 \pm 13.46	1.76 \pm 0.17	0.95 \pm 0.14
	治疗后	230.16 \pm 29.61	100.30 \pm 17.96	1.04 \pm 0.21	0.48 \pm 0.11
	$\bar{d}\pm s_d$	56.88 \pm 31.82	50.00 \pm 25.13	0.72 \pm 0.26	0.48 \pm 0.16
	$t_{\text{配对}}$	12.889	14.350	19.695	20.989
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.000	0.000
	治疗组($n=52$)	治疗前	290.67 \pm 20.44	150.58 \pm 13.29	1.73 \pm 0.18
治疗后		192.16 \pm 17.33	77.65 \pm 13.12	0.88 \pm 0.18	0.35 \pm 0.09
$\bar{d}\pm s_d$		98.51 \pm 25.86	72.92 \pm 18.66	0.86 \pm 0.27	0.62 \pm 0.18
$t_{\text{配对}}$		27.466	28.183	23.199	25.211
$P_{\text{配对}}$		0.000	0.000	0.000	0.000
t		7.321	5.280	2.693	4.192
P	0.000	0.000	0.008	0.000	

3 讨论

MPP 是儿科常见的临床疾病,其发病机制尚不清楚^[7],临床表现出慢性咳嗽、低热、气喘、鼻塞、流涕等症状,此外还会诱发心肌炎、肾炎等系统性疾病发生,一旦得不到及时治疗,会对患儿的生命安全造成极大威胁。

目前临床上常通过阿奇霉素序贯疗法对其治疗,阿奇霉素对肺炎支原体具有强大的抗菌作用,通过与肺炎支原体核糖体的 50S 大亚基结合,抑制肺炎支原体合成蛋白质,减轻其引起的炎症反应^[8]。尽管阿奇霉素序贯疗法对 MPP 具有较好的治疗效果,但是起效慢^[8]。特布他林是一种短效 β_2 受体激动药,兴奋 β_2 受体,使舒张肌平滑,扩张支气管,雾化吸入 1~2 h 后即可达到最佳血药浓度^[7],本研究结果显示治疗组患儿临床主要症状、体征消失时间短于对照组,这与王志坤等^[9]的研究结果较为吻合,提示特布他林辅助治疗能增强阿奇霉素对肺炎支原体的抗菌作用,改善支气管狭窄,缓解临床症状,同时安全性高,给药后未出现严重不良反应。

细胞免疫在 MPP 致病机制中起重要作用,当病毒进入体内引起肺炎支原体感染后可激活免疫反应,产生多种趋化因子,参与炎症反应,适量时对机体起保护作用,而过量时可致免疫病理损伤^[8-9]。周岳琴等^[10]指出 MPP 患儿 TNF- α 、IL-1 β 表达水平显著高于正常儿童,提示两者均参与了肺炎支原体的感染过程。P2X7 受体广泛表达于多种组织中,已经证实 P2X7 受体参与炎症疾病的炎症反应及细胞因子表达调控^[10]。CXCL8 又名白细胞介素 8 (IL-8),来源于多种免疫细胞,其趋化吸引多种炎症细

胞至肺部组织浸润集聚,释放血管活性物质,引起组织免疫损伤^[11]。本研究结果显示治疗后两组患儿的 CXCL8、P2X7 受体及 TNF- α 和 IL-1 β 表达均降低,且治疗组下降幅度更明显,提示炎症因子的分泌紊乱是 MPP 患儿病情发展的重要原因,当机体肺炎支原体感染时存在 P2X7 受体及 TNF- α 和 IL-1 β 过度表达,特布他林辅助治疗可加强阿奇霉素对病原体的杀伤,提高环磷酸腺苷水平,加强了对炎症反应的抑制作用,使得 P2X7 受体、TNF- α 和 IL-1 β 等表达降低,减少对免疫细胞的刺激,降低了 CXCL8 的含量。

综上所述,特布他林辅助治疗支原体肺炎患儿可加强阿奇霉素对支原体的杀伤,抑制炎症反应,降低了 CXCL8、P2X7 受体表达水平,有效缩短了患儿临床症状的消失时间,临床疗效显著,安全性高。本次为单一取样研究,在广度和深度上存在不足,缺乏地域、人文等因素的影响,结果可能存在一定偏倚,需后续研究进一步验证。

【参考文献】

- [1] 刘娜,陈秀东,尹龙海.阿奇霉素序贯疗法联合双黄连口服液治疗小儿支原体肺炎的临床疗效及其对血清炎症因子水平和免疫功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(9):94-97.
- [2] 刘国栋,卞芳芳,郝琳.序贯疗法联合糖皮质激素雾化吸入对支原体肺炎患儿血清抗体及 P2X7 受体表达的影响[J].临床肺科杂志,2017,22(11):2002-2005.
- [3] 申莲莲.阿奇霉素序贯疗法联合特布他林治疗小儿支原体肺炎的临床观察[J].中国实用医药,2019,14(28):75-76.
- [4] 杜晓宁,梁丽霞,严慧芳,等.阿奇霉素序贯疗法联合特布他林治疗小儿支原体肺炎的临床观察[J].中国药房,2016,27(6):740-742.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,编辑委员会中华儿科杂志.儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下)[J].中华儿科杂志,2013,51(11):856-862.

宫颈高级别鳞状上皮内病变锥切术后切缘阳性处理方式的探讨

王丽娜¹, 缪懿², 卢斌¹

(1. 无锡市妇幼保健院 妇科, 江苏 无锡 214000; 2. 上海市第一人民医院 妇科, 上海 200080)

【摘要】目的:通过对宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)行锥切术后内切缘阳性及外切缘阳性不同处理方式的探讨,总结治疗经验。**方法:**选择2016年12月~2019年12月在无锡市妇幼保健院宫颈科行宫颈环形电切(LEEP)术的患者共1526例,其中切缘阳性187例(内切缘阳性82例,外切缘阳性105例)。内切缘阳性术后补充手术治疗,外切缘阳性术后4~6个月随访宫颈液基薄层细胞学检测(TCT)、高危型HPV(HR-HPV)检测、阴道镜下宫颈活检。分析内切缘及外切缘阳性患者的病例特征,探讨术后病灶残留率,分析TCT及HR-HPV检测在外切缘阳性术后随访中的应用价值。**结果:**①内切缘阳性组的年龄[(49.63±10.77)岁]高于外切缘阳性组[(39.28±8.46)岁]($P<0.05$)。内切缘阳性组的绝经状态、多重HR-HPV感染、阴道镜检查不满意及腺体累及的患者多于外切缘阳性组($P<0.05$),两组的主诉症状、锥切深度及宽度差异无统计学意义($P>0.05$)。②内切缘阳性组25.61%(21/82)的患者补充手术术后无病灶残留,65.85%(54/82)患者证实有病灶残留,8.54%(7/82)术后病理升级为宫颈早期浸润癌。③外切缘阳性组的阴道镜活检病理结果显示,91.43%(96/105)的外切缘阳性患者无残留病灶,8.57%(9/105)的患者存在残留。术后随访TCT对病灶残留的诊断灵敏度为88.89%(8/9),特异度为90.63%(87/96),术后随访HR-HPV E6 & E7 mRNA对病灶残留的诊断灵敏度为100%(9/9),诊断特异度为54.17%(52/96)。**结论:**内切缘阳性患者的病灶残留率高,且有病变升级的风险,术后行补充手术是必要的,外切缘阳性组的病灶残留率低,术后可4~6个月随访TCT及HR-HPV,其中之一有异常时则行阴道镜下活检。

【关键词】宫颈高级别鳞状上皮内病变;宫颈锥切术;内切缘阳性;外切缘阳性;病灶残留

【中图分类号】R 713.4; R 737.33 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.010

Management of the positive resection margin following conization in patients with HSIL high-grade squamous intraepithelial lesion

WANG Lina, MIAO Yi, LU Bin

Department of Gynecology, Wuxi Maternal and Child Health Hospital, Wuxi 214000, China

【Abstract】Objective: To investigate different treatment strategies for, and summarize the clinical experience in managing positive internal and external resection margin of cervical cancer following conization in patients with high-grade squamous intraepithelial lesion(HSIL). **Methods:** Totally, 1526 patients (positive internal resection margin; $n=82$; positive external resection margin; $n=105$) undergone cervical loop electrosurgical excision procedure(LEEP) in the Gynecology Department of Wuxi Maternal and Child Health Hospital were included from December 2016 to December 2019. Patients with positive

基金项目:国家自然科学基金项目(81702553)

收稿日期:2020-07-21

作者简介:王丽娜(1989-),女,住院医师,硕士,(电话)15221018515,(电子信箱)634556607@qq.com;

卢斌,男,副主任医师,博士,(电子信箱)perk34388569@163.com,通信作者。

- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,编辑委员会(中华实用儿科临床杂志). 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.
- [7] 荆丽娟,孙琪. 阿奇霉素联合孟鲁司特钠治疗小儿肺炎支原体肺炎的疗效及其对血清C反应蛋白水平的影响[J]. 中国医药科学,2019,9(6):51-53.
- [8] 王平. 阿奇霉素序贯疗法联合特布他林治疗小儿支原体肺炎的临床观察[J]. 现代医用影像学,2018,27(4):1273-1274.
- [9] 王志坤,王建忠,李彤,等. 特布他林联合阿奇霉素序贯治疗儿童肺炎支原体肺炎的临床研究[J]. 河北医科大学学报,2019,40(7):820-824.
- [10] 周岳琴,王琴,方昕. P2X7受体表达在肺炎支原体肺炎早期诊断中的价值[J]. 儿科药学杂志,2016,22(6):8-10.
- [11] 张海军,董晓蕾,蔺萃,等. 支原体肺炎患儿的肺功能改变特点及其危险因素分析[J]. 天津医药,2019,47(11):1166-1169.

internal resection margin were further surgically treated, and those with positive external resection margin received Thinprep liquid-based cytology test (TCT), high risk human papillomavirus (HR-HPV) test and colposcopy cervical biopsies in 4–6 months of follow-up. The characteristics of positive internal and external resection margin and residual rate of the resection were analyzed. Also, the value of TCT and HR-HPV tests in follow-up was evaluated for patients with positive external resection margin of cervical cancer. **Results:** ①The age of patients in positive internal resection margin group was significantly older than that of those in positive external resection margin group [(49.63±10.77) years vs. (39.28±8.46) years, $P<0.05$]. The case number of menopausal status, multiple HR-HPV infection, unsatisfactory colposcopy and gland involvement was greater in the positive internal resection margin group than in positive external resection margin group ($P<0.05$), yet two groups were not significantly different in chief complaint symptoms, depth and width of LEEP ($P>0.05$); ②In the positive internal resection margin group, residual disease was free in 25.61% (21/82) of the patients following added surgery, yet occurred in 65.85% (54/82), and 8.54% of the patients were progressed to early cervical invasive carcinoma by pathology confirmation; ③The pathological examination of the biopsies for the positive external resection group showed that 91.43% of the patients had no residual disease, and 8.57% (9/105) had residual disease. The sensitivity and specificity for TCT and HR-HPV E6 & E7 mRNA were 88.89% (8/9) and 90.63% (87/96); 100% (9/9) and 54.17% (52/96), respectively. **Conclusion:** Further surgery is necessary for patients with positive internal resection margin of cervical cancer due to higher residual disease and risks of lesion advance, and those with positive external resection margin can be followed by TCT and HR-HPV tests in 4–6 months following surgery considering lower residual disease. However, colposcopy biopsy is essential for patients with abnormal findings by the tests described above.

【Key words】 cervical high-grade squamous intraepithelial lesion; conization; positive internal resection margin; positive external resection margin; residual disease

宫颈癌是威胁女性身体健康最常见的妇科恶性肿瘤之一,宫颈高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)是宫颈癌前病变^[1],可反映宫颈癌发生发展的连续过程,其发展为浸润性宫颈癌的可能性明显高于宫颈低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL),故对宫颈 HSIL 的积极治疗是预防宫颈癌的有效手段^[2]。宫颈锥切术被认为是治疗宫颈 HSIL 的首选术式,具有诊断和治疗双重作用。但在临床工作中,宫颈环形电切(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)术后切缘阳性屡见不鲜,包括内切缘阳性及外切缘阳性,切缘阳性是病灶残留的危险因素,内切缘阳性发生病灶残留的风险更高^[3]。目前,国内外专家对宫颈 HSIL 行锥切术后内外切缘阳性的处理方法仍未达成共识。本研究通过对宫颈 HSIL 行锥切术后内外切缘阳性不同处理方式的可行性进行探讨,以期对宫颈 HSIL 锥切术后不同切缘阳性患者制定更好的管理方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2016年12月~2019年12月在无锡市妇幼保健院宫颈科行宫颈 LEEP 术,术前阴道镜下宫颈活检病理诊断为宫颈 HSIL,LEEP 术后组织病理学诊断亦为宫颈 HSIL,术后按要求随访,资料完整的患者1526例,其中切缘阳性187例(内切缘阳性82例,外切缘阳性105例)。术前均提供本院或外院阴道镜检查结果及宫颈活检病理诊断为宫颈 HSIL(下级医院的宫颈活检病理诊断为宫颈 HSIL),需经本院病理科会诊诊断为宫颈 HSIL)。首次宫颈锥切均为行 LEEP 术,锥切范围结

合术前阴道镜评估和术中碘不染色区决定。收集患者的临床资料,包括年龄、绝经状态、主诉症状(不规则阴道出血、接触性阴道出血、阴道分泌物异常)、术前高危 HPV 检测(high risk human papillomavirus, HR-HPV)感染类型、阴道镜检查结果、宫颈活检结果、锥切的宽度及深度、锥切术后病理结果、切缘状态、术后4~6个月随访 HR-HPV E6 & E7 mRNA 检测结果、TCT 结果及阴道镜下活检结果等。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞学检测 采用液基薄层细胞学(thin-prep liquid-based cytology test, TCT)检测方法,诊断依据2001年子宫颈细胞学分类系统的标准,将未明确意义的不典型鳞状上皮细胞及以上视为异常。

1.2.2 HR-HPV 分型检测 术前患者均行 HR-HPV 分型检测,术后随访采用 HR-HPV E6 & E7 mRNA 检测试剂盒(购自美国 Hologic 公司)予以检测,经计算机软件自动判读结果。

1.2.3 阴道镜检查 术前阴道镜检查将 I 型转化区、II 型转化区视为阴道镜检查满意,III 型转化区视为阴道镜检查不满意。外切缘阳性患者术后4~6个月常规行阴道镜下宫颈活检,将组织病理诊断为宫颈 HSIL 视为病灶残留。

1.2.4 宫颈 LEEP 术 用碘液涂抹宫颈,常规情况下以碘不着色区外0.5 cm 作为外切缘,切除深度根据转化区的类型调整,总深度应达0.7 cm 以上,对于有生育要求患者适当减少切除的宽度及深度,在碘不着色区外侧行切除手术。将宫颈锥切标本边缘可见病变或病变距离切缘<1 mm 定义为切缘阳性,其中外切缘指宫颈近阴道穹隆部切缘,外切缘阳性术后4~6个月随访 TCT、HR-HPV、阴道镜下宫颈活

检。内切缘指宫颈管内的切缘,对于年龄较大、无生育要求、要求切除子宫的内切缘阳性患者行全子宫切除术±双侧附件或双侧输卵管切除术,对于年轻女性、有生育要求者,再次行宫颈 LEEP 术。再次行宫颈 LEEP 术切除范围为原外切缘外 0.5 cm,有生育要求者在原外切缘外侧行切除术。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 锥切术后不同切缘阳性组的临床资料比较 锥切患者 1 526 例中切缘阳性组 187 例(12.25%),其中内切缘阳性 82 例(包括内外切缘均阳性 21 例),外切缘阳性 105 例,两组临床资料比较见表 1。

表 1 内外切缘阳性组的临床资料比较

临床特征	内切缘阳性组 (n=82)	外切缘阳性组 (n=105)	t/χ^2	P
年龄/岁	49.63±10.77	39.28±8.46	7.361	0.000
绝经			11.143	0.001
是	49	37		
否	33	68		
HR-HPV 感染分型			8.855	0.012
HPV 阴性	5	9		
单型	37	67		
多重	40	29		
主诉症状			3.354	0.067
有	26	21		
无	56	84		
阴道镜检查			16.896	0.000
满意	18	54		
不满意	64	51		
锥切深度/cm			2.578	0.276
≤1	7	13		
1.01~2.00	32	49		
2.01~3.00	43	43		
锥切宽度/cm			0.705	0.703
≤2	13	21		
2.01~3.00	36	41		
>3.00	33	43		
腺体累及情况			10.391	0.001
是	59	51		
否	23	54		

2.2 内切缘阳性组术后处理方式及病理结果 内切缘阳性患者术后待锥切伤口愈合,行全子宫切除术±双侧附件或双侧输卵管切除术 29 例,其余 53 例均要求再次行宫颈 LEEP 术。术后病理结果显示,25.61% (21/82) 的内切缘阳性患者补充手术后无病灶残留,65.85% (54/82) 患者证实有病灶残

留,8.54% (7/82) 术后病理升级为宫颈早期浸润癌,见表 2。

表 2 内切缘阳性患者补充手术后病理结果[n(%)]

手术方式	慢性宫颈炎	LSIL	HSIL	宫颈癌
LEEP	12(14.63)	5(6.1)	35(42.68)	1(1.22)
全子宫±附件 (或双输卵管)	2(2.44)	2(2.44)	19(23.17)	6(7.32)

2.3 外切缘阳性组术后处理方式及病理结果 外切缘阳性患者术后随访 TCT 正常者 88 例,异常者 17 例,其中诊断为 ASCUS 2 例,LSIL 6 例,HSIL 9 例。HR-HPV E6 & E7 mRNA 阴性患者 52 例,阳性患者 53 例,其中单一型阳性 10 例,多重阳性 43 例。阴道镜活检术后病理结果显示慢性宫颈炎 86 例,宫颈 LSIL 10 例,宫颈 HSIL 9 例。阴道镜活检病理结果显示,91.43% (96/105) 的外切缘阳性患者无残留病灶,8.57% (9/105) 的患者存在残留病灶,未发现早期浸润癌。术后随访 TCT 对病灶残留的诊断灵敏度为 88.89% (8/9),特异度为 90.63% (87/96),术后随访 HR-HPV E6 & E7 mRNA 对病灶残留的诊断灵敏度为 100% (9/9),诊断特异度为 54.17% (52/96),见表 3。

表 3 外切缘阳性患者术后随访结果

随访病理	TCT		HR-HPV		
	正常	异常	阴性	单一型阳性	多重阳性
慢性宫颈炎	84	2	51	7	28
LSIL	3	7	1	1	8
HSIL	1	8	0	2	7

3 讨论

宫颈锥切术作为减少或阻断宫颈癌前病变进展的最主要治疗方式,其安全性及有效性一直备受关注,宫颈锥切治疗的目的是减少或清除病变组织,而不是过多的损伤正常宫颈组织,宫颈锥切可治愈超过 95% 的宫颈 HSIL,但仍有 5%~25% 的病灶残留(复发),甚至发展为更高级别的病变^[4]。切缘状态是评价宫颈病变是否彻底清除的一个最直接的指标,目前普遍认为宫颈锥切术后切缘阳性是 CIN 残留或复发的独立危险因素^[5],切缘阳性患者病变持续的概率显著高于切缘阴性者,初次宫颈锥切术后切缘阳性患者再次手术后发现病灶残留率可达 44%~84%,且内切缘阳性者与病变的残留呈正相关^[6-7]。由于内切缘阳性较外切缘阳性的宫颈病变更为隐匿,随访中更易被漏诊,使得内切缘阳性的术后残留率及复发率均较外切缘阳性高^[3,8],临床工作中对内切缘阳性的患者需提高警惕。

本研究发现,两组的主诉症状差异无统计学意义($P>0.05$),可能原因为宫颈上皮内病变常无特殊或典型的临床表现,大部分即使发展到高级别病变甚至早期癌变仍无明显的症状。内切缘阳性组的年龄 $[(49.63\pm 10.77)$ 岁]高于外切缘阳性组 $[(39.28\pm 8.46)$ 岁] $(P<0.05)$,绝经状态、多重 HR-HPV 感染、阴道镜检不满意及腺体累及的患者均多于外切缘阳性组($P<0.05$)。随着年龄增大、病灶加重,病灶向颈管内延伸的程度会加深,不仅使得手术难度增加,内切缘残留的风险也增加。本研究显示,在锥切深度和宽度差异无统计学意义的情况下,内切缘阳性组的病灶残留率为 65.85%,外切缘阳性组的病灶残留率为 8.57%,内切缘阳性组宫颈早期浸润癌 IA1 期 7 例,外切缘阳性组无早期浸润癌。内切缘阳性的患者,其宫颈管深处存在病变的可能性较大,且术后宫颈管挛缩,移行带内移,使得随访中病灶易被漏诊。在临床工作中,对内切缘阳性患者的处理需较外切缘阳性患者更积极是可行的。对于已经绝经或年龄较大且无生育要求的患者、随访不方便的患者可建议行全子宫切除术加双侧附件或输卵管切除术,对于年龄较轻者、随访方便的患者可再次行宫颈锥切术。

本研究显示,在预测宫颈 HSIL 病变残留或复发方面,术后 4~6 个月 HPV 检测比 TCT 的灵敏度更高^[9]。在本研究中,对外切缘阳性患者术后 4~6 个月常规行 TCT、HR-HPV E6 & E7mRNA、阴道镜下活检,结果显示 TCT 与 HR-HPV E6 & E7mRNA 预测病灶残留的灵敏度(88.89% vs. 100%)差异无统计学意义,而 TCT 预测病灶残留特异度为 90.63%,高于 HR-HPV E6 & E7mRNA 的 54.17%。Marielle 等^[10]对 1 513 例患者进行的 Meta 分析显示,HR-HPV 预测病变的灵敏度为 92%,高于细胞学的 79%,而特异度无明显差异(76% vs. 81%)。彭晶晶等^[11]对纳入的 80 例切缘阳性患者的分析显示,TCT 在预测术后病变残留的灵敏度为 50%,特异度为 91.35%,HPV 的灵敏度为 100%,特异度为 79.7%。本研究显示,对于外切缘阳性的患者,术后 4~6 个月随访时,TCT 的临床应用价值高于 HR-HPV E6 & E7mRNA 的,两者联合可提高诊断效能,若 TCT 与 HR-HPV E6 & E7mRNA 检测均阴性,可排除残留病变的存在,可不行阴道镜下活检,仅当

TCT 或 HR-HPV E6 & E7mRNA 异常时,才行阴道镜下活检,避免过度的医疗干预。

综上所述,对于内切缘阳性的患者,由于病灶残留率较高,术后补充手术是必要的。对于外切缘阳性的患者,术后 4~6 个月可先行随访,TCT 联合 HR-HPV 检测,可提高残留病灶的检出率,同时避免不必要的医疗干预。

【参考文献】

- [1] GOLDIE SJ, KOHLI M, GRIMA D, *et al.* Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(8): 604-615.
- [2] MITRA A, TZAFETAS M, LYONS D, *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2016, 77(8): C118-123.
- [3] 刘莉,陈丽梅,陶祥,等. 1502 例子宫颈 HSIL 患者行 LEEP 锥切术后随访半年的临床结局及术后病灶残留的危险因素分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(11): 751-756.
- [4] ONCINS TORRES R, ARAGÓN SMÁ, CLEMENTE ROLDÁN E, *et al.* Study of conizations of the cervix after five years of cervical cancer screening with co-testing [J]. *Rev Esp Salud Publica*, 2018, 92: e201810045.
- [5] LUBRANO A, MEDINA N, BENITO V, *et al.* Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 161(1): 71-74.
- [6] MIYOSHI Y, MIYATAKE T, UEDA Y, *et al.* Prediction, based on resection margins, of long-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia 3 treated by Shimodaira-Taniguchi conization [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(5): 1427-1432.
- [7] CHEN L, LIU L, TAO X, *et al.* Risk factor analysis of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after loop electrosurgical excision procedure conization [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2019, 23(1): 24-27.
- [8] 陈丽梅,刘莉,陶祥,等. 1005 例子宫颈 HSIL 患者行 LEEP 术后 24 个月内的复发及其影响因素分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(8): 534-540.
- [9] GOSVIG CF, HUUSOM LD, DELTOUR I, *et al.* Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(4): 405-411.
- [10] KOCKEN M, UIJTERWAAL MH, DE VRIES AL, *et al.* High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 500-507.
- [11] 彭晶晶, 尤志学. 锥切术后早期阴道镜检查对处理切缘阳性患者的临床价值 [J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(10): 790-793.

胰腺外坏死体积定量分析对重症急性胰腺炎患者早期预后的评估价值

迪丽努尔·玉山,杨春波

(新疆医科大学第一附属医院 重症医学科,新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的:探究胰腺外坏死体积与重症急性胰腺炎(SAP)病情的相关性以及对患者早期预后的评估价值。**方法:**对新疆医科大学第一附属医院收治的102例SAP患者进行分析,根据60d的预后将患者分为生存组和死亡组,比较两组基线资料差异,分析胰腺外坏死体积与患者病情的相关性及相关因素,ROC曲线分析胰腺外坏死体积对患者近期预后的预测价值。**结果:**SAP患者60d病死率为39.22%(40/102);死亡组患者的年龄、WBC、RDW、血淀粉酶、CRP、Ranson评分、急性胰腺炎严重程度床边指数(BISAP)评分、改良Marshall评分、CT严重指数(CTSI)及胰腺外坏死体积均高于生存组($P<0.05$),血 Ca^{2+} 水平低于生存组($P<0.05$);多因素Logistic分析显示,高Ranson评分($OR=41.721$)、高BISAP评分($OR=16.388$)、高改良Marshall评分($OR=2.502$)、高CTSI($OR=2.778$)及高胰腺外坏死体积($OR=1.049$)均为SAP患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线示胰腺外坏死体积预测SAP患者预后的AUC为0.890,均高于Ranson评分、BISAP评分、改良Marshall评分及CTSI($P<0.05$);且胰腺外坏死体积与Ranson评分、BISAP评分及改良Marshall评分均呈正相关($r_s=0.843, 0.895, 0.891; P<0.05$)。**结论:**胰腺外坏死体积与SAP患者的病情严重程度呈正相关,可对患者的预后进行有效预测。

【关键词】胰腺外坏死体积;重症急性胰腺炎;相关性分析

【中图分类号】R 576 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.011

Quantitative analysis of extra-pancreatic necrosis volume for predicting early prognosis in patients with severe acute pancreatitis

DILINUER · Yushan, YANG Chunbo

Department of Critical Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between extra-pancreatic necrosis volume and severe acute pancreatitis(SAP) and its predictive value for early prognosis of patients with severe acute pancreatitis. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 102 cases of SAP treated in our hospital. The cases were divided into survival group and death group according to the prognosis of 60 days, and compared concerning the difference in baseline data for determining the correlation between the volume of extra-pancreatic necrosis and the patient's condition as well as the factors affecting prognosis. ROC curve was used to analyze the value of extra-pancreatic necrosis volume in estimating the patient's short-term prognosis. **Results:** The 60-day mortality was 39.22% for SAP patients (40/102). Patients in the death group had significantly older age, higher levels of WBC, RDW, blood amylase and CRP, and higher scores on Ranson, BISAP and modified Marshall scale as well as CT severity index (CTSI) and extra-pancreatic necrosis volume, yet lower blood Ca^{2+} level than those in the survival group (all $P<0.05$). Multivariate logistic analysis showed that high Ranson score ($OR=41.721$), BISAP score ($OR=16.388$), modified Marshall score ($OR=2.502$), CTSI ($OR=2.778$), and extra-pancreatic necrosis volume ($OR=1.049$) were all independent risk factors for poor prognosis in patient with SAP ($P<0.05$). ROC curve showed that the AUC of extra-pancreatic necrosis volume for predicting the prognosis of SAP patients was 0.890, which was significantly higher than Ranson, BISAP and modified Marshall scores as well as CTSI ($P<0.05$). The volume of extra-pancreatic necrosis was positively correlated with Ranson, BISAP and modified Marshall scoring ($r_s=0.843, 0.895, 0.891; P<0.05$). **Conclusion:** The volume of extra-pancreatic necrosis is positively correlated with the severity of patients with severe pancreatitis, which can effectively predict the prognosis of such patients.

【Key words】 extra-pancreatic necrosis volume; severe acute pancreatitis; correlation analysis

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C223)

收稿日期:2020-09-14

作者简介:迪丽努尔·玉山(1989-),女,护师,(电话)13379777304,(电子信箱)dilinuerys@163.com;

杨春波,男,主治医师,(电子信箱)icuyang@163.com,通信作者。

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险,进展迅速,可引起胰腺出血、坏死,并可合并多器官功能障碍综合征,SAP的病死率可高达36%~50%^[1]。近年来急性胰腺炎的发病率逐年升高,如何早期对患者的病情进行评估并及早进行干预,对改善患者预后、降低SAP患者病死率具有重要临床意义^[2]。目前已有多种基于临床症状及实验室指标的评分系统可对患者病情严重程度及预后进行分析、评估^[3],但血清学指标反应滞后等因素使其诊断价值有限。CT扫描是目前常用的影像学检查,可准确对患者的疾病进行诊断,并能及早发现胰腺周围坏死组织,且相关研究显示胰腺外坏死在预测SAP患者感染加重及多器官功能障碍上具有一定意义^[4]。为探究早期评估胰腺外坏死组织体积与SAP患者预后的相关性,我们进行了此项研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月~2019年10月在新疆医科大学第一附属医院诊断及治疗的SAP患者,纳入标准:①临床表现、实验室指标、影像等综合诊断符合SAP诊断标准^[5];②急性发作期(时间<7h);③发病年龄18~75岁;④病史资料完整。排除标准:①合并恶性肿瘤、急性心脑血管疾病;②存在严重的肝、肾疾病;③近期使用生长抑素等药物。共纳入102例SAP患者,平均年龄(52.16±11.73)岁,男性63例,女性39例,胆源性57例,乙醇相关性25例,高脂血症性20例。

1.2 治疗方案 所有患者入院后均禁食禁水、胃肠减压、抑酸、奥曲肽和抗生素预防感染等常规基础治疗,必要时给予肾脏替代治疗。

1.3 评价指标 所有患者入院时均由专人统计其一般资料、血液学指标、影像学指标及SAP严重程度评分。

1.3.1 血液学指标 ①血常规:采用DxH800全自动血细胞分析仪(美国贝克曼)对患者的白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、红细胞分布宽度(RDW)等进行检测;②血生化:采用TBA120-FR全自动生化分析仪(东芝)进行检测,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)和总胆红素(TB)等肝功能指标,血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)等肾功能指标,血淀粉酶、C反应蛋白(CRP)、乳酸、D-二聚体、血糖(Glu)和血Ca²⁺等。

1.3.2 影像学指标 所有患者均于发病后48~72h行CT检查,采用德国西门子双源64排CT对患者进行检查,嘱患者仰卧位,扫描范围自膈肌上缘至盆底肌下缘。常规平扫后采用高压注射器经肘静脉注射碘伏醇注射液80~90mL,注射速率为2.5~3.0mL/s,扫描期相:平扫期、动脉期、门静脉期、平衡期,观察并记录患者CT图像。使用工作站手动测量胰腺外坏死体积,应用专用软件“器官选择工具”选项对其进行计算,通过程序自动以cm³为单位计算胰腺外坏死组织,包括胰腺外坏死体积、胰腺周围或相关腹膜后坏死组织、脂肪组织炎症以及液体和固体成分,而腹膜液不包括在测量中,结果以cm³表示。CT严重指数(CT severity index, CTSI)包括急性胰腺炎分级及胰腺坏死程度,其中I级0~3分;II级4~6分;III级7~10分;4分以上即为重症。

1.3.3 SAP严重程度评分 ①改良Marshall评分:包括呼吸、肾脏、心血管3个项目,每个项目0~4分,总分0~12分,分值越高病情越严重;②Ranson评分:包括入院时的5项临床指标(年龄、Glu、AST、LDH、WBC)和48h的6项指标(Ca²⁺、PaO₂、碱缺失、血BUN升高、红细胞压积、体液丢失量)各项1分,总分11分,分值越高病情越严重;③急性胰腺炎严重程度床边指数(bedside index for severity in AP, BISAP)评分:包括BUN、意识障碍、系统性炎症反应综合征、年龄、胸腔积液等5项,每项1分,总分5分,分值越高病情越严重。

1.4 随访 所有患者均于确诊后进行电话随访,确诊当日即为随访起点,在院期间每周随访1次,出院后每2周随访1次,记录患者是否死亡,随访60d。

1.5 统计学方法 数据处理采用SPSS 22.0软件。计数资料以n(%)表示,分类变量的组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,t检验比较两组间差异。多因素Logistic回归分析探究危险因素,并采用ROC曲线分析诊断效能。DeLong法比较不同指标曲线下面积(AUC)的差异,采用Spearman相关分析对指标的相关性进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的对比 纳入研究的SAP患者60d病死率为39.22%(40/102);死亡组患者的年龄高于生存组($P=0.035$),而两组患者的性别、发病至就诊时间等一般资料相比差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者一般资料的对比

指标	生存组 (n=62)	死亡组 (n=40)	t/χ^2	P
年龄/岁	51.12±11.23	56.16±12.19	2.140	0.035
性别				
男性	38(61.29)	25(62.50)	0.015	0.902
女性	24(38.71)	15(37.50)		
发病至就诊时间/h	5.07±1.53	5.43±1.82	1.076	0.284
BMI/(kg/m ²)	23.81±3.36	25.08±3.45	1.844	0.068
诱发因素[n(%)]				
胆源性	35(56.45)	22(55.00)	0.021	0.990
乙醇性	15(24.19)	10(25.00)		
高脂血症性	12(19.35)	8(20.00)		
基础疾病[n(%)]				
糖尿病	4(6.45)	7(17.50)	2.043	0.153
高血压	7(11.29)	7(17.50)	0.792	0.374
高脂血症	11(17.74)	7(17.50)	0.001	0.975
冠心病	4(6.45)	6(15.00)	1.159	0.282
脑卒中	3(4.84)	6(15.00)	1.985	0.159
慢性肾病	2(3.23)	4(10.00)	0.977	0.323

2.2 两组患者血液学指标的对比 死亡组 WBC、RDW、血淀粉酶、CRP、Ranson 评分、BISAP 评分及改良 Marshall 评分均高于生存组 ($P < 0.05$), 而血 Ca²⁺ 低于生存组 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表2 两组患者血液学指标的对比

指标	生存组(n=62)	死亡组(n=40)	t	P
WBC/(×10 ⁹ /L)	13.56±3.32	15.13±3.07	2.401	0.018
PLT/(×10 ⁹ /L)	223.35±82.53	194.84±63.20	1.860	0.116
Hb/(g/L)	138.51±27.22	133.22±26.40	0.970	0.335
RDW/%	13.39±1.32	13.98±1.37	2.172	0.032
AST/(U/L)	80.77±21.59	89.23±23.09	1.880	0.063
ALT/(U/L)	82.65±18.73	90.36±25.49	1.758	0.082
ALB/(g/L)	35.12±3.51	33.66±4.02	1.937	0.056
TB/(μmol/L)	9.79±3.11	10.44±3.32	1.004	0.318
SCr/(μmol/L)	148.88±31.43	162.34±40.55	1.882	0.063
BUN/(mmol/L)	6.56±2.17	7.41±2.54	1.806	0.074
血淀粉酶/(IU/L)	1 077.10±289.10	1 215.70±311.50	2.293	0.024
Glu/(mmol/L)	8.86±2.54	9.23±2.51	0.722	0.472
CRP/(mg/L)	107.32±21.15	126.79±28.52	3.952	0.000
乳酸/(mg/L)	28.98±6.56	32.27±10.41	1.960	0.053
D-二聚体/(μg/L)	795.19±231.11	844.65±202.68	1.106	0.271
血 Ca ²⁺ /(mmol/L)	2.09±0.27	1.98±0.21	2.184	0.031
Ranson 评分	4.59±1.04	5.41±0.84	4.182	0.000
BISAP 评分	2.91±0.76	3.63±0.99	4.142	0.000
改良 Marshall 评分	7.12±2.06	8.73±1.61	4.184	0.000

2.3 两组患者 CT 评分及胰腺外坏死体积对比

死亡组的 CTSI 及胰腺外坏死体积高于生存组 ($P < 0.05$), 而两组发病至行 CT 检查时间差异无统计学

意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表3 两组患者 CT 评分及胰腺外坏死体积对比

指标	生存组(n=62)	死亡组(n=40)	t/χ^2	P
发病至行 CT 检查时间/h	57.97±10.53	58.01±10.59	0.127	0.899
CTSI/分	5.71±1.64	7.18±1.95	4.101	0.000
胰腺外坏死体积/cm ³	395.71±98.24	528.96±116.23	6.221	0.000

2.4 影响 SAP 患者预后的 Logistic 回归分析

对影响 SAP 患者预后的因素行 Logistic 分析显示, 高 Ranson 评分、高 BISAP 评分、高改良 Marshall 评分、高 CTSI 及高胰腺外坏死体积均为预后的独立危险因素 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表4 影响 SAP 患者预后的 Logistic 回归分析

因素	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
Ranson 评分	3.731	1.612	5.357	0.021	41.721	1.771 ~ 982.917
BISAP 评分	2.797	1.285	4.737	0.030	16.388	1.321 ~ 203.325
改良 Marshall 评分	0.917	0.466	3.879	0.049	2.502	1.004 ~ 6.230
CTSI	1.022	0.510	4.017	0.045	2.778	1.023 ~ 7.545
胰腺外坏死体积	0.048	0.020	5.837	0.016	1.049	1.009 ~ 1.090

2.5 胰腺外坏死体积与 SAP 病情的相关性

胰腺外坏死体积与 Ranson 评分、BISAP 评分及改良 Marshall 评分均呈正相关 ($r_s = 0.843, 0.895, 0.891$; $P < 0.05$)。

2.6 影响 SAP 患者预后的 ROC 曲线

ROC 曲线显示胰腺外坏死体积预测患者预后的 AUC 为 0.890, 高于 Ranson 评分、BISAP 评分、改良 Marshall 评分及 CTSI ($P < 0.05$), 其诊断的最佳截点为 $> 430.62 \text{ cm}^3$, 此时灵敏度为 72.6%, 特异度为 92.5%, 见图 1。

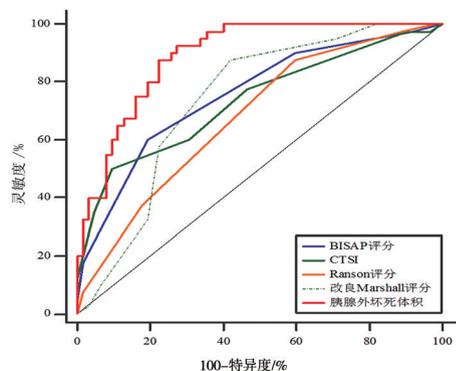


图1 影响 SAP 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

研究表明,在患者发病的 24 h 内对患者进行风险评估对患者的治疗及预后至关重要^[6]。目前,临床常用于评估患者病情严重程度及预后量表^[7-8],尽管与 SAP 患者病程严重程度密切相关,但在应用中难以对病因、发病时间等进行准确描述;而 CRP 作为重要的血清学指标,在发病后不会迅速到达峰值而是延迟 72 h 升高,故在早期评估方面价值较差^[9]。胰腺周围坏死的发生率与胰腺坏死的发生率相近^[10],通过分析 SAP 患者胰腺外坏死体积与疾病严重程度及预后的相关性,本研究结果显示,胰腺外坏死体积可有效对 SAP 患者预后进行预测,且其与患者疾病严重程度明显相关。

胰腺实质坏死是患者预后不良的重要危险因素,但因胰腺坏死至少需要 48 ~ 72 h 才可发生变化,故通常需要发病后 48 ~ 72 h 行 CT 检查以明确^[11];而胰腺外坏死体积的测量无明显时间限制,且无需使用造影剂。此外,CT 图像还可获取相关坏死部位及测量脓腔大小,可根据坏死及脓腔区域大小、范围选择合适的治疗方案。

在合并感染性胰腺外或胰周坏死的情况下,器官衰竭、死亡等并发症的发生率与胰腺实质坏死患者相似;合并广泛胰腺周围坏死的患者预后及并发症与胰腺坏死患者相似,而胰腺周围局限性坏死患者临床结局及演变与间质性胰腺炎患者相似^[10]。本研究通过对胰腺外坏死体积进行定量分析,结果显示,随着胰腺外坏死体积的升高,患者的预后越差,而胰周坏死体积越大,往往提示患者感染程度更重,发生器官衰竭及酸中毒、胸腔积液的可能性更大,需要行手术干预的比例更大,故其预后较差^[12]。

ROC 曲线提示 CT 检查对预后预测有较高的特异度,因当胰腺周围组织发生坏死时,可见坏死区域 CT 值普遍显著下降,且出现明显积液。而灵敏度相对较低,可能系 CT 对胰周坏死集聚中的非液体成分影像显示欠佳有关,通过动态监测患者病变区域可改善 CT 诊断的灵敏度。

对常用的预测指标进行分析,显示高 Ranson 评分、BISAP 评分等及胰腺外坏死体积是 SAP 患者预后的独立危险因素。Çakar 等^[13]研究表明,胰腺外坏死体积可有效预测器官衰竭及感染,本研究结果与其一致。而本研究结果显示 CRP 在两组患者间虽有差异,但 Logistic 分析示其并非影响 SAP 患者预后的独立危险因素,考虑其可能与本研究纳入的

样本容量较小,造成的试验偏差相关。胰腺外坏死体积作为影响患者预后的独立危险因素,其诊断效能明显高于 Ranson、BISAPI 等评分量表,且与患者病情严重程度相关,可在疾病早期即对患者进行检查,且避免主观因素的干扰,更加准确、客观;而与 CTSI 评分相比,无需应用造影剂,减少了造影剂对患者肾脏带来的负担。

综上所述,胰腺外坏死体积与 SAP 患者病情严重程度相关,可有效对 SAP 患者预后进行评估,具有较高的早期预测价值。

【参考文献】

- [1] 刘建,李非. 急性胰腺炎患者的诊治及预后[J]. 中华肝胆外科杂志,2016,22(10):714-718.
- [2] FOSTER BR, JENSEN KK, BAKIS G, et al. Revised atlanta classification for acute pancreatitis: a pictorial essay[J]. Radiographics, 2016, 36(3):675-687.
- [3] 蔡兆辉,左爽,李海山,等. BISAP 和 CTSI 评分变化用于判断急性胰腺炎患者病情严重程度的临床价值[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(2):90-92.
- [4] 李应. 重症急性胰腺炎与 CT 严重度指数的关系研究[J]. 影像研究与医学应用,2017,1(13):67-68.
- [5] 王春友,李非,赵玉沛,等. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 临床外科杂志,2015,23(1):1-4.
- [6] FORSMARK CE, VEGE SS, WILCOX CM. Acute pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(20):1972-1981.
- [7] 金梦,钱家鸣,李毅,等. 急性胰腺炎不同评分体系在新分类标准中的再评价[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(7):570-573.
- [8] 吴璟奕,许志伟,毛恩强,等. 改良 Marshall 评分和 APACHE-II 评分对急性胰腺炎严重度和预后的比较[J]. 腹部外科,2016,29(6):424-427.
- [9] TENNER S, BAILLIE J, DEWITT J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9):1400-1416.
- [10] BAKKER OJ, VAN SANTVOORT H, BESSELINK MG, et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis[J]? Gut, 2013, 62(10):1475-1480.
- [11] PANDO E, ALBERTI P, HIDALGO J, et al. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis[J]. Pancreatol, 2018, 18(5):481.
- [12] GRAJALES-FIGUEROA G, DÍAZ HERNÁNDEZ HA, CHACÓN PORTILO MA, et al. Increased mortality from extrapancreatic infections in hospitalized patients with acute pancreatitis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2019;2789764.
- [13] ÇAKAR İ, KEVEN A, ESEROĞLU E, et al. Role of extrapancreatic necrosis volume in determining early prognosis in patients with acute pancreatitis[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 18(9):S1424.

