

# JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 40 No. 4 2021

- Optimizing the stability of immunological adjuvant MF59 and observing its local immunomodulation effects  
..... FENG Yuling, GUO Wei, ZHAN Xiaodong, *et al* (307)
- Effect of bosutinib on the migration of vascular endothelial cells from hypoxia  
..... MA Mengyao, ZHANG Ran, ZHONG Wenhua, *et al* (311)
- 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> attenuating mesangial cell proliferation induced by TGF-β1 through lncRNA-uc. 412  
..... AN Mengru, HUANG Chan, WANG Jin, *et al* (315)
- Effects of pentoxifylline on BRD4 expression in the anterior cingulate cortex of rats with neuropathic pain  
..... XUE Tingting, ZHENG Changjian, CHEN Yongquan (319)
- Expression of laminin and its receptor, type IV collagen in the cancerous tissues and metastasis of lung cancer  
..... WANG Yuling, ZHANG Jie (324)
- Clinical analysis of oral dose and radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer  
..... XUE Liangjun, FENG Yan, HU Yali, *et al* (328)
- Analysis on the efficacy and safety of anlotinib in patients of advanced lung cancers  
..... SHI Xiuhua, TAO Xiangxiang, LI Jiaping, *et al* (332)
- Observation of the curative effect of Qingliangzhixue decoction plus mesalazine on ulcerative colitis  
..... ZHANG Wei, XU Jingxi, TANG Xiyu, *et al* (336)
- Predictive value of apolipoprotein A-1 and D-dimer in the clinical prognosis of patients with metastatic gastrointestinal cancer  
..... YANG Jing, ZHOU Hong, YANG Hang, *et al* (340)
- Clinical observation on acupuncture plus traditional Chinese medicine decoction in patients of sudden deafness with tinnitus and vertigo  
..... ZHANG Zhipeng, LIN Fei, SONG Weidong, *et al* (344)
- Efficacy and mechanism of Xuezhikang capsule plus liraglutide in regulating serum adiponectin and oxidative stress levels in patients with diabetic fatty liver  
..... YE Yunhui, WANG Tingting, LING Ming, *et al* (348)
- Significance of D-dimer and FDP in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis in women following pelvic tumor surgery  
..... CHEN Xueqin, NI Guantai, XI Xuxia, *et al* (352)
- Analysis on the related factors of perioperative occult blood loss in patients with femoral intertrochanteric fracture  
..... KONG Zhiyang, XUE Shuangtao, WANG Zhigang (355)
- Effects of percutaneous transforaminal endoscopic BEIS technique on the stress level and nerve function recovery in elderly patients with lumbar disc herniation  
..... ZHONG Ruyi, PEI Fulai, HUANG Changjia, *et al* (358)
- BRAF<sup>V600E</sup> mutation/TERT promoter mutation and central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma  
..... REN Junlin, CHEN Bin, CHENG Weibo (362)
- Comparing the clinical efficacy of different surgical timing of laparoscopic cholecystectomy in grade II acute calculous cholecystitis  
..... FU Mingfeng, LIU Zhigang, SUN Lixia, *et al* (366)
- Analysis on the risks of gestational diabetes between irisin levels in early pregnancy and glucose and lipid metabolism  
..... WU Di, LIU Zichen, GAO Yan, *et al* (369)
- Clinical study on intraoperative preservation of left colon artery in patients with middle-low rectal cancer undergone neoadjuvant chemoradiotherapy  
..... TAO Jun, SHU Kuanshan, WANG Guihe (372)
- Clinical outcomes of reconstructing maxillofacial soft tissue defect with facial artery perforator flap following oral cancer surgery  
..... CHEN Liang, TAO Detao, GUO Ping, *et al* (375)
- Clinical application of ultrasound-guided thyrohyoid membrane block in elderly patients to tracheal intubation under general anesthesia  
..... LU Meijing, HE Yan, WANG Yi, *et al* (378)
- Effects of caudal block using different volumes of local anaesthetics on the optic nerve sheath diameter in preschoolers  
..... SUN Yingying, LIU Junxia, CAI Yuzhu, *et al* (382)
- Significance of high frequency ultrasound plus CT enhancement in diagnosis of thyroid carcinoma  
..... ZHU Linli, HONG Yun, ZHU Xiangming (386)
- Applying online and offline interactive teaching mode to instruction of Medical Imaging  
..... LI Zhouli, CHEN Jiming, CHEN Fangman, *et al* (389)
- Research on application of smart class in teaching of Data Structure and Algorithm  
..... ZHANG Hao, YU Liang, YANG Li, *et al* (392)
- Effects of early micro-ecological enteral nutrition support on enhanced recovery of patients with esophageal cancer following surgery  
..... WANG Yuyu, JIANG Chunxia, LI Li, *et al* (395)
- Effects of cluster strategy on collection of peripheral blood hematopoietic stem cells  
..... YU Zhengzhi, CHEN Yinchu, YE Wenying, *et al* (398)
- Effects of behavioral therapy plus comprehensive nursing intervention on patients with benign prostatic hyperplasia treated with 1 470 nm laser  
..... ZHOU Huaqin, HU Xiuli, FANG Wenjun, *et al* (402)
- Application of self-made prone pillow in patients with retinal detachment after surgery  
..... XU Jin, XU Yanqun, WANG Chunhong, *et al* (406)

目 次

基础医学

- 免疫佐剂 MF59 稳定性的优化及其局部免疫调节效果比较····· 凤羽龄 郭 伟 湛孝东等(307)
- 博舒替尼对缺氧损伤血管内皮细胞迁移能力的影响 ····· 马梦尧 张 冉 钟文华等(311)
- 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>通过 lncRNA-uc. 412 抑制 TGF-β1 诱导的系膜细胞增殖的机制研究  
····· 安梦如 黄 婵 王 锦等(315)
- 己酮可可碱对神经病理性疼痛大鼠前扣带回皮质内 BRD4 表达的影响  
····· 薛婷婷 郑昌健 陈永权 (319)

临床医学

- 层粘连蛋白及受体、IV 型胶原在肺癌组织中的表达与肺癌的关系····· 王玉玲 张 杰 (324)
- 头颈部肿瘤放疗口腔剂量与放射性口腔黏膜炎的临床分析 ····· 薛良军 冯 艳 胡雅丽等(328)
- 安罗替尼治疗晚期肺癌效果及安全性分析 ····· 施秀华 陶香香 栗家平等(332)
- 清凉止血灌肠方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的回溯性分析 ··· 张 薇 徐婧熙 唐喜玉等(336)
- 载脂蛋白 A-1、D-二聚体对转移性胃肠道癌临床预后的预测价值 ··· 杨 静 周 虹 杨 航等(340)
- 中医汤药联合针灸治疗突发性耳聋伴耳鸣眩晕的疗效观察 ····· 张志鹏 林 飞 宋卫东等(344)
- 血脂康胶囊联合利拉鲁肽对糖尿病性脂肪肝患者血清脂联素、氧化应激水平的影响及机制  
····· 叶云辉 王婷婷 凌 明等(348)
- D-二聚体和 FDP 在妇科盆腔肿瘤术后继发深静脉血栓的诊治意义  
····· 陈学勤 倪观太 奚旭霞等(352)
- 股骨粗隆间骨折患者围手术期隐匿性失血的相关因素分析 ····· 孔志阳 薛双桃 王志刚 (355)
- 经皮椎间孔镜 BEIS 技术对老年腰椎间盘突出症患者应激反应及神经功能恢复的影响  
····· 钟如意 裴付来 黄昌佳等(358)
- BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变和 TERT 启动子突变与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的关系  
····· 任俊玲 陈 斌 程伟波 (362)
- 不同手术时机腹腔镜胆囊切除术治疗 Grade II 急性结石性胆囊炎的临床疗效比较  
····· 付明凤 刘志刚 孙礼侠等(365)
- 孕早期鸢尾素水平与孕妇糖脂代谢和妊娠期糖尿病风险的分析 ··· 吴 棣 刘子宸 高 妍等(369)
- 接受新辅助放化疗的中低位直肠癌患者行保留左结肠动脉手术的临床研究  
····· 陶 俊 束宽山 王贵和 (372)

口腔医学

- 面动脉穿支皮瓣修复口腔癌术后软组织缺损的临床研究 ····· 陈 亮 陶德韬 郭 平等(375)

麻醉医学

- 超声引导下甲状舌骨膜阻滞在老年患者气管插管中的临床应用 ··· 鲁美静 何 艳 汪 懿等(378)
- 不同容量局麻药骶管阻滞对学龄前儿童视神经鞘直径的影响 ····· 孙盈盈 刘俊霞 蔡玉柱等(382)

影像医学

高频超声联合 CT 增强对甲状腺癌的诊断价值 ..... 朱林丽 洪 云 朱向明 (386)

医学教育研究

《医学影像学》线上线下混合教学模式的应用 ..... 李周丽 陈基明 陈方满等(389)

智慧课堂在《数据结构与算法》教学中的应用研究 ..... 张 浩 余 亮 杨 利等(392)

护理学

早期微生态肠内营养支持在食管癌术后患者快速康复中的应用 ... 王玉宇 蒋春霞 李 丽等(395)

集束化策略对外周血造血干细胞的采集效果 ..... 余正芝 陈寅初 叶文英等(398)

行为治疗结合综合护理对 1 470 nm 激光治疗前列腺增生患者的效果  
..... 周华琴 胡秀丽 方文俊等(402)

自制俯卧位趴枕在视网膜脱离术后患者中的应用体会 ..... 徐 进 许艳群 王春红等(406)

[期刊基本参数]CN34-1068/R \* 1974 \* b \* A4 \* 102 \* zh \* P \* ¥15.00 \* 1 000 \* 28 \* 2021-08 \* n

本期执行编委 廖圣宝 储照虎 金孝岷

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 4 期(总 195 期)

2021 年 8 月出版

主管单位 安徽省教育厅

主办单位 皖南医学院

主 编 廖圣宝

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 徐咏军

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2021, Vol. 40, No. 4(Sum No. 195)

Aug 2021

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

Sponsor Wannan Medical College

Editor in Chief LIAO Shengbao

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 XU Yongjun

# 免疫佐剂 MF59 稳定性的优化及其局部免疫调节效果比较

凤羽龄<sup>1</sup>, 郭伟<sup>1</sup>, 湛孝东<sup>1</sup>, 周萍萍<sup>1</sup>, 姜玉新<sup>2</sup>, 唐小牛<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院 基础医学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 嘉兴学院 医学院, 浙江 嘉兴 314001)

**【摘要】目的:**观察不同匀浆速度下制备的佐剂 MF59 的物理学性状并比较其免疫调节效果。**方法:**将角鲨烯、司盘 85、Tween-80 按一定比例溶于柠檬酸缓冲液, 分别经 5 000、10 000、15 000、20 000 和 25 000 r/min 的转速搅拌及超声乳化, 显微镜下观察乳化剂颗粒大小及稳定性。将上述 MF59 乳化剂与卵清蛋白水溶液进行混合, 分别在 BALB/c 小鼠左、右后肢腋股沟进行皮下免疫, 采用 ELISA 检测总 IgE 抗体、IFN- $\gamma$ 、IL-4 含量。同样方法注射 MF59 于小鼠右后肢, 同时设 PBS 组, 注射等量的 PBS, HE 染色观察巨噬细胞募集情况。**结果:**5 000、10 000、15 000、20 000 和 25 000r/min 及超声乳化制备的 MF59 颗粒直径分别约为 $<16.5$ 、 $<10.2$ 、 $<5.6$ 、 $<1.3$ 、 $<0.5$  和  $<0.38 \mu\text{m}$ , 静置 24 h 后外观均无改变; 静置 30 d 后, 5 000、10 000r/min 条件下制备的 MF59 底层出现明显澄清现象, 但未出现分层。25 000r/min 组和超声乳化组 IgE 抗体高于其他组 ( $P<0.01$ )。15 000r/min 组 IFN- $\gamma$  水平均高于其他组 ( $P<0.05$ ); 超声乳化组 IL-4 表达水平最高 ( $P<0.05$ )。PBS 组、5 000 r/min 组及 10 000 r/min 组的组织切片中均未观察到巨噬细胞; 15 000 ~ 25 000r/min 组和超声乳化组仅在皮下组织切片中观察到巨噬细胞, 且超声乳化组 [ $16.10 \pm 5.30$ ] 个/视野] 多于其他 3 组 ( $P<0.01$ )。**结论:**MF59 颗粒越小稳定性越高; 5 000 ~ 15 000r/min 制备的 MF59 易诱导 Th1 型免疫应答,  $>20 000$ r/min 和超声乳化制备的 MF59 易诱导 Th2 型免疫应答, 且募集巨噬细胞的能力优于前者。

**【关键词】**佐剂; MF59; 物理学性状; 免疫调节

**【中图分类号】**R 392.12 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.001

## Optimizing the stability of immunological adjuvant MF59 and observing its local immunomodulation effects

FENG Yuling, GUO Wei, ZHAN Xiaodong, ZHOU Pingping, JIANG Yuxin, TANG Xiaoniu

School of Basic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

**【Abstract】Objective:** To observe the physical property of immunological adjuvant MF59 preparation under different speed of homogenate and the immunomodulation effects of MF59. **Methods:** Squalene, Span 85 and Tween 80 were dissolved in citric acid buffer according to certain ratio, and homogenized or emulsified at 5 000, 10 000, 15 000, 20 000, and 25 000 r/min, respectively, and then the particle sizes and stability of the emulsifier were microscopically observed. The above-mentioned MF59 emulsifier and ovalbumin (OVA) solution were further mixed, and used to immunize BALB/c mice via subcutaneous injection at the groin of double sides. ELISA was used to measure the content of total IgE, IFN- $\gamma$  and IL-4. Single MF59 was injected into the right hind limb of mice, and PBS group was established and treated with equivalent amount of PBS. The subcutaneous connective tissue at the injection site was stained with HE to observe the recruitment of macrophages. **Results:** The diameter of the particle size homogenized or ultrasonically emulsified under 5 000, 10 000, 15 000, 20 000 or 25 000 r/min was under 16.5, 10.2, 5.6, 1.3, 0.5 and 0.38  $\mu\text{m}$ , respectively. There was no change in appearance of MF59 after standing 24 h, yet the underlying MF59 prepared with 5 000 or 10 000 r/min was clarified apparently after standing for 30 days, without occurrence of stratification. IgE level was higher in 25 000 r/min treatment group and ultrasonic emulsification than in other groups ( $P<0.01$ ), and IFN- $\gamma$  expression in 15 000 r/min group was higher than that of other groups ( $P<0.05$ ). The highest IL-4 content was seen in phacoemulsification group ( $P<0.05$ ). Macrophage recruitment was not observed in groups of PBS, and 5 000 r/min or 10 000 r/min treatment, yet only found in the subcutaneous tissues treated between 15 000 and 25 000 r/min and ultrasonic emulsification, and the field number in group ultrasonic emulsification ( $16.10 \pm 5.30$ ) was greater than that in other three groups ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** The smaller the particle of MF59 is, the higher the stability will be. MF59 homogenized at between

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81172790, 81671586); 安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0263, KJ2019A0403); 皖南医学院校级重点科研项目(WK2019Z06)

**收稿日期:**2020-12-05

**作者简介:**凤羽龄(1995-), 女, 2018 级硕士研究生, (电话)13625535071, (电子信箱)765814838@qq.com;

唐小牛, 男, 教授, 硕士生导师, (电子信箱)txniu@163.com, 通信作者;

姜玉新, 男, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱)jiangyx@wnmc.edu.cn, 通信作者。

5 000r/min and 15 000r/min can easily induce Th1 response, and preparation of MF59 over 20 000r/min homogenization or emulsification can well induce Th2 response, and lead to better macrophage recruitment than the former.

**[Key words]** adjuvant; MF59; physical property; macrophage

MF59 是一种由角鲨烯、司盘 85、Tween 80 和柠檬酸缓冲液按一定比例乳化而成的水包油乳化剂,颗粒直径约为 160 nm,安全无毒且可完全降解<sup>[1]</sup>,是目前欧盟批准用于人体的佐剂,已广泛应用于流感、乙肝、结核病、疱疹病毒疫苗及肿瘤疫苗的制备<sup>[2]</sup>。

与传统佐剂(如氢氧化铝等)相比, MF59 偏向于更加温和的方式增强免疫应答<sup>[3]</sup>,即 Th1/Th2 免疫应答的相对平衡。研究表明,单独应用 MF59 为佐剂可诱导 Th2 方向偏移的免疫应答<sup>[4-5]</sup>,但和 Toll 样受体激动剂(如 CpG)配伍使用,可诱导 Th1 方向偏移的免疫应答<sup>[6]</sup>,单独应用 MF59 佐剂,也可诱导 Th1 方向偏移的免疫应答<sup>[7-8]</sup>,相同的佐剂为何会产生不同的免疫应答类型,影响免疫应答类型的主要因素是什么,有关此类问题的研究鲜有报道。本研究发现,不同匀浆速度下制备出的 MF59 的物理性状及其局部免疫调节效果均存在差异,现将结果报道如下,旨在为提高 MF59 的免疫学应用效果提供理论支持。

## 1 材料与方 法

1.1 实验动物 雌性 BALB/c 小鼠,7 周龄,购于扬州大学比较医学中心。

1.2 材料 IgE、IFN- $\gamma$ 、IL-4 ELISA 试剂盒购于 Cloud-clone 公司;角鲨烯、司盘 85、Tween 80、卵清蛋白(OVA)和台盼蓝均购于 SIGMA 公司;其他试剂均为国产分析纯。XHF-D 型高速匀浆机及 JY92-II DN 型超声乳化仪购自宁波新芝生物有限公司,ELx800 型酶标仪购自美国伯爵公司,22R 型台式高速冷冻离心机购自美国 Beckman Coulter 公司。

1.3 佐剂 MF59 的制备 按如下体积比配制 MF59:角鲨烯(4.3%)、司盘 85(0.5%)、Tween 80(0.5%)、10 nmol/L 柠檬酸缓冲液(94.7%),并均分为 6 份。分别经不同转速的高速匀浆机(5 000 r/min、10 000 r/min、15 000 r/min、20 000 r/min、25 000 r/min)搅拌 30 min 及超声乳化(2 000W 功率,5s 工作,5s 间隔)30 min;上述操作均在无菌、冰浴中进行。操作完成后离心(6 000 r/min,5 min),置显微镜下观察, Motic 图像分析软件拍照并测量 MF59 颗粒大小,之后静置于 4℃ 冰箱,观察其稳定性。

1.4 注射液的配制 检测 MF59 佐剂对抗体及细胞因子影响使用的注射液:MF59 乳化剂与 100  $\mu$ g/mL 的卵清蛋白水溶液按 1:1 体积比进行混合;检测巨噬细胞募集情况使用的注射液:上述注射液中加入台盼蓝,充分混匀,配成台盼蓝浓度为 0.04 g/mL 的混合液。

1.5 注射部位 IgE 抗体、IFN- $\gamma$ 、IL-4 含量检测 60 只小鼠随机分成 6 组( $n=10$ ),即 5 000 r/min 组、10 000 r/min 组、15 000 r/min 组、20 000 r/min 组、25 000 r/min 组和超声乳化组;将各 MF59 分别在相应组小鼠左、右后肢腹股沟行皮下免疫,每鼠 200  $\mu$ L;注射后第 3 天处死小鼠并取注射部位皮肤及肌肉组织,清洗去血,匀浆后 7 000 r/min 离心 5min,取上清,ELISA 法检测注射部位附近皮肤及肌肉组织总 IgE 抗体、IFN- $\gamma$  及 IL-4 含量,操作按试剂盒说明书步骤进行。

1.6 注射部位巨噬细胞招募 30 只小鼠随机分成 6 组( $n=5$ ),将各 MF59 分别注射相应组小鼠右后肢,皮下免疫(含 10  $\mu$ g OVA 和 0.4% 的台盼蓝),每鼠 100  $\mu$ L;同时设 PBS 组( $n=5$ ),同样的注射方式和部位,用 100  $\mu$ L PBS 代替,注射后第 3 天取注射部位皮肤及肌肉组织,参考相关文献<sup>[9]</sup>,制备组织切片,观察巨噬细胞局部募集情况,并在各组织层次中随机挑选 5 张切片,每张切片随机选取 2 个视野,计数并比较各组之间的差异。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用  $q$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同条件下制备的 MF59 物理学性状稳定性 经不同转速的高速匀浆机处理后的 MF59,离心均未出现分层现象;显微镜下观察见不同转速(5 000、10 000、15 000、20 000、25 000 r/min)匀浆及超声乳化制备的 MF59 颗粒的直径分别为: $<16.5$ 、 $<10.2$ 、 $<5.6$ 、 $<1.3$ 、 $<0.5$  和  $<0.38$   $\mu$ m;经高速匀浆机处理后的 MF59 颗粒均匀度以 25 000 r/min 组为最佳,但略差于超声乳化(图 1);静置 24 h 后各组 MF59 外观无改变,静置 30 d 后,5 000 r/min 和 10 000 r/min 条件下制备的 MF59 的底层出现明显的澄清现

象,但未出现分层,其他条件下制备的 MF59 的外观无明显改变(图 1)。



1~6 分别为超声乳化、5 000 r/min、10 000 r/min、15 000 r/min、20 000 r/min、25 000 r/min 条件下制备的 MF59。

图 1 不同条件下制备 MF59 的稳定性比较

2.2 不同匀浆速度条件下制备 MF59 对注射部位 IgE、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平的影响 结果显示,超声乳化组及 25 000 r/min 组 IgE 抗体水平表达均高于 5 000 ~ 20 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),20 000 r/min 组 IgE 抗体水平表达均高于 5 000 ~ 15 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),其他组间 IgE 抗体水平表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。10 000 r/min 组 IFN- $\gamma$  水平表达均高于超声乳化组、5 000 r/min 组、15 000 ~ 25 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),5 000 r/min 组及 15 000 r/min 组 IFN- $\gamma$  水平表达均高于超声乳化组、20 000 r/min 组及 25 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),其他组间 IFN- $\gamma$  水平表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。超声乳化组 IL-4 水平表达均高于 5 000 ~ 25 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),25 000 r/min 组 IL-4 水平表达均高于 5 000 ~ 20 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),20 000 r/min 组 IL-4 水平表达均高于 5 000 ~ 15 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),15 000 r/min 组 IL-4 水平表达高于 10 000 r/min 组( $P < 0.05$ ),其他组间 IL-4 水平表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

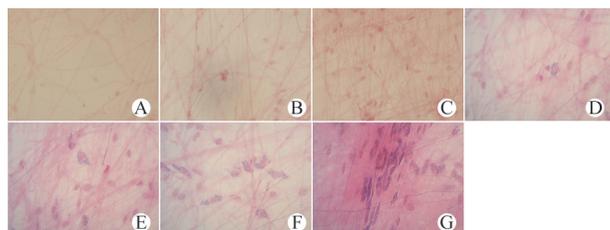
表 1 不同条件下制备 MF59 对注射部位 IgE、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平的影响

组别	n	IgE/(ng/mL)	IFN- $\gamma$ /(pg/mL)	IL-4/(pg/mL)
超声乳化组	10	26.50 $\pm$ 5.98 <sup>a</sup>	71.38 $\pm$ 19.94 <sup>a</sup>	195.68 $\pm$ 16.20 <sup>a</sup>
5 000 r/min 组	10	5.81 $\pm$ 1.95 <sup>c</sup>	158.53 $\pm$ 41.62 <sup>b</sup>	68.04 $\pm$ 13.51 <sup>de</sup>
10 000 r/min 组	10	8.87 $\pm$ 3.01 <sup>c</sup>	227.82 $\pm$ 54.21 <sup>c</sup>	55.92 $\pm$ 12.67 <sup>e</sup>
15 000 r/min 组	10	8.67 $\pm$ 2.37 <sup>c</sup>	152.04 $\pm$ 29.21 <sup>b</sup>	73.79 $\pm$ 10.36 <sup>d</sup>
20 000 r/min 组	10	16.89 $\pm$ 4.70 <sup>b</sup>	99.70 $\pm$ 12.09 <sup>a</sup>	98.13 $\pm$ 14.39 <sup>c</sup>
25 000 r/min 组	10	25.87 $\pm$ 6.21 <sup>a</sup>	86.49 $\pm$ 15.78 <sup>a</sup>	167.20 $\pm$ 17.47 <sup>b</sup>
F		43.377	32.428	164.065
P		0.000	0.000	0.000

注:字母不同表示  $P < 0.05$ 。

2.3 不同匀浆速度条件下制备的 MF59 对注射部位巨噬细胞募集的影响 病理切片观察结果显示,PBS 组、5 000 r/min 组及 10 000 r/min 组的皮肤、

皮下及肌肉组织中均未观察到巨噬细胞。15 000、20 000、25 000 r/min 组和超声乳化组仅在皮下组织切片中观察到巨噬细胞,而皮肤及肌肉组织切片中未观察到(见图 2)。其中单个视野中的巨噬细胞数量 25 000 r/min 组[(7.20 $\pm$ 2.53)个/视野]高于 20 000 r/min 组[(4.00 $\pm$ 1.76)个/视野]及 15 000 r/min 组[(1.50 $\pm$ 1.08)个/视野]( $P < 0.05$ ),但均低于超声乳化组单个视野中的巨噬细胞数量[(16.10 $\pm$ 5.30)个/视野]( $P < 0.05$ )。



A. PBS 组;B. 5 000 r/min 组;C. 10 000 r/min 组;D. 15 000 r/min 组;E. 20 000 r/min 组;F. 25 000 r/min 组;G. 超声乳化组。n = 5, F = 20.976, P = 0.000。

图 2 不同条件下制备的 MF59 对注射部位巨噬细胞募集的影响

### 3 讨论

MF59 通常采用超声乳化的方法制备<sup>[10]</sup>,本研究发现在单位时间内不同功率的超声乳化制备的 MF59 颗粒大小无显著差异,不同转速匀浆的方法可生成不同的颗粒大小,而分子的理化性质是影响免疫应答的因素之一<sup>[11]</sup>,为验证不同颗粒大小的 MF59 对其免疫学效应影响,我们检测了 Th1、Th2 细胞分泌的主要细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-4 含量。动物实验结果表明,5 000 ~ 15 000 r/min 制备的 MF59 颗粒较大,在局部可减少 IgE 抗体及 IL-4 的生成,而 IFN- $\gamma$  的分泌则增多,说明大颗粒的 MF59 易诱导 Th1 方向的免疫应答,而 >20 000 r/min 及超声乳化制备的小颗粒 MF59 则易诱导 Th2 方向的免疫应答。因此我们推测,MF59 颗粒的大小是影响 Th1/Th2 免疫应答偏移的因素之一。产生此结果可能的原因是:MF59 能有效摄取抗原并转运至引流区淋巴结<sup>[12]</sup>,大颗粒的 MF59 表面积及表面张力较小颗粒的 MF59 大,可摄取较多的卵清蛋白至淋巴结,从而减少抗原在外周血中的浓度,减少其产生过敏反应的概率及 IgE 抗体含量,即大颗粒 MF59 不易诱导 Th2 型免疫应答。同时值得注意的是,5 000 r/min 和 10 000 r/min 条件下制备的大颗粒的 MF59 稳定性欠佳,因此在研究时应现配现用。

有研究发现,MF59 发挥免疫学活性的关键机

制有:①MF59 在注射局部具备瞬时免疫活性,可诱导形成免疫活性环境<sup>[5,13]</sup>。②诱导内源性 ATP 瞬时释放,并在注射局部迅速募集巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、抗原提呈细胞、树突状细胞等免疫细胞<sup>[12]</sup>。③作用于巨噬细胞和粒细胞,促进趋化因子的分泌,促进免疫细胞迁移到注射局部;同时利于抗原提呈细胞摄取抗原,并输送至引流区淋巴结,启动获得性免疫应答<sup>[13]</sup>等。本研究在检测不同匀浆速度下制备的 MF59 在注射局部募集巨噬细胞的能力时,PBS 组、5 000 r/min 组及 10 000 r/min 组的各组织切片中均未观察到巨噬细胞,可能由于检测技术的局限性,并不代表上述 3 组完全没有募集巨噬细胞的能力;15 000 ~ 25 000 r/min 组和超声乳化组仅在皮下组织切片中观察到巨噬细胞,且募集巨噬细胞的能力随着颗粒直径的减小而增加,其中超声乳化组募集巨噬细胞数量最多,说明颗粒大小影响其招募巨噬细胞的能力。造成此结果可能的原因是:小颗粒的 MF59 在皮下吸收、转运及扩散的能力强于大颗粒,增大扩散面积的同时增加了被巨噬细胞捕捉到的机会。有研究发现<sup>[14]</sup>,应用 MF59 为佐剂进行皮下免疫,注射后 24 h 利用流式细胞术检测到注射部位肌肉组织中巨噬细胞含量显著增高;而本研究中未检测到,这可能是检测技术的灵敏度不同造成的。

综上所述,本研究发现不同匀浆速度下制备的 MF59 可能会改变 Th1/Th2 免疫应答偏移,总体上呈现较低转速匀浆制备的大颗粒 MF59 易于诱导 Th1 免疫应答偏移,而高转速匀浆或超声乳化制备的小颗粒 MF59 易于诱导 Th2 免疫应答偏移,但大颗粒的 MF59 募集巨噬细胞的能力弱于小颗粒且稳定性欠佳。因此,我们在实验研究中,可根据不同疫苗免疫保护的具体需要,使用不同颗粒大小的 MF59 为佐剂,实现定向诱导 Th1/Th2 免疫应答的偏移,从而加强疫苗免疫保护效果。

## 【参考文献】

- [1] O'HAGAN D, OTT G, GREGORIO E, *et al.* The mechanism of action of MF59-an innately attractive adjuvant formulation[J]. *Vaccine*, 2012, 30(29):4341-4348.
- [2] PELLEGRINI M, NICOLAY U, LINDERT K, *et al.* MF59-adjuvan-

- ted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database [J]. *Vaccine*, 2009, 27(49):6959-6965.
- [3] VAJDY M, SELBY M, MEDINA-SELBY A, *et al.* Hepatitis C virus polyprotein vaccine formulations capable of inducing broad antibody and cellular immune responses [J]. *J Gen Virol*, 2006, 87(8):2253-2262.
- [4] VALENSI J, CARLSON J, VAN G. Systemic cytokine profiles in BALB/c mice immunized with trivalent influenza vaccine containing MF59 oil emulsion and other advanced adjuvants [J]. *J Immunol*, 1994, 153(9):4029-4039.
- [5] CAPRONI E, TRITTO E, CORTESE M, *et al.* MF59 and Pam3CSK4 boost adaptive responses to influenza subunit vaccine through an IFN type I-independent mechanism of action [J]. *J Immunol*, 2012, 188(7):3088-3098.
- [6] WACK A, BAUDNER B, HILBERT A, *et al.* Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice [J]. *Vaccine*, 2008, 26(4):552-561.
- [7] HEINEMANN L, WOODFIELD L, AMER M, *et al.* Effective induction of type 1 helper IgG2a and cytotoxic T-cell responses in mice following immunization with human papillomavirus type 16 E2 in MF59 [J]. *Viral Immunol*, 2008, 21(2):225-233.
- [8] GALLI G, MEDINI D, BORGOGNI E, *et al.* Adjuvanted H5N1 vaccine induces early CD4<sup>+</sup> T cell response that predicts long-term persistence of protective antibody levels [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10):3877-3882.
- [9] 方丽华. 不同方法制作疏松结缔组织铺片的比较观察 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2002, 38(1):90-91.
- [10] 张春青, 黄香玉, 邵进士, 等. 复合佐剂 MF59/hBCG 对结合病蛋白疫苗免疫原性的影响 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 34(3):241-246.
- [11] 金伯泉, 熊思东. *医学免疫学* [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009:27-29.
- [12] CALABRO S, TORTOLI M, BAUDNER B, *et al.* Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes [J]. *Vaccine*, 2011, 29(9):1812-1823.
- [13] VONO M, TACCONE M, CACCIN P, *et al.* The adjuvant MF59 induces ATP release from muscle that potentiates response to vaccination [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(52):21095-21100.
- [14] 宋庆德, 黄香玉, 朱传智, 等. MF59/hBCG 复合佐剂促进巨噬细胞募集和分泌 MCP-1 [J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(8):651-657.

## 博舒替尼对缺氧损伤血管内皮细胞迁移能力的影响

马梦尧,张冉,钟文华,刘云,张艺,吴超,苏欣宇,王林,胡泽波,李曙

(皖南医学院 病理生理学教研室,安徽 芜湖 241002)

**【摘要】目的:**探究博舒替尼对体外人脐静脉血管内皮细胞(HUVECs)缺氧损伤后迁移能力的影响。**方法:**采用含250  $\mu\text{mol/L}$  氯化钴( $\text{CoCl}_2$ )的高糖完全培养基处理HUVECs 24 h用以建立缺氧损伤模型。CCK-8法测定博舒替尼的无细胞毒性浓度。按实验目的分为对照组、 $\text{CoCl}_2$ 缺氧损伤组和博舒替尼(0.1  $\mu\text{mol/L}$ )治疗组。通过Transwell及划痕实验测定不同组细胞迁移率;蛋白免疫印迹法测定SIK2蛋白含量的变化。使用STRING数据库对SIK2及其相关蛋白做蛋白互作(PPI)分析。**结果:**0.1  $\mu\text{mol/L}$ 浓度的博舒替尼可促进缺氧损伤状态下HUVECs的迁移( $P<0.05$ )且降低SIK2的蛋白表达量( $P<0.05$ )。PPI分析结果表明SIK2与血管生成高度相关( $P<0.05$ )。**结论:**博舒替尼(0.1  $\mu\text{mol/L}$ )能提高缺氧状态下血管内皮细胞的存活率、促进细胞迁移能力,并可降低SIK2蛋白表达量。

**【关键词】**博舒替尼;缺氧;人脐静脉血管内皮细胞;迁移能力

**【中图分类号】**R 541.4;R 977.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.002

## Effect of bosutinib on the migration of vascular endothelial cells from hypoxia

MA Mengyao, ZHANG Ran, ZHONG Wenhua, LIU Yun, ZHANG Yi, WU Chao, SU Xinyu, WANG Lin, HU Zebo, LI Shu

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

**【Abstract】Objective:** To explore the effect of bosutinib on the migration ability of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) after hypoxia injury *in vitro*. **Methods:** HUVECs were treated with a complete high-sugar medium containing 250  $\mu\text{mol/L}$  cobalt chloride ( $\text{CoCl}_2$ ) for 24 hours to establish a hypoxic injury model. CCK-8 method was used to determine the non-cytotoxic concentration of bosutinib. According to the experiment goal, HUVECs were divided into normal control group,  $\text{CoCl}_2$  hypoxia injury group and bosutinib treatment group. Cell migration rate of different groups was measured by Transwell test and scratch test, and SIK2 protein content was determined by Western blotting. STRING database was used to do PPI analysis of SIK2 related proteins. **Results:** The 0.1  $\mu\text{mol/L}$  bosutinib promoted the migration of HUVECs under hypoxic injury ( $P<0.05$ ) and reduced the protein expression of SIK2 ( $P<0.05$ ). The results of protein interaction analysis (PPI) indicated that SIK2 was highly correlated with angiogenesis ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Bosutinib in dose of 0.1  $\mu\text{mol/L}$  can improve the survival rate of vascular endothelial cells under hypoxia, promote cell migration and reduce the expression of SIK2 protein.