心电图异常早产儿的围产期危险因素分析

鲁其乐¹,王清萍²,张永军¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 心功能科;2. 儿科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨心电图异常早产儿的相关围产期危险因素。**方法:**采用回顾性分析法,对82例发生心电图异常及37例未发生心电图异常的早产儿进行相关因素分析,二元 logistic 回归模型分析法进行危险因素分析。**结果:**胎膜早破时间 ≥ 18 h、妊娠高血压病及绒毛膜羊膜炎、窒息是早产儿发生心电图异常的危险因素($P < 0.05$);而出生时高体质量是早产儿发生心电图异常的保护因素($P < 0.05$)。**结论:**围产期多种因素是早产儿出生后发生心电图异常的危险因素,对有危险因素的低出生体质量早产儿应做好心电图动态监测。

【关键词】早产儿;心电图;危险因素;logistic 回归分析

【中图分类号】R 722.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.012

Analysis on the perinatal risk factors in premature infants with abnormal electrocardiogram

LU Qile, WANG Qingping, ZHANG Yongjun

Department of Cardiac Function, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the perinatal risk factors of premature infants with abnormal electrocardiogram (ECG). **Methods:** The related factors were reviewed in 82 premature infants with abnormal ECG and 37 with normal ECG. Binary logistic regression model was used to analyze the risk factors.

Results: The risk factors for premature infants with abnormal ECG were associated with premature rupture of membranes ≥ 18 h, pregnancy-induced hypertension syndrome, chorioamnionitis and asphyxia ($P < 0.05$), whereas a large body mass at birth was the protective factors for preterm infants.

Conclusion: Multiple factors in perinatal period can result in risks for premature infants with abnormal EKG after birth. Therefore, dynamic electrocardiogram monitoring is necessary for premature infants of low birth weight associated with the risks described above.

【Key words】 premature infant; electrocardiogram; risk factors; binary logistic regression analysis

早产儿由于心血管结构、心脏自主神经支配发育均不成熟,心脏调节能力较弱^[1-2]。同时未成熟心脏泵血量、储量有限,心率的任何显著变化都会导致心输出量下降、心脏充盈受损和静脉充血,其严重程度取决于心律失常的特征和心肌特性。年龄越小,对心律失常的耐受性越低^[3]。为提高早产儿的生存质量,降低病死率,及时了解早产儿发生心电图异常的围产期潜在危险因素至关重要。本研究根据早产儿出生后有发生心电图异常进行分组,采用二元 Logistic 回归对其潜在危险因素进行分析,旨在探索早产儿发生心电图异常的相关围产期危险因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2018年3月~2020年3月弋矶山医院新生儿重症监护病房收治的住院期间曾发生心电图异常的早产儿82例,并以同期收住未发生心电图异常的37例早产儿为对照,患儿均经过 MedEx 12 导平板心电图机进行心电图记录,诊断参照《新生儿心电图判读指南》^[4-5]。纳入标准:①出生胎龄为 $26^{0/7} \sim 36^{6/7}$ 周;②入院年龄 ≤ 24 h;③所有早产儿均为遵医嘱出院并有完整的临床资料。排除标准:①自动出院及死亡;②先天性心脏病、心肌病等心脏自身因素;③胎儿宫内心律失常;④母亲及早产儿曾使用过易致心律失常药物;⑤母亲有系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫性疾病致早产儿抗 Ro

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(1704J0804047)

收稿日期:2020-08-18

作者简介:鲁其乐(1969-),女,主治医师,(电话)13865537767,(电子信箱)wuhuluqil@163.com;

张永军,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)zyj200888@yeah.net,通信作者。

(SSA) 抗体阳性、甲状腺功能亢进或减退;⑥先天性代谢障碍;⑦临床资料不完整。

1.2 方法 采用回顾性分析法,收集 82 例曾发生心电图异常及 37 例未发生心电图异常早产儿母亲一般基线资料,分娩时孕母、胎盘、脐带、胎儿等因素,早产儿入院时主要病因,早产儿心电图(ECG)记录结果,心肌酶、血电解质(均为 ECG 检查时)。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数 $M(Q_L, Q_U)$ 表示,组间采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;二元 Logistic 回

归模型(向前法)分析发生心电图异常的围产期相关影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心电图异常组与对照组早产儿围产期相关单因素分析 单因素分析结果发现:两组早产儿在出生体质量、1 min 和 5 min Apgar 评分、入院主要病因、母亲原发病、妊娠并发症、胎膜早破时间之间差异均有统计学意义($P < 0.05$);性别、出生胎龄、母亲年龄、妊娠和分娩方式、胎产次、单双胎、胎盘、脐带、羊水间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组早产儿围产期因素分析

因素	对照组($n=37$)	心电图异常组($n=82$)	$\chi^2/Z/F$	<i>P</i>
性别(男)[$n(\%)$]	24(64.9)	51(62.2)	0.078	0.780
出生胎龄/d	245.0(225.0,250.0)	238.5(211.8,248.0)	1.853	0.064
出生体质量/g	2 136.2 \pm 515.7	1 888.0 \pm 612.0	2.146	0.034
Apgar 评分/分				
1 min	8(8,9)	8(6,9)	2.417	0.016
5 min	9(8,10)	9(7,10)	2.073	0.038
入院主要病因[$n(\%)$]				
新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)	14(37.8)	27(32.9)	8.159	0.042
窒息	5(13.5)	28(34.1)		
败血症或肺炎	2(5.4)	8(9.8)		
无其他疾病	16(43.2)	19(23.2)		
母亲年龄/岁	30.0 \pm 4.8	29.9 \pm 4.7	0.091	0.928
胎次(胎)	2(1,3)	2(1,3)	0.088	0.930
产次(产)	2(1,2)	2(1,2)	1.109	0.267
妊娠(辅助)[$n(\%)$]	4(10.8)	4(4.9)	0.641	0.423
分娩(剖宫)[$n(\%)$]	29(78.4)	56(68.3)	1.271	0.260
双胎[$n(\%)$]	9(24.3)	16(19.5)	0.356	0.551
母亲原发疾病[$n(\%)$]				
SLE 等免疫性疾病	1(2.7)	15(18.3)		0.025 *
肝损害或乙肝携带	2(5.4)	8(9.8)		
其他	1(2.7)	7(8.5)		
无疾病	33(89.2)	52(63.4)		
胎膜早破时间[$n(\%)$]				
无胎膜早破	30(81.1)	46(56.1)	6.900	0.032
<18 h	3(8.1)	16(19.5)		
≥ 18 h	4(10.8)	20(24.4)		
胎盘、脐带、羊水[$n(\%)$]				
脐带绕颈	3(8.1)	5(6.1)		0.982 *
胎盘前置或早剥	2(5.4)	5(6.1)		
羊水少或浑浊	1(2.7)	3(3.7)		
2 种及以上因素	0(0.0)	2(2.4)		
无以上因素	31(83.8)	67(81.7)		
妊娠并发症[$n(\%)$]				
妊娠期糖尿病	3(8.1)	12(14.6)		0.024 *
妊娠高血压病	2(5.4)	19(23.2)		
绒毛羊膜炎	1(2.7)	5(6.1)		
无并发症	31(83.8)	46(56.1)		

注: * Fisher 确切概率法。

2.2 心电图异常多因素分析 根据单因素分析结果,按照纳入($\alpha = 0.05$)与排除($\beta = 0.10$)标准,共有出生胎龄、出生体质量、1 min 和 5 min Apgar 评分、早产儿入院主要病因(NRDS、新生儿窒息、新生

儿败血症或肺炎)、母亲原发病(贫血、SLE 等免疫性疾病、肝损害或乙肝携带及其他)、妊娠并发症(妊娠期糖尿病、妊娠高血压病及绒毛羊膜炎)、胎膜早破时间(<18 h 及 ≥ 18 h)8 个变量纳入二元 Lo-

gistic 回归模型。结果显示,胎膜早破时间 ≥ 18 h、妊娠高血压病及绒毛膜羊膜炎、入院时有窒息是早产儿发生心电图异常的危险因素($P < 0.05$);而出生时高体质量是早产儿发生心电图异常的保护因素($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 早产儿心电图异常影响因素的二元 Logistic 回归结果

自变量	B	S.E.	Wald	P	OR	95% CI
体质量	-1.984	0.767	6.689	0.010	0.137	0.031 ~ 0.618
无胎膜早破					1.000	
胎膜早破 < 18 h	1.390	0.764	3.307	0.069	4.013	0.898 ~ 17.940
胎膜早破 ≥ 18 h	1.570	0.722	4.735	0.030	4.809	1.169 ~ 19.785
无妊娠并发症					1.000	
妊娠糖尿病	0.870	0.813	1.144	0.285	2.386	0.485 ~ 11.740
妊娠高血压病	1.936	0.823	5.541	0.019	6.934	1.383 ~ 34.774
绒毛膜羊膜炎	3.136	1.365	5.280	0.022	23.006	1.586 ~ 333.729
入院无其他疾病					1.000	
NRDS	0.482	0.566	0.726	0.394	1.620	0.534 ~ 4.911
窒息	1.815	0.661	7.525	0.006	6.138	1.679 ~ 22.442
败血症或肺炎	1.446	1.028	1.976	0.160	4.245	0.566 ~ 31.865
常量	1.438	0.923	2.428	0.119		

2.3 早产儿心电图异常类型及相关病因分析 主要类型包括窦性心律失常 56 例(窦性心动过速 52 例、窦性心动过缓 4 例),异位搏动及异位心律 5 例(室上性心动过速、心房扑动各 2 例、房性早搏伴短阵房性心动过速 1 例), II° 房室传导阻滞 (AVB) 7 例, Q-Tc 延长及 T 波改变 14 例, 窦性心律失常最常见。电解质紊乱诊断(主要包括低钾、高钾、低钙)参照《实用新生儿学》诊断标准^[6]。结果显示,早产儿发生心电图异常时,不同类型心电图异常组间发病时间和电解质紊乱差异有统计学意义($P < 0.05$);不同类型心电图异常组间磷酸激酶同工酶 (CKMB) 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),但在异位搏动及异位心律、II° AVB 及 Q-Tc 延长或 T 波改变组 CKMB 水平均明显增高。详见表 3。

表 3 早产儿心电图异常类型及相关病因分析

组别	n	发病时间/d	电解质紊乱/%	CKMB/(U/L)
窦性心动过速	52	5(2,9)	28(53.8)	80(37,207)
窦性心动过缓	4	5(4,7)	3(75.0)	70(32,131)
异位搏动及异位心律	5	1(1,1)	0(0.0)	221(157,409)
II° AVB	7	2(2,3)	7(100)	165(97,482)
Q-Tc 延长及 T 波改变	14	3(2,6)	11(78.6)	108(37,217)
χ^2		15.145		8.329
P		0.004	0.002*	0.080

注: * Fisher 确切概率法。

3 讨论

围产期多种高危因素是造成早产的主要原因,且可能对早产儿的多个系统造成近期和远期损害^[7],在心血管系统中,心肌损伤是较常见的,且可在心电图图中出现异常表现^[8]。本研究结果显示,胎膜早破时间 ≥ 18 h、妊娠并发症(妊娠高血压病和绒毛膜羊膜炎)及窒息是早产儿发生心电图异常的独立危险围产因素;而出生时高体质量是早产儿发生心电图异常的保护因素。研究表明,早发型子痫前期并发妊娠期糖尿病孕者存在糖脂代谢异常的情况更加显著,可对新生儿的物质代谢产生干扰,导致新生儿乳酸升高及产生潜在的心肌损伤^[9]。此外,妊娠高血压病可能因胎盘血液动力学改变,导致胎儿宫内发育迟缓,通过胎盘氧气交换减少,最终导致胎儿出生后低体质量、因心肌缺氧发生潜在的心肌损伤,可在胎儿或新生儿出现临床表现^[10]。胎膜早破增加早产及急性绒毛膜羊膜炎的发生^[11],其结果可能导致胎儿出生后呼吸窘迫(RDS)、窒息、吸入性肺炎及感染等疾病发生率的增加^[12-13]。上述相关疾病均可直接或间接引起早产儿出生后发生潜在的心肌损伤、电解质紊乱等情况,最终表现为不同类型心电图异常。

本研究对 82 例发生心电图异常早产儿心电图、CKMB、电解质水平结果分析发现,53.8% (28/52) 窦性心动过速、75% (3/4) 窦性心动过缓、100% (7/7) II° 房室传导阻滞 (II° AVB)、78.6% (11/14) Q-Tc 延长及 T 波改变的早产儿合并有电解质紊乱,异位搏动及异位心律(室上性心动过速、心房扑动、房性早搏伴短阵房速)均无电解质紊乱。表明电解质紊乱是导致早产儿发生心电图异常的一个重要原因。因为低出生体质量早产儿排钠较多、排钾能力较差,易发生电解质紊乱^[14]。而心电图在电解质紊乱的诊断中具有重要价值^[15],对于具有发生心电图异常独立高危因素的早产儿,应做好心电图的动态监测,并尽早发现因电解质紊乱所致的心律失常。CKMB 是心肌损伤的特异性指标^[16],本研究结果显示,异位搏动及异位心律、II° AVB 及 Q-Tc 延长及 T 波改变组早产儿 CKMB 水平增高,中位数分别为 221(157,409)、165(97,482) 及 108(37,217) U/L,而窦性心动过速及窦性心动过缓组 CKMB 水平增高不明显。有研究表明,发生心律失常新生儿部分合并不同程度心肌损伤^[17-18]。因此对于具有发生心电图异常独立高危因素的早产儿,如出现心电图异常应及时检测心肌酶,及时治疗,促进心电图恢复正常。

不同程度妊娠期糖尿病患者危险因素及妊娠结局分析

李巍¹,施露露¹,周泉¹,高家林²

(1. 芜湖市妇幼保健院 妇产科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨不同程度妊娠期糖尿病(GDM)患者危险因素和妊娠结局。**方法:**选择2015年1月~2019年6月芜湖市妇幼保健院住院分娩的GDM孕妇881例为研究对象。根据血糖水平及体质量指数(BMI)分为轻度GDM[仅1个口服糖耐量实验(OGTT)值异常,孕前BMI<24 kg/m²]和重度GDM(≥2个OGTT值异常,或1个OGTT值异常但孕前BMI≥24 kg/m²)。采用χ²检验或Fisher精确概率法及两样独立样本t检验比较两组妊娠期糖尿病发生的危险因素及其妊娠结局,采用Logistic回归分析糖尿病危险因素与重度GDM的关联性。**结果:**重度GDM孕妇年龄≥35岁、糖尿病家族史、多囊卵巢综合征(PCOS)、不良生活方式所占比例均高于轻度GDM孕妇,差异均有统计学意义(P<0.05),且多因素分析显示不良生活方式(OR=3.952,95%CI 1.136~13.751)是重度GDM独立危险因素(P<0.05)。经适当饮食及运动后,所有轻度GDM孕妇血糖均控制良好,497例重度GDM有32例血糖未得到满意控制。重度GDM孕妇剖宫产、妊娠高血压、早产儿不良妊娠结局发生率均高于轻度GDM孕妇,差异有统计学意义(P<0.05)。**结论:**多种危险因素增大重度GDM风险,重度GDM孕妇不良妊娠结局发生率高于轻度GDM,针对不同程度GDM应进行有效的分层管理。

【关键词】妊娠;糖尿病;血糖;妊娠结局

【中图分类号】R 714.256 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.013

Analysis on the risk factors and pregnancy outcomes in patients with different degrees gestational diabetes mellitus

LI Wei, SHI Lulu, ZHOU Xiao, GAO Jialin

Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhu Maternal and Child Health Hospital, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the risk factors and pregnancy outcomes in patients with different degrees gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods:** 881 women of GDM undergoing delivery in our hospital were enrolled from January 2015 to June 2019, and divided into mild GDM group (abnormality by single OGTT test; BMI<24 kg/m² before pregnancy) and severe GDM group (abnormality by ≥2 OGTT tests; BMI ≥24 kg/m² before pregnancy) according to the abnormal levels of oral glucose tolerance test (OGTT) and body mass index (BMI) before pregnancy. χ² test/Fisher exact test and two independent sample t-test were used to compare the risk factors and pregnancy outcomes between the two groups. Logistic regression analysis model was used to analyze the association between the risk factors and severe GDM. **Results:** The incidence of the age ≥35 years old, history of GDM, polycystic ovary syndrome (PCOS) and unhealthy lifestyle was significantly higher in severe GDM group than in mild GDM group (P<0.05), and multivariate factor analysis showed that unhealthy lifestyle was an independent risk factors leading to severe GDM (OR=3.952, 95% CI: 1.136-13.751, P<0.05). Well controlled blood glucose level was seen in patients with mild GDM and 32 out of the 497 women with severe GDM after intervention with adequate medical nutrition and exercise training. Patients with severe GDM had higher rate of cesarean section, incidence of high blood pressure during pregnancy and premature delivery than those in mild GDM (P<0.05). **Conclusion:** Many factors may lead to higher risks of severe GDM, and adverse pregnancy outcomes can be higher in women with severe GDM than in those with mild GDM. The findings suggest that GDM should be managed by its degree.

【Key words】 pregnancy; diabetes mellitus; blood glucose; pregnancy outcome

妊娠期糖尿病(gestation diabetes mellitus, GDM)是妊娠期最常见的合并症之一,发病率呈逐年上升趋势^[1]。研究^[2-3]显示GDM可增加难产、剖宫产、胎儿窘迫和巨大儿等多种不良妊娠结局风险,引起

远期糖尿病、肥胖等代谢综合征发生率的升高,对妇女儿童的健康有很大影响,需采取积极的干预措施控制血糖水平以减少GDM并发症。由于人群特征和医疗资源配置等因素的差异,GDM孕妇的妊娠结

基金项目:安徽省高校人文社会科学研究重大项目(SK2019ZD18)

收稿日期:2020-09-04

作者简介:李巍(1971-),女,副主任医师,(电话)18109635806,(电子信箱)2981730832@qq.com;

高家林,男,副主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)gaojialin@wnmc.edu.cn,通信作者。

局具有异质性,不同程度的 GDM 有不同不良结局, FIGO 指南^[4] 提出应针对不同地区、资源配置等差异,给出可行的 GDM 诊断、管理等具体建议。本研究针对不同程度 GDM 患者进一步分析其危险因素和妊娠结局,以便为分层管理 GDM 孕妇提供循证医学证据,更好地改善 GDM 孕妇的母婴结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月~2019 年 6 月在芜湖市妇幼保健院住院分娩的 GDM 孕妇为研究对象。纳入标准:①单胎;②无精神障碍。排除标准:①妊娠前存在糖尿病;②妊娠期间有心血管疾病、甲状腺疾病、肝肾功能疾病者。共有 881 名孕妇纳入研究,年龄 18~44 岁,平均年龄(30.5±4.4)岁;孕周 34~41 周,平均孕周(38.6±1.2)周。

1.2 诊断标准与 GDM 分组 采用《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》的标准^[5]:孕前未确诊为糖尿病且首次产检前未确诊糖尿病,在空腹时血糖值≥5.1 mmol/L,或在孕 24~28 周通过口服糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)在服糖后 1 h 或 2 h 血糖值≥10.0 mmol/L 或 8.5 mmol/L。根据 OGTT 血糖指标异常及体质量指数(body mass index, BMI)按 Wei 等^[6] 标准将 GDM 分为轻度 GDM(仅 1 个 OGTT 值异常,孕前 BMI<24 kg/m²)和重度 GDM(≥2 个 OGTT 值异常,或 1 个 OGTT 值异常但孕前 BMI ≥24 kg/m²)。

1.3 GDM 孕妇的分层管理 所有 GDM 孕妇均接受糖尿病知识教育、饮食及运动等指导并监测血糖,分析血糖控制情况^[5],血糖未得到控制者给予胰岛素治疗。收集两组 GDM 孕妇年龄、孕次、是否多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)、不良妊娠史(不明原因的死胎、死产、流产史、巨大儿分娩史、剖宫产史、胎儿畸形和羊水过多史)、不良生活方式(体力活动水平低、孕期饮酒、孕期被动吸烟、不健康饮食及低睡眠水平)、GDM 病史和糖尿病家族史等;统计两组 GDM 孕妇及胎儿出现早产、妊娠高血压、羊水异常(过多或减少)、胎膜早破、产后出血和感染、胎儿窘迫、巨大儿、新生儿高胆红素血症、新生儿窒息和死亡等情况。

表 2 两组 GDM 孕妇不良妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	剖宫产	妊娠高血压	羊水异常	胎膜早破	产后感染	早产儿	胎儿窘迫	巨大胎儿	新生儿窒息
轻度 GDM	384	179(46.6)	6(1.6)	14(3.7)	48(12.5)	2(0.5)	8(2.1)	16(4.1)	23(6.0)	4(1.0)
重度 GDM	497	278(55.9)	24(4.8)	21(4.2)	66(13.3)	0(0.0)	33(6.6)	23(4.6)	40(8.0)	13(2.6)
χ ²		7.539	7.027	0.191	0.117		10.136	0.109	1.383	2.836
P		0.006	0.008	0.662	0.732	0.190*	0.001	0.741	0.240	0.092

注: * Fisher 确切概率法。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,并采用多因素 Logistic 回归分析重度 GDM 孕妇的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

881 例 GDM 孕妇中轻度 GDM 孕妇 384 例,重度 GDM 孕妇 497 例。两组 GDM 孕妇均无 GDM 病史。

2.1 两组 GDM 孕妇危险因素比较 重度 GDM 孕妇年龄≥35 岁、糖尿病家族史、PCOS、不良生活方式、不良妊娠史所占比例均高于轻度 GDM 孕妇,差异有统计学意义(*P*<0.05);而两组 GDM 孕妇在不良妊娠史及产次上差异无统计学意义(*P*>0.05)(表 1)。根据单因素分析结果,共有 5 个变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,不良生活方式(*OR*=3.952,95% *CI* 1.136~13.751)是重度 GDM 孕妇独立危险因素(*P*=0.031)。

表 1 两组 GDM 孕妇的危险因素比较

特征	轻度 GDM (n=384)	重度 GDM (n=497)	χ ²	P
高龄(≥35 岁)	40	104	17.496	0.000
糖尿病家族史	2	11	4.268	0.039
PCOS	3	13	4.088	0.043
不良生活方式	3	15	5.416	0.020
不良妊娠史	124	190	3.330	0.068
产次/次			1.381	0.240
0	220	265		
≥1	164	232		

2.2 两组 GDM 孕妇血糖控制比较 个性化饮食及运动锻炼后,轻度 GDM 孕妇血糖控制效果(100%,384/384)优于重度 GDM 孕妇(93.6%,465/497),差异有统计学意义($\chi^2=25.656, P=0.000$)。

2.3 两组 GDM 孕妇不良妊娠结局比较 重度 GDM 孕妇剖宫产、妊娠高血压及早产儿发生率均高于轻度 GDM 孕妇,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组 GDM 孕妇在羊水异常、胎膜早破、产后感染、胎儿窘迫、巨大胎儿和新生儿窒息发生率方面差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表 2)。

3 讨论

GDM 对母婴带来的危害是由于高血糖所致,调控血糖是降低不良妊娠结局风险的关键;当前认为,GDM 治疗策略应以饮食以及运动治疗为主,临床研究表明,约有 80% ~ 85% 的孕妇通过改善饮食及运动习惯,能成功地将血糖水平控制在理想范围内^[7]。然而,每一个患者的生理状况并不一致,且具有治疗依从性的差异,同样的干预措施疗效有一定的差别,GDM 孕妇的妊娠结局具有异质性^[8]。王成书等^[9]对 GDM 孕妇中不同血糖指标异常与妊娠结局的关系研究,结果表明随 OGTT 异常项数的增加,围产期不良结局呈递增趋势,且差异有统计学意义,当 3 项均异常时,尽管都经过临床干预,其巨大儿发生率、大于胎龄儿发生率及剖宫产率仍然显著高于血糖正常组。本研究结果表明经个性化饮食及运动锻炼后,所有轻度 GDM 孕妇血糖控制良好,497 例重度 GDM 有 32 例血糖未得到控制。重度 GDM 孕妇总的不良妊娠结局发生率高于轻度 GDM,其中剖宫产、妊娠高血压、早产儿差异具有统计学意义。Wei 等^[10]对轻度 GDM 妊娠结局干预效果的研究表明 FPG<4.4mmol/L 的 GDM 孕妇不良妊娠结局发生率很低,无需进一步干预。以上研究表明不同程度 GDM 妊娠孕妇血糖控制及妊娠结局存在差异,对 GDM 孕妇应强调个体化管理。

GDM 与多种危险因素有关^[2,11],然而不同程度 GDM 患者与危险因素相关性的研究目前鲜有报道。本研究结果显示重度 GDM 孕妇年龄≥35 岁、糖尿病家族史、PCOS、不良生活方式、不良妊娠史均高于轻度 GDM 孕妇,除不良妊娠史,两组差异均具有统计学意义,不良生活方式是重度 GDM 孕妇独立危险因素。王雅文等^[12]通过对多种常见不健康生活方式在孕妇人群中的分布情况进行调查,发现有多种不健康生活方式的孕妇相较于无不健康行为者有更高的 GDM 发病风险。吴雁娟等^[13]将体力活动按照不同构成类型分析后,发现总体力活动强度与 OGTT-2 h 血糖水平呈负相关,运动锻炼和休闲体力活动与 OGTT-1 h 血糖存在负相关。适当运动对改善 GDM 妊娠结局的作用可能与运动训练能提高胰岛素敏感性、提高基础代谢率和能量消耗,从而降低体脂堆积改善血糖水平有关^[14]。因此,应针对影响 GDM 发病的相关危险因素进行监测及防治,以降低 GDM 的发生率。

本研究不足之处:①回顾性分析可能产生选择

性偏倚,且样本量较少;②不同程度 GDM 没有与正常妊娠结局进行比较;③对于不良妊娠史和不良生活方式没有细化分析。

综上所述,本研究结果显示两组 GDM 危险因素及妊娠结局均不同,在 GDM 孕妇的临床处理中应按不同程度 GDM 进行分层,进一步提高管理效果。

【参考文献】

[1] BELLAMY L, CASAS JP, HINGORANI AD, *et al.* Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet*, 2009, 373(9677):1773-1779.

[2] 韩娜, 刘珏, 金楚瑶, 等. 2013-2017 年北京市通州区 34 637 例孕妇妊娠期糖尿病流行情况及其影响因素研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(2):156-161.

[3] 魏玉梅, 杨慧霞. 《国际妇产科联盟妊娠期糖尿病实用指南》带来的启示[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 49(8):321-322.

[4] HOD M, KAPUR A, SACKS DA, *et al.* The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl3):S173-211.

[5] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8):561-569.

[6] WEI YM, YAN J, YANG HX. Identification of severe gestational diabetes mellitus after new criteria used in China[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(2):90-94.

[7] 徐晓锋, 李华萍, 石琴, 等. 生活方式干预治疗妊娠期糖尿病的研究进展[J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26(6):1326-1328.

[8] DISSE E, GRAEPI-DULAC J, JONCOUR-MILLS G. Heterogeneity of pregnancy outcomes and risk of LGA neonates in Caucasian females according to IADPSG criteria for gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39:132-138.

[9] 王成书, 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病孕妇不同血糖指标异常与妊娠结局的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(12):899-902.

[10] WEI YM, YANG HX, ZHU WW, *et al.* Effects of intervention to mild GDM on outcomes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(8):928-931.

[11] 徐静, 黄璟, 徐执政, 等. 影响妊娠期糖尿病发生的相关因素调查[J]. *中国医院统计*, 2020, 27(2):181-183.

[12] 王雅文, 冯雅慧, 吴散散, 等. 孕早期生活方式和妊娠期糖尿病关系的前瞻性队列研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(1):14-19.

[13] 吴雁娟, 吴维佳, 陈倩, 等. 孕中期妇女体力活动与血糖代谢的关联性[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(4):384-388.

[14] COLBERG SR, SIGAL RJ, YARDLEUYJE, *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American diabetes association[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11):2065-2079.

肝硬化合并食管胃底静脉曲张出血患者 RDW-CV 与 Child-Pugh 分级的关系

陈燕,付冲,李敏,张焰平

(安徽医科大学附属安庆医院 消化内科,安徽 安庆 246000)

【摘要】目的:探讨红细胞分布宽度(RDW)与食管胃底静脉曲张破裂出血患者的肝硬化严重程度之间的关系。**方法:**选取安徽医科大学附属安庆医院收治的175例肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血的住院患者,根据Child-Pugh分级分为A级、B级和C级,检测并比较3组研究对象间红细胞体积大小的变异系数(RDW-CV)的水平,采用受试者工作曲线(ROC)分析RDW-CV检测对不同程度肝硬化患者的诊断能力并计算两者之间的相关性。**结果:**Child-Pugh评分值与RDW-CV呈正相关($r=0.326, P<0.01$)。以14.85%作为RDW-CV判断Child-Pugh A与B的最佳截断点,由此得出其对应灵敏度、特异度、ROC曲线下面积(AUC)分别为0.844、0.384、0.580;以17.40%作为RDW-CV判断Child-Pugh B与C的最佳截断点,由此得出其对应灵敏度、特异度、AUC为0.600、0.818、0.697。**结论:**RDW-CV与食管胃底静脉曲张破裂出血患者肝硬化严重程度呈正相关;RDW-CV是评估食管胃底静脉曲张破裂出血患者的肝硬化严重程度的潜在指标。

【关键词】红细胞分布宽度;食管胃底静脉曲张破裂出血;Child-Pugh评分;

【中图分类号】R 575.2;R 571.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.014

RDW-CV and Child-Pugh score in cirrhotic patients with bleeding in esophageal and gastric varices

CHEN Yan, FU Chong, LI Min, ZHANG Yanping

Department of Gastroenterology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing 246000, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between coefficient of variation of red blood cell distribution width (RDW-CV) and the severity of cirrhotic patients with bleeding in esophageal and gastric varices. **Methods:** Totally, 175 cirrhotic patients of bleeding in esophageal and gastric varices were included, and divided into groups of Child-Pugh A, B and C. RDW-CV was measured and compared among the patients in the three groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to estimate the diagnostic ability of RDW-CV in severity of liver cirrhosis, and the correlation between RDW-CV and severity of liver cirrhosis was analyzed by Person method. **Results:** Child-Pugh scores were correlated with RDW-CV ($r=0.326, P<0.01$). By the best cut-off value of RDW-CV being 14.85% in the diagnosis of Child-Pugh A and B, the predictive sensitivity, specificity and area under curve (AUC) were 0.844, 0.384 and 0.580, respectively, whereas the predictive sensitivity, specificity and AUC were 0.600, 0.818 and 0.697, respectively, based on 17.40% as the best cut-off value of RDW-CV for Child-Pugh B and C. **Conclusion:** RDW-CV is positively correlated with the severity of liver cirrhosis in patients complicated with bleeding in esophageal and gastric varices, and can be served as a potential indicator to evaluate the severity of this condition.