**【Key words】** bosutinib; hypoxia; human umbilical vein endothelial cells; migration ability

缺血性脑卒中是一种严重损害健康的临床常见疾病<sup>[1]</sup>,血管内皮细胞缺氧是缺血性脑卒中发病的首发事件<sup>[2]</sup>。通过促进缺血区域的血管再生,可有效减少缺血区域血脑屏障的破坏,减轻缺血区组织损伤,延长溶栓疗法的治疗时间窗。

博舒替尼是酪氨酸酶抑制剂中的一种,在临床上常被用来治疗慢性髓性白血病。有研究表明,博舒替尼可以抑制盐诱导激酶2 (salt-inducible kinase

2, SIK2)的表达<sup>[3]</sup>。我们前期的研究表明,SIK2可以抑制血管生成<sup>[4]</sup>。本研究采用博舒替尼作用于 $\text{CoCl}_2$ 诱导的人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)缺氧损伤模型<sup>[5]</sup>,探讨其对HUVEC损伤后迁移能力的影响及可能的作用机制,以期延长缺血性脑卒中的溶栓治疗时间窗提供新的思路和靶点。

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81901105);安徽省高校优秀骨干教师访问研修项目(gxyqYX2020090);国家级大学生创新创业训练计划项目(2019103681004)

**收稿日期:**2020-09-11

**作者简介:**马梦尧(1994-),男,2018级硕士研究生,(电话)19965398010,(电子信箱)2018034@stu.wnmc.edu.cn;

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

## 1 材料与方法

1.1 材料与仪器 HUVECs(南京凯基生物公司); DMEM 高糖的培养基(HyClone, USA); 胎牛血清(CLARK, USA); 磷酸盐缓冲液 PBS(HyClone, USA);  $\text{CoCl}_2$ (sigma, USA); 博舒替尼(Beyotime, China); Transwell Corning 3422(Corning, USA); CCK-8(DOJINDO, China); SIK2 兔多克隆抗体(Thermo, USA);  $\beta$ -actin 鼠多克隆抗体(Beyotime, China); HRP 山羊抗兔抗体(Beyotime, China); 山羊抗鼠抗体(Beyotime, China); 细胞的程序冻存盒(Thermo, USA); 化学发光凝胶成像系统(BIO-RAD, USA); 酶标仪(SpectraMax M2, USA)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将 HUVECs 用含 10% 胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基培养, 放置在  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中, 每隔两天换液, 取对数生长期细胞实验。

1.2.2 建立  $\text{CoCl}_2$  缺氧损伤模型 将 HUVECs 细胞种入 96 孔板( $1 \times 10^4$  个/mL), 24 h 后更换成 100  $\mu\text{L}$  终浓度分别为 350、300、250、200、150、100、50、0  $\mu\text{mol/L}$  的含  $\text{CoCl}_2$  的无血清培养基, 每组设 6 个复孔, 24 h 后加入 10  $\mu\text{L}$  CCK-8, 2 h 后在酶标仪 450 nm 波长(600 nm 波长参比)下测各组光密度(OD)值。取 100  $\mu\text{L}$  250  $\mu\text{mol/L}$   $\text{CoCl}_2$  分别作用于 HUVECs 0、3、6、12、24、48 h, 通过 CCK-8 法进一步筛选最佳时间。

1.2.3 测定细胞培养上清中的乳酸脱氢酶(LDH)含量 将 HUVECs 细胞制成悬液, 用移液枪种入 96 孔板内( $1 \times 10^4$  个/mL), 待细胞长满孔底后弃去培养基, 加入 LDH 释放试剂孵育 1 h 后, 离心取上清并随即进行样品测定。

1.2.4 划痕实验法测定细胞迁移率 6 孔板背面用 Marker 笔做辅助线, 接种 HUVECs 细胞悬液并加入含丝裂原霉素 C( $1 \mu\text{g/mL}$ )铺满孔底后待过夜, 用 200  $\mu\text{L}$  枪头垂直横线划痕。PBS 清洗 3 次, 加入含 2% 胎牛血清的培养基。按对照组、 $\text{CoCl}_2$  缺氧损伤组、博舒替尼治疗组分别以 0、24 h 为时间点取样拍照。随机选取  $40 \times$  视野拍照比较细胞迁移程度, 迁移程度 = (0 h 两侧平均距离 - 24 h 两侧平均距离) / 0 h 两侧平均距离。

1.2.5 Transwell 实验法测定细胞迁移率 实验分为对照组、 $\text{CoCl}_2$  缺氧损伤组、博舒替尼治疗组 3 组。将饥饿处理后的 HUVECs 制成  $1 \times 10^5$  个/mL 浓度的混悬液, 取 200  $\mu\text{L}$  2% FBS 细胞悬液置于 Transwell 上室, 在 Transwell 下室加入 800  $\mu\text{L}$  含有 20% FBS 的 DMEM 高糖完全培养基。待孵育 24 h 后, 镊子去

除小室, 用棉签伸进上室轻轻旋转擦拭, 接着 PBS 清洗, 100% 甲醇固定下室面细胞 30 min, 再用 0.5% 结晶紫染色 20 min, 擦净上室后镜检, 随机选取 5 个  $200 \times$  视野拍照, 比较细胞数量。

### 1.2.6 Western blot 法检测 SIK2 蛋白的相对表达

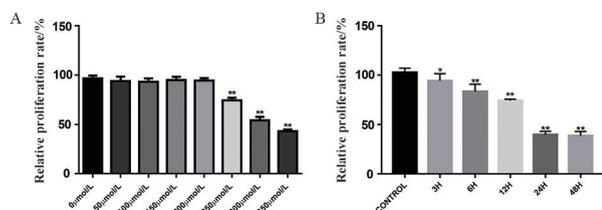
冰上裂解提取 6 孔板中细胞的蛋白, BCA 法测浓度。以每泳道 35  $\mu\text{g}$  蛋白上样, 通过电泳分离蛋白后, 将蛋白转移到 NC 膜上, 再封闭 80 min, 洗净, 一抗过夜。次日待体系温度恢复室温后回收一抗, TBST 每次 5 min 洗涤 3 次, 加入 1:1 000 二抗孵育 2 h, 再次用 TBST 每次 5 min 洗涤 3 次, ECL 试剂盒曝光显色。采用 Image J 对蛋白条带进行分析。

1.2.7 蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)分析 SIK2 相关蛋白 使用 STRING 数据库(<https://string-db.org>)找到 SIK2 及其上下游蛋白, 通过京都基因和基因组百科全书比较相关蛋白通路并进行富集分析。

1.3 统计方法 采用统计软件 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, 采用  $t$  检验进行两组间比较; 采用单因素方差分析进行多组间比较, 多组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1  $\text{CoCl}_2$  的有效作用浓度与作用时间 CCK-8 结果表明, 低浓度的  $\text{CoCl}_2$  (250  $\mu\text{mol/L}$  以下) 不影响 HUVECs 的增殖 ( $P > 0.05$ ); 当  $\text{CoCl}_2$  的浓度达到 250  $\mu\text{mol/L}$  时, 细胞增殖率 ( $0.743 0 \pm 0.028 1$ ) 与对照组 ( $0.968 1 \pm 0.027 6$ ) 相比开始出现抑制 ( $P < 0.05$ ); 时间梯度实验结果表明, 当  $\text{CoCl}_2$  作用时间延长到 24 h 时, 抑制效果 ( $0.396 3 \pm 0.036 1$ ) 最为明显 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

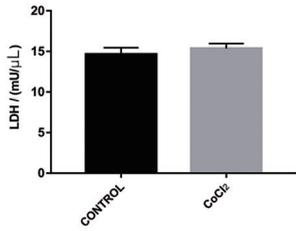


A. 不同浓度  $\text{CoCl}_2$  分别处理 24 h ( $n=6$ ,  $F=252.313$ ,  $P=0.000$ ; vs. 对照组,  $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$ ); B. 不同时间 250  $\mu\text{mol/L}$   $\text{CoCl}_2$  处理 ( $n=6$ ,  $F=169.661$ ,  $P=0.000$ ; vs. 对照组,  $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$ )。

图 1 CCK-8 测定  $\text{CoCl}_2$  最佳作用时间及浓度

2.2  $\text{CoCl}_2$  对内皮细胞凋亡的影响 LDH 结果表明, 对照组 [ $(14.638 9 \pm 0.820 8)$  mU/ $\mu\text{L}$ ] 和  $\text{CoCl}_2$  缺氧损伤组 [ $(15.362 1 \pm 0.613 8)$  mU/ $\mu\text{L}$ ] 的 LDH

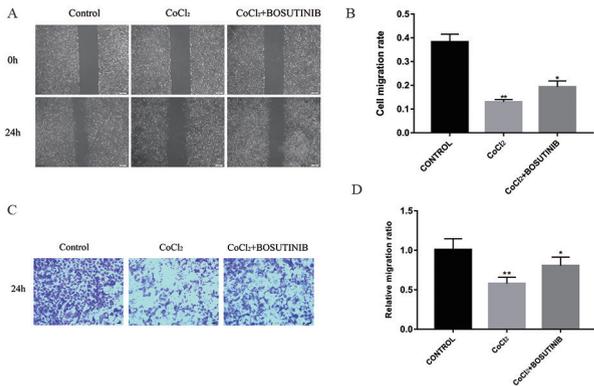
含量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),细胞未出现大量凋亡、坏死。见图2。



LDH 含量( $n=6, t=1.728, P=0.115$ )。

图2 CoCl<sub>2</sub>对内皮细胞凋亡的影响

2.3 博舒替尼对细胞迁移能力的影响 划痕实验结果显示,与对照组( $38.47 \pm 2.81$ )%相比 CoCl<sub>2</sub>缺氧损伤组迁移率( $13.10 \pm 1.11$ )%下降( $P<0.05$ );联用博舒替尼治疗组( $19.37 \pm 2.14$ )%与 CoCl<sub>2</sub>缺氧损伤组相比迁移率有所升高( $P<0.05$ );Transwell 的结果表明,各组穿孔细胞数差异明显。取 CoCl<sub>2</sub>缺氧损伤组、联用博舒替尼治疗组同对照组穿孔细胞数目的比值并进行统计,CoCl<sub>2</sub>缺氧损伤组迁移率( $57.87 \pm 8.20$ )%下降( $P<0.05$ ),联用博舒替尼治疗组迁移率( $80.64 \pm 10.81$ )%有所升高( $P<0.05$ )。见图3。



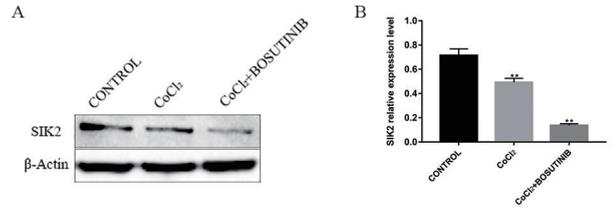
A. 划痕实验;B. 划痕实验细胞迁移率( $n=3, F=114.269, P=0.000$ ; vs. 对照组,  $**P<0.01$ ; vs. 博舒替尼组,  $*P<0.05$ );C. Transwell 实验;D. Transwell 实验细胞迁移率( $n=3, F=18.550, P=0.000$ ; vs. 对照组,  $**P<0.01$ ; vs. 博舒替尼组,  $*P<0.05$ )。标尺=50  $\mu\text{m}$ 。

图3 博舒替尼对 CoCl<sub>2</sub>诱导 HUVECs 缺氧损伤后迁移的影响

2.4 博舒替尼对 SIK2 蛋白表达的影响 各组细胞 SIK2 蛋白表达及水平检测如下。与 CoCl<sub>2</sub>损伤组相比,博舒替尼治疗组 SIK2 蛋白表达下降( $P<0.05$ )。见图4。

2.5 SIK2 相关蛋白 PPI 及 KEGG 分析 在 STRING 数据库 (<https://string-db.org>) 中找出与之相关的蛋白 (CRTC、CREB、HIF-1、COX-2、TGF、ANG、PDGF、AKT、PI3K、MAPK、FAK、MEK、PKC、

ERK、FAK、mTOR、PLC、P38) 同 SIK2 之间的互作关系,见图5。富集分析上述蛋白,结果匹配 106 条 KEGG 通路,取显著的前 10 条通路,见表1。



A. Western blot 检测结果;B. SIK2 在各组中蛋白的表达( $n=3, F=114.269, P=0.000$ ; vs. CoCl<sub>2</sub>缺氧损伤组,  $**P<0.01$ )。

图4 Western blot 检测 SIK2 蛋白的表达

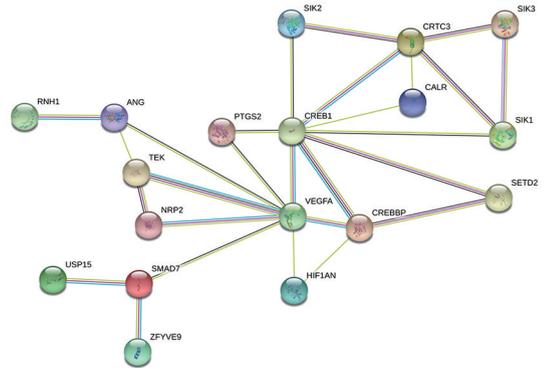


图5 SIK2 相关蛋白相互作用网络分析

表1 KEGG 途径富集分析

Term ID	Term description	Observed gene count	P
hsa04922	Glucagon signaling pathway	4 100	0.000 18
hsa05167	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection	4 183	0.000 94
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	398	0.001 8
hsa04350	TGF-beta signaling pathway	383	0.001 8
hsa05166	HTLV-I infection	4 250	0.001 8
hsa05165	Human papillomavirus infection	4 317	0.002 6
hsa05206	MicroRNAs in cancer	3 149	0.004 2
hsa04370	VEGF signaling pathway	259	0.015 0
hsa04612	Antigen processing and presentation	266	0.016 6
hsa05211	Renal cell carcinoma	268	0.016 6

### 3 讨论

博舒替尼是酪氨酸酶抑制剂中的一种<sup>[6]</sup>,常用来治疗正处于慢性、加速期或急变期(既往治疗无效)的慢性髓性白血病患者。有研究表明,博舒替尼可以抑制小鼠体内 SIK2 的表达<sup>[3]</sup>。SIK2 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶<sup>[7]</sup>,隶属于 AMP 活化蛋白激酶家族。对 SIK2 最初的研究集中在糖脂代谢、肿瘤预后、细胞周期调控、黑色素合成等方面<sup>[8-14]</sup>。最近的研究表明,SIK2 在缺血性脑卒中的发病中也具有

重要作用,其可以维持神经元中 cAMP 调控的转录共激活因子 1(CREB-regulated transcription coactivator-1, CRTC1)的磷酸化及游离状态,避免 CRTC1 进入胞核与环磷腺苷效应元件结合蛋白(CRE response element-binding protein, CREB)相结合发挥作用。脑缺血损伤发生后,大量 SIK2 降解并解除对 CRTC1 的抑制,继而导致神经元存活率明显增加<sup>[7]</sup>。我们的前期研究表明,在缺血再灌注损伤中 SIK2 可通过促血管生成的方式来减轻机体损伤<sup>[4]</sup>。这些结果提示 SIK2 可能不仅通过维持 CRTC1 的磷酸化来保护神经元,还可通过促进血管生成来减轻缺血区的损伤,但其发挥作用的具体机制仍然需要探索。

本研究成功建立 HUVECs 缺氧损伤模型,通过 CCK-8 法测定细胞增殖率,筛选 CoCl<sub>2</sub>最佳浓度与作用时间并最终选用 250 μmol/L CoCl<sub>2</sub>作用 24 h 建立模型,该模型能在体外准确模拟脑缺血损伤初期。LDH 在胞浆内广泛存在,细胞发生凋亡时,胞浆内的高浓度 LDH 可以顺浓度梯度渗透入培养液中,因而可测量上清 LDH 来评价损伤情况。通过检测该模型上清液中的 LDH 含量,发现无明显变化,细胞未发生大量死亡,可较准确的判断细胞迁移情况。且 Hoechst 荧光结果也证明了这个结论。将博舒替尼作用于 HUVECs 缺氧损伤模型,结果表明博舒替尼治疗可以有效地改善缺氧 HUVECs 的迁移能力,与 CoCl<sub>2</sub> 缺氧损伤组相比,博舒替尼治疗组降低了 SIK2 蛋白的表达,这表明 SIK2 可能与 HUVECs 迁移能力相关。通过对 SIK2 及相关蛋白作 PPI 及 KEGG 分析,表明 SIK2 可能通过 CREB 调控来实现其迁移能力的抑制作用。

血管生成是缺血性脑卒中预后的重要指标<sup>[15]</sup>。细胞增殖、迁移是血管生成最早的标志之一<sup>[16-17]</sup>,也是血管生成级联反应的早期步骤之一<sup>[18-19]</sup>。本研究结果表明,在 HUVECs 建立的缺氧损伤模型里,博舒替尼有可能通过抑制 SIK2 促进 HUVECs 迁移进而发挥促进血管生成的作用。但是是否通过 SIK2-CRTC1-CREB 这一相互作用链实现进而促进 HUVECs 迁移,这一点还需要进行免疫共沉淀等进一步的试验进行验证,后续我们将进一步扩大对相关蛋白指标的测定,为进一步探究 SIK2 在脑卒中发病中的作用,进而为患者寻找新型早期有效的诊断及预后标志物奠定基础。

## 【参考文献】

[1] 黄梁江,张苏明.急性缺血性卒中血管内治疗的发展历程及展望[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):73-74.

- [2] 陈颖娟,张根生,陶蓉蓉,等.自噬途径参与血管内皮细胞缺氧低糖损伤机制[C]//第十四届中国神经精神药理学学术会议论文集.南京:中国药理学学会,2010.
- [3] MA L, MANAENKO A, OU YB, *et al.* Bosutinib attenuates inflammation via inhibiting salt-inducible kinases in experimental model of intracerebral hemorrhage on mice[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3108-3116.
- [4] 吴超. SIK-2 对脑缺血再灌注损伤的影响及机制研究[D]. 芜湖:皖南医学院,2019.
- [5] 晋明璐,陶陶,邹哲华,等.重组腺病毒缺氧诱导因子-1 $\alpha$  体外靶向性转染大鼠缺氧脑微血管内皮细胞的研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(5): 587-590.
- [6] 郑敏,白秋江,胡跃民.慢性髓性白血病治疗药博舒替尼[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(1): 58-60.
- [7] SASAKI T, TAKEMORI H, YAGITA Y, *et al.* SIK2 is a key regulator for neuronal survival after ischemia via TORC1-CREB[J]. *Neuron*, 2011, 69(1): 106-119.
- [8] HORIKE N, KUMAGAI A, SHIMONO Y, *et al.* Downregulation of SIK2 expression promotes the melanogenic program in mice[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010, 23(6): 809-819.
- [9] DU J, CHEN Q, TAKEMORI H, *et al.* SIK2 can be activated by deprivation of nutrition and it inhibits expression of lipogenic genes in adipocytes[J]. *Obesity*, 2012, 16(3): 531-538.
- [10] HENRIKSSON E, JONES HA, PATEL K, *et al.* The AMPK-related kinase SIK2 is regulated by cAMP via phosphorylation at Ser358 in adipocytes[J]. *Biochemical Journal*, 2012, 444(3): 503-514.
- [11] MURAOKA M, FUKUSHIMA A, VIENGCHAREUN S, *et al.* Involvement of SIK2/TORC2 signaling cascade in the regulation of insulin-induced PGC-1 $\alpha$  and UCP-1 gene expression in brown adipocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(6): 1430-1439.
- [12] WALKINSHAW DR, WEIST R, KIM GW, *et al.* The tumor suppressor kinase LKB1 activates the downstream kinases SIK2 and SIK3 to stimulate nuclear export of class IIa histone deacetylases[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(13): 9345-9362.
- [13] ZHANG MX, WANG H, SUN GP. Tumor-suppressor Fbxw7 targets SIK2 for degradation to interfere with TORC2-AKT signaling in pancreatic cancer[J]. *Cell Biology International*, 2020, 44(9): 1900-1910.
- [14] 王建校,李珊珊,赵珊珊,等.盐诱导激酶 2 的研究进展[J]. *生物物理学报*, 2014, 30(2): 93-100.
- [15] 沈静综述,刘芳审校.硫化氢对血管新生和伤口愈合的作用[J]. *复旦学报(医学版)*, 2013, 40(2): 239-241.
- [16] 姚牧笛,孙婷婷,蒋沁.血管内皮细胞在视网膜出芽式血管生成中的作用及其调控机制[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(2): 251-254.
- [17] 杜仲,刘嘉靓,郑家伟,等. EGFL7 在血管生成调控中的研究进展[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(4): 377-381.
- [18] 袁娜,张娟,杨丹,李彦林,韩睿. SDF-1 促进糖尿病溃疡创面血管新生[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(3): 315-318.
- [19] 徐惠娟,杨正林.抗血管内皮生长因子药物治疗渗出型老年性黄斑变性的局限性研究现状[J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(2): 156-161.

# 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 通过 lncRNA-uc. 412 抑制 TGF-β1 诱导的系膜细胞增殖的机制研究

安梦如,黄 婵,王 锦,王银妃,盛晓静,张爱青,甘卫华,殷 勤

(南京医科大学第二附属医院 儿科,江苏 南京 210003)

**【摘要】目的:**研究 1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub>[1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]通过长链非编码 RNA uc. 412(lncRNA-uc. 412)抑制转化生长因子 β1(TGF-β1)诱导的大鼠系膜细胞增殖的可能机制。**方法:**用 TGF-β1、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、SIS3 分别干预系膜细胞,用 lncRNA-uc. 412 过表达慢病毒转染系膜细胞,MTT 法、流式细胞术检测系膜细胞增殖率,RT-PCR 法检测 ki67、p27、PCNA 及 lncRNA-uc. 412 的表达,Western blot 检测 smad3 及 p-smad3 的表达。**结果:**①与 TGF-β1 组相比,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>+TGF-β1 干预后的 ki67、PCNA、lncRNA-uc. 412 的表达下调,p27 的表达上调( $P<0.01$ ),细胞增殖率下降( $P<0.01$ );②TGF-β1+SIS3 组 p-smad3 蛋白表达、lncRNA-uc. 412 的表达量较 TGF-β1 组下降( $P<0.01$ );③与过表达 lncRNA-uc. 412 组比较,过表达 lncRNA-uc. 412+1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>组的 ki67、PCNA 的表达下调,p27 的表达上调( $P<0.01$ )。**结论:**1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可抑制 TGF-β1 诱导的大鼠系膜细胞增殖,其机制可能与 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>阻滞细胞周期及下调 lncRNA-uc. 412 的表达水平有关。

**【关键词】**1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub>;长链非编码 RNA uc. 412;转化生长因子 β1;系膜细胞;增殖

**【中图分类号】**R 692 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.003

## 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> attenuating mesangial cell proliferation induced by TGF-β1 through lncRNA-uc. 412

AN Mengru, HUANG Chan, WANG Jin, WANG Yinfei, SHENG Xiaojing, ZHANG Aiqing, GAN Weihua, YIN Qin

Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210003, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect and mechanism of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in the proliferation of rat mesangial cells induced by transforming growth factor β1 (TGF-β1) through long non-coding RNA uc. 412 (lncRNA-uc. 412). **Methods:** Mesangial cells were initially treated by TGF-β1, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and SIS3, respectively, and then transfected via lncRNA-uc. 412 overexpression lentivirus. MTT and flow cytometry were used to measure the mesangial cell proliferation. RT-PCR and Western blot were performed to detect the expression of ki67, p27, PCNA and lncRNA-uc. 412 as well as the expression of smad3 and p-smad3, respectively. **Results:** ① Compared with the TGF-β1 group, the expression of ki67, PCNA and lncRNA-uc. 412 was down-regulated after intervention of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>+TGF-β1, whereas p27 expression was up-regulated ( $P<0.01$ ) and the cell proliferation rate was decreased ( $P<0.01$ ); ② The expression of p-smad3 protein and lncRNA-uc. 412 was significantly lower in the TGF-β1+SIS3 group than in the TGF-β1 group ( $P<0.01$ ); ③ Compared with the overexpressed lncRNA-uc. 412 group, the gene expression of ki67 and PCNA was down-regulated after intervention with overexpressed lncRNA-uc. 412+1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, yet p27 gene expression was up-regulated ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> can inhibit the proliferation of mesangial cells induced by TGF-β1 in rats. The potential mechanism may be related to the cell cycle arrested by 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and down-regulation of lncRNA-uc. 412 expression level.

**【Key words】**1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; lncRNA-uc. 412; TGF-β1; mesangial cells; proliferation

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是目前社会共同关注的疾病<sup>[1]</sup>,系膜细胞增殖引起的肾脏纤维化及肾小球硬化是 CKD 的常见病理改变<sup>[2]</sup>。大量研究表明,转化生长因子 β1 (transforming

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81970664,81670650);江苏省“六个一工程”拔尖人才科研项目(LGY2018071);江苏省妇幼健康重点人才(FRC201737);江苏省妇幼健康科研项目(F201508)

**收稿日期:**2020-10-13

**作者简介:**安梦如(1995-),女,2018 级硕士研究生,(电话)15896260703,(电子信箱)835815089@qq.com;

殷 勤,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)njinquin@163.com,通信作者。

growth factor  $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 在肾脏系膜细胞增殖、纤维化的发生发展中起重要作用<sup>[3-4]</sup>。1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub>[1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]是维生素 D 的生物活性形式,可通过多种方式保护肾脏,延缓 CKD 的发生和发展<sup>[5]</sup>。

长链非编码 RNA(lncRNA)是一类以转录长度超过 200nt、不编码蛋白为特征的新型 RNA 分子,lncRNA 能够以多种方式在生命有机体的分子信号通路中发挥调控作用<sup>[6]</sup>。本课题组前期研究发现,lncRNA-uc. 412 可受 TGF- $\beta 1$  调控,在增殖的系膜细胞中表达升高<sup>[7]</sup>。本研究通过构建 TGF- $\beta 1$  处理的大鼠系膜细胞作为增殖模型,探讨 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与 lncRNA-uc. 412 在系膜细胞增殖中的作用及可能的机制,以期 CKD 的诊治提供更加精准的靶点。

### 1 材料与方法

1.1 实验对象 大鼠肾小球系膜细胞株 HBZY-1 (中国典型培养物保藏中心)。

1.2 主要实验试剂 MTT 试剂、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 购于 Sigma 公司,Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司,lncRNA-uc. 412 慢病毒购自吉凯公司,逆转录试剂盒、PCR 试剂盒购于 Takara 公司,PCR 引物由上海锐真生物合成,TGF- $\beta 1$  购于 novoprotein 公司,SIS3 购于 MCE 公司,DMSO 购于 Biofrox 公司,细胞周期试剂盒购于 US EVERBRIGHT 公司。

### 1.3 实验方法

1.3.1 系膜细胞培养 大鼠肾小球系膜细胞株复苏后用含 10% 胎牛血清的 DMEM 完全培养基(含青霉素 100  $\mu$ L/mL,链霉素 100  $\mu$ L/mL),在 5% CO<sub>2</sub>,37 $^{\circ}$ C 饱和湿度条件下培养,当细胞生长至 70%~80% 融合时,用 0.25% 胰蛋白酶消化传代继续培养,细胞传代培养至第 3~8 代用于实验。收集对数期大鼠系膜细胞,以 1 $\times 10^4$  个/mL 接种于 96 孔板内,每孔 200  $\mu$ L,待细胞贴壁后,无血清 DMEM 同步化 24h 后,再进行细胞干预处理 48 h 并按实验要求分组,用 TGF- $\beta 1$  (10 ng/mL)、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (10<sup>-8</sup> mol/L) 干预分组:正常对照组、TGF- $\beta 1$  组、VD 组、TGF- $\beta 1$ +VD 组。用 smad 3 磷酸化特异性抑制剂 SIS3 (1  $\mu$ mol/L) 与 TGF- $\beta 1$  (10 ng/mL) 干预分组:正常对照组、TGF- $\beta 1$  组、TGF- $\beta 1$ +SIS3 组、SIS3 组。

1.3.2 四甲基偶氮唑盐法(MTT)检测各组系膜细胞增殖情况 于各组结束干预前 4 h,向每孔加入 20  $\mu$ L MTT 溶液(5 mg/mL),继续培养 4 h 后,去除上清,加入 DMSO,室温避光振荡 10 min 后,使紫色结晶溶解,用酶标仪测定各孔在 490 nm 波长处的吸

光度值(A<sub>490</sub>),每组设 4 个复孔,设置空白调零孔(只加 DMEM 溶液+MTT+DMSO),以上实验重复 3 次,并按下列公式计算各组细胞增殖:细胞增殖率(细胞活力)=(A<sub>实验组</sub>-A<sub>空白对照</sub>)/(A<sub>阴性对照</sub>-A<sub>空白对照</sub>) $\times 100\%$ 。

1.3.3 Real-time PCR 法检测目的基因的表达 收集各组细胞,根据 RNA 提取说明书,Trizol 试剂分别提取总 RNA,测 RNA 浓度;参照逆转录试剂盒说明书,配置 10  $\mu$ L 逆转录反应体系,制备 cDNA;以  $\beta$ -actin 作为内参,参照 PCR 试剂盒说明书进行 Real-time PCR。反应体系为 20  $\mu$ L (SYBR 5  $\mu$ L,上下游引物各 0.4  $\mu$ L,Rox 0.2  $\mu$ L,cDNA 1  $\mu$ L,ddH<sub>2</sub>O 3  $\mu$ L);反应条件为预变性:95 $^{\circ}$ C 30 s;变性:95 $^{\circ}$ C 5 s;退火:60 $^{\circ}$ C 34 s;延伸:60 $^{\circ}$ C 1 min,40 个循环,根据溶解曲线分析扩增产物的特异性,2<sup>- $\Delta\Delta$</sup> CT 法计算其相对表达量。每个样本设置 3 个复孔,实验重复 3 次。所用引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

名称	引物序列 5'-3'
lncRNA-uc. 412-F	CGCGTACAAAAAGCAGGCTGCCACCGAGCC-TGCCTCTTGAAT
lncRNA-uc. 412-R	CCCAGCTACCCTTCATTCAAATCCACACAAGC
Ki67-F	GCTGAGGACCTACTTAGTCAAG
Ki67-R	CTGTTTTGCAACTCCTTGATCA
P27-F	GATAACACTGGGCAAAACTCTG
P27-R	GGGCAAATTAACAAGTAGGGTG
$\beta$ -actin-F	TGTCACCAACTGGACGATA
$\beta$ -actin-R	GGGGTGTGAAGTCTCAAA
PCNA-F	GACTTAGACGTTGAGCAACTTG
PCNA-R	ATACGTGCAAATTCACCAGATG

注:F 为正向引物;R 为反向引物。

1.3.4 流式细胞术检测细胞周期 收集各组细胞,加入 75% 冰乙醇,吹打均匀,-20 $^{\circ}$ C 固定过夜,上机前再次离心,加 1 mL 冰浴预冷的 PBS 重悬细胞,配制碘化丙啶染色液,每管加入 500  $\mu$ L 碘化丙啶染色液,缓慢并充分重悬细胞沉淀,37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min 后流式细胞仪检测细胞周期,实验重复 3 次。

1.3.5 Western blot 法检测目的蛋白表达 收集各组细胞,按 100:1 加入蛋白裂解液和蛋白酶抑制剂,冰上裂解 30 min,离心后吸取上层液体用 BCA 蛋白定量试剂盒测蛋白浓度。每组蛋白上样量为 30  $\mu$ g,经电泳、转膜、5% 脱脂牛奶封闭,加一抗(浓度 1:1 000)于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,TBST 漂洗 3 次,加二抗(浓度 1:5 000)室温孵育 1h,TBST 漂洗 3 次后 ECL 显色,凝胶成像系统进行图像扫描记录。以

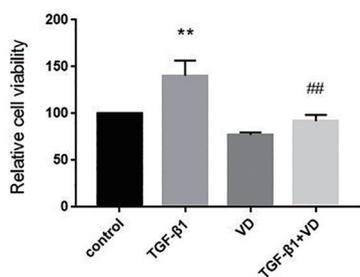
GAPDH 作为内参,用 Image J 进行灰度值分析,计算目的蛋白的相对表达量。

1.3.6 lncRNA-uc. 412 过表达慢病毒转染 将处于对数生长期的系膜细胞按  $1 \times 10^5$ /孔接种于 6 孔板,置于  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  细胞培养箱中培养 24 h 后,换用无血清 DMEM 同步化 24 h 后,待细胞融合率达 60% ~ 70% 左右,加入 lncRNA-uc. 412 ( $2 \times 10^7$  TU/mL) 过表达病毒液、1,25-(OH) $_2$ D $_3$  ( $10^{-8}$  mol/L) 干预分组,继续  $37^\circ\text{C}$  培养 48 h,构建 lncRNA-uc. 412 过表达模型,分为对照组、过表达(uc. 412)组与 uc. 412+VD 组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析及制图。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组均数间比较行单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  对 TGF- $\beta$ 1 诱导的系膜细胞增殖率的影响 MTT 结果可见,TGF- $\beta$ 1 组系膜细胞数量多于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与 TGF- $\beta$ 1 组相比,TGF- $\beta$ 1+VD 组细胞数减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图 1。

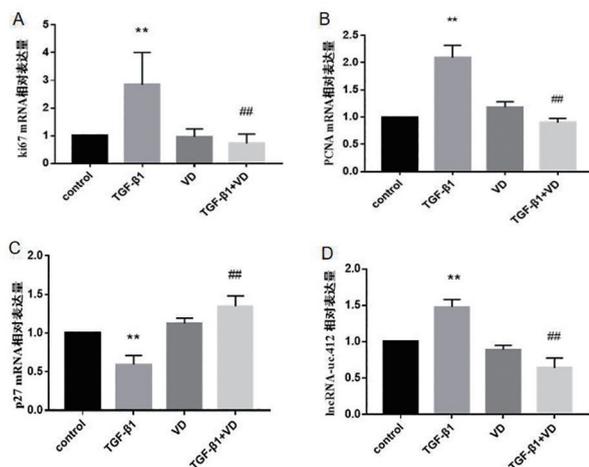


与对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ; 与 TGF- $\beta$ 1 组相比, ##  $P < 0.01$ 。  $F = 56.020, P < 0.001$ 。

图 1 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  对 TGF- $\beta$ 1 诱导的系膜细胞增殖的影响

2.2 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  对 TGF- $\beta$ 1 诱导的系膜细胞增殖相关基因及 lncRNA-uc. 412 的表达影响 如图 2A ~ C 所示,与对照组比较,TGF- $\beta$ 1 组 ki67、PCNA mRNA 表达量增加,抑制性周期蛋白 p27 mRNA 表达量下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与 TGF- $\beta$ 1 组比较,TGF- $\beta$ 1+VD 组 ki67、PCNA mRNA 的表达量下降,p27 mRNA 表达量增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。如图 2D 所示,TGF- $\beta$ 1 组的 lncRNA-uc. 412 的表达量较对照组增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );TGF- $\beta$ 1+VD 组的 lncRNA-uc. 412 的表达量较 TGF- $\beta$ 1 组下降,差异有统计学意义( $P <$

0.01)。



与对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ; 与 TGF- $\beta$ 1 组相比, ##  $P < 0.01$ 。  $F_A = 9.908, P_A = 0.001$ ;  $F_B = 89.647, P_B < 0.001$ ;  $F_C = 64.911, P_C < 0.001$ ;  $F_D = 88.690, P_D < 0.001$ 。

图 2 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  对 TGF- $\beta$ 1 诱导的系膜细胞增殖相关基因及 lncRNA-uc. 412 的表达影响

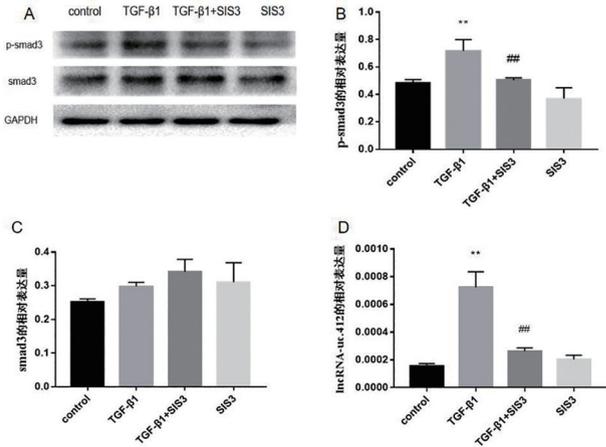
2.3 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  对肾小球系膜细胞周期的影响 与对照组比较,TGF- $\beta$ 1 组 G1 期细胞百分率减少,G2、S 期细胞百分率增多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 TGF- $\beta$ 1 组相比,TGF- $\beta$ 1+VD 组 G1 期细胞百分率增多,G2、S 期细胞百分率减少,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  对细胞周期的影响 ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

	G1/%	G2/%	S/%
Control 组	77.13 $\pm$ 1.17	5.83 $\pm$ 0.78	17.04 $\pm$ 1.12
TGF- $\beta$ 1 组	68.47 $\pm$ 2.17**	9.42 $\pm$ 1.43*	22.12 $\pm$ 3.40**
VD 组	78.62 $\pm$ 1.64	6.62 $\pm$ 1.17	14.76 $\pm$ 1.86
TGF- $\beta$ 1+VD 组	76.22 $\pm$ 3.26##	6.13 $\pm$ 1.28#	17.70 $\pm$ 2.90##
F	25.503	11.490	9.238
P	<0.001	<0.001	0.001

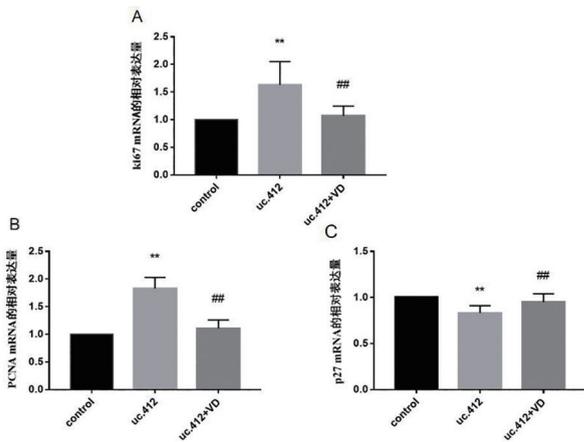
注:与对照组比较,\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与 TGF- $\beta$ 1 组比较,#  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ 。

2.4 SIS3 对 TGF- $\beta$ 1 诱导的系膜细胞 lncRNA-uc. 412 表达的影响 与对照组相比,TGF- $\beta$ 1 组的 p-smad3 蛋白表达升高;与 TGF- $\beta$ 1 组比较,TGF- $\beta$ 1+SIS3 组 p-smad3 蛋白的表达量下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ) (图 3A、B)。各组 smad3 蛋白的表达量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (图 3C)。与对照组比较,TGF- $\beta$ 1 组 lncRNA-uc. 412 的表达量增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与 TGF- $\beta$ 1 组比较,TGF- $\beta$ 1+SIS3 组 lncRNA-uc. 412 的表达量下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ) (图 3D)。



与对照组相比, \*\*  $P < 0.01$ ; 与 TGF-β1 组相比, ##  $P < 0.01$ 。  $F_B = 24.030, P_B < 0.001$ ;  $F_C = 3.414, P_C = 0.053$ ;  $F_D = 56.790, P_D < 0.001$ 。  
图3 smad3 特异性抑制剂 SIS3 对 TGF-β1 诱导的系膜细胞 lncRNA-uc. 412 表达的影响

2.5 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对系膜细胞 lncRNA-uc. 412 过表达后增殖相关基因的表达影响 与对照组比较, uc. 412 组 ki67、PCNA mRNA 的表达量增加, p27 mRNA 表达量下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 与 uc. 412 组比较, uc. 412+VD 组 ki67、PCNA mRNA 表达量下降, p27 mRNA 表达量增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见图 4A ~ C。



与对照组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; 与 TGF-β1 组比较, ##  $P < 0.01$ 。  $F_A = 12.130, P_A < 0.001$ ;  $F_B = 88.190, P_B < 0.001$ ;  $F_C = 15.770, P_C < 0.001$ 。  
图4 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对系膜细胞 lncRNA-uc. 412 过表达后增殖相关基因的表达影响

### 3 讨论

肾小球系膜细胞的异常增殖,可引起肾脏纤维化,导致终末期肾病<sup>[2,8]</sup>。这是许多肾小球疾病的共同特征,其机制尚未完全阐明,临床目前尚无有效治疗方法。因此,亟待从分子和细胞的角度寻找抑制系膜细胞异常增殖的靶点。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>是钙、磷代谢的重要物质,近来发现,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>还可

对多种细胞的异常增殖起抑制作用。Mizgalski 等<sup>[9]</sup>发现 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可抑制头颈部鳞状细胞癌的增殖。Jamali 等<sup>[10]</sup>发现,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是视网膜新生血管形成的有效抑制剂。Zhang 等<sup>[11]</sup>研究表明,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可抑制 EGF 诱导的大鼠系膜细胞的增殖。本研究以大鼠肾小球系膜细胞为研究对象,通过 TGF-β1 干预系膜细胞,成功构建系膜细胞增殖模型,添加 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 后发现 ki67、PCNA 表达下调,p27 表达上调,细胞增殖率下降,并将其细胞周期阻滞于 G1 期。提示 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可抑制 TGF-β1 所致的大鼠系膜细胞增殖,其机制可能与阻滞细胞周期有关。

lncRNA 既往被认为没有生物学作用<sup>[12]</sup>,但近来发现,lncRNA 可通过 DNA 甲基化、染色质重塑、信使 RNA 降解等多种方式参与调控各种生命活动<sup>[13-14]</sup>。在肾脏病学领域,已有多项研究报道相关 lncRNA 的显著高表达,Ren 等<sup>[14]</sup>报道 lncRNA PVT1、lncRNA-PRINS、TapSaki 等 lncRNAs 在急性肾损伤中高表达。Li 等<sup>[15]</sup>发现,lncRNA-NOP14-AS1 和 lncRNA-HCP5 在 CKD 中特异性高表达。TGF-β1 是肾小球系膜细胞异常增生的关键因子<sup>[16]</sup>,TGF-β1/smads3 信号通路参与了系膜细胞的异常增殖及肾小球硬化。本课题组前期在体外 TGF-β1 诱导系膜细胞增殖模型中,发现多个 lncRNAs 的表达存在差异,其中 lncRNA-uc. 412 的表达水平与系膜细胞增殖程度显著相关<sup>[7,17]</sup>。本研究用 TGF-β1 处理大鼠系膜细胞,可观察到细胞增殖率升高,且 lncRNA-uc. 412 的表达量增加,这与我们前期研究结果相符。并且,我们发现过表达 lncRNA-uc. 412 后,ki67、PCNA 的表达上调,p27 的表达下调,这说明 TGF-β1 可通过介导 lncRNA-uc. 412 的表达,促进系膜细胞增殖。而 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与 TGF-β1 共同干预后,lncRNA-uc. 412 的表达下调;过表达 lncRNA-uc. 412 后,用 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 干预发现 ki67、PCNA 的表达下调,p27 的表达上调。这表明,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可能通过下调 lncRNA-uc. 412 的表达水平抑制 TGF-β1 诱导的大鼠系膜细胞增殖。

综上所述,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可抑制 TGF-β1 诱导的大鼠系膜细胞增殖,其机制可能与 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 阻滞细胞周期及下调 lncRNA-uc. 412 的表达有关。但 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是否通过其他途径抑制系膜细胞增殖,lncRNA-uc. 412 调控系膜细胞增殖的深层机制,还有待于进一步研究。

(下转第 323 页)

# 己酮可可碱对神经病理性疼痛大鼠前扣带回皮质内 BRD4 表达的影响

薛婷婷<sup>1,2</sup>, 郑昌健<sup>1</sup>, 陈永权<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院 麻醉学实验实训中心, 安徽 芜湖 241002)

**【摘要】目的:**探讨己酮可可碱腹腔注射对神经病理性疼痛大鼠前扣带回皮质内溴结构域蛋白 4 (BRD4) 表达的影响。**方法:**神经病理性疼痛模型选择慢性坐骨神经压迫 (CCI) 模型大鼠。取正常健康雄性 SD 大鼠 20 只, 随机分为正常组 (N 组)、假手术组 (S 组)、模型组 (C 组) 及己酮可可碱治疗组 (P 组) 4 组, 每组 5 只。于术后 14 d 处死所有大鼠, 取前扣带回皮质。造模后记录大鼠痛阈变化并在取材前进行旷场实验观察疼痛引起的大鼠焦虑表现, ELISA 测定各组前扣带回皮质内肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的含量, Western blot 测定 BRD4 表达变化。**结果:**与 N、S 组相比, C 组大鼠造模后机械缩足阈值及热缩足潜伏期下降 ( $P < 0.01$ ), 前扣带回皮质内 TNF- $\alpha$  和 BRD4 表达增多 ( $P < 0.05$ ), 且有焦虑表现; P 组大鼠与 C 组大鼠相比, 机械缩足阈值和热缩足潜伏期升高 ( $P < 0.05$ ), 前扣带回皮质内 TNF- $\alpha$  及 BRD4 表达减少 ( $P < 0.05$ ), 且大鼠焦虑改善。**结论:**神经病理性疼痛大鼠痛阈下降, 有焦虑表现, 前扣带回皮质内 BRD4 表达增多。己酮可可碱腹腔注射可减轻模型组大鼠痛觉过敏, 抑制神经病理性疼痛大鼠前扣带回皮质内 BRD4 的表达, 改善疼痛引起的焦虑表现。

**【关键词】**己酮可可碱; 前扣带回皮质; 溴结构域蛋白 4; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 神经病理性疼痛; 焦虑

**【中图分类号】**R-332; R 965 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.004

## Effects of pentoxifylline on BRD4 expression in the anterior cingulate cortex of rats with neuropathic pain

XUE Tingting, ZHENG Changjian, CHEN Yongquan

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the effects of intra-peritoneal injection of pentoxifylline on bromodomain-containing protein 4 (BRD4) expression in the anterior cingulate cortex and anxiety in rats of neuropathic pain. **Methods:** Rat models of neuropathic pain were established using chronic constriction injury (CCI). Twenty healthy male SD rats were randomly divided into normal group (Group N,  $n=5$ ), sham operation group (Group S,  $n=5$ ), model group (Group C,  $n=5$ ) and pentoxifylline treatment group (Group P,  $n=5$ ). After modeling, the change of pain threshold was recorded and anxiety behavior of rats induced by pain was observed via open field experiment before sampling. All rats were sacrificed at day 14 after model establishment to obtain the anterior cingulate cortices, in which the content of TNF- $\alpha$  and BRD4 expression was measured respectively by ELISA and Western blot. **Results:** Mechanical withdrawal threshold and paw withdrawal latency were significantly decreased in rats in group C ( $P < 0.01$ ), with evidently up-regulated expression of TNF- $\alpha$  and BRD4 in the anterior cingulate cortices and showed anxiety behavior ( $P < 0.05$ ). Compared with group C, the mechanical withdrawal threshold and paw withdrawal latency were significantly increased ( $P < 0.05$ ), whereas the expression of TNF- $\alpha$  and BRD4 was markedly decreased in the anterior cingulate cortex, and the anxiety was alleviated in rats of group P. ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Decreased pain threshold with anxiety and up-regulated BRD4 expression in the anterior cingulate cortex are observed in rats of neuropathic pain, and intra-peritoneal injection of pentoxifylline could relieve hyperalgesia, inhibit BRD4 expression in the anterior cingulate cortex and improve the anxiety induced by pain in model rats.

**【Key words】** pentoxifylline; anterior cingulate cortex; BRD4; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; neuropathic pain; anxiety

疼痛是一种与组织损伤或潜在损伤相关的不愉快的主观感觉和情绪体验 (international association for the study of pain, IASP), 其负性情绪可给患者造

成严重的精神和心理损害。研究表明前扣带回皮质与慢性疼痛引起的相关负性情绪有密切联系<sup>[1]</sup>。溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4,

基金项目: 皖南医学院中青年科研基金项目 (WK2018F06)

收稿日期: 2020-11-12

作者简介: 薛婷婷 (1996-), 女, 2018 级硕士研究生, (电话) 18325352620, (电子信箱) 18325352620@163.com;

陈永权, 男, 主任医师, (电子信箱) chenycq263@163.com, 通信作者。

BRD4)是嗅结构域和超末端(bromodomain and extra-terminal domain, BET)家族的一个蛋白分子。BET蛋白均由两个串联的嗅结构域和一个超末端结构域构成<sup>[2]</sup>,该类蛋白可通过与组蛋白或非组蛋白的乙酰化赖氨酸残基结合招募转录复合物从而调节基因的表达,在细胞增殖和炎症等过程中发挥着重要作用<sup>[3-5]</sup>。目前有研究证明BRD4在大脑中表达且参与海马区长期记忆的形成过程<sup>[6]</sup>。己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)为肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的抑制剂,研究证明在脊髓背根神经节水平炎症刺激下TNF- $\alpha$ 可激活BRD4信号通路分子蛋白与靶基因的耦联,此外,在大鼠急性炎症痛模型的基础上,抑制TNF- $\alpha$ 可明显减轻大鼠的痛觉过敏且下调背根神经节中上调的BRD4<sup>[7]</sup>。本研究对慢性坐骨神经压迫(chronic constriction injury, CCI)大鼠腹腔注射PTX,拟探讨抑制TNF- $\alpha$ 能否下调神经病理性疼痛大鼠前扣带回皮质内BRD4分子的表达,同时改善疼痛引起的大鼠的焦虑表现。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性健康SPF级大鼠20只,体重250~300 g,由长沙市天勤生物技术有限公司提供。随机分为4组:正常组(N组)、假手术组(S组)、模型组(C组)以及造模后己酮可可碱治疗组(P组),每组5只。大鼠分笼饲养,饲养温度恒温26℃,相对湿度70%,昼夜交替节律12 h。

1.2 神经病理性疼痛模型制备 2%戊巴比妥钠45 mg/kg腹腔注射麻醉大鼠,参考Bennet等提供的模型制备方法建立CCI模型结扎大鼠坐骨神经<sup>[8]</sup>:平行于股骨处逐层切开大鼠外皮,钝性分离肌肉,游离出大鼠坐骨神经主干约7 mm左右,在坐骨神经分叉上方结扎坐骨神经,共结扎4道,每道间隔1 mm,结扎松紧度以大鼠术侧肌肉微微抽搐为准。S组仅游离坐骨神经不结扎。以造模后大鼠术侧后足机械缩足阈值相较其基础值下降 $\geq 40\%$ 为模型建立成功的标准筛选C组与P组大鼠。

1.3 给药方案 P组大鼠,PTX(MCE, HY-B0175)于造模后第6天确认CCI模型建立成功后开始给药,腹腔注射100 mg/kg,连续注射8 d,直至处死大鼠进行取材。

### 1.4 观察指标

1.4.1 痛阈测定 大鼠机械缩足阈值(mechanical withdrawal threshold, MWT)使用von-frey纤维丝用up-down法进行测量<sup>[9]</sup>,热缩足潜伏期(the paw

withdrawal latency, PWL)用红外热刺痛仪测量。测量痛阈在安静环境下进行,测量前30 min先让大鼠熟悉环境,待其安静后再行测量。每次痛阈测量间隔时间需大于5 min以减小测量误差,且连续测量次数不宜过多,防止损伤大鼠后足。造模前先连续测量3天,取平均值作为基础值,造模后第3、5、7、10、14天再分别进行测定,记录大鼠痛阈变化趋势。测定时间均在上午8:00~10:00。

1.4.2 焦虑表现记录 本实验采用旷场实验对大鼠的焦虑表现进行观察统计。造模后第14天将大鼠置于旷场实验箱(1 m $\times$ 1 m $\times$ 0.5 m)中,箱体正上方摄像头采集大鼠的实验信息,人为定义旷场箱中心区域(0.5 m $\times$ 0.5 m)为实验中央区。实验开始前1小时将大鼠放入旷场箱所在房间适应环境。实验开始时将大鼠从中央区放入,使用三点法对大鼠追踪定位,设定观察时间为15 min,记录大鼠的运动轨迹。实验保证在安静环境下进行,相邻大鼠测量间隔用酒精擦拭清洁旷场箱,减少气味的影响。实验结束后对采集的相关数据进行分析。

1.4.3 ELISA测定TNF- $\alpha$  术后14 d麻醉大鼠后断头法处死大鼠,根据大鼠脑立体定位图谱取前扣带回皮质,置入离心管中-80℃冻存。组织于冰上匀浆,按ELISA试剂盒(Abcclonal, RK00029)说明书内容反复冻融两次后离心取上清液测定大鼠前扣带回皮质TNF- $\alpha$ 含量。

1.4.4 Western blot测定BRD4 取出冻存组织,冰上匀浆裂解后离心取上清液测定蛋白浓度,再加入上样缓冲液煮沸,使蛋白变性。配置8%聚丙烯凝胶电泳,样品按15  $\mu$ L、30  $\mu$ g标准上样,电泳结束后根据marker对应蛋白分子量切胶再进行转膜,5%脱脂奶粉封闭2 h后加入BRD4一抗(abcam, ab128874, 1:1 000),4℃摇床孵育12~18 h, TBST洗涤条带3次,再将条带加入对应二抗中(biosharp, BL003A, 1:10 000)室温孵育1 h, TBST洗涤3次,最后加上显影液曝光,比较不同组间BRD4表达的差异。

1.5 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠处理后第14天痛阈阈值变化比较 S组大鼠与N组相比,机械缩足阈值及热缩足潜伏期差异无统计学意义( $P > 0.05$ );C组与N、S组大鼠

相比,其机械缩足阈值及热缩足潜伏期均降低( $P < 0.05$ );P组与C组大鼠相比,机械缩足阈值及热缩足潜伏期均升高( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 各组大鼠旷场实验参数比较 旷场实验中,正常大鼠会进入实验中央区进行探索行为,而焦虑的大鼠则很少进入中央区,沿着箱体贴壁行走。S组与N组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而C组大鼠几乎不进中央区,进入中央区次数及在中央区停留时间相对N组减少( $P < 0.05$ );P组大鼠相较C组进入中央区次数增多( $P < 0.05$ ),在中央区停留时间延

长( $P < 0.05$ ),大鼠焦虑表现改善,见图1、表2。

表1 各组大鼠处理后第14天痛阈阈值变化对比

分组	机械缩足阈值/g	热缩足潜伏期/s
N组	21.080±0.788	7.881±0.403
S组	19.690±3.890	6.694±0.508
C组	5.578±0.477*▲	3.461±0.396*▲
P组	14.620±1.490#	6.987±1.166#
F	54.081	38.478
P	0.000	0.000

注:与N组相比,\* $P < 0.05$ ;与S组相比,▲ $P < 0.05$ ;与C组相比,# $P < 0.05$ 。

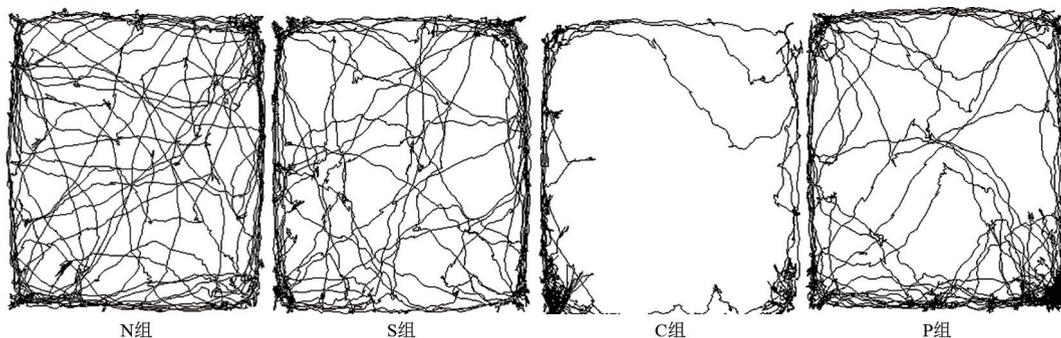


图1 各组大鼠旷场实验轨迹图

表2 各组大鼠旷场实验参数比较

组别	进入中央区次数/次	中央区停留时间百分比/%
N组	10.600±1.631	3.556±0.483
S组	9.400±1.400	3.614±0.795
C组	2.800±1.200*▲	1.024±0.459*▲
P组	8.400±1.166#	3.568±0.341#
F	32.131	27.394
P	0.000	0.000

注:与N组相比,\* $P < 0.05$ ;与S组相比,▲ $P < 0.05$ ;与C组相比,# $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠前扣带回皮质TNF-α表达比较 N组与S组TNF-α表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ );C组TNF-α表达相较N、S组大鼠增多( $P < 0.05$ );PTX腹腔注射后大鼠前扣带回皮质TNF-α含量减少( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 各组大鼠前扣带回皮质TNF-α表达比较

组别	TNF-α含量/(pg/mL)
N组	239.981±8.129
S组	281.202±16.030
C组	423.095±22.220*▲
P组	275.653±50.060#
F	39.328
P	0.000

注:与N组相比,\* $P < 0.05$ ;与S组相比,▲ $P < 0.05$ ;与C组相比,# $P < 0.05$ 。

2.4 各组大鼠前扣带回皮质内BRD4表达WB条带灰度值比较 S组BRD4表达与N组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );C组大鼠前扣带回皮质内BRD4含量较N、S组增多( $P < 0.05$ );P组BRD4表达较C组减少( $P < 0.05$ )。见图2、表4。

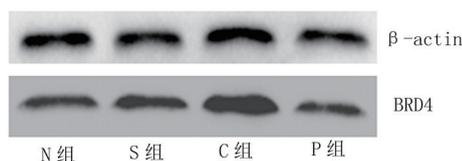


图2 各组大鼠前扣带回皮质内BRD4表达WB条带图

表4 各组大鼠前扣带回皮质内BRD4表达WB条带灰度值比较

组别	BRD4条带灰度值
N组	183 084.200±10 664.000
S组	196 305.600±14 109.000
C组	310 834.200±10 686.000*▲
P组	202 463.000±13 948.000#
F	112.008
P	0.000

注:与N组相比,\* $P < 0.05$ ;与S组相比,▲ $P < 0.05$ ;与C组相比,# $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

神经病理性疼痛是指由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而直接造成的疼痛,属于一种慢性疼痛,发病率约为 6.9%~10%,以自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常等表现为临床特征<sup>[10]</sup>。本研究参考 Bennet 等<sup>[8]</sup>的方法对大鼠行 CCI 手术建立神经病理性疼痛模型,术后大鼠手术侧后足机械缩足阈值及热缩足阈值降低,提示大鼠产生痛觉过敏甚至痛觉超敏。

有研究表明,BET 蛋白参与脊髓损伤所引起的神经病理性疼痛过程,靶向抑制 BET 蛋白可降低脊髓损伤后小胶质细胞的反应性,促进神经保护,改善脊髓损伤所引起的痛觉过敏并且促进功能恢复<sup>[11]</sup>。BET 家族主要包括 4 种蛋白:BRD2、BRD3、BRD4 及 BRDT。BRD4 是目前 BET 家族中研究最广泛的一个蛋白,在哺乳动物体内广泛表达,目前该蛋白已被证实参与脊髓水平参与急性疼痛的调节<sup>[7]</sup>。足底完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)注射建立急性炎症痛模型,大鼠背根神经节中 BRD4 表达增加,抑制 BRD4 可降低痛觉神经元的兴奋性,减轻痛觉过敏。此外,在慢性神经病理性疼痛模型中,BRD4 也被证实参与了脊髓水平疼痛感觉分辨信息的调控<sup>[12]</sup>,抑制 BRD4 可显著提高疼痛大鼠下降的机械缩足阈值。另一方面,研究证明 BRD4 在神经元功能中起着重要作用,介导学习与记忆的转录调节<sup>[6]</sup>,该蛋白可在皮层与海马的神经元细胞中表达,通过调节神经元中即刻早期基因和突触相关蛋白的转录参与长期记忆的形成,抑制 BRD4 可导致小鼠的记忆缺陷,消除小鼠的恐惧反应,从而影响记忆的巩固。此外,抑制 BRD4 还可降低小鼠癫痫发作的易感性也证明了 BRD4 蛋白分子对脑神经元功能的重要性。

TNF- $\alpha$  是炎症发生过程中至关重要的炎性介质,在神经病理性疼痛的发生发展中起着重要作用。研究表明,TNF- $\alpha$  可刺激诱导背根神经节 BRD4/Nav 1.7 信号通路目的基因的表达,抑制 TNF- $\alpha$  可缓解 CFA 大鼠痛觉过敏,降低脊髓水平 BRD4 信号通路相关蛋白含量<sup>[7]</sup>。PTX 可有效抑制 TNF- $\alpha$  的表达,实验中常用作 TNF- $\alpha$  的拮抗剂,该分子为二甲基黄嘌呤类衍生物,能够有效地通过血脑屏障,常采用腹腔注射方式给药,且研究证实 PTX 预防性腹腔注射可减轻神经病理性疼痛大鼠痛觉过敏的发展<sup>[13]</sup>。

疼痛可导致前扣带回皮质活性增强<sup>[14]</sup>,且该部位的激活与慢性疼痛所引起的悲伤、焦虑、抑郁等负

性情绪相联系<sup>[15-17]</sup>,早期也有临床研究发现手术切除前扣带回皮质可缓解慢性疼痛患者的焦虑抑郁情绪<sup>[18]</sup>。本研究对 CCI 大鼠腹腔注射 PTX 抑制大鼠前扣带回皮质 TNF- $\alpha$  表达后,大鼠痛觉过敏明显缓解,焦虑表现改善,同时前扣带回皮质内因疼痛上调的 BRD4 水平也随之下降,说明了前扣带回皮质内 BRD4 信号通路参与了神经病理性疼痛的发生发展。

本研究使用 PTX 后,神经病理性疼痛大鼠前扣带回皮质 BRD4 表达有一定的下降,但仍高于 N 组及 S 组,另一方面相关研究表明抑制 BRD4 可抑制 TNF- $\alpha$  介导的炎症反应<sup>[19]</sup>,也可选择性抑制 TNF- $\alpha$  介导的 NF- $\kappa$ B 目标基因的表达<sup>[20]</sup>。说明 BRD4/TNF- $\alpha$  信号通路调节机制十分复杂,可能存在双向调节或者反馈机制,具体的调节机制及作用有待进一步研究。

综上所述,己酮可可碱腹腔注射可以有效减轻神经病理性疼痛大鼠的机械与热痛觉过敏,下调疼痛大鼠前扣带回皮质增高的 BRD4 蛋白,改善大鼠的焦虑表现,为 BRD4 信号通路在神经病理性疼痛的研究机制中提供一个新的切入点。

### 【参考文献】

- [1] BLISS TV, COLLINGRIDGE GL, KAANG BK, *et al.* Synaptic plasticity in the anteriorcingulate cortex in acute and chronic pain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8):485-496.
- [2] TANIGUCHI Y. The bromodomain and extra-terminal domain (BET) family: functional anatomy of BET paralogous proteins[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11):1849.
- [3] JAHAGIRDAR R, ATTWELLI S, MARUSIC S, *et al.* RVX-297, a BET bromodomain inhibitor, has therapeutic effects in preclinical models of acute inflammation and autoimmune disease[J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 92(6):694-706.
- [4] NICODEME E, JEFFERY KL, SCHAFER U, *et al.* Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic[J]. *Nature*, 2010, 468(7327):1119-1123.
- [5] HYTTI M, TOKARZ P, MAATTA E, *et al.* Inhibition of BET bromodomains alleviates inflammation in human RPE cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 110-111:71-79.
- [6] KORB E, HERRE M, ZUCKER-SCHARFF I, *et al.* BET protein Brd4 activates transcription in neurons and BET inhibitor Jq1 blocks memory in mice[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10):1464-1473.
- [7] HSIEH MC, HO YC, LAI CY, *et al.* Bromodomain-containing protein 4 activates voltage-gated sodium channel 1.7 transcription in dorsal root ganglia neurons to mediate thermal hyperalgesia in rats[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(5):862-877.
- [8] BENNETT GJ, XIE YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J].

- Pain,1988,33(1):87-107.
- [9] CHAPLAN SR,BACH FW,POGREL JW, *et al.* Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. *J Neurosci Methods*,1994,53(1):55-63.
- [10] SCHOLZ J,FINNERUP NB,ATTAL N, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11; chronic neuropathic pain[J]. *Pain*,2019,160(1):53-59.
- [11] SANCHEZ-VENTURA J,AMO-APARICIO J,NAVARRO X, *et al.* BET protein inhibition regulates cytokine production and promotes neuroprotection after spinal cord injury[J]. *Neuroinflammation*,2019,16(1):124.
- [12] TAKAHASHI K,YI H,LIU CH, *et al.* Spinal bromodomain-containing protein 4 contributes to neuropathic pain induced by HIV glycoprotein 120 with morphine in rats[J]. *Neuroreport*,2018,29(6):441-446.
- [13] KIM HK,HWANG SH,LEE SO, *et al.* Pentoxifylline ameliorates mechanical hyperalgesia in a rat model of chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Pain Physician*,2016,19(4):E589-E600.
- [14] SPISAK T,POZSGAY Z,ARANYI C, *et al.* Central sensitization-related changes of effective and functional connectivity in the rat inflammatory trigeminal pain model[J]. *Neuroscience*,2017,344:133-147.
- [15] XIAO X,ZHANG YQ. A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2018,90:200-211.
- [16] SELLMEIJER J,MATHIS V,HUGEL S, *et al.* Hyperactivity of anterior cingulate cortex areas 24a/24b drives chronic pain-induced anxiodepressive-like consequences[J]. *J Neurosci*,2018,38(12):3102-3115.
- [17] ZHUO M. Neural mechanisms underlying anxiety-chronic pain interactions[J]. *Trends Neurosci*,2016,39(3):136-145.
- [18] BROCKI K,CLERKIN SM,GUISE KG, *et al.* Assessing the molecular genetics of the development of executive attention in children: focus on genetic pathways related to the anterior cingulate cortex and dopamine[J]. *Neuroscience*,2009,164(1):241-246.
- [19] ZHANG QG,QIAN J,ZHU YC. Targeting bromodomain-containing protein 4(BRD4) benefits rheumatoid arthritis[J]. *Immunol Lett*,2015,166(2):103-108.
- [20] ZOU Z,HUANG B,WU X, *et al.* Brd4 maintains constitutively active NF- $\kappa$ B in cancer cells by binding to acetylated RelA[J]. *Oncogene*,2014,33(18):2395-2404.

(上接第318页)

## 【参考文献】

- [1] OBRADOR GT,ALEVIN FC. CKD hotspots: challenges and areas of opportunity[J]. *Semin Nephrol*,2019,39(3):308-314.
- [2] FARRIS AB,COLVIN RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2012,21(3):289-300.
- [3] FENG M,TANG MK,HUANG XR, *et al.* TGF- $\beta$  mediates renal fibrosis via the Smad3-ErbB4-IR long noncoding RNA axis[J]. *Mol Ther*,2018,26(1):148-161.
- [4] MAO Q,CHEN C,LIANG H, *et al.* Astragaloside IV inhibits excessive mesangial cell proliferation and renal fibrosis caused by diabetic nephropathy via modulation of the TGF- $\beta$ 1/Smad/miR-192 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*,2019,18(4):3053-3061.
- [5] TORREMADÉ N,BOZIC M,GOLTZMAN D, *et al.* Effects of the administration of 25(OH) vitamin D3 in an experimental model of chronic kidney disease in animals null for 1- $\alpha$ -hydroxylase[J]. *PLoS One*,2017,12(1):e0170654.
- [6] WEI GH,WANG X. lncRNA Meg3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2017,21(17):3850-3856.
- [7] 陈俊宇,顾欣雨,顾靖钊,等. lncRNA-uc.412 重组质粒构建及在大鼠肾小球系膜细胞中的转染[J]. *山东医药*,2019,59(24):9-12.
- [8] ZHOU D,FU HY,HAN Y, *et al.* Sonic hedgehog connects podocyte injury to mesangial activation and glomerulosclerosis[J]. *JCI Insight*,2019,4(22):e130515.
- [9] MIZGALSKI M,ZUB K,DOROBISZ K, *et al.* The role of 1,25(OH) $_2$ D $_3$  and its analogs in proliferation and differentiation of squamous cell carcinoma of the head and neck-literature review[J]. *Wiad Lek*,2019,72(8):1566-1570.
- [10] JAMALI N,SORENSEN CM,SHEIBANI N. Vitamin D and regulation of vascular cell function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2018,314(4):H753-H765.
- [11] ZHANG CJ,ZHAO D,YIN X, *et al.* Effects of 1,25(OH) $_2$ D $_3$  on proliferation and apoptosis of human glomerular mesangial cells[J]. *Am J Transl Res*,2016,8(6):2659-2666.
- [12] KASHI K,HENDERSON L,BONETTI A, *et al.* Discovery and functional analysis of lncRNAs: methodologies to investigate an uncharacterized transcriptome[J]. *Biochim Biophys Acta*,2016,1859(1):3-15.
- [13] 任志鹏,康宇翔,胡永成. 长链非编码 RNA 在原发性骨肉瘤中的研究进展[J]. *实用医学杂志*,2020,36(13):1835-1838.
- [14] REN GL,ZHU J,LI J, *et al.* Noncoding RNAs in acute kidney injury[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(3):2266-2276.
- [15] LI N,CUI Y,YIN M, *et al.* Screening potential prognostic biomarkers of long non-coding RNAs for predicting the risk of chronic kidney disease[J]. *Braz J Med Biol Res*,2019,52(11):e8333.
- [16] CAO YJ,HUANG XZ,FAN YP, *et al.* Protective effect of triptolide against glomerular mesangial cell proliferation and glomerular fibrosis in rats involves the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2015,2015:814089.
- [17] 张爱青,何燕芳,王彬,等. 转化生长因子  $\beta$  诱导肾小球系膜细胞增生中的长链非编码 RNA 差异表达研究[J]. *中华肾脏病杂志*,2015,31(10):774-779.

# 层粘连蛋白及受体、IV型胶原在肺癌组织中的表达与肺癌的关系

王玉玲,张 杰

(首都医科大学附属北京天坛医院 呼吸与危重症医学科,北京 100070)

**【摘要】目的:**探讨组织中层粘连蛋白(LN)及其受体(67KD LN-R)的表达与肺癌的病理类型、临床分期、转移的关系。**方法:**选择北京天坛医院呼吸内科2019年1月1日~12月31日确诊为肺癌的36例患者为研究组,同期住院的12例肺炎患者为对照组。检测血清及支气管肺泡灌洗液(BALF)中LN、IV型胶原(Col-IV)的含量,免疫组化技术检测癌组织LN及67KD LN-R的表达。**结果:**研究组19例和对照组12例均行支气管肺泡灌洗(BAL)。研究组BALF中的LN浓度高于对照组( $P < 0.01$ )。研究组血清和BALF中Col-IV浓度均较对照组升高( $P < 0.01$ )。肺鳞癌患者中LN及67KD LN-R的表达高于其他病理类型( $P < 0.05$ ),早期和未转移患者LN的表达高于晚期和远处转移患者( $P < 0.05$ )。**结论:**LN、Col-IV在肺癌患者BALF和癌组织中的表达升高;且与病理类型、临床分期及转移有关。

**【关键词】**肺癌;层粘连蛋白及受体;IV型胶原;支气管肺泡灌洗液

**【中图分类号】**R 734.2;R 392.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.005

## Expression of laminin and its receptor, type IV collagen in the cancerous tissues and metastasis of lung cancer

WANG Yuling, ZHANG Jie

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the relationship between laminin(LN) expression and its receptor(67KD LN-R) in the experimental tissue and pathological type, clinical stage and metastasis of lung cancer. **Methods:** Thirty-six patients diagnosed with lung cancer were included in the Department of Respiratory Medicine of Beijing Tiantan Hospital from January to December 2019, and another 12 hospitalized patients with pneumonia were enrolled in the control group. All patients underwent measurement of LN and type IV collagen(Col-IV) level in serum and bronchoalveolar lavage fluid(BALF). Immunohistochemistry was used to detect LN expression and 67KD LN-R in the cancer tissues. **Results:** Bronchoalveolar lavage was performed in the 19 patients in lung cancer group and 12 in the control group. The concentration of LN in BALF of observational group was significantly higher than that of control group( $P < 0.01$ ), and notably increased Col-IV concentration in serum and BALF was seen in the observational group( $P < 0.01$ ). Expression of LN and its receptor 67KD LN-R was significantly higher in patients of lung squamous cell carcinoma compared to other tumor types( $P < 0.05$ ), and the expression of LN was markedly higher in patients with early and non-metastatic lung carcinoma than that of patients with advanced and distant metastasis( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of LN and COL-IV in BALF and cancer tissues of patients with lung cancer is significantly increased, and related to pathological type, clinical stage and metastasis.

**【Key words】**lung carcinoma;laminin, receptor 67KD LN-R;type IV collagen;bronchoalveolar lavage fluid

目前,全世界范围内因肿瘤而死亡的患者中,肺癌是重要的死亡原因之一。肺癌的预后差,五年生存率仅17%<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤的预后及生存期与肿瘤细胞的分化、转移及侵袭能力密切相关<sup>[2]</sup>。层粘连蛋白(Laminin, LN)是细胞外基质中的重要组成成分,存在于各种动物体内的基底膜及多种肿瘤细胞

的表面,与IV型胶原(type IV collagen, Col-IV)结合形成基底膜的骨架,对于细胞的生长、分化及运动具有调节作用<sup>[3]</sup>。大量研究发现, LN、Col-IV与恶性肿瘤细胞的浸润、转移及预后密切相关,在某些高侵袭性肿瘤组织中, LN及Col-IV的表达增加<sup>[2,4]</sup>,可诱导癌细胞表面更多的LN受体及Col-IV受体的表

基金项目:北京市自然科学基金项目(7202042)

收稿日期:2020-09-18

作者简介:王玉玲(1973-),女,主治医师,(电话)13581525508,(电子信箱)wangyuling0622@163.com;

张 杰,男,主任医师,(电子信箱)zhangjie6218@163.com,通信作者。

达,并分布于癌细胞的整个表面,使癌细胞更易与基底膜粘附,分泌多种蛋白溶解酶降解基底膜,穿透基质进入血液和淋巴管,从而导致血液及淋巴的转移。

67KD LN-R 是发现最早、研究最多的层粘连蛋白受体,由一条多肽链组成,既能与 LN 结合,也能与细胞骨架成分特异性结合,实现肿瘤细胞与细胞外基质的粘附<sup>[5]</sup>;在人的多种肿瘤中,如乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、胃癌等,癌细胞表面的 LN 受体密度与其侵袭性有关<sup>[6-7]</sup>。

本研究对肺癌患者血清、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、癌组织中 LN 及其受体、Col-IV 的表达与肿瘤的病理类型、分期及转移的关系进行初步探讨。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择首都医科大学附属北京天坛医院呼吸科 2019 年 1 月 1 日~12 月 31 日确诊为肺癌的患者,完善腹部 B 超、头颅 CT 或核磁共振、骨扫描等检查判断临床分期及转移。收集肺癌组患者 36 例,男 25 例,女 11 例,年龄 40~83(63.8±12.31)岁;其中肺癌组 19 例行支气管肺泡灌洗(BAL)和留取血清,ELISA 法检测 LN、Col-IV 的含量;肺癌组另外 17 例因各种原因(如气管及左右主支气管肿瘤、患者一般情况差无法耐受,局部出血,或灌洗回收量少而弃去等)未能行 BAL;选择同期住院的 12 例肺炎患者为对照组,亦行 BAL 和留取血清,男 11 例,女 1 例;年龄 37~74(55.33±11.23)岁。肺癌组有 32 例病理标本行免疫组化检测 LN 及 67KD LN-R,其中包括行 BAL 的 15 例,另有 4 例因病理标本太小未能行免疫组化检测。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本收集

1.2.1.1 血清 肺癌组及对照组共 31 例患者于当日清晨 BAL,空腹采静脉血 5 mL,2 h 内离心取上清液-80℃冰箱保存待检测。

1.2.1.2 BALF 完善操作前相关检查后,术中电子支气管镜远端楔入病变所在的支气管亚段,37℃ 无菌生理盐水 100 mL,分次注入后立即以 6.67~10.67 kPa(50~80 mmHg)的负压吸引回收液,经双层无菌纱布过滤,测量容量后离心,上清液-80℃保存备用。若灌洗液量<20 mL,则为无效灌洗,该患者剔除。留存标本同血清标本,采用 ELISA 试剂盒进行检测。

1.2.1.3 肺癌组织 采用首都医科大学附属北京

天坛医院病理科 2019 年 1 月 1 日~12 月 31 日根据病理学确诊为肺癌的存档蜡块的病理标本,用免疫组织化学 SP 法处理。

1.2.2 检测方法 血清及 BALF 中的 LN 及 Col-IV 的测定采用 UNIONHONEST#ADL 公司的人 LN 及 Col-IV 的 ELISA 试剂盒,按照操作步骤进行。

肺癌组织 LN 及 67KD LN-R 测定采用福州迈新生物技术公司的免疫组化试剂盒,阳性对照为福州迈新生物技术公司提供的阳性对照照片。

1.3 分析软件 使用 ELISA calc 回归/拟合计算程序 v0.1 软件完成 ELISA 实验中吸光度和浓度的转换。采用 SPSS 18.0 统计学软件进行实验数据分析。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 行 BAL 患者临床资料 研究组 19 例和对照组 12 例行 BAL。肺癌组年龄 40~77(61.84±11.25)岁,鳞癌 9 例(47.4%),腺癌 7 例(36.8%),小细胞肺癌 2 例(10.5%),未分化癌 1 例(5.3%)。根据肺癌 UICC/AJCC TNM 分期及临床分期(2017 年修订)为:临床 1 期 5 例,临床 2 期 2 例,临床 3 期 7 例,临床 4 期 5 例。

2.2 研究组和对照组 BALF 及血清中的 LN、Col-IV 比较 使用 ELISA 法检测 BALF 及血清中的 LN、Col-IV, BALF 数据使用白蛋白标化。结果显示,研究组患者血清中 LN 浓度与对照组差异无统计学意义(*P*>0.05);而研究组患者 BALF 中的 LN 浓度高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。研究组患者血清和 BALF 中 Col-IV 浓度均较对照组升高,差异有统计学意义(*P*<0.01)。两组 LN 在 BALF 中的浓度均较血清中升高,差异有统计学意义(*P*<0.01);而两组 Col-IV 在血清中的浓度与 BALF 中差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.3 免疫组化结果 行免疫组化患者 32 例,男 24 例,女 8 例,年龄 40~83(61.7±11.8)岁。病理分型:鳞癌 14 例(43.8%),腺癌 10 例(31.3%),小细胞肺癌 2 例(6.3%),未分化癌 3 例(9.3%),腺样囊性癌 3 例(9.3%)。其中包括 15 例亦行 BAL 的患者。根据肺癌 UICC/AJCC TNM 分期及临床分期(2017 年修订)为临床 1 期 5 例,临床 2 期 2 例,临床 3 期 13 例,临床 4 期 9 例。因腺样囊性癌常无远处转移,未纳入临床分期,予以剔除 3 例。

表1 研究组与对照组血清及BALF中LN、Col-IV浓度

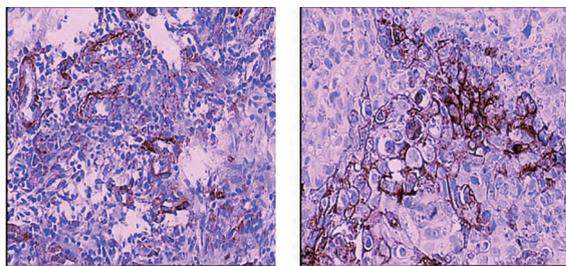
组别	LN		配对 <i>t</i>	<i>P</i>	Col-IV		配对 <i>t</i>	<i>P</i>
	血清	BALF			血清	BALF		
	ng/mL				ng/mL			
研究组( <i>n</i> =19)	251.1±131.9	2 309.8±846.1	10.479	0.000	1 726.3±131.9	1 722.0±809.0	0.229	0.982
对照组( <i>n</i> =12)	206.3±96.7	866.2±342.0	6.432	0.000	1 063.6±956.3	648.0±298.6	1.437	0.165
<i>t</i>	1.014	5.601			3.005	4.391		
<i>P</i>	0.319	0.000			0.005	0.001		

2.4 不同病理类型、临床分期和有无转移患者LN、67KD LN-R的表达比较 肺鳞癌病理类型LN及67KD LN-R的表达高于其他病理类型,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。早期和未转移患者LN的表达高于晚期和远处转移患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );早晚期和有无转移患者在67KD LN-R的表达上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2、图1。

表2 LN、67KD LN-R在肺癌患者中的表达

病理类型	肺鳞癌	LN		<i>P</i>	67KD LN-R		<i>P</i>
		阳性	阴性		阳性	阴性	
病理类型	肺鳞癌	12	2	0.000	11	3	0.011
	其他	4	14		5	13	
临床分期	早期	6	1	0.035	3	4	0.667
	晚期	8	14		13	9	
有无转移	远处转移	2	9	0.021	5	4	1.000
	未转移	12	6		12	8	

注: Fisher确切概率法。



LN在鳞癌中阳性表达(20×10) 67KD LN-R在鳞癌中的表达(20×10)

图1 LN、67KD LN-R在鳞癌中的表达

### 3 讨论

在本研究中,肺癌组BALF中LN浓度增高( $P < 0.01$ ),差异有统计学意义。肺癌组BALF的LN浓度高于血清,可能与肿瘤细胞分泌多种蛋白溶解酶溶解细胞外基质成分,如LN、Col-IV等,从而使LN在病灶处浓集有关。但LN在肺癌患者血清中浓度升高不明显,因此,采用BAL收集病灶处BALF检测LN对于我们早期诊断肺癌以及良恶性病变的鉴别诊断提供有用的证据,并对判断肿瘤的侵袭及转移情况具有提示意义。

Col-IV在肺癌组的血清和BALF中浓度均高于对照组,Mackay等研究已证实,Col-IV的过度表达

与肿瘤的转移和侵袭密切相关<sup>[8]</sup>,肺癌患者血清中及病灶BALF中Col-IV升高,亦证实了这一观点。

本研究发现,肺癌组患者的血清和BALF中Col-IV浓度均较高,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),对肺癌患者而言,该项的血清和BALF结果具有同等的临床意义。有研究认为,肿瘤患者Col-IV浓度的变化与化疗效果密切相关,化疗后Col-IV明显降低。因此,检测血清的Col-IV浓度即可反映病灶局部的肿瘤生长情况,无需再行BAL。

从免疫组化结果中可以看出,LN和67KD LN-R的表达与肺癌的不同病理类型有关,在肺鳞癌中,LN及受体明显表达,并可见两者联合表达,而在腺癌、未分化癌中的表达较少。

国内外大量的研究证实:在人的多种肿瘤中,如乳腺癌、结肠癌、卵巢癌等,癌细胞表面的LN受体密度与其侵袭性有关<sup>[7,9]</sup>。在肿瘤组织中,肿瘤细胞可产生LN,LN通过某种信号传导促进肿瘤细胞表面LN受体表达增加,两者相互作用增强肿瘤细胞与基质的粘附;同时,亦可促进肿瘤细胞Col-IV的表达增加,进一步增强与基质的粘附,多种途径影响肿瘤的浸润和转移。

以上研究均表明:LN与肿瘤的侵袭及转移密切相关,但我们在研究中观察到,LN并非在所有侵袭力强、转移早的肿瘤组织中表达,未分化肺癌、小细胞肺癌中的表达就很低,这提示着肿瘤的转移与侵袭并非LN这一条途径,可能存在多种因子、多种途径的参与,或者仅仅是侵袭与转移的其中一个步骤。也可能与本研究对这些类型的肺癌患者收集过少有关,需要进一步扩大样本来证实。

本研究发现,LN在临床早期和无远处转移的患者中表达增加,而在晚期及有远处转移的患者中表达减少。Moriya等在研究LN-5与小腺癌(<2 cm)关系时发现,LN的过度表达与小腺癌的淋巴结转移、血管的侵袭及病人的预后密切相关,并认为LN的过度表达是判断小腺癌,尤其是临床1期腺癌预后较差的一个指标<sup>[10]</sup>,与本研究结果一致。

Pesapane等研究发现,肿瘤细胞产生的LN本身与肿瘤的预后没有关系,但它却很大程度影响了

67KD LN-R 判断预后的重要性<sup>[11]</sup>。肿瘤中 LN 及其受体均阳性表达的患者,预后很差,但 67KD LN-R 阳性而 LN 表达阴性的患者其预后与 67KD LN-R 阴性的患者无明显差异,说明了 67KD LN-R 与其配体的相互作用对肿瘤的侵袭具有重要作用。但在本研究中却未发现 67KD LN-R 与肺癌的临床分期及转移密切相关,这与 Givant-Horwitz 等在 67KD LN-R 在卵巢癌中的表达研究结果较为一致<sup>[12]</sup>。

肿瘤的转移及侵袭过程非常复杂,是由多种途径、多种因子参与和相互作用而实现的,本研究仅仅初步探讨了 LN 及受体、Col-IV 和原发性肺癌的关系,尚有许多机制有待于我们进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] HERBST RS, YANO S, KUNIYASU H, *et al.* Differential expression of e-cadherin and type IV collagenase genes predicts outcome in patients with Stage I non-small cell lung carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2000, 6(3): 790-797.
- [2] TAS F, BILGIN E, TASTEKIN D, *et al.* Clinical significance of serum laminin levels in patients with lung cancer[J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(4): 485-488.
- [3] BECK K, HUNTER I, ENGEL J. Structure and function of laminin: anatomy of a multidomain glycoprotein[J]. *FASEB J*, 1990, 4: 148-160.
- [4] QIU X, TAN H, FU D, *et al.* Laminin is over expressed in breast cancer and facilitate cancer cell metastasis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Suppl): S1170-S1172.
- [5] DIGIACOMO V, MERUELO D. Looking into laminin receptor: critical discussion regarding the non-integrin 37/67-kDa laminin receptor/RPSA protein[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2016, 91(2): 288-310.
- [6] BARSOUM AL, SCHWARZENBERGER PO. Oncofetal antigen/immature laminin receptor protein in pregnancy and cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2014, 19(3): 393-406.
- [7] QIU X, TAN H, FU D, *et al.* Laminin is over expressed in breast cancer and facilitate cancer cell metastasis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Suppl): S1170-S1172.
- [8] MACKAY AR, CORBITT RH, HARTZLER JL, *et al.* Basement membrane type IV collagen degradation: evidence for the involvement of a proteolytic cascade independent of metalloproteinases[J]. *Cancer Research*, 1990, 50(9): 5997-6001.
- [9] GALATENKO VV, MALTSEVA DV, GALATENKO AV, *et al.* Cumulative prognostic power of laminin genes in colorectal cancer[J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(Suppl 1): 9.
- [10] MORIYA Y, NIKI T, YAMADA T, *et al.* Increased expression of Laminin-5 and its prognostic significance in lung adenocarcinomas of small size—an immunohistochemical analysis of 102 cases[J]. *Cancer*, 2001, 91(6): 1129-1141.
- [11] PESAPANE A, DI GIOVANNI C, ROSSI FW, *et al.* Discovery of new small molecules inhibiting 67 kDa laminin receptor interaction with laminin and cancer cell invasion[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20): 18116-33.
- [12] GIVANT-HORWITZ V, DAVIDSON B, VAN DE PUTTE G, *et al.* Expression of the 67 kDa laminin receptor and the  $\alpha 6$  integrin subunit in serous ovarian carcinoma[J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2003, 20(7): 599-609.