【Key words】 red blood cell distribution width; hemorrhage, esophageal varices, gastric varices; Child-Pugh score

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是测量循环红细胞大小变化和异质性的指标^[1],常用红细胞体积大小的变异系数(RDW-CV)来表示,正常值12%~15%。这是一个公认的

用于确定贫血病因的参数,特别是对地中海贫血、巨幼细胞性贫血以及缺铁性贫血的鉴别诊断。RDW也被报道为多种病理条件下病死率的预测因子,有研究表明其上升与冠心病、心力衰竭、肺动脉高压、

基金项目:安庆市2018年第二批自筹经费科技计划项目(2018Z2001)

收稿日期:2020-04-21

作者简介:陈燕(1985-),女,主治医师,(电话)15856562662,(电子信箱)397141103@qq.com;

张焰平,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)zyping001@126.com,通信作者。

肺栓塞、炎症性肠病、肾功能衰竭、中风、败血症等多种疾病的有害转归有关^[2-5]。另外,酒精性或非酒精性肝病患者的 RDW 也会升高^[6]。Lou 等的一份报道发现,在乙型肝炎患者中,RDW 增加与不良的短期预后相关^[7]。

本研究中,我们提供了 175 例肝硬化合并食管胃底静脉曲张出血住院患者的临床和理化实验相关数据,探讨 RDW-CV 与肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者的肝硬化严重程度之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月~2019 年 12 月在安徽医科大学附属安庆医院住院的 175 例肝硬化伴食管胃底静脉曲张破裂出血的患者作为研究对象。根据中华医学会肝病学会建立的标准诊断肝硬化^[8],肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段,可根据病史、体格检查结果、生化检查、内窥镜检查、超声检查和(或)其他影像学检查特征诊断为肝硬化,并在入院后行胃镜检查确诊为食管胃底静脉曲张破裂出血。记录入院时的临床和实验室特征,包括血压、心率、RDW、血清胆红素、白蛋白、肌酐、血尿素氮、凝血酶原时间、白细胞计数、血小板、血红蛋白,肝硬化患者的 Child-Pugh 评分方法如表 1(A 级:5~6 分;B 级:7~9 分;C 级:≥10 分)。

表 1 Child-Pugh 评分

临床生化指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病(级)	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	<34	34~51	>51
白蛋白/(g/L)	>35	28~35	<28
凝血酶原时间延长/s	<4	4~6	>6

1.2 检测方法 & 标准 入院后立即采集静脉血置于 5 mL 肝素钠抗凝细胞制备真空采血管(北京中西远大,SWC02-4),血常规的测定使用自动血细胞计数仪(南京贝登,Countess C10227),其余生化参数的测定使用全自动生化分析仪(长峰医疗器械公司,COBAS C311)。

1.3 观测指标 选取不同 Child-Pugh 评分的肝硬化患者的 RDW-CV 值,并计算两者之间的相关性以及 RDW 的 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度作为观察指标。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 26.0 及 graphpad prism 8.0 软件进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统

计描述,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK 法;诊断实验的统计采用 ROC 曲线进行评估,同时计算灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和约登指数;并使用 Pearson 相关系数分析进行变量之间的相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 男性 110 例,女性 65 例,乙型肝炎肝硬化 86 例,血吸虫肝硬化 36 例,酒精性肝硬化 11 例,自身免疫性肝硬化 5 例,乙型肝炎合并血吸虫肝硬 6 例,不明原因肝硬化 31 例,病情程度依据 Child-Pugh 评分标准将患者分为 A 级 73 例,B 级 77 例,C 级 25 例,其临床特征见表 2。

表 2 受试者的人口统计学和临床特征

	$\bar{x} \pm s$	X_{min}	X_{max}
年龄/岁	58.000±9.973	42	82
血红蛋白/(g/L)	77.331±23.299	21	146
白细胞/($\times 10^9/\text{L}$)	6.348±3.822	1.32	20.00
血小板($\times 10^9/\text{L}$)	85.389±49.247	18	266
血尿素氮/(mmol/L)	9.057±5.206	1	53
心率/(次/分钟)	89.108±17.487	55	156
收缩压/ mmHg	114.577±17.349	65	159

2.2 肝硬化患者 Child-Pugh 评分值与 RDW-CV 的相关性 结果显示,C 组尿素氮值高于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 A 组和 B 组、B 组和 C 组间尿素氮值差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3;本研究显示 Child-Pugh 评分值与 RDW-CV 呈正相关($r = 0.326, P < 0.01$)。

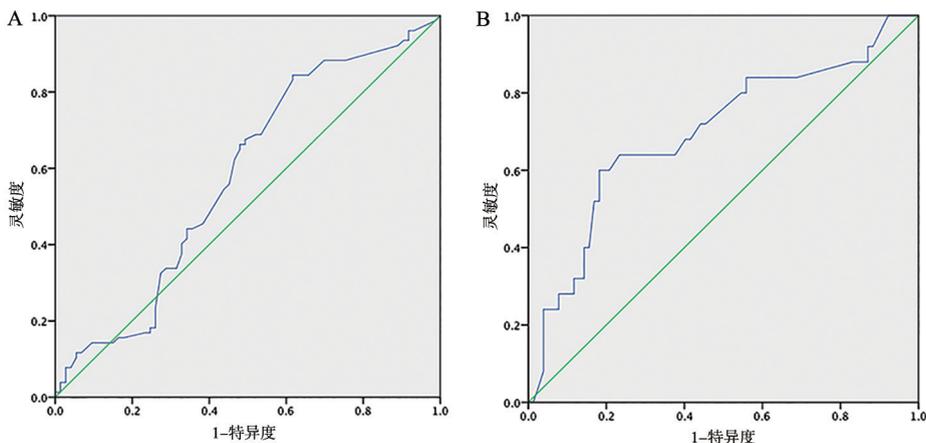
表 3 各组血尿素氮结果比较

Child-Pugh 评分	n	血尿素氮/(mmol/L)
A 组	73	8.371±3.402
B 组	77	8.931±4.291
C 组	25	11.448±9.800
F		3.383
P		0.036

2.3 RDW-CV 在诊断不同 Child-Pugh 评分肝硬化的价值 以 14.85% 作为 RDW-CV 诊断 Child-Pugh A 与 B 的最佳截断点,由此得出其对应灵敏度、特异度、AUC 分别为 0.844 (65/77)、0.384 (28/73)、0.580,95% CI 为 (0.487, 0.672);以 17.40% 作为 RDW-CV 诊断 Child-Pugh B 与 C 的最佳截断点,由此得出其对应灵敏度、特异度、AUC 为 0.600 (15/

25)、0.818(63/77)、0.697,95% CI 为(0.571,0.823),

见图 1。



A. RDW-CV 在诊断 Child-Pugh A 与 B 的肝硬化的 ROC 曲线;B. RDW-CV 在诊断 Child-Pugh B 与 C 的肝硬化的 ROC 曲线。

图 1 RDW-CV 在诊断不同 Child-Ragh 评分肝硬化的 ROC 曲线

3 讨论

在我国,HBV 感染率为 7% ~ 8%^[9]。对于慢性肝炎患者,部分会发展为肝硬化,甚至是肝癌。有研究^[10]表明原发性肝癌和肝硬化患者的 RDW 高于慢性肝炎患者,RDW 可能随着 HBV 相关性肝病的加重而增加,该结论与本研究结果相符;另外这项研究还显示 RDW 的增加可能不仅与病毒感染有关,而且与肝损害的严重程度有关。因此,RDW 的实用性可能适用于多种肝脏疾病。

RDW 与公认的肝脏疾病相关的预后参数相比,血清胆红素的半衰期为 10 h^[11],血小板为 4 d^[12],白蛋白为 10 ~ 20 d^[13],肌酐和胆红素可以在治疗后改变,这些参数主要反映了近期肝脏损害的严重程度。相比之下,红细胞的寿命约为 130 d^[14],RDW 可以较长时间反映病情的严重程度。因此,相对于其他参数,RDW 可能是一个更稳定的指标参数。肝脏疾病中 RDW 升高的机制可能有如下几点:①炎症是肝脏疾病的典型特征,这一观点已被广泛接受。炎症反应与 RDW 升高之间的关系已经被证实。RDW 与可溶性肿瘤坏死因子受体和 C-反应蛋白等炎症标志有关,慢性炎症状态可抑制红细胞成熟,使得更多的网状细胞进入外周循环,从而导致 RDW 升高,另外,还可抑制促红细胞生成素的产生,诱导对促红细胞生成素的抵抗,降低铁的生物利用度^[15]。②有报道 RDW 增加与肾损伤有关。有文献记载,肝病患者肾功能损害的发生率高于一般人群,这些发现证实了肝病患者的血清肌酐水平升高^[16]。③营养缺乏症在肝病患者中很常见,并且已经显示,与健康对照相比,这些患者的叶酸水平较低。叶酸

减少可能会影响造血功能,从而扩大红细胞的异质性^[17]。④门静脉高压症可引起脾功能亢进,从而加速红细胞破坏。红细胞寿命的缩短可能会促进骨髓释放更多的未成熟红细胞进入循环中^[18]。

本研究中,根据 Pearson 相关性分析,患者 RDW-CV 水平与患者 Child-Pugh 评分严重程度呈正相关($r=0.326, P<0.01$),入院时 RDW-CV 是预测肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血预后的指标,RDW-CV 越高表明 Child-Pugh 评分越高。

综上所述,本研究提示 RDW-CV 是一个有意义的肝脏疾病预后指标。对临床上早期诊断肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的严重程度有一定价值,能合理有效地指导临床治疗,尽早实施干预措施,降低医疗费用,可以作为肝硬化病情监测的有效血液学指标。

【参考文献】

- [1] VASHISTHA T,STREJA E,MOLNAR MZ,*et al.* Red cell distribution width and mortality in hemodialysis patients[J]. American Journal of Kidney Diseases,2016,68(1):110-121.
- [2] ABRAHAN IVLL, RAMOS JDA, CUNANAN EL,*et al.* Red cell distribution width and mortality in patients with acute coronary syndrome;a meta-analysis on prognosis[J]. Cardiology Research, 2018,9(3):144.
- [3] SU JL,ZHANG SG,GAO RJ,*et al.* Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients with chronic heart failure[J]. International Journal of Cardiology,2016,212:79-81.
- [4] TURCATO G, CAPPELLARI M, FOLLADOR L,*et al.* Red blood cell distribution width is an independent predictor of outcome in patients undergoing thrombolysis for ischemic stroke[C]//Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers,

2017,43(1):30-35.

[5] 胡玉刚,李晓宁. 红细胞分布宽度与肾脏疾病相关性的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志,2018,34(9):717-720.

[6] MILIĆ S,MIKOLAŠEVIĆ I,RADIĆ M, *et al.* Clinical utility of red cell distribution width in alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis [J]. *Collegium Antropologicum*,2011,35(2):335-338.

[7] LOU Y,WANG M,MAO W. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B[J]. *PLoS One*,2012,7:e37644.

[8] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 传染病信息,2017,30(5):1847-1863.

[9] LUO Z,XIE Y,DENG M, *et al.* Prevalence of hepatitis B in the southeast of China: a population-based study with a large sample size [J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2011,23(8):695-700.

[10] FAN X,DENG H,WANG X, *et al.* Association of red blood cell distribution width with severity of hepatitis B virus-related liver diseases[J]. *Clinica Chimica Acta*,2018,482:155-160.

[11] WEI TT,TANG QQ,QIN BD, *et al.* Elevated red blood cell distribution width is associated with liver function tests in patients with primary hepatocellular carcinoma [J]. *Clinical Hemorheology and*

Microcirculation,2016,64(2):149-155.

[12] HAMALI H. The Mighty Role Of Platelets in immunity, inflammation,cancer and angiogenesis[J]. *Majmaah Journal of Health Sciences*,2020,8(1):65-81.

[13] 祖素云,杨贵荣,杨长春. 血清前白蛋白与心血管系统等疾病研究进展[J]. 人民军医,2016,59(4):409-411.

[14] SHRESTHA RP,HOROWITZ J,HOLLOT CV, *et al.* Models for the red blood cell lifespan[J]. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*,2016,43(3):259-274.

[15] QIAN H,LUO Z,XIAO C, *et al.* Red cell distribution width in coronary heart disease:prediction of restenosis and its relationship with inflammatory markers and lipids [J]. *Postgraduate Medical Journal*,2018,94(1115):489-494.

[16] 周一萌,王岩,路丽芳,等. 肝硬化患者并发肾损害危险因素的回溯性分析[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(20):74-78.

[17] SIDIQ T,KHAN N. Nutrition as a part of therapy in the treatment of liver cirrhosis [J]. *Journal of Nutrition & Food Sciences*,2015(S11):1.

[18] 文良志,熊吉,孙文静,等. 肝硬化与骨髓造血[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(4):391-393.

(上接第 149 页)

综上所述,围产期多种高危因素均可导致早产儿出生后发生心电图异常,胎膜早破时间 ≥ 18 h,妊娠并发症(妊娠高血压病和绒毛膜羊膜炎)及窒息是早产儿发生心电图异常的独立危险围产因素;而出生时高体质量是早产儿发生心电图异常的保护因素。对具有发生心电图异常独立危险因素的早产儿需做好心电图动态监测,以便及时明确发生心电图异常的病因。

【参考文献】

[1] LUCCHINI M,BURTCHEM N,FIFER WP, *et al.* Multi-parametric cardiorespiratory analysis in late-preterm,early-term,and full-term infants at birth[J]. *Med Biol Eng Comput*,2019,57(1):99-106.

[2] JAVORKA K,LEHOTSKA Z,KOZAR M, *et al.* Heart rate variability in newborns[J]. *Physiol Res*,2017,66(Suppl 2):S203-S214.

[3] JAEggi E,ÖHMAN A. Fetal and neonatal arrhythmias [J]. *Clin Perinatol*,2016,43(1):99-112.

[4] 魏丽,周同甫. 新生儿心电图判读指南(一)[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2008,4(6):57-58.

[5] 魏丽,周同甫. 新生儿心电图判读指南(二)[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2009,5(1):91-94.

[6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2018:763-772.

[7] 朱仁祝,陈爱娥,俞如葵,等. 强化高危妊娠管理对妊娠结局及

新生儿的影响[J]. 江苏医药,2018,44(2):224-225.

[8] 王俊清. 新生儿轻度窒息 CK、CK-MB 及动态心电图的变化 [J]. 大医生,2019,4(24):169-171.

[9] 王思灵,李丽红. 早发型子痫前期并发妊娠期糖尿病患者糖脂代谢指标与新生儿早期乳酸及心肌酶谱相关性分析[J]. 中国综合临床,2017,33(4):364-368.

[10] 张凤敏. 孕母妊娠高血压对新生儿多系统的影响[J]. 中西医结合心血管病杂志,2015,3(34):155-156.

[11] 贾建红. 胎膜早破的临床特点及母婴结局的影响因素分析. 临床医药文献电子杂志,2020,7(21):83-84.

[12] 龙小云,劳力,甄曼华. 早产合并胎膜早破对产妇和早产新生儿的影响研究[J]. 心电图杂志(电子版),2020,9(3):105-106.

[13] 石丹勤,张华. 高危妊娠中急性绒毛膜羊膜炎对妊娠结局的影响评价[J]. 当代医学,2020,26(13):70-72.

[14] 王卫平,孙翎,常立文. 儿科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:295.

[15] 文雯,李士明. 心电图诊断电解质紊乱的准确率分析[J]. 心电图杂志(电子版),2019,8(4):10-11.

[16] 李建业,张彦伦,杨荣,等. 早产儿血清 CK、CKMB、LDH、AST、 α -HBDH 参考值研究[J]. 中国实用医药,2013,8(2):35-36.

[17] 李玉芸. 新生儿 II 度 II 型房室传导阻滞的临床与心电图特征 [J]. 现代电生理学杂志,2017,24(3):151-152.

[18] DRAGO F,BATTIPAGLIA I,DI MAMBRO C. Neonatal and pediatric arrhythmias:clinical and electrocardiographic aspects[J]. *Card Electrophysiol Clin*,2018,10(2):397-412.

改良 T 型法治疗下颌第三磨牙近中阻生牙的疗效观察

李 旭¹, 陈 虎¹, 施六霞²

(1. 芜湖市第一人民医院 口腔科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院 口腔医学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:观察改良 T 型法治疗下颌第三磨牙近中阻生牙的疗效。**方法:**将 80 例下颌第三磨牙近中阻生牙患者随机分为观察组(40 例)和对照组(40 例), 观察组采用改良 T 型法拔除下颌第三磨牙近中阻生牙, 对照组采用 T 型法拔除下颌第三磨牙近中阻生牙。比较两组患者拔牙所需时间、术后疼痛、肿胀及张口功能情况。**结果:**观察组患者拔除下颌第三磨牙近中阻生牙所需平均时间[(41.25±6.13)min] 低于对照组[(45.47±6.49)min] ($P<0.05$)。观察组拔牙术后 24 h 数字疼痛分级法(NRS)疼痛评分[(4.13±1.52)分] 低于对照组[(5.25±1.26)分] ($P<0.05$); 且观察组患者拔牙术后 24 h 疼痛、面部肿胀程度及张口受限程度低于对照组 ($P<0.05$)。**结论:**与 T 型法相比, 改良 T 型法在拔除下颌第三磨牙近中阻生牙时, 具有操作时间短, 术后疼痛、肿胀轻, 张口功能恢复快等优势, 值得重视及应用。

【关键词】下颌第三磨牙; 近中阻生牙; 拔除术; T 型法; 改良 T 型法

【中图分类号】R 782.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.015

Clinical observation on the treatment of mesially impacted mandibular third molars with modified T-shaped technique

LI Xu, CHEN Hu, SHI Liuxia

Department of Stomatology, Wuhu No. 1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of modified T-shaped technique for the treatment of mesially impacted mandibular third molars. **Methods:** Eighty patients with mesially impacted mandibular third molars were randomized to observational group ($n=40$) and control group ($n=40$). Patients in the observational group were treated with modified T-type technique, and those in the control group were managed with conventional T-type method. The two groups were compared regarding the time of tooth extraction, postoperative pain, incidence of swelling and mouth opening. **Results:** The average time to extract the impacted mandibular third molars was shorter in the observational group than in the control group [(41.25±6.13) min vs. (45.47±6.49) min, $P<0.05$]. Patients in the observational group had lower NRS pain scores at 24 h after operation (4.13±1.52 vs. 5.25±1.26, $P<0.05$) as well as lower incidence of pain, facial swelling and mouth opening limitation than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Modified T-type technique is worthy of clinical application to the treatment of mesially impacted mandibular third molars, because it is superior to conventional T-type procedure, including shortened operative time, lower pain and swelling, and faster recovery of mouth opening.

【Key words】 mandibular third molar; mesial impacted tooth; extraction; T-method; modified T-method

传统锤凿拔牙术由于患者感受差、手术难度大, 临床应用越来越少。采用微创仰角手机、长球钻、长裂钻去骨分冠的微创拔牙技术正逐渐取代传统锤凿拔牙术^[1]。近中冠部的邻牙阻力和骨阻力解除后, 多数近中阻生齿能很快拔除。利用口腔全景片等影像分析阻生牙牙冠根各方面阻力情况, 采用微创拔牙手术器械, 可以缩短拔牙操作时间, 减少并发症的

发生, 减轻患者恐惧心理。T 型法和三段法是去除下颌近中阻生第三磨牙近中阻力的常规方法^[2-3]。第三磨牙牙冠的解剖特点及近中阻生磨牙牙冠所处位置, 决定了更好更快地解除冠部阻力对阻生牙拔除有较大影响。笔者采用改良 T 型截冠法治疗下颌第三磨牙近中阻生牙取得了满意疗效, 现报道如下。

基金项目:安徽省高校优秀青年骨干人才国内外访学研修项目(gxf2017070)

收稿日期:2020-07-26

作者简介:李 旭(1983-), 男, 主治医师, (电话)13855322015, (电子信箱)29058277@qq.com;

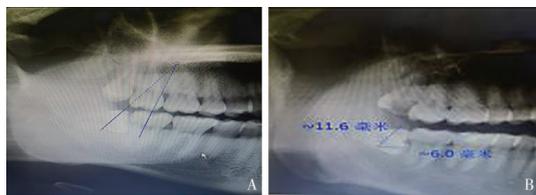
施六霞, 女, 副教授, (电子信箱)474196786@qq.com, 通信作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年8月~2019年2月于芜湖市第一人民医院口腔科门诊就诊的下颌第三磨牙近中阻生牙患者80例,按照随机数字表分为观察组($n=40$ 例)和对照组($n=40$ 例)。观察组男18例,女22例,年龄20~50岁,平均年龄(32.73 ± 7.97)岁;对照组男22例,女18例,年龄20~49岁,平均年龄(34.03 ± 8.46)岁。两组患者性别、年龄等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①临床检查确诊为下颌第三磨牙近中阻生牙;②口腔全景片示牙冠部分萌出或仅在盲袋探及;③双侧近中阻生牙患者仅选一侧牙入组,且两牙手术间隔至少6周;④自愿签署知情同意书。排除标准:①合并有颞下颌关节损伤、阻生齿冠周急性炎症等疾病者;②重要脏器功能障碍或术前服用止痛类药物者;③未按时复诊检查者。

1.2 方法

1.2.1 手术器械及术前准备 牙科135°反角高速手机(NSK MACH-45,日本);长裂钻、长球钻(海象,国产),宽牙挺、根尖挺、反角根尖挺等。拔牙术前常规拍摄口腔全景片,测量阻生牙牙冠根和第二磨牙等数据,观察分析阻力分布,判断对角度及深度情况(见图1)。



A. 观察分析阻力分布,判断对角度及深度情况;B. 测量阻生牙距离第二磨牙远中的磨钻距离、角度及深度。

图1 拔牙术前口腔全景片

1.2.2 手术方法 用2%利多卡因进行下牙槽神经+颊神经+舌神经阻滞麻醉,必兰局部浸润麻醉。麻醉生效后,常规翻瓣,球钻去骨。对照组:去除近中阻力,按全景片所测量距离第二磨牙远中的磨钻距离、角度及深度,先用反角高速涡轮机进行磨切点定位,在前距下颌第二磨牙远中邻面2 mm的阻生牙冠部定点,沿颊舌向缓慢切割阻生牙牙体,直至阻生牙近中与远中基本分离,在操作中以涡轮机测量深度为限,同时注意冷却水降温,以防止对神经管和骨组织造成损伤;用宽牙挺插入磨出的冠部间隙,杠杆力折断冠部;近中部分分瓣,仰角涡轮手机将从颊舌面中点向下颌第二磨牙远中平面切割,保留极薄层牙体,约0.2 mm,牙挺挺断,使近中部分分成颊侧

和舌侧两瓣;挺出近中颊舌侧。若术中发现是多根牙,则可用涡轮机在牙颈部根分叉处分根后,再分别挺出牙根,搔刮拔牙窝,复位牙槽骨,缝合伤口,无菌棉球压迫止血,术后口服抗生素3 d,7 d后门诊复诊拆线。观察组:基本同前方法分离近远中,方法改为设计近远中切割方向为向底部冠根釉牙骨质界,形成近中为上小底大的近梯形结构。在近中牙冠颊侧四分之一处斜向约30°,从远端向近端磨至距下颌第二磨牙远中平面约0.3 mm处,其切割最大距离不超过设计长度以防止对第二磨牙牙根造成损伤。同法在近中舌侧三分之一磨切,牙挺进入两个间隙,挺断,使近中部分分成颊侧、中间和舌侧三瓣,根尖挺挺松已分离冠部各瓣,血管钳取出。近中阻力去除后,常规拔除残余牙体。两组患者拔牙术后予阿莫西林、甲硝唑消炎治疗3 d,拔牙术后24 h复诊,观察疼痛、肿胀及张口功能的情况。

1.3 观察指标 ①手术时间。从切开翻瓣开始计时,术牙牙根完全取出计时结束。②患者疼痛反应。拔牙术后24 h采用数字疼痛分级法(numerical rating scale, NRS)评定术后疼痛。0~3分为无疼痛或轻微疼痛,常规不需服用止痛药;4~6分为中度疼痛,患者疼痛明显,不能忍受,需服用止痛药;7~10分为重度疼痛,患者疼痛剧烈,对日常生活造成明显影响。③术后肿胀。拔牙术后24 h对患者面部肿胀进行评定,轻度:患者术后无肿胀或轻微肿胀,面部双侧对比无差异;中度:面部外观可见术侧轻度肿胀,有左右侧差异;重度:术侧可见明显肿胀。④张口功能。拔牙术后24 h对患者张口功能进行评定,张口度在2.0 cm以上的为轻度受限或正常;张口度在1.0~2.0 cm为中度受限;张口度在1.0 cm以下的为重度受限。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较采用t检验;分类资料采用例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者拔牙所需时间比较 观察组患者拔除下颌第三磨牙近中阻生牙所需平均时间[(41.25 ± 6.13) min]低于对照组[(45.47 ± 6.49) min],差异有统计学意义($t=2.990, P=0.004$)。

2.2 两组患者拔牙后疼痛情况比较 观察组拔牙术后24 h NRS疼痛评分低于对照组($P<0.05$),且观察组患者拔牙术后24 h疼痛程度低于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者拔牙24 h后疼痛情况比较(n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	疼痛[n(%)]			NRS 评分/分
	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛	
观察组	17(42.5)	19(47.5)	4(10.0)	4.13±1.52
对照组	11(27.5)	17(42.5)	12(30.0)	5.25±1.26
Z/t	2.077			3.588
P	0.038			0.001

2.3 两组患者拔牙术后面部肿胀及张口功能比较

观察组患者拔牙术后24 h面部肿胀程度低于对照组(P<0.05)。见表2。

表2 两组患者拔牙24 h后面部肿胀及张口功能比较[n=40, n(%)]

组别	面部肿胀			张口功能		
	轻度肿胀	中度肿胀	重度肿胀	轻度受限	中度受限	重度受限
观察组	30(75.0)	6(15.0)	4(10.0)	31(77.5)	6(15.0)	3(7.5)
对照组	20(50.0)	13(32.5)	7(17.5)	21(52.5)	9(22.5)	10(25.0)
Z	2.181			2.464		
P	0.029			0.014		

3 讨论

本研究结果显示,观察组患者拔牙时间、术后24 h疼痛、面部肿胀及张口功能优于对照组(P<0.05),说明在下颌近中阻生第三磨牙拔除术中,采用改良T型法拔牙具有速度快、反应轻的优势。利用术前全景片和口内检查明确阻生牙冠根分界,设计去冠部位,指导手术进行,改良去冠法可有效减少去骨量,一般不损伤骨膜,具有减少手术创伤的作用。改良去冠法通过尽可能多地去除阻生牙冠部牙体组织,为后续部分牙体脱离创造更大的操作空间,由于年轻患者牙囊组织较多,牙槽骨与牙体之间间隙较大,去冠后手术可迅速结束。

因一般阻生牙拔除术均在局麻下完成,传统锤凿拔牙产生冲击震动,容易损伤下颌骨、颞颌关节及牙周组织,患者手术感受较差。应用反角高速手机联合长裂钻长球钻拔牙法,患者在拔牙过程中的恐惧感明显减少,术后疼痛感也有所减轻^[4-5],这样术中、术后反应相对都较轻。在磨钻切割牙冠时患者基本没有特殊不适,对医生的手术操作没有抵抗动作。手术过程中使用负压吸引器以保证术野清晰,保证手术顺利的同时能很好地保护口腔软组织^[6]。根据阻生牙在颌骨内位置、冠周围骨量、冠离方向角度以及分冠后各瓣大小确定去骨的部位和去骨量^[7]。

在第三磨牙近中阻生牙拔除术中,利用术前全景片和口内检查明确阻生牙冠根分界,进行阻力分析,设计去冠部位,决定手术方案,可以减少手术时

间,降低术中、术后并发症的发生率。在近中冠去除后,骨阻力一般集中在冠根部的远中,以冠部远中颊侧骨皮质阻力最大,至根部舌侧远中骨阻力逐渐减小^[8]。解除水平阻生及近中阻生牙的邻牙阻力时,一般采用截冠法,以釉牙骨质界为标准,颊舌向切割牙冠,注意保护舌侧黏骨膜、舌神经。避免由于切割过深损伤牙槽骨导致的术中出血,一般保留下方牙体约0.5 mm。双根或多根牙可结合翻瓣后探查及术前影像资料,继续使用高速涡轮手机在牙颈部根分叉处分根后,再分别用牙挺挺出牙根^[9]。

术后软组织肿胀程度与术中去骨量大小、颊侧骨膜剥离量有关,与术后创口缝合也有关系,去骨量及骨膜剥离量较大的病例,创口不可过于缝合严密,以免影响伤口引流,同时术后48 h间断冷敷可减轻术后肿胀程度,本研究涉及的术后肿胀病例均在术后3 d左右缓解。在使用普通高速涡轮机进行去冠去骨等操作时如不慎,则会出现较重肿胀,术后恢复时间亦较长,这与高压气流通过切口进入皮下形成气肿有关系^[10]。

与T型法相比,改良T型法在拔除下颌第三磨牙近中阻生牙时,具有操作时间短,术后疼痛、肿胀轻,张口功能恢复快等优势,值得重视及应用。

【参考文献】

- [1] 付玉萍,张祖训,周福亭,等. 下颌近中阻生第三磨牙两种拔除方式效果比较[J]. 山东医药,2016,56(6):71-73.
- [2] 汪义永,陈凌,魏斌.“T”型截冠法在水平阻生牙拔除中的临床应用[J]. 中国医药导报,2010,7(11):137.
- [3] 吴伟,金鸿莱,顾基中,等. 高速涡轮钻“三段法”在下颌近中及水平阻生智齿拔除中的临床评价[J]. 口腔材料器械,2010,19(1):12-14.
- [4] PRAJAPATI A. Benefits of not prescribing prophylactic antibiotics after third molar surgery[J]. Maxillofac Oral Surg,2016,15(4):217-220.
- [5] PERDIGAO JP, LUSTOSA RM, TOLENTINO ES, et al. Uprighting bilateral impacted mandibular permanent second molars with the brass wire technique: a case report[J]. Int Orthod Milwaukee, 2016,27(4):37-40.
- [6] 黎钢,雷荣昌,郭宏剑,等. 微创拔牙法在下颌近中阻生智齿拔除术中的临床应用[J]. 临床口腔医学杂志,2011,27(4):236-238.
- [7] 刘平,胡开进,马洋,等. 外科拔牙器械的选择及应用[J]. 中国实用口腔科杂志,2016,9(10):581-584.
- [8] 郭涛,冷春涛,陈冲,等. 切线法与传统法拔除下颌第三磨牙的阻力分析比较[J]. 口腔颌面外科杂志,2017,27(2):136-139.
- [9] 寇强勇,彭浩然,陈卫民. 超长裂钻拔除下颌角缩窄型下颌阻生智齿的临床效果观察[J]. 临床口腔医学杂志,2017,33(10):607-609.
- [10] 刘洪波. 485例下颌阻生智齿拔除体会[J]. 口腔医学,2011,31(12):718.

超声引导下前锯肌平面阻滞对胸腔镜肺癌根治术患者镇痛及免疫功能的影响

董 礼,姚曙东

(鄂东医疗集团黄石市中心医院 湖北理工学院附属医院 麻醉科,湖北 黄石 435000)

【摘要】目的:探讨超声引导下前锯肌平面阻滞(SAPB)对胸腔镜肺癌根治术患者镇痛效果,及其对免疫功能的影响。**方法:**选取2018年2月~2019年12月在黄石市中心医院接受全麻下胸腔镜肺癌根治术的患者89例,随机分为SAPB组($n=45$)和对照组($n=44$),麻醉诱导前,SAPB组患者在超声引导下从第5肋骨处前锯肌平面缓慢注入0.375%罗哌卡因20 mL,对照组以同样的方法给予0.9%生理盐水20 mL,术后两组患者均连接镇痛泵行静脉自控镇痛(PICA),记录两组患者术中丙泊酚、瑞芬太尼和舒芬太尼使用量、48 h PCIA 按压次数,分别于术后2(T_2)、6(T_3)、12(T_4)、24(T_5)、48 h(T_6)时评估两组患者静息时和咳嗽时视觉模拟评分法(VAS)评分,分别于麻醉诱导前(T_0)、术毕(T_1)、 T_5 、 T_6 和术后72 h(T_7)时,利用流式细胞术检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及NK细胞水平,获得CD4⁺/CD8⁺值。**结果:**SAPB组患者静息时 T_2 、 T_3 、 T_4 和 T_5 时VAS评分均低于对照组,咳嗽时 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 和 T_6 时VAS评分均低于对照组($P<0.05$);SAPB组患者瑞芬太尼使用量、舒芬太尼使用量、0~24 h和0~48 h PCIA 按压次数均低于对照组($P<0.05$);SAPB组患者 T_1 、 T_5 、 T_6 和 T_7 时CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值和NK细胞水平均高于对照组($P<0.05$)。**结论:**SAPB应用于胸腔镜肺癌根治术可减轻患者术后疼痛,减少麻醉及镇痛药物使用量,改善患者术后细胞免疫功能。

【关键词】超声引导;前锯肌平面阻滞;胸腔镜肺癌根治术;镇痛;免疫功能

【中图分类号】R 614;R 734.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.016

Effect of ultrasound-guided serratus anterior plane block on postoperative analgesia and immune function in patients undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer

DONG Li, YAO Shudong

Department of Anesthesiology, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

【Abstract】Objective: To observe the analgesic effect of ultrasound-guided serratus anterior plane block (SAPB) on postoperative pain and immune function in patients undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer. **Methods:** Eighty-nine cases undergone thoracoscopic radical resection of lung cancer by general anesthesia in our hospital were included from February 2018 to December 2019, and randomized to SAPB group ($n=45$) and control group ($n=44$). Before anesthesia induction, patients in the SAPB group received slow injection of ropivacain (0.375%, 20 mL) via serratus anterior plane at the fifth rib under the guidance of ultrasound, and those in the control group were given 0.9% saline (20 mL) as did in the SAPB group. Analgesic pump was applied to patient controlled intravenous analgesia (PCIA) for the two groups of patients following surgery. The dosage of propofol, remifentanyl and sufentanil consumed during operation as well as frequencies of PCIA use at 48 h after surgery were recorded, and VAS scores at resting and coughing were evaluated at 2(T_2), 6 (T_3), 12 (T_4), 24 (T_5) and 48 h (T_6) after surgery, respectively, in the two groups. The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and NK cells were detected using flow cytometry before anesthesia induction (T_0), at completion of surgery(T_1 , T_5 , T_6) and 72 h after surgery (T_7), respectively, and the values of CD4⁺/CD8⁺ were obtained. **Results:** The VAS scores at T_2 , T_3 , T_4 and T_5 in resting, and at T_2 , T_3 , T_4 , T_5 and T_6 in coughing were lower in the SAPB group than in control group (all $P<0.05$). Patients in SAPB group had lower consumption of remifentanyl and sufentanil as well as fewer use of PCIA during 0-24 h and 0-48 h, yet higher levels of CD3⁺, CD4⁺ and NK cells, and higher values of CD4⁺/CD8⁺ at T_1 , T_5 , T_6 and T_7 than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** SAPB can reduce postoperative pain, use of anesthesia and analgesic drugs, and improve postoperative cellular immune function in patients undergoing thoracoscopic radical resection of lung cancer.

【Key words】ultrasound guidance; serratus anterior plane block; thoracoscopy, radical resection, lung cancer; analgesia; immune function

基金项目:湖北省自然科学基金(2017CFB472)

收稿日期:2020-06-30

作者简介:董 礼(1979-),女,主治医师,(电话)13092775446 (电子信箱)2910263722@qq.com;

姚曙东,男,主治医师,(电子信箱)ysd2020@163.com,通信作者。

随着微创技术胸腔镜在肺癌根治术中的应用,在减少患者创伤及促进术后恢复方面发挥了重要作用^[1],但疼痛依然是影响患者术后康复的重要因素,对患者睡眠质量、免疫功能等产生巨大影响,同时,身体应激及麻醉药物的使用等亦会抑制免疫功能,不利于患者术后恢复^[2]。超声引导下前锯肌平面阻滞(serratus anterior plane block, SAPB)作为一种新兴的区域阻滞技术,通过阻滞胸壁神经而达到镇痛的效果,已被应用于胸科术后镇痛^[3]。本研究拟分析SAPB对胸腔镜下肺癌根治术患者镇痛及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月~2019年12月在黄石市中心医院接受全身麻醉下胸腔镜肺癌根治术的患者,纳入标准:①ASA分级I或II级;②年龄在18岁以上,体质量指数(BMI)18~30 kg/m²;③术前未行放化疗治疗,术后病理学检查确诊。排除标准:①心肝肾等重要脏器严重功能障碍者;②长期服用镇痛药物或酗酒者,近期使用阿片类药物者;③凝血功能障碍者、言语交流障碍者;④术中转开胸手术者。共纳入89例,男53例,女36例,年龄(54.69±10.05)岁,ASA分级:I级23例、II级66例,平均BMI为(23.57±2.34)kg/m²。利用随机数字表随机分为SAPB组(n=45)和对照组(n=44)。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法 所有患者术前禁饮禁食8 h,入室后常规监测心电图、血氧饱和度、有创血压、麻醉深度。麻醉诱导前,SAPB组患者取侧卧位,术侧常规行消毒铺巾,使用西门子公司的Acuson X150彩色超声诊断仪,探头频率9~12 MHz。于腋中线第5肋骨处对浅表背阔肌及深部前锯肌进行辨识,将22 G神经阻滞针从平面内插入,回抽无血时,缓慢注入0.375%罗哌卡因20 mL;对照组以同样的方法给予0.9%生理盐水20 mL。

麻醉诱导:0.05 mg/kg咪达唑仑、0.2 mg/kg依托咪酯、0.4 μg/kg舒芬太尼、0.2 mg/kg顺式阿曲库铵依次静脉输注,进行气管插管,行机械通气,P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。麻醉维持:术中给予静脉泵注40~70 μg/(kg·min)丙泊酚、0.1~0.3 μg/(kg·min)瑞芬太尼维持,使心率和平均动脉压维持在基础值的20%以内,BIS 40~60。间断给予顺式阿曲库铵以维持适当的肌肉松弛度。术毕,待患者复苏,拔除插管,完全清醒后,送回病房。术后两组患者均连接镇痛泵行静脉自控镇痛(PICA):用生理盐水将

100 μg舒芬太尼配成100 mL,背景剂量2 mL/h,单次追加2 mL,锁定时间15 min,维持视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)在3分以内。

1.3 评价指标 ①记录两组患者术中丙泊酚、瑞芬太尼和舒芬太尼使用量,以及48h PCIA 按压次数;②分别于术后2(T₂)、6(T₃)、12(T₄)、24(T₅)、48 h(T₆)时评估两组患者静息时和咳嗽时VAS评分;③分别于麻醉诱导前(T₀)、术毕(T₁)、T₅、T₆和术后72 h(T₇)时,采取2 mL中心静脉血,利用美国Beckman公司的CytoFLEX流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及NK细胞水平,获得CD4⁺/CD8⁺值。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料采用率值表示,组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料 两组患者性别、年龄、ASA分级、BMI、麻醉时间、手术时间和术中失血量差异均无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

指标	SAPB组(n=45)	对照组(n=44)	χ^2/t	P
性别(男/女)	28/17	25/19	0.270	0.604
年龄/岁	55.51±10.21	53.84±9.93	0.782	0.436
ASA分级(I/II)	10/34	13/32	0.441	0.507
BMI/(kg/m ²)	23.45±2.20	23.69±2.50	0.462	0.645
麻醉时间/min	148.78±22.85	151.89±23.48	0.633	0.528
手术时间/min	116.89±35.67	112.80±28.39	0.598	0.551
术中失血量/mL	90.40±10.30	89.36±13.74	0.403	0.688

2.2 两组患者术后VAS评分 SAPB组患者静息时T₂、T₃、T₄和T₅时VAS评分均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),两组患者静息时T₆时VAS评分差异无统计学意义(P>0.05);SAPB组患者咳嗽时T₂、T₃、T₄、T₅和T₆时VAS评分均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 两组患者围术期麻醉药及镇痛药使用情况 两组患者术中丙泊酚使用量差异无统计学意义(P>0.05),SAPB组患者瑞芬太尼使用量、舒芬太尼使用量、0~24 h和0~48 h PCIA 按压次数均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 两组患者不同时间点免疫细胞水平 SAPB组患者T₁、T₅、T₆和T₇时CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值和NK细胞水平均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),两组患者CD8⁺细胞水平差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表2 两组患者术后VAS评分($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	静息时VAS评分					咳嗽时VAS评分				
		T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
SAPB组	45	1.18±0.78	2.09±1.18	2.35±1.13	2.24±0.93	2.17±0.75	2.49±1.25	2.76±1.23	3.00±0.95	2.73±0.99	2.33±1.15
对照组	44	2.23±0.71	3.18±1.32	3.50±1.13	2.86±0.85	2.45±0.70	3.68±1.71	4.09±1.05	4.27±1.28	4.07±1.25	3.61±0.89
t		6.643	4.120	4.772	3.268	1.805	3.760	5.504	5.321	5.610	5.859
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.074	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组患者围术期麻醉药及镇痛药使用情况

组别	n	丙泊酚/mg	瑞芬太尼/ μ g	PCIA 按压次数		舒芬太尼/ μ g
				0~24 h	0~48 h	
SAPB组	45	637.51±42.73	304.29±32.55	2.80±0.76	4.07±1.19	41.20±9.93
对照组	44	650.82±33.84	394.45±48.22	3.91±1.14	6.93±1.90	50.68±11.52
t		1.626	10.360	5.427	8.545	4.163
P		0.107	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组患者不同时间点免疫细胞水平比较($\bar{x}\pm s$,%)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₅	T ₆	T ₇
CD3 ⁺	SAPB组(n=45)	63.25±7.14	53.25±6.89	57.62±8.18	60.24±6.85	64.28±7.02
	对照组(n=44)	64.15±8.62	44.92±5.95	49.52±7.62	53.25±7.08	56.25±8.14
t		0.847	6.218	5.200	8.540	4.609
P		0.399	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CD4 ⁺	SAPB组(n=45)	38.63±6.24	33.68±5.14	35.18±4.83	36.07±5.08	37.15±4.58
	对照组(n=44)	39.05±8.26	25.64±4.95	27.85±3.62	29.62±4.24	32.25±4.05
t		1.409	8.201	7.451	7.137	5.691
P		0.162	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CD8 ⁺	SAPB组(n=45)	21.12±2.95	21.85±3.16	22.11±2.84	22.05±3.02	22.52±2.15
	对照组(n=44)	22.05±3.12	22.52±3.51	23.14±2.91	23.51±2.55	23.64±3.04
t		0.324	0.643	1.876	1.891	1.925
P		0.746	0.522	0.064	0.062	0.057
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 值	SAPB组(n=45)	1.83±1.25	1.54±0.75	1.59±0.62	1.64±0.44	1.65±0.54
	对照组(n=44)	1.77±1.37	1.14±0.56	1.20±0.47	1.26±0.52	1.36±0.61
t		1.277	3.197	6.022	5.246	3.314
P		0.205	0.002	<0.001	<0.001	0.001
NK	SAPB组(n=45)	22.82±1.72	16.87±1.83	18.62±1.64	20.35±2.10	21.34±2.04
	对照组(n=44)	22.38±1.25	10.95±1.35	13.58±1.08	15.92±1.24	17.65±1.19
t		0.683	17.821	15.382	14.929	8.870
P		0.496	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

胸腔镜肺癌根治术虽具有切口小、创伤少及术后恢复快等优点^[1],但术后疼痛严重依然是无法避免的难题,若镇痛不佳则可对患者呼吸、咳嗽等产生影响,罹患肺不张、感染的风险大为增加,无形中增加了患者负担^[4-5]。目前,硬膜外镇痛是胸科手术常用的镇痛方法,但易导致恶心呕吐、感觉缺失、背

痛等并发症^[6],而胸椎旁阻滞虽能达到与硬膜外镇痛相同的效果,但由于椎旁间隙较为狭窄,即便是在超声引导下,发生气胸及损伤神经的风险依然较大^[7]。前锯肌是位于人体表浅部位易于识别的肌肉,其间有肋间神经穿过且易在超声下定位,因此,SAPB作为一种操作简单且安全的新型区域阻滞技术而被应用于前外侧胸壁镇痛^[8]。

(下转第178页)

影像组学对肺腺癌表皮生长因子受体突变状态的预测价值

吴琦,俞咏梅,周运锋,朱浩雨,谢红湾

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 影像中心,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨基于 CT 平扫肺窗图像的影像组学模型预测肺腺癌表皮生长因子受体(EGFR)突变状态的价值。**方法:**回顾性分析 2016 年 6 月~2019 年 6 月弋矶山医院确诊的 156 例有 EGFR 基因检测结果的肺腺癌患者资料,其中 EGFR 突变型 104 例,EGFR 野生型 52 例。按 7:3 随机分为训练集和验证集。用 ITK-SNAP 软件在肺窗图像上手动勾画病灶三维容积感兴趣区,AK 软件提取影像组学特征。应用最大相关最小冗余、最小绝对收缩和选择算子回归及十折交叉验证筛选最佳特征子集,并构建多因素逻辑回归模型。绘制 ROC 曲线评估模型的效能,并用验证集数据进行内部验证。使用校正曲线评估模型预测值与观测值之间的一致性。**结果:**共提取 396 个影像组学特征,筛选后得到 11 个最佳影像组学特征用于建模。构建的逻辑回归模型可有效预测肺腺癌 EGFR 基因突变状态,训练集曲线下面积(AUC)为 0.83(95% CI:0.74~0.91),特异度、灵敏度分别为 83.8%、71.2%;验证集 AUC 为 0.81(95% CI:0.66~0.96),特异度、灵敏度分别为 73.3%、87.1%。校准曲线显示,模型预测值与观测值之间一致性较好。**结论:**基于 CT 平扫肺窗图像的影像组学模型对肺腺癌 EGFR 突变有较好的预测价值,有利于临床精准医疗的实现。

【关键词】影像组学;肺腺癌;表皮生长因子受体

【中图分类号】R 734.2;R 445 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.017

Values of radiomics in predicting epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma

WU Qi, YU Yongmei, ZHOU Yunfeng, ZHU Haoyu, XIE Hongwan

Medical Imaging Central, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the value of radiomics in predicting the mutation state of epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung adenocarcinoma based on CT plain scanning images. **Methods:** Imaging data were collected from 156 cases of lung adenocarcinoma undergone diagnosis, pathology confirmation and EGFR gene detection in our hospital between June of 2016 and 2019. Of the 156 cases, 104 were associated with EGFR mutation, and 52 with EGFR wild type. All cases were randomized to training-test set and verification set according to 7:3 ratio. ITK-SNAP software was used to manually draw the three dimensional volume region of interest in the lung window, and AK software was used to extract the radiomics features. The best feature subset was screened by mRMR, LASSO regression and 10-fold cross verification, and logical regression model was constructed. ROC curve was developed to evaluate the efficiency of the model, and the calibration curve was used to evaluate the consistency between the predicted value and the observed value. **Results:** A total of 396 imaging features were extracted, and 11 of the best radiomics features were obtained. The EGFR mutation in lung adenocarcinoma can be predicted by the logical regression model. The training set AUC was 0.83(95% CI:0.74-0.91) and the sensitivity and specificity of the decision tree were 71.2%, 83.8%, respectively. Validation set AUC was 0.81(95% CI:0.66-0.96), and the sensitivity and specificity of the decision tree were 87.1%, 73.3%, respectively. Calibration curve showed that the prediction model was in better agreement with the observed values. **Conclusion:** The radiomics has a good performance in predicting EGFR mutation in lung adenocarcinoma, which is beneficial to the realization of clinical accurate medical treatment.