## 我校召开《皖南医学院学报》第十届编辑委员会第一次全体会议

2021年7月1日下午,《皖南医学院学报》第十届编辑委员会第一次全体会议在图书信息大楼十楼视频会议会议室召开。学报第十届编委会全体编委及科研处相关人员参加会议。会议由主编廖圣宝教授主持。

科研处处长朱再满宣读了《关于公布〈皖南医学院学报〉第十届编辑委员会委员名单的通知》。学报编辑部副主任陈蓓汇报了《皖南医学院学报》2016~2020年工作总结。五年来,学报在第九届编委会的带领下,始终坚持正确的政治导向,发挥积极的舆论引导作用。通过强化学报出版管理,加强编辑队伍建设,积极拓展业务渠道,不断提高学报编校水平,提升学报学术影响力。学报先后荣获首届“安徽省科技期刊编校质量优秀奖”“中国高校编辑出版质量优秀科技期刊”“安徽省优秀高校学报”“中国高校优秀科技期刊”等称号。编委会委员在听取学报工作汇报后,对学报的工作表示认可,并就切实履行编委责任、提高学报影响因子和引用率、积极进行新媒体布局等方面对学报发展提出了许多宝贵的意见和建议。

最后,主编廖圣宝教授做总结讲话,充分肯定了学报近年来的办刊成就,并就学报的下一步发展提出四点要求。第一,希望所有编委关心和支持学报发展,投入充分的时间和精力,把学报编委工作做好,为学报多作贡献。第二,编委要加强学习,熟悉审稿业务规范,提高履职尽责能力。第三,学报编辑部要坚持正确的政治导向和发展方向,将意识形态的导向要求贯穿到期刊建设中,始终做到把社会效益放在首位,实现社会效益与经济效益的统一。第四,科研处要带领编辑部进一步规范学报各项工作,梳理并完善工作制度和流程,不断改革创新,提高学报学术水平和编校质量。希望全体编委以学校新发展阶段为契机,群策群力,积极奉献,推进学报从内容到形式的整体提升,将学报打造成学校的“名片”和学术“窗口”。

(《皖南医学院学报》编辑部供稿)

# 头颈部肿瘤放疗口腔剂量与放射性口腔黏膜炎的临床分析

薛良军,冯 艳,胡雅丽,段宗锦,陈意红

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 放疗科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨放疗口腔剂量与放射性口腔黏膜炎(RTOM)的相关性,以指导临床放疗计划制定及实施。**方法:**选取2017年3月~2020年12月弋矶山医院放疗科62例接受放疗的头颈部肿瘤患者,获取剂量体积直方图(DVH)数据及RTOM分级并记录,采取ROC曲线计算最佳剂量截点,分析放疗口腔剂量与RTOM的相关性。**结果:**ROC曲线显示,平均剂量(Dmean)预测RTOM分级的AUC为0.884(0.777~0.992),其诊断最佳截点为3241.25cGy,灵敏度为100.00%,特异度为75.40%;分为低剂量组(<3241.25cGy)和高剂量组(≥3241.25cGy)。Dmean低剂量组治疗患者R值高于高剂量组治疗患者( $P<0.05$ );Dmean低剂量组治疗患者RTOM分级低于高剂量组治疗患者( $P<0.05$ );而Dmean低剂量组与高剂量组治疗患者在治疗过程中累计化疗次数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**口腔黏膜Dmean及R值与RTOM有直接相关性,通过限制口腔黏膜Dmean在32Gy以下及提高R值,可以降低重度RTOM的发生。

**【关键词】**头颈部肿瘤;口腔黏膜平均剂量;放射性口腔黏膜炎

**【中图分类号】**R 739.91;R 781.5 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.006

## Clinical analysis of oral dose and radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer

XUE Liangjun, FENG Yan, HU Yali, DUAN Zongjin, CHEN Yihong

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

**【Abstract】Objective:**To investigate the correlation between oral dose of radiotherapy and radiation induced oral mucositis(RTOM)in patients with head and neck cancer for clinical guidance to planning and implementation of the radiotherapy protocol. **Methods:**Sixty-two cases of head and neck cancer undergone radiotherapy were included from March 2017 to December 2020. Dose-volume histograms(DVH)data and grade of RTOM were obtained and recorded. ROC curve was used to evaluate the oral dose cutoff point, and the correlation between oral dose and RTOM was analyzed. **Results:**ROC curve showed that AUC by Dmean prediction of RTOM grading, optimal cutoff point for diagnosis, sensitivity and specificity were 0.844(0.777-0.992), 3241.25cGy, 100.00% and 75.40%, respectively. Subgrouping by Dmean prediction of the cases as low dose group(<3241.25cGy)and high dose group(≥3241.25cGy)showed that the R value was significantly higher in patients in the low Dmean group than in the high Dmean group( $P<0.05$ ), and the RTOM grade of low Dmean group was obviously lower than that of high Dmean group( $P<0.05$ ), whereas there was no significant difference in the cumulative chemotherapy frequencies between low dose group and high dose group( $P>0.05$ ). **Conclusion:**The average dose and R of oral mucosa are directly correlated with RTOM. Limiting the Dmean of oral mucosa less than 32Gy and increasing R values can reduce the occurrence of severe RTOM.

**【Key words】**head and neck cancer; average oral mucosal radiotherapy dose; radiotherapy-induced oral mucositis

放射性口腔黏膜炎(radiotherapy-induced oral mucositis, RTOM)是头颈部肿瘤放疗中最常见的并发症,80%以上头颈部肿瘤患者在放疗过程中都会发生RTOM,50%以上患者甚至会发生3~4级口腔黏膜炎<sup>[1]</sup>。相关性危险因素主要包括患者自身因素以及治疗相关的因素<sup>[2]</sup>。随着放疗技术的进步,

头颈部肿瘤的治疗效果越来越好,但RTOM的发生率和严重程度却未见明显改善。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年3月~2020年12月弋矶山医院放疗中心62例接受放疗的头颈部肿瘤

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2017F26)

收稿日期:2020-12-09

作者简介:薛良军(1978-),男,主治医师,(电话)13965188137,(电子信箱)xuelj016@163.com;

陈意红,男,主任医师,(电子信箱)871969345@qq.com,通信作者。

患者,根据肿瘤部位及分期,分别采取手术+辅助放疗±同步化疗或根治性放疗±诱导化疗±同步化疗。纳入标准:所有入组患者均为头颈部肿瘤,治疗前均获取病理组织,病理证实为恶性肿瘤;年龄 $\geq 18$ 岁,PS评分 $\leq 1$ 分。排除标准:既往5年内或同时合并其他类型肿瘤和放疗后复发患者。

1.2 治疗方法 ①化疗。诱导化疗采取紫杉醇类+铂类联合方案,根据耐受情况,3~4周重复;同步化疗采取单药方案:顺铂 $25\text{ mg/m}^2\text{ d}1\sim 3$ 每3周重复,若不能耐受则更换为其他类型铂类;白细胞计数 $<3.0\times 10^9/\text{L}$ 或血小板计数 $<7.5\times 10^9/\text{L}$ 的患者延迟化疗或停止化疗,待血常规恢复正常水平再予以化疗;若诱导化疗效果不好或不能耐受同步化疗患者,同期予以尼妥珠单抗靶向治疗。②放疗。根据美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)和美国国立综合癌症网络(NCCN)头颈部肿瘤治疗指南建议,行靶区勾画及剂量设定。头颈肩热塑膜联合头枕固定体位,飞利浦大孔径定位CT静脉期扫描目标CT图像,上界:颅顶,下界:胸骨1/2处,扫描层厚3mm,采取Pinnacle<sup>3</sup>计划系统勾画靶区及制定IMRT/VMAT放疗计划。靶区设置为GTV<sub>nx</sub>/GTV<sub>tb</sub>:包括影像学及临床检查可见的原发肿瘤部位/术后瘤床灶,GTV<sub>nd</sub>:符合诊断标准的颈部转移性淋巴结,CTV1:高危淋巴结引流区,CTV2:低危淋巴结引流区,所有靶区外放3mm形成计划靶区(planning target volume, PTV)。照射剂量GTV<sub>nx</sub>/tb:66~70.4 Gy/30~35次,CTV1:60 Gy/30~35次,CTV2:54 Gy/30~35次。危及器官(organ at risk, OAR)勾画:颞叶、眼球及晶体、视神经及视交叉、垂体、内耳、颞颌关节、脑干、脊髓、口唇、口腔、咽缩肌、腮腺、颌下腺、下咽、食管、气管,勾画标准依据RTOG及中山大学正常器官勾画建议。OAR的剂量限定依据RTOG0615/0225规定。③护理。所有病人放疗前处理口腔龋齿及残根,治疗牙周炎。放疗期间保持口腔卫生,就餐前后漱口,日常自制生理盐水含漱,软毛牙刷刷牙;待出现黏膜充血、口腔疼痛时,自制生理盐水+维生素B12+利多卡因混合液或者康复新液含漱。

1.3 口腔器官勾画 口腔黏膜勾画采取口腔黏膜整体勾画法(oral cavity contours, OCC),勾画标准参考Sun等<sup>[3]</sup>研究中的定义范围,即上界为硬腭,下界为口底,前界为包绕牙齿的颊黏膜外1mm,后界包括舌面后缘及悬雍垂。

1.4 急性口腔黏膜炎的评价标准 采取RTOG急性放射性损伤分级标准。0级:无变化;1级:黏膜充血,可有轻度疼痛,无需止痛药;2级:局灶性点状溃疡灶,需要止痛药;3级:片状溃疡灶;4级:出血、坏死。放疗期间,每天进行口腔黏膜检查,评估RTOM分级,取治疗期间最高分级进行分析。急性口腔黏膜反应 $\geq 3$ 级定义为重度急性RTOM,1~2级为轻度急性RTOM。

1.5 平均剂量(Dmean)及R值计算 制定及优化放疗物理计划,打开剂量体积直方图(dose-volume histogram, DVH),计算口腔黏膜减去部分PTV后体积的平均剂量;R值=总体口腔黏膜减去部分PTV后体积/总体口腔黏膜体积。

1.6 统计学分析 数据处理采用SPSS 26.0统计软件完成。采用ROC曲线计算灵敏度、特异度及最佳截点值。分类资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或秩和检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s/M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响头颈部肿瘤患者RTOM分级的ROC曲线

ROC曲线显示,Dmean剂量预测RTOM分级的AUC为0.884(0.777~0.992),其诊断的最佳截点为3241.25cGy,此时诊断的灵敏度为100.00%,特异度为75.40%。

2.2 Dmean低剂量组与高剂量组治疗患者一般临床资料比较 根据其诊断Dmean最佳截点为3241.25cGy,分为低剂量组( $<3241.25\text{ cGy}$ )和高剂量组( $\geq 3241.25\text{ cGy}$ )。结果显示,Dmean低剂量组与高剂量治疗患者在性别、年龄、是否吸烟/饮酒、是否患有糖尿病、有无靶向药物治疗及疾病分期上差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

2.3 Dmean低剂量组与高剂量组治疗患者RTOM分级及累计化疗次数比较 结果显示,Dmean低剂量组治疗患者R值高于高剂量组治疗患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Dmean低剂量组治疗患者RTOM分级低于高剂量组治疗患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );所有62例患者均完成预定放疗计划,累计化疗次数(诱导+同步)共252次,平均(4.06 $\pm$ 2.06)次,而Dmean低剂量组与高剂量组治疗患者在治疗过程中累计化疗次数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表1 Dmean 低剂量组与高剂量组治疗患者一般临床资料比较

分组	n	性别 (男/女)	年龄	吸烟	饮酒	糖尿病	靶向 药物	疾病分期		
								II	III	IV
低剂量组	43	39/4	58.93±11.20	28	26	3	1	3(6.98)	25(58.14)	15(34.88)
高剂量组	19	13/6	59.32±11.22	9	7	0	1	2(10.53)	8(42.11)	9(47.37)
$\chi^2/t/Z$		3.328	0.125	1.725	2.954				0.652	
P		0.068	0.901	0.189	0.086	0.546*	0.522*		0.514	

注: \* Fisher 确切概率法。

表2 Dmean 低剂量组与高剂量组治疗患者 RTOM 分级及累计化疗次数比较

分组	n	RTOM 分级			R 值	累计化疗次数
		1 级	2 级	3 级		
低剂量组	43	25(58.14)	18(41.86)	0(0.00)	0.985(0.960~0.995)	4.26±1.83
高剂量组	19	4(21.05)	10(52.63)	5(26.32)	0.925(0.888~0.940)	3.63±2.52
t/Z			3.344		4.466	1.100
P			0.001		0.000	0.276

### 3 讨论

RTOM 指由放射线所导致的口腔黏膜炎症或溃疡性病损。手术切除及术后辅助放疗或根治性放疗是头颈部肿瘤患者的主要治疗方式, Mallick 报道<sup>[4]</sup>在单纯放疗中 RTOM 的总发生率为 97%, 其中 ≥3 级口腔黏膜炎的发生率约为 34%; 在同步放化疗中, ≥3 级口腔黏膜炎的发生率达 43%; 在大分割放疗中可达到 56%。放疗联合 EGFR 单克隆抗体的应用也可能会增加及加重 RTOM 的发生<sup>[5]</sup>。

随着科技的进步, 更先进的放疗技术提高了头颈部肿瘤的总疗效, 却未降低 RTOM 的发生率和严重程度<sup>[6]</sup>。非常规分割放疗引起的 RTOM 风险不仅高于单纯常规分割放疗, 也高于同期放化疗<sup>[7]</sup>。如果放疗后再行辅助化疗, 就会导致口腔黏膜炎加重并可能反复不愈, 而正常情况下 RTOM 在放疗后 2~4 周就会逐渐缓解。Xu 等<sup>[8]</sup>在放疗联合西妥昔单抗治疗晚期鼻咽癌的对照研究中, 因为联合放疗组 3~4 级口腔黏膜炎发生率高达 89%, 故研究终止。RTOM 相关的危险因素包括年龄 >65 岁、既往牙周疾病史、唾液腺分泌功能紊乱、不良的口腔卫生习惯、营养不良及糖尿病等合并症<sup>[4]</sup>。对于如何缓解及治疗 RTOM, 国内外做了很多探索性研究<sup>[9-10]</sup>, 细胞因子、黏膜保护剂、非甾体抗炎药、黑桑蜜等均可部分或有效缓解不同程度口腔黏膜炎, Gkantai 等<sup>[11]</sup>的一项 meta 分析同样表明有多种方法可以缓解口腔黏膜炎。而本研究中关于年龄、分期、累计化疗次数、糖尿病、靶向药物、饮酒、吸烟等, 可能样本数不够, 未能确定与 RTOM 发生有直接相关性。

IMRT 是通过增加射野、子野数目, 增加中、低剂量照射体积来改善等剂量线的适形性, 保证高剂量区域照射剂量; 如果 RTOM 的发生与中、低剂量照射体积相关, 那么确定其阈值就非常关键。目前, 临床上最常用的口腔黏膜靶区勾画方法是 OCC 法, 即将整个口腔器官作为一个整体进行勾画; 另一种常用勾画方法是单独勾画口腔不同部分黏膜表面范围, 在 Dean 等<sup>[12]</sup>的研究中称之为黏膜表面勾画法 (mucosa surface contours, MSC), 这种方法能提供黏膜剂量体积与不良反应之间更为精确的关系。李凯新等<sup>[13]</sup>也证实了 MSC 与口腔黏膜炎之间的剂量体积关系, 认为 MSC 可以替代 OCC, 但 OCC 在预测不良反应上更有价值。OCC 靶区勾画法所获得的剂量体积参数也体现出与 RTOM 的相关性, 相比较 MSC 法, 更加容易勾画和学习掌握。本研究采取 OCC 勾画方法, 研究证明 R 值与 RTOM 有相关性 ( $P < 0.05$ ), 从另一个角度提示我们在保证靶区范围的前提下, 提高靶区精确性, 提高摆位误差, 以期减少 PTV 外放, 也可以降低 PTV 占据口腔黏膜体积。

RTOM 的严重程度与 PTV 外口腔黏膜照射的剂量相关, RTOG 及中国鼻咽癌工作委员会建议口腔黏膜器官平均剂量 ≤35 Gy。Hansen 等<sup>[14]</sup>通过建立模型分析, 结果表明口腔平均剂量与重度 RTOM 的发生显著相关。Narayan 等<sup>[15]</sup>的研究结果表明, 在 12 例头颈部肿瘤患者中若口腔黏膜累积剂量 < 32 Gy, 其 RTOM 反应 ≤1 级。基于这一结果, Wang 等<sup>[16]</sup>将 24 例舌鳞癌术后 IMRT 患者 PTV 外口腔黏膜平均剂量限制在 32 Gy 以下, 结果显示 ≤2 级的 RTOM 发生率为 25%, ≥3 级为 0%。在 Mazzola

等<sup>[17]</sup>关于 50 例口腔或口咽癌 VMAT 患者的报道中,1~2 级 RTOM 与总体口腔黏膜体积  $D_{mean} \geq 50$  Gy 以及口腔黏膜去除 PTV 体积  $D_{max} \geq 65$  Gy、 $V_{45} > 40\%$ 、 $V_{50} > 30\%$ 、 $V_{55} > 20\%$  等因素相关,3 级及以上 RTOM 与口腔黏膜体积/口腔黏膜去除 PTV 体积  $> 2.5$  相关。本研究通过对 62 例头颈部肿瘤患者 IMRT 放疗计划评估分析,对所有患者治疗中及治疗结束后按照 RTOG 关于 RTOM 分级标准进行评估,ROC 曲线分析分级最佳截点  $D_{mean}$  为 3 241.25 cGy,与文献报道相近,两组对照差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。建议临床医师在制定放疗计划时,在保证靶区照射剂量适形性及均匀性的同时,尽量限制口腔黏膜  $D_{mean} < 32$  Gy,降低 3~4 级 RTOM 的发生。

综上所述,本研究证实 RTOM 的发生与口腔黏膜的  $D_{mean}$  及 R 值有相关性, $D_{mean} < 32$  Gy 是预防及减少重度 RTOM 的一个比较好的参考剂量,后续有待更多大样本前瞻性研究去证实以及寻找更多更好的预测因素。

### 【参考文献】

[1] ELTING LS, COOKSLEY CD, CHAMBERS MS, *et al.* Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4): 1110-1120.

[2] SHANKAR A, ROY S, BHANDARI M, *et al.* Current trends in management of oral mucositis in cancer treatment [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(8): 2019-2026.

[3] SUN Y, YU XL, LUO W, *et al.* Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy [J]. *Radiation Oncol*, 2014, 110(3): 390-397.

[4] MALLICK S, BENSON R, RATH GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(9): 2285-2293.

[5] XU T, LIU Y, DOU S, *et al.* Weekly cetuximab concurrent with IM-RT aggravated radiation-induced oral mucositis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a randomized phase II study [J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(9): 875-879.

[6] PETERSON DE, BOERS-DOETS CB, BENSADOUN RJ, *et al.* Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO

clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5): 139-151.

[7] GUPTA T, KANNAN S, GHOSH-LASKAR S, *et al.* Systematic review and meta-analysis of conventionally fractionated concurrent chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy alone in the definitive management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016, 28(1): 50-61.

[8] XU T, LIU Y, DOU S, *et al.* Weekly cetuximab concurrent with IM-RT aggravated radiation-induced oral mucositis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a randomized phase II study [J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(9): 875-879.

[9] DOGAN MD, CAN G, MERAL R, *et al.* Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled study in head and neck cancer patients [J]. *J Altern Complement Med*, 2017, 23(12): 971-979.

[10] KONISHI M, VERDONSCHOT RG, SHIMABUKURO K, *et al.* The effectiveness of mouthwashes in alleviating radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review [J]. *Oral Radiol*, 2019, 35(3): 207-223.

[11] GKANTAIFI A, VARDAS E, ALONGI F, *et al.* Radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients. Is there any effective management? Review of the literature the last five years [J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2020, 15: 1-15.

[12] DEAN JA, WELSH LC, GULLIFORD SL, *et al.* A novel method for delineation of oral mucosa for radiotherapy dose-response studies [J]. *Radiation Oncol*, 2015, 115(1): 63-66.

[13] 李凯新, 陈媛媛, 胡巧英, 等. 口腔整体勾画与黏膜表面勾画法预测  $\geq 3$  级急性放射性口腔黏膜反应对比 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(12): 1365-1369.

[14] HANSEN CR, BERTELSEN A, ZUKAUSKAITE R, *et al.* Prediction of radiation-induced mucositis of H&N cancer patients based on a large patient cohort [J]. *Radiation Oncol*, 2020, 147: 15-21.

[15] NARAYAN S, LEHMANN J, COLEMAN MA, *et al.* Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(3): 756-762.

[16] WANG ZH, ZHANG SZ, ZHANG ZY, *et al.* Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: a randomized study [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(2): 291-298.

[17] MAZZOLA R, RICCHETTI F, FERSINO S, *et al.* Predictors of mucositis in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients treated with volumetric modulated radiation treatment: a dose-volume analysis [J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E815-E819.

# 安罗替尼治疗晚期肺癌效果及安全性分析

施秀华<sup>1</sup>,陶香香<sup>2</sup>,栗家平<sup>3</sup>,叶斌<sup>1</sup>,祁清华<sup>1</sup>,丁海波<sup>1</sup>,胡俊<sup>1</sup>,王银华<sup>1</sup>

(1. 芜湖市第二人民医院 肿瘤科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院 临床医学院,安徽 芜湖 241002;3. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 胸外科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨安罗替尼在晚期肺癌的三线或三线以上治疗中的疗效及安全性。**方法:**回顾性收集芜湖市第二人民医院2018年1月~2020年6月接受三线或三线以上治疗的晚期肺癌患者为研究对象,共入组56例,安罗组接受安罗替尼治疗,对照组接受最佳支持治疗;结合治疗前后的影像学改变和治疗相关不良事件,探讨安罗替尼在晚期肺癌治疗的近期疗效、远期疗效和安全性的真实世界研究。**结果:**安罗组客观有效率(ORR)42.86%,疾病控制率(DCR)85.71%;安罗组中位无进展生存期(PFS)[8(4.628~11.372)月]长于对照组PFS[2(1.138~2.862)月]( $P<0.05$ )。且多因素Cox回归模型显示,对照组患者发生进展的风险是安罗组的2.666(1.261~5.639)倍( $P<0.01$ )。安罗替尼常见不良反应为乏力、咯血、肝功能异常、高血压,总体可耐受。**结论:**对于肺癌的三线或以上治疗,安罗替尼的总体疗效较高,安全性良好,优于最佳支持治疗。在真实的晚期肺癌治疗中,临床上可考虑推荐安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌和小细胞肺癌的三线或以上治疗。

**【关键词】**安罗替尼;最佳支持治疗;肺肿瘤

**【中图分类号】**R 734.2;R 977.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.007

## Analysis on the efficacy and safety of anlotinib in patients of advanced lung cancers

SHI Xiuhua,TAO Xiangxiang,LI Jiaping,YE Bin,QI Qinghua,DING Haibo,HU Jun,WANG Yinhu

Department of Oncology, Wuhu No. 2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:**To observe efficacy and safety of anlotinib as a third-line therapy or further treatment of patients with advanced lung cancer.  
**Methods:**Retrospective analysis was performed in 56 cases of advanced lung cancer undergone third-line therapy or further treatment in Wuhu No. 2 People's Hospital between January 2018 and June 2020. The cases were divided into anlotinib group and control group. Patients in the former group received anlotinib monotherapy, and those in the control group were given best supportive treatment. Then the short/long-term efficacies and safety of anlotinib were investigated on real-world evidence basis through examination of the imaging changes before and after therapy and medication-related adverse events. **Results:**The objective remission rate(ORR) and disease control rate(DCR) in anlotinib group was 42.86% and 85.71%, respectively. Patients in anlotinib group had longer median progression-free-survival(PFS) than those of that in control group[8 months, (4.628-11.372) months, vs. 2 months, (1.138-2.862) months] ( $P<0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed the hazard of progression in the control group was 2.666 times (ranging 1.261-5.639) of anlotinib group. Common adverse reactions in anlotinib group were associated with fatigue, hemoptysis, abnormal liver function, and hypertension, yet were almost tolerable. **Conclusion:** Monotherapy with anlotinib as third-line therapy or further treatment can lead to better overall efficacy and safety in patients of lung cancer, and is superior to the best supportive treatment. Therefore, anlotinib can be recommended as third-line therapy or further treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and small cell lung cancer in real-world treatment practice.

**【Key words】**anlotinib; best supportive treatment; lung neoplasms

目前,肺癌的发病率及病死率居所有恶性肿瘤的第一位,成为危害健康的主要原因之一<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(76%)、小细胞肺癌(13%)占肺癌的绝大部分<sup>[2]</sup>。近年来,随着治疗方式和药物的不断更新,尤其是靶向药物的应用,肺癌的病死率下降约

3.2%,生存率升高约9%<sup>[2]</sup>;临床上,晚期肺癌的治疗可考虑放疗、化疗、靶向或免疫治疗,多为综合治疗;但由于患者体力状态、一般情况等不同导致晚期肺癌三线或以上治疗可选择的药物相对有限,这部分肺癌患者根据指南推荐可考虑最佳支持治疗,或

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2019A0409)

收稿日期:2020-12-10

作者简介:施秀华(1987-),女,主治医师,(电话)18055317271,(电子信箱)snjoin999@sina.com;

王银华,男,副主任医师,(电子信箱)Sam98157@sina.com,通信作者。

多学科讨论制定个体化诊疗方案。除化学治疗、免疫治疗外,靶向治疗常常作为晚期患者的推荐方案。安罗替尼作为小分子多靶点络氨酸激酶抑制剂,其抗肿瘤血管生长和抗肿瘤生长的作用可作为临床后线治疗的一个选择<sup>[3]</sup>。目前关于安罗替尼三线或多线治疗进展后的晚期肺癌的文献报道尚少;本研究回顾性分析 56 例晚期肺癌患者接受安罗替尼对比最佳支持治疗的疗效和安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床治疗** 回顾性分析 2018 年 1 月 ~ 2020 年 6 月就诊于芜湖市第二人民医院,经组织学或细胞学确诊的晚期非小细胞肺癌或小细胞肺癌患者 56 例。所有患者均已接受过二线或以上治疗后进行,治疗方案参考指南推荐用药。安罗组 28 例接受安罗替尼靶向治疗,对照组 28 例接受最佳支持治疗。

**1.2 给药方案** 安罗组接受口服安罗替尼治疗,安罗替尼 12 mg qd (d1 ~ d14, q3w),对照组接受最佳支持治疗;治疗前分析患者一般情况,行骨髓功能、心肺功能、靶病灶 CT 等检查,排除咯血、出血等禁忌;每 2 个治疗周期后评价疗效,每周复查安全性指标,直至疾病出现进展或发生不可耐受的不良事件。

**1.3 疗效评价及不良事件评估** 根据 RECIST 1.1 版标准评价为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD);客观有效率 [ORR, (CR+PR) 总数]、疾病控制率 [DCR, (CR+PR+SD) 总数]。无进展生存期 (PFS) 为随机入组至病情进展或死亡时间;总体生存期 (OS) 为药物治疗时间开始时间至因任何原因引起患者死亡的时间或末次随访时间。不良事件 (AE) 参照标准为 NCI-CTCAE 4.0 版,严重程度分为 1 ~ 5 级。所有患者接受动态随访 (包括电话随访及门诊随访)。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 26.0 行统计分析, *t* 检验比较计量资料 ( $\bar{x} \pm s$ ) 组间差异,  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法比较分类资料 [*n* (%) ] 组间差异; Kaplan-Meier 法进行生存分析并绘制生存曲线, Log-rank 法进行组间比较, Cox 回归分析探索影响患者预后的独立影响因素。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基线资料比较** 两组患者在病理类型和有无颅脑转移上差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 其他基线资料组间差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [*n* = 28, *n* (%) ]

临床特征	安罗组	对照组	$\chi^2/t$	<i>P</i>
性别				
男	21 (75.00)	22 (78.57)	0.100	0.752
女	7 (25.00)	6 (21.43)		
年龄/岁	65.14 ± 6.76	68.39 ± 11.18	1.316	0.195
ECOG 评分				
1 分	19 (67.86)	15 (53.57)	1.198	0.274
2 分	9 (32.14)	13 (46.43)		
驱动基因突变				
阴性	25 (89.29)	23 (82.14)	0.146	0.703
阳性	3 (10.71)	5 (17.86)		
肺癌肿瘤标志物水平				
正常	12 (42.86)	8 (28.57)	1.244	0.265
异常	16 (57.14)	20 (71.43)		
病理类型				
腺癌	18 (64.29)	9 (32.14)	-	0.010*
鳞癌	6 (21.43)	17 (60.71)		
小细胞癌	4 (14.29)	2 (7.14)		
有无颅脑转移				
无	14 (50.00)	23 (82.14)	6.452	0.011
有	14 (50.00)	5 (17.86)		
合并转移				
无	12 (42.86)	6 (21.43)	2.947	0.086
有	16 (57.14)	22 (78.57)		

注: \* Fisher 确切概率法。

**2.2 ECOG 评分比较** 安罗组治疗前后 ECOG 评分差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 对照组治疗后 ECOG 评分较治疗前降低 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 ECOG 评分比较

分组	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	<i>t</i> 配对	<i>P</i> 配对
安罗组	1.32 ± 0.48	1.39 ± 0.69	0.07 ± 0.47	0.812	0.424
对照组	1.46 ± 0.51	1.86 ± 0.80	0.39 ± 0.63	3.306	0.003

**2.3 近期疗效的评价** 所有患者随访截止时间为 2020 年 12 月 1 日。安罗组 PR 12 例, SD 12 例, PD 4 例; ORR 42.86%, DCR 85.71%。

**2.4 单因素分析** 影响进展的单因素分析显示, 安罗组中位 PFS [8 (4.628 ~ 11.372) 月] 长于对照组 PFS [2 (1.138 ~ 2.862) 月], 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见图 1; 而其他因素对进展的影响差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 3。

**2.5 多因素 Cox 回归分析** 根据单因素分析结果, 按照纳入与排除标准, 共有 3 个变量进入多因素 Cox 回归模型。对照组患者发生进展的风险是安罗组的 2.666 (1.261 ~ 5.639) 倍 (*P* < 0.01)。见表 4。

**2.6 不良反应** 安罗组共 18 例患者发生不良反应, 最常见的为乏力、咯血、肝功能异常、高血压等。

在不良事件记录中,主要为乏力 1~2 级,咯血 1~2 级。根据 NCI-CTCAE 4.0 评价 3 级不良反应包括手足综合征。4 级不良反应暂未出现。停药后恢复,未出现药物相关的死亡。见表 5。

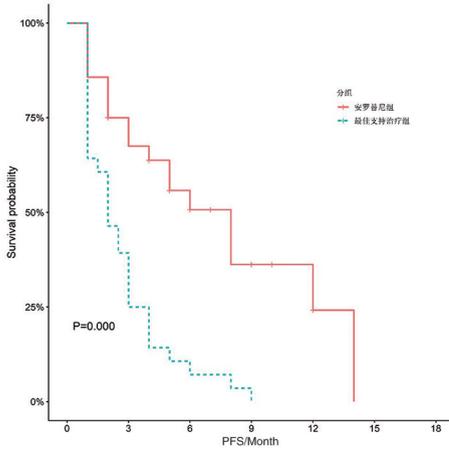


图 1 两组患者无进展生存曲线

表 3 影响预后的单因素分析

因素	n	进展人数	中位 PFS/月	$\chi^2$	P
分组				17.442	<0.001
安罗组	28	17	8(4.628~11.372)		
对照组	28	28	2(1.138~2.862)		
性别				0.002	0.962
男	43	34	3(2.038~3.962)		
女	13	11	2.5(0.794~4.206)		
年龄段				1.234	0.267
<65 岁	24	20	2.5(0.997~4.003)		
≥65 岁	32	25	3(1.156~4.844)		
颅脑转移				0.123	0.997
否	37	29	3(2.508~3.492)		
是	19	16	4(1.042~6.958)		
合并转移				1.708	0.191
否	18	12	5(1.719~8.281)		
是	38	33	2.5(1.493~3.507)		
病理类型				4.772	0.092
腺癌	27	21	4(2.189~5.811)		
鳞癌	23	21	3(2.105~3.895)		
小细胞癌	6	3	8		
肿瘤标志物水平				2.235	0.135
正常	20	15	6(3.139~8.861)		
异常	36	30	2.5(1.719~3.281)		
驱动基因				2.825	0.093
阴性	48	37	3(1.759~4.241)		
阳性	8	8	2(0.658~3.342)		

表 4 患者 PFS 影响因素的多因素 Cox 回归分析

因素	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	P	HR	95% CI
分组	0.981	0.382	6.587	0.010	2.666	1.261~5.639
驱动基因	0.436	0.507	0.738	0.390	1.546	0.572~4.179
病理分型						
腺癌					1.000	
鳞癌	0.371	0.415	0.800	0.371	1.449	0.643~3.268
小细胞癌	-0.058	0.651	0.008	0.929	0.944	0.263~3.383

表 5 安罗组不良反应发生情况

并发症	1 级	2 级	3 级	合计
乏力	7	1	0	8
咯血	0	2	0	2
肝功能异常	0	1	0	1
高血压	0	1	0	1
空洞	1	0	0	1
呕血	0	1	0	1
手足综合征	0	0	1	1
痰中带血	1	0	0	1
消化道反应	1	0	0	1
血尿	1	0	0	1
总计	11	6	1	18

### 3 讨论

肺癌在我国的发病率和病死率一直居高不下,2015 年新发患者数为 73.3 万例,死亡患者数为 61 万例<sup>[1]</sup>。肺癌的病理类型不同,治疗及预后也有明显差异。驱动基因如人表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶、原癌基因 1 酪氨酸激酶阳性的非小细胞肺癌一、二线靶向治疗,生存获益明显;但一、二线靶向治疗后耐药或驱动基因阴性二线以上化疗失败的非小细胞肺癌仍无特别有效的治疗方案;二线或以上治疗后进展的小细胞肺癌预后较差,根据患者情况可考虑行抗血管、免疫治疗或参加临床试验等。得益于靶向药物、免疫治疗等多种手段的更新,晚期肺癌患者的总体生存时间可从 8~10 月提高到 2 年以上<sup>[4]</sup>。

本研究对二线治疗进展后的晚期肺癌患者就安罗替尼靶向治疗、最佳支持治疗进行真实世界的探讨和分析,所有入组病例记录患者的一般信息、疗效随访及不良反应等。安罗替尼这类分子靶向药物具备高效低毒的特点,可选择性抑制血管生成相关因子及受体,如血管内皮细胞生长因子受体 VEGFR2、VEGFR3,成纤维细胞生长因子受体 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4,血小板衍生生长因子受体 PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$  来抑制肿瘤细胞的增殖,并诱导

肿瘤细胞的凋亡;同时具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用<sup>[3]</sup>。安罗替尼对照安慰剂在晚期非小细胞肺癌上开展的临床试验,如一项全国多中心的随机、双盲 II 期的 ALTER0302 研究,结果提示安罗组中位 PFS 4.8 个月 *vs.* 安慰剂组 1.2 个月;OS 9.3 个月 *vs.* 6.3 个月<sup>[5]</sup>;另一项多中心的随机、双盲 III 期的 ALTER0303 研究发现,安罗组中位 PFS 5.37 个月 *vs.* 安慰剂组 1.4 个月;中位 OS 9.6 个月 *vs.* 6.3 个月<sup>[6-8]</sup>。因此,这两项研究证实较安慰剂,安罗替尼能显著延长非小细胞肺癌患者的 OS 和 PFS。本研究结果在真实世界中同样证明安罗替尼较最佳支持治疗改善远期疗效,近期疗效如疾病缓解率、疾病控制率。ALTER0303 的亚组发现安罗替尼的疗效不依赖于 EGFR 突变状态;但也有研究发现安罗替尼可显著改善 EGFR 突变者的 OS<sup>[9]</sup>。在本组患者单因素分析中,驱动基因是否突变也与 PFS 关联不大。

不良事件方面,安罗替尼主要有乏力、咯血、高血压、手足综合征等,与文献报道基本类似<sup>[6]</sup>;尤其需要注意治疗后胸部 CT 表现为肿瘤“空洞形成”的患者,由于空洞容易引起出血,是安罗替尼治疗的相对禁忌证;根据空洞血管壁厚度不同,建议薄壁空洞停药后密切随访;若厚壁空洞,根据有无咯血及咯血的量决定后续治疗。咯血 $<50$  mL/d 者,在治疗的同时予以止血对症处理,若咯血加重则立即停药<sup>[9]</sup>。本研究中除空洞患者后续暂停安罗替尼外,其他不良反应总体可控,症状基本耐受或停药后缓解。

综上所述,晚期肺癌患者接受安罗替尼治疗的疗效及安全性均较好,且无需对应靶点基因检测,口服用药更为方便,可减少平均住院时间及住院费用,尤其在年老、拒绝化疗或住院治疗困难等人群中具

有一定的推广价值。因此,临床可推荐安罗替尼作为三线或三线以上晚期肺癌的后续治疗。

## 【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] HOWLADER N, FORJAZ G, MOORADIAN MJ, *et al.* The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7):640-649.
- [3] SHEN GS, ZHENG FC, REN DF, *et al.* Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):120.
- [4] RECK M, RABE KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):849-861.
- [5] HAN B, LI K, ZHAO Y, *et al.* Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302) [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5):654-661.
- [6] HAN B, LI K, WANG Q, *et al.* Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11):1569-1575.
- [7] XIE C, WAN X, QUAN H, *et al.* Preclinical characterization of anlotinib a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4):1207-1219.
- [8] SI X, ZHANG L, WANG H, *et al.* Quality of life results from a randomized double-blinded, placebo-controlled, multi-center phase III trial of anlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 122:32-37.
- [9] 刘楠, 吴秀伟, 李频繁, 等. 安罗替尼三线及以上治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效和生命质量分析 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(3):147-151.