【Key words】radiomics; lung adenocarcinoma; epidermal growth factor receptor

目前,肺癌已成为世界上发病率和病死率最高的恶性肿瘤,腺癌是其最常见的病理类型^[1]。由于

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y20097)

收稿日期:2020-08-19

作者简介:吴琦(1994-),女,2018级硕士研究生,(电话)15755354800,(电子信箱)1183331286@qq.com;

俞咏梅,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)yjsym131@163.com,通信作者。

部分肺腺癌患者确诊时已为晚期以及肺腺癌易复发的特性,传统治疗手段并不一定能达到理想效果^[2]。随着精准医疗的发展,人们发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是肺腺癌最常见的驱动基因^[3],酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)的成功应用,开启了晚期肺腺癌靶向治疗的时代^[4]。靶向药物能有效提高基因敏感突变患者的生存率,改善生活质量,但使用靶向药物治疗前,通常要进行有创性基因检测。大量研究发现,影像组学通过定量分析图像中的海量高维数据,可以无创性地反映肿瘤内部信息^[5-6],从而预测肿瘤基因的表达^[7]。本研究旨在探讨基于CT平扫肺窗图像的影像组学模型预测肺腺癌EGFR突变的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年6月~2019年6月弋矶山医院确诊的156例有EGFR基因检测结果的肺腺癌患者资料,其中EGFR突变型104例,男40例,女64例,平均年龄(62.68±12.65)岁;EGFR野生型52例,男38例,女14例,平均年龄(60.33±12.05)岁。所有病例随机分为训练集和验证集,其中训练集共110例,EGFR突变型73例,野生型37例;验证集共46例,EGFR突变型31例,野生型15例。

纳入标准:①穿刺活检或手术病理明确诊断为肺腺癌,且对病理组织行EGFR基因检测;②均行常规胸部CT平扫检查,且图像清晰;③入组前患者均未行任何抗肿瘤治疗。排除标准:病灶过小,无法提取完整的影像组学特征(即缺失值过多)。

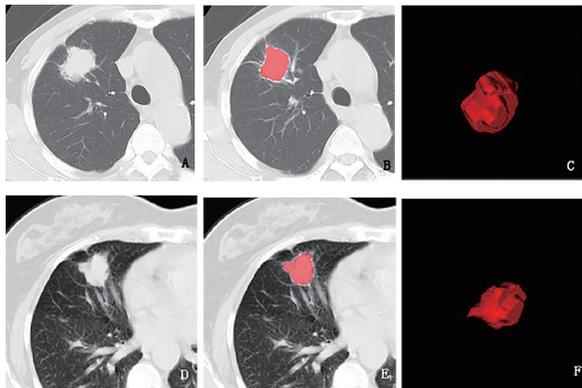
1.2 CT扫描方法

采用Toshiba Aquilion16层螺旋CT行胸部平扫检查,患者取仰卧位,双手上举,深吸后摒气扫描,扫描范围从胸廓入口至肺底。扫描参数为:管电压120 kV,管电流250 mA,螺距5 mm,矩阵512×512,层厚5mm,层间距5 mm,窗宽1 200 HU,窗位-600 HU。

1.3 图像分割、图像预处理及特征提取

由影像科A医生(3年胸部影像诊断经验)将肺窗图像导入ITK-SNAP处理软件,沿病灶轮廓全层勾画并融合成三维容积感兴趣区(volume of interest,VOI),避开周围血管、支气管等(图1)。把所有原始图像及含VOI的图像导入AK(Analysis-Kinetics,version 3.2.0,GE healthcare)分析软件进行Z-score标准化,来降低不同特征之间的维度差异、灰度差异等。从标准化后的图像中提取出6大类共396个特征,分别为直方

图特征、形态学特征、灰度共生矩阵特征、灰度游程长度矩阵特征、灰度联通大小矩阵特征及基于共生矩阵的纹理特征。



A. EGFR 突变型肺腺癌 CT 平扫图像;B. 沿病灶边缘全层勾画 VOI;C. 融合成 VOI;D. EGFR 野生型肺腺癌 CT 平扫图像;E. 沿病灶轮廓全层勾画 VOI;F. 融合成 VOI。

图1 CT平扫肺窗横断位图像、勾画VOI示意图及VOI构建

按照上述方法,再随机选取30例病例由A医生和影像科B医生(11年胸部影像诊断经验)分别重新勾画VOI,得到相应的影像组学特征,进行观察者间的重复性评估。

1.4 影像组学特征筛选及观察者间重复性评估

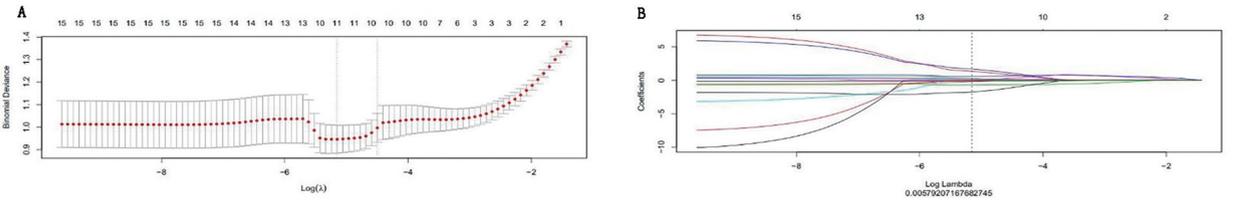
使用R语言软件(version 3.5.1)对提取的影像组学特征进行筛选。先使用最大相关最小冗余(maximum relevant minimum redundancy,mRMR)算法对特征进行排序,保留前15个影像组学特征。再采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)算法及十折交叉验证对影像组学特征进一步降维(图2),获得最佳影像组学特征,根据线性拟合方程构建影像组学标签,计算影像组学得分。使用筛选后的影像组学特征构建多因素logistic回归模型。

通过计算组间相关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)来评价观察者之间的重复性。ICC>0.75为一致性很好。

1.5 统计学方法

使用R语言软件(version 3.5.1)进行统计学分析。提取的影像组学特征均为计量资料,符合正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的使用中位数表示。采用mRMR及LASSO回归算法进行特征筛选,用多因素逻辑回归构建模型。使用运用受试者操作特征曲线的曲线下面积(area under the curve,AUC)对模型的预测效能进行评估,0.5<AUC≤0.7为预测效能较低,0.7<AUC≤0.9为效能较好,AUC>0.9为效能很好。校准曲线用于

评价模型预测值与观测值之间的一致性。



A. LASSO 降维示意图;B. 基于最低标准的十折交叉验证示意图。保留 B 图中垂直的黑色虚线定义的最优值 λ 值对应 A 图中同位置的黑色虚线所选择的 11 个特征。

图 2 LASSO 回归特征降维

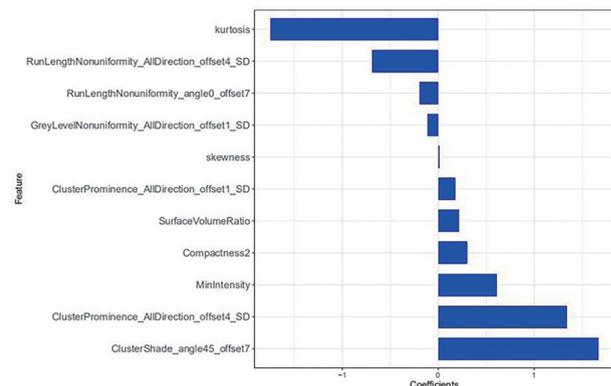
2 结果

2.1 观察者间的重复性评估及特征筛选结果 A、B 两位医生重复勾画 VOI 得到的 ICC 为 0.90(95% CI:0.76 ~ 0.96), >0.75, 一致性较好。

提取的 396 个影像组学特征经多重筛选后获得 11 个最佳特征(表 1), 权重见表 1、图 3。将最佳特征与对应加权系数的乘积线性组合后获得每位患者的影像组学标签。

表 1 11 个最佳影像组学特征

特征类型	参数名称	系数
形态特征	表面球积比	0.217
	紧凑度 2	0.301
直方图特征	最小强度	0.606
	偏度	0.013
	峰度	-1.745
纹理特征	集群突出-全角-补偿 1	0.176
	集群突出-全角-补偿 4	1.339
	集群阴影 45 角度-补偿 7	1.667
灰度游程长度	灰度不均匀度-全角-补偿 1	-0.110
矩阵特征	游程长度不均匀度-0 角度-补偿 7	0.193
	游程长度不均匀度-全方向-补偿 4	-0.687

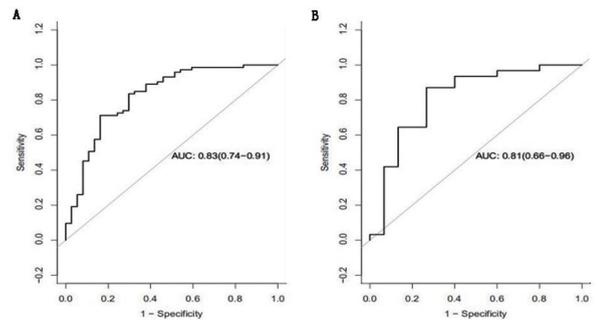


横坐标为特征所占权重, 纵坐标对应不同影像组学特征, 峰度、集群突出-全方向-补偿 4、集群阴影 45 角度-补偿 7 三者所占权重最大。

图 3 11 个组学特征的权重示意图

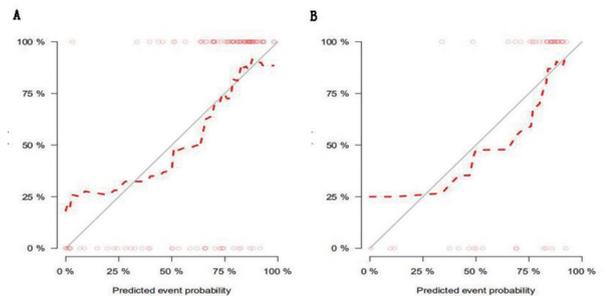
2.2 效能评估及验证 预测模型的 ROC 曲线见图

4, 训练集 AUC 为 0.83(95% CI:0.74 ~ 0.91), 特异度、灵敏度分别为 83.8% (31/37)、71.2% (52/73); 验证集 AUC 为 0.81(95% CI:0.66 ~ 0.96), 特异度、灵敏度分别为 73.3% (11/15)、87.1% (27/31), 具有较好的预测效能。校准曲线结果显示, 预测模型在训练集与验证集中红色虚线与对角线基本保持一致, 表明模型的预测值与观测值之间具有较好的校准度, 一致性较好(图 5)。



A. 训练集模型的 AUC 为 0.83, 预测效能较好;B. 验证集模型的 AUC 为 0.81, 内部验证效能较好。

图 4 影像组学预测肺腺癌 EGFR 突变模型的 ROC 曲线及曲线下面积(AUC)



A. 训练集;B. 验证集。红色虚线与对角线基本保持一致, 表明模型的预测值与观测值之间具有较好的校准度。

图 5 影像组学预测肺腺癌 EGFR 突变模型的校正曲线

3 讨论

目前关于 EGFR 突变肺腺癌的治疗研究已表明使用分子靶向治疗后, EGFR 敏感突变阳性患者较

非突变患者呈现出明显的生存优势^[8-9],故确定肺腺癌患者 EGFR 基因是否突变是临床采用靶向治疗的首要前提。病理基因检测是评估驱动基因状态的金标准,但侵入性的活组织检测费用昂贵,有时取材过小,需重复进行有创检查,给患者增加负担。

在精准医疗背景下,影像组学成为近年来影像学研究的新热点。既往大量研究表明^[10-12],影像组学特征能够反映肿瘤基因的表达模式。本研究获得的 11 个影像组学特征,包括形态学特征、直方图特征、纹理特征和灰度游程矩阵特征,对预测肺腺癌 EGFR 突变具有较好的效能。形态学特征主要反映病变的形状与几何特性等,EGFR 突变型肺腺癌与野生型的生长方式不同,突变型病变的紧致性高于野生型,即突变型肺腺癌形态更规则,而野生型更多表现出深分叶的特点^[13-14],因此形态学特征有所不同。直方图特征反映图像中体素的分布,描述纹理的粗糙、规则性等;纹理特征和灰度游程矩阵特征描述的是灰度分布的均匀程度及纹理粗细复杂度等,以上特征主要反映病变的异质性,可通过肿瘤密度变化等影像征象体现出来。本研究结果显示反映直方图特征的峰度和纹理特征的集群突出物与集群阴影所占权重最大,对鉴别肺腺癌 EGFR 突变型与野生型具有重要的贡献。峰度主要描述灰度分布的平坦度,集群突出物与集群阴影主要描述灰度分布的不对称性。有文献显示 EGFR 突变型肺腺癌较野生型 CT 图像的纹理沟纹浅、灰度整体分布较均匀^[15];Lee 等^[16]报道 EGFR 突变型肺癌的磨玻璃密度影的体积百分比高于 EGFR 野生型。因此直方图特征、纹理特征和灰度游程矩阵特征可以预测肺腺癌 EGFR 突变状态。本研究通过分析影像组学特征,构建影像组学模型,训练集 AUC 为 0.83,说明影像组学模型能有效鉴别 EGFR 突变型与野生型肺腺癌;验证集 AUC 为 0.81,进一步验证了模型的效能。结果表明,影像组学与基因组学结合能够有效预测肺腺癌 EGFR 基因突变,从而为临床使用靶向药物治疗的决策提供新的辅助手段。

本研究存在一些局限性:①本研究是回顾性研究,样本量较小,结果可能存在偏倚;②只探讨了影像组学模型的预测效能,未来将加入临床及影像资料进行深入研究;③未进行外部验证评估预测模型在新的临床场景中的泛化能力。

综上所述,基于 CT 平扫肺窗图像的影像组学特征构建的逻辑回归模型能够有效预测肺腺癌 EGFR 突变状态,指导临床选择靶向药物治疗,有利于个体化精准医学的实现。

【参考文献】

- [1] ZHANG J, ZHAO X, ZHAO Y, *et al.* Value of pre-therapy 18F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1137-1146.
- [2] PARK EA, LEE HJ, KIM YT, *et al.* EGFR gene copy number in adenocarcinoma of the lung by FISH analysis; investigation of significantly related factors on CT, FDG-PET, and histopathology[J]. *Lung Cancer*, 2009, 64: 179-186.
- [3] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
- [4] 王晓妍, 潘丽娜, 高蓓莉, 等. 影像组学及影像基因组学在肺癌诊疗中的应用进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(6): 711-714.
- [5] TANG C, HOBBS B, AMER A, *et al.* Development of an immunopathology informed radiomics model for non small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1922.
- [6] MA Y, FENG W, WU ZY, *et al.* Intra-tumoural heterogeneity characterization through texture and colour analysis for differentiation of non small cell lung carcinoma subtypes[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(16): 165018.
- [7] 蓝文婷, 冯湛, 张艳, 等. 多模态 MRI 影像组学随机森林模型预测术前大脑胶质瘤 IDH1 基因表达类型效能的初步探讨[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(10): 864-870.
- [8] 王鸯, 李敏, 胡成平. 非小细胞肺癌 EGFR 基因少见突变及靶向治疗进展[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(2): 154-157.
- [9] 刘月红, 蒋军红. 非小细胞肺癌患者 EGFR、ALK 基因突变及临床病理特征与预后的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(5): 760-763.
- [10] GILLIES RJ, KINAHAN PE, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [11] JIA TY, XIONG JF, LI XY, *et al.* Identifying EGFR mutations in lung adenocarcinoma by noninvasive imaging using radiomics features and random forest modeling[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9): 4742-4750.
- [12] 罗燕, 梅东东, 唐雪, 等. 肺腺癌的放射组学特征与 EGFR 基因突变相关性的初步研究[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(9): 1648-1652.
- [13] YIP SS, KIM J, COROLLER TP, *et al.* Associations between somatic mutations and metabolic imaging phenotypes in non-small cell lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 569-576.
- [14] 陈燕清, 朱慧媛, 杨洋, 等. 晚期肺腺癌 CT 分叶征和分叶程度与表皮生长因子受体基因突变的相关性研究[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(12): 1096-1100.
- [15] 吕昌生, 王金, 徐智杰, 等. 肺腺癌 EGFR 突变状态与 CT 纹理灰度共生矩阵的相关性研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(9): 624-627.
- [16] LEE HJ, KIM YT, KANG CH, *et al.* Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinomas; relationship with CT characteristics and histologic subtypes[J]. *Radiology*, 2013, 268(1): 254-264.

T2WI 影像组学辅助诊断前列腺癌价值初探

张晓金¹,汪建文¹,张 虎¹,徐承东¹,徐家军¹,张京刚²

(1. 芜湖市第二人民医院 医学影像科,安徽 芜湖 241000;2. 常州市第一人民医院 医学影像科,江苏 常州 213100)

【摘要】目的:探讨磁共振 T2WI 影像组学辅助诊断前列腺癌(PCa)的价值。**方法:**回顾性分析于芜湖市第二人民医院行双参数 MRI(Bp-MRI)检查,第二版前列腺影像报告与数据系统评分为 3 分和 4 分患者的临床、病理及影像资料。甲乙两名影像科医师独立阅片并计时,并做出 PCa 或非 PCa 的诊断。运用 AK 软件进行影像组学特征提取并建模,1 个月后,甲乙两者在获得影像组学分类结果的情况下重新诊断并计时。Kappa 分析操作者间一致性;ROC 曲线分析各方案的诊断效能。**结果:**甲乙两者运用 Bp-MRI 方案和影像组学辅助下诊断的一致性均较高,Kappa 值分别为 0.747、0.814。训练集曲线下面积(AUC)为 0.83(0.79~0.88),验证集 AUC 为 0.78(0.62~0.93)。甲乙两者单独运用 Bp-MRI 检出 PCa 的 AUC 分别为 0.81、0.82,在影像组学辅助下诊断耗时分别减少 9.8% 和 12.6%,AUC 分别为 0.86、0.89。**结论:**T2WI 影像组学辅助诊断可以提高 PCa 和非 PCa 的分类结果,缩短诊断耗时,提升操作者间的一致性,有明确临床获益。

【关键词】影像组学;前列腺影像报告与数据系统;前列腺肿瘤;辅助诊断

【中图分类号】R 445;R 737.25 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.018

Preliminary evaluation on the value of T2WI-based radiomics in the auxiliary diagnosis of prostate cancer

ZHANG Xiaojin, WANG Jianwen, ZHANG Hu, XU Chengdong, XU Jiajun, ZHANG Jinggang

Department of Medical Imaging, The Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To assess the value of T2-weighted image(T2WI) MRI radiomics in the diagnosis of prostate cancer(PCa). **Methods:** The imaging, clinical and pathological data were retrospectively analyzed in patients undergone examinations by biparametric MRI(Bp-MRI) in our hospital, and scored 3 and 4 by the Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. The imaging data were independently viewed and interpreted by two imaging physicians to make an initial diagnosis as PCa or non-PCa, and the time consumed in imaging interpretation was counted. AK software was used to extract the radiomics features, with corresponding model constructed. One month later, re-diagnosis was performed by the two physicians and timed upon obtaining the radiomics classification results. Kappa analysis was used to estimate the consistency between the two operators, and receiver operating characteristic(ROC) curve was mapped to analyze the diagnostic efficacy of individual protocol for PCa. **Results:** Diagnosis by the two physicians was highly consistent by Bp-MRI and the aid of radiomics, with Kappa value of being 0.747 and 0.814, respectively. The AUC value of the training set was 0.83(0.79~0.88), and the validation set was 0.78(0.62~0.93). The AUC value detected by Bp-MRI by individual physician was 0.81 and 0.82, respectively, and the diagnosis time was reduced respectively by 9.8% and 12.6% with the help of radiomics, and the AUC value was 0.86 and 0.89, respectively. **Conclusion:** T2WI-based radiomics as auxiliary diagnosis can not only improve the classification results of PCa and non-PCa, but also shorten the diagnosis time, increase the consistency between operators, and have clear clinical benefits.

【Key words】 radiomics; prostate imaging reporting and data system; prostate tumor; auxiliary diagnosis

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是老年男性最常见的恶性肿瘤之一,发病率和病死率均呈上升趋势^[1],前列腺 MRI 检查在 PCa 诊断及主动监测中的作用受到越来越多临床及影像医生的青睐。第二版前列腺影像报告与数据系统(prostate imaging repor-

ting and data system version 2, PI-RADS v2)推荐采用 T2WI 和 DWI 序列分别作为移行带(transitional zone, TZ)和外周带(peripheral zone, PZ) PCa 检出的关键序列,并按危险度的增加分为 1~5 分 5 个等级^[2]。影像组学不仅可用于肿瘤的诊断与分期、疗

基金项目:国家自然科学基金(81901696)

收稿日期:2020-08-30

作者简介:张晓金(1982-),女,主治医师,(电话)18055317308,(电子信箱)252394498@qq.com。

效评价和生存期预测等方面,还可辅助提高影像诊断效能,缩短耗时^[3-5]。笔者将其用于鉴别 PCa 和非癌组织,旨在探讨其临床实用性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 3 月~2020 年 1 月于芜湖市第二人民医院行双参数 MRI(biparametric MRI, Bp-MRI)检查,PI-RADS v2 评分为 3 分和 4 分的 82 例住院患者的临床及影像资料,共 120 个病灶,PI-RADS v2 评分 3 分 68 个,4 分 52 个,其中癌灶 60 个。纳入标准:①Bp-MRI 检查后 2 个月内获得病理结果;②所获图像满足诊断及研究要求;③无 MRI 检查禁忌,检查前签署知情同意书。排除标准:①病灶体积过小,不能准确勾画容积感兴趣区(volume of interest, VOI);②病灶的病理诊断取材部位与 T2WI 图像位置不匹配;③Bp-MRI 检查前已针对前列腺行内分泌或放射治疗者。

1.2 MRI 检查方法 采用 Philips Achieva 3.0T MR 扫描仪,16 通道腹部相控阵线圈。检查前告知患者检查流程,线圈中心对准耻骨联合。Bp-MRI 扫描符合 PI-RADS v2 推荐标准^[2],横轴位 T2WI 采用快速自旋回波(turbo spin echo, TSE)序列,TR 4 570 ms, TE 89 ms,FOV 20 mm×20 mm,矩阵 276×238,层厚 3.0 mm,层间距 0 mm,3 次激励。其他扫描序列还包括:矢状位 T2WI、冠状位 T2WI、横轴位 T1WI、DWI($b=0, 1\ 000, 2\ 000\ s/mm^2$)。

1.3 病理获取 采用经直肠超声(transrectal ultrasonography, TRUS)前列腺系统穿刺活检术获取病理。将前列腺基底部、体部、尖部划分为左、右区,基底部和体部左、右区再细分为内、外区,共 10 区,每区穿 1 针,对可疑病灶靶向追加 2 针。穿刺术由超声科医师完成,操作者需记录穿刺区域和进针深度。病理切片由病理科医师负责阅读、诊断,PCa 病理诊断按照 Gleason 评分(Gleason score, GS)系统记录,非 PCa 诊断包括炎症、上皮内瘤变、前列腺增生及纤维瘢痕等。

1.4 图像分割、特征筛选及建模 影像科经 PI-RADS v2 培训的医师运用 ITK-SNAP 3.6 软件根据 Bp-MRI 及病理结果在标准化后的 T2WI 图像上对病灶进行勾画,ROI 放置于病灶最大层面,经放大处理并避开边缘部分,共得到 120 个目标区域。使用 AK(version 3.2.0.R)软件进行 T2WI 图像影像组学特征提取,包括 42 个直方图特征、9 个几何形态特征、144 个灰度共生矩阵特征、11 个灰度尺寸区域特征、10 个哈拉利克特征及 180 个行程矩阵特征共

396 个影像组学特征参数。120 个病灶按 78:42 随机分为训练集和验证集,对训练集的数据使用最大相关最小冗余法(maximum relevant minimum redundancy, mRMR)、最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)进行特征筛选和降维,筛选模型误差最小时系数不为 0 的特征,根据保留的特征计算影像组学评分(Rad_score)。最终建立 PI-RADS v2 评分为 3 分和 4 分病灶的 T2WI 影像组学诊断模型,并运用验证集的数据进行内部验证。

1.5 图像分析 将入组病例按时间排序,甲乙两名医师按 Bp-MRI 方案分别对病灶做出 PCa 或非 PCa 的分类结果诊断并记录耗时。Bp-MRI 方案除 T2WI、DWI、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图像外,还包括患者一般资料、前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)水平、病灶部位和 ADC 值。1 个月后,入组病例按年龄重新排序,甲乙两者在获得 T2WI 影像组学 PCa 和非 PCa 的分类结果情况下按 Bp-MRI 方案提供的资料重新诊断并记录耗时。

1.6 统计学方法 运用 SPSS 26.0 和 R 软件(version 3.5.0)进行统计学分析。Kappa 分析操作者间一致性;使用 glmnet 包进行特征降维并建立影像组学模型;采用 Wilcoxon 检验评估影像组学评分鉴别 PCa 和非癌组织的能力,并进行内部验证;采用 pROC 包绘制 ROC 曲线;使用混淆矩阵计算模型的灵敏度、特异度。ROC 曲线分析甲乙两者两种方案对 PCa 的检出效能并计算曲线下面积(AUC)值、约登指数、灵敏度、特异度。

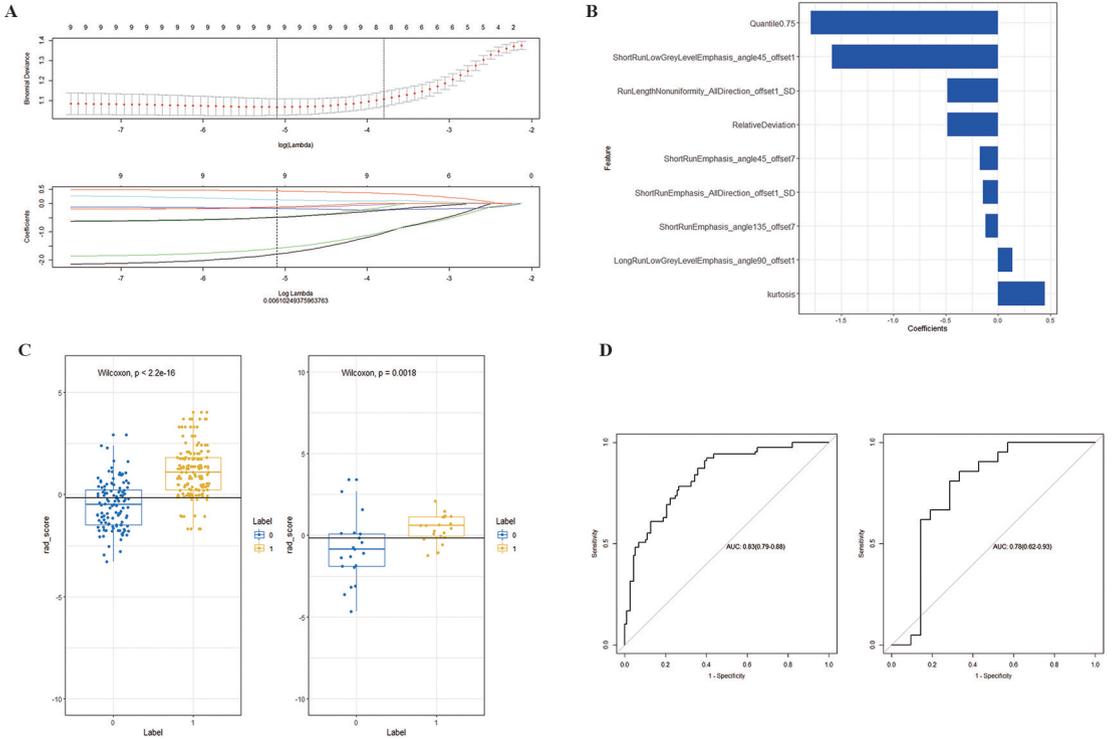
2 结果

2.1 操作者间一致性 采用 Bp-MRI 方案,甲乙两者 Kappa 系数为 0.747;在影像组学辅助下,Kappa 系数为 0.814。甲乙采用两种方法对病灶分类结果均具有较高的一致性,在影像组学辅助下,一致性有所上升。

2.2 T2WI 影像组学模型的建立 通过 LASSO 得到模型二项式偏差、系数随超参数 λ 变化(图 1A),点线位置所示为最小 λ ,所对应的模型误差最小, λ 值为 0.0061。在 λ 最小点线处保留 9 个系数不为 0 的特征(图 1B),特征按重要性排序,横坐标为系数,纵坐标为所保留的特征,系数越大,表明该特征与因变量之间的关系越大,预测作用越明显。根据保留的特征建立 Rad_score,根据样本的 Rad_score 值对样本进行分类(图 1C),两组分类结果在训练集($P <$

0.001)和验证集($P=0.002$)中均有统计学意义,表明模型分类结果较好。影像组学评分ROC分析(图1D),训练集AUC为0.83(95%CI 0.79~0.88),准确率75.6%(59/78),灵敏度59.0%(23/39),特异度92.3%(36/39);阳性预测值88.5%(23/26),阴

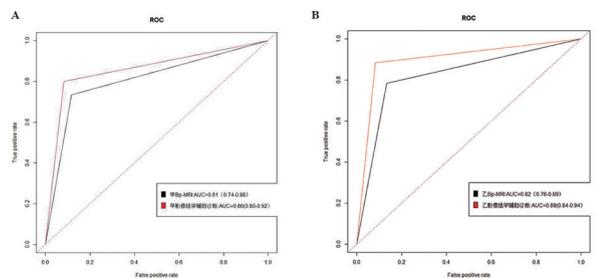
性预测值69.2%(36/52)。验证集AUC为0.78(95%CI 0.62~0.93),准确率76.2%(32/42),灵敏度66.7%(14/21),特异度85.7%(18/21),阳性预测值为82.4%(14/17),阴性预测值为72.0%(18/25)。



A. 十折交叉验证与特征降维,获得点线位置最优 λ ;B. 9个系数不为0的影像组学特征及所对应的权重;C. 根据所保留的影像组学特征进行分类的散点图;D. 影像组学模型(左为训练集,右为内部验证集)。

图1 T2WI影像组学在PI-RADS v2评分为3分和4病灶中的分类结果

2.3 T2WI影像组学辅助诊断价值 甲乙运用Bp-MRI方案诊断耗时分别为5小时46分钟、5小时33分钟,在影像组学辅助下耗时分别为5小时12分钟、4小时51分钟,分别减少9.8%和12.6%。甲乙运用Bp-MRI方案诊断PCa的AUC值分别为0.81、0.82;在T2WI影像组学辅助下的AUC值分别为0.86、0.89(图2A、2B、表1),AUC值、灵敏度、特异度及约登指数均有所提升。



A. 甲运用Bp-MRI和影像组学辅助下检出PCa的ROC曲线;B. 乙运用Bp-MRI和影像组学辅助下检出PCa的ROC曲线。

图2 甲、乙分别运用Bp-MRI方案和影像组学辅助下诊断PCa的ROC曲线

表1 Bp-MRI方案和影像组学辅助诊断检出PCa的效能

效能指标	甲		乙	
	Bp-MRI	影像组学辅助诊断	Bp-MRI	影像组学辅助诊断
AUC值(95%CI)	0.81(0.74~0.88)	0.86(0.80~0.92)	0.82(0.76~0.89)	0.89(0.84~0.94)
灵敏度	86.3%(44/51)	90.6%(48/53)	85.5%(47/55)	91.4%(53/58)
特异度	76.8%(53/69)	82.1%(55/67)	80.0%(52/65)	88.7%(55/62)
约登指数	0.631	0.727	0.655	0.801

注: Bp-MRI, 双参数磁共振成像; PCa, 前列腺癌; 95%CI, 95%可信区间。

3 讨论

3.1 基于 PI-RADS v2 的局限性 PI-RADS v2 推荐多参数 MRI (multiparametric MRI, Mp-MRI) 用于前列腺检查, 动态对比增强 MRI (dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI) 和磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 并非检出 PCa 的关键序列, DCE-MRI 仅用于 DWI 评分为 3 分时对 PZ 病灶进一步评估^[6-7], 定性诊断价值有限; MRS 检查失败率高, 现已逐渐退出 PCa 一线序列。PI-RADS v2 没有具体阐述评分结果与临床决策之间的联系。笔者认为, 对于 PI-RADS v2 评分为 1 分和 2 分的患者大多可采用 PSA 和(或) MRI 进行主动监测^[8], 5 分病灶需更多关注肿瘤分期和疗效评估。3 分和 4 分的病灶, 诊断正确与否直接影响患者预后, 正确做出 PCa 的诊断, 多可采用 PCa 根治术治愈疾患; 对于非 PCa 患者, 可减少不必要的手术和穿刺活检, 使患者利益最大化, 这也是本研究仅入组 PI-RADS v2 评分为 3 分和 4 分病灶的原因。

3.2 Bp-MRI 方案临床应用前景 张跃跃等^[9] 的大样本研究发现, Mp-MRI 与 Bp-MRI 方案检出 PCa 效能均较高, AUC 分别为 0.873、0.879, 且两者对临床显著性 PCa 的检出价值无统计学差异。大量研究结果也证实^[7,10-12], Bp-MRI 方案可较好区分 PCa 和非癌病灶, 有效指导临床决策。Bp-MRI 方案检查、诊断耗时均较 Mp-MRI 方案缩短, 无需注射对比剂, 安全性高, 对技术要求低, 且可节省一定的费用, 在一定程度上可满足不断增长的临床需求, 临床应用前景广阔。本研究单独采用 Bp-MRI 方案检出 PCa 的 AUC 分别为 0.81、0.82, 分类结果尚佳。

3.3 影像组学辅助诊断的优势 影像组学通过计算机软件将医学图像转化为数据信息, 可重复、客观、定量描述肿瘤的异质性, 弥补了医师根据影像图像定性诊断的不足。本研究模型训练集 AUC 为 0.83, 验证集为 0.78, 能较好地地区分 PCa 和非癌组织, 为临床诊断 PCa 提供新的思路和方法。本研究结果表明, Bp-MRI 方案结合影像组学, 医师对区分 PCa 和非癌组织的信心增加, 耗时缩短, 操作者间一致性、诊断效能、灵敏度、特异度及约登指数均有所提升。此外, 影像组学实现了影像图像-影像数据的转化, 可挖掘人眼无法分辨的图像细节信息, 且无需增加扫描, 在 PCa 的研究中已有大量工作发表。多项研究结果表明^[8,13], 基于 T2WI 和(或) DWI 的影像组学模型可用于 PCa 的诊断、危险度评估等, 对 PI-RADS v2 有较好的补充作用。

3.4 本研究的不足 本研究样本量小, 还需纳入更

多病例, 深入研究。本研究只建立了基于 T2WI 的影像组学模型, 没有运用 DWI 序列和 ADC 图建模, 无法知晓各模型之间的优劣, 此外, 本研究模型未进行外部验证, 可能使结果的泛化能力受到质疑。

综上所述, 本研究采用影像组学方法对前列腺 T2WI 图像进行数据挖掘, 并构建了 PI-RADS v2 评分为 3 分和 4 分病灶的 PCa 预测模型, 该模型分类结果尚佳; 其与 Bp-MRI 方案联合应用, 可提高 PCa 的检出效能, 有明确临床获益。

【参考文献】

- [1] 齐金蕾, 王黎君, 周脉耕, 等. 1990-2013 年中国男性前列腺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6): 778-782.
- [2] 中华放射学杂志前列腺癌诊疗工作组, 中华放射学杂志编辑委员会. 前列腺癌 MRI 检查和诊断共识(第二版)[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(10): 743-750.
- [3] 杨志企, 陈小凤, 杨佳达, 等. 基于动态对比增强 MRI 的影像组学模型预测乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的价值[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(9): 733-736.
- [4] LE MH, CHEN J, WANG L, et al. Automated diagnosis of prostate cancer in multi-parametric MRI based on multimodal convolutional neural networks[J]. Phys Med Biol, 2017, 62(16): 6497-6514.
- [5] XIAO Y, LIU SY. Collaborations of industry, academia, research and application improve the healthy development of medical imaging artificial intelligence industry in China[J]. Chin Med Sci J, 2019, 34(2): 84-88.
- [6] WEINREB JC, BARENTSZ JO, CHOYKE PL, et al. PI-RADS prostate imaging-reporting and data system: 2015, version 2 [J]. Eur Urol, 2016, 69(1): 16-40.
- [7] MUSSI TC, MARTINS T, GARCIA RG, et al. Are dynamic contrast-enhanced images necessary for prostate cancer detection on multiparametric magnetic resonance imaging[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(3): 447-454.
- [8] ALGOHARY A, VISWANATH S, SHIRADKAR R, et al. Radiomic features on MRI enable risk categorization of prostate cancer patients on active surveillance: preliminary findings[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2018, 48(1): 818-828.
- [9] 张跃跃, 赵文露, 魏超刚, 等. 双参数 MRI 对前列腺癌检出的应用价值[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(2): 109-114.
- [10] SCIALPI M, RONDONI V, AISA MC, et al. Is contrast enhancement needed for diagnostic prostate MRI[J]. Transl Androl Urol, 2017, 6(3): 499-509.
- [11] BARTH BK, DE VISSCHERE PJJ, CORNELIUS A, et al. Detection of clinically significant prostate cancer: short dual-pulse sequence versus standard multiparametric MR imaging-a multireader study[J]. Radiology, 2017, 284(3): 725-736.
- [12] DI CAMPLI E, DELLI PIZZI A, SECCIA B, et al. Diagnostic accuracy of biparametric vs multiparametric MRI in clinically significant prostate cancer: comparison between readers with different experience[J]. Eur J Radiol, 2018, 4(101): 17-23.
- [13] 张洪涛, 胡泽宇, 王海屹, 等. 双参数 MRI 影像组学对前列腺癌 Gleason 分级的诊断价值[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(10): 849-852.

大学生心理韧性与情绪智力的水平及关系研究

王欣¹, 李焰²

(1. 皖南医学院 心理学教研室, 安徽 芜湖 241002; 2. 清华大学 学生心理发展指导中心, 北京 100084)

【摘要】目的:了解大学生心理韧性与情绪智力状况及关系,为高校心理健康工作的完善给予参考。**方法:**从北京、安徽等地区高校中采取分层整群抽样的方法抽取900名本科生,通过问卷调查分析其一般资料、心理韧性和情绪智力水平,并对情绪智力与心理韧性进行相关和回归分析。**结果:**心理韧性方面,情感容忍因子得分男生较女生高,控制力、精神影响因子得分男生较女生低;独生子女除控制力因子外,总分和其余的各项因子得分均较非独生子女高;学生干部除精神影响因子外,总分和其余的各项因子得分均较非学生干部高;理科生情感容忍因子得分较文科生高。情绪智力方面,女生除管控自我情绪因子外,在总分和其余的各项因子得分均较男生高;独生子女的情感感知因子得分较非独生子女高;学生干部管控他人情绪因子得分较非学生干部高;文科生管控他人情绪、情绪运用因子得分均较理科生高。以上差异均有统计学意义($P < 0.05$)。情绪智力与心理韧性呈正相关,女性、个人坚韧能力、情感容忍、控制力和精神影响因子对情绪智力有正向预测作用。**结论:**心理韧性与情绪智力在不同特征大学生之间上存在一定的差异,心理韧性对情绪智力有正向预测作用。

【关键词】大学生;心理韧性;情绪智力

【中图分类号】G 444;B 844.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.019

Difference and relationship between psychological resilience and emotional intelligence in college students in China

WANG Xin, LI Yan

Department of Psychology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To understand the status of and relationship between psychological resilience and emotional intelligence in college students for reference in planning and improving mental health work in higher learning institutions across China. **Methods:** 900 undergraduates were recruited from universities in Beijing and Anhui by stratified cluster sampling to undergo questionnaire survey on the general information, psychological resilience and emotional intelligence level. Then the results were analyzed for the relationship between emotional intelligence and psychological resilience among the subjects using regression model. **Results:** In terms of psychological resilience, scores on emotional tolerance factors were higher in male students than in female ones, yet the scoring on control and mental influence factors was lower in males than in females. The total scores and scoring on individual factor were generally higher in students from only-one child family and student carders than in those from family with more than one child and ordinary students except for the scores on control capacity and mental influence factors, respectively. Students of science had higher scores on emotional tolerance than those of liberal arts. By emotional intelligence, females had higher total scores and on other factors than males except scoring on emotional control. Scores on emotional perception factors and emotional control factors were higher in students from only-one-child families and student carders than in those from families with more than one child and ordinary students, respectively. The emotional control factor score of liberal arts students was higher than that of science students. The difference was significant ($P < 0.05$). Emotional intelligence was positively correlated with psychological resilience. Female, individual resilience, emotional tolerance, control and mental influence factors had a positive predictive effect on emotional intelligence. **Conclusion:** Psychological resilience and emotional intelligence vary to a certain degree in college students with different natures, and psychological resilience has a positive predictive effect on emotional intelligence.

【Key words】university students; psychological resilience; emotional intelligence

目前,我国高校大多数心理健康教育的工作重点依旧放在对“问题学生”的干预上,在工作理念和

基金项目:安徽省高校人文社会科学研究项目(SK2017A0210)

收稿日期:2020-05-18

作者简介:王欣(1982-),女,讲师,(电话)18955393762,(电子信箱)22603669@qq.com。

方法上主要针对于问题的解决,忽视了“问题学生”本身所具有的内在积极力量^[1]。心理韧性和情绪智力是大学生心理健康发展非常重要的成分,心理韧性关系到学生在遭受挫折与打击后能否复原与再成长^[2-3];而情绪智力则关系到他们能否保持人际关系的和谐与稳定,在人际活动中能否具备较强的社会适应能力^[4-5]。本研究对国内不同地区高校大学生的心理韧性和情绪智力状况水平进行调查,旨在分析其特点,探究情绪智力与心理韧性的关系,对目前高校心理健康工作的完善给予一定的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2017年9月~2018年7月以北京、安徽等地区高校本科学生为研究对象,通过分层整群抽样抽取并确定900名学生填写问卷,经筛查后842份有效(有效率93.6%),其中男生415名(49.3%),女生427名(50.7%)。

1.2 方法 结合大学生特点自编大学生《一般情况调查表》。心理韧性水平的评分选择心理韧性量表(CD-RISC)^[6],由Connor与Davidson编制,量表有25项,含5个因子:个人坚韧能力、情感容忍、接受改变、控制力以及精神影响。情绪智力水平的测

评选择情绪智力量表(EIS)^[7],中文版为王才康在Schutte等编制基础上修订,量表有33项,含4个因子:情感感知、管控自我情绪、管控他人情绪以及情绪运用^[8]。上述心理量表的效度与信度均较好。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0软件对数据进行整理与分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验;情绪智力和心理韧性的关联性采用线性相关分析,情绪智力的影响因素采用多元线性回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心理韧性在不同特征大学生中的差异 男生在情感容忍因子得分较女生高,差异有统计学意义($P<0.05$);控制力、精神影响因子得分男生较女生低,差异有统计学意义($P<0.05$)。独生子女的总分、情感容忍、接受改变、精神影响因子得分均较非独生子女高,差异有统计学意义($P<0.05$)。学生干部的总分、情感容忍、接受改变、控制力因子得分均较非学生干部高,差异有统计学意义($P<0.05$)。理科生情感容忍因子得分较文科生高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 心理韧性在不同特征大学生中的差异

	个人坚韧能力	情感容忍	接受改变	控制力	精神影响	心理韧性总分
男($n=415$)	22.36±4.56	18.10±3.54	13.81±2.59	7.40±2.06	4.66±1.30	66.33±11.29
女($n=427$)	22.51±4.82	17.28±3.55	13.87±2.75	7.73±2.05	4.85±1.25	66.25±11.76
<i>t</i>	0.475	3.357	0.360	2.339	2.164	0.103
<i>P</i>	0.635	0.001	0.719	0.020	0.031	0.918
独生子女($n=450$)	22.81±4.60	18.02±3.34	14.07±2.56	7.68±2.10	4.85±1.33	67.44±11.28
非独生子女($n=392$)	22.01±4.77	17.30±3.37	13.58±2.78	7.44±2.00	4.64±1.20	64.97±11.68
<i>t</i>	2.486	2.905	2.673	1.702	2.480	3.122
<i>P</i>	0.013	0.004	0.008	0.089	0.013	0.002
学生干部($n=289$)	23.26±4.47	18.26±3.36	14.33±2.39	7.85±2.00	4.85±1.33	67.44±11.28
非学生干部($n=553$)	22.01±4.75	17.39±3.64	13.58±2.78	7.42±2.08	4.69±1.30	65.09±11.78
<i>t</i>	3.705	3.405	4.073	2.893	1.864	4.363
<i>P</i>	0.000	0.001	0.000	0.004	0.063	0.000
文科($n=289$)	22.19±4.91	17.27±3.50	13.65±2.69	7.57±1.92	4.72±1.26	65.40±11.67
理科($n=553$)	22.57±4.58	17.91±3.59	13.94±2.66	7.56±2.13	4.77±1.29	66.76±11.43
<i>t</i>	1.119	2.485	1.468	0.057	0.470	1.621
<i>P</i>	0.264	0.013	0.143	0.954	0.639	0.105

2.2 情绪智力在不同特征大学生中的差异 女生的总分较男生高,差异有统计学意义($P<0.05$);情感感知、管控他人情绪及情绪运用因子得分女生均高于男生,差异有统计学意义($P<0.05$)。独生子女情感感知因子得分较非独生子女高,差异有统计学

意义($P<0.05$)。学生干部管控他人情绪因子得分较非学生干部高,差异有统计学意义($P<0.05$)。文科生管控他人情绪、情绪运用因子得分较理科生高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 情绪智力在不同特征大学生中的差异

	情感感知	管控自我情绪	管控他人情绪	情绪运用	情绪智力总分
男(n=415)	42.12±6.63	30.80±3.79	22.92±3.28	27.83±3.91	123.67±14.11
女(n=427)	43.11±6.16	30.99±3.07	23.80±2.81	28.85±3.54	126.75±12.42
t	2.243	0.771	4.180	3.995	3.357
P	0.025	0.441	0.000	0.000	0.001
独生子女(n=450)	43.13±6.76	31.09±3.34	23.37±3.19	28.20±3.78	125.79±13.70
非独生子女(n=392)	42.04±5.95	30.68±3.55	23.36±2.95	28.52±3.73	124.60±12.95
t	2.495	1.729	0.019	1.233	1.286
P	0.013	0.084	0.985	0.218	0.199
学生干部(n=289)	42.85±6.93	31.03±3.61	23.82±3.08	28.67±3.68	126.38±14.25
非学生干部(n=553)	42.51±6.13	30.82±3.35	23.13±3.05	28.18±3.79	124.63±12.85
t	0.741	0.827	3.127	1.833	1.802
P	0.459	0.409	0.002	0.067	0.072
文科(n=289)	42.81±5.77	30.98±3.14	23.80±2.90	28.84±3.54	126.43±12.37
理科(n=553)	42.53±6.73	30.85±3.59	23.14±3.15	28.09±3.85	124.61±13.82
t	0.634	0.531	2.959	2.768	1.884
P	0.526	0.595	0.003	0.006	0.060

2.3 情绪智力与心理韧性的相关性分析 情绪智力的总分、各因子得分与心理韧性总分及各因子得分呈正相关,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 情绪智力与心理韧性的相关性分析

变量	情绪感知	管控自我情绪	管控他人情绪	情绪运用	情绪智力总分
个人坚韧能力	0.397**	0.376**	0.442**	0.378**	0.496**
情感容忍	0.390**	0.347**	0.388**	0.302**	0.451**
接受改变	0.361**	0.266**	0.369**	0.242**	0.395**
控制力	0.460**	0.321**	0.404**	0.319**	0.486**
精神影响	0.191**	0.242**	0.221**	0.210**	0.264**
心理韧性总分	0.468**	0.406**	0.482**	0.384**	0.548**

注: ** P<0.01。

2.4 情绪智力与大学生特征、心理韧性的回归分析

以情绪智力为因变量,分析情绪智力的影响因素,经回归分析发现,女性、个人坚韧能力、情感容忍、控制力和精神影响因子对情绪智力有正向预测作用(R²=0.323)。见表4。

表4 情绪智力与大学生特征及心理韧性各因子的回归分析

影响因素	B	S. E.	Beta	t	P
性别	2.485	0.825	0.093	3.013	0.003
是否学生干部	0.130	0.809	0.005	0.161	0.872
专业	-1.598	0.842	-0.057	-1.898	0.058
个人坚韧能力	0.557	0.130	0.196	4.285	0.000
情感容忍	0.762	0.148	0.203	5.147	0.000
接受改变	0.055	0.199	0.011	0.276	0.782
控制力	1.335	0.271	0.206	4.930	0.000
精神影响	0.884	0.319	0.084	2.769	0.006

3 讨论

3.1 心理韧性、情绪智力在不同特征大学生中的差异 心理韧性水平中情感容忍因子得分男生较女生高,控制力、精神影响得分男生较女生低。这可能与男生的个体素质及文化因素下要求男生具备更强的抗压能力,而女生在生活中更易获得关怀和帮助有关。情绪智力水平中总分、情感感知、管控他人情绪及情绪运用因子得分女生均较男生高,这可能因为男生更倾向于理性、女生更倾向于感性,且女生具有更高的感受性,故女生对情绪的感受力与识别力更强、在对他人情绪的管控与调节和情绪利用上会更多运用。

心理韧性水平中总分、情感容忍、接受改变、精神影响因子得分独生子女均较非独生子女高,情绪智力水平中情感感知因子得分独生子女也较高,这可能与独生子女在成长过程中能够获得更多关爱,更易建立安全稳定的亲子关系和人际关系,面对改变更具信心有关。独生子女在家庭环境中也更易于关注自身的感受,能更多地识别自身的情绪变化。这一结果提示,家庭结构对学生心理表现可能有一定程度的影响,父母对孩子的关注及较为稳定的亲子关系可能促进孩子具备更健康的心理水平。

心理韧性水平中总分、情感容忍、接受改变、控制力因子得分学生干部均较非学生干部高,情绪智力水平中管控他人情绪因子得分学生干部较非学生干部高,这可能因为学生干部在学习和生活中遇到的生活事件更多,更容易接触到更多地挑战,而在此过程中他们的心理韧性获得发展与提升。学生干部

参与到更多的班级管理和活动组织工作中,这促使他们会更多地去关注他人的情绪并有效地管理他人情绪。

心理韧性水平中情感容忍因子得分理科生较文科生高,情绪智力水平中管控他人情绪、情绪运用因子得分文科生均较理科生高,这可能由于学科培养的不同,理科生更倾向于受到理性教育或拥有理性思维,而文科生更倾向于受到人文教育或更加感性,理科生在生活事件的处理上更偏于理性和逻辑性,更容易忍受消极因素的影响,挫折的耐受力更强。在生活中文科生更能关注到他人的情绪变化,并在问题的处理上能更多地利用情绪,包括对他人情绪的管理。

3.2 情绪智力与心理韧性的关系 情绪智力的总分、各因子得分与心理韧性的总分及各因子得分呈正相关,情绪韧性的个人坚韧能力、情感容忍、控制力和精神影响因子对情绪智力有正向解释作用。这说明,情绪智力和心理韧性有着密切的关系,心理韧性的培养有助于情绪智力的提升,特别是在个人坚韧能力、情感容忍、控制力和精神影响因子方面。因此,在心理健康工作中加强对大学生积极品质的培养的同时,可以促进其他心理品质的提升,这比传统的“问题解决”模式更有优势。

综上所述,目前高校的心理健康工作已有了较为肯定的成效,但仍有可以完善的地方。一方面,大学生心理健康工作的重点需进一步由“问题解决”转向“发掘资源”上,培养学生善于发现自己的特点与优势、获得积极的自我体验与评价、积极调动外在资源,提升学生心理的积极品质;另一方面,应结合学生的个人特点、专业特性等开展不同形式有针对性的工作,着重培养尚需提升的能力。比如,可以考虑到男女生的性别特点,设计出不同性别的团体工作方案;依据学生不同的专业特点,设计出专业特色的团体培养方案,并能将心理教育充分融入并渗透到专业教学中;重视家庭因素对学生心理健康的影响,提高“家校合作”的力度,将家庭主题融入心理健康教育工作中;心理健康工作在让学生对心理健康知识和心理应对技巧的掌握的同时,还可以通过

组织开展多种可以提升心理品质的活动,让学生在经验中锻炼和成长。然而,本研究结果与现有的研究^[9-14]结果存在一些差异,且现有的研究结果亦尚未能达成一致,笔者考虑这可能由于地域的差异及抽样范围的不同而造成。因此,在今后的研究中,可以尽可能扩大抽样范围、减少地域误差来进一步探究。另外,本研究对心理韧性与情绪智力之间的关系进行了初步分析,两者之间更深层次的关系值得进一步研究。

【参考文献】

- [1] 周炎根. 积极心理学视野下的大学生心理健康教育[J]. 民办高等教育研究, 2010, 7(2): 50-53.
- [2] 李海垒, 张文新. 心理韧性研究综述[J]. 山东师范大学学报(人文社会科学版), 2006, 51(3): 149-152.
- [3] 韦慧. 大学生的心理韧性及其培养策略探析[J]. 中国成人教育, 2010, 16: 72-73.
- [4] 李瑞, 何小蕾. 情绪智力研究的现状及发展趋势[J]. 心理科学, 2003, 26(5): 917-918.
- [5] 王小莹, 张妍. 大学生情绪智力对心理韧性的影响及应对方式的中介作用[J]. 长春教育学院学报, 2017, 33(9): 47-51.
- [6] CONNOR KM, DAVIDSON JR. Development of a new resilience scale; the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC) [J]. *Depress Anxiety*, 2003(2): 76-82.
- [7] SCHUTTE NS, MALOUFF JM, HALL LE, *et al.* Development and validation of a measure of emotional intelligence [J]. *Personality and Individual Differences*, 1998(25): 167-177.
- [8] 王才康. 少年犯的情绪智力及其与个性因素的相关研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 16(8): 564-566.
- [9] 郑显亮, 顾海根, 竺培梁. 大学生情绪智力与社会支持自我效能感的关系[J]. 中国学校卫生, 2008, 29(8): 708-710.
- [10] 马会敏. 大学生情绪智力和心理韧性的关系研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2013.
- [11] 郝丽, 于芳, 付奕. 体育专业大学生心理弹性、社会支持、社会适应状况及其关系研究[J]. 体育研究与教育, 2017, 32(1): 104-108.
- [12] 杨邓红. 关于大学生心理韧性的特点与现状的研究[J]. 湖北师范大学学报(哲学社会科学版), 2017, 37(2): 118-121.
- [13] 刘晓东, 梁瑞琼. 大学生心理韧性、自尊与应对方式的关系研究[J]. 教育理论与实践, 2019, 39(15): 47-49.
- [14] 熊良斌. 大学生情绪智力、应对方式与人际信任的关系研究[D]. 南昌: 江西师范大学, 2010.

临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力的关系研究

赵 龙¹,王 飞²,段晓侠³,李秀川⁴,杨秀木¹,刘锦秀¹

(1. 蚌埠医学院 护理学院,安徽 蚌埠 233030;2. 蚌埠市第三人民医院 护理部,安徽 蚌埠 233030;3. 蚌埠医学院第二附属医院 护理部,安徽 蚌埠 233030;4. 蚌埠医学院第一附属医院 护理部,安徽 蚌埠 233030)

【摘要】目的:探讨临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力的关系。**方法:**采用整群抽样的方法以蚌埠市三甲医院 1 316 名临床护士为对象进行问卷调查。**结果:**1 316 名临床护士情绪智力总均分(4.914±0.908)分,职业价值观总均分(3.590±0.630)分,核心能力总均分(3.581±0.639)分,三者之间呈正相关,情绪智力在职业价值观和核心能力之间具有部分中介作用,中介效应占总效应的 21.9%。**结论:**临床护士情绪智力和核心能力水平整体较高,职业价值观整体水平中等,管理者应重视临床护士情绪智力水平,引导临床护士正视个体行为、提高对职业的满意度,进而有利于进一步落实护理工作、提高护理质量。

【关键词】护理;临床护士;情绪智力;职业价值观;核心能力

【中图分类号】R 47;B 844.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.020

Emotional intelligence, professional values and core competence in clinical nurses

ZHAO Long, WANG Fei, DUAN Xiaoxia, LI Xiuchuan, YANG Xiumu, LIU Jinxiu

School of Nursing, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship among emotional intelligence, professional values and core competence in clinical nurses. **Methods:** By stratified cluster sampling method, we conducted a questionnaire survey on 1 316 registered nurses from level-3 grade A hospitals in Bengbu area. **Results:** The total mean scorin on emotional intelligence, occupational values and core competence was 4.914±0.908, 3.590±0.630 and 3.581±0.639, respectively. The three factors were in position relation. The emotional intelligence functioned partial mediating role between professional values and core competence, accounting for 21.9% of the total effect. **Conclusion:** The emotional intelligence level and core competence are generally higher, and the overall level of professional values is medium in the registered nurses in Bengbu area. Our findings suggest that nursing managers should pay more attention to the emotional intelligence in nurses, advise them to face to individual behavior and improve their satisfaction with current occupation, because these strategies can be conducive to further carrying out nursing responsibility and improving nursing quality.

【Key words】 nursing; clinical nurses; emotional intelligence; professional values; core competence

良好的职业价值观对临床护士工作态度和核心能力具有促进作用^[1-2],情绪智力水平高的临床护士能够更有效地把控情绪,应对临床工作^[3-5]。本研究在“健康中国”背景下,通过了解临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力的水平,探讨三者的相关性,为临床管理者全面了解临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力的关系提供参考依据,以达到进一步落实护理工作、提高护理质量的目标。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用整群抽样方法对蚌埠市三甲医院临床护士进行问卷调查。纳入标准:①已注册且工作至少 1 年;②知情同意。排除标准:因病、事假等无法参与者。

1.2 研究工具 ①一般情况调查表,根据研究目的自行设计一般情况调查表;②护士情绪智力量表^[6];③护士职业价值观量表^[7-8];④中国注册护士核心力量表^[2]。

基金项目:安徽省高校人文社会科学研究项目(SK2019A0195;SK2019A0277);蚌埠医学院人文社科基金重点项目(BYKY18171skZD)

收稿日期:2020-05-07

作者简介:赵 龙(1988-),女,讲师,(电话)13855261625,(电子信箱)dandelion1025@yeah.net;

王 飞,副主任护师,(电子信箱)2464637029@qq.com,通信作者。

1.3 资料收集方法 本研究采用无记名问卷调查法。调查前与护理部确定问卷发放时间,填写完毕由课题组当场回收,剔除无效问卷。数据采用 Epi-data 3.1 双人录入。本次研究共发放 1 330 份问卷,回收 1 330 份,有效问卷 1 316 份,有效率 98.9%。

1.4 统计方法 采用 SPSS 21.0 进行统计分析,包括独立样本 *t* 检验、单因素方差分析、Pearson 相关分析和回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究共调查 1 316 名临床护士,其中男 70 名,女 1 246 名;聘用方式:在编 267 名,非在编 1 049 名;教育程度:中专及以下 24 名,大专 479 名,本科 801 名,硕士及以上 12 名;职称:护士 341 名,护师 619 名,主管护师及以上 356 名。

2.2 临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力得分情况 1 316 名注册护士情绪智力总均分(4.914±0.908)分,4 个维度均分均在 4.5 分以上,最高的是自我情绪评价(5.343±1.054)分,最低的是情绪控制(4.738±1.141)分,临床护士情绪智力水平整体较高;职业价值观总均分(3.590±0.630)分,4 个维度均分均在 3.0 分以上,其中信任得分最高(3.736±0.736)分,行动主义最低(3.460±0.635)分,临床护士职业价值观整体水平中等;注册护士核心能力总均分(3.581±0.639)分,7 个维度均分均在 3.0 分以上,其中人际关系得分最高(3.621±0.653)分,批判性思维和科研最低(3.490±0.670)分。

2.3 临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力之间均呈正相关,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 1。

表 1 护士情绪智力和职业价值观相关分析($n=1\ 316, r$)

指标	情绪智力	护士职业价值观	护士核心能力
情绪智力	1	0.463**	0.469**
护士职业价值观	0.463**	1	0.463**
护士核心能力	0.469**	0.563**	1

注:*** $P<0.001$ 。

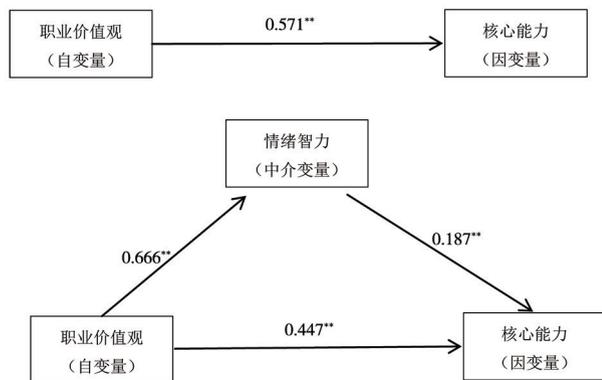
2.4 情绪智力在临床护士职业价值观和核心能力之间的中介效应分析 采用逐步检验回归系数方法验证情绪智力在临床护士职业价值观和核心能力之间的中介作用,结果见图 1。具体步骤:第一步,以职业价值观为自变量,核心能力为因变量进行回归分析,结果表明,职业价值观对核心能力有显著预测力($P<0.001$);第二步,以职业价值观为自变量,情绪智力为因变量进行回归分析,结果表明,职业价值观对情绪智力有显著预测力($P<0.001$);第三步,以

职业价值观和情绪智力为自变量,核心能力为因变量进行回归分析,结果表明,职业价值观和情绪智力对核心能力有显著预测力($P<0.001$),加入情绪智力后,职业价值观仍然对核心能力具有显著预测力,并且职业价值观和情绪智力对核心能力的共同解释率高于职业价值观单独对核心能力的解释率,表明情绪智力在职业价值观和核心能力之间发挥着部分中介效应的作用。中介效应($a \times b$)=0.666×0.187=0.125,占总效应(c)的 21.9%,见表 2。

表 2 临床护士情绪智力的中介效应检验结果($n=1\ 316$)

项目	模型 1(系数 c)		模型 2(系数 a)		模型 3(系数 c'/b)	
	系数	标化系数	系数	标化系数	系数	标化系数
变量	核心能力		情绪智力		核心能力	
职业价值观	0.571**	0.563	0.666**	0.463	0.447**	0.441
(自变量)						
情绪智力	-		-		0.187**	0.265
(中介变量)						
<i>R</i>	0.563		0.463		0.611	
<i>R</i> ²	0.317		0.214		0.373	
<i>F</i>	611.242		357.588		390.211	
ΔR^2	0.317		0.214		0.055	
ΔF	611.242		357.588		115.785	

注:*** $P<0.001$ 。



注:*** $P<0.001$ 。

图 1 职业价值观、核心能力与情绪智力的路径系数图

3 讨论

3.1 临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力整体情况 三甲医院临床护士情绪智力总均分及 4 个维度均分均在 4.5 分以上,整体水平较高。本研究中,自我情绪评价得分最高,与杨晓^[9]、王光秀等^[10]研究结果一致,谢淑芳^[11]对精神科护士以及周婷等^[12]对 ICU 护士的研究中,情绪运用得分最高。精神科和 ICU 的患者情况较特殊,危重症居多,患者

在精神方面较普通科室压力更大,更易紧张、情绪不稳,要求护士能够更加细致入微地从患者的神情、动作等非语言方面领会其需求,提供相应的护理服务。护理管理者可以为护士提供相应支持,使护士能够有更多的途径了解自己和伙伴,有助于提升对他人情绪的评估以及情绪的管理。临床护士职业价值观整体呈中等水平,这与李小依等^[13-16]的调查结果一致。信任维度得分最高,和谐护患关系的建立离不开信任;行动主义维度得分最低,可能与繁重的临床工作使护士较少参加其他活动有关。临床护士核心能力处于较高水平,人际关系得分最高,与大部分研究结果一致^[17-19],批判性思维和科研得分最低,可能与我国医学院校的教育模式有关,在院校教育中侧重于理论、实操和护患沟通等方面的培养和训练,对于护生的思维模式培养、科研能力、管理和教学能力等,虽然也有涉及,但所占比例偏少,护生进入临床后,面对复杂的临床护理工作和日新月异的医疗技术和理论的发展,更加需要科学思维和综合能力来应对。

3.2 临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力的相关性分析 本研究结果表明,临床护士情绪智力、职业价值观和核心能力之间两两呈正相关,情绪智力是影响职业价值观的重要因素,提高临床护士情绪智力有助于建立健康的职业价值观^[20-21]。情绪智力越高,越能够更好地把控个人情绪和识别他人情绪,越有助于提高工作投入水平^[22-24]和建立良好的人际关系,越能够使临床护士在工作中获得满足感、荣誉感和自豪感,进而加深对职业的认同感,而正确的职业价值观又能影响临床护士对待护理工作的态度和行为^[25-26],促使临床护士自主提升个人的核心能力。

3.3 临床护士情绪智力在职业价值观和核心能力之间起到部分中介作用 临床护士职业价值观对核心能力具有正向预测作用,在引入情绪智力作为中介变量后,结果表明,情绪智力在临床护士职业价值观和核心能力之间起部分中介作用,说明职业价值观也可以通过情绪智力来间接影响临床护士的核心能力,这也说明职业价值观和情绪智力是提升临床护士个人核心能力的两个重要因素。临床护理管理者应当重视临床护士的情绪智力水平,引导临床护士形成正面的职业价值观,可以通过培训、讲座和实践等形式帮助临床护士正视自己的心理和情绪,引导临床护士正确评估、评价和处理情绪问题,可以通过组建团体活动等方式,丰富临床护士的业余生活,帮助临床护士释放压力。管理者还可以为

临床护士搭建更多的学习交流的平台,帮助临床护士提升自我能力,更好地应对临床工作,还可以通过和医学院校合作交流,为临床护士的科研和教学提供学习和提高的机会,全方位帮助临床护士实现自我价值。

综上所述,本研究对临床护士的情绪智力、职业价值观和核心能力进行研究分析,结果显示三者之间关系均呈正相关,情绪智力在临床护士职业价值观和核心能力之间具有部分中介作用。护理管理者应重视临床护士情绪智力水平,为临床护士提供相应支持,指导临床护士正视个体行为、提升对职业的满意度,帮助临床护士获得满足感、荣誉感,进而有利于进一步落实护理工作、提高护理质量。

【参考文献】

- [1] 王玲,钱红花.关于护士职业价值观文献回顾研究[J].中国医院管理,2015,35(6):70-72.
- [2] 陈香芝,刘擎国,孟凡杰,等.护士职业应对自我效能与职业压力源和核心能力的相关性[J].现代临床护理,2015,14(4):12-15.
- [3] FISCHER AH, KRET ME, BROEKENS J. Gender differences in emotion perception and self-reported emotional intelligence: a test of the emotion sensitivity hypothesis[J]. PLoS One, 2018, 13(1):1-19.
- [4] 李茜茜,陈洁,曹拂晓,等. ICU 护士情绪智力对其工作卷入的影响[J].中华全科医学,2016,14(11):1948-1951.
- [5] HEYDARI A, KARESHKI H, ARMAT MR. Is nurses' professional competence related to their personality and emotional intelligence? a cross-sectional study[J]. J Caring Sci, 2016, 5(2):121-132.
- [6] WONG CS, LAW KS. The effects of leader and follower emotional intelligence on performance and attitudes: an exploratory study[J]. Leadership Quarterly, 2002, 13:243-274.
- [7] WEIS D, SCHANK MJ. An instrument to measure professional nursing values[J]. Journal of Nursing Scholarship, 2000, 32(2):201-204.
- [8] 陈天艳.成都地区三甲医院护士职业价值观调查与相关影响因素的研究[D].成都:四川大学,2007.
- [9] 杨晓,王香枝,贾玉敏,等.临床护士情绪智力对护士领导力的影响[J].护理学杂志,2019,34(11):51-53.
- [10] 王光秀,玄春香,于江红,等.临床护士情绪智力与挑战性-阻碍性工作压力源的相关性[J].现代临床护理,2018,17(9):28-31.
- [11] 谢淑芳.精神科护士情绪智力、职业倦怠影响因素及其相关性研究[J].中国卫生产业,2017,14(19):8-11,15.
- [12] 周婷,陈嘉,曹岚. ICU 医护合作、护士情绪智力与工作投入的关系研究[J].现代临床护理,2018,17(12):1-5.
- [13] 李小依,景梦雅,郝雪云,等.低年资护士职业价值观与护患关系认知现状及其相关性分析[J].职业与健康,2019,35(6):802-805.
- [14] 王海霞,管玉珍. ICU 科护士心理资本和职业价值观的现状调查及相关性研究[J].工业卫生与职业病,2020,46(1):15-18.

[15] 罗萍. 精神科护士职业价值观调查与影响因素分析[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(19): 41-42.

[16] 刘莉, 陈晓琳, 孙光辉, 等. 14 所三级甲等医院男护士职业倦怠与职业价值观的相关性研究[J]. 全科护理, 2018, 16(27): 3427-3430.

[17] 曹璐璐, 何梅, 崔丽君, 等. 规范化培训护士核心能力与心理资本的关系研究[J]. 中国卫生质量管理, 2020, 27(5): 63-67.

[18] 陈凤姣, 李继平, 马芳, 等. 规范化培训的低年资护士护理能力现状及影响因素调查[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(12): 1099-1102.

[19] 段少华. 实习护士核心能力及影响因素研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.

[20] 卢庆华, 王斌. 精神科护士情绪智力及影响因素分析[J]. 护理管理杂志, 2016, 16(9): 609-611.

[21] 白联缔, 曹慧娜, 郭智慧, 等. 组织氛围对临床护士情绪智力的

影响[J]. 护理学杂志, 2016, 31(22): 52-55.

[22] 杨从艳, 张秀军, 周英, 等. 安徽省三甲医院注册护士情绪智力与核心能力的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(10): 1749-1752.

[23] 肖爽, 李磊, 商海杰, 等. 吉林省精神科临床护士情绪智力及其相关影响因素调查[J]. 国际护理学杂志, 2015, 34(15): 2068-2070.

[24] 韩舒, 崔岩, 卢晓虹, 等. 141 名急诊科护士情绪智力现状及影响因素分析[J]. 护理学报, 2017, 24(5): 41-44.

[25] 胡春晓, 徐鑫芬. 新入职护士专业价值观与工作嵌入相关性研究[J]. 护理与康复, 2017, 16(8): 835-838.

[26] 孔方, 范春红, 鲁桂兰. 传染病医院新入职护士职业认同与核心能力现状及相关性分析[J]. 护理研究, 2017, 31(9B): 3289-3292.

(上接第 162 页)

本研究结果显示, 与单纯全麻术后 PICA 镇痛相比, SAPB 并未对麻醉时间、手术时间和术中失血量产生影响, 提示该操作安全性较好。本研究表明, 相比于单纯全麻术后 PICA 镇痛, SAPB 具有更好的镇痛效果, 且可减少患者术中及术后麻醉药和镇痛药使用量, 从而对减少阿片类药物导致的不良反应, 促进患者康复具有重要意义^[9]。有研究^[2]指出, 免疫功能与肺癌患者预后密切相关。肺癌根治性手术操作及麻醉药物会抑制患者免疫功能, 不利于患者术后生存^[10]。研究表明^[11], T 淋巴细胞在细胞免疫中发挥重要作用, CD3⁺细胞与细胞免疫总体水平相关, CD4⁺细胞在免疫反应调节中发挥重要作用, CD4⁺/CD8⁺比值降低则说明细胞免疫功能低下。NK 细胞则与免疫监视及抗肿瘤关系密切^[12]。本研究结果表明 SAPB 对胸腔镜肺癌根治术患者免疫功能影响较小, 可能与其良好的术后镇痛效果及减少阿片类麻醉药物使用量有关。

综上所述, SAPB 应用于胸腔镜肺癌根治术可减轻患者术后疼痛, 减少麻醉及镇痛药物使用量, 改善患者术后细胞免疫功能。但本研究作为观察性现状研究, 存在一定的不足, 研究结论有待进一步开展大样本、多中心研究予以证实; 同时, 相关的机制仍需开展实验性研究予以明确。

【参考文献】

[1] CHAI T, LIN Y, KANG M, *et al.* Thoracotomy versus video-assisted thoracoscopic resection of lung cancer: a protocol for a systematic

review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(10): e14646.

[2] XU Q, SHI NJ, ZHANG H, *et al.* Effects of combined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellular immunity and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4445-4454.

[3] 张颖, 王宇霆, 周海燕. 超声引导下前锯肌平面阻滞在胸科手术中的应用进展 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(8): 821-823.

[4] CHEN J, ZHANG Y, LI X, *et al.* Efficacy of transcutaneous electrical acupoint stimulation combined with general anesthesia for sedation and postoperative analgesia in minimally invasive lung cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 928-934.

[5] 吴听仪, 张明, 王中华. 单孔胸腔镜肺癌根治术后疼痛的多因素分析 [J]. *中国微创外科杂志*, 2019, 19(9): 782-785.

[6] 徐龙明, 朱云柯, 左云霞. 胸科手术术后镇痛的研究和进展 [J]. *徐州医科大学学报*, 2018, 38(8): 558-560.

[7] 杨健, 马铃. 胸科手术外周神经阻滞的研究进展 [J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(9): 856-859.

[8] VIG S, BHAN S, AHUJA D, *et al.* Serratus anterior plane block for post-thoracotomy analgesia: a novel technique for the surgeon and anaesthetist [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2019, 10(3): 535-539.

[9] 董芸, 黄素琴, 王志杰. 超声引导下前锯肌平面阻滞对乳房假体植入术后疼痛的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(2): 125-128.

[10] 董良超, 肖兵容, 喻红. 单孔与三孔胸腔镜肺癌根治术对疼痛反应、应激反应、炎症反应及免疫功能的比较分析 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(1): 129-132.

[11] 胡继成, 柴小青, 疏树华, 等. 肺癌根治术病人术后细胞免疫功能的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(1): 18-22.

[12] 郭伟春, 梁俊青, 赵海平, 等. 自然杀伤细胞在胰腺癌治疗中的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(21): 2489-2491.

BMAL1、CLOCK 及其靶基因 PER1 血浆蛋白水平与高血压的相关性

方正美¹,朱丽君¹,常微微¹,金岳龙¹,陈燕¹,姚应水^{1,2}

(1. 皖南医学院 公共卫生学院 慢性病防制研究所,安徽 芜湖 241002;2 安徽中医药高等专科学校 医疗系,安徽 芜湖 241003)

【摘要】目的:探讨脑和肌肉芳香烃受体核转译蛋白 1 基因(BMAL1)、时钟基因(CLOCK)及其靶基因周期基因 1(PER1)外周血中蛋白水平与高血压及其相关临床资料变量间的关系。**方法:**选取弋矶山医院体检中心 2019 年 7~8 月原发性高血压服用降压药患者 63 例,未服用药者 34 例,正常血压者 54 名为对照组。比较 3 组对象 BMAL1、CLOCK、PER1 血浆蛋白水平差异以及蛋白与血压之间的关系。**结果:**与对照组相比,未服药高血压组血浆 CLOCK 蛋白水平下降[4.19(3.97,4.99)ng/mL vs. 4.97(4.35,5.37)ng/mL, $P=0.008$]。血浆 PER1 水平与 BMI 水平呈正相关($r=0.225$, $P=0.036$),CLOCK 蛋白水平与收缩压水平呈负相关($r=-0.243$, $P=0.022$);多元 Logistic 回归分析,低 CLOCK 水平可能是高血压的危险因素($P=0.017$)。**结论:**血浆 CLOCK 蛋白低水平与高血压存在关联性。

【关键词】原发性高血压;时钟基因;芳香烃受体核转位蛋白样 1 基因;周期基因 1

【中图分类号】R 544.11;R 331.141 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.021

Correlation between plasma protein levels of BMAL1, CLOCK and PER1 and hypertension

FANG Zhengmei, ZHU Lijun, CHANG Weiwei, JIN Yuelong, CHEN Yan, YAO Yingshui

School of Public Health/Institute of Chronic Disease Control and Prevention, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between levels of brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1 (BMAL1), clock circadian regulator (CLOCK) and period circadian regulator 1 (PER1) in peripheral blood and hypertension. **Methods:** Sixty-three patients with essential hypertension administering antihypertensive drugs, 34 without antihypertensive medication and 54 subjects with normal blood pressure (control group) were enrolled from July to August of 2019. The difference was compared concerning plasma levels of BMAL1, CLOCK and PER1, and the relationship between the protein levels and blood pressure was assessed. **Results:** Compared with the control group, the plasma CLOCK protein levels were significantly lower in newly diagnosed patients without antihypertensive medication [4.19 (3.97, 4.99) ng/mL vs. 4.97 (4.35, 5.37) ng/mL, $P=0.008$]. Plasma PER1 levels were positively correlated with body mass index ($r=0.225$, $P=0.036$), yet CLOCK levels were negatively correlated with systolic blood pressure ($r=-0.243$, $P=0.022$). Multivariate logistic regression analysis showed that lower CLOCK level might be a risk factor for hypertension ($P=0.017$). **Conclusion:** The lower plasma CLOCK protein level is closely related to incidence of hypertension.