# 清凉止血灌肠方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的回溯性分析

张 薇,徐婧熙,唐喜玉,盛红艳,王文龙,程 雪,朱胜平

(安徽中医药高等专科学校附属医院 芜湖市中医医院 脾胃病 2 科,安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**探讨清凉止血灌肠方对轻中度溃疡性结肠炎(UC,E1 型或 E2 型)的疗效。**方法:**收集 2016 年 1 月~2019 年 12 月在芜湖市中医医院就诊的 UC 患者,基于符合本次研究标准,最终筛选出 160 例患者,根据是否使用清凉止血方灌肠,分为西药组 82 例和中药灌肠组 78 例,治疗 3 周为 1 个疗程。对比两组患者改良 Mayo 评分、中医证候总疗效、中医证候积分、炎症性结肠病问卷(IBDQ)评分、血红蛋白水平、白蛋白水平、血沉、CRP 以及 1 年后随访复发情况,记录不良反应情况,评价疗效及安全性。**结果:**与西药组相比,中药灌肠组在改善平均腹泻次数、便血评分、改良 Mayo 评分、中医证候积分、Baron 评分、CRP 上效果更优( $P<0.05$ );与中药灌肠组比较,西药组改善血红蛋白效果更优( $P<0.05$ );而两组在内镜评分、医师评分改善、IBDQ 评分、血沉、白蛋白水平上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。中药灌肠组复发率为 15.38%;西药组复发率为 21.95%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**轻中度溃疡性结肠炎(E1 型或 E2 型)使用清凉止血灌肠方联合美沙拉嗪口服治疗,能够改善症状,降低炎症指标 CRP 水平,疗效显著。

**【关键词】**清凉止血灌肠方;美沙拉嗪;溃疡性结肠炎

**【中图分类号】**R 259;R 574.62 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.008

## Observation of the curative effect of Qingliangzhixue decoction plus mesalazine on ulcerative colitis

ZHANG Wei,XU Jingxi,TANG Xiyu,SHENG Hongyan,WANG Wenlong,CHENG Xue,ZHU Shengping

Department of Gastroenterology,Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine,Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine,Wuhu 241000,China

**【Abstract】Objective:**To investigate the curative effect of traditional Chinese medicine Qingliangzhixue decoction on mild-moderate ulcerative colitis(UC, type E1 or type E2). **Methods:**Cases of UC treated in our hospital were initially included from January 2016 to December 2019. Finally 166 eligible cases were screened according to the criteria of this study,and divided into Western medication group( $n=82$ ) and Chinese medicine therapy group( $n=78$ , treated by Qingliangzhixue decoction). The medication course was 3 weeks. Then the two groups were compared concerning modified Mayo score,total efficacy of TCM syndromes,scoring on TCM syndrome and Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) as well as levels of hemoglobin and albumin,erythrocytic sedimentation rate,C-reactive protein(CRP),recurrence after 1 year follow-up. The adverse reactions were recorded and the efficacy and safety were evaluated for the two groups. **Results:**Patients in the Chinese medicine therapy group had better improvement in average frequency of diarrhea,hematochezia score,modified Mayo score,TCM syndrome score,Baron score and CRP than those in western medication group( $P<0.05$ ),yet patients treated by western medicine had better improvement in hemoglobin level than those treated by Qingliangzhixue decoction( $P<0.05$ ). There were no significant differences in endoscopic score,improvement by physician score,IBDQ score,erythrocytic sedimentation rate and albumin level between the two groups( $P>0.05$ ). The recurrence rate was 15.38% in Chinese medicine therapy group,and 21.95% in western medication group. The difference was insignificant( $P>0.05$ ). **Conclusion:**Mild to moderate ulcerative colitis (type E1 or type E2) can be treated with traditional Chinese medicine Qingliangzhixue decoction combined with oral mesalazine. This therapy regimen can be curative effect because it improves the symptoms, reduces the level of CRP indicative of inflammation.

**【Key words】**Qingliangzhixue decoction;mesalazine;ulcerative colitis

溃疡性结肠炎<sup>[1]</sup>(ulcerative colitis,UC)是一种结直肠慢性非特异性炎症性疾病,中青年(20~49岁)发病居多<sup>[2]</sup>,男女发病上无显著差异。病程多

在 4~6 周以上,易反复,病变局限于大肠黏膜与黏膜下层。临床表现为腹泻、黏液脓血便,可伴有腹痛、里急后重和发热等全身症状,可有 关节、皮肤、黏

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2019A1084)

收稿日期:2021-03-13

作者简介:张 薇(1971-),女,副主任医师,(电话)13865536690,(电子信箱)1412274002@qq.com。

膜、眼和肝胆等肠外表现。治疗困难,无根治方法,严重影响患者生活质量,病程较长的患者有癌变风险,预后不佳。我国多中心病例回顾研究表明,UC 患者住院率和内镜检出率在 15 年间有明显增多的趋势。

基于 UC 的类型、病变累及范围及炎症活动性的严重程度,制定以“黏膜愈合”为主要目标的治疗方案,氨基水杨酸制剂是目前轻中度 UC 的主要治疗药物,用于远端结肠炎(直肠或直肠乙状结肠)的治疗时,常配合局部用药(栓剂或灌肠剂),疗效显著<sup>[3-4]</sup>。清凉止血灌肠方是国家名中医唐喜玉主任医师经验复方,联合口服西药临床疗效显著,无明显不良反应。现对我科采用清凉止血灌肠方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎(E1 型或 E2 型)的患者进行回顾性分析,并报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月~2019 年 12 月在芜湖市中医医院就诊的 UC 患者,基于符合本次研究标准,最终筛选出 160 例患者,根据是否使用清凉止血方灌肠,分为西药组 82 例和中药灌肠组 78 例。两组患者年龄、性别、疾病分型及程度等差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

一般资料		西药组 (n=82)	中药灌肠组 (n=78)	$t/\chi^2$	P
性别	男	35	36	0.195	0.659
	女	47	42		
年龄/岁		47.48±14.13	46.93±14.81	0.405	0.810
分型	E1	21	20	0.000	0.996
	E2	61	58		
程度	轻度	12	14	0.323	0.570
	中度	70	64		

1.2 诊断及排除标准 西医诊断标准:基于 2018 年北京中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[3]</sup>,需符合临床表现、结肠镜检查并黏膜活组织检查。中医诊断标准:基于 2017 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见》<sup>[4]</sup>,符合大肠湿热证型。

纳入标准<sup>[5-6]</sup>:①符合西医诊断标准和中医诊断标准;②依据溃疡性结肠炎病变范围的蒙特利尔分型符合 E1 型(直肠)或 E2 型(左半结肠);③改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型属于轻、中度者。排除标准:①严重肠道溃疡,人工肛门患者;②偏瘫、中风及心肺脑功能障碍者;③癫痫、疝气患者;

④妇女妊娠、精神病患者;⑤严重肝肾功能损害者。

1.3 研究方法 两组一般治疗方法相同,西药组予口服美沙拉嗪,每日 3 次,3 g/d,中药灌肠组在西药组常规治疗的基础上加用清凉止血灌肠方(地榆 10 g、槐角 10 g、黄柏 10 g、黄连 6 g、苦参 10 g、白芨 15 g、五倍子 15 g、黄芩 10 g、大黄 6 g、仙鹤草 30 g、炒杭芍 15 g、生薏仁 30 g),浓煎 200 mL 灌肠液,使其温度保持在 37~38℃。嘱患者深呼吸,左手分开肛门,暴露肛门口,右手将肛管轻轻插入 10~15 cm,固定肛管,开放血管钳或夹子,缓慢滴入药液,滴注时间 15~20 min,滴入过程中注意耐受情况;药液滴完,夹紧并拔除肛管,擦干肛周皮肤,用纱布轻揉肛门处,取舒适卧位,抬高臀部;嘱患者尽量保留灌肠液 20~30 min,并翻身。每日 2 次,每次使用 100 mL 灌肠液,3 周为 1 个疗程。

1.4 观察指标 ①改良 Mayo 评分<sup>[5-6]</sup>,依据改良 Mayo 评分系统,观察用药前后排便次数、便血、内镜下肠黏膜表现、医师总体评价,从轻到重分别记 0~3 分。总分为各项分数之和。临床缓解:评分<2 分且无单个分项评分>1 分;轻度活动:3~5 分;中度活动:6~10 分;重度活动:11~12 分。②结肠镜检查评分,分别于治疗前后予两组患者结肠镜检查,并采用 Baron 评分方法。③结肠组织病理评分,分别于治疗前后取结肠组织进行病理检查。④中医证候积分,观察患者临床症状改善情况,中医证候积分改变参照临床症状病变程度进行分级量化和半定量法算出证候积分。⑤炎症性结肠病问卷(IBDQ)<sup>[7]</sup>,基于生活质量评价采取 IBDQ,包括 32 个定性和半定量问题,检测患者肠道症状(10 个)、全身症状(5 个)、情感能力(12 个)、社会能力(5 个)。分值 32~224 分,总分越高,表示生活质量越好。⑥血常规和生化指标,包括血红蛋白、白蛋白、血沉、CRP。⑦不良反应。⑧复发率,通过门诊随访和肠镜及病理复查明确治疗 1 年后的复发情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。计量资料均采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较两独立样本  $t$  检验和配对  $t$  检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后改良 Mayo 评分各项指标比较 两组患者治疗后平均腹泻次数、便血评分、医师评分和改良 Mayo 评分均低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而中药灌肠组治疗前后内镜评分差

异无统计学意义( $P>0.05$ ),西药组内镜评分低于治疗前( $P<0.05$ )。与西药组比较,中药灌肠组在改善平均腹泻次数、便血评分、改良 Mayo 评分上效果更优( $P<0.05$ );两组在内镜评分、医师评分改善上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.2 两组治疗前后 Baron 评分、中医证候积分、IBDQ 评分比较 两组患者治疗后 Baron 评分、中医证候积分均低于治疗前,IBDQ 评分高于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与西药组比较,中药灌肠组在改善中医证候积分、Baron 评分效果更优( $P<0.05$ );而两组在 IBDQ 评分改善上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

2.3 两组治疗前后血沉、CRP、血红蛋白、白蛋白水平比较 两组患者治疗后血沉、CRP 均低于治疗

前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但治疗前后白蛋白水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),中药灌肠组治疗前后血红蛋白差异无统计学意义,而西药组治疗后血红蛋白高于治疗前( $P<0.05$ )。与西药组比较,中药灌肠组改善 CRP 效果更优( $P<0.05$ );与中药灌肠组比较,西药组改善血红蛋白效果更优( $P<0.05$ )。而两组在血沉、白蛋白改善上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

2.4 两组患者治疗后复发率比较 在清凉止血方灌肠治疗 1 年后的随访结果显示,中药灌肠组缓解 66 例,复发 12 例,复发率为 15.38%;西药组缓解 64 例,复发 18 例,复发率为 21.95%,两者复发率差异无统计学意义( $\chi^2=1.131, P=0.287$ )。

表 2 两组治疗前后改良 Mayo 评分各项指标比较

组别		平均腹泻次数	便血评分	内镜评分	医师评分	改良 Mayo 评分
中药灌肠组	治疗前	6.13±1.45	2.50±0.50	1.42±0.50	1.53±0.50	11.58±1.64
	治疗 3 周后	2.45±0.50	0.78±0.42	1.32±0.47	1.32±0.47	6.01±0.93
	$\bar{d}\pm s_d$	3.68±1.59	1.72±0.68	0.10±0.68	0.21±0.61	5.56±1.97
	$t_{\text{配对}}$	20.421	22.253	1.340	2.966	25.014
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.184	0.004	0.000
西药组	治疗前	6.37±1.34	2.52±0.50	1.39±0.49	1.66±0.48	11.94±1.56
	治疗 3 周后	4.00±0.79	1.48±0.50	1.24±0.43	1.38±0.49	8.02±1.25
	$\bar{d}\pm s_d$	2.37±1.40	1.05±0.70	0.15±0.61	0.28±0.63	3.92±2.06
	$t_{\text{配对}}$	15.290	13.548	2.169	4.007	17.241
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.033	0.000	0.000
	$t^*$	5.549	6.116	-0.430	-0.765	5.183
	$P$	0.000	0.000	0.668	0.445	0.000

\* 表示两组差值的  $t$  检验结果。

表 3 两组治疗前后 Baron 评分、中医证候积分、IBDQ 评分比较

组别		Baron 评分	中医证候积分	IBDQ 评分
中药灌肠组	治疗前	2.79±0.99	11.32±1.43	139.73±31.17
	治疗 3 周后	0.79±0.99	5.44±1.44	154.42±41.83
	$\bar{d}\pm s_d$	2.00±1.23	5.885±2.05	14.692±51.46
	$t_{\text{配对}}$	9.381	25.416	-2.521
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.014
西药组	治疗前	2.83±1.01	11.01±1.67	134.52±26.12
	治疗 3 周后	1.75±1.70	7.83±1.51	148.17±26.96
	$\bar{d}\pm s_d$	1.08±2.13	3.183±2.12	13.646±36.16
	$t_{\text{配对}}$	2.498	13.629	3.417
	$P_{\text{配对}}$	0.020	0.000	0.001
	$t^*$	2.057	8.208	0.149
	$P$	0.044	0.000	0.881

\* 表示两组差值的  $t$  检验结果。

表4 两组治疗前后血沉、CRP、血红蛋白、白蛋白水平比较

组别		血沉/(mm/H)	CRP/(mg/L)	血红蛋白/(g/L)	白蛋白水平/(g/L)
中药灌肠组	治疗前	30.33±6.26	44.81±8.59	107.44±4.64	32.79±2.86
	治疗3周后	8.13±2.96	8.04±3.04	106.41±4.03	33.12±2.74
	$\bar{d} \pm s_d$	22.205±6.69	36.769±8.95	1.026±6.02	-0.321±3.95
	$t_{\text{配对}}$	29.303	36.278	1.504	0.717
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.137	0.476
西药组	治疗前	30.26±6.41	45.52±9.14	106.37±4.06	33.06±3.09
	治疗3周后	9.50±2.25	12.56±1.60	108.11±4.34	33.32±3.00
	$\bar{d} \pm s_d$	20.756±6.88	32.963±9.30	-1.744±5.91	-0.256±4.28
	$t_{\text{配对}}$	27.308	32.084	2.673	0.542
	$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.009	0.589
	$t^*$	1.349	2.635	2.936	0.099
	$P$	0.179	0.009	0.004	0.921

\*表示两组差值的t检验结果。

### 3 讨论

《素问·玄机原病式》“诸泻痢皆属于湿,湿热甚于肠胃之内,而肠胃怫郁,以致气液不得宣通而成”。溃疡性结肠炎的症状属于祖国医学“久痢”范畴,以脾胃虚弱为本,湿热蕴结、气血不和为标,本虚标实之证。我科经验方清凉止血灌肠方中黄连、黄柏、苦参清热解燥湿,地榆、槐角清肠凉血,合为君药;重用生薏苡仁健脾渗湿、清热排脓,大黄清泄热毒、破积滞、行瘀血,仙鹤草、白芨收敛止血、消肿生肌共为臣药;五倍子涩肠止泻、收湿敛疮以佐之,使药白芍养血柔肝、缓中止痛,全方共奏清热燥湿、凉血止血生肌之功。现代药理研究发现<sup>[8-9]</sup>,苦参具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤及免疫调节作用;黄柏具有抗炎、抗溃疡及调节免疫系统的作用;白芨具有止血、抗病原微生物、促进创面愈合及抗肿瘤作用;薏苡仁能促进血液循环与组织修复,增强免疫调节功能,并且降低肠黏膜通透性,对受损肠黏膜具有良好的修复。白芍有效成分芍药苷和丹皮酚均有较强的抗炎作用。药物灌肠<sup>[10]</sup>可对局部病变直接产生作用,促进肠黏膜组织对药物的吸收。通过药物作用,改善微循环,增强肠上皮细胞的再生能力,加速肠黏膜的损伤修复和溃疡组织的愈合。

本次回顾性研究还发现2017年后使用清凉止血灌肠液联合美沙拉嗪栓的患者逐渐增多,临床医师在制定治疗方案时,更加考虑患者的依从性、经济性,个体化、阶梯化的临床策略,更有利于无论是未

来期望的“组织学愈合”,还是STRIDE研究提出以“改变自然病程、预防肠道黏膜损伤”等远期目标。同时也发现了监测指标的不足之处,缺乏肠道菌群、免疫学指标的变化情况观察。

### 【参考文献】

- [1] 林果为,王吉耀,葛均波.实用内科学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2017.
- [2] 陈旻湖,杨云生,唐承薇.消化病学[M].北京:人民卫生出版社,2019:254-259.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中华消化杂志,2018,38(5):292-311.
- [4] 李军祥,陈諳.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):105-111,120.
- [5] SATSANGI J, SILVERBERG MS, VERMEIRE S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. Gut, 2006, 55(6): 749-753.
- [6] TRUELOVE SC, WITTS LJ, TUNBRIDGE RE, et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955, 2(4947): 1041-1048.
- [7] 周璐,陆星华.炎症性肠病患者的健康相关生存质量[J].中华内科杂志,2004,43(5):392-394.
- [8] 刘军楼,沈洪,顾培青,等.清肠化湿灌肠方联合美沙拉嗪治疗远端溃疡性结肠炎的临床疗效[J].世界华人消化杂志,2015,23(35):5715-5721.
- [9] 邱伟,方晓华,杨振斌,等.中医外治法联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎32例临床研究[J].江苏中医药,2017,49(5):29-31.
- [10] 施黎男,崔龙,张小元,等.中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎概况[J].中国肛肠病杂志,2018,38(1):56-59.

# 载脂蛋白 A-1、D-二聚体对转移性胃肠道癌临床预后的预测价值

杨 静,周 虹,杨 航,曹 玲,邵月琴,尹预真

(南京医科大学附属江苏盛泽医院 肿瘤中心,江苏 苏州 215200)

**【摘要】目的:**评估血清载脂蛋白 A-1(ApoA-1)、D-二聚体水平对转移性胃肠道癌临床预后的预测价值。**方法:**选取 2015 年 1 月~2019 年 10 月收治的转移性胃肠道癌患者 72 例为研究对象。收集患者一般资料、临床资料、生化检验、凝血指标等。通过 ROC 曲线分析确定最佳诊断阈值;采用单因素和多因素 Cox 回归分析 ApoA-1、D-二聚体水平对转移性胃肠道癌晚期患者生存的影响,同时用 Kaplan-Meier 方法评估生存时间。**结果:**单因素 Cox 回归分析结果显示,年龄、治疗方式、ApoA-1、ApoA-1/ApoB、D-二聚体与转移性胃肠道癌患者总生存率均有关( $P<0.05$ );多因素 Cox 回归分析结果显示,高水平 ApoA-1、低水平 D-二聚体是转移性胃肠道癌患者预后的保护因素( $P$ 均 $<0.05$ )。高水平 ApoA-1 转移性胃肠道癌患者中位生存时间高于低水平者(20 个月 vs. 10 个月, $P=0.005$ )。低水平 D-二聚体转移性胃肠道癌患者中位生存时间高于高水平者(22 个月 vs. 8 个月, $P<0.001$ )。**结论:**ApoA-1、D-二聚体对转移性胃肠道癌生存率有较好的预测价值,高水平 ApoA-1、低水平 D-二聚体可能是转移性胃肠道癌预后的良好指标。

**【关键词】**胃肠道癌;载脂蛋白 A-1;D-二聚体;生存分析

**【中图分类号】**R 735;R 446.1 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.009

## Predictive value of apolipoprotein A-1 and D-dimer in the clinical prognosis of patients with metastatic gastrointestinal cancer

YANG Jing,ZHOU Hong,YANG Hang,CAO Ling,SHAO Yueqin,YIN Yuzhen

Cancer Center,Jiangsu Shengze Hospital,Nanjing Medical University,Suzhou 215200,China

**【Abstract】Objective:**To evaluate the value of serum apolipoprotein A-1(ApoA-1)and D-dimer levels in predicting the clinical prognosis of patients with metastatic gastrointestinal cancer.**Methods:** Seventy-two cases of metastatic gastrointestinal cancer in advanced stage, admitted to and treated in our center,were included from January 2015 to October 2019. The case data, including general information, medical records, biochemical test results and coagulation indicators, were collected. Receiver operator characteristic(ROC) curve was used to determine the optimal diagnostic cut-off point, and univariate Cox proportional hazard model and multivariate Cox proportional hazard model were used to analyze the effect of ApoA-1,ApoA-1/ApoB and D-dimer levels on the survival of the patients. Kaplan-Meier method was used to evaluate the survival time.**Results:** Univariate Cox regression analysis showed that age,treatment methods,ApoA-1,ApoA-1/ApoB and D-dimer levels were related to the overall survival rate of patients with metastatic gastrointestinal cancer( $P<0.05$ ), and multivariate Cox proportional hazard analysis revealed that higher ApoA-1 and lower D-dimer levels were protective factors for patients with metastatic gastrointestinal cancer(both  $P<0.05$ ). Kaplan-Meier analysis demonstrated that the median survival time was significantly longer in patients with high ApoA-1 than in those with low ApoA-1(20 months vs. 10 months, $P=0.005$ ). Patients with low D-dimer had longer median survival time than those with high D-dimer(8 months vs. 22 months, $P<0.001$ ).**Conclusion:** ApoA-1 and D-dimer levels can be good predictive value for the survival rate of patients with metastatic gastrointestinal cancer. High ApoA-1 and low D-dimer may appropriately serve as indicator for estimating the prognosis of such patients.

**【Key words】**metastatic gastrointestinal cancer;apolipoprotein A-1;D-dimer;survival analysis

晚期胃肠道癌主要包括伴有转移的胃癌、结直肠癌等,在肿瘤科较为多见,以全身治疗化疗为主。多数研究显示临床检验指标与肿瘤患者预后存在相

关性。载脂蛋白 A-1(apolipoprotein A-1,ApoA-1)是 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)的主要蛋白质组分,ApoA-1 结合高密

基金项目:苏州市吴江区科教兴卫项目(WWK202009);苏州市科技发展计划项目(SYSD2019050)

收稿日期:2020-12-10

作者简介:杨 静(1988-),女,主治医师,(电话)15190574458,(电子信箱)yangjing06310@126.com;

尹预真,男,副主任医师,(电子信箱)better2008yyzsl@163.com,通信作者。

度脂蛋白颗粒将多余的胆固醇从外周组织输送到肝脏,同时还具有抗炎、抗凋亡和抗氧化功能<sup>[1-2]</sup>。载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和极低密度脂蛋白的主要组成蛋白,在脂蛋白转化过程中,LDL-C 与其受体通过 ApoB 结合。多个癌症被发现与 ApoA-1 和 ApoB 有关,如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等<sup>[3-5]</sup>。D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XII 交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物。研究结果显示,血浆 D-二聚体水平与恶性肿瘤预后具有相关性<sup>[6-7]</sup>。但是,ApoA-1、ApoB 和 D-二聚体在转移性胃肠道癌预后中的作用却少见报道。因此,本研究旨在探讨转移性胃肠道癌患者 ApoA-1、ApoB 和 D-二聚体水平与其预后的关联。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月~2019 年 10 月 在南京医科大学附属江苏盛泽医院住院的 72 例 转移性 IV 期胃肠道癌患者为研究对象。纳入标准:① 由临床医生结合病史、体格检查及实验室检查符合胃癌特点,X 线钡剂双重造影或内镜发现占位性病 变,临床诊断胃癌,且根据活组织检查或细胞学检查 结果确诊胃癌;由临床医生根据临床表现结合胃镜 或纤维小肠镜及小肠钡剂造影等资料确诊为小肠 癌;由临床医生结合实验室检查、内镜检查和活体组 织检查和脱落细胞学检查确诊为结直肠癌;② 远处 转移经过 CT/MRI/PET-CT 等影像学检查支持;③ 初次发现转移时 KPS 评分  $\geq 70$  分;④ 临床资料信息 齐全,本研究通过我院伦理委员会批准。

1.2 临床资料收集 收集患者相关基础资料以及 检验指标,基础资料包括性别、年龄、原发肿瘤部位、 转移部位数量、转移部位、治疗方式等,检验指标包 括 ApoA-1、ApoB、ApoA-1/ApoB 以及 D-二聚体等。

1.3 相关指标定义以及指标检验 相关定义:局部 治疗包括介入、消融、放疗、手术等方式。靶向治疗 包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、阿帕替尼等方式。研 究对象转移部位包括肺转移、腹部转移、肝转移、骨 转移和其他部位转移。单一转移为有且仅有一个部 位转移;多发转移为有两个或多个部位转移。指标 检验:患者入院第 2 天取清晨肘静脉血 5 mL,使用 免疫比浊法检测 ApoA-1、ApoB,检测试剂购自浙江 伊利康公司,采用全自动凝血仪检测 D-二聚体,检 测试剂由德国德灵公司提供。

1.4 随访 通过电话、微信、门诊对纳入研究的患 者进行随访,随访间隔为 1 个月,定义随访时间为自

发现恶性肿瘤转移起至事件终点(死亡)或至截止 日期 2020 年 3 月,随访时间 4~48 个月,中位随访 时间为 10 个月。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 26.0 软件进行统计 分析。计数资料用构成比表示,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,应用拟合受试者工作曲线(ROC)确定预测胃 肠道癌患者转移后生存的切点值。转移性胃肠道癌 晚期患者生存的影响因素采用单因素和多因素 Cox 回归分析,胃肠道癌患者转移后生存相关因素采用 Kaplan-Meier 曲线进行评估。 $P < 0.05$  为差异有统 计学意义。

## 2 结果

2.1 研究对象一般特征 72 例患者年龄 36~83 (65.28  $\pm$  10.79) 岁;男 46 例(63.9%),女 26 例 (36.1%);胃癌 19 例(26.4%),小肠癌 3 例 (4.2%),结肠癌 23 例(31.9%),直肠癌 27 例 (37.5%);转移部位数量:单一转移 59 例 (81.9%),多处转移 13 例(18.1%);转移部位:肺 18 例,腹部 10 例,肝 31 例,骨 20 例,其他 12 例;治 疗方式:单纯化疗 34 例(47.2%),化疗+靶向治疗 20 例(27.8%),化疗+局部治疗 9 例(12.5%),化 疗+靶向治疗+局部治疗 9 例(12.5%);ApoA-1 为 (1.27  $\pm$  0.35) g/L, ApoB 为 (1.00  $\pm$  0.40) g/L, D-二聚 体为 (0.49  $\pm$  0.50) mg/L, ApoA-1/ApoB 为 1.47  $\pm$  0.68。

2.2 ApoA-1、ApoB、ApoA-1/ApoB、D-二聚体预测 转移性胃肠道癌生存的 ROC 曲线 ApoA-1 (1.35 g/L)、D-二聚体 (1.21 mg/L) 预测转移性胃肠道癌 患者生存的 ROC 曲线下面积分别为 0.718、0.726 ( $P < 0.01$ ); ApoB 水平和 ApoA-1/ApoB 的比值预测 转移性胃肠道癌患者生存的 ROC 曲线下面积分别 为 0.574、0.566 ( $P > 0.05$ )。见图 1。

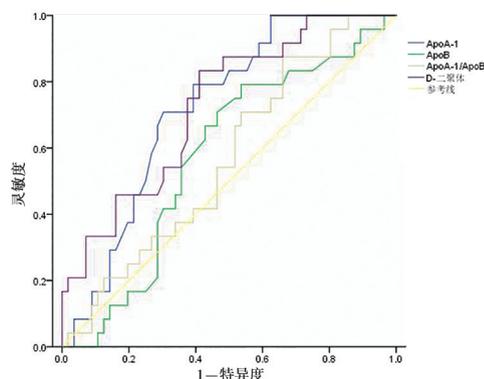


图 1 ApoA-1、ApoB、ApoA-1/ApoB、D-二聚体预测转移性胃 肠道癌生存的 ROC 曲线

2.3 转移性胃肠道癌患者生存率的单因素 Cox 回

归分析 年龄、治疗方式、ApoA-1、ApoA-1/ApoB、D-二聚体与转移性胃肠道癌患者总生存率有关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 转移性胃肠道癌患者生存率的单因素 Cox 回归分析

变量	n	生存率 [n(%)]	HR	95% CI	P
性别			0.734	0.400 ~ 1.346	0.318
男	46	13(28.3)			
女	26	10(38.5)			
年龄/岁			1.989	1.008 ~ 3.924	0.047
<60	20	8(40.0)			
≥60	52	15(28.8)			
诊断			0.784	0.614 ~ 1.002	0.052
胃癌	19	3(15.8)			
小肠癌	3	2(66.7)			
结肠癌	23	8(33.3)			
直肠癌	27	10(37.0)			
治疗方式			0.574	0.408 ~ 0.806	0.001
单纯化疗	34	6(17.6)			
化疗+靶向治疗	20	12(60.0)			
化疗+局部治疗	9	3(33.3)			
化疗+靶向治疗 +局部治疗	9	2(22.2)			
转移部位数量			1.073	0.534 ~ 2.157	0.844
单一转移	59	21(35.6)			
多处转移	13	2(15.4)			
ApoA-1/(g/L)			0.438	0.237 ~ 0.808	0.008
<1.35	40	7(17.5)			
≥1.35	32	16(50.0)			
ApoB/(g/L)			0.652	0.367 ~ 1.159	0.145
<0.83	27	6(22.2)			
≥0.83	45	17(37.8)			
ApoA-1/ApoB			0.356	0.188 ~ 0.674	0.001
<1.04	20	3(15.0)			
≥1.04	52	20(38.5)			
D-二聚体/(mg/L)			3.209	1.746 ~ 5.898	<0.001
<1.21	38	19(50.0)			
≥1.21	34	4(10.5)			

2.4 转移性胃肠道癌患者生存率的多因素 Cox 回归分析 根据单因素 Cox 回归分析结果,按照  $P < 0.10$  的标准共有 6 个变量进入多因素 Cox 回归分析。结果显示,高水平 ApoA-1、低水平 D-二聚体是转移性胃肠道癌患者预后的保护因素( $P < 0.05$ ),见表2。

2.5 不同 ApoA-1、D-二聚体水平转移性胃肠道肿瘤患者生存曲线 高水平 ApoA-1 转移性胃肠道癌患者中位生存时间高于低水平 ApoA-1 者(20 个月

vs. 10 个月,  $\chi^2 = 7.798, P = 0.005$ ),低水平 D-二聚体转移性胃肠道癌患者中位生存时间高于高水平 D-二聚体者(22 个月 vs. 8 个月,  $\chi^2 = 16.610, P < 0.001$ )。见图2、3。

表2 转移性胃肠道癌患者生存率的多因素 Cox 回归分析

变量	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	P	HR	95% CI
年龄	0.294	0.381	0.598	0.439	1.342	0.637 ~ 2.831
诊断	0.033	0.137	0.058	0.810	1.033	0.790 ~ 1.352
治疗方式	-0.335	0.200	2.813	0.093	0.715	0.484 ~ 1.058
ApoA-1	-0.698	0.306	5.203	0.023	0.498	0.273 ~ 0.906
ApoA-1/ApoB	-0.301	0.390	0.595	0.440	0.740	0.345 ~ 1.590
D-二聚体	0.761	0.377	4.081	0.043	2.141	1.023 ~ 4.479

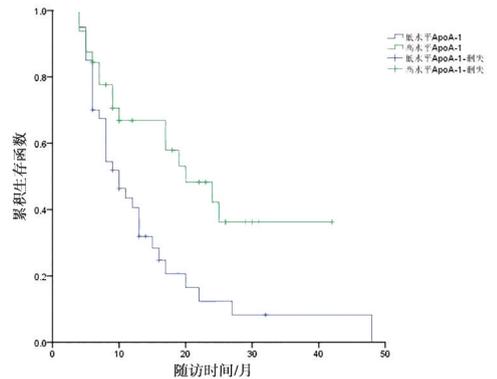


图2 不同 ApoA-1 水平转移性胃肠道癌患者生存曲线

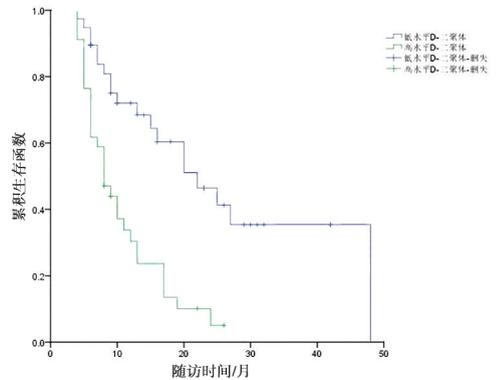


图3 不同 D-二聚体水平转移性胃肠道癌患者生存曲线

### 3 讨论

我国恶性肿瘤的患病率呈显著上升趋势,而在发病率和病死率最高的 5 种恶性肿瘤中,胃肠道癌占其中 2 种,即胃癌、结直肠癌<sup>[8]</sup>。胃肠道癌初期症状不明显、被发现时往往处于晚期或肿瘤已发生转移,预后不佳,因此,早期识别预后较差患者及时进行干预,对延长患者生存时间意义重大。

胆固醇参与恶性肿瘤发生或发展的一系列病理生理过程,如类固醇激素合成等。既往基础研究表

明,胆固醇可通过影响免疫细胞的脂筏形成、激活免疫信号转导等途径增强自然杀伤细胞等免疫细胞功能的抗肿瘤作用,这可能为胆固醇在恶性肿瘤发生、发展中的作用提供新的见解<sup>[9]</sup>。ApoA-1 是一种 HDL-C 成分。动物研究表明,外源性 ApoA-1 防止小鼠体内的肿瘤的发展。Mathilde 等<sup>[10-12]</sup> 研究结果同样支持了 ApoA-1 高表达与癌症风险降低及良好的预后有关这一论证。ApoA-1 在已知的抑制肿瘤机制上有多方面作用,谢利莹等<sup>[13]</sup> 阐述了关于 ApoA-1 可能在抗肿瘤血管生成、抗氧化、免疫调节、代谢方面的作用。Zamanian-Daryoush 等<sup>[14]</sup> 综述了 ApoA-1 对肿瘤微环境多方面的影响。相关临床前研究表明 ApoA-1 可以抑制肿瘤血管生成<sup>[15]</sup>。在肿瘤坏死因子介导的炎症过程中,ApoA-1 可恢复淋巴系统的新生血管能力<sup>[16]</sup>。有研究报道<sup>[17]</sup> ApoA-1 单核苷酸多态性(SNPs)基因变异可能代表着乳腺癌风险增加的一个标记。研究者同样发现 ApoA-1/C3/A5 基因簇上与血脂异常相关的 SNP 可以预测台湾乳腺癌患者术后预后不良<sup>[18]</sup>。因此,ApoA-1 在抑制肿瘤、抗炎、预测肿瘤患者预后及作为检测肿瘤的标记物中均非常有价值。本研究应用 ROC 曲线,确定本次研究人群 ApoA-1 预测转移性胃肠道癌患者预后的切点值,并将患者分为高水平和低水平组,采用 Cox 回归分析以及 Kaplan-Meier 检验发现高水平 ApoA-1 是转移性胃肠道癌预后良好指标,此结果与邢红宇等<sup>[19]</sup> 在肝癌术后的研究结果相似。

有研究<sup>[20]</sup>表明 D-二聚体可辅助肿瘤的早期发现,同时在临床上 D-二聚体在食管癌以及结直肠癌患者预后及疗效的预测均有一定意义<sup>[21-22]</sup>。约 50% 肿瘤患者纤溶途径和凝血常发生改变,而高达 95% 患有转移性肿瘤的患者存在凝血功能异常<sup>[23]</sup>。肿瘤成功生长和转移,必须经历几个强制性步骤:包括基质重塑,淋巴管或血管入侵,通过循环运输。在靶组织中建立聚集体,进而在转移部位形成新的血液供应。纤维蛋白重塑和血管发生过程几乎涉及所有上述步骤,并在新血管形成中发挥关键作用。D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XII 交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标志物。已有的研究结果证实: D-二聚体水平在结肠等各种实体恶性肿瘤的患者中表达增加<sup>[6,24]</sup>。在本研究发现 D-二聚体(>1.21 mg/L)也可作为转移性胃肠道癌的独立预后因素,提示 D-二聚体预测转移性胃肠道癌的预后存在一定的价值。

综上所述,高水平 ApoA-1、低水平 D-二聚体可能是转移性胃肠道癌预后良好指标,值得临床关注。但由于该研究仍存在不足,患者均来源于同一医院且纳入的研究对象数量较少,仍需要更多不同患者来源的临床样本。

## 【参考文献】

- [1] BESLER C, LUSCHER TF, LANDMESSER U. Molecular mechanisms of vascular effects of high-density lipoprotein; alterations in cardiovascular disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4 (4): 251-268.
- [2] MAZHAR Z, HUGHES A, GARELNABI M. Targeting the role of lipoprotein(a) in stroke [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2017, 17(1): 64-72.
- [3] BORGQUIST S, BUTT T, ALMGREN P, et al. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138 (11): 2648-2656.
- [4] MARTIN LJ, MELNICHOUK O, HUSZTI E, et al. Serum lipids, lipoproteins, and risk of breast cancer; a nested case-control study using multiple time points [J]. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 (5): 32.
- [5] ZHOU Y, LUO G. Apolipoproteins, as the carrier proteins for lipids, are involved in the development of breast cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(11): 1952-1962.
- [6] INAL T, ANAR C, POLAT G, et al. The prognostic value of D-dimer in lung cancer [J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(3): 305-313.
- [7] SAKURAI M, SATOH T, MATSUMOTO K, et al. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(4): 593-598.
- [8] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [9] QIN WH, YANG ZS, LI M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (6): 1713-1727.
- [10] MATHILDE H, LAURENT Z, MELANIE D, et al. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29 (2): 119-132.
- [11] GUO S, HE X, CHEN Q, et al. The effect of preoperative apolipoprotein A-I on the prognosis of surgical renal cell carcinoma [J]. *Medicine*, 2016, 95(12): e3147.
- [12] SIRNIO P, VAYRYNEN JP, KLINTRUP K, et al. Decreased serum apolipoprotein A1 levels are associated with poor survival and systemic inflammatory response in colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5374.
- [13] 谢利莹, 罗雪珍, 陈晓军. 载脂蛋白 A-I 的抗肿瘤作用及机制研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(20): 1045-1048.
- [14] ZAMANIAN-DARYOUSH M, DIDONATO JA. Apolipoprotein A-I and cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 265.

# 中医汤药联合针灸治疗突发性耳聋伴耳鸣眩晕的疗效观察

张志鹏<sup>1a</sup>, 林 飞<sup>1b</sup>, 宋卫东<sup>2</sup>, 邱晓怡<sup>1a</sup>, 闫成功<sup>1c</sup>, 黄奏琴<sup>1d</sup>

(1.上海市浦东新区中医医院 a.耳鼻咽喉科;b.骨科;c.影像科;d.针灸科,上海 201299;2.上海市浦东新区人民医院 急诊科,上海 201299)

**【摘要】目的:**探讨突发性耳聋伴耳鸣眩晕采用针灸联合中医汤药治疗的临床效果。**方法:**选择2019年7月~2020年7月60例突发性耳聋合并耳鸣眩晕患者为研究对象,根据随机数字法将其分为两组,对照组给予常规西药治疗,观察组在常规基础治疗之上运用针灸和中医汤药治疗,比较两组患者治疗前后听力情况,听力、眩晕、耳鸣疗效有效率,症状消失时间等。**结果:**两组患者治疗后双耳听力水平均优于治疗前( $P < 0.05$ );但两组患者治疗后双耳听力水平变化差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组的听力、眩晕、耳鸣治疗有效率(93.33%、96.67%和93.33%)均高于对照组(70.00%、70.00%和73.33%)( $P < 0.05$ ),观察组的耳闷、眩晕、耳鸣消失时间及听力恢复时间均短于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**通过运用中医汤药和针灸对突发性耳聋伴耳鸣眩晕患者进行治疗,不仅可以减轻患者症状,还可以提高治疗效果。

**【关键词】**突发性耳聋;中医汤药;针灸;耳鸣眩晕

**【中图分类号】**R 246.81;R 764.4 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.010

## Clinical observation on acupuncture plus traditional Chinese medicine decoction in patients of sudden deafness with tinnitus and vertigo

ZHANG Zhipeng, LIN Fei, SONG Weidong, QIU Xiaoyi, YAN Chenggong, HUANG Zouqin

Department of Otolaryngology, Shanghai Pudong New Area Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201299, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical effect of acupuncture combined with traditional Chinese medicine decoction in the treatment of patients

**基金项目:**上海市浦东新区临床中医针灸特色学科建设项目(PDZY-2018-0610)

**收稿日期:**2021-03-24

**作者简介:**张志鹏(1983-),男,主治医师,(电话)15801789006,(电子信箱)zhenlaisi@sina.com;

黄奏琴,男,副主任医师,(电子信箱)hzqmusic@yeah.net,通信作者。

[15] GAO F, VASQUEZ SX, SU F, *et al.* L-5F, an apolipoprotein A-I mimetic, inhibits tumor angiogenesis by suppressing VEGF/basic FGF signaling pathways[J]. *Integr Biol (Camb)*, 2011, 3(4):479-489.