【Key words】 essential hypertension; clock circadian regulator; brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1; period circadian regulator 1

高血压作为一种全球性的公共卫生问题,是脑卒中和冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)等心脑血管病发病的主要危险因素,其发病是由遗传与环境因素相互作用的结果。生物体中许多慢性病的

病理过程如胰岛素依赖型糖尿病^[1]、肥胖^[2]和心血管病^[1]都伴随着昼夜节律基因转录活性的紊乱。

血压的昼夜节律,受到位于下丘脑的视交叉上核的中枢生物钟调节,然而,有研究还发现这些生物

基金项目:安徽省第五批“特支计划”创新领军人才(T000516);国家自然科学基金(81874280,81673266);安徽省教育厅高校自然科学研究项目(KJ2019A0404,KJ2019A0405);安徽省自然科学基金(1808085QH283,1808085MH297)

收稿日期:2020-11-09

作者简介:方正美(1988-),女,助理实验师,(电话)13965924121,(电子信箱)13965924121@163.com;

朱丽君(1992-),女,助教,(电话)15212293175,(电子信箱)lijunzhu730@163.com,共同第一作者;

姚应水,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)yingshuiyao@163.com,通信作者。

钟基因在外周组织中同样表达并起作用。生物钟基因主要包括脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白1基因(brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like protein 1, ARNTL/BMAL1)、时钟基因(clock circadian regulator, CLOCK)、隐色素基因、周期基因1-3(period circadian regulator 1-3, PER1-3)等,其中CLOCK与BMAL1形成异源二聚体复合物,与靶基因启动子结合推动转录进行。前期研究报道,BMAL1、CLOCK和PER1基因敲除的小鼠,其血压水平下降或升高^[1]。亦有研究发现,在人群中,BMAL1位点rs6486121和CLOCK位点3111CC突变会增加高血压患病风险^[3-4]。

上述研究提示了昼夜节律基因可能参与了高血压发生发展,但是这些研究主要来源于动物模型和基因的转录水平的研究,关于其在高血压患者的蛋白水平却研究甚少。因此,本研究主要分析BMAL1和CLOCK及其靶基因PER1的蛋白水平与高血压的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2019年7~8月弋矶山医院体检中心体检人群151例为研究对象。根据血压水平以及是否服用药物将研究对象分为对照组、高血压用药组及高血压未用药组。高血压组的纳入标准:符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[5],即收缩压 ≥ 140 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或既往有高血压史,年龄 > 50 岁;生活规律;经医院伦理委员会通过,研究对象签署知情同意书。高血压组的排除标准:继发性高血压;患其他严重心脑血管病,如冠心病、脑卒中、心肌梗死等;近2周有飞行时差或者夜班轮班。对照组的纳入标准:3次血压测量均值收缩压 < 140 mmHg且舒张压 < 90 mmHg,同时无高血压病史;未患心脑血管病;与高血压组同居住地;年龄 > 50 岁;生活规律。对照组的排除标准:患心脑血管病;近2周有飞行时差或者夜班轮班。

1.2 检测指标 收集研究对象的血压数据、身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI), $BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2$ (kg / m^2)。血压测量的方法:受试者需在清晨空腹采血之后10 min内测量血压,静坐5 min,采取坐位,用欧姆龙电子血压计统一测量右臂肱动脉血压,重复测量3次,取平均值。临床生化指标包括:空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipopro-

tein cholesterol, LDL-C)、肝肾功能等生化指标,由体检机构用酶法测定。

1.3 BMAL1、PER1、CLOCK蛋白水平的测定 于上午9时抽取研究对象空腹外周静脉血3 mL,用EDTA抗凝管保存并于4 h内分装处理,血浆分离保存在 -80°C 冰箱。血浆中BMAL1蛋白(武汉优尔生商贸有限公司,SED468H)、PER1蛋白(武汉优尔生商贸有限公司,SEM012H)、CLOCK蛋白(武汉优尔生商贸有限公司,SEQ116Hu)水平检测用酶联免疫吸附法根据具体的试剂盒说明来操作,重复2次,计算两个平行样的平均值。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 18.0软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以 $M(Q_L, Q_U)$ 表示;正态分布资料采用 t 检验和单因素方差分析,变量间相关性分析采用Pearson检验;偏态分布资料采用M-W检验和K-W检验,变量间相关性分析采用Spearman检验;分类资料用构成比表示,采用 χ^2 检验。高血压影响因素分析采用多元Logistic回归模型。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基本资料 54名对照和97例高血压患者纳入本研究,其中高血压未用药组34例,高血压用药组63例。受试者年龄 $50 \sim 80$ (62.14 ± 8.33)岁。3组对象性别、年龄、三酰甘油、总胆固醇、HDL-C、血糖、BMAL1和PER1蛋白水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比,高血压未用药组与高血压用药组的收缩压、舒张压均增加,LDL-C水平降低;高血压未用药组CLOCK蛋白水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 BMAL1、PER1、CLOCK蛋白与临床资料各变量相关性分析 选取对照组与高血压未用药组进行相关性分析,结果显示PER1蛋白水平与BMI呈正相关($r = 0.225, P = 0.036$);CLOCK蛋白水平与收缩压呈负相关($r = -0.243, P = 0.022$)。见表2。

2.3 Logistic回归分析 CLOCK蛋白水平与高血压之间的关系 以是否患高血压及是否服药3组为因变量(0=对照组,1=高血压未用药组,2=高血压用药组),将单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析中,以CLOCK蛋白水平、TC、LDL-C、BMI为自变量,行Logistic回归分析。结果显示,CLOCK水平降低是高血压未用药组的危险因素($P < 0.05$),BMI和LDL-C水平增高是高血压用药组的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表1 研究对象的基本资料[$\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)$]

变量		对照组(n=54)	高血压未用药组(n=34)	高血压用药组(n=63)	F/ χ^2	P
性别	男性	32(59.3%)	21(61.8%)	33(52.4%)	0.975	0.614
	女性	22(40.7%)	13(38.2%)	30(47.6%)		
年龄/岁		60.65±7.79	61.41±8.32	63.81±8.61	2.301	0.104
血压/mmHg	收缩压	124.42±11.40	154.24±13.15 ^a	144.35±14.51 ^{ab}	60.957	<0.001
	舒张压	74.44±8.73	85.15±8.87 ^a	82.44±11.22 ^a	15.063	<0.001
总胆固醇/(mmol/L)		4.82±0.88	4.42±0.67	4.52±1.03	2.469	0.088
三酰甘油/(mmol/L)		1.68±0.85	1.69±0.92	1.90±1.03	0.987	0.375
HDL-C/(mmol/L)		1.46±0.32	1.43±0.32	1.44±0.29	0.153	0.858
LDL-C/(mmol/L)		2.59±0.72	2.23±0.49	2.21±0.90	4.299	0.015
血糖/(mmol/L)		5.11±0.83	5.40±1.03	5.48±1.10	2.070	0.130
BMI/(kg/m ²)		23.23±2.53	24.10±3.48	25.34±3.34 ^a	6.705	0.002
吸烟	是	20(37%)	9(26.5%)	15(23.8%)	2.615	0.271
	否	34(63%)	25(73.5%)	48(76.2%)		
饮酒	是	18(33.3%)	16(47.1%)	18(28.6%)	3.388	0.184
	否	36(66.7%)	18(52.9%)	45(71.4%)		
BMAL1/(ng/mL)		4.21(2.35,5.73)	3.61(2.27,5.15)	3.76(2.33,5.11)	0.485	0.785
PER1/(ng/mL)		2.96±1.08	2.85±1.08	2.8±0.99	0.337	0.714
CLOCK/(ng/mL)		4.97(4.35,5.37)	4.19(3.97,4.99)	4.49(4.07,5.38)	7.136	0.028

注:与对照组比较,a P<0.05,与高血压未用药组比较,b P<0.05。

表2 BMAL1、PER1、CLOCK与临床资料各变量相关性分析

变量	BMAL1		PER1		CLOCK	
	r _s	P	r _s	P	r _s	P
收缩压	-0.062	0.566	-0.003	0.981	-0.243	0.022
舒张压	-0.099	0.358	-0.113	0.294	-0.011	0.921
总胆固醇	-0.110	0.306	0.072	0.502	-0.150	0.162
三酰甘油	-0.019	0.864	-0.119	0.271	-0.090	0.402
HDL-C	-0.079	0.466	0.033	0.764	-0.178	0.096
LDL-C	0.081	0.454	0.146	0.174	-0.048	0.660
血糖	-0.032	0.766	0.044	0.684	-0.132	0.220
BMI	0.174	0.108	0.225	0.036	0.137	0.205

表3 高血压影响因素的多元 Logistic 回归分析

因变量	自变量	B	S. E.	Wald χ^2	P	OR	OR 95% CI
高血压未用药组	TC	-0.126	0.559	0.051	0.821	0.882	0.295 ~ 2.635
	BMI	0.115	0.076	2.260	0.133	1.122	0.966 ~ 1.303
	LDL-C	-0.618	0.676	0.834	0.361	0.539	0.143 ~ 2.029
	CLOCK	-0.603	0.252	5.733	0.017	0.547	0.334 ~ 0.896
高血压用药组	TC	0.424	0.462	0.841	0.359	1.528	0.617 ~ 3.783
	BMI	0.244	0.070	12.158	<0.01	1.276	1.113 ~ 1.464
	LDL-C	-1.173	0.565	4.309	0.038	0.309	0.102 ~ 0.937
	CLOCK	-0.223	0.167	1.785	0.181	0.800	0.577 ~ 1.110

本研究探讨血压正常人群和高血压患者外周血中 BMAL1、PER1、CLOCK 蛋白水平的差异。结果发现未使用药物治疗的高血压患者的 CLOCK 蛋白水平低于正常血压人群,并进一步发现 CLOCK 蛋白水平与收缩压呈负相关。以往研究显示,CLOCK 基因敲除的小鼠与雄性野生型小鼠相比,24 h 血压节律没有改变,但是出现了血压水平的下降^[13]。与野生小鼠相比,CLOCK 突变雄性小鼠血压和心率下降,同时还出现较低的血浆醛固酮水平,但是在肾上腺切除术后,两组间的血压和心率差异均消失^[14]。

3 讨论

人体血压波动存在昼夜节律性,健康人夜间血压可下降 10% ~ 20%,早晨上升,血压昼夜节律在维持人体健康上发挥重要作用。研究表明,与其他时间相比,在早晨血压波动期间,急性心肌梗死的风险增加 40%,心脏猝死风险增加 29%,脑卒中风险增加 49%^[10-12]。近年来越来越多的研究表明,生物钟基因功能缺失与血压升高密切相关。

CLOCK 突变小鼠显示一种编码 Na⁺/K⁺-ATP 酶的 $\beta 1$ 亚基的基因 ATP1B1 的表达降低,引起血压升高^[6]。而机体的昼夜功能协同障碍会诱导小鼠血管紧张素 II 依赖性高血压^[15]。因此,CLOCK 基因在人体肾脏系统对高血压的调节中发挥了重要的作用。另有研究报道,CLOCK 基因可上调细胞间黏附分子-1 的表达并促进单核细胞黏附到内皮细胞,引起血管炎症反应^[16]。而敲除 CLOCK 或 BMAL1,会引起内皮依赖性血管舒张功能降低^[5]。人群研究显示,位于 CLOCK 基因的 3' UTR 区的位点

T3111C,其CC基因型携带者的高血压患病风险是TT基因型的1.42倍^[7]。Kurbatova等^[17]报道,T3111C位点会影响CLOCK基因的转录水平。但是既往研究主要集中于动物模型或人群中的基因转录水平,关于人群的CLOCK蛋白水平很少报道。本研究结果进一步提示低CLOCK蛋白水平可能与高血压的发生发展有关。但是用药治疗的高血压患者没有出现差异。大量研究报道,多数降压药物在降低血压同时可以调节血压的昼夜节律,但是否对恢复正常的生物钟节律也进行了调节,其具体机制尚不清楚。

PER1作为CLOCK与BMAL1形成异源二聚体的靶基因,Douma等^[4]发现,PER1在雄性小鼠的血压调节中起重要作用。本研究中,PER1在高血压患者与对照中差异无统计学意义,但相关性分析显示,PER1与BMI呈正相关。BMI是衡量人体肥胖程度的重要指标。肥胖会导致血压升高,占原发性高血压的65%~75%,是心血管和肾脏疾病的主要驱动因素^[18]。回归分析显示BMI升高是高血压的危险因素。PER1是否可以通过影响高血压的危险因素参与血压的调节和高血压的形成,还有待研究。

本研究存在一定的局限性。Kurbatova等^[17]对34例高血压患者的口腔上皮细胞的RNA进行分析,发现9:00~17:00存在BMAL1转录水平下调和PER1基因表达上调的一般趋势。本研究未能收集不同时间点的参加者外周血样本,无法比较BMAL1、PER1、CLOCK蛋白水平的节律变化与高血压的关系。本研究虽然进一步在人群基础上证实CLOCK蛋白水平改变与高血压的关系,但生物钟参与调解高血压的机制复杂,影响因素多,且本研究样本量偏小,结论有待进一步验证。后续研究将继续扩大样本量,关注BMAL1、PER1、CLOCK蛋白水平与高血压的关系以及不同降压药物在生物钟对血压调节中的影响。

综上所述,本研究发现血浆CLOCK与高血压具有相关性,同时降压药物对CLOCK表达水平有一定的影响。后期应深入研究不同时间点CLOCK及BMAL1、PER1水平的变化与高血压的关系,为高血压的有效控制提供新的策略。

【参考文献】

[1] YU R, TIAN L, DING Y, *et al.* Correlation between inflammatory markers and impaired circadian clock gene expression in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 156: 107831.

[2] ALBRECHT U. The circadian clock, metabolism and obesity[J]. *Obes Rev*, 2017, 18(1): 25-33.

[3] WANG R, XIAO M, ZHANG Y, *et al.* RNA-sequencing analysis reveals l-thanine regulating transcriptional rhythm alteration in vascular smooth muscle cells induced by dexamethasone[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(19): 5413-5422.

[4] DOUMA LG, SOLOCINSKI K, HOLZWORTH MR, *et al.* Female C57BL/6J mice lacking the circadian clock protein PER1 are protected from nondipping hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 316(1): R50-R58.

[5] ANEA CB, MAOXIANG Z, STEPP DW, *et al.* Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock[J]. *Circulation*, 2009, 119(11): 1510-1517.

[6] NAKASHIMA A, KAWAMOTO T, NOSHIRO M, *et al.* Dec1 and CLOCK regulate Na(+)/K(+)-ATPase beta1 subunit expression and blood pressure[J]. *Hypertension*, 2018, 72(3): 746-754.

[7] KOLOMEICHUK SN, MAKEEVA IV, TOPCHIEVA LV, *et al.* Association of T3111C polymorphism in 3'-untranslated region of the CLOCK gene with the risk of essential arterial hypertension and coronary artery disease in the Russian population Karelia[J]. *Genetika*, 2011, 47(10): 1411-1415.

[8] PENG Y, WOON, KAISAKI PJ, JOSÉ BA, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(36): 14412-14417.

[9] 中国高血压防治指南修订委员会高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.

[10] COHEN MC, ROHTLA KM, LAVERY CE, *et al.* Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death[J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(11): 1512.

[11] ELLIOTT W. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 1998, 29(5): 992-996.

[12] THOSAR SS, BUTLER MP, SHEA SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2157-2167.

[13] ZUBER AM, CENTENO G, PRADERVAND S, *et al.* Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(38): 16523-16528.

[14] SEI H, OISHI K, CHIKAHISA S, *et al.* Diurnal amplitudes of arterial pressure and heart rate are dampened in Clock mutant mice and adrenalectomized mice[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(7): 3576-3580.

[15] PATI P, FULTON DJ, BAGI Z, *et al.* Low-salt diet and circadian dysfunction synergize to induce angiotensin II-dependent hypertension in mice[J]. *Hypertension*, 2016, 67(3): 661-668.

[16] GAO Y, MENG D, SUN N, *et al.* Clock upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes mononuclear cells adhesion to endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 586-591.

[17] KURBATOVA IV, TOPCHIEVA LV, KORNEVA VA, *et al.* Expression of circadian rhythm genes CLOCK, BMAL1, and PER1 in buccal epithelial cells of patients with essential arterial hypertension in dependence on polymorphic variants of CLOCK and BMAL1 genes[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 157(3): 360-363.

[18] HALL JE, DO CARMO JM, DA SILVA AA, *et al.* Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 367-385.

年龄、斜视类型和斜视度对间歇性外斜视患儿生活质量的影响

王 卉,钱 晶,卞兰峥

(南京医科大学附属儿童医院 眼科,江苏 南京 210023)

【摘要】目的:探讨年龄、斜视类型和斜视度对间歇性外斜视患儿生活质量的影响。**方法:**选取5~16岁间歇性外斜视患者,以及同等数量的正常对照组儿童。使用间歇性外斜视儿童生活质量量表(IXTQ)评价患儿的生活质量。采用独立样本 t 检验和单变量线性回归分析比较间歇性外斜视儿童量表得分与年龄、斜视类型和斜视度之间的关系。**结果:**本研究纳入50名间歇性外斜视儿童和50名年龄匹配的正常对照儿童,所有儿童均完成了IXTQ,5~<8岁间歇性外斜视组量表平均得分低于8~16岁组(59.12 ± 12.75 vs. 85.42 ± 8.21 , $P < 0.001$),5~16岁间歇性外斜视儿童生活质量与年龄呈正相关($r^2 = 0.437$, $P < 0.001$),而正常儿童生活质量与年龄相关性无统计学意义($r^2 = 0.016$, $P > 0.05$)。基本型、集合不足型和分开过强型间歇性外斜视儿童生存量表得分差异无统计学意义($P > 0.05$)。斜视度较大组儿童IXTQ得分(40.76 ± 25.33)低于斜视度较小组(44.29 ± 23.82),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**IXTQ能较好地地区分间歇性外斜视儿童和正常儿童的生活质量。年幼儿童(5~<8岁)IXTQ得分低于年长儿童(8~16岁),5~16岁间歇性外斜视儿童生活质量随着年龄的提高而提升。斜视类型和斜视度对患儿生活质量无影响。

【关键词】间歇性外斜视;儿童;生活质量

【中图分类号】R 729;R 779.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.022

Influences of age, strabismic type and angle on the quality of life of children with intermittent exotropia

WANG Hui, QIAN Jing, BIAN Lanzheng

Department of Ophthalmology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210023, China

【Abstract】Objective: To investigate the effects of age, types and angle of strabismus on the quality of life of children with intermittent exotropia (IXT). **Methods:** Children with IXT, aged 5-16 years old, were included, and equal number of age-matched controls with normal eye condition were recruited. Children in both groups underwent intermittent exotropia questionnaire (IXTQ). Independent t -test and univariate linear regression analysis were performed to evaluate the association of age, strabismic type and strabismic angle with the quality of life in children with IXT. **Results:** Totally, 50 children with IXT and 50 age-matched controls were included, and completed the child IXTQ. The average scoring on IXTQ was lower in children aged 5-<8 than in those aged 8-<16 (59.12 ± 12.75 vs. 85.42 ± 8.21 , $P < 0.001$). The quality of life in IXT children aged 5-16 years was positively related to ages ($r^2 = 0.437$, $P < 0.001$), yet there was no relationship in control group ($r^2 = 0.016$, $P > 0.05$). The difference was insignificant in IXTQ scoring with regard to strabismus types, including basic and convergence insufficiency types as well as pseudo-divergence excess ($P > 0.05$). The IXTQ scoring was lower in children with larger exodeviation than in those with smaller exodeviation, yet the difference was insignificant ($P > 0.05$). **Conclusion:** The IXTQ is better at differentiating between children with intermittent exotropia and those with normal eye condition. Generally, children of IXT aged 5-<8 scored lower on IXTQ than those aged 8-<16 years old, and the quality of life was improved with age in IXT children aged 5-16 years, yet is not associated with the types and angle of strabismus.

【Key words】intermittent exotropia; children; quality of life

间歇性外斜视是儿童最常见的斜视类型^[1],多项研究表明,间歇性外斜视对患儿及其父母生活质量均会产生影响^[2-4]。近期研究结果显示,斜视儿

童消极态度出现的时间呈低龄化趋势^[5-7],年幼儿童便能产生对斜视儿童的偏见,更好地理解间歇性外斜视儿童心理与年龄之间的关系不仅有助于指导

基金项目:江苏省青年医学人才项目(QNRC2016080)

收稿日期:2020-04-18

作者简介:王 卉(1988-),女,护师,(电话)13770727491,(电子信箱)1137410026@qq.com;

卞兰峥,女,主管护师,(电子信箱)113221468@126.com,通信作者。

医生确定手术时机,还可帮助护士及患儿父母更好地应对幼儿斜视。本研究使用中文版间歇性外斜视生活质量评估量表(intermittent exotropia questionnaire,IXTQ)评估年龄、斜视类型和斜视度与间歇性外斜视患儿生活质量的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1~8月于南京市儿童医院就诊的间歇性外斜视儿童和年龄匹配的正常对照儿童各50例。本研究经我院伦理委员会审核并批准,患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 分组

1.2.1 根据完成问卷儿童眼位情况分组 ①间歇性外斜视组:选择2019年1~8月在我院因间歇性外斜视行手术治疗的患儿50例,男20例,女30例;平均年龄(8.3±4.2)岁(5~16岁)。入选患儿均未进行手术矫正或其他辅助疗法;患儿无其他急慢性眼病、颜面部畸形或因其他疾病引起眼部异常的疾病(包括上睑下垂和面神经麻痹等);患儿无神经系统及精神异常、无发育延迟,意识清楚且智力正常;无需要矫正的屈光不正;年龄5~16岁。5~<8岁儿童尚未发展出完善的自我意识,而8岁之后的儿童自我认知发育较为成熟^[8],因此本研究将患儿分为5~<8岁组和8~16岁组。②正常对照组:于2019年1~7月对南京市1所小学正常儿童(除外所有眼病者)50例进行问卷调查。收集检查资料完整的健康儿童50例,男23例,女27例;年龄5~16岁。

1.2.2 根据斜视类型分组 ①基本型:远近外斜视度相近。②集合不足型:视近的外斜视角度大于视远的外斜视角度至少10PD。③分开过强型:视远的外斜视角度大于视近的外斜视角度至少10PD。

1.2.3 根据斜视角度分组 ①小角度间歇性外斜视:远近斜视度20~39PD。②大角度间歇性外斜视:远近斜视度40~60PD。

1.3 量表填写 使用IXTQ量化儿童生活质量,由调查人员直接将量表发放给研究对象。采用统一指导语,使研究对象充分理解本研究的目的和过程,并签署知情同意书。由研究对象独立完成Child-IXTQ量表的测评。调查人员核卷无误后收回。5~<8岁的儿童完成12个问题的简易问卷:回答包括“从来没有”、“有时候”和“很多时候”3个选项,分别记为100、50和0分,并辅以特定表情帮助其理解和回答问题。8~16岁的儿童完成12个问题的复杂问卷:回答包括“从来没有”、“偶尔”、“有时候”、“经常”和“总是”,分别记为100、75、50、25和0分。IXTQ量表得分为所有条目得分的平均值,最高分为

100分(即最佳生活质量),最低分为0分(即最低生活质量)。如果某一条目未得到答复,则分数计为剩余条目得分的平均值。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料和计数资料分别采用 $\bar{x} \pm s$ 和构成比描述斜视患儿的人口学资料,使用独立样本t检验和单变量线性回归分析比较间歇性外斜视儿童量表得分与年龄、斜视类型和斜视度之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

50例间歇性外斜视儿童眼前节及眼底检查均未见异常。单眼30min遮盖后看远斜视度数为(35.65±8.6)PD,看近斜视度数为(33.8±9.0)PD;基本型IXT30例,分开过强型IXT3例,类似分开过强型IXT7例,集合不足型10例。小角度组29例,大角度组21例。100例受试儿童均完成了IXTQ量表的测定,间歇性外斜视组:5~<8岁23份,8~16岁27份;正常对照组:5~<8岁22份,8~16岁28份。

2.1 生活质量与年龄的关系 间歇性外斜视组患儿年龄与IXTQ量表得分呈正相关($r^2 = 0.437, P < 0.001$),正常对照组两者相关性无统计学意义($r^2 = 0.016, P > 0.05$)。间歇性外斜视组8~16岁儿童量表得分高于5~<8岁儿童,正常对照组5~<8岁、8~16岁儿童量表得分均高于间歇性外斜视组5~<8岁、8~16岁儿童,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而正常对照组5~<8岁和8~16岁儿童量表得分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 间歇性外斜视组及正常对照组儿童量表得分比较

	间歇性外斜视组	正常对照组	t	P
5~<8岁	59.12±12.75	97.52±1.54	14.016	0.000
8~16岁	85.42±8.21	97.28±1.40	7.534	0.000
t	8.800	0.614		
P	0.000	0.568		

2.2 生活质量与斜视类型和术前斜视度的关系 基本型、集合不足型和分开过强型间歇性外斜视儿童IXTQ得分差异无统计学意义($P > 0.05$);斜视度较大组患儿IXTQ得分略低于斜视度较小组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 斜视类型对评分的影响

组别	n	IXTQ得分	F/t	P
斜视类型	基本型	30	39.44±24.85	0.132 0.876
	集合不足型	10	42.73±27.76	
	分开过强型	10	45.59±20.84	
斜视度	20~39PD	29	44.29±23.82	0.483 0.626
	40~60PD	21	40.76±25.33	

3 讨论

本研究发现5~<8岁间歇性外斜视儿童IXTQ得分较8~16岁儿童低,消极的社会态度随着年龄的增长而减弱,而正常儿童IXTQ得分并不具有年龄依赖性,表明IXTQ表具有较好的区分度,能准确量化间歇性外斜视对患儿心理的影响。

Terry等^[9-10]发现戴眼镜对斜视感知有影响,为避免眼镜佩戴本身影响健康相关生命质量,本研究对象均未包括戴镜儿童。本研究以5岁作为研究的起点,因为5岁之前的儿童尚无完善的沟通技巧和语言接受功能^[11-12],将其纳入进来,可能会使结果产生很大偏倚。Yamada^[9]发现,在大多数项目上,年龄较小儿童生活质量评分(5~<8岁)和年龄较大(8~16岁)儿童相似,但年龄较大儿童得分有偏高趋势;Lukman等也指出随着年龄的增长,负面的社会态度有所减少^[13-14],但均未进行详细研究。

本研究发现与普遍认知相悖,因为年龄较大患儿自我认知更趋完善且更加关注个人形象。一些学者提出可能是大龄儿童更加成熟,接受力更强,能发展出更好的应对机制来缓解斜视的负面影响^[9,13]。Johns选取3~8岁儿童进行研究,发现低龄和大龄儿童的认知功能存在差异^[15],即对间歇性外斜视儿童量表各条目的理解能力可能随着年龄而不同,进而导致年长儿童得分高于年幼儿童。亦有学者提出反对意见,认为5~<8岁的儿童使用简易量表,其分辨能力低于5个答案的复杂量表,这可能导致年幼儿童得分偏低^[16]。

本研究也对斜视角度和斜视类型与间歇性外斜视儿童生活质量关系进行了研究,斜视角度越大,间歇性外斜视存在显斜时,外观上越明显,更易被他人发现,从而对患儿生活质量产生影响。Nelson等^[17]对≥15岁斜视术后患者进行电话随访发现,斜视角度≥25 PD组对自尊心影响较<25 PD组明显。但本研究并未发现间歇性外斜视患儿生活质量与斜视角度存在关联,这与Lim^[18]和Wang^[19]研究结果一致。本研究发现分开过强型、集合不足型和基本型间歇性外斜视生活质量依次提高,但差异并无统计学及临床意义。

本研究探讨5~16岁间歇性外斜视儿童生存质量与患儿年龄的相关性。结果发现,患儿年龄愈大,生活质量反而愈高。提示医护人员在对年幼(5~<8岁)间歇性外斜视儿童实施综合性干预时,不仅要关注视功能以及外观,还应重视其心理状态,加强其心理疏导,这样不仅能促使其身心健康发展,更能提高患儿护理和检查配合度。

【参考文献】

- [1] DONNELLY UM, STEWART NM, HOLLINGER M. Prevalence and outcomes of childhood visual disorders[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2005, 12(4): 243-250.
- [2] SCHUSTER AK, ELFLIN HM, POKORA R, *et al.* Health-related quality of life and mental health in children and adolescents with strabismus-results of the representative population-based survey KiGGS[J]. *Health Qual Life Out*, 2019, 17(1): 81-86.
- [3] 袁超群, 竺慧, 朱君雅, 等. 手术方式和术后眼位对间歇性外斜视患者生活质量的影响[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(12): 924-930.
- [4] 余新平, 黄盈, 陈洁, 等. 青少年和成人斜视患者社会心理障碍的调查研究[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2011, 13(2): 136-139.
- [5] KOTHARI M, S BALANKHE, GAWADE R, *et al.* Comparison of psychosocial and emotional consequences of childhood strabismus on the families from rural and urban India[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2009, 57(4): 285-288.
- [6] 刘艳丽, 张伟, 赵堪兴. 间歇性外斜视患儿生活质量的影响因素分析[J]. *山东医药*, 2018, 58(26): 55-58.
- [7] 王媛媛, 余新平, 许梅萍, 等. 成人斜视患者术后生存质量分析[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019, 21(5): 386-392.
- [8] TUSING ME, FORD L. Examining preschool cognitive abilities using a CHC framework[J]. *Int J Test*, 2004, 4(2): 91-114.
- [9] YAMADA T, HATT SR, LESKE DA, *et al.* Specific Health-related quality of life concerns in children in intermittent exotropia[J]. *Strabismus*, 2012, 20(4): 145-151.
- [10] TERRY RL, STOCKTON LA. Eyeglasses and children's schemata[J]. *J Soc Psychol*, 1993, 133(4): 425-438.
- [11] MARTINS AA, GOMES C MA, ALVES AF, *et al.* The structure of intelligence in childhood: age and socio-familial impact on cognitive differentiation[J]. *Psychological Reports*, 2018, 121(1): 79-92.
- [12] GEORGE PA, HOLE GJ, SCAIFE M. Factors influencing young children's ability to discriminate unfamiliar faces by age[J]. *Int J Behav Dev*, 2000, 24(4): 480-491.
- [13] LUKMAN H, KIAT JE, GANESAN A, *et al.* Negative social reaction to strabismus in school children ages 8-12 years[J]. *J AAPOS*, 2011, 15(3): 238-240.
- [14] KITASATO M, IWAMITSU Y, IWATA Y, *et al.* Investigation of stress and distress experienced by guardians of children with strabismus and/or amblyopia[J]. *Journal of Binocular Vision and Ocular Motility*, 2020, 70(1): 21-28.
- [15] JOHNS HA, MANNY RE, FERN KD, *et al.* The effect of strabismus on a young child's selection of a playmate[J]. *Ophthal Physiol Opt*, 2005, 25(5): 400-407.
- [16] SIM B, YAP GH, CHIA A. Functional and psychosocial impact of strabismus on Singaporean children[J]. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2014, 18(2): 178-182.
- [17] NELSON BA, GUNTON KB, LASKER JN, *et al.* The psychosocial aspects of strabismus in teenagers and adults and the impact of surgical correction[J]. *AAPOS*, 2008, 12(1): 72-76.
- [18] LIM SB, WONG WL, HO RC, *et al.* Childhood intermittent exotropia from a different angle: does severity affect quality of life[J]? *BJO*, 2015, 99(10): 1405-1411.
- [19] WANG Y, XU M, YU H, *et al.* Health-related quality of life correlated with the clinical severity of intermittent exotropia in children[J]. *Eye*, 2020, 34(2): 400-407.

Seminar 教学模式在《牙周病学》课程中的应用

施六霞,张东林,蒋雪娟,周静萍

(皖南医学院 口腔医学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨 Seminar 教学模式在《牙周病学》教学中的效果。**方法:**选取 2018 年 2~6 月皖南医学院 2015 级口腔医学专业学生为研究对象,以班级为单位采取随机分组并且获取学生的知情同意,其中 2 班 31 名学生为 Seminar 教学组,1 班和 3 班 62 名学生为常规教学组;课程结束后,对此教学模式的学习态度与效果、考试成绩、教学反馈及满意度进行评价。**结果:** Seminar 教学组学生对教学的态度更积极,学习效果更好,其案例分析能力[(8.3±1.1)分]、操作技能[(8.5±0.8)分]成绩优于常规教学组[(6.5±0.9)分和(6.3±1.0)分],且满意度高于常规教学组(90.3% vs. 51.6%)(均 $P<0.05$)。Seminar 教学组学生对此教学模式认同率较高。**结论:** Seminar 教学模式能提高学生的病例分析能力和操作技能,提高学生对教学的积极态度和教学满意度,是口腔医学临床教学中值得推荐的教学模式。

【关键词】Seminar 教学;牙周病学;口腔医学生;教学效果

【中图分类号】R 781.4;G 642.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.023

Applying seminar mode to instruction of periodontology

SHI Liuxia, ZHANG Donglin, JIANG Xuejuan, ZHOU Jingping

School of Stomatology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To assess the effect of seminar mode in teaching of periodontology. **Methods:** Undergraduates enrolled in 2015 were recruited from a School of Stomatology. The curriculum was provided in between February and June of 2018. Students were initially given informed consent, and then randomly allocated to seminar teaching group($n=31$, from class 2) and conventional teaching group($n=62$, from class 1 and 3). After completion of the course, students in seminary teaching mode were evaluated concerning their attitudes towards such instruction and learning effects, academic achievement by examination, feedback and satisfaction with the teaching. **Results:** Students in the seminar teaching group had more positive attitudes towards the instruction, better learning effects, ability in case analysis (8.3±1.1) points and operation skills (8.5±0.8) points as well as improved academic achievement[(6.5±0.9) points vs. (6.3±1.0) points], and satisfaction with the teaching than those taught by conventional mode(90.3% vs. 51.6%) (all $P<0.05$). Students in the seminar teaching group have a higher approval rate of such mode. **Conclusion:** Seminar teaching mode can lead to improvement of students in the ability of case analysis and operation skills as well as positive attitudes towards teaching and higher satisfaction with the teaching, which suggests that this instruction mode can be recommended in clinical teaching of stomatology in the future.

【Key words】 seminar teaching; periodontology; stomatology students; teaching effect

Seminar 教学模式是一种研讨互动式教学方式,即教师与学生进行双向性学术交流,互相启发激励,挖掘潜能,从而充分发挥学生的主观能动性,培养学生多层次、多角度分析和处理问题的综合能力^[1-3]。《牙周病学》专业课程由于学时紧凑,传统教学法虽然能满足基本的理论教学需求,但在临床实践、技能培训上限制了学生能力的发挥。如何帮助学生更好地学习《牙周病学》这门专业课程,有效提高教学质

量,培养学生的学习兴趣,成为该门课程教学改革的关键。本研究尝试在皖南医学院口腔医学院口腔医学专业的《牙周病学》课程教学中采用 Seminar 教学模式,探讨其应用效果,并为学生所开设其他专业课程教学模式的改革提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究于 2018 年 2~6 月选取皖

基金项目:高校优秀中青年骨干人才国内外访学研修项目(国内)(gxfx2017070);皖南医学院教学质量与教学改革工程项目(2016jyxm34)

收稿日期:2020-07-25

作者简介:施六霞(1978-),女,副教授,(电话)13855307231,(电子信箱)474196786@qq.com;

张东林(1967-),男,副教授,(电话)13329038655,(电子信箱)zhdlin@126.com,共同第一作者。

南医学院口腔医学院 2015 级 1~3 班 93 名学生为研究对象。以班级为单位采用随机方法分组并且获取学生的知情同意,其中 2 班 31 名学生为 Seminar 教学组,1 班和 3 班 62 名学生为常规教学组。

1.2 方法 常规教学组采用传统灌输讲授式教学, Seminar 教学组采用 Seminar 教学法,其教学过程包括课前(学生提前 1 周选定课程案例,带教老师提供案例的基础性和前沿研究进展等相关资料,同时要求学生依托校图书馆查阅相关文献,并自主讨论)、课中(带教老师介绍研讨专题的基本内容,对案例进行情景模拟,组内成员自由提问与讨论,并阐述自己观点及对方提问所进行的解释)和课后(带教老师针对案例内容做出全面评价与总结,并陈述该疾病的发病机制、诊断方法和治疗手段等)3 个阶段。

1.3 效果评价 评价 Seminar 教学模式的学习态

度与效果、考核考试成绩、Seminar 教学模式的反馈及满意度情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行两独立样本 t 检验;分类资料采用例数(%)表示,组间比较行 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生学习态度与效果比较 在学习态度与效果方面,除“激活学生思维,能大胆质疑问难,发表不同意见,以学生问题为出发点,形成动态生成的教学过程”和“获得较强的组织协调能力、应变能力”项目外, Seminar 教学组学生学习态度与效果均优于常规教学组学生,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组学生学习态度与效果比较

项目	组别	非常需要	需要	不需要	不知道	χ^2	P
从事医学科研活动或今后医疗工作需要	Seminar 教学组($n=31$)	20	8	1	2	9.223	0.002
	常规教学组($n=62$)	17	20	15	10		
加强和巩固对理论知识的理解	Seminar 教学组($n=31$)	15	12	2	2	5.871	0.015
	常规教学组($n=62$)	20	19	12	11		
激发学习兴趣,提高学习能力	Seminar 教学组($n=31$)	16	12	3	0	7.002	0.008
	常规教学组($n=62$)	21	19	12	10		
提高沟通能力和语言表达能力	Seminar 教学组($n=31$)	17	9	3	2	5.536	0.019
	常规教学组($n=62$)	21	16	13	12		
激活学生思维,能大胆质疑问难,发表不同意见,以学生问题为出发点,形成动态生成的教学过程	Seminar 教学组($n=31$)	16	10	3	2	3.758	0.053
	常规教学组($n=62$)	22	18	10	12		
获得较强的组织协调能力、应变能力	Seminar 教学组($n=31$)	14	12	2	3	2.735	0.098
	常规教学组($n=62$)	20	22	8	12		
能够更好的组织学生针对这个专题查阅文献,展开讨论	Seminar 教学组($n=31$)	16	10	4	1	5.536	0.019
	常规教学组($n=62$)	19	18	15	10		
提高解决实际临床问题的能力	Seminar 教学组($n=31$)	20	10	0	1	9.964	0.002
	常规教学组($n=62$)	19	23	8	12		

注:需要=非常需要+需要,不需要=不需要+不知道。

2.2 两组学生考核、考试成绩比较 Seminar 教学组学生病例分析和技能操作成绩均优于常规教学组学生,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而 Seminar 教学组与常规教学组学生在期末考试成绩上差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 Seminar 教学组学生对 Seminar 教学模式信息反馈情况 Seminar 教学组学生对 Seminar 教学模式认同率较高,如“Seminar 在考试中的严肃性强”的认同率为 90.3% (28/31),“Seminar 在检查时患者配合程度高”的认同率为 80.6% (25/31),“Seminar 有利于考生发挥正常水平”的认同率为 87.1%

(27/31),“Seminar 有利于考试的公平性”的认同率为 83.9% (26/31)和“Seminar 今后用于临床考核的可能性”的认同率为 90.3% (28/31),见表 3。

表 2 两组学生考核、考试成绩比较

组别	病例分析 成绩 (10 分)	技能操作 成绩 (10 分)	期末考试 成绩 (100 分)
Seminar 教学组($n=31$)	8.3±1.1	8.5±0.8	86.90±7.10
常规教学组($n=62$)	6.5±0.9	6.3±1.0	85.00±7.43
t	8.432	10.653	1.181
P	0.000	0.000	0.241

表3 Seminar 教学组学生对 Seminar 教学模式的反馈情况 ($n=31$)

项目	完全认同	基本认同	基本认同	不认同
		存在问题较少	存在问题较多	
Seminar 在考试中的严肃性强	18	10	2	1
Seminar 在检查时患者配合程度高	15	10	3	3
Seminar 有利于考生发挥正常水平	16	11	2	2
Seminar 有利于考试的公平性	17	9	2	3
Seminar 今后用于临床考核的可能性	20	8	1	2

注:认同=完全认同+基本认同存在问题较少,不认同=基本认同存在问题较多+不认同。

2.4 两组学生满意度比较 Seminar 教学组学生对课程教学满意度 (90.3%) 高于常规教学组学生 (51.6%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表4 两组学生满意度比较

组别	非常满意	满意	一般	不满意	总体满意度/%
Seminar 教学组 ($n=31$)	20	8	2	1	90.3(28/31)
常规教学组 ($n=62$)	10	22	24	6	51.6(32/62)
Z/χ^2	4.663			13.527	
P	0.000			0.000	

3 讨论

对《牙周病学》专业课程开展 Seminar 教学模式, 是对教学质量提升的一次尝试教学改革。在 Seminar 教学模式下, 带教老师与专业学生之间可以平等进行交流与沟通, 大大提高了专业医学生独立思考、分析与解决临床问题的综合能力, 有利于在其专业实习过程中, 迅速融入到临床实践工作。

Seminar 教学模式不但激发了学生的学习兴趣, 提高其学习能力, 而且加强和巩固了学生对理论知识的理解, 更能使其及时了解口腔医学学科发展最新进展。同时 Seminar 教学模式还很好地锻炼了学生的语言表达能力, 增强沟通能力、应变能力和团队合作能力^[4-5], 为今后从事医学科学研究或解决临床实际问题提供了保障。Seminar 教学组病例分析和技能操作成绩均优于常规教学组 ($P<0.05$), Seminar 教学组满意度 (90.3%) 高于常规教学组 (51.6%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其原因可能为 Seminar 教学过程中, 学生能够充分地理论知识与实践相结合, 促使学生在问题引导下进行积极探索与思考, 并在自我学习与讨论中发现、分析和解决临床实际问题的能力得到提升^[6]。Seminar

教学组学生对 Seminar 教学模式认同率较高 (如“Seminar 在检查时患者配合程度高”的认同率为 80.6% 和“Seminar 今后用于临床考核的可能性”的认同率为 90.3% 等), 可能原因为 Seminar 教学组学生能够较好地将理论联系临床实践, 掌握常见病、多发病的诊断和处理^[7], 并使学生临床综合能力得到提升, 有利于学生更好地适应快速发展的医学步伐^[8], 为成为合格的口腔科医生奠定了坚实的基础。Seminar 教学组满意度 (90.3%) 高于常规教学组 (51.6%) ($P<0.05$), 可见在 Seminar 教学过程中, 要求学生广泛查阅并阅读相关文献, 从而提出问题、讨论问题和做出所提出问题的总结, 能促使学生积极思考, 激发其学习的主动性以及创新思维, 并通过学生的自主学习和充分讨论, 加深其对临床问题的理解, 提高了教学效率^[9]。

综上所述, 在《牙周病学》课程采用 Seminar 教学模式为学生提供了充分展示自我的平台, 有利于其培养良好的思辨能力。Seminar 教学模式也存在局限性, 如部分学生觉得学习负担较重、适应性差、知识储备有限、相关内容准备不够充分等^[10], 这些问题均将在口腔医学专业临床教学实践中得到进一步思考和解决。

【参考文献】

- [1] DEWSBURY BM, REID A, WEEKS O. Confluence: a seminar series as a teaching tool[J]. J Microbiol Biol Educ, 2013, 14(2): 258-259.
- [2] MORGAN R. Using seminars as a teaching method in undergraduate nurse education[J]. Br J Nurs, 2019, 28(6): 374-376.
- [3] 高宇. Seminar 联合 EBM 教学法在肿瘤学临床实习教学中的应用[J]. 中国高等医学教育, 2019(2): 111-112.
- [4] 王辉. Seminar 教学法在本科护生临床见习教学中的应用研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [5] 胡莉萍, 勾玉莉, 沙丽艳. Seminar 教学法在护理本科生教育中的应用进展[J]. 中国当代医学, 2018, 25(25): 35-38.
- [6] 洪小丽, 周小燕. 基于案例和问题的临床带教法在培养护理实习生评判性思维能力中的应用[J]. 解放军护理杂志, 2017, 21(9): 71-73.
- [7] 苏莎, 覃晓楣, 陈泓, 等. 医学生培养中 Seminar 小组学习法的影响因素探讨[J]. 科学风, 2020(1): 204-206.
- [8] 廖文彦, 杨春芬, 韩东, 等. PBL-SBME-Seminar 联合教学模式在妇产科住院医师规范化培训临床教学中的应用[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(15): 2343-2346.
- [9] 张向化, 张潇海, 严以群. Seminar 教学法在肝胆外科研究生教学中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(10): 5-6.
- [10] 张菁, 黄燕, 秦凯, 等. Seminar 教学法联合 CBL 在肿瘤康复教学中的应用[J]. 中国康复, 2020, 35(4): 221-224.

循证医学联合病案导学式教学法在肾脏病学临床教学中的应用

杨沿浪¹,张士发²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 肾内科;2. 儿科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探究肾脏病学临床教学中应用循证医学联合病案导学式教学法的效果。**方法:**选取皖南医学院60名临床医学五年制本科实习学生作为研究对象,随机分为实验组($n=30$)和对照组($n=30$)。对照组在教学中实施病案导学式教学法,实验组在教学中实施循证医学联合病案导学式教学法,对比两组学生教学成绩以及教学满意度的差异。**结果:**实验组学生的教学总成绩及病案分析成绩均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组学生对教学的总满意率(83.3%)高于对照组(60.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**肾脏病学临床教学中应用循证医学联合病案导学式教学法,能更好提高学习主动性和积极性,培养学生临床思维,从而实现教学目标,提高教学质量。

【关键词】循证医学;病案导学式教学法;肾脏病;临床教学

【中图分类号】G 642.4;R 692 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.024

Application of evidence-based medicine combined with case-record based study to clinical teaching of nephrology

YANG Yanlang, ZHANG Shifa

Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the value of applying evidence-based medicine combined with case-record based study methodology in clinical teaching of nephrology. **Methods:** Sixty undergraduates majoring in clinical medicine in their internship were recruited, and randomly allocated to observational group ($n=30$) and control group ($n=30$). Students in control group were instructed by simple case-record based study, and those in the observational group were provided with both evidence-based medicine plus case-record based study. Then the two groups were compared regarding the teaching outcomes and students' satisfaction with the instruction. **Results:** Students in the observational group had better academic achievement and higher satisfaction with the teaching than those in the control group (83.3% vs. 60.0%, both $P<0.05$). **Conclusion:** Evidence-based medicine combined with case-record based study in clinical instruction of nephrology can better motivate the students to learn, and cultivate their clinical thinking as well as improve the teaching quality to finally arrive the teaching goal.

【Key words】 evidence-based medicine; case-record based study; nephrology; clinical teaching

慢性肾脏病是临床常见病和多发病,已经成为公共健康问题。肾脏疾病涉及肾脏病理、病理生理、免疫学以及药理学,是临床教学的难点和重点。在传统临床教学模式中,临床医学教师常常根据书本内容,进行填鸭式教学,学生被动地接受相关知识。由于学生缺乏对疾病直观的认识,导致学生学习积极性下降,教学效果不理想。因此在肾脏病学教学中必须采用多种教学手段,激发学生的学习兴趣,提高课堂教学质量。循证医学(evidence-based

medicine, EBM)是以临床大规模随机对照研究临床证据为基础的循证医学模式,结合医师个人临床经验,制定合适的临床治疗决策,由以经验为基础的感性临床诊疗升级到以科学研究为依据的理性临床诊疗,是医学模式质的改变。这种临床医学模式的改变也促使循证医学理念纳入临床医学教育中^[1]。病案导学式教学法以临床典型常见病的病案为基础,以具体问题为先导,在老师启发性指导下对其进行分析和讨论,使学生将抽象的理论具体化,同时总

基金项目:安徽省教育厅高水平教学团队项目(2018jxtd152)

收稿日期:2020-07-20

作者简介:杨沿浪(1973-),男,副主任医师,副教授,(电话)13855366863,(电子信箱)yangyanlang@126.com;

张士发,男,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)wuhuzhangsf@163.com,通信作者。

结其中的问题^[2]。这种教学模式不仅可以充分促进教师发挥主导作用,还可以激发学生的主动作用和学习积极性,从而使教学目标得以更好地实现^[3-5]。但是在临床实践工作中,对疾病的诊疗存在着不规范、缺乏一致性的问题,如果临床诊疗存在着偏倚就会在临床教学中误导学生,导致临床教学的失误。病案导学式教学法引入循证医学的概念,基于患者典型临床症状、体征及相关实验室检查,结合循证医学证据对患者做出正确的诊断、合理的诊疗方案,有利于培养学生正确的临床思维。本研究以 60 名临床医学五年制本科实习学生作为研究对象,在肾病综合征临床教学中分别实施病案导学式教学法和循证医学联合病案导学式教学法,对比分析两种教学法的教学效果,并总结循证医学联合病案导学式教学法在临床医学教学中应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 60 名皖南医学院 2014 级临床医学五年制本科实习学生为研究对象,随机分为实验组($n=30$)和对照组($n=30$)。其中男性 35 名、女性 25 名,平均年龄(23.0 ± 1.3)岁;两组实习学生性别及年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 对照组 教学中实施病案导学式教学法,主讲教师根据教学大纲和教学内容对肾病综合征临床表现、体征、实验室检查以及诊断和鉴别诊断进行知识讲解,同时,教师带领学生进行床边教学查房,指导学生对肾病综合征患者进行问诊及体格检查,并结合相关实验室进行分析做出独立的诊断和治疗方案;教师纠正实习学生在问诊及体格检查中的不足,通过提出的问题引导实习同学进行思考和总结,并指出其治疗方案中的不足及注意事项。

1.2.2 实验组 教学中实施循证医学联合病案导学式教学法模式,实习生先进行医学文献检索及评价等培训,要求学生学会通过网络进行相关临床实践指南及文献检索,阅读实践指南及相关随机对照临床试验的设计、实施及结论。指导教师根据教学大纲和教学内容对肾病综合征进行病案导学式教学(方法同对照组),并带领学生肾病综合征实践指南与目前暂定的治疗方案进行评价和比较,寻求该疾病最佳的治疗方案,同时对该治疗方案进行疗效再评价。

1.3 观察指标 对两组实习学生进行相同内容的考核(理论考试、病案分析,每部分各 50 分),理论考试内容为肾病综合征基本理论,病案分析为给予

实习同学肾病综合征临床病案基本资料,考核实习同学对该病案进行诊断、鉴别诊断,以及治疗方案的制定。同时对比两组学生带教满意度的差异,以自制问卷调查表的方式进行评价,总分为 100 分,其中 90~100 分为十分满意,80~90 分为一般满意,80 分以下则为不满意。

1.4 统计方法 数据通过 SPSS 18.0 软件进行分析,学习成绩等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,教学满意率等计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学习成绩比较 实验组学生的教学总成绩及病案分析成绩均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组学生在理论成绩上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组学习成绩比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	理论成绩	病案分析成绩	总成绩
对照组	30	42.82±4.34	34.63±4.78	77.45±6.11
实验组	30	44.36±3.03	45.33±2.77	89.70±4.94
t		1.594	10.608	8.539
P		0.116	0.000	0.000

2.2 两组教学满意度比较 实验组学生对教学的总满意率(83.3%)高于对照组(60.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组教学满意度比较[$n(\%)$]

组别	n	十分满意	一般满意	不满意	总满意
对照组	30	14(46.6)	4(13.34)	12(40.0)	18(60.0)
实验组	30	20(66.6)	5(16.7)	5(16.7)	25(83.3)
χ^2					4.022
P					0.045

3 讨论

传统临床教学法模式以教师为主体,单向输出知识、缺乏与学生互动,导致学生缺乏学习主动性和能动性,不利于培养其自主学习和临床实践能力。开展以学生为中心和自主学习为主要内容的教学模式,有利于提高学生学习的主动性,适应我国现代高等医学教育发展^[6]。现代医学从以往的经验医学发展到目前循证医学及以后的精准医学。医学模式的改变也要求医学教育方法的改变,对临床医学教学提出新的要求。病案导学式教学是一种以学生为中心、以病案为基础、以问题为先导、以分析讨论为核心的基于临床实践式、启发式的教学模式,主要包括 5 个教学环节,即病案展示、问题提出、思考自学、

质疑的讨论、总结评价。其中,病案展示的病例是典型且真实的临床病例,通过床边查房,让实习生直观面对患者,促使学生积极思考和自学,与以往学习的理论进行结合,自主对该疾病提出诊断和治疗方案问题^[3],教师在这过程中起引导角色。与传统教学法相比较,病案导学式教学法在教学中具有双向交流启迪的过程,教师在教学过程中注重学生在学习中的主体地位,通过充分引导学生自主学习,发现问题、讨论问题,最终提出自己独立思考后的解决方案。学生通过积极发言、主动思考,举一反三,不仅可以提升自己的临床实际应用能力,还可以充分挖掘自己的学习潜能^[7],也促使其通过多次的学习培养学生从复杂的临床表现中,找出疾病本身的现象和本质去伪存真,形成临床思维体系。

当今医学知识日新月异,更新迅速,教科书内容更新缓慢,难以紧跟医学前沿。教学目标不能仅仅单纯向医学生灌输教科书知识和经验医学,还要传授其掌握新知识、跟踪最新医学发展的方法^[8]。教师通过讲解循证医学中相关的大规模临床试验的设计和入选的患者标准,试验的结果,以及基于此临床实践指南的证据强度和不足,可以使学生更好地理解临床实践指南。在一定程度上与传统的教学方法互补,体现原则性和灵活性,培养其自学能力以及临床思维能力,有利于规范的医疗行为形成^[9]。例如:既往少儿肾病综合征微小病变型(minimal change disease, MCD)或者怀疑 MCD 患者,教材提出给予口服泼尼松 $[2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$,在治疗有效的情况下给予缓慢减药,减少病情复发,但是关于如何减药、维持服药时间不确定。对于激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS),临床中是否继续足量激素使用,还是联合其他免疫抑制剂未达成统一意见。改善全球肾脏病预后组织指南提出增加糖皮质激素总量可减少 MCD 的复发,但其证据疾病较低^[10]。2016 中国激素耐药型肾病综合征诊治循证指南提出,病理类型为 MCD 的 SSNS 患儿可首选钙调神经磷酸酶抑制剂他克莫司或环孢素 A 进行初始治疗^[11]。

在循证医学联合病案导学式教学法模式中,学生通过分析病案资料,结合既往的理论知识、独立提出诊治和治疗方案。同时通过临床实践指南学习,组织学生有效讨论,分析该病例治疗方案和实践指南的异同处,使他们的理论知识与临床实践紧密结合,进而使他们逐渐形成自己的临床思维。本研究结果显示,接受循证医学联合病案导学式教学法的

实验组学生,教学成绩(病案分析成绩)高于对照组;同时,实验组学生对教学的总满意率(83.3%)也高于对照组(60.0%)。循证医学联合病案导学式教学法的应用,不仅能够提高肾脏病学的教学效果,而且能提高学生的教学满意度。但循证医学联合病案导学式教学法对教师提出更高的要求,需要其提高自身专业修养,掌握教材的重点和难点以及和相关学科知识的联系,选取典型的病例进行讨论。同时教师应熟练掌握文献的检索,对相关文献的研究背景、人群及研究目的进行准确判断,去伪存真,才能更好地引导学生对疾病的认识,培养其独立的临床思维能力,否则对临床教学效果产生负面影响。在教学中设计好课程的整体结构和可行性以及学生的配合也是提高教学质量的重要环节^[12]。

综上所述,在肾脏病临床教学中应用循证医学联合病案导学式教学法,不仅能够有效提高临床教学质量,而且可以更好提高实习学生学习的积极性以及教学满意度,培养学生临床思维,从而实现教学目标、提高教学质量。

【参考文献】

- [1] 李少博,马静远,韩峻峰. PBL 引入循证医学构建内分泌教学新模式[J]. 中国继续医学教育,2020,12(5):6-8.
- [2] 杜林. 病案导学式教学法在消化内科教学中的应用[J]. 中国卫生产业,2018,15(19):97-98.
- [3] 李建华,张力燕,杜晓华,等. 循证医学 PICOS 模式结合导学式教学法与传统教学法在临床教学中的对照研究[J]. 昆明医科大学学报,2014,35(9):165-167.
- [4] 张驰. 病案导学式教学模式在重症医学科临床带教效果的研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(21):4319-4319.
- [5] 霍江波,于淑霞,陈娟,等. 病案导学式教学法在内科教学中的应用效果[J]. 中国继续医学教育,2019,11(10):37-39.
- [6] 张士发,余结根,赵劲松. 基于 CBL 的床旁教学模式在儿科学实践教学中的应用[J]. 皖南医学院学报,2017,36(3):291-293.
- [7] 刘峥. 病案导学式教学法在神经病学临床实习教学中的应用效果[J]. 神经疾病与精神卫生,2015(4):407-409.
- [8] 李忠心,李艳春. PBL 教学法结合循证医学在肾内科教学查房中的应用[J]. 中国病案,2016,17(11):66-68.
- [9] 米佳,朱浩宇,王萌萌,等. 内分泌科临床实践中应用临床指南教学的研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(14):715-717.
- [10] LOMBEL RM, GIPSON DS, HODSON EM, et al. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KIDGO[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(3):415-426.
- [11] 高春林,夏正坤. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志,2017,55(11):805-809.
- [12] 刘春芳,张敏,王丽,等. 循证医学的理念在实践教学中的应用[J]. 包头医学院学报,2020,36(11):99-100.

充气式开口训练器联合口腔功能训练操治疗张口受限患者效果分析

吴瑞芳,王燕,陈亮

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 口腔颌面外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨充气式开口训练器联合口腔功能训练操对张口受限患者的治疗效果。**方法:**选取2019年11月~2020年6月在弋矶山医院口腔颌面外科住院的张口受限患者100例,接受为期2周的培训和锻炼计划。对照组50例使用软木塞进行口腔扩张训练,联合口腔操;观察组50例使用充气式开口训练器进行口腔扩张训练,联合口腔操。比较分析两组患者张口度、张口受限分度、口腔健康影响程度量表(OHIP-14)得分、住院时间以及患者依从性。**结果:**训练前两组患者张口度和张口受限分度差异均无统计学意义($P>0.05$),训练后观察组张口度、张口受限分度和OHIP-14得分均优于对照组,观察组训练依从性较好,住院天数较短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**使用充气式开口训练器联合口腔操更易缓解患者张口受限程度,减少患者住院时间,增加患者训练依从性,改善患者口腔健康相关生活质量。

【关键词】充气式开口训练器;口腔操;张口受限;口腔健康

【中图分类号】R 473.78 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.025

Clinical observation on the outcomes of inflatable mouth-opening aid with oral functional training in patients with limited mouth opening

WU Ruifang, WANG Yan, CHEN Liang

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the therapeutic effect of inflatable-opening aid combined with oral functional training on patients with limited mouth opening. **Methods:** One hundred patients with limited mouth opening after maxillofacial surgery in our department were included between November 2019 and June 2020, and equally allocated to control group and observational group to undergo a session of 2-week mouth opening training. Patients in the control group were assisted by cork for oral expansion, and those in the observational group were given inflatable mouth-opening aid plus oral exercises. The two groups were compared concerning degree of mouth opening, scoring on mouth opening limitation and Oral Health Impact Profile (OHIP-14) as well as the days of hospital stay and patients' compliance. **Results:** The difference was insignificant for the two groups of patients in degree of mouth opening and scoring on mouth opening limitation before training ($P>0.05$), yet the patients in the observational group had better improved degree of mouth opening, scoring on mouth opening limitation and OHIP-14 and compliance as well as shortened hospital stay than those in control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Inflatable mouth-opening aid combined with oral exercise can effectively improve the limited mouth opening, reduce length of hospital stay, increase patient compliance, and raise the oral health-related quality of life in patients following maxillofacial surgery.

【Key words】 inflatable mouth-opening aid; oral exercises; limited mouth opening; oral health

张口受限是以张口时颞颌关节发紧、疼痛、张口度逐渐缩小、牙关紧闭、进食困难,导致患者出现恶病质为主要临床表现的口腔外科常见的并发症^[1]。间隙感染、颌面部骨折、口腔恶性肿瘤等疾病都会引起患者张口困难,严重影响患者的进食、语言以及社会功能,降低患者的生活质量。张口受限患者需进

行口腔开口度练习,使口腔开口度能够恢复至满足正常生活需求。目前,各种张口运动设备已被用于治疗各种原因导致的张口受限,如国外应用专业但价格昂贵的医疗器械 Jaw Dynasplint 和 Therabite 等^[2-3]。而我国大多使用价廉易得的小工具协助功能锻炼,如压舌板、金属开口器、软木塞等,舒适度较

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019ZF07)

收稿日期:2020-09-17

作者简介:吴瑞芳(1968-),女,主管护师,(电话)15055308391,(电子信箱)1516756532@qq.com;

陈亮,男,主治医师,(电子信箱)94637552@qq.com,通信作者。

差,治疗效果难以达到预期,因此设计一种新型、简便、易于控制的开口训练器尤为重要。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究选取2019年11月~2020年6月在弋矶山医院口腔颌面外科就诊的张口受限患者100例,男性67例,女性33例。纳入标准:①因口腔外科疾病引起张口困难;②意识清楚,能够完成每日训练;③自愿参加本研究。排除标准:①病情恶化者;②合并严重基础疾病者;③不能坚持训练者。使用随机数字表,根据张口困难症状发生时间先后进行分组,对照组50例,使用软木塞进行口腔扩张训练,联合口腔操;观察组50例,使用充气式开口训练器进行口腔扩张训练,联合口腔操。

1.2 充气式开口器结构 上下支撑架,呈U形,外层包裹硅胶牙垫;中间是气囊(充气式抵推单元);外部连接充气阀(向充气式抵推单元中充气)。

1.3 工作原理 根据牙列的自然形状设计,更加符合人体口腔关节、肌肉运动学原理;使用时将气囊置于患者门齿间,充气,利用气压差调节气囊的开合,控制开合高度和强度进行被动张口训练,根据术后不同时期组织恢复特点制定不同功能训练计划,循序渐进。可根据患者耐受力度逐渐加大训练强度,以保证颌骨功能最大程度上的恢复。

1.4 训练方法 ①口腔扩张训练:对照组使用软木塞扩张口腔,将软木塞放置于上下切牙间,每日至少训练3次,每次时间不少于10 min;观察组使用充气式开口器扩张口腔,将其放置于病人口中,由患者自行控制充气程度和保持时间,可反复充气与放气,每日至少训练3次,每次时间不少于10 min。②口腔操:两组患者均做口腔操,每日口腔操在口腔扩张训练后,一般时间控制在10~15 min。口腔操总结为:“吸-鼓-咬-吞-舔-张”,即“吸”(吸吮训练):吸吮奶嘴式10次;“鼓”(鼓腮运动):鼓起腮部10次;“咬”(叩齿运动):叩击上下牙齿或轻咬10次;“吞”(吞咽运动):做空吞咽或吞津10次;“舔”(舌训练):将舌向前、后、左、右、上、下伸,做各个方向的主动运动10次;“张”(主动张口运动):最大程度地张口,维持5 s,共10次。每次动作均可停顿几秒。

1.5 评价指标 ①张口度^[4]:测量最大程度张口时上下切牙之间的距离,正常人自然状态下张口度为3.7~4.5 cm。②张口受限分度:临床上张口受限分度如下,I度:轻度张口受限,上下切牙切缘间距仅可置入两横指,约2~2.5 cm;II度:中度张口受限,上下切牙切缘间距仅可置入一横指,约1~2

cm左右;III度:重度张口受限,上下切牙切缘间距不到一横指,约1 cm以内;IV度:完全张口受限:完全不能张口,也称牙关紧闭。③口腔健康影响程度量表(oral health impact profile, OHIP-14):OHIP-14是由Slade于1997年在完整版OHIP-49的基础上研制的简易版^[5]。辛蔚妮和凌均荣^[6]于2006年将该量表汉化成中文版,包括4个维度:功能限制、疼痛与不适、身心缺陷、能力受限,14个条目其内部一致性Cronbach α 系数为0.93, Guttman分半信度系数0.88。该问卷项目以“非常不符合”、“较少符合”、“有些符合”、“较多符合”、“非常符合”进行答题,分别以1、2、3、4、5进行5级评分,总分为14~70分,分数越高,表明口腔健康生活质量越差。④住院时间:从住院到出院的天数。⑤患者训练依从性:制作训练查检表,每次完成训练量即打√。完全依从:完成80%以上的训练任务;部分依从:完成40%~80%的训练任务;不依从:完成40%以下的训练任务。首次训练前和末次训练结束后测量张口度、张口受限程度,出院前填写OHIP-14。

1.6 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;分类资料以例和百分率(%)描述,采用 χ^2 检验及秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学资料对比 两组患者在性别、年龄、文化程度和疾病诊断上差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般人口学资料对比

	对照组	实验组	t/χ^2	P
男性[n(%)]	33(66.0)	34(68.0)	0.045	0.832
年龄/岁	49.38±12.90	50.34±14.40	0.277	0.600
文化程度[n(%)]			0.366	0.947
小学及以下	9(18.0)	8(16.0)		
初中	13(26.0)	15(30.0)		
高中	20(40.0)	18(36.0)		
大专及以上	8(16.0)	9(18.0)		
疾病诊断[n(%)]			0.795	0.672
颌面部间隙感染	5(10.0)	3(6.0)		
颌骨骨折	15(30.0)	18(36.0)		
颧骨颧弓骨折	30(60.0)	29(58.0)		

2.2 两组患者张口受限程度的对比 两组患者在训练前张口度和张口受限分度差异无统计学意义($P > 0.05$),训练后观察组患者的张口度大于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。训练后观察组

70%的患者无张口受限,仅22%存在I级程度的张口受限,而对照组48%的患者存在I级程度的张口受限,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 对生活质量和预后的影响 两组患者出院前填写OHIP-14量表,结果显示:对照组在功能限制、疼痛与不适、身心缺陷、能力受限以及总得分上均高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者在住院时间和训练依从性上均优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者张口受限程度和生活质量的对比

	对照组	观察组	t/Z	P
张口度/cm				
训练前	1.52±0.62	1.59±0.61	0.034	0.594
训练后	3.26±0.72	3.80±0.97		
$\bar{d} \pm s_d$	1.74±0.65	2.21±0.77	3.303	0.001
t	18.967	20.371		
P	0.000	0.000		
张口受限程度[n(%)]				
训练前			0.304	0.761
无	0(0.0)	0(0.0)		
I级	2(4.0)	2(4.0)		
II级	30(60.0)	29(58.0)		
III级	12(24.0)	11(22.0)		
IV级	6(12.0)	8(16.0)		
训练后			2.121	0.034
无	23(46.0)	35(70.0)		
I级	24(48.0)	11(22.0)		
II级	3(6.0)	4(8.0)		
III级	0(0.0)	0(0.0)		
IV级	0(0.0)	0(0.0)		
生活质量评分(出院前)				
总得分	40.30±9.36	30.66±8.13	5.498	0.000
功能限制	14.32±5.45	11.08±4.34	3.018	0.001
疼痛与不适	9.38±3.37	7.2±2.96	3.437	0.001
身心缺陷	7.74±2.80	6.46±3.03	2.197	0.030
能力受限	8.86±3.06	5.92±2.21	5.537	0.000
住院时间/d	12.10±6.34	9.74±3.69	2.275	0.025
依从性[n(%)]			2.313	0.021
完全依从	9(18.0)	15(3.0)		
部分依从	28(56.0)	31(62.0)		
不依从	13(26.0)	4(8.0)		

3 讨论

张口受限可由良性疾病(例如颞下颌功能障碍、创伤后遗症、口腔间隙感染)或恶性疾病(例如

头颈癌)引起,易导致患者功能限制和能力受限,引起疼痛与不适,严重者可产生身心缺陷,大大降低患者的生活质量^[7]。研究表明,张口训练有助于预防咀嚼肌萎缩和增加张口度,促进关节恢复,使颌面周围肌肉功能尽早恢复,降低张口受限的复发率^[8-9]。治疗张口受限最常见方法是在有或没有颌骨锻炼设备协助的情况下拉伸颌骨的肌肉,常用的为Therabite设备和Dynamap Trismus系统^[2-3,7]。本研究评估了充气式开口训练器联合口腔功能训练操对患者张口程度和口腔健康相关生活质量的影响,研究结果显示这种新型的充气式开口训练器可以个性化制定不同功能训练计划,提高颌骨功能的恢复,改善患者口腔健康相关生活质量。

研究表明,运动干预治疗头颈部恶性肿瘤,显著改善张口受限程度及口腔健康相关生活质量^[7,10-11]。而对于良性疾病如骨折或感染引起的张口受限的运动治疗,报道相对较少。王周涛等^[12]对3576例张口受限患者进行回顾性临床分析,结果显示颌面部创伤为张口受限的主要致病原因,占30.46%,其次是颞下颌关节疾病和口腔颌面部感染。本研究没有纳入研究较多的头颈癌患者,纳入人群主要包括颌面部间隙感染、颌骨骨折和颧骨颧弓骨折,可以对其他学者研究进行进一步补充。

张口受限如不进行干预,会逐渐由张口时颞颌关节发紧、疼痛、缩小、口齿不清,发展至牙关紧闭、进食困难,最终营养不良导致恶病质^[10]。本研究显示,与训练前相比,两组患者训练后的张口度和张口受限程度均得到改善。但与对照组[(1.74±0.65)cm]相比,观察组的张口度[(2.21±0.77)cm]和张口受限程度改善得更为明显,在最近的回顾性研究中,研究者使用了不同的下颌装置进行运动干预治疗,张口度改善的结果为5.4~7.0mm,与本研究结果基本一致^[10,13]。OHIP-14量表结果表明,除张口得到改善外,训练后观察组患者的口腔健康相关生活质量(功能限制、疼痛与不适、身心缺陷、能力受限以及总得分)均得到改善,与Pauli等在头颈癌中的量表结果相一致^[11]。

充气式开口训练器配合系统规范的肌肉功能训练,可提高张口受限患者的功能恢复,但恢复到什么程度取决于多种因素,同时需要定期进行随访。目前导致张口受限的原因逐渐增多,包括头颈部放疗、烧伤、手术等,对开口训练器的市场需求量在逐渐增加,本研究结果具有较好的临床推广应用价值。

(下转第201页)

无痛护理模式在肺癌胸腔镜手术患者围手术期的应用及疗效比较

孔竹青¹, 智晓旭², 冯丽丽¹, 茅昌敏¹

(江苏省肿瘤医院 1. 胸外科; 2. 护理部, 江苏 南京 210009)

【摘要】目的:探讨无痛护理模式应用于肺癌胸腔镜手术患者围术期中的效果比较。**方法:**选取2017年3月~2018年2月江苏省肿瘤医院无痛示范病房建立前肺癌胸腔镜手术患者97例(对照组)及2018年3月~2019年2月无痛示范病房建立后胸腔镜肺癌手术患者98例(观察组)。比较对照组和观察组无痛护理的相关指标。**结果:**观察组术后患者胸管留置时间及术后住院时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组术后24 h、48 h和72 h疼痛数字评定量表(NRS)评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者出院时满意度(95.92%)高于对照组患者(87.63%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**肺癌胸腔镜手术患者在围术期采用无痛护理模式临床效果更好,能够提高患者生活质量,值得临床推广使用。

【关键词】无痛护理;围手术期;效果比较

【中图分类号】R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.026

Comparison of painless nursing mode in perioperative period in lung cancer patients undergoing thoracoscopy

KONG Zhuqing, ZHI Xiaoxu, FENG Lili, MAO Changmin

Department of Thoracic Surgery, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China

【Abstract】Objective: To observe the effectiveness of painless nursing model in perioperative period in lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopy surgery (VATS). **Methods:** Ninety-seven lung cancer patients undergoing VATS before the painless demonstration ward established were included from March 2017 to February 2018 (control group), and another 98 patients undergoing VATS after completion of the painless demonstration ward were recruited from March 2018 to February 2019 (observational group). The related indexes of painless nursing were compared and analyzed between groups. **Results:** Patients in the observational group had shorter indwelling time of postoperative chest drainage tube and postoperative hospital stay at 24, 48 and 72 h after operation, lower pain scores by numerical rating scale (NRS), yet higher satisfaction rate at discharge (95.92% vs. 87.63%) than those in control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Lung cancer patients receiving VATS can benefit from painless nursing mode. This nursing mode is worthy of clinical recommendation because of its clinical effectiveness and obvious improvement of quality of life for such patients.