[16] BISOENDIAL R, TABELT F, TAK PP, *et al.* Apolipoprotein A-I limits the negative effect of tumor necrosis factor on lymphangiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(11):2443-2450.

[17] HAMRITA B, NASR HB, GABBOUJ S, *et al.* Apolipoprotein A1-75 G/A and +83 C/T polymorphisms: susceptibility and prognostic implications in breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(3):1637-1643.

[18] HSU M, LEE K, HSIAO W, *et al.* The dyslipidemia-associated SNP on the APOA-1/C3/A5 gene cluster predicts post-surgery poor outcome in Taiwanese breast cancer patients; a 10-year follow-up study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:330.

[19] 邢红宇, 黄淑玲, 卓书伟, 等. 血清载脂蛋白 A1 及 B 对老年肝细胞癌患者术后生存率的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(20):4297-4300.

[20] 杨斌, 张小军, 朱祈锋. D-二聚体与肿瘤标记物联合检测对胃癌患者的诊断价值[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(8):957-960.

[21] 谢黎黎, 江启安, 唐文娟. 血浆 D-二聚体水平与晚期食管鳞癌化疗疗效及预后的相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(4):452-454, 458.

[22] 王彦, 李佳龙, 吴砚铭, 等. 术前 D-二聚体水平与中国食管癌患者预后关系的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(6):689-692.

[23] KWON HC, OH SY, LEE S, *et al.* Plasma levels of prothrombin fragment F1+2. D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(1):2-7.

[24] 钟碧莹, 张国安. 结肠癌患者血浆 D-二聚体水平的临床特点分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(11):1963-1964.

of sudden deafness with tinnitus and vertigo. **Methods:** Sixty patients of sudden deafness with tinnitus and vertigo treated in our hospital were included from July 2019 to July 2020, and randomly allocated to observational group and control group by random number table. Patients in the control group were treated by simple conventional western medicine, and those in the observation group were given additional acupuncture plus traditional Chinese herbal decoction besides the medication in control group. The two groups were compared regarding the of tested hearing before and after treatment, the time of symptom disappearing and total improvement in tinnitus and dizziness. **Results:** The hearing in both ears was greatly improved after treatment in both groups of patients ( $P < 0.05$ ), yet the improvement remained similar in both groups ( $P > 0.05$ ). The total effective rate for hearing, dizziness and tinnitus was higher in observational group than in control group (93.33%, 96.67% and 93.33% vs. 70.00%, 70.00% and 73.33%, respectively, all  $P < 0.05$ ), and the time of disappearance of aural fullness, vertigo and tinnitus as well as restoration of hearing was significantly shorter in observational group than in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Acupuncture combined with traditional Chinese medicine decoction can not only improve the symptoms, but also boost the effectiveness in patients of sudden hearing loss with tinnitus and vertigo.

**【Key words】** sudden deafness; traditional Chinese medicine decoction; acupuncture; tinnitus; vertigo

突发性耳聋指突然发生的,可在数分钟、数小时或者3 d内,至少相连的2个频率听力下降 $>20$  dB,且不明原因的一种感音神经性听力损失,又称为“暴聋”、“突聋”<sup>[1]</sup>。其病因尚不明确,且病理改变较复杂,治疗难度大,如果治疗不及时或治疗不当,可导致不可逆听力损失,具有较大的危害性。目前以对症治疗为主,即改善内耳微循环,虽然可以减轻患者症状,但是无法获得满意效果<sup>[2]</sup>。中医学上将突发性耳聋划分为“暴聋”范畴,认为耳窍失聪、少阳经气闭阻、风火上扰为基本病机,根据患者的实际情况,给予辨证施治,获得较好的效果<sup>[3]</sup>。本研究对针灸与中药联合治疗气滞血瘀型突发性耳聋伴耳鸣眩晕的临床价值进行探讨,现报道如下。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 选择上海市浦东新区中医医院、上海市浦东新区人民医院2019年7月~2020年7月收治的突发性耳聋患者60例为研究对象,按照随机数字法分为两组,每组30例。对照组病程1~10(5.3±2.6)d,年龄20~72(45.6±9.1)岁;女性10例,男性20例;重度聋5例,中度聋10例,轻度聋15例。观察组病程1~11(5.4±2.7)d,年龄22~73(45.7±9.2)岁;女性12例,男性18例;重度聋4例,中度聋11例,轻度聋15例。入选标准:①符合突发性耳聋临床诊断标准;②经医院伦理委员会批准;③患者及家属对本次研究知情,且签署同意书;④临床资料完善。排除标准:①临床资料缺失者;②严重精神异常或意识障碍者;③中途退出研究者;④药物禁忌证或过敏史者。两组患者病程、年龄等资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 对照组 对照组患者采用依据《突发性耳聋诊断和治疗指南(2015)》的常规西医治疗,口服甲钴胺片,每次500 μg,3次/日;运用5%葡萄糖注射液250 mL+20 mL舒血宁注射液以及0.9%氯化

钠注射液100 mL+10 mg地塞米松注射液对患者进行静脉滴注,1次/日,连续治疗14 d。

### 1.2.2 观察组

1.2.2.1 观察组患者保留部分上述常规基础西医治疗,即甲钴胺片及地塞米松用法用量相同,连续治疗14 d。

1.2.2.2 针灸治疗 选择足窍阴、太冲、三阴交、足三里、合谷、外关、听会、听宫、耳门以及翳风等腧穴,根据发病阶段,选择合适的针刺手法,其中早期为泻法,后期为平补平泻法,每次留针30 min,隔天进行1次针刺,1个疗程为14 d。

1.2.2.3 中药汤剂治疗 采用通窍活血汤加减,基本药方为佛手、枳壳、葛根、当归、连翘、柴胡、石菖蒲、丹参、川芎及赤芍各10 g,路路通、郁金、香附各9 g,甘草、红花各6 g。上述方药采用冷水煎煮,取汁300 mL,每次150 mL,2次/日,1剂/日,1个疗程为14 d。

1.3 观察指标 记录两组患者治疗前后听力水平,比较两组患者听力、眩晕、耳鸣治疗有效率,耳闷、眩晕、耳鸣消失时间以及听力恢复时间。

1.4 统计学分析 先用Excel 2010进行数据录入校对,采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验和配对 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后听力水平比较 两组患者治疗前双耳听力水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者治疗后双耳听力水平均优于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );但两组患者治疗后双耳听力水平变化差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2 两组患者治疗效果比较 观察组的听力、眩晕、耳鸣治疗有效率(93.33%、96.67%和93.33%)均高于对照组(70.00%、70.00%和73.33%),差异

有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2~4。

2.3 两组患者症状消失及听力恢复时间比较 观

察组的耳闷、眩晕、耳鸣消失时间及听力恢复时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表5。

表1 两组患者治疗前后听力水平比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

频率	组别	左耳		$\bar{d} \pm s_d$	右耳		$\bar{d} \pm s_d$
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
250 Hz	对照组	40.74±2.60	28.71±4.40*	12.03±3.71	39.98±5.42	27.95±7.35*	12.03±9.30
	观察组	40.79±5.49	27.97±6.11*	12.82±8.98	37.77±6.17	26.80±6.99*	10.97±9.13
	<i>t</i>	0.045		0.445	1.474		0.444
<i>P</i>	0.964		0.658	0.146		0.659	0.659
500 Hz	对照组	40.16±3.23	27.35±4.13*	12.81±4.63	38.21±6.99	26.83±7.81*	11.38±11.05
	观察组	40.08±6.14	27.81±6.55*	12.26±9.19	37.08±6.22	26.28±5.47*	10.80±7.39
	<i>t</i>	0.066		0.293	0.658		0.238
<i>P</i>	0.948		0.771	0.513		0.813	0.813
1 kHz	对照组	36.75±3.64	25.43±5.14*	11.32±5.63	35.45±7.12	25.06±5.91*	10.39±10.15
	观察组	38.82±5.06	26.59±6.13*	12.24±8.15	36.21±4.29	25.46±5.87*	10.76±7.55
	<i>t</i>	1.823		0.509	0.503		0.157
<i>P</i>	0.074		0.613	0.617		0.876	0.876
2 kHz	对照组	37.08±5.81	26.75±4.72*	10.33±7.68	34.88±6.15	24.69±4.53*	10.20±7.12
	观察组	37.56±5.70	26.66±4.89*	10.90±7.38	35.24±4.68	25.35±4.97*	9.90±6.78
	<i>t</i>	0.325		0.291	0.253		0.167
<i>P</i>	0.746		0.772	0.801		0.868	0.868
4 kHz	对照组	39.41±5.46	31.03±5.75*	8.38±6.61	39.62±5.99	29.90±5.61*	9.71±8.23
	观察组	40.26±6.72	28.41±6.14*	11.85±9.07	38.51±6.23	28.57±6.53*	9.94±8.64
	<i>t</i>	0.540		1.695	0.702		0.103
<i>P</i>	0.591		0.095	0.486		0.919	0.919
6 kHz	对照组	43.08±5.55	34.43±7.52*	8.65±9.46	44.11±4.66	32.66±7.29*	11.45±8.60
	观察组	44.38±6.12	32.86±6.27*	11.53±9.57	43.01±5.88	31.29±5.94*	11.72±7.73
	<i>t</i>	0.862		1.170	0.798		0.131
<i>P</i>	0.392		0.247	0.428		0.896	0.896

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

表2 两组听力疗效比较[ $n=30, n(\%)$ ]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	9(30.0)	6(20.0)	6(20.0)	9(30.0)	21(70.00)
观察组	15(50.0)	9(30.0)	4(13.33)	2(6.67)	28(93.33)
$\chi^2$					5.455
<i>P</i>					0.020

表3 两组眩晕疗效比较[ $n=30, n(\%)$ ]

组别	痊愈	有效	无效	有效率
对照组	10(33.33)	11(36.67)	9(30.00)	21(70.00)
观察组	16(53.33)	13(43.33)	1(3.33)	29(96.67)
$\chi^2$				7.680
<i>P</i>				0.006

表4 两组耳鸣疗效比较[ $n=30, n(\%)$ ]

组别	痊愈	有效	无效	有效率
对照组	10(33.33)	12(40.00)	8(26.67)	22(73.33)
观察组	17(56.67)	11(36.67)	2(6.67)	28(93.33)
$\chi^2$				4.320
<i>P</i>				0.038

表5 两组症状消失及听力恢复时间比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ ) d

组别	耳闷	眩晕	耳鸣	听力
对照组	8.78±2.12	9.23±3.28	11.56±2.09	10.97±2.68
观察组	7.02±3.26	7.56±2.78	10.01±3.25	9.34±2.76
<i>t</i>	2.479	2.217	2.197	2.321
<i>P</i>	0.016	0.038	0.032	0.024

3 讨论

流行病学调查显示,每年突发性耳聋的发病率为5~20例/10万人,近年来,受诸多因素的影响,突发性耳聋的发生率呈现出明显的上升趋势,在各种感音性耳聋中,突发性耳聋占4.81%,其中50~60岁为高发人群,发病无明显的性别差异。对于突发性耳聋的发病机制,现代医学尚无明确定论,大部分学者认为可能与耳部的血液循环障碍和病毒感染有关,并且一些患者往往合并耳鸣、眩晕症状,使患者产生不同程度的焦虑、紧张心理,影响患者的听力恢复,而听力减退又会增加患者心理压力,使其耳鸣眩晕症状加重,两种症状互相影响,加重病情<sup>[4]</sup>。

吴岩等<sup>[5]</sup> 研究报道,舒血宁为一种银杏叶提取物,主要治疗缺血性心脑血管疾病,通过对舒血宁注射液治疗突发性耳聋的 Meta 分析,发现舒血宁注射液治疗突发性耳聋效果较好。中医学认为,暴聋起病突然,大部分为本虚标实证或实证,通常遵循行气通窍、活血化瘀的基本原则,选择通窍活血汤加减,并辅以葛根、路路通、郁金、香附、连翘,共奏疏风泄热、理气通窍的功效<sup>[6-7]</sup>。同时,古代医家运用针灸治疗突发性耳聋时,通常以针刺为主,选择耳周穴位,再配合循经取穴,充分发挥活血通络、镇静安神、开窍启闭的功效<sup>[8]</sup>。李漫等<sup>[9-11]</sup> 选择耳周穴位翳风、听会、听宫、耳门等对突发性耳聋进行治疗,并选择足三里、合谷以及外关穴为配穴,具有疏风通络、清泻肝胆的功效。刘桂香<sup>[12]</sup> 选择 92 例突发性耳聋患者为研究对象,给予对照组针灸治疗,观察组则采用针灸联合中药治疗,结果显示,观察组的眩晕、耳鸣以及听力改善有效率分别为 95.7%、91.7%、92.0%,高于对照组的 71.4%、78.8%、76.5%,说明中药辨证分型联合针灸治疗突发性耳聋效果显著,可提高听力,减轻眩晕、耳鸣症状。本研究显示,观察组的听力治疗有效率为 93.33%,高于对照组的 70.00%,且症状消失时间较短,提示针灸联合中医汤药治疗突发性耳聋合并眩晕耳鸣获得较好效果,与上述研究基本一致。同时,针刺可以通过神经途径对脑干和内耳微循环进行调节,使内耳神经功能得到改善,对恢复内耳毛细胞损伤有一定的促进作用,可以改善突发性耳聋患者的血液流变,改善高黏血状态<sup>[13-14]</sup>。

综上所述,在突发性耳聋合并耳鸣眩晕患者的临床治疗中,通过联合运用针灸与中医汤药,不仅可以使患者症状减轻,还能提高治疗效果,从而改善患者预后,具有一定的推广应用价值。

## 【参考文献】

- [1] CHANDRASEKHAR SS, TSAI DO BS, SCHWARTZ SR, *et al.* Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update) executive summary [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 161 (2): 195-210.
- [2] LI JF, DING L. Effectiveness of steroid treatment for sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2020, 54 (10): 949-957.
- [3] 祝仁贵, 叶少芬. 微创埋线与针灸治疗突发性耳聋的对比研究 [J]. *四川中医*, 2016, 34 (4): 191-194.
- [4] SAHA R, SHARMA A, SRIVASTAVA MK. Psychiatric assessment of deaf and mute patients—a case series [J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 25: 31-35.
- [5] 吴岩, 王蓉, 原永芳. 舒血宁注射液治疗突发性耳聋效果的 Meta 分析 [J]. *山东医药*, 2015, 55 (40): 79-81.
- [6] 李漫, 沈红强, 白桦, 等. 中药及针灸治疗突发性耳聋 100 例疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6 (10): 853-856.
- [7] 黎波, 杜元灏, 潘玥, 等. 基于累积 Meta 分析和模糊综合评判技术评价针灸疗效及干预层次的研究: 突发性耳聋 [J]. *中国针灸*, 2016, 36 (7): 773-778.
- [8] 杜慧萍. 中医针灸联合中药治疗突发性耳鸣耳聋临床研究 [J]. *亚太传统医药*, 2016, 12 (16): 123-124.
- [9] 李漫, 沈红强, 信莉, 等. 中药联合针刺治疗突发性耳聋 100 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2012, 53 (20): 1737-1741.
- [10] 王春生. 龙胆泻肝汤配合针灸治疗突发性耳聋肝胆火盛型疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27 (15): 1647-1649.
- [11] 魏妍慧, 汪常伟, 龚建齐, 等. 通窍活血汤结合针灸治疗气滞血瘀型突发性耳聋临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41 (7): 1499-1501.
- [12] 刘桂香. 针灸联合中药辨证分型治疗突发性耳聋的疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11 (1): 604-606.
- [13] 张玉诗, 黄志纯. 丹参川芎嗪注射液联合针灸治疗突发性耳聋的有效性及安全性评价 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19 (60): 225.
- [14] 樊旭, 贾建平, 霍鲁莉, 等. 针灸结合养心治神功法治疗突发性耳聋伴睡眠障碍 66 例 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42 (7): 1323-1324.

# 血脂康胶囊联合利拉鲁肽对糖尿病性脂肪肝患者血清脂联素、氧化应激水平的影响及机制

叶云辉<sup>1</sup>,王婷婷<sup>2</sup>,凌明<sup>1</sup>,刘辉<sup>1</sup>,刘红景<sup>1</sup>,周玲<sup>1</sup>

(1. 芜湖市第五人民医院 内分泌科,安徽 芜湖 241000;2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 麻醉科,湖北 武汉 430000)

**【摘要】目的:**探究血脂康胶囊联合利拉鲁肽对2型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者血清脂联素、氧化应激水平的影响,并分析其作用机制。**方法:**选取2018年3月~2020年9月芜湖市第五人民医院收治的112例T2DM合并NAFLD患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组及观察组各56例。对照组给予口服降糖药及血脂康胶囊治疗,观察组在对照组基础上联合利拉鲁肽注射治疗。比较两组治疗前及治疗24周后各代谢指标变化情况,并记录两组治疗期间不良反应发生情况。**结果:**两组治疗后FPG、2 hPG、HbA1c、TC、TG、HOMA-IR、ALT、AST、MDA水平分别低于治疗前( $P<0.05$ ),而脂联素、GSH-PX、SOD水平分别高于治疗前( $P<0.05$ );且观察组效果优于对照组( $P<0.05$ )。两组均未发生低血糖、转氨酶升高等严重不良反应,不良反应主要为胃肠道反应,且两组不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**血脂康胶囊联合利拉鲁肽治疗T2DM合并NAFLD效果明显,且安全性良好,临床应用价值高。

**【关键词】**2型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;利拉鲁肽;血脂康胶囊;脂联素;谷胱甘肽过氧化物酶;氧化应激

**【中图分类号】**R 587.1;R 575.5 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.011

## Efficacy and mechanism of Xuezhikang capsule plus liraglutide in regulating serum adiponectin and oxidative stress levels in patients with diabetic fatty liver

YE Yunhui, WANG Tingting, LING Ming, LIU Hui, LIU Hongjing, ZHOU Ling

Department of Endocrinology, The Fifth People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:** To observe the effect of Xuezhikang capsule combined with liraglutide on serum adiponectin and oxidative stress levels, and analyze the mechanisms in patients of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** One hundred and twelve patients of T2DM with NAFLD treated in our hospital were included from March 2018 to September 2020, and were divided into control group and observational group by simple random sampling using random number table method ( $n=56$  in each group). Patients in the control group received oral hypoglycemic drugs and Xuezhikang capsule, and those in the observational group were given liraglutide injection on the medication basis of control group. The two groups were compared regarding the changes of metabolism indexes before therapy and after 24 weeks of treatment. The occurrence of adverse reactions during treatment were recorded in the two groups. **Results:** The levels of FPG, 2 hPG, HbA1c, TC, TG, HOMA-IR, ALT, AST and MDA were lower in the observational group and control group following therapy ( $P<0.05$ ), while the adiponectin, GSH-PX and SOD levels were higher after treatment than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the effects were better in observational group than in control group ( $P<0.05$ ). No serious adverse reactions, such as hypoglycemia and elevated transaminases, occurred in the two groups. The adverse event was primarily involved in gastrointestinal reactions, and there was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Xuezhikang capsule combined with liraglutide can be safe and clinically effective in the treatment of T2DM patients with NAFLD.

**【Key words】**T2DM; NAFLD; liraglutide; Xuezhikang capsule; adiponectin; GSH-PX; oxidative stress

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种代谢应激性肝脏损伤,随着全球肥胖发病率的升高,NAFLD发病人数也迅速增

加,且呈低龄化趋势<sup>[1]</sup>。临床研究发现<sup>[2]</sup>,NAFLD在普通人群中发病率约为25%,但在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中发病率高达

基金项目:国家自然科学基金项目(81770824)

收稿日期:2021-01-12

作者简介:叶云辉(1982-),男,主治医师,(电话)18009637282,(电子信箱)10236821@qq.com。

75%,两者发病机制相互作用,共同促进病情恶化。降糖、调脂是 T2DM 合并 NAFLD 的主要治疗方案,血脂康是一种调脂药物,具有调节脂质代谢、保护心血管作用,安全性良好<sup>[3]</sup>。利拉鲁肽是一种降糖药物,为胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物,降糖效果良好且持久<sup>[4]</sup>。研究发现<sup>[5]</sup>,利拉鲁肽还能改善肝脏脂肪病变及氧化应激,减少肝脏脂肪含量,在 NAFLD 治疗中发挥重要作用。本研究分析血脂康联合利拉鲁肽的应用价值,并分析其作用机制,为临床治疗 T2DM 合并 NAFLD 提供新思路。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年3月~2020年9月芜湖市第五人民医院收治的112例T2DM合并NAFLD患者,男67例,女45例;年龄28~64(45.4±8.2)岁。均符合文献<sup>[6]</sup>中T2DM诊断标准及文献<sup>[7]</sup>中NAFLD诊断标准。纳入标准:初诊患者;签署知情同意书。排除标准:年龄<18岁或>75岁;胰岛素治疗史;长期饮酒史;伴病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝病等其他肝病;伴糖尿病急性并发症;入组前12周内使用护肝药物、抗氧化应激药物治疗;甲状腺功能异常。采用随机数字表法将112例患者分为对照组及观察组各56例。本研究经医院医学伦理委员会审批。两组患者性别比例(32/24 vs. 35/21)、年龄[(45.9±8.1)岁 vs. (44.8±7.3)岁]、身体质量指数[(29.1±2.3) kg/m<sup>2</sup> vs. (28.9±2.1) kg/m<sup>2</sup>]、腰围[(92.2±7.2) cm vs. (91.6±7.1) cm]等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 治疗方法 对照组给予口服降糖药及血脂康胶囊治疗,盐酸二甲双胍片(H20080146,0.5 g,杭州苏泊尔南洋药业有限公司),0.5 g/次,2次/日,餐前口服,1周后增至1 g/次,2次/日;血脂康胶囊(Z10950029,0.3 g,北京北大维信生物科技有限公司),0.6 g/次,2次/日,餐后口服。

观察组在对照组基础上联合利拉鲁肽注射治疗,利拉鲁肽(J20110026,18 mg/3 mL,诺和诺德制药有限公司),0.6 mg/次,睡前皮下注射,1周后增至1.2 mg/次,2周后增至1.8 mg/次并维持此剂量。两组治疗周期均为24周。

1.3 检测指标 ①糖脂代谢指标:空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)。②胰岛功能指标:空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数

(HOMA-IR)、脂联素。③肝功能指标:谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)。④氧化应激指标:谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)。⑤不良反应。

1.4 统计学方法 用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 糖脂代谢指标 两组治疗后FPG、2 hPG、HbA1c、TC、TG水平分别低于治疗前( $P<0.05$ ),且观察组效果优于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

2.2 胰岛功能指标 两组治疗后HOMA-IR水平分别低于治疗前( $P<0.05$ ),而脂联素水平分别高于治疗前( $P<0.05$ );且观察组效果优于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

2.3 肝功能指标 两组治疗后ALT、AST水平均分别低于治疗前( $P<0.05$ );且观察组效果优于对照组( $P<0.05$ )。见表3。

2.4 氧化应激指标 两组治疗后GSH-PX、SOD水平分别高于治疗前( $P<0.05$ ),而MDA水平分别低于治疗前( $P<0.05$ ),且观察组效果优于对照组( $P<0.05$ )。见表4。

2.5 不良反应 治疗期间,两组均出现腹胀、食欲减退等胃肠道反应,均未发生低血糖、转氨酶升高等严重不良反应,两组不良反应发生率比较(10.71% vs. 7.14%),差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.439, P = 0.508$ )。

## 3 讨论

血脂康由多种天然复合他汀及其他营养成分组成,可减少机体有害脂肪,提升有益脂肪含量,并增强肝细胞对脂质的清除能力,具有良好安全性,在NAFLD治疗中占据重要地位<sup>[8]</sup>。有学者经小鼠实验发现<sup>[9]</sup>,使用血脂康单一药物干预,能减轻糖尿病模型小鼠胰岛氧化应激反应,改善糖代谢。本研究中,经二甲双胍和血脂康治疗的对照组治疗后糖脂代谢、肝功能指标均较治疗前改善,说明二甲双胍联合血脂康可发挥其降糖、调脂、减轻氧化应激作用,对肝功能损伤减轻也有一定疗效。但对对照组治疗后部分患者空腹血糖控制未达标,因此联合其他安全、有效药物治疗有其必要性。

利拉鲁肽是一种长效GLP-1类似物,可促进胰

胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,并抑制食欲、延缓胃排空,在 T2DM 治疗中应用效果较好;还可抑制氧化应激反应,减轻脂毒性,使肝脏脂肪沉积减少,在 NAFLD 治疗中也有积极作用<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,观察组治疗 24 周后 HOMA-IR 水平低于对照组,提示利拉鲁肽能有效减轻胰岛素抵抗状态。另外,国内学者提出<sup>[11]</sup>,利拉鲁肽可能通过提高脂联素水平,发挥抗炎、抗凋亡及胰岛素增敏功能,从而改善胰岛素抵抗及代谢综合征,阻止脂肪肝发展进程。

本研究中,观察组治疗后脂联素水平高于对照组,也提示利拉鲁肽可促进脂联素含量升高,使机体胰岛素抵抗缓解,于 NAFLD 治疗有利。不仅如此,观察组治疗 24 周后糖代谢指标均低于对照组,说明联合利拉鲁肽治疗能增强降糖效果。降糖效果的显著增强,是否会导致低血糖等不良事件发生,也是临床关注的重点。本研究中,两组均未出现严重不良反应。提示血脂康联合利拉鲁肽治疗不仅发挥良好降糖效果,也未增加低血糖等严重不良反应,安全性良好。

表 1 两组 FPG、2 hPG、HbA1c、TC、TG 水平比较

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
FPG/(mmol/L)	观察组	10.20±1.80	6.41±0.85	3.79±1.22	23.174	0.000
	对照组	10.20±1.61	7.04±0.77	3.16±1.01	23.463	0.000
	$t$	0.011		2.975		
	$P$	0.991		0.004		
2 hPG/(mmol/L)	观察组	15.11±2.28	7.90±0.91	7.20±1.61	33.521	0.000
	对照组	14.80±2.25	8.71±1.07	6.09±1.37	33.209	0.000
	$t$	0.713		3.925		
	$P$	0.477		0.000		
HbA1c/%	观察组	8.80±1.01	6.90±0.90	1.90±0.37	38.931	0.000
	对照组	8.50±0.82	7.80±0.72	0.70±0.27	19.647	0.000
	$t$	1.726		19.924		
	$P$	0.087		0.000		
TC/(mmol/L)	观察组	5.71±0.51	4.71±0.34	1.00±0.38	19.475	0.000
	对照组	5.54±0.43	5.03±0.40	0.50±0.24	15.528	0.000
	$t$	1.928		8.193		
	$P$	0.056		0.000		
TG/(mmol/L)	观察组	2.41±0.26	1.61±0.14	0.80±0.22	26.911	0.000
	对照组	2.31±0.19	1.80±0.18	0.51±0.13	29.074	0.000
	$t$			8.459		
	$P$			0.000		

表 2 两组 HOMA-IR、脂联素水平比较

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
HOMA-IR	观察组	6.21±0.65	4.11±0.44	2.10±0.50	31.603	0.000
	对照组	6.00±0.68	4.51±0.45	1.49±0.40	28.046	0.000
	$t$	1.635		7.155		
	$P$	0.105		0.000		
脂联素/(mg/L)	观察组	8.10±0.97	12.41±1.68	4.31±0.79	40.545	0.000
	对照组	8.30±1.06	11.20±1.64	2.90±0.72	30.286	0.000
	$t$	1.057		9.839		
	$P$	0.293		0.000		

表 3 两组 ALT、AST 水平比较

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
ALT/(U/L)	观察组	39.79±3.71	29.11±2.75	10.68±2.26	35.426	0.000
	对照组	38.51±3.20	33.50±3.43	5.00±1.89	19.767	0.000
	$t$	1.966		14.424		
	$P$	0.052		0.000		
AST/(U/L)	观察组	36.21±2.83	27.21±2.13	9.00±2.64	25.534	0.000
	对照组	35.71±2.82	30.10±2.28	5.61±1.75	24.033	0.000
	$t$	0.943		8.035		
	$P$	0.348		0.000		

表4 两组 GSH-PX、MDA、SOD 水平比较

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
GSH-PX/(U/L)	观察组	102.41±7.94	132.10±5.28	29.69±6.06	36.679	0.000
	对照组	104.11±8.55	124.31±5.72	20.20±5.40	27.998	0.000
	<i>t</i>	1.090		8.759		
	<i>P</i>	0.278		0.000		
MDA/(nmol/mL)	观察组	14.20±1.74	7.91±0.90	6.29±1.00	47.153	0.000
	对照组	13.80±1.64	9.10±1.01	4.70±0.85	41.273	0.000
	<i>t</i>	1.253		9.100		
	<i>P</i>	0.213		0.000		
SOD/(U/L)	观察组	25.10±2.96	38.21±2.80	13.11±1.65	59.275	0.000
	对照组	25.60±3.34	34.10±3.51	8.50±1.87	34.044	0.000
	<i>t</i>	0.839		13.814		
	<i>P</i>	0.403		0.000		

此外,有学者还提出<sup>[12]</sup>,利拉鲁肽能通过增强线粒体功能,提高抗氧化能力,减轻机体氧化应激反应,并限制内质网应激引起的细胞凋亡,阻止肝细胞脂质聚集。本研究也发现,观察组治疗24周后氧化应激指标——GSH-PX、SOD水平均高于对照组,MDA则低于对照组。其中GSH-PX为反映抗氧化能力的重要指标,研究发现<sup>[13]</sup>,肝细胞对氧化应激损伤敏感,且不受体内脂肪的干扰,GSH-PX活性在评估肝组织状况中也具有一定作用。上述结果提示,联合利拉鲁肽治疗,能增强机体抗氧化能力,使氧化应激水平降低,对减轻肝组织损伤有积极意义。本研究还发现,观察组治疗24周后脂代谢及肝功能指标TC、TG、ALT、AST水平均低于对照组,也说明联合利拉鲁肽治疗能进一步调脂、减轻肝损伤,对肝功能改善有利。

综上所述,血脂康联合利拉鲁肽能有效改善T2DM合并NAFLD患者糖脂代谢,减轻机体胰岛素抵抗及氧化应激水平,还能改善肝功能,安全性较高。

【参考文献】

[1] YOUNOSSI Z, ANSTEE QM, MARIETTI M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2018, 15(1): 11-50.

[2] KENNETH C. Incretin-based therapies for the management of NAFLD in patients with type 2 diabetes [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2318-2322.

[3] 中国老年学和老年医学学会心脑血管病专业委员会, 血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识组. 血脂康(胶囊)临床应用中国专家共识(2017修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(2): 97-100.

[4] BABIC I, GORAK A, ENGEL M, *et al.* Liraglutide prevents meta-

bolic side-effects and improves recognition and working memory during antipsychotic treatment in rats [J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(5): 578-590.

[5] LI Y, DU J, ZHU E, *et al.* Liraglutide suppresses proliferation and induces adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells via the Hippo-YAP signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4499-4507.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.

[7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版) [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(3): 275-278.

[8] FENG D, GE C, TAN ZY, *et al.* Isoflavones enhance pharmacokinetic exposure of active lovastatin acid via the upregulation of carboxylesterase in high-fat diet mice after oral administration of Xuezhikang capsules [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(11): 1804-1815.

[9] 王俊, 张珍, 邵加庆, 等. 血脂康对db/db糖尿病小鼠胰岛分泌功能和氧化应激影响的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(2): 169-173.

[10] CHEN XM, ZHANG WQ, TIAN Y, *et al.* Liraglutide suppresses non-esterified free fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1 compared with metformin in patients with recent-onset type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 53-60.

[11] 刘彦, 冯盼盼, 朱韦, 等. 利拉鲁肽治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制及研究进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(6): 473-476.

[12] DUARTE A I, SJÖGREN M, SANTOS M S, *et al.* Dual therapy with liraglutide and ghrelin promotes brain and peripheral energy metabolism in the r6/2 mouse model of huntington's disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8961-8974.

[13] ZHANG X, SUI S, WANG L, *et al.* Inhibition of tumor propellant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3425-3437.

## D-二聚体和 FDP 在妇科盆腔肿瘤术后继发深静脉血栓的诊治意义

陈学勤<sup>1</sup>,倪观太<sup>2a</sup>,奚旭霞<sup>1</sup>,陈新华<sup>1</sup>,梁双超<sup>2b</sup>

(1 芜湖市第一人民医院 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 a. 妇产科;b. 血管外科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨妇科盆腔肿瘤术后 D-二聚体和纤维蛋白降解产物(FDP)在血凝异常和下肢深静脉血栓(DVT)的诊治意义。**方法:**回顾性分析芜湖市第一人民医院 2016 年 9 月~2020 年 12 月妇科肿瘤手术 319 例,年龄 32~75(41.7±8.5)岁;分为良、恶性肿瘤组,观察术后 D-二聚体和 FDP 值,以及 DVT 的发生;明确血栓诊断患者给予抗凝治疗。**结果:**319 例妇科盆腔肿瘤术后,发生 DVT 9 例,其中肌间静脉血栓 5 例、中央型静脉血栓 2 例、周围型和混合型静脉血栓各 1 例;妇科肿瘤术后,良性肿瘤组 D-二聚体和 FDP 在正常值范围之内,与良性肿瘤组比较,恶性肿瘤组、DVT 组患者术后 D-二聚体和 FDP 升高,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );9 例患者均无肺栓塞发生。**结论:**恶性肿瘤和 DVT 患者 D-二聚体和 FDP 升高;D-二聚体和 FDP 升高患者应及时行超声或静脉造影检查,早期诊断和治疗是预防肺栓塞发生的关键。

**【关键词】**妇科肿瘤;D-二聚体;纤维蛋白降解产物;下肢深静脉血栓

**【中图分类号】**R 737.3;R 446.11 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.012

## Significance of D-dimer and FDP in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis in women following pelvic tumor surgery

CHEN Xueqin, NI Guantai, XI Xuxia, CHEN Xinhua, LIANG Shuangchao

Department of Gynecology & Obstetrics, Wuhu No. 1 People's Hospital, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:**To investigate the clinical significance of D-dimer and fibrin degradation products(FDP) in the diagnosis and treatment of abnormal blood coagulation and deep vein thrombosis in women after surgery for pelvic tumor. **Methods:**Retrospective analysis was performed in 319 cases undergone gynecological surgery for tumor in our hospital between September 2016 and December 2020. The patients' age ranged from 32 to 75 years, with an average (41.7±8.5) years. All cases were divided into benign tumor group and malignant tumor group. The values of D-dimer and FDP as well as incidence of deep vein thrombosis were observed, and patients with definite thrombosis given anticoagulant therapy. **Results:**Deep vein thrombosis of lower extremity occurred in 9 of the 319 cases following pelvic tumor surgery, including intermuscular vein thrombosis in 5, central vein thrombosis in 2, peripheral vein thrombosis in 1 and mixed vein thrombosis in another one. The values of D-dimer and FDP were within normal range in benign tumor group after pelvic surgery, yet were elevated in malignant tumor group and DVT group. The difference was significant ( $P<0.01$ ). Pulmonary embolism was free in 9 patients.

**Conclusion:**Significantly elevated D-dimer and FDP level was observed in patients with malignant tumor and deep vein thrombosis. Patients with elevated D-dimer and FDP should undergo timely ultrasound or venous angiography, and early diagnosis and treatment of the thrombosis are critical to prevent incidence of pulmonary embolism.