【Key words】 painless nursing; perioperative period; effectiveness comparison

胸腔镜肺癌切除手术是目前较为主流的治疗肺部肿瘤的方法,但是仍有78%的患者存在术后中至重度疼痛^[1],减轻术后患者的疼痛尤为重要。2011年卫生部在全国推广创建“癌痛规范化治疗示范病房”活动^[2],江苏省肿瘤医院胸外科作为国家临床重点专科,通过建立无痛护理模式、多模式镇痛及个体化镇痛等方式,率先建立无痛病房试点,取得了较好的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 方便性抽样选取江苏省肿瘤医院胸外科2017年3月~2018年2月无痛示范病房建立前肺癌胸腔镜手术患者97例(对照组),2018年3月~2019年2月无痛示范病房建立后肺癌胸腔镜手术患者98例(观察组)。两组患者麻醉方式均为全身麻醉。两组患者在年龄、性别、教育程度及肿瘤类型上差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比

基金项目:国家自然科学基金项目(71804073);江苏省肿瘤医院无痛项目(ZT201703)

收稿日期:2020-05-29

作者简介:孔竹青(1989-),女,护师,(电话)13913328921,(电子信箱)569283349@qq.com;

茅昌敏,女,主管护师,(电子信箱)574967627@qq.com,通信作者。

性。见表1。

表1 195例肺癌患者一般临床资料

		对照组 (n=97)	观察组 (n=98)	t/χ^2	P
性别	男	61	65	0.252	0.615
	女	36	33		
年龄/岁		64.21±12.18	65.36±13.26	0.631	0.529
教育程度	小学	8	8	0.491	0.782
	初中及高中	60	65		
	大学及以上	29	25		
肿瘤类型	鳞癌	36	36	0.054	0.974
	腺癌	53	53		
	其他	8	9		

1.2 方法 无痛示范病房建立前采用常规护理模式,给予患者心理上的教育和疏导,针对其疼痛的主诉给予对应的镇痛药物。无痛示范病房建立后在常规护理的基础上,采用无痛病房护理模式,具体如下。

1.2.1 建立疼痛管理小组 疼痛管理小组由治疗小组和护理小组组成。治疗小组由主治医师1名、麻醉师1名、麻醉护士1名组成。护理小组由护士长1名、责任组长3名,责任护士23名组成。主治医师为治疗小组组长,负责为患者制订个性化的镇痛方案,麻醉师根据微信群里的反馈为患者术后镇痛提供专业指导建议,麻醉护士负责患者镇痛泵的调节,护士长和责任组长负责方案实施过程中的质量控制,责任护士负责对患者的疼痛评估、宣教、非药物干预和信息反馈。

1.2.2 制订疼痛评估内容及工作流程 疼痛评估是一个流动的过程,应从患者入院、治疗、康复的全程着眼,对患者疼痛评估。不仅需要评估疼痛的部位、强度、性质、持续时间,还要评估患者疼痛对活动、睡眠、情绪的影响。

1.2.2.1 评估记录工具 在患者床尾制订并放置全程疼痛评估观察表,包括:评估时间,疼痛部位、性质,数字评定量表(numerical rating scale, NRS)评分,疼痛缓解或加剧因素,疼痛对活动、睡眠、情绪的影响,疼痛缓解情况等。

1.2.2.2 评估流程 患者入院当天,由责任护士在患者入院2h内完成首次评估并记录。术前每日14:00进行常规疼痛评估并记录。患者手术后3d或NRS评分 ≥ 7 分,每日评估3次;NRS评分4~6分,每日评估2次;NRS评分0~3分,每日评估1次;患者出现爆发性疼痛,应及时评估;如患者处在睡眠休息状态,需如实记录患者当前状态。

1.2.3 术前无痛护理 环境准备:保持病房安静舒

适。在病区内张贴疼痛宣传标识,在病床前放置疼痛护理介绍资料,在病房中放置电视机。目的在于让患者通过娱乐审美转移注意力,愉悦心情,缓解紧张情绪,使疼痛阈得以提高。

患者及家属准备:给患者发放无痛治疗宣传手册。术前由急性疼痛护理小组组织疼痛管理宣教会,邀请患者及家属参加,向患者及家属介绍疼痛相关知识、术后镇痛方法、镇痛药物使用及可能出现的副作用等,帮助患者树立正确的疼痛、镇痛理念。

1.2.4 术后无痛护理 卧位护理:当患者全麻清醒、生命体征平稳后,从观察室回到病房,护士将患者置于半卧位或坐位,使其膈肌下降,降低胸腹部肌肉张力,有利于患者呼吸和咳嗽,减轻患者的疼痛感。

引流管护理:将患者的胸腔闭式引流管利用“三根贴”二次固定,减少由于引流管牵拉和摆动所导致的疼痛。保持引流通畅,注意观察胸液的量、颜色和性状并记录,如有异常及时通知医生。

疼痛分级的护理:向家属及患者宣教自控镇痛泵的使用方法及注意事项,如使用后疼痛仍不能控制,及时向护士寻求帮助。护士利用NRS量表对患者疼痛情况进行评分。评分 < 4 分为轻度疼痛,此时应采用一般性措施和非药物干预措施,如分散患者注意力、将患者摆放于合适的体位等方法。评分4~6分为中度疼痛,应采用一般性措施、非药物干预措施、弱阿片类药物与非甾体类药物联合使用。评分7~10分为重度疼痛,应采用一般性措施、非药物干预措施、强阿片类药物与非甾体类药物联合使用;有时可辅助镇静药、抗抑郁药、抗焦虑药或肌松药等,并于用药后30min对患者进行再评估,鼓励患者及时进行自我疼痛评估,及时跟进镇痛措施并评价镇痛效果。针对疼痛比较敏感的患者,可在拔除胸腔闭式引流管前进行预防性镇痛。

1.3 观察指标 比较两组患者的一般资料、术后临床指标(术后留置胸管时间、术后住院时间)、护理前后疼痛评分以及患者满意度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本t检验;计数资料用构成比表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后临床指标比较 观察组术后患者胸管留置时间及术后住院时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者术后临床指标比较

组别	留置胸腔管时间/d	术后住院时间/d
对照组(n=97)	6.15±0.74	7.39±1.26
观察组(n=98)	4.61±0.54	6.16±1.33
t	16.612	6.628
P	0.000	0.000

2.2 两组患者手术前后疼痛 NRS 评分比较 两组患者术前疼痛 NRS 评分相比差异无统计学意义($P>0.05$);而观察组术后 24、48 和 72 h 疼痛 NRS 评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表3 两组患者手术前后疼痛 NRS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	术前	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
对照组(n=97)	0.38±0.48	4.31±0.56	3.53±0.78	2.12±0.61
观察组(n=98)	0.40±0.49	3.31±0.86	1.67±0.40	1.41±0.73
t	0.288	9.611	20.983	7.366
P	0.774	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者出院时满意度比较 观察组患者出院时满意度(95.92%)高于对照组(87.63%),差异有统计学意义($\chi^2=4.448, P=0.035$)。见表 4。

表4 两组护理方式的满意度比较

组别	非常满意	一般满意	不满意	满意度[n(%)]
对照组(n=97)	35	50	12	85(87.63)
观察组(n=98)	64	30	4	94(95.92)

3 讨论

无痛护理模式的建立通过医疗、麻醉、护理等多学科联合对可能导致患者疼痛的因素进行研究,针对可能的致痛因素提前预防,选择合适的镇痛方式和药物来减轻患者围术期的疼痛^[3]。通过对护理人员全方面的疼痛知识培训,可以提高护理人员的疼痛知识与认知,加强对患者的疼痛评估、宣教、药物及非药物干预^[4]。帮助患者和家属树立正确的疼痛与镇痛理念,使更多的患者参与到疼痛管理中,能够有效控制疼痛并减少疼痛对患者活动、睡眠和消极情绪的影响,减少治疗的副作用,改善患者结局,最终提高患者对疼痛治疗的满意度,提高患者生活质量。本研究对无痛护理模式的临床效果进行了比较分析,结果显示,无痛病房开展后患者的留置导管时间及术后住院时间均短于无痛病房开展前的患者,差异有统计学意义($P<0.05$),无痛护理模式缩短了患者的留置导管时间以及住院时间,与 Rodriguezlarrad 的研究结论基本一致^[5]。手术前,两组患者疼痛 NRS 评分相比,差异无统计学意义($P>$

0.05),两组具有可比性;手术后 24、48、72 h,对照组患者疼痛 NRS 评分高于观察组患者,差异有统计学意义($P<0.05$),无痛病房开展后患者的生活质量更高,说明无痛护理模式提高了患者的疼痛阈值,并且使患者更加舒适,心情更加愉悦。

术后疼痛是临床护理工作面临的常见问题。常规护理模式下,大多数患者不了解无痛护理的意义只能忍受疼痛的折磨,导致身体处于应激状态,严重影响患者的睡眠和机体免疫力,导致后期恢复缓慢,增加患者术后不良反应或并发症的发生率,同时也给患者和社会带来额外的经济负担^[6]。缓解疼痛是每个患者的基本权利,临床医护人员应树立正确缓解患者疼痛的意识,增进患者住院期间的舒适感,促进患者快速恢复功能,提高患者的满意度^[7]。如何在胸腔镜肺癌根治术中对患者进行无痛护理,让患者充分放松,消除患者的顾虑,心情舒畅是目前关注的重点^[8-10]。本研究结果表明,肺癌胸腔镜手术患者围术期实施无痛护理模式的临床效果较好,能够提高患者生活质量,促进患者康复,值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] 朱云柯,林琳,廖虎,等.中国胸外科围手术期疼痛管理专家共识(2018版)[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(11):921-928.
- [2] 中华人民共和国卫生部.卫生部办公厅关于开展“癌痛规范化治疗示范病房”创建活动的通知[EB/OL].[2011-03-30].http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/index.htm.
- [3] 曹海娜.无痛病房护理模式对四肢骨折患者围术期镇痛效果分析[J].山西卫生健康职业学院学报,2020,30(2):107-109.
- [4] 黄旭霞,刘玉,张璋,等.创建“癌痛规范化治疗示范病房”的护理实践和效果评价[J].护理管理杂志,2016,16(6):427-429.
- [5] RODRIGUEZ-LARRAD A, LASCURAIN-AQUIRREBENA L, ABECIA-INCHAURREGUI LC, et al. Perioperative physiotherapy in patients undergoing lung cancer resection[J]. Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery, 2014, 19(2):269-281.
- [6] 石亚林.术后疼痛影响及镇痛给药方式研究[J].医学信息,2015,28(25):207.
- [7] 程凌燕,李亚楠,范冬,等.建立“无痛病房”提高专科疼痛护理水平的做法及效果[J].解放军护理杂志,2012,29(17):1-4.
- [8] 欧阳红,李维娜,欧阳丹.对完全胸腔镜下肺叶切除术后患者进行个性化护理的效果观察[J].当代医学,2017,23(13):171-172.
- [9] 关晓洁,戴长娟.电视胸腔镜下肺叶切除手术的围手术期护理[J].海南医学,2015,26(22):3425-3427.
- [10] 刘萍,袁慧.102例全胸腔镜解剖性肺段切除术的围术期护理[J].实用临床医药杂志,2016,20(22):57-59.

IMB 模型护理干预在膀胱癌根治术患者中的应用价值

刘忠梅,王海燕

(中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院 手术室,安徽 合肥 230031)

【摘要】目的:探讨基于信息-动机-行为技巧(IMB)模型的护理干预对膀胱癌(BC)根治术患者术后负性情绪、生活质量和康复情况的影响。**方法:**选取2017年6月~2019年6月在中国人民解放军联勤保障部队第901医院接受BC根治术的患者86例,分为对照组和研究组各43例,对照组接受常规护理,研究组接受IMB模型护理,比较两组患者术后负性情绪、生活质量和康复状况。**结果:**护理干预完成后,两组患者负性情绪评分均有所下降($P<0.05$),相比于对照组,研究组负性情绪评分降低更为明显($P<0.05$);在生活质量各维度评分上,两组患者均有所提高($P<0.05$),相比于对照组,研究组评分升高更为明显($P<0.05$);相比于对照组,研究组患者胃肠道功能恢复快,住院时间短,并发症发生率低($P<0.05$)。**结论:**IMB模型护理干预能有效改善患者术后负性情绪,提高生活质量和加速术后康复。

【关键词】膀胱癌根治术;信息-动机-行为技巧模型;护理干预;生活质量

【中图分类号】R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.02.027

Application value of information-motivation-behavioral skills model in nursing patients with radical resection of bladder cancer

LIU Zhongmei, WANG Haiyan

Department of Operating Room, The 901st Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Hefei 230031, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect of information-motivation-behavior skills(IMB) model on postoperative negative emotion, quality of life and complications in patients undergoing radical resection of bladder cancer. **Methods:** Eighty-six patients undergone radical cystectomy in our hospital were included from June 2017 to June 2019, and divided into control group and study group ($n=43$ for each group). Patients in the control group received general nursing intervention, and those in the study group were provided with IMB nursing. The two groups were compared concerning incidence of postoperative negative emotions, quality of life, and recover state. **Results:** Scoring on negative emotion was decreased in both groups after nursing intervention($P<0.05$), yet was dominant in the study group($P<0.05$). The anxiety and depression scores were significantly lower in study group than in control group($P<0.05$). Scoring on each component on quality of life was increased, and the increased was significant in study group($P<0.05$). Additionally, patients in study group had earlier recovery of gastrointestinal function, shortened hospital stay and fewer incidence of complication($P<0.05$). **Conclusion:** IMB nursing mode can effectively decrease negative emotions, improve quality of life and facilitate early recovery of gastrointestinal function in patients undergone radical cystectomy.

【Key words】radical cystectomy; information-motivation-behavioral skills model; nursing intervention; quality of life

膀胱癌(bladder cancer, BC)是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,其发生率在我国泌尿系统肿瘤中位列第一^[1]。其中,肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)病情严重,病死率高。根治性全膀胱切除术(radical cystectomy, RC)+尿路改道术是治疗MIBC的经典术式。BC根治术机体创伤大和尿流改道带来的排尿习惯改变严重影响患者生活

质量^[2]。基于信息-动机-行为技巧(information-motivation-behavioral, IMB)模型的护理干预措施在肺癌、乳腺癌和宫颈癌患者的术后康复中发挥重要作用^[3-5],该模型主张从信息、动机及行为技巧3个层面对患者实施综合护理干预,高度重视社会、个人与心理因素对健康行为的影响^[6]。本研究拟探讨IMB模型护理干预在BC根治术患者的应用价值。

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(1908085MH285)

收稿日期:2020-06-04

作者简介:刘忠梅(1989-),女,护师,(电话)15955183350,(电子信箱)lzm1269807649@163.com;

王海燕,女,护师,(电子信箱)38801591@qq.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年6月~2019年6月于中国人民解放军联勤保障部队第901医院接受RC+腹壁造口术的患者86例,以2018年6月1日采取IMB综合护理模式为时间节点,分为对照组(常规护理组)和研究组(IMB护理组),每组各43例。对照组男19例,女24例,平均年龄(56.83±8.45)岁,文化程度高中及以上18例,高中以下25例;研究组男21例,女22例,平均年龄(57.41±9.49)岁,文化程度高中及以上16例,高中以下27例。纳入标准:①MIBC诊断明确并符合RC手术指征;②无严重手术禁忌证;③自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:存在认知功能障碍或精神疾病以及中途失访患者。两组患者年龄、性别和教育水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 对照组 患者接受常规护理,包括入院予以疾病宣教,围术期指导做好术前肠道准备、心理疏导和术后功能锻炼,出院后定期随访管理等。

1.2.2 研究组 患者接受IMB模型护理措施,指定1名临床医师与2名护理人员成立干预小组,从以下三个方面进行干预:①信息干预。入院时自制膀胱癌知识问卷,内容包括膀胱癌临床知识、围术期准备、术后并发症处理、出院后饮食及运动指导和腹壁造口护理等,了解患者对疾病的知晓情况后予以针对性健康教育。②动机干预。向患者介绍已接受膀胱癌根治术患者的经验,帮助患者克服术后心理负担,增强患者自我管理动机。举办线上线下患者交流会,邀请康复良好患者进行术后病情管理交流,帮助患者走出自我管理误区,增强自我管理动机。对患者表现出的良好的疾病管理意识进行表扬。督促患者家庭成员参与患者健康管理,让患者感受家庭成员的支持,增强战胜疾病的信念。③行为技巧干预。指导早期下床活动,穿着宽松舒适的衣服;出院后高蛋白饮食,多食新鲜蔬菜和水果,保持大便通畅;定期锻炼,多参与社交活动;团队成员结合实物模型面对面讲解造口护理和造口袋更换技巧,鼓励患者亲自操作;建立医患交流群,多举办交流会,及时有效解答患者疑惑和指导术后管理。

1.3 观察指标

1.3.1 负性情绪 两组患者分别于入院时及出院后3月采用焦虑(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)进行负性情绪评估^[7-8]。统计两组患者干预前后的情绪变

化。SAS合计100分,总分 ≥ 50 分可诊断焦虑,评分愈高,表示焦虑程度愈高。SDS合计100分,总分 ≥ 53 分可诊断抑郁,评分愈高,表示抑郁程度愈高。

1.3.2 生活质量评分 采用生命质量测定量表(EORCT QLQ-C30)(中文版)^[9],在入院时、出院后3个月分别对两组患者进行生活质量评估,比较干预前后评分情况。QLQ-C30量表包含躯体、社交、角色、情感和认知功能5个维度,各维度总分均为100分,评分越高,说明生活质量越高。

1.3.3 术后康复状况 比较两组患者术后首次通气、通便时间,住院时间和并发症发生率(出血、感染、吻合口瘘等)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0进行统计分析。定量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;定性资料采用百分比表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义^[10]。

2 结果

2.1 两组患者负性情绪对比 两组患者在进行护理干预前抑郁与焦虑评分上差异无统计学意义($P>0.05$)。护理干预后,两组患者抑郁与焦虑评分均有所降低($P<0.05$),相较于对照组,研究组评分降低更为明显($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者焦虑、抑郁评分

	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
焦虑评分					
对照组	62.74±6.53	56.77±7.20	5.98±9.77	4.014	0.000
研究组	61.40±7.35	47.60±3.19	13.79±7.05	12.828	0.000
t	0.900		4.254		
P	0.371		0.000		
抑郁评分					
对照组	62.65±8.53	55.84±8.45	6.81±10.37	4.307	0.000
研究组	61.47±8.34	45.91±6.16	15.56±11.28	9.042	0.000
t	0.652		3.741		
P	0.516		0.000		

2.2 两组患者生活质量评估对比 两组患者在进行护理干预前生活质量各维度评分上差异无统计学意义($P>0.05$)。护理干预后,两组患者各维度评分均有所提高($P<0.05$),相较于对照组,研究组评分升高更为明显($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者术后康复状况 研究组并发症发生率、住院天数、首次排气和排便时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 两组患者生活质量各维度评分

		躯体功能	角色功能	认知功能	情感功能	社交功能
对照组	干预前	51.58±4.10	59.16±3.34	54.21±3.38	49.81±3.69	46.86±2.17
	干预后	59.30±1.91	67.58±2.06	63.11±5.65	56.41±3.04	54.58±2.99
	$\bar{d} \pm s_d$	7.72±4.64	8.42±4.41	8.91±6.65	6.60±5.06	7.72±3.62
	$t_{\text{配对}}$	10.909	12.505	8.782	8.556	13.983
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
研究组	干预前	51.72±5.56	51.72±5.56	53.28±3.10	51.16±3.29	45.62±3.55
	干预后	70.48±2.97	75.32±2.40	74.60±2.99	65.53±3.51	59.93±3.49
	$\bar{d} \pm s_d$	18.77±4.78	16.51±3.91	21.33±4.35	14.37±4.80	14.30±4.67
	$t_{\text{配对}}$	25.772	27.721	32.174	19.630	20.093
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	t	10.878	9.003	10.250	7.301	7.306
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表3 两组患者术后康复情况及并发症发生率比较

组别	首次排气 时间/d	首次排便 时间/d	住院 时间/d	并发症 [n(%)]
对照组	2.63±1.18	3.93±0.91	14.07±1.30	11(25.6)
研究组	1.70±0.89	2.60±0.69	10.42±0.88	4(9.3)
t/χ^2	4.141	7.591	15.270	3.957
P	0.000	0.000	0.000	0.047

3 讨论

RC 是 MIBC 最有效的治疗手段。作为泌尿系统最复杂的手术之一,RC 手术难度大、范围广、机体损伤大,严重影响患者术后康复。此外,RC 需同时行尿路改道术,改变病人排尿习惯,进一步影响患者术后生活质量。近年来,随着生物-心理-社会医学模式的建立与推广,人们逐渐认识到疾病的治疗不仅要躯体治愈,还要提升术后生活质量和恢复社会角色^[11]。因此,护理工作同样面临巨大挑战。传统护理模式往往只进行简单疾病宣教,目标不明确,没有充分考虑患者的个体差异及心理状态,忽略患者的主观能动性,未能充分调动患者参与疾病自我管理的动机与信念^[12]。因此,充分调动患者参与疾病自我管理的主观能动性至关重要。

近年来,IMB 模型在健康行为促进等多领域得到广泛应用。该模型强调行为改变必须建立在信息、动机和行为技巧的统一基础之上。健康行为的维持需要掌握疾病相关信息作为理论基础,并创造适合患者理念改变的氛围,充分挖掘患者行为改变的主观能动性,辅以特定的行为技巧,达到健康促进目的^[13]。陈玉珍等对乳腺癌患者进行 IMB 模型护理干预时发现,IMB 护理模型能减轻患者对乳腺癌的恐惧心理,提升患者参与疾病管理的主观积极性,加速术后康复^[3]。殷艳等对肺癌的研究同样发现

IMB 模型护理有助于提高患者肺癌疾病知识储备,及时发现肺癌患者内心的冲突和痛苦,依此进行健康教育,从而多手段重塑患者战胜疾病的信心^[4]。

本研究中,对于 MIBC 患者来说,疾病恶性程度较高,进展较快,缺乏对疾病的正确认知往往使患者存在严重的负面情绪。其次,根治手术创伤大,排尿习惯改变以及长期造口护理的苦恼严重影响患者治疗积极性,降低患者生活质量。因此,在信息干预阶段,本研究首先自制膀胱癌健康问卷,全面评估患者对疾病的知晓情况后有针对性健康教育,尤其是术后并发症、尿路改道的原因、术后腹壁造口的护理以及出院指导等知识。研究结果表明,IMB 模型护理能降低患者 SAS 与 SDS 评分,有效改善患者负性情绪 ($P<0.05$),说明充分的信息知晓有助于提高患者疾病知识储备,减少因疾病带来的负性情绪,树立战胜疾病的信心,为出院后自我管理提供理论基础。在动机干预阶段,术后躯体创伤、终身携带造口袋的自卑心理以及缺乏家庭的支持鼓励是患者情绪低落、拒绝社交的主要原因^[14]。在 IMB 模型中,我们通过经验分享或者病患交流会,充分了解患者的内心冲突与矛盾,并通过成功案例引发患者共鸣,再辅以家庭及社会支持,提升患者主观能动性,积极投身疾病自我管理。本研究结果发现,IMB 模型护理患者生活质量各维度评分提高 ($P<0.05$),术后生活质量提升。在行为技巧干预阶段,我们为患者量身定做术后康复计划,例如早期床上锻炼和下床活动。此外,针对造口护理,我们团队成员结合实物模型讲解造口护理和造口袋更换技巧,鼓励患者亲自操作,确保患者正确掌握造口护理技巧,减少因造口护理给患者带来的严重苦恼。本研究结果显示,IMB 模型护理患者早期康复训练能加速其胃肠功能恢复,缩短排气和排便时间。掌握造口护理技巧降低患者

术后并发症的发生率,减轻患者自卑心理,加速患者社会角色回归。

综上所述,IMB 模型护理干预能充分发掘患者主观能动性,改善患者焦虑和抑郁情绪,加速术后康复进程,降低并发症发生率,提升患者生活质量。

【参考文献】

[1] 易善红. 我国膀胱癌诊治指南解读[J]. 中华临床医师杂志, 2013,18(3):32-33.

[2] TYSON MD, BAROCAS DA. Quality of life after radical cystectomy [J]. Urol Clin North Am, 2018,45(2):249-256.

[3] 陈玉珍, 随立立, 邹丽霞, 等. IMB 健康教育对乳腺癌患者术后功能锻炼依从性的影响[J]. 临床护理杂志, 2018,17(2):2-4.

[4] 殷艳, 廖燕, 谭建霞. 基于 IMB 模型的护理干预对肺癌术后康复的效果评价[J]. 基层医学论坛, 2019,23(33):4737-4739.

[5] 李薇. IMB 模式的护理干预对老年宫颈癌术后并发症的影响[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2018,40(6):76-77.

[6] OSBORN CY, EGEDE LE. Validation of an information-motivation-behavioral skills model of diabetes self-care (IMB-DSC) [J]. Pa-

tient Education & Counseling, 2010,79(1):49-54.

[7] 陈燕辉, 易红艳, 彭艳梅. 手术患者术前焦虑心理评估工具及应用效果研究[J]. 中国当代医药, 2016,23(33):183-185.

[8] 王汝展, 刘兰芬, 葛红敏, 等. ZUNG 氏抑郁自评量表(SDS)作为外科住院患者抑郁障碍常规筛查工具的可行性研究[J]. 精神医学杂志, 2009,22(4):251-253.

[9] 宣辉, 杨铮, 万崇华, 等. 膀胱癌患者生命质量及其影响因素分析:QLQ-C30 与 QLQ-BLM30 量表应用[J]. 实用医学杂志, 2015,31(2):302-306.

[10] 王忠, 师乐, 陆林. 现代医学模式:困境、挑战和机会[J]. 中国医学伦理学, 2019,32(7):837-839.

[11] 程凤. 基于文献计量学的国内外护理模式研究[J]. 当代护士, 2019,26(3):14-17.

[12] MEUNIER S, COULOMBE S, BEAULIEU MD, et al. Longitudinal testing of the information-motivation-behavioral skills model of self-care among adults with type 2 diabetes [J]. Patient Educ Couns, 2016,99(11):1830-1836.

[13] 王丹. 综合护理干预对根治性膀胱切除术患者生活质量、术后并发症、康复效果的影响分析[J]. 中南医学科学杂志, 2018,46(3):100-103.

(上接第 194 页)

【参考文献】

[1] 胡砚平, 万前程. 口腔颌面外科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:3.

[2] ZATARAIN LA, SMITH DK, DENG J, et al. A Randomized feasibility trial to evaluate use of the jaw dynasplint to prevent trismus in patients with head and neck cancer receiving primary or adjuvant radiation-based therapy [J]. Integrative Cancer Therapies, 2018,17(3):960-967.

[3] LEE R, YEO ST, ROGERS SN, et al. Randomised feasibility study to compare the use of Therabite with wooden spatulas to relieve and prevent trismus in patients with cancer of the head and neck [J]. The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2018,56(4):283-291.

[4] NAKANISHI T, SHIGA T, HOMMA Y, et al. Comparison of the force applied on oral structures during intubation attempts by novice physicians between the Macintosh direct laryngoscope, Airway Scope and C-MAC PM: a high-fidelity simulator-based study [J]. BMJ Open, 2016,6(5):e011039.

[5] SLADE GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile [J]. Community Dent Oral Epidemiol, 1997,25(4):284-290.

[6] 辛蔚妮, 凌均荣. 口腔健康影响程度量表的验证研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 2006(4):242-245.

[7] PAUL N, ANDRELL P, JOHANSSON M, et al. Treating trismus: a prospective study on effect and compliance to jaw exercise therapy in head and neck cancer [J]. Head Neck, 2015,37(12):1738-1744.

[8] SATO T, YODA T. Masticatory muscle tendon-aponeurosis hyperplasia: a new clinical entity of limited mouth opening [J]. The Japanese Dental Science Review, 2016,52(2):41-48.

[9] PARK MW, EO MY, SEO BY, et al. Gap arthroplasty with active mouth opening exercises using an interocclusal splint in temporomandibular joint ankylosis patients [J]. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery, 2019,41(1):18.

[10] PAULI N, FAGERBERG MB, ANDRELL P, et al. Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer [J]. Acta Oncol, 2014,53(4):502-509.

[11] PAULI N, SVEBSSON U, KARLSSON T, et al. Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer-a prospective two-year follow-up study [J]. Acta Oncol, 2016,55(6):686-692.

[12] 王周涛, 郑有华, 何一青, 等. 广州地区 3576 例张口受限患者回顾性临床分析 [J]. 口腔颌面修复学杂志, 2018,19(3):144-147.

[13] KAMSTRA JI, ROODENBURG JL, BEURSKENS CH, et al. Therabite exercises to treat trismus secondary to head and neck cancer [J]. Supportive Care Cancer, 2013,21(4):951-957.

清明时节寄哀思 想念恩师李济仁

傅南琳

年年清明至,今又清明时,然而这是令我最哀思的一个清明节了。

2021年3月11日早晨起床看到李艳师姐告诉我们弟子大师归去的微信时,我的脑子一下子“空了”,虽然之前几天有这种预感,但当这个消息真的传来,我还是不太敢相信,因为在我的脑海里大师是要活过百岁的,但如今却事与愿违。

大师,名济仁,人如其名,他以济世之志仁心之术而立命,身为良医,一生救人无数,身为教师,又育人满园,终其一生探究新安医学,是新安医学的奠基人,更是新安医学的传播者。他是我国首届“国医大师”,中国中医科学学部委员之一,全国首批500名老中医,首批全国老中医药专家学术思想和临床经验继承人指导老师,首批国务院政府特殊津贴获得者,获中国中医药学会终身成就奖,是中国中医药学会风湿病分会“五老”之一,首提“痹痿统一论”学术观点,主编《痹病通论》《痿病通论》畅销海内外,学术影响深远。

我是1990年考取皖南医学院研究生的,跟随大师三年,每周侍诊左右,几乎每周都要去李老家,还经常吃着李老亲自做的饭菜。三年对人的一生来说并不算长,但这三年对我来说,却是一生中最为珍贵、最为难忘的三年。这三年,他老人家慈父般的言传身教、高尚的医疗品德、开放包容的治学态度、坚毅的人格魅力一直影响着我的工作,伴随着我成长,指引着我前行;这三年,我从对中医的懵懵懂懂,到对中医的热爱,从仅有中医学的理论知识到积累大量的实践经验,使我从事中医学的职业生涯发生了质的飞跃。

1993年我毕业后被分配到安徽医科大学第一附属医院工作,后又来到了广东药科大学,虽然身在异乡他地,但我时常心系着大师和大师的家人,每每在报刊杂志上看到大师的消息,或在电视上、电脑媒体上看到大师的身影,尤其是大师退休后,依然奋战在中医临床、科研一线,并不断取得佳绩,我都被大师对新安医学孜孜以求、不倦的精神感动和激励,很自豪地跟大家介绍:“这是我的老师李济仁先生”。大师教导我们要传承好新安医学,要应用好新安医学,要让新安医学发扬光大,有创新,大师不仅要求我们弟子这么做,他自己也是以身作则,可以说大师的一生是为新安医学而生,为新安医学而鞠躬尽瘁,为新安医学奉献了他毕生的精力。弥留之际,大师依然不忘新安医学,教导弟子们要传承、传播新安医学,这是一位对新安医学怀着赤诚之心、为其倾注毕生精力和热血的大师对我们后辈的遗愿,我们不会忘记,也不能忘记。大师为新安医学的传承发展而执着追求的精神,是我们一生取之不尽、用之不竭的财富,是我们今后不断工作的动力源泉。

回忆跟随大师的日子,是那么亲切、那么温暖,他老人家的音容笑貌仿佛就在眼前,然而回到现实,他已与我们阴阳相隔,又令我黯然神伤。虽然他老人家离我们而去,但他永远活在我们的心中,如果有来生,我仍愿意做大师的学生。

(傅南琳,国医大师李济仁弟子,广东药科大学中医学院、附属第二医院院长)

恩师的怀念

朱长刚

2021年3月11日,李济仁国医大师永远地离开了我们。痛兮,祖国中医学失去了一位领袖;悲兮,新安医学失去了一面旗帜;哭兮,我永远失去了一位父亲般的老师。

得知恩师病重,我即火速从合肥赶往芜湖弋矶山医院,到时已至中午时分。老师透析后在午休,看到老师睡得很香很沉,我就静静地等在病房,同时悬着的心也有所放松。老师睡醒,见到我们后非常高兴,谈到我学习、工作、成长的经历,老师仿佛每件事都历历在目,下床后还与我合影,并嘱咐师姐李艳主任晚上安排我吃饭,父亲般的慈爱与不舍充满了整个房间。怕打扰老师养病,我不敢久留,并约定周日再来看望,哪知却成了与恩师的最后一面。

老师在病床上最放心不下、最念念不忘的还是中医学的发展,特别是新安医学的挖掘研究。嘱咐我不要只临床看病,还要静下心来做些研究,要把新安医学中好的东西发扬出来,要形成学术团队,更要做些系统深入的整理研究。凝望着恩师病重的面容,聆听着恩师的殷殷期盼,我的泪水潸然而下。

老师2009年获得由国家人力资源和社会保障部、卫生部和国家中医药管理局三部委联合颁发的首届“国医大师”称号,2016年又获得国家卫生健康委与中央电视台主持的“中国十大最美医生”。老师身体力行于新安医著的校注整理,潜心提炼新安医学诊治特色规律,还原了尘封于历史的668位新安医家、400余部新安医籍,厘清和阐明了新安医学对急、危、难、重病证的诊疗经验和规律,是新安医学研究的领袖与旗帜。

中医水平首先讲临床功夫,跟随老师学习,我是先从抄方开始的。那时老师50多岁,精力旺盛,对待病人极度认真,看到从农村或边远地区来的患者,他看得格外仔细,开方也会考虑病人负担,将中医“简便廉验”的优势发挥到极致。遇到疑难病证,老师总是从脉舌症候入手,从证据链的环环相扣,把他的诊断思路给我们讲清楚,他说西医叫“循证医学”,中医叫“辨证施治”。开方时他同时将张一帖家传的“方证关系”、“症药关系”、“量效关系”的临床经验悉数相授,毫无保留。由于病人较多,每次门诊都要到下午1点以后才能结束,每每上到12点半左右时,老师总是怕我们到食堂打不到饭,担心饭菜冷影响我们健康,让我们先走,他自己则继续坚持把病人看完,身体力行地教育我们,什么是“大医精诚”,老师这位苍生大医就是医德与医术完美结合的化身啊!

老师说中医不仅要会看病,而且还要会科研。中医科研要从中医经典的整理研究开始,要从撰写论文开始。老师一生不仅著作等身,而且有丰硕的科研成果。老师对中医典籍非常熟悉,功底非常深厚,大段成篇的原文每每脱口而出。对中医痹证、痿证、肿瘤等疑难杂症不仅有临床研究,还有现代科学实验研究,其创立的“清络饮”经清华大学中医药交叉学科研究所实验取得举世瞩目的成果,并为网络药理学理论奠定了基础,成功将传统中医引入“现代化”研究。

我是1986年秋,20岁考取皖南医学院硕士研究生成为老师的学生的,是老师一生中收的入门时最年轻的学生,因为年纪小,受到老师的关照也格外多些,张师母也称我是他们家的“小六子”(老师家5个子女)。在这36个年头里,我们相处得就像一家人,我其实就是老师家的孩子。师兄张其成教授他不想对老师说驾鹤西去、乘愿归来,因为老师从未离开过我们,老师永远与我们在一起。

(朱长刚,1986~1989年跟随李济仁国医大师学习,《黄帝内经》专业硕士研究生,安徽中医药大学教授,《黄帝内经》课程组组长,国家人口与健康地方服务中心副主任。)

自强精进,厚德忠和

李 艳

再次提笔,思绪万千……自从父亲离世,我总是一次次地想起张一帖家规家训里面的两句话:自强精进,厚德中和。父亲用自己的生平经历完美地诠释了这两句话。

自强精进

我的父亲出生在一个贫穷的篾匠家庭,因为兄长英年早逝,家中经济困难,长辈就建议父亲去做篾匠,而父亲却坚持要学医,立下学好医术,济世救人的决心。学医伊始,父亲师从当地名医汪润身,他学习医术如饥似渴,不分昼夜诵背经典,加上本身天资聪颖,很快就出人头地。

但因为当时的社会环境所限,行医之初的父亲遇到了重重困难,他深深地认识到自己学习的知识不够,又去向当地名医张根桂(张一帖)学习,并得到了张一帖的真传,成为当时参加歙县联合诊所里面最年轻的一位医生。1958年因为父亲的成绩突出,先被调到歙县中医院,同年又调到合肥去筹建安徽中医学院,任学院大秘书。在安徽中医学院任教期间,因为口音的问题,父亲在自己的备课笔记上密密麻麻地标满了拼音字母以及替代的字。为了教好每一节课,父亲认真查阅资料,充分备课,坚持脱稿授课,在他的不懈努力下,父亲的课得到了学生的一致好评,还多次得到《光明日报》等相关媒体的报道……

1973年,因为家庭的原因,父亲调到了皖南医学院弋矶山医院工作,在弋矶山医院创建了中医科,并在临床上创立了治疗痹病的“清痹通络饮(清络饮)”、治疗冠心病的“归芎参芪麦味方”、治疗乳糜尿的“苦参消浊汤”、治疗肾炎蛋白尿的“固本益肾汤”、治疗胃病的“和、降、温、清、养、消”六法等系列效法验方,终为新安医学代表传承人与临床创新者。2009年被评为首届国医大师后,父亲还亲自挂帅,作为中医痹病学科带头人,带领我及整个团队创建国家中医药管理局“中医痹病学”重点学科,创立痹病的寒热辨治理论、首提“痹痿统一”新说。2018年,在父亲的指导下,由我主持申报的项目“国医大师李济仁治痹学术思想的传承和创新”获安徽省科技进步二等奖。

厚德忠和

父亲在获得第6届全国道德模范的提名词是:“他誓卫医道,诚信行医,力求用最小的成本,最短的疗效治愈病人,一直秉承舍医送药医送药的优良传统。行医60余载,他拯疾济羸,以仁心仁术,济人济世为铭,诠释大医精诚要义”。父亲不仅在医术上继承张一帖的学术思想,更是始终不忘将张一帖舍医送药的传统延续传承。几十年来,无论多么繁忙,父亲每年都会定期返乡为乡亲们义诊,20世纪80年代以来,父亲为国内外1万余人次的患者提供了无偿函诊服务,不辞辛苦,不计回报。

父亲对待病人和蔼慈祥,从不在背后讲人家坏话,发现问题都是当面指出,从不怕得罪人。他总是以德教育我们子女及学生,做人要和善,遇到事情要多替别人着想。87岁高龄时,父亲还无偿到旌德革命老区为环卫工人进行义诊,把一批自己珍爱多年的字画捐赠给了安徽徽州博物馆、芜湖博物馆等6家博物馆,回报社会。父亲又是和的化身,对待病人,解决事情,总是和和气气。

父亲是中国中医科学院首批学部委员,首批国家级名老中医学术经验继承人指导老师,他高瞻远瞩,培养学生不囿家门,为的是更好地服务于广大老百姓,他经常说一个人成功不算成功,要带领大家一起努力才能战胜疾病服务于百姓。他谦虚谨慎,常说三人行必有我师,要向广大年轻人学习……

自强精进,厚德忠和,父亲一生恪守家规家训,最终成为至今唯一培养出院士和国家杰青的首届国医大师,第一位获“全国道德模范提名奖”的国医大师,第一位获央视“十大最美医生”称号的国医大师;也是至今唯一被中央电视台“焦点访谈”全集报道和唯一被新华社“新华纵横”专题片追踪报道的国医大师,唯一被文化部和美国彩虹电视台专题片系列报道的国医大师。父亲还带领我们整个家庭获得首届“全国文明家庭”称号,并受到习主席的亲切接见!

自强精进,厚德中和。唯自强方得技精艺进,立厚德终能中正谦和!父亲的一生,生于平凡,却终于不平凡。父亲的一生,俯仰天地,无愧生命!

(李艳,李济仁长女,皖南医学院第一附属医院弋矶山医院中医科主任)

“国医大师”李济仁教授逝世

中国共产党党员、首届“国医大师”、中国中医科学院首届学部委员、首批国务院特殊津贴享有者、国家级非物质文化遗产“张一帖”内科第十四代传人、新安医学代表性传承人、皖南医学院终身教授、第一附属医院(弋矶山医院)主任医师、博士后合作导师李济仁先生,因病医治无效,于2021年3月11日0时10分在芜湖与世长辞,享年91岁。

李济仁教授1931年出生于安徽省歙县,少时聪慧、矢志学医、悬壶济世。1946年拜师新安世医“张一帖”第十三代传人张根桂,后与张舜华结为杏林伉俪,同为“张一帖”第十四代传人。李济仁教授于1949年悬壶问世。解放后,先后在歙县人民医院、安徽中医学院(现安徽中医药大学)及附属医院、安徽医学院(现安徽医科大学)工作。1972年,调至皖南医学院工作,任中医教研室主任、第一附属医院(弋矶山医院)中医科主任。1981年,成为硕士研究生导师,1985年晋升教授,2011年被授予终身教授称号。

李济仁教授潜心医学、岐黄妙术。行医70余年来,他承继“张一帖”心法,融会新安医学学术思想以及《内经》理论与诊治方法,建新说、立新法、研新方,提出“痹痿统一论”,制定辨治顽痹四法,创立“归芍参芪麦味方”“乙肝转阴方”等多个效方验方,在中医内、妇科病治疗领域独树一帜。他潜心提炼新安医学特色,成功还原了尘封历史的668位新安医家、400余部新安医籍,独著、主编《济仁医录》《痹证通论》《大医精要——新安医学研究》等学术著作,是当代新安医学研究的奠基人和先行者。从少小学业,终登杏林绝顶,成就一代国医大师,他始终以仁心仁术、济人济世为铭。几十年来,无论多么繁忙,他都定期返回家乡为乡亲们赠医施药。90岁高龄仍坚持出诊、服务群众。2020年新冠肺炎疫情发生后,他第一时间联系驻守在武汉的学生全小林院士,为中药汤剂“武汉抗疫方”的制定提供建议。李济仁教授先后当选首批“全国500名老中医”、首批“国家名老中医学学术经验继承人指导老师”、首批“中国百年百名中医临床家”。2009年,当选首届“国医大师”。同年与伉俪张舜华双双成为国家级“非遗”传承人。2020年,荣膺中国中医科学院首届学部委员。

李济仁教授躬耕杏林、桃李天下。他一生勤医乐教,长期立于三尺讲台传道授业,培养了一大批中医优秀人才。他深知,让中医药在新时代发扬光大,一人行速、众人行远。为此,他突破家传围规,不仅将祖传秘方献给国家,还改变传统传承方式,广收门徒,将医学倾囊相授。在他的悉心教导下,五个子女在中医临床、中医哲学、中医药学研究领域成果丰硕,创造了“两代七教授,五子四博导”的佳话,同时还培养出中国科学院院士、中国中医科学院首席研究员全小林和孙世发、朱长刚、杨永晖等中医药专家。李济仁教授筚路蓝缕、呕心沥血,在他的主持推动下,医院中医痹病学成功获批为国家重点学科。名医世家薪火相传、开枝散叶,新安医学祖国医学之瑰宝在新时代散发出满园芬芳。

李济仁教授传家有道、德艺双馨。他始终秉承“孝悌忠信、礼义廉耻、自强精进、厚德中和”的家规家训,身体力行、严谨治家,五个子女皆为栋梁之材。长子张其成为北京中医药大学国学院首任院长、博士生导师,被誉为“当代四大国学领军人物”;次女李艳为弋矶山医院中医科主任、博士生导师、安徽省名中医;三子李挺坚守在家乡歙县传承“张一帖”,为新安国医博物馆馆长;四子李标为中国科学院博士、德国洪堡学者,致力于生物材料与中医药研究;五子李梢为清华大学教授、博士生导师、国家杰青、国家万人计划领军人才。李济仁教授热忱公益、回报社会,多次捐赠资金用于中医药和教育事业发展,将收藏的大部分字画书籍捐献给博物馆、文化馆,将仁爱融于医道,播撒于世间。他先后荣获“安徽省道德模范”、全国十大“最美医生”称号。他的家庭是唯一参展中宣部“砥砺奋进的五年”大型成就展的全国文明家庭,唯一荣获“全国文明家庭”并亮相央视春晚的国医大师家庭,唯一被央视“焦点访谈”全集报道的国医家庭,唯一被中纪委“传统中的家规”专题片报道的国医家族,第一个被列入国家非遗名录的新安医学家族。

李济仁教授忠于党、忠于人民、忠于事业,为我国中医药和教育事业发展作出了卓越贡献。李济仁教授大医精诚、淡泊名利,为医家之典范,后学之楷模。李济仁教授的逝世,是医学界、教育界、学术界的巨大损失!

斯人已逝,泰山其颓。我们怀着最沉痛的心情,深切悼念李济仁教授!

李济仁教授德业永驻,风范长存!

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 供稿)