**【Key words】**gynecological neoplasm;D-dimer;fibrin degradation products;deep vein thrombosis;lower extremity

盆腔内妇科肿瘤手术,尤其恶性肿瘤做盆腔内淋巴结清扫术,术中损伤、术后炎症水肿以及肿瘤组织释放的促凝物,易继发下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)形成。文献报道<sup>[1-2]</sup>我国妇科术后静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,

VTE)发生率为 0.02%~2.26%,妇科恶性肿瘤 VTE 的发生率为 26.8%。D-二聚体和纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)是交联蛋白的特异性降解产物,可反映体内血凝状态,敏感性较高,可以早期筛查血栓发生情况<sup>[3]</sup>。本研究通过回

基金项目:国家卫计委卫生科技发展项目(W2016CWAH09);安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0267)

收稿日期:2021-01-14

作者简介:陈学勤(1983-),女,主治医师,(电话)13855351341,(电子信箱)809291579@qq.com;

梁双超,男,副主任医师,副教授,(电子信箱)liangchao.0000@163.com,通信作者。

回顾分析妇科肿瘤术后患者 D-二聚体和 FDP 的变化,探讨妇科肿瘤术后血凝改变以及 DVT 的发生,降低临床不良事件。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集芜湖市第一人民医院 2016 年 9 月~2020 年 12 月妇科手术 319 例(妇科恶性肿瘤 62 例,妇科良性肿瘤 257 例),发病年龄 32~75 (41.7±8.5)岁。术后共有 9 例患者发生 DVT,其中肌间静脉血栓 5 例,中央型静脉血栓 2 例,周围型和混合型静脉血栓各 1 例。患者主要表现为下肢肿胀,肌间静脉血栓患者活动时小腿疼痛,中央型静脉血栓腹股沟区明显肿胀。

### 1.2 诊断方法

1.2.1 彩色多普勒超声 超声检查可见静脉管腔内充盈缺损或小腿静脉丛血栓,探头加压未见明显变形,部分患者血栓和血管壁有少量血流通过,Val-salva 试验静脉腔内血流无改变<sup>[4]</sup>。

1.2.2 D-二聚体和 FDP 的检测 D-二聚体是血栓的特异性降解产物,FDP 是纤维蛋白和纤维蛋白原降解产物的总称,两者升高提示纤溶亢进;D-二聚体敏感性高而特异性不高,但 D-二聚体阴性能排除体内血栓形成<sup>[4]</sup>。

1.2.3 静脉造影 下肢静脉造影是 DVT 诊断的金标准,缺点是有创伤和费用相对较大,临床开展有一定限制。对于超声检查阴性,D-二聚体和 FDP 明显升高的患者,可以行下肢静脉造影,主要观察髂静脉有无充盈缺损和侧支形成;中央型下肢静脉血栓多见于髂总静脉,检查注意观察有无双轨症及盆腔内有无侧支开放。

1.3 治疗方法 抬高患肢,避免按摩和挤压;告知患者急性期 DVT 制动,降低肺栓塞发生。对于明确诊断为 DVT 患者,肝素钠 24 h 持续泵入,对于中央型和混合型静脉血栓患者可行置管溶栓治疗,监测血凝常规;对于血凝异常,D-二聚体和 FDP 升高患者,小剂量使用抗凝药物预防深静脉血栓形成。深静脉血栓患者出院后口服抗凝药物 3~6 个月,对于血栓复发或高危患者可适当延长抗凝时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料采用例数表示;计量资料多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK 法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 妇科盆腔肿瘤术后 DVT 发生情况 良性肿瘤

组术后出现肌间静脉血栓 3 例,中央型和混合型下肢静脉血栓各 1 例;恶性肿瘤组发生肌间静脉血栓 2 例,中央型和周围型血栓各 1 例。

9 例 DVT 患者均明确诊断,5 例小腿肌间静脉血栓通过超声检查全部明确诊断;2 例髂静脉血栓有 1 例患者超声未检出,D-二聚体和 FDP 明显异常,行深静脉造影发现;9 例患者行抗凝治疗,无肺动脉栓塞发生。

2.2 妇科肿瘤患者术后 D-二聚体和 FDP 的改变 妇科肿瘤患者术后,良性肿瘤组 D-二聚体和 FDP 在正常值范围内;与良性肿瘤组比较,恶性肿瘤组、DVT 组患者术后 D-二聚体和 FDP 升高,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。应行超声或下肢静脉造影,早期明确诊断和治疗。

表 1 妇科肿瘤患者术后 D-二聚体和 FDP 的变化

组别	n	D-二聚体/(mg/L)	FDP/(mg/L)
良性肿瘤组	252	0.38±0.09 <sup>a</sup>	4.25±0.12 <sup>a</sup>
恶性肿瘤组	58	1.12±0.34 <sup>b</sup>	7.54±2.37 <sup>b</sup>
DVT 组	9	4.36±2.35 <sup>c</sup>	18.27±4.32 <sup>c</sup>
F		463.473	695.297
P		0.000	0.000

注:D-二聚体参考值 0~0.5 mg/L,FDP 参考值 0~5 mg/L。多组间两两比较,符号不同表示  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

3.1 妇科肿瘤术后易出现 DVT 的理论基础 DVT 形成的主要病因为静脉血流滞缓、血液高凝状态、静脉壁损伤,其次是髂静脉压迫综合征,即右髂动脉压迫左髂静脉<sup>[5]</sup>。完整的静脉内膜可以预防血小板聚集,而静脉血流缓慢和高凝可加速血小板聚集。肿瘤患者继发血栓形成的理论基础,其一是肿瘤的直接压迫,造成下肢静脉回流障碍;其二是侵犯血管破坏血管的完整性,诱发血栓形成;其三是恶性肿瘤细胞释放肿瘤坏死因子和白介素,从而诱发血栓形成。盆腔淋巴结清扫时,外科操作和炎症水肿损伤血管壁,以及腹腔镜气腹对血流动力学的影响<sup>[6]</sup>。妇产科手术后不恰当使用止血药物,都是导致血栓形成的重要原因。

3.2 D-二聚体和 FDP 在妇科肿瘤患者术后继发血凝异常和血栓形成筛查中的应用 D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,在正常人体血浆中含量很低,体内高凝、纤溶亢进时升高,显著升高多见于血栓性疾病;FDP 是纤维蛋白和纤维蛋白原降解产物的总称,FDP 升高提示体内纤溶亢进,在患者没有血栓时,纤溶亢进也可

以出现 FDP 升高;D-二聚体是体内血栓活动的特异性指标,敏感性不及 FDP,但阴性可以排除静脉血栓形成可能<sup>[7-8]</sup>;联合 D-二聚体和 FDP 检测,有助于妇科肿瘤术后早期筛查有无下肢静脉血栓形成。

妇科肿瘤术后血凝正常患者,一般无需进一步行下肢血管超声检查;妇科肿瘤术后形成 DVT 多发生在术后 2~7 d 内<sup>[9-10]</sup>,很多患者 D-二聚体和 FDP 轻度升高,如持续性升高可行下肢血管超声检测,必要时行下肢静脉造影。本研究发现,急性 DVT 患者,D-二聚体和 FDP 往往显著升高,此时患者常有小腿肌肉疼痛和下肢肿胀,可行超声检查明确诊断,超声检查阴性患者甚至需进一步行下肢静脉造影,髂静脉血栓位置较深,容易漏诊。

**3.3 妇科肿瘤术后继发 DVT 的早期诊治** 本研究发现妇科恶性肿瘤术后患者血凝均有异常,部分患者 D-二聚体的 FDP 轻度升高,而继发 DVT 患者明显异常。共发现 DVT 9 例,5 例患者小腿背屈或行走时疼痛,下肢血管超声检出;2 例中央型静脉血栓 1 例超声检出,另外 1 例患者肥胖明显,超声未发现,D-二聚体和 FDP 显著升高,后行下肢深静脉造影发现;9 例患者诊断明确后,即给予抗凝治疗,无肺栓塞发生。肌间静脉丛血栓位置深范围小,静脉造影时容易漏诊,本组肌间静脉血栓超声检查全部检出;Simon、Elna 等<sup>[11-12]</sup>研究发现:超声可以检出所有肌间静脉血栓,而下肢静脉造影部分肌间静脉血栓不能检出;但对于中央型静脉血栓,下肢静脉造影优于下肢血管超声,主要是因为部分患者肥胖,术后盆腔炎症水肿,影响髂静脉血栓检出,而下肢静脉造影可以很直观地明确诊断。

**3.4 妇科肿瘤患者术后 DVT 形成的预防** DVT 如能及时诊断和治疗,多数患者可以避免 DVT 后遗症的发生,如未能及时诊断和治疗,DVT 后遗症发生率高达 60%<sup>[13]</sup>,患者会出现活动后下肢肿胀、乏力,严重者会出现下肢色素沉着和溃疡,由此可见,妇科肿瘤患者术后预防 DVT 的发生尤为重要。术后预防措施有如下方法:①术后嘱抬高患肢,促进静脉回流;还可以主动足背屈,通过小腿肌肉泵收缩,促进小腿肌肉内静脉回流;条件允许的患者可早期下地活动。②对于老年患者不能配合,还可以使用下肢气囊压力装置或下肢静脉曲张袜子,促进静脉回流,预防 DVT 的发生<sup>[14-15]</sup>。③术后尽量减少止

血药物的使用,对于术前术后 D-二聚体和 FDP 异常者,可适当使用抗凝和抗血小板药物,预防 DVT 形成。

## 【参考文献】

- [1] WANG XD, JING H, ZHAO BB, *et al.* Risk factors, risk assessment, and prognosis in patients with gynecological cancer and Thromboembolism[J]. *Journal of International Medical Research*, 2019, 48(4): 1-13.
- [2] 车焱. 妇产科静脉血栓的防治[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7): 709-713.
- [3] 郝栩婷, 白玉柱, 高阳. 妇科肿瘤患者凝血功能变化及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 10(5): 475-477.
- [4] 陈学勤, 梁双超, 奚旭霞. 妇科盆腔术后合并下肢深静脉血栓的早期诊治[J]. *皖南医学院学报*, 2016, 35(4): 361-363.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(3): 807-812.
- [6] 王霞, 杨梅, 盛楠, 等. 宫颈癌腹腔镜与开腹手术后静脉血栓栓塞症发生率的 Meta 分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(6): 772-777.
- [7] SCHUTTGENS RE, BECKERS MM, HAAS FJ, *et al.* The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis[J]. *Haematologica*, 2005, 90(2): 214-219.
- [8] 杜丽娟, 王文娟, 赵玉娟, 等. 血浆 D-二聚体结合超声在盆腔手术围手术期早期预防深静脉血栓的临床价值[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(15): 2478-2480.
- [9] QU H, LI Z, ZHAI Z, *et al.* Predicting of venous thromboembolism for patients undergoing gynecological surgery [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(3): 1647-1653.
- [10] 郎景和, 王辰, 瞿红, 等. 妇科手术后深静脉血栓形成及肺栓塞预防专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(10): 649-653.
- [11] SIMON GR, POLAK JF, MERRY P, *et al.* Utility of leg ultrasonography in suspected symptomatic isolated calf deep venous thrombosis[J]. *Am J Med*, 1995, 99(1): 43-47.
- [12] ELNA M, DARCY M, NATER B, *et al.* The natural history of calf venous thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux[J]. *J Vas Surg*, 1998, 13(7): 67-72.
- [13] ROBINSON R, WIRT TC, BARBOSA C, *et al.* Routine use of low-molecular-weight heparin for deep venous thrombosis prophylaxis after foot and ankle surgery: a cost-effectiveness analysis [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2018, 57(2): 543-551.
- [14] 张颖佳, 刘思华, 张军. 低分子肝素钙注射液联合逐级加压弹力袜预防妇科腹腔镜手术后下肢深静脉血栓[J]. *中国微创外科杂志*, 2018, 18(3): 581-584.
- [15] 纪芳. 医用弹力袜对妇科肿瘤盆腔术后患者下肢深静脉血栓的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(22): 70-72.

## 股骨粗隆间骨折患者围手术期隐匿性失血的相关因素分析

孔志阳,薛双桃,王志刚

(芜湖市第二人民医院 骨科,安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**探讨股骨粗隆间骨折患者围手术期隐匿性失血的相关因素。**方法:**选取2017年1月~2020年1月27例股骨粗隆间骨折手术患者。入院资料包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、美国麻醉医师协会(ASA)分级、血浆白蛋白、尿比重、骨折类型、手术类型、入院至手术时间。根据红细胞压积的变化,从计算的总失血量中减去观察到的围手术期失血量,计算出隐匿性失血量。比较防旋股骨近端髓内钉(PFNA)和股骨转子间顺行髓内钉(InterTAN)两种手术方式术中可见出血量、总出血量和隐匿性失血量的差异。**结果:**股骨粗隆间骨折患者的隐匿性失血在BMI亚组、血浆白蛋白亚组、尿比重亚组和手术类型亚组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。InterTAN组术中出血量、总失血量和隐匿性失血量均高于PFNA组( $P<0.05$ )。多元线性回归分析显示,手术类型为InterTAN和入院时血浆白蛋白 $<30\text{ g/L}$ 是股骨粗隆间骨折患者围手术期隐匿性失血量的关键影响因素( $P<0.05$ )。**结论:**BMI $>25\text{ kg/cm}^2$ ,尿比重 $>1.020$ ,血浆白蛋白 $<30\text{ g/L}$ 和InterTAN手术与更多的围手术期隐匿性失血量相关,且血浆白蛋白 $<30\text{ g/L}$ 和InterTAN手术是股骨粗隆间骨折患者围手术期隐匿性失血量较大的危险因素。

**【关键词】**隐匿性失血;股骨粗隆间骨折;多因素分析;手术类型

**【中图分类号】**R 687.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.013

## Analysis on the related factors of perioperative occult blood loss in patients with femoral intertrochanteric fracture

KONG Zhiyang, XUE Shuangtao, WANG Zhigang

Department of Orthopaedics, Wuhu No. 2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the related factors of perioperative occult blood loss in patients with femoral intertrochanteric fractures. **Methods:** Twenty-seven patients of femoral intertrochanteric fracture treated surgically were included from January 2017 to January 2020. Admission information consisted of the age, gender, body mass index (BMI), physical status classification by American Society of Anesthesiologists (ASA), plasma albumin level, urine specific gravity, type of fractures, surgical modality, and time from admission to operation. The occult blood loss was calculated by the perioperative blood loss observed in operation minus the estimated total blood loss according to the changes in hematocrit. The differences of intraoperative blood loss observed, total blood loss and occult blood loss were compared and analyzed between the two surgical modalities of proximal femoral nail anti-rotation (PFNA) and antegrade intertrochanteric nail (InterTAN). **Results:** One-way analysis of the variance for occult blood loss during perioperative period showed that there was statistically significant difference among subgroups of BMI, plasma albumin level, urine specific gravity and surgical modality (all  $P<0.05$ ), and patients in the InterTAN group had larger intraoperative blood loss, total blood loss and occult blood loss than those in PFNA group ( $P<0.05$ ). Multivariate linear regression analysis showed that plasma albumin level  $<30\text{ g/L}$  at admission and modality of surgery by InterTAN were the key factors affecting perioperative occult blood loss ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** BMI  $>25\text{ kg/cm}^2$ , urine specific gravity  $>1.020$ , plasma albumin level  $<30\text{ g/L}$  and surgery by InterTAN are associated with perioperative occult blood loss, particularly, plasma albumin level  $<30\text{ g/L}$  and InterTAN surgery are more risks of perioperative occult blood loss in patients with intertrochanteric fracture.

**【Key words】** occult blood loss; intertrochanteric fracture; multivariate analysis; surgery modality

髋部骨折是老年患者常见疾病,髋部骨折后的实际总失血量已被发现比手术中观察到的和术后引流收集到的失血量大得多<sup>[1]</sup>。以往的研究推测,很大比例的失血与手术过程中最初的创伤或血液渗入

组织有关。然而,这两种猜想都不能合理解释术后血红蛋白大量下降和术中少量失血之间的差异<sup>[2]</sup>。老年患者体弱多病,有很大一部分患有低蛋白血症,然而,很少有研究将其作为股骨粗隆间骨折后失血

基金项目:芜湖市科技计划项目(2020ms3-14)

收稿日期:2021-01-14

作者简介:孔志阳(1984-),男,主治医师,硕士,(电话)18055317310,(电子信箱)736605709@qq.com;

薛双桃,男,主任医师,(电子信箱)1311150644@qq.com,通信作者。

的危险因素考虑在内<sup>[3]</sup>。防旋股骨近端髓内钉(proximal femoral nail anti-rotation, PFNA)和股骨转子间顺行髓内钉(intertrochanteric antegrade nail, InterTAN)治疗老年人股骨粗隆间骨折中应用较多,临床效果较好,但其隐匿性失血量是否有异常被忽略。我们通过量化股骨粗隆间骨折手术患者相关的失血量,确定围手术期隐性失血的相关危险因素。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取芜湖市第二人民医院骨科2017年1月~2020年1月27例行股骨粗隆间骨折手术治疗的患者。纳入标准:①年龄≥45岁;②受伤机制为低能量损伤,非多发性创伤;③患者均进行了PFNA或InterTAN手术,所有手术均由具有相同资质和经验的骨科医生完成;④患者及其家属知情同意。排除标准:①病理性骨折、开放性骨折;②服用可能影响凝血功能的药物(如阿司匹林、维生素K拮抗剂或血小板抑制剂)、非甾体抗炎药、酗酒、血液病或继发性贫血病史;③创伤后12h或以上住院、创伤后3周或以上进行手术。

1.2 数据收集 入院时收集的资料包括年龄、性别、慢性疾病、体质量指数(BMI)、美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级、血浆白蛋白(ALB)、尿比重、骨折类型、手术类型和从入院到手术的时间。术中、术后出血量以mL为单位记录。术中可见出血量由麻醉师记录,包括吸引瓶和纱布中的血量,术后伤口未放置引流管。

1.3 围手术期隐匿性失血量的计算 根据先前的研究方法,通过从计算的总失血量中减去测量的失血量来计算隐匿性失血量<sup>[5]</sup>。使用的公式为:隐匿性失血量=总的失血量-测量到的失血量。为了计算总出血量,我们首先估计患者的血液总量。患者的血液总量为男性:血容量(L)=0.3669×身高(m)<sup>3</sup>+0.03219×体质量(kg)+0.6041;女性:血容量(L)=0.3561×身高(m)<sup>3</sup>+0.03308×体质量(kg)+0.1833。

根据格罗斯公式计算总失血量:总失血量=血液总量(Hct<sub>adm</sub>-Hct<sub>fin</sub>)/Hct<sub>ave</sub>(Hct<sub>adm</sub>为入院时的红细胞压积,Hct<sub>fin</sub>为术后第5天最终记录的红细胞压积,Hct<sub>ave</sub>为Hct<sub>adm</sub>和Hct<sub>fin</sub>的平均值)。

1.4 统计学分析 所有的数据分析均使用SPSS 18.0统计软件完成。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA);采用多元线性回归模型分析隐匿性失血相关的因素(逐步回归法)。P<0.05为差异具有统计学意义。

### 2 结果

2.1 股骨粗隆间骨折患者不同亚型隐匿性失血情况的比较 股骨粗隆间骨折患者的隐匿性失血量在BMI亚组、血浆白蛋白亚组、尿比重亚组和手术类型亚组间差异均有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 不同亚型隐匿性失血情况分析

	n	隐匿性失血量/mL	t/F	P
性别			0.136	0.893
男	11	709.09±186.84		
女	16	721.25±252.50		
年龄/岁			0.879	0.388
45~75	8	775.00±128.17		
>75	19	691.58±253.01		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )			14.525	0.000
<25	11	521.82±201.09		
25~28	12	833.33±115.47		
>28	4	900.00±115.47		
入院血浆白蛋白/(g/L)			2.967	0.024
<30	10	840.00±84.33		
≥30	17	643.53±249.92		
尿比重			3.139	0.005
<1.02	9	555.56±174.01		
≥1.02	18	796.67±205.14		
ASA			0.640	0.536
I	7	771.43±138.01		
II	12	661.67±299.39		
III	8	750.00±141.42		
骨折类型(Evans分型)			1.058	0.363
2	20	732.00±214.37		
3	4	575.00±287.23		
4	3	800.00±200.00		
入院至手术时间/h			0.617	0.543
<48	6	766.67±150.56		
≥48	21	701.90±242.23		
手术类型			2.494	0.020
PFNA	21	663.81±222.05		
InterTAN	6	900.00±109.55		

2.2 不同手术类型的比较 InterTAN组术中出血量、总失血量和隐匿性失血量均高于PFNA组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 不同手术方式出血量的比较

	n	术中失血量	总失血量	隐匿性失血量
PFNA	21	146.48±45.48	810.29±216.45	663.81±222.05
InterTAN	6	252.50±56.74	1152.50±162.91	900.00±109.54
t		4.806	3.578	2.492
P		0.000	0.001	0.020

2.3 股骨粗隆间隐匿性失血相关因素的线性回归分析 以隐性失血量为因变量,根据单因素分析结果,按照P<0.01的标准,共有BMI、入院血浆白蛋

白、尿比重和手术类型 4 个变量进入多元线性回归模型。结果显示,入院时白蛋白每上升 1 g/L 隐性失血量下降 33.208 mL,InterTAN 相比 PFNA 失血量高 493.633 mL。见表 3。

表 3 隐性失血相关因素的线性回归分析

自变量	B	S. E.	Beta	t	P
入院血浆白蛋白	-34.332	7.017	-0.846	-4.893	0.000
手术类型	533.569	91.488	1.008	5.832	0.000
Costant	1 186.678	178.498		6.648	0.000

### 3 讨论

股骨粗隆间骨折约占股骨近端骨折的 50%,多数建议手术治疗。术前术后贫血均会增加病死率,术后贫血还与更多的并发症和更长的住院时间相关,因此,有必要定期进行围手术期监护,以避免贫血<sup>[7-8]</sup>。

Foss 等<sup>[9]</sup>评估了 546 名髌部骨折患者,并估计与髌部骨折相关的失血量是手术中的 6 倍,这可能由多种因素引起的。①与损伤相关的部分总失血量实际上发生在入院前。早期创伤导致术前失血,尤其是包膜外骨折,伤后组织内无明显失血,入院时血红蛋白水平或红细胞压积水平可能反映不明显。②术后抗凝治疗可能会增加失血量。③止血不足可能导致术后持续出血、残余血和溶血失血。使用微创技术会影响止血效果,且手术野的可视性较差,因此出现了大量的隐性失血<sup>[10]</sup>。本研究中,所有服用对凝血有潜在影响的药物的患者,以及有血液病或继发性贫血病史导致间歇性出血的患者都被排除在外。单因素分析显示,BMI>25 kg/m<sup>2</sup>,血浆白蛋白<30 g/L,尿比重>1.02 和手术类型(InterTAN)均和隐性失血相关。多因素分析显示,血浆白蛋白<30 g/L 和 InterTAN 与更高的隐性失血相关。

尽管在以往的研究中,血浆白蛋白与失血量关联差异无统计学意义,但有研究表明,低蛋白血症可能与隐性失血有关。这可能是因为血浆白蛋白降低导致血浆胶体渗透压降低,导致血浆外渗,降低有效循环血容量,从而在组织腔内积聚液体<sup>[11]</sup>。这强调了骨科的医务工作者需要对虚弱患者的低蛋白血症保持警惕。

肥胖是进行股骨粗隆间骨折手术患者失血增加的危险因素之一<sup>[12]</sup>。但先前的研究集中在肥胖对

手术后血脂的影响,而未分析手术后 BMI 与失血之间的关系。低蛋白血症患者伴有营养不良的情况十分常见,这与 BMI 呈线性关系。在本研究中,由于样本量小,未体现出 BMI 和隐性失血之间的线性关系。

目前髓内固定广泛用于治疗股骨粗隆间骨折,其能够最大限度地减少软组织剥离,从而减少手术创伤、失血、感染和伤口并发症<sup>[13]</sup>。本研究发现 InterTAN 组的隐性失血量和总出血量大于 PFNA 组,造成这种差异的原因为:①可能与髓内钉的设计有关。InterTAN 破坏骨小梁结构,加重股骨髓内出血。②InterTAN 钉采用两枚头颈螺钉为一体的结构,提供了抗旋转的稳定性,并通过术中将螺钉压缩到轴上来最大程度地减少畸形。这种构型容易导致梯形近端不易插入,使得术中需要反复复位,延长手术时间,增加术中出血量<sup>[14]</sup>。但 InterTAN 治疗的患者有更多的机会恢复负重,其在临床中使用也较为广泛。目前部分研究表明股骨粗隆骨折 PFNA 内固定中,骨折严重程度与隐性失血量有关,本研究中骨折类型与隐性失血量之间相关性无统计学意义,可能原因为:①本研究为回顾性研究,在选择患者手术方式的时候,没有采取随机选择分组。②本研究样本量较少,需要加大样本进一步研究。因此,对于不同类型的粗隆间骨折,应按个体化需求选择不同手术方式。同时根据本研究结果,建议使用髓内钉时需要仔细监测出血量,尤其是股骨粗隆骨折的老年患者。这提醒骨科医师应意识到髓内固定后患者低血红蛋白的可能性,且不要忽视这些患者中大量的隐性失血。

尽管本研究证实了手术类型为 InterTAN 和入院血浆白蛋白<30 g/L 是患者发生较大隐性失血的独立危险因素,但由于本研究样本量较小,具有一定局限性。因此,后续研究将加大样本量,继续研究股骨粗隆间骨折患者围手术期隐性失血的更多危险因素。

### 【参考文献】

[1] YANG X, WU Q, WANG X. Investigation of perioperative hidden blood loss of unstable intertrochanteric fracture in the elderly treated with different intramedullary fixations [J]. Injury, 2017, 48 (8):1848-1852.

# 经皮椎间孔镜 BEIS 技术对老年腰椎间盘突出症患者应激反应及神经功能恢复的影响

钟如意,裴付来,黄昌佳,万张辉,茆平

(皖南医学院第二附属医院 骨科,安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**分析经皮椎间孔镜 BEIS 技术对老年腰椎间盘突出症(LDH)患者应激反应及神经功能恢复的影响。**方法:**选择皖南医学院第二附属医院骨科 2016 年 6 月~2020 年 6 月 84 例老年 LDH 患者,以双盲随机抽样法分为两组(各 42 例),观察组采用经皮椎间孔镜 BEIS 技术治疗,对照组采用传统椎板开窗减压髓核摘除术(FD)治疗,对比两组手术指标、应激反应指标、视觉模拟评分量表(VAS)评分、JOA 评分、并发症发生率。**结果:**观察组术中出血量及住院时间均优于对照组,但手术时间长于对照组( $P<0.05$ )。观察组术后 3 d 血清 ACTH、INS、Cor 水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组术后 3 d VAS 评分均低于术前,而 JOA 评分均高于术前;且观察组评分优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组并发症发生率(2.38%)虽低于对照组(16.67%),但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**经皮椎间孔镜 BEIS 技术治疗老年 LDH 虽然手术时间较长,但术后应激反应、疼痛感较轻,神经功能恢复良好,并发症少,值得借鉴。

**【关键词】**经皮椎间孔内窥镜下椎间盘切除术, BEIS 技术;老年患者,腰椎间盘突出症;应激反应;神经功能;并发症

**【中图分类号】**R 687.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.014

**基金项目:**芜湖市科技计划项目(2020ms3-10)

**收稿日期:**2020-09-29

**作者简介:**钟如意(1982-),男,主治医师,(电话)18005532882,(电子信箱)695215318@qq.com。

[2] SMITH GH, TSANG J, MOLYNEUX SG. The hidden blood loss after hip fracture[J]. *Injury*, 2011, 42(2):133-135.

[3] ZHANG R, YANG Z, LEI T, *et al.* Effects of aminocaproic acid on perioperative hidden blood loss in elderly patients with femoral intertrochanteric fracture treated with proximal femoral nail anti-rotation[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(10):5010-5018.

[4] LEI J, ZHANG B, CONG Y, *et al.* Tranexamic acid reduces hidden blood loss in the treatment of intertrochanteric fractures with PFNA: a single-center randomized controlled trial[J]. *J Orthop Surg Res*, 2017, 12(1):124-135.

[5] XU K, ANWAIER D, HE R, *et al.* Hidden blood loss after hip hemiarthroplasty using the superPATH approach: a retrospective study[J]. *Injury*, 2019, 50(12):2282-2286.

[6] LUO X, HE S, LI Z, *et al.* Quantification and influencing factors of perioperative hidden blood loss during intramedullary fixation for intertrochanteric fractures in the elderly[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2020, 140(10):1339-1348.

[7] GUO WJ, WANG JQ, ZHANG WJ, *et al.* Hidden blood loss and its risk factors after hip hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: a cross-sectional study[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13:1639-1645.

[8] YU X, ZHANG H, ZHANG X, *et al.* Effects of the ratios of marrow cavity diameter to intramedullary nail diameter from different layers on blood loss during perioperative period for femoral intertrochanteric fractures[J]. *Medicine*, 2019, 98(37):245-253.

[9] FOSS NB, KEHLET H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2006, 88(8):1053-1059.

[10] KUMAR D, MBAKO AN, RIDDICK A, *et al.* On admission haemoglobin in patients with hip fracture[J]. *Injury*, 2011, 42(2):167-170.

[11] TIAN S, LI H, LIU M, *et al.* Dynamic analysis of perioperative hidden blood loss in intertrochanteric fractures[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25:1076-1088.

[12] TAMURA BK, BELL CL, MASAKI KH, *et al.* Factors associated with weight loss, low BMI, and malnutrition among nursing home patients: a systematic review of the literature[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(9):649-655.

[13] TIAN S, SHEN Z, LIU Y, *et al.* The effect of tranexamic acid on hidden bleeding in older intertrochanteric fracture patients treated with PFNA[J]. *Injury* 2018, 49(3):680-684.

[14] LI B, LI J, WANG S. Clinical analysis of peri-operative hidden blood loss of elderly patients with intertrochanteric fractures treated by unreamed proximal femoral nail anti-rotation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3225-3233.

# Effects of percutaneous transforaminal endoscopic BEIS technique on the stress level and nerve function recovery in elderly patients with lumbar disc herniation

ZHONG Ruyi, PEI Fulai, HUANG Changjia, WAN Zhanghui, MAO Ping

Department of Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

**[Abstract] Objective:** To observe the effect of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy (PTED) by broad-easy-and-immediate-surgery (BEIS) on the stress level and recovery of neurological function in elderly patients with lumbar disc herniation (LDH). **Methods:** Eighty-four elderly cases of LDH treated in our department were included from June 2016 to June 2020, and divided into observational group and control group by double-blind random sampling ( $n=42$  in each group). Patients in the observational group received PTED by BEIS, and those in the control group were treated by conventional fenestration discectomy (FD) of the vertebral plate and removal of the nucleus pulposus. Then the two groups were compared pertinent to the surgical indicators, stress response, scoring on VAS and JOA as well as complication rate. **Results:** Patients in the observational group had lower intraoperative blood loss, shorter hospital stay, yet longer operative time than those in the control group (all  $P<0.05$ ). The serum ACTH, INS and Cor levels were lower in observational group than in control group at day 3 after surgery (all  $P<0.05$ ). The VAS scoring was lower and JOA was higher at day 3 following operation in the two groups, and the scoring on the two indicators was better in observational group than in control group ( $P<0.05$ ). Although the incidence of complication was lower in the observational group (2.38%) than that in the control (16.67%), yet the difference remained insignificant ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** Although PTED performed by BEIS technique takes longer time in treatment of elderly patients of LDH, yet this surgical modality is worthy of wider recommendation because of its lower stress response, reduced pain, better recovery of neurological function and fewer complications.

**[Key words]** percutaneous transforaminal endoscopic discectomy, BEIS technique; elderly patients, lumbar disc herniation; stress level; neurological function; complications

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)是一种临床常见病,好发于成年人,尤其常见于老年人,具体表现为腰腿疼,病情严重的会出现马尾神经受损,治疗不及时或方法不当,还会导致瘫痪,丧失生活自理能力,加重社会及家庭负担<sup>[1-2]</sup>。大部分LDH患者经保守治疗可缓解疼痛等症状,防止疾病进展、加重,但仍有20%的LDH患者需要接受外科手术<sup>[3]</sup>。2015年白一冰提出一种新型的治疗技术“BEIS(broad easy immediate surgery)技术”,以硬膜囊腹侧、神经根减压为治疗理念,明确手术的具体步骤以及镜下结束标准,是一种系统化的手术方案<sup>[4]</sup>。本研究选择皖南医学院第二附属医院骨科采用两种方法治疗的84例老年LDH患者,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 基线资料** 选择我院骨科2016年6月~2020年6月治疗的84例老年LDH患者,双盲随机抽样法分组(各42例),对照组采用传统椎板开窗减压髓核摘除术(fenestration discectomy, FD),女20例,男22例,年龄60~70( $64.50\pm 3.01$ )岁;病程5~12( $7.79\pm 1.66$ )年。观察组采用经皮椎间孔镜BEIS技术,女19例,男23例,年龄60~75( $66.12\pm 3.77$ )岁;病程4~13( $7.38\pm 2.09$ )年。两组患者基线资料差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**纳入标准:**①符合《腰椎间盘突出症诊疗中国疼痛专家共识》<sup>[5]</sup>中对LDH诊断标准;②单节段

LDH;③年龄 $\geq 60$ 周岁;④保守治疗无效;⑤病历资料齐全、完整;⑥自愿参与。排除标准:①合并帕金森、人格分裂症者;②合并恶性肿瘤者;③合并黄韧带增生等疾病者;④合并严重营养不良、重度贫血者;⑤合并免疫、血液系统疾病者;⑥合并肺结核等疾病者;⑦合并严重骨质疏松症者;⑧存在麻醉、手术禁忌者;⑨既往有腰椎手术史者。

## 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 全麻后取俯卧位,依次切开皮肤、皮下组织及深筋膜,沿着患侧的棘突、椎板剥离骶脊肌,暴露病变节段上下椎板及关节突关节。用椎板咬钳咬除部分椎板开窗,去除黄韧带,暴露硬脊膜囊及神经根并牵拉保护,暴露前方突出的椎间盘组织并摘除,彻底松解神经根,充分止血之后,依次缝合切口。

**1.2.2 观察组** 取健侧卧位,穿刺区1%利多卡因局部浸润麻醉。C臂机透视下进行腰部穿刺,穿刺针植入责任椎间隙下位椎体的上关节突前上方区域,再行局部麻醉。拔除穿刺针内芯,置入导丝。在皮肤表面做长为8 mm的切口,逐级置入软组织扩张导管。拔除软组织套管,更换Tom针,敲击进入椎间孔,至椎体后缘。正侧位透视确认Tom针尖端到达棘突连线及下位椎体后上缘。再逐级使用安全钻将上关节突前上部打磨,将直径为7.5 mm的工作管道置入,再次透视确认工作管道位置,置入内窥镜。内镜下仔细探查椎管及侧隐窝,将突出的髓核组织摘除,清除部分增厚的黄韧带,见神经根以及硬

膜复位,松解彻底。查无活动性出血后退出内镜及工作套管,全层缝合切口。

1.3 观察指标及判定标准 ①手术指标,包括手术时间、术中出血量、住院时间;②应激反应指标,放射免疫法检测促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH)、胰岛素(insulin,INS)、皮质醇(cortisol,Cor);③疼痛视觉模拟评分量表(VAS)评估患者术前及术后3 d 腰腿痛情况<sup>[6]</sup>。腰椎功能JOA评分(29分法)评估患者术前及术后3 d 腰部功能<sup>[7]</sup>;④并发症发生率,统计腰椎不稳、患侧肢体感觉迟钝、切口感染率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验和配对 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者手术指标比较 观察组手术时间长于对照组,术中出血量低于对照组,住院时间短于对

照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

2.2 两组应激反应指标比较 观察组术后3 d 血清ACTH、INS、Cor水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

2.3 两组患者VAS、JOA评分比较 两组术前VAS和JOA评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后3 d 与术前的差值以及术后3 d 两组间VAS和JOA评分对比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

2.4 两组患者并发症发生率比较 观察组并发症发生率低于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表4。

表1 两组患者手术指标比较

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	住院时间/d
观察组( $n=42$ )	78.21±6.37	9.40±3.27	5.36±1.45
对照组( $n=42$ )	49.29±6.52	41.43±10.55	11.45±2.46
$t$	20.564	18.793	13.839
$P$	0.000	0.000	0.000

表2 两组患者应激反应指标比较

指标	组别	术前	术后3 d	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
ACTH/(pmol/L)	观察组	16.82±0.98	5.16±0.83	11.66±0.43	177.477	0.000
	对照组	25.82±1.97	5.19±0.72	20.63±1.51	88.562	0.000
	$t$	0.172		37.065		
	$P$	0.863		0.000		
INS/(mIU/L)	观察组	16.39±1.35	7.26±0.56	9.13±1.09	54.461	0.000
	对照组	16.40±1.30	11.92±1.71	4.48±1.30	22.334	0.000
	$t$	0.034		17.795		
	$P$	0.973		0.000		
Cor/(umol/L)	观察组	1.25±0.16	0.71±0.09	0.54±0.13	26.905	0.000
	对照组	1.26±0.16	0.95±0.20	0.31±0.16	12.672	0.000
	$t$	0.249		7.318		
	$P$	0.804		0.000		

表3 两组患者VAS、JOA评分比较

指标	组别	术前	术后3 d	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
VAS评分	观察组	6.83±1.45	2.57±0.89	4.26±1.31	21.120	0.000
	对照组	7.33±1.12	4.45±1.02	2.88±1.11	16.839	0.000
	$t$	1.772		5.220		
	$P$	0.080		0.000		
JOA评分	观察组	14.93±2.50	21.12±2.18	6.19±2.42	16.566	0.000
	对照组	15.93±2.64	20.50±2.61	4.57±1.77	16.749	0.000
	$t$	1.783		3.499		
	$P$	0.078		0.001		

表4 两组患者并发症发生率比较[ $n(\%)$ ]

组别	腰椎不稳	患侧肢体感觉迟钝	切口感染	并发症发生率
观察组( $n=42$ )	1(2.38)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.38)
对照组( $n=42$ )	2(4.76)	2(4.76)	3(7.14)	7(16.67)
$\chi^2$	-	-	-	3.454
$P$	-	-	-	0.063

## 3 讨论

LDH是马尾或周围脊神经压迫而引发的一种临床综合征,常表现为下肢麻木、腰腿疼痛等<sup>[8]</sup>。既往研究表明,LDH患者椎间盘断裂、后凸、髓核突

出,是导致 LDH 患者出现腰腿疼痛的重要原因之一<sup>[9]</sup>。随着我国人口老龄化进程推进及人们生活方式改变,LDH 的发生率明显增高<sup>[10]</sup>。部分患者由于椎间盘突出严重,病情易反复发作,保守治疗无效后,需行手术治疗<sup>[11]</sup>。

FD 是临床治疗 LDH 的传统手术方法,虽可缓解功能障碍以及疼痛感,但由于手术创伤性较大,容易引发切口感染等并发症,延长住院时间,增加治疗成本,综合治疗效果不尽如人意<sup>[12]</sup>。随着脊柱微创技术的发展,椎间孔技术治疗 LDH 的疗效被大量证实。本研究证实经皮椎间孔镜 BEIS 技术能够减少术中出血量,缩短患者住院时间,有助于术后机体恢复<sup>[13]</sup>。

术后神经根水肿是术后症状持续的重要原因,LDH 患者术后机体分泌大量应激激素,是造成神经根持续水肿的重要原因之一<sup>[14]</sup>。既往研究表明,LDH 患者机体血清 ACTH、Cor 含量均较高,以上指标血清含量与患者病情严重程度呈正相关。老年 LDH 患者在应激状态下,会分泌大量 INS,故血清 INS 含量升高是老年 LDH 患者术后机体处于应激状态的重要指标之一<sup>[15]</sup>。本研究发现经皮椎间孔镜 BEIS 技术治疗老年 LDH 患者术后 3 d 观察组血清 ACTH、INS、Cor 因子指标降低,表明这种手术方式可减轻患者的应激反应。

本研究发现观察组术后 3 d VAS 评分低于对照组,JOA 评分高于对照组,而两组手术并发症发生率差异无统计学意义。经皮椎间孔镜 BEIS 技术以摘除突出的椎间盘为手术目标,提出了全面松解神经根的治疗理念,手术仅需长为 8 mm 左右的切口,经过局部麻醉即可开展手术,精确切除突出的椎间盘,对机体的创伤较小,保护脊柱的稳定性,相较于传统 FD 术式,并不增加术后并发症,安全性较高。

综上所述,老年 LDH 患者采纳经皮椎间孔镜 BEIS 技术治疗,可有效改善患者神经功能,减轻应激反应,临床应用及推广价值较高。

## 【参考文献】

[1] FOTAKOPOULOS G, MAKRIS D, KOTLIA P, *et al.* Recurrence is associated with body mass index in patients undergoing a single-

level lumbar disc herniation surgery[J]. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2018, 10(6): 486-492.

- [2] 刘世伟,王翔奕. 椎间孔镜手术与传统开窗手术治疗腰椎间盘突出症的术后疼痛介质、炎症因子比较[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(3): 383-386.
- [3] 黎志权. 椎间孔镜手术对腰椎间盘突出症患者术后疼痛介质、炎症因子的影响[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(16): 127-130.
- [4] 郭卫春,周升,熊敏. 经皮椎间孔镜 BEIS 技术治疗复发性腰椎间盘突出症疗效及预后因素分析[J]. *临床外科杂志*, 2017, 25(12): 926-929.
- [5] 中华医学会疼痛学分会脊柱源性疼痛学组. 腰椎间盘突出症诊疗中国疼痛专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(1): 2-6.
- [6] 王翀,姜飞,宋兴华,等. 经皮椎间孔镜 TESSYS 技术与开放手术治疗腰椎间盘突出症疗效及安全性比较[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(10): 1288-1292.
- [7] 黄晓川,林斌,刘晖,等. Wiltse 入路与后正中入路 TLIF 手术治疗腰椎间盘突出症的比较研究[J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(1): 38-42.
- [8] 罗旺,王兵,陈凌强,等. 经皮椎间孔镜微创手术治疗腰椎间盘突出症的临床疗效分析[J]. *西部医学*, 2018, 30(3): 400-408.
- [9] OHRT-NISSEN S, FRITZ B G, WALBOM J, *et al.* Bacterial biofilms: a possible mechanism for chronic infection in patients with lumbar disc herniation—a prospective proof-of-concept study using fluorescence in situ hybridization[J]. *Apmis*, 2018, 126(5): 440-447.
- [10] 周鑫,韩建华,鄢家强. 椎间孔镜经两种不同手术入路治疗腰椎间盘突出症的疗效对比分析[J]. *河北医学*, 2019, 25(9): 1515-1519.
- [11] 唐谨,李莹,吴从俊,等. 经皮椎间孔镜与椎间盘镜下手术治疗腰椎间盘突出症效果比较的 Meta 分析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(3): 23-28.
- [12] 曲梦媛,刘珍青,闫可颐,等. 微创手术治疗腰椎间盘突出症患者的疗效及对血 IL-6、CK、CRP 的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2018, 15(4): 60-63.
- [13] 高琨,杨浩,刘亮,等. 椎间孔镜 BEIS 技术与 TLIF 手术治疗老年腰椎管狭窄症的疗效比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2019, 34(1): 13-16.
- [14] 王齐超,张生,张永辉,等. 经皮椎间孔镜 TESSYS 技术对腰椎间盘突出症患者应激反应及治疗效果的影响[J]. *颈腰痛杂志*, 2018, 39(6): 754-757.
- [15] OHRT-NISSEN S, FRITZ B G, WALBOM J, *et al.* Bacterial biofilms: a possible mechanism for chronic infection in patients with lumbar disc herniation—a prospective proof-of-concept study using fluorescence in situ hybridization[J]. *Apmis*, 2018, 126(5): 440-447.

# BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变和 TERT 启动子突变与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的关系

任俊玲<sup>1a</sup>, 陈 斌<sup>2</sup>, 程伟波<sup>1b</sup>

(1. 皖南医学院第二附属医院 a. 普外科; b. 超声医学科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 甲乳外科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (BRAF)<sup>V600E</sup> 基因突变及端粒酶逆转录酶 (TERT) 启动子突变在甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 中的发生率及其与中央区淋巴结转移的关系。**方法:**选取 2015 年 6 月 ~ 2018 年 6 月皖南医学院第二附属医院普外科 76 例经临床病理诊断为 PTMC 的患者, 采用聚合酶链式反应 (PCR) 直接测序法对甲状腺癌组织中的 BRAF<sup>V600E</sup> 突变和 TERT 启动子突变进行检测。**结果:**76 例 PTMC 中 21 例 (27.6%) 在 BRAF T1799A 处发生突变; 45 例 (59.2%) 在 TERT 启动子 C228T 处发生突变, 其中 2 例 (2.6%) 合并 TERT 启动子 C250T 处发生突变。76 例 PTMC 中, 12 例 (15.8%) BRAF<sup>V600E</sup> 和 TERT 启动子同时突变, 不同性别、不同年龄段、中央区淋巴结有无转移和是否多灶性间 BRAF<sup>V600E</sup> 突变、TERT 突变、BRAF<sup>V600E</sup> 和 TERT 共突变表达差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:**BRAF<sup>V600E</sup> 基因和 TERT 启动子突变常见于 PTMC, 但其不能预测 PTMC 中央区淋巴结有无转移。

**【关键词】**甲状腺微小乳头状癌; 鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1<sup>V600E</sup> 基因突变; 端粒酶逆转录酶启动子突变; 中央区淋巴结; 转移

**【中图分类号】**R 736.1 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.015

## BRAF<sup>V600E</sup> mutation/TERT promoter mutation and central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma

REN Junlin, CHEN Bin, CHENG Weibo

Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the incidence of BRAF<sup>V600E</sup> mutation and TERT promoter mutation, and the correlation of the two gene mutation with the risk of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods:** Seventy-six patients of PTMC treated in the Department of General Surgery of the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College were included from June 2015 to June 2018. All patients underwent pathological confirmation and detection of BRAF<sup>V600E</sup> mutation and TERT promoter mutation in the cancerous tissues using polymerase chain reaction (PCR). **Results:** Of 76 patients with PTMC, mutations at BRAF T1799A occurred in 21 (27.6%), and mutation at C228T of TERT promoter was seen in 45 (59.2%), in whom two patients had concomitant TERT promoter mutation at C250T. In addition, 12 of the 76 patients with PTMC had concomitant BRAF<sup>V600E</sup> mutation with TERT promoter mutation. There was no significant difference in the age, gender, presence or absence of central lymph node metastasis and BRAF<sup>V600E</sup> mutation at multifocal PTMC, TERT mutation, concomitant BRAF<sup>V600E</sup> mutation with TERT promoter mutation (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** BRAF<sup>V600E</sup> mutation and TERT promoter mutation are common in PTMC, yet cannot be used to predict the lymph node metastasis in the central region of PTMC.

**【Key words】** papillary thyroid microcarcinoma; BRAF<sup>V600E</sup> mutation; TERT promoter mutation; lymph node; metastasis

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤, 近年来发病率逐年升高, 而甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinomas, PTC) 作为主要的甲状腺癌, 增长尤为明显<sup>[1-3]</sup>。甲状腺癌发病率增长以乳头状癌为

主, 占 90% 以上, 其中癌灶最大直径  $\leq 1$  cm 的甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinomas, PTMC) 占比最多。PTMC 在初诊时即伴有高达 30% ~ 70% 的颈淋巴结转移率, 而中央区淋巴结转移可

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2017A256); 皖南医学院重点科研项目 (WK2018ZF16)

收稿日期: 2020-12-10

作者简介: 任俊玲 (1982-), 女, 副主任医师, (电话) 15357886268, (电子信箱) 94366511@qq.com;

陈 斌, 男, 主任医师, (电子信箱) chenbin194607@sina.com, 通信作者。

达 24.1% ~ 64.1%<sup>[4]</sup>,中央区淋巴结是甲状腺乳头状癌转移的第一站淋巴结。PTMC 中央区淋巴结是否需要常规做预防性清扫仍存在巨大争议<sup>[5-6]</sup>。如何根据术前及术中指标有效评估 PTMC 患者中央区淋巴结的转移风险尤为重要。

目前已有研究证实了鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)<sup>V600E</sup> 基因突变及端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 启动子突变与 PTMC 的发生、发展密切相关。然而,其与 PTMC 的某些临床病理特征的联系仍然存在争议。本研究对 76 例行手术治疗的 PTMC 患者进行回顾性分析,旨在探讨 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变及 TERT 启动子突变在 PTMC 中的发生率及其与中央区淋巴结转移的关系,对指导术中是否选择预防性中央区淋巴结清扫提供理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择皖南医学院第二附属医院普外科 2015 年 6 月 ~ 2018 年 6 月经临床病理诊断为 PTMC 患者 76 例。其中男性 12 例,女性 64 例;年龄 25 ~ 71 岁,中位年龄 49 岁,收集患者的临床病理资料(姓名、性别、年龄、肿瘤大小、有无中央区淋巴结转移、有无甲状腺外侵犯等)。所有病理结果均由 2 位以上具备副高级职称病理医师确认。

1.2 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变及 TERT 启动子突变检测方法 采用 ABI3730(应用生物系统公司,美国加利福尼亚州福斯特市)的 Sanger 测序方法,对 76 例 PTMC 患者的所有样本进行 BRAF<sup>V600E</sup> 突变和 TERT 突变检测。用于扩增 BRAF 编码序列的 PCR 引物为 5'-GAGAAATCTCGATGGAGTGGGTCCC-3' 和 3'-TGTAGCTAGACCAAATCACCTATT-5', TERT 编码序列为 5'-ACGAACGTGGCCAGCGGCAG-3' 和 5'-CTGGCGTCCCTGCACCCTGG-3'。

1.3 统计学分析 所有数据整理分析采用 SPSS 18.0 统计软件完成。计量资料统计描述采用中位数表示,分类资料统计描述采用  $n(\%)$  表示;分类资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变与 PTMC 中央区淋巴结转移的关系 76 例 PTMC 中 21 例(27.6%) 在 BRAF T1799A 处发生突变。不同性别、不同年龄段、中央

区淋巴结有无转移和是否多灶性间 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变与 PTMC 中央区淋巴结转移的关系

临床病理参数	n	BRAF <sup>V600E</sup> 突变 [n(%)]		$\chi^2$	P
		突变	未突变		
性别					
男	12	5(41.67)	7(58.33)	0.694	0.405
女	64	16(25.00)	48(75.00)		
年龄/岁					
≤55	60	15(25.00)	45(75.00)	0.461	0.497
>55	16	6(37.50)	10(62.50)		
中央区淋巴结转移					
是	18	6(33.33)	12(66.67)	0.101	0.751
否	58	15(25.86)	43(74.14)		
多灶性					
是	14	4(28.57)	10(71.43)	0.000	1.000
否	62	17(27.42)	45(72.58)		

2.2 TERT 启动子突变与 PTMC 中央区淋巴结转移的关系 76 例患者中 45 例(59.2%) 在 C228T 发生 TERT 启动子突变,其中 2 例(2.6%) 在 C250T 发生 TERT 启动子突变。不同性别、不同年龄段、中央区淋巴结有无转移和是否多灶性间 TERT 启动子突变表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 TERT 启动子突变与 PTMC 中央区淋巴结转移的关系

临床病理参数	n	TERT 启动子突变 [n(%)]		$\chi^2$	P
		突变	未突变		
性别					
男	12	7(58.33)	5(41.67)	0.000	1.000
女	64	38(59.38)	26(40.62)		
年龄/岁					
≤55	60	34(56.67)	26(43.33)	0.764	0.382
>55	16	11(68.75)	5(31.25)		
中央区淋巴结转移					
是	18	8(44.44)	10(55.56)	2.129	0.145
否	58	37(63.79)	21(36.21)		
多灶性					
是	14	7(50.00)	7(50.00)	0.603	0.438
否	62	38(61.29)	24(38.71)		

2.3 BRAF<sup>V600E</sup> 基因和 TERT 启动子共突变与 PTMC 中央区淋巴结转移的关系 76 例 PTMC 患者中,12 例(15.8%) BRAF<sup>V600E</sup> 和 TERT 启动子同时突变,22 例(29.0%) BRAF<sup>V600E</sup> 和 TERT 启动子均未突变。不同性别、不同年龄段、中央区淋巴结有无转移和是否多灶性间 BRAF<sup>V600E</sup> 和 TERT 共突变表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表3 BRAF<sup>V600E</sup>基因和TERT启动子共突变与PTMC中央区淋巴结转移的关系

临床病理参数	n	BRAF <sup>V600E</sup> 和TERT启动子共突变[n(%)]		P
		共突变	未突变	
性别				
男	6	3(50.00)	3(50.00)	0.641
女	28	9(32.14)	19(67.86)	
年龄/岁				
≤55	29	9(31.03)	20(68.97)	0.319
>55	5	3(60.00)	2(40.00)	
中央区淋巴结转移				
是	5	1(20.00)	4(80.00)	0.635
否	29	11(37.93)	18(62.07)	
多灶性				
是	5	1(20.00)	4(80.00)	0.635
否	29	11(37.93)	18(62.07)	

注:Fisher确切概率法。

### 3 讨论

甲状腺癌是常见的颈部恶性肿瘤,全球发病率呈逐年上升趋势。PTC是甲状腺癌最常见的病理类型,占甲状腺癌的85%~90%。近年来,PTC的发病率明显升高<sup>[1-3]</sup>。PTC有很强的向中央区淋巴结和颈侧区淋巴结转移的倾向<sup>[5]</sup>,PTC的发生、发展受许多基因和分子调控,其中BRAF<sup>V600E</sup>突变和TERT启动子突变起重要作用。

BRAF是RET和RAS的下游分子。BRAF突变通常发生在外显子11和15,但最主要的是T1799A突变<sup>[7]</sup>。这意味着在1799位点的胸腺嘧啶被腺嘌呤所取代,从而导致在蛋白质中600位点的赖氨酸(V)被谷氨酸(E)(V600E)所取代。BRAF<sup>V600E</sup>突变是甲状腺癌中最常见和最重要的遗传事件。有研究显示,PTC中BRAF<sup>V600E</sup>突变率约为31.3%~86.1%<sup>[8]</sup>。虽然在所有PTC患者中BRAF<sup>V600E</sup>的平均突变率高达40%,但在PTMC患者中BRAF<sup>V600E</sup>的突变率明显较低。此外,有研究表明,在PTMC<5mm的患者中,BRAF<sup>V600E</sup>的突变率仅为18%<sup>[9]</sup>。本研究中,PTMC患者中BRAF<sup>V600E</sup>的突变率为27.6%,这与张晶晶等<sup>[10]</sup>的研究不一致,可能与本研究的样本含量较少有关。有研究<sup>[11-12]</sup>表明,术前细针穿刺细胞学联合BRAF、TERT基因检测,可提高PTC的诊断率。

BRAF是MAPK通路中一种重要的蛋白激酶。BRAF<sup>V600E</sup>突变可导致MAPK通路的持续激活,导致增殖、分化和肿瘤发生增强<sup>[13]</sup>。Kim等<sup>[14]</sup>一项包含了743例患者的研究指出,BRAF<sup>V600E</sup>突变区分了

低复发风险的PTMC。一项荟萃分析进一步证实了BRAF<sup>V600E</sup>突变与侵袭性PTC临床病理特征之间的关联。BRAF<sup>V600E</sup>突变的患者的复发率是野生型的2.14倍。目前BRAF<sup>V600E</sup>突变已被应用于甲状腺癌的诊断、预后评估和靶向治疗<sup>[5]</sup>。

TERT启动子突变位于5号染色体上,内含16个外显子和一个330bp的启动子区域。有研究表明,在PTC中,TERT启动子突变多发生在C228T和C250T位点,其中以前者更为常见。PTC中TERT启动子突变的发生率为7.5%~27%。TERT启动子突变一直被报道与不良结果相关<sup>[15-17]</sup>。本研究中,PTMC患者中TERT启动子突变率为59.2%,突变率高于其他研究,在性别、年龄、中心淋巴结转移和多灶性方面,TERT突变组与无TERT突变组无显著相关性,与以往研究结果不一致,可能与选择偏倚和入组病例样本偏小有关。有研究证实,BRAF<sup>V600E</sup>和TERT启动子共突变的PTC患者,会被表现出更强的侵袭性,TERT启动子突变与肿瘤的复发有显著相关性<sup>[18]</sup>。本研究中,PTMC患者中BRAF<sup>V600E</sup>和TERT启动子同时突变率为15.8%,且共突变与PTMC的临床病理因素相关性无统计学意义,由此可见,BRAF<sup>V600E</sup>和TERT启动子突变与PTMC临床病理因素的相关性有待进一步研究。

BRAF和TERT突变是PTMC中最重要的基因改变之一,已被应用于PTMC的分子诊断,但其不能预测PTMC中央区淋巴结转移,术中是否选择预防性中央区淋巴结清扫不能依赖于对BRAF<sup>V600E</sup>基因和TERT启动子突变的检测。

### 【参考文献】

- [1] LIM H, DEVESA SS, SOSA JA, *et al.* Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013 [J]. *Jama*, 2017, 317:1338-1348.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66:115-132.
- [3] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, *et al.* Cancer statistics, 2014 [J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2014, 64:9-29.
- [4] KWAK JY, KIM EK, KIM MJ, *et al.* Papillary microcarcinoma of the thyroid: predicting factors of lateral neck node metastasis [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2009, 16:1348-1355.
- [5] HAUGEN BR, ALEXANDER EK, BIBLE KC, *et al.* 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2016, 26:1-133.

# 不同手术时机腹腔镜胆囊切除术治疗 Grade II 急性结石性胆囊炎的临床疗效比较

付明凤,刘志刚,孙礼侠,陈光彬

(芜湖市第二人民医院 肝胆外科,安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**比较不同手术时机腹腔镜胆囊切除术(LC)治疗 Grade II 急性结石性胆囊炎的临床疗效。**方法:**选取 2018 年 8 月~2019 年 12 月在芜湖市第二人民医院肝胆外科治疗的 90 例 Grade II 急性结石性胆囊炎患者作为研究对象,按不同手术时机随机分为 3 组:A 组(急诊行 LC 手术)、B 组(入院 1 周内择期行 LC 手术)、C 组(保守治疗至少 4 周后返院行 LC 手术),每组均为 30 例。观察 3 组患者术中、术后情况,并分析 3 组初次入院和术后第 2 天的血清细菌二项水平。**结果:**B、C 组患者术中出血量少于 A 组,手术时间短于 A 组,中转开腹率低于 A 组( $P<0.05$ );B、C 组术后第 2 天体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 发生率、术后抗菌药使用时间、术后住院时间和并发症总发生率均低于 A 组( $P<0.05$ );B 组术后抗菌药使用时间和术后住院时间均短于 C 组( $P<0.05$ )。3 组初次入院降钙素原(PCT)和白介素-6(IL-6)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );3 组术后第 2 天 PCT、IL-6 均低于初次入院( $P<0.05$ ),3 组术后第 2 天组间各指标比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**入院 1 周内择期行 LC 手术是治疗 Grade II 急性结石性胆囊炎的有效方法,具有中转开腹率低、并发症少、减轻感染等优点。

**【关键词】**腹腔镜;Grade II 急性结石性胆囊炎;胆囊切除术;手术时机

**【中图分类号】**R 657.41 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.016

**基金项目:**芜湖市科技计划项目(2017eg18;2020rkx4-18)

**收稿日期:**2020-12-30

**作者简介:**付明凤(1980-),男,主治医师,(电话)18055317232,(电子信箱)30069374@qq.com;

陈光彬,男,副主任医师,(电子信箱)gbchen2000@163.com,通信作者。

- [6] SUN R,ZHANG H,LIU K,*et al.* Clinicopathologic predictive factors of cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer [J]. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 2018, 69: 149-155.
- [7] XING M,COHEN Y,MAMBO E,*et al.* Early occurrence of RASSF1A hypermethylation and its mutual exclusion with BRAF mutation in thyroid tumorigenesis[J]. *Cancer Research*,2004,64:1664-1668.
- [8] YANG LB,SUN LY,JIANG Y,*et al.* The clinicopathological features of braf mutated papillary thyroid cancers in chinese patients [J]. *International Journal of Endocrinology*,2015,2015:642046.
- [9] CHEN Y,SADOW PM,SUH H,*et al.* BRAF(V600E)is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis [J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*,2016,26:248-255.
- [10] 张晶晶,赵艳萍,肖雄,等. BRAF<sup>V600E</sup>与甲状腺微小乳头状癌生物学行为关联的 Meta 分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*,2018,3(38):199-204.
- [11] BROWN AE,LIM KS,CORPUS G,*et al.* Detection of BRAF mutation in the cytocentrifugation supernatant fluid from fine-needle aspiration of thyroid lesions may enhance the diagnostic yield [J]. *Cyto Journal*,2017,14:4.
- [12] 顾华敏,曹学全,胡雪芹,等. BRAFV600E 和 TERT 在甲状腺乳头状癌术前细针穿刺诊断中的应用[J]. *现代实用医学*,2020,32(10):1179-1181.
- [13] HEIDORN SJ,MILAGRE C,WHITTAKER S,*et al.* Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF[J]. *Cell*,2010,140:209-221.
- [14] KIM KJ,KIM SG,TAN J,*et al.* BRAFV600E status may facilitate decision-making on active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Eur J Cancer*,2020,124:161-169.
- [15] ALZHRANI AS,ALSAADI R,MURUGAN AK,*et al.* TERT promoter mutations in thyroid cancer[J]. *Hormones & Cancer*,2016,7:165-177.
- [16] XING M,LIU R,LIU X,*et al.* BRAFV600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence[J]. *Journal of Clinical Oncology*,2014,32:2718-2726.
- [17] LEE SE,HWANG TS,CHOI YL,*et al.* Prognostic significance of TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinomas in a BRAF(V600E) mutation-prevalent population [J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*,2016,26:901-910.
- [18] LIU X,QU S,LIU R,*et al.* TERT promoter mutations and their association with BRAFV600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2014,99(6):E1130-1136.

# Comparing the clinical efficacy of different surgical timing of laparoscopic cholecystectomy in grade II acute calculous cholecystitis

FU Mingfeng, LIU Zhigang, SUN Lixia, CHEN Guangbin

Department of Hepatobiliary Surgery, The Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

**[Abstract] Objective:** To compare the clinical efficacy of different surgical timing of laparoscopic cholecystectomy (LC) in the treatment of grade II acute calculous cholecystitis. **Methods:** Ninety patients of moderate (Grade II) acute calculous cholecystitis admitted to and treated in the Second People's Hospital of Wuhu were included between August of 2018 and December of 2019, and divided into group A (emergency LC), group B (elective LC within 1 week following admission) and group C (LC after conservative treatment for at least 4 weeks) according to different surgical timing ( $n=30$  for each group). Intraoperative and postoperative conditions of the patients were observed, and serum levels of procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) were measured and examined at the first admission and the second day after surgery in the three groups. **Results:** Patients in group B and C had lower intraoperative hemorrhage, shorter operative time, lower conversion to laparotomy and incidence of body temperature  $>38.5^{\circ}\text{C}$  on the second day after operation, shorter duration of postoperative antibiotic, postoperative hospital stay and lower total incidence of complications than those in group A (all  $P<0.05$ ), and patients in group B had shorter duration of postoperative antibiotic and postoperative hospital stay than those in group C ( $P<0.05$ ). Although there was no significant difference in PCT and IL-6 levels upon the first admission among the three groups ( $P>0.05$ ), yet PCT and IL-6 levels were lower on the second day following surgery compared with those at initial admission ( $P<0.05$ ), and all indexes remained significantly different on the second day after operation in the three groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Elective LC within 1 week after admission is most effective in the treatment of patients of grade II acute calculous cholecystitis, with advantages of lower rate of conversion to laparotomy, fewer complications and less infection.

**[Key words]** laparoscopy; grade II acute calculous cholecystitis; cholecystectomy; surgical timing

急性结石性胆囊炎 (acute calculous cholecystitis, ACC) 是复杂性腹腔内感染的第 2 大来源 (18.5%)<sup>[1]</sup>, 该病可有多种严重临床表现, 包括管壁炎症、局部并发症和全身器官功能障碍<sup>[2]</sup>。东京胆道感染指南 2018 版 (Tokyo Guidelines 2018, TG2018) 将急性结石性胆囊炎严重程度分为轻度 (Grade I)、中度 (Grade II) 和重度 (Grade III)<sup>[3]</sup>。其中, 中度急性结石性胆囊炎 (Grade II-ACC) 发病时间通常超过 72 h, 可能会因为严重的炎症导致手术难度和术后发生并发症的风险增加, 故选择手术的时机需要权衡利弊。本研究旨在通过比较不同手术时机腹腔镜胆囊切除术 (laparoscopic cholecystectomy, LC) 的临床疗效, 为 Grade II 急性结石性胆囊

炎的治疗提供临床指导。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月 ~ 2019 年 12 月在芜湖市第二人民医院肝胆外科治疗的 90 例 Grade II 急性结石性胆囊炎患者作为研究对象, 按不同手术时机随机分为 3 组: A 组 (急诊行 LC 手术)、B 组 (入院 1 周内择期行 LC 手术)、C 组 (保守治疗至少 4 周后返院行 LC 手术), 每组均为 30 例。3 组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间具有可比性, 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有患者及其家属均签署知情同意书。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	男/女	年龄/岁	体温/ $^{\circ}\text{C}$	BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	初次发作 ACC[n(%)]	ASA 分级		合并症 n(%)	
							I	II	糖尿病	高血压
A 组	30	17/13	54.23 $\pm$ 10.53	37.73 $\pm$ 0.13	24.37 $\pm$ 2.66	23(76.67)	19	11	13(43.33)	12(40.00)
B 组	30	18/12	49.70 $\pm$ 9.15	37.80 $\pm$ 0.11	25.13 $\pm$ 2.91	25(83.33)	12	18	11(36.67)	15(50.00)
C 组	30	16/14	51.73 $\pm$ 9.93	37.77 $\pm$ 0.15	24.47 $\pm$ 2.94	25(83.33)	13	17	10(33.33)	16(53.33)
$\chi^2/F$		0.271	1.582	2.155	0.635	0.580	3.824	0.662	1.158	
P		0.873	0.211	0.122	0.533	0.748	0.148	0.718	0.561	

注: BMI(体质量指数)=体质量(kg)/身高(m)<sup>2</sup>; ACC: 急性结石性胆囊炎; ASA: 美国麻醉协会病情分级。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准: ①年龄 18 ~ 80 岁, 性别不限; ②白细胞计数升高 ( $>18\ 000/\text{mm}^3$ ); ③右上腹象限可触及的肿块; ④发病时间  $>72\ \text{h}$ ; ⑤结合患者的症状、血常规、B 超或 CT 检查,

TG2018 分级为 Grade II (中度)<sup>[4]</sup>。排除标准: ①年龄未及 18 岁, 孕期女性; ②非结石性胆囊炎; ③发病时间  $<72\ \text{h}$ ; ④轻度 (Grade I) 和重度 (Grade III) ACC 患者; ⑤临床资料不全。

### 1.3 方法

1.3.1 术前 A 组患者入院后急诊行 LC 手术;B 组患者入院后在我院给予禁食、补液、经验性抗生素等保守治疗措施,并完善各项实验室和 B 超或 CT 检查,于入院 1 周内择期行 LC 手术。C 组患者行抗感染治疗,无腹痛、腹胀和发热,复查血常规和 B 超后达出院标准后,予以出院,4 周后返院行 LC 手术。

1.3.2 手术方法 所有 LC 均由我科有经验的腹腔镜医师完成,采用 3 孔法或 4 孔法。患者麻醉成功后取仰卧位,手术区域消毒铺无菌巾单,于脐处建立气腹,并在剑突下和右上腹各做一个切口,插入腹腔镜手术器械,探查腹腔。注意观察肝脏形态、大小与胆囊的关系;胆囊的大小、胆囊壁有无水肿;按顺行、逆行或两者相结合的方法切除胆囊,手术结束后均在 Winslow 孔放置硅胶引流管一根。术中如出现胆囊三角高度粘连、胆囊与胆囊床难以分离、胆管或肠道损伤等情况时,由腹腔镜医师决定中转开腹。

1.3.3 术后 均给予胃肠减压、抗感染、抗炎等对症处理。

1.4 观察指标 比较 3 组患者手术情况:包括术中出血量、手术时间、中转开腹率。观察 3 组患者术后情况:包括术后第 2 天体温>38.5℃的例数、术后抗菌药使用时间、术后住院时间、术后并发症(胆漏、胆管损伤、切口感染、腹腔感染)。统计分析 3 组患者初次入院和术后第 2 天血清细菌二项[降钙素原(procalcitonin, PCT)和白介素-6(interleukin-6, IL-

6)]水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 26.0 进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析和重复测量的方差分析,多组间两两比较采用  $q$  检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,组间比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 手术情况比较 B、C 组患者术中出血量少于 A 组,手术时间短于 A 组,中转开腹率低于 A 组( $P<0.05$ ),而 B、C 组术中出血量、手术时间和中转开腹率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.2 术后情况比较 B、C 组术后第 2 天体温>38.5℃发生率、术后抗菌药使用时间、术后住院时间和并发症总发生率均低于 A 组( $P<0.05$ ),B 组术后抗菌药使用时间和术后住院时间均短于 C 组( $P<0.05$ );B、C 组术后第 2 天体温>38.5℃发生率和并发症总发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 2 3 组患者手术情况比较

组别	<i>n</i>	术中出血量/mL	手术时间/min	中转开腹率[ <i>n</i> (%)]
A 组	30	43.57±7.06 <sup>a</sup>	84.47±10.41 <sup>a</sup>	10(33.33) <sup>a</sup>
B 组	30	29.77±7.38 <sup>b</sup>	63.70±10.12 <sup>b</sup>	1(3.33) <sup>b</sup>
C 组	30	33.53±7.87 <sup>b</sup>	66.43±11.08 <sup>b</sup>	2(6.67) <sup>b</sup>
$\chi^2/F$		27.554	34.371	
<i>P</i>		0.000	0.000	0.003*

注: \* Fisher 确切概率法;多组间两两比较,符号不同表示  $P<0.05$ 。

表 3 3 组患者术后情况比较

组别	<i>n</i>	术后第 2 天体温>38.5℃[ <i>n</i> (%)]	术后抗菌药使用时间/d	术后住院时间/d	并发症				
					胆漏	胆管损伤	切口感染	腹腔感染	总发生率[ <i>n</i> (%)]
A 组	30	18(60.00) <sup>a</sup>	6.97±1.27 <sup>a</sup>	9.37±1.16 <sup>a</sup>	3	4	4	3	14(46.67) <sup>a</sup>
B 组	30	7(23.33) <sup>b</sup>	3.47±1.20 <sup>b</sup>	5.03±0.93 <sup>b</sup>	1	0	1	1	3(10.00) <sup>b</sup>
C 组	30	8(26.67) <sup>b</sup>	4.93±2.21 <sup>c</sup>	7.43±0.86 <sup>c</sup>	2	1	1	1	5(16.67) <sup>b</sup>
$\chi^2/F$		10.622	35.044	144.194					12.393
<i>P</i>		0.005	0.000	0.000					0.002

注:多组间两两比较,符号不同表示  $P<0.05$ 。

2.3 初次入院和术后第 2 天血清细菌二项水平比较 3 组初次入院 PCT、IL-6 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),3 组术后第 2 天 PCT、IL-6 均低于初次入院( $P<0.05$ );3 组术后第 2 天组间各指标比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 3 组患者初次入院和术后第 2 天血清细菌二项水平比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

组别	PCT/(ng/mL)		IL-6/(pg/mL)	
	初次入院	术后第 2 天	初次入院	术后第 2 天
A 组	2.52±0.15	0.73±0.18 <sup>*a</sup>	303.67±10.64	54.92±10.30 <sup>*a</sup>
B 组	2.55±0.24	0.27±0.10 <sup>*b</sup>	305.33±11.39	36.27±9.64 <sup>*b</sup>
C 组	2.45±0.08	0.54±0.14 <sup>*c</sup>	306.07±10.62	43.18±8.23 <sup>*c</sup>
$F_{组间}, P_{组间}$	38.893, 0.000		13.460, 0.000	
$F_{时间}, P_{时间}$	5.872, 0.056, 0.000		24.028, 0.068, 0.000	
$F_{交互}, P_{交互}$	30.808, 0.000		12.833, 0.000	

注:同一组与初次入院比较, \*  $P<0.05$ ;同一时间不同组两两比较,符号不同表示  $P<0.05$ 。

### 3 讨论

Grade II 急性结石性胆囊炎与局部并发症的征象<sup>[5]</sup>有关,如可触及的肿块、周囊积水以及症状出现的时间>72 h 等<sup>[6-7]</sup>。LC 已被 TG2018 指南确认为急性结石性胆囊炎的最终治疗方法<sup>[8-9]</sup>。Grade II 急性结石性胆囊炎因胆囊炎症较重、解剖困难且发病时间超过 72 h,行胆囊造口术或急诊胆囊切除术,视手术经验而定,目前许多外科医生仍倾向于延迟胆囊切除术,以避免术后并发症<sup>[10]</sup>。近年来随着腹腔镜设备和操作技术的进步,关于 Grade II 急性结石性胆囊炎急性期行 LC 的报道逐渐增多<sup>[11]</sup>。因此,Grade II 急性结石性胆囊炎的最佳手术时机的选择在学术界还存在较大争议。

本研究发现,B、C 组患者术中出血量少于 A 组,手术时间短于 A 组,中转开腹率低于 A 组( $P < 0.05$ ),B、C 组术后第 2 天体温>38.5℃ 发生率、术后抗菌药使用时间、术后住院时间和并发症总发生率均低于 A 组( $P < 0.05$ )。提示若急诊行 LC 手术治疗会延长手术时间,增加术中出血量,同时也会增加中转开腹率和术后并发症的发生率。可能是因为 Grade II 急性结石性胆囊炎均发病时间>72 h,胆囊炎症进展和胆囊三角区粘连过重<sup>[12-13]</sup>,此时外科医生精准解剖和分离胆囊组织会十分困难,这使得手术操作难度增大。研究还发现,B、C 组术后抗菌药使用时间和术后住院时间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示积极对症治疗等待炎症消退后,再择期行腹腔镜胆囊切除术,可能是顺利完成手术和减少术后并发症的积极方法。

PCT 和 IL-6 能够反映炎症程度,可作为判断全身反应综合征严重程度的良好指标<sup>[14]</sup>。结果显示,3 组初次入院 PCT、IL-6 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),3 组术后第 2 天 PCT、IL-6 均低于初次入院( $P < 0.05$ );3 组术后第 2 天组间各指标比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明 B 组减少应激性炎症因子的释放,手术创伤的炎症反应轻。

综上所述,入院 1 周内择期行 LC 手术是治疗 Grade II 急性结石性胆囊炎的有效方法,具有中转开腹率低、并发症少、减轻感染等优点,后续有待于进行前瞻性大样本的多中心研究加以证实。

### 【参考文献】

- [1] ANSALONI L, PISANO M, COCCOLINI F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis[J]. World Journal of Emergency Surgery, 2016, 11(1): 1-23.
- [2] CARLOS AG, CLEBER SJ, SALOMONE DS, et al. Acute calculous cholecystitis; review of current best practices[J]. World Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 9(5): 118-126.
- [3] SHIRAH BH, SHIRAH HA, SALEEM MA, et al. Predictive factors for gangrene complication in acute calculous cholecystitis[J]. Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 2019, 23(3): 228-233.
- [4] OLDANI A, CALABRO M, MAROSO F, et al. Early surgical management of acute cholecystitis in ultra-octogenarian patients; our 5-year experience[J]. Minerva Chirurgica, 2019, 74(3): 203-206.
- [5] LYU Y, CHENG Y, WANG B, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. [J]. Surgical Endoscopy, 2018, 32(12): 113-120.
- [6] GIUSEPPE B, SAFI K, MICHELE P, et al. Timing of early laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis revised: protocol of a systematic review and meta-analysis of results[J]. World Journal of Emergency Surgery, 2020, 15(4): 1302-1303.
- [7] 吴开李, 王连臣, 符国宏. 不同术式间隔时间对老年急性结石性胆囊炎手术效果的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(3): 261-264.
- [8] FIAVIEN, PREVOT, DAVID, et al. The value of abdominal drainage after laparoscopic cholecystectomy for mild or moderate acute calculous cholecystitis: a post hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. World Journal of Surgery, 2016, 40(11): 2726-2734.
- [9] 薛战. 腹腔镜胆囊切除术治疗急性结石性胆囊炎患者的效果及安全性分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(13): 2225-2227.
- [10] 张凯, 刘钢. 分析急性结石性胆囊炎治疗不同手术时机影响[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(15): 136-138.
- [11] 吴玲燕, 吕翔, 李登云. 腹腔镜胆囊切除术对急性结石性胆囊炎患者胃肠激素及 CRP 水平的影响[J]. 浙江创伤外科, 2020, 25(3): 420-421.
- [12] KAMALAPURKAR D, PANG T, SIRIWARDHANE M, et al. Index cholecystectomy in grade II and III acute calculous cholecystitis is feasible and safe[J]. Anz Journal of Surgery, 2015, 85(11): 854-859.
- [13] 杨勇, 邓鹏程, 蔡辉华, 等. 术前肝功能指标在急性结石性胆囊炎合并胆总管结石中的诊断价值[J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32(4): 223-226, 231.
- [14] 赵军, 赵静, 刘爱霞, 等. 降钙素原和白介素-6 在感染性疾病病原体诊断中的联合检测价值[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2014, 28(5): 380-382.

## 孕早期鸢尾素水平与孕妇糖脂代谢和妊娠期糖尿病风险的分析

吴 隽<sup>1</sup>,刘子宸<sup>2</sup>,高 妍<sup>1</sup>,王文丽<sup>1</sup>

(1. 邢台市第三医院 产二科,河北 邢台 054000;2. 邢台医学高等专科学校 人体解剖学与组织胚胎学教研室,河北 邢台 054000)

**【摘要】目的:**分析孕早期鸢尾素水平与孕妇糖脂代谢及患妊娠期糖尿病风险的相关性。**方法:**将2018年1月~2019年12月邢台市第三医院行常规产前检查的253例孕妇纳入研究,所有孕妇均于孕早期检测体内血糖、血脂及鸢尾素等实验室指标水平,并根据孕24~28周葡萄糖耐量试验结果将孕妇分为妊娠期糖尿病(GDM)组及无GDM组,比较两组患者的一般资料及相关实验室指标水平,分析孕早期孕妇体内鸢尾素水平与糖脂代谢的相关性。**结果:**GDM组孕妇的BMI,孕早期空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及甘油三酯(TG)水平高于无GDM组,HDL-C及鸢尾素水平低于无GDM组(均 $P<0.05$ );多因素Logistics分析显示高BMI,孕早期高FPG、PBG、HbA1c及TG水平是妊娠期糖尿病的独立危险因素(均 $P<0.05$ ),而高鸢尾素水平是妊娠期糖尿病的保护因素( $P<0.05$ );且孕早期孕妇体内鸢尾素水平与HbA1c呈负相关,与HDL-C呈正相关(均 $P<0.05$ )。**结论:**孕早期孕妇体内低鸢尾素水平是发生妊娠期糖尿病的独立危险因素,与孕妇的糖脂代谢指标密切相关。

**【关键词】**鸢尾素;糖脂代谢;妊娠期糖尿病

**【中图分类号】**R 714.256 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.017

## Analysis on the risks of gestational diabetes between irisin levels in early pregnancy and glucose and lipid metabolism

WU Di, LIU Zichen, GAO Yan, WANG Wenli

Department of Obstetrics, The Third Hospital of Xingtai City, Xingtai 054000, China

**【Abstract】Objective:** To analyze the risks of gestational diabetes between irisin level in the first trimester and glucose and lipid metabolism. **Methods:** 253 pregnant women undergoing routine prenatal check-ups in our hospital were included from January 2018 to December 2019. All of them received test of blood glucose, blood lipids and irisin as well as other laboratory studies in the first trimester. The women were then divided into GDM group and non-GDM group by the results of glucose tolerance tested at 24-28 weeks of gestation. The general data and relevant laboratory index levels were compared between the two groups, and the correlation was analyzed between the level of irisin and glucose and lipid metabolism in early pregnancy. **Results:** The BMI, FPG, 2 h PBG, HbA1c and TG levels were significantly higher, yet HDL-C and irisin levels were lower in GDM group than in non-GDM group (all  $P<0.05$ ). Multivariate logistic analysis showed that high level of BMI, FPG, PBG, HbA1c and TG in the first trimester was independent risk factors for gestational diabetes (all  $P<0.05$ ), whereas high irisin level was protective role for gestational diabetes ( $P<0.05$ ), and the levels of iris and HbA1c in early pregnancy were negatively correlated with HbA1c, yet positively with HDL-C (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Low level of iris in the first trimester is an independent risk factor for gestational diabetes, and closely related to glucose and lipid metabolism in pregnant women.

**【Key words】** irisin; glucose and lipid metabolism; gestational diabetes

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期间常见并发症,其发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。尽管大部分妇女在分娩后血糖水平会恢复至正常,GDM孕妇患2型糖尿病的风险上升<sup>[2]</sup>。此

外,GDM孕妇娩出的婴儿患先天性异常、新生儿低血糖及成年后2型糖尿病的风险亦升高<sup>[3-4]</sup>。GDM的发病机制与2型糖尿病相似,主要与遗传、环境及胰岛素抵抗等因素相关。目前研究表明,脂肪及肌

基金项目:邢台市科技计划项目(2017ZC083)

收稿日期:2020-07-29

作者简介:吴 隽(1984-),女,主治医师,(电话)13803198018,(电子信箱)w379190@163.com;

高 妍,女,主任药师,(电子信箱)gaoyan20020306@163.com,通信作者。

肉组织之间存在一种相互作用,在调节体质量及碳水化合物平衡中起着重要作用,鸢尾素是一种新发现的由骨骼肌释放的肌动蛋白,具有改善胰岛素抵抗、增加能力消耗等作用。目前已有部分研究对鸢尾素与糖脂代谢的相关性进行分析,而妊娠期作为一个特殊的生理阶段,针对鸢尾素与该阶段糖脂代谢的研究较少,故本研究通过孕早期孕妇体内鸢尾素水平与糖脂代谢及 GDM 相关性进行分析,以便为临床预测及干预提供新的途径。

## 1 资料及方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月~2019 年 12 月于邢台市第三医院行常规产前检查的 253 例孕妇纳入研究。纳入标准:①于我院行常规产检;②单胎妊娠;③临床资料完整。排除标准:①孕前合并糖尿病孕妇;②孕前合并高血压、肝肾功能异常等疾病;③合并系统性红斑狼疮、血液系统疾病等慢性疾病;④合并恶性肿瘤患者。

1.2 方法 收集孕妇一般资料,于孕 8~14 周检测血糖、血脂及鸢尾素等实验室指标,于孕 24~28 周行葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),根据 OGTT 诊断标准<sup>[5]</sup>,将妊娠期糖尿病孕妇作为 GDM 组,反之则为无 GDM 组。

### 1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集孕妇年龄、孕产次、孕前 BMI 及糖尿病家族史等一般资料。

1.3.2 血糖、血脂及鸢尾素水平 所有孕妇均于孕 8~14 周抽取空腹静脉血,用以检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)及糖化血红蛋白水平(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)及鸢尾素水平。

1.4 统计学分析 所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行分析。计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;采用多因素 Logistic 回归模型对妊娠期糖尿病的影响因素进行分析,并应用 Pearson 相关性分析孕早期鸢尾素水平与孕妇糖脂代谢及妊娠期糖尿病的相关性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组孕妇一般资料比较 GDM 组孕妇的 BMI 高于无 GDM 组( $t=3.065, P=0.002$ ),而年龄、孕产次等差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组孕妇一般资料比较 [ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

一般资料	GDM 组 ( $n=38$ )	无 GDM 组 ( $n=215$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄/岁	27.05±4.48	26.93±4.42	0.154	0.878
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.75±3.21	23.06±3.12	3.065	0.002
孕次/次	1.59±0.27	1.58±0.32	0.181	0.856
产次				
初产妇	25(65.79)	134(62.33)	0.166	0.684
经产妇	13(34.21)	81(37.67)		
糖尿病家族史	3(7.89)	8(3.72)	0.535	0.464

### 2.2 两组孕妇孕早期血糖、血脂及鸢尾素水平比较

GDM 组孕妇孕早期 FPG、2 h PBG、HbAc 及 TG 水平平均高于无 GDM 组, HDL-C 及鸢尾素水平低于无 GDM 组(均  $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组孕妇孕早期血糖、血脂及鸢尾素水平比较

检测指标	GDM 组 ( $n=38$ )	无 GDM 组 ( $n=215$ )	$t$	$P$
FPG/(mmol/L)	6.05±0.33	5.87±0.31	3.268	0.000
2 h PBG/(mmol/L)	7.98±2.07	6.91±1.98	3.050	0.003
HbA1c/%	5.81±0.56	5.54±0.53	2.870	0.004
TC/(mmol/L)	5.01±0.97	4.90±0.83	0.734	0.464
TG/(mmol/L)	1.36±0.42	1.15±0.38	3.090	0.002
LDL-C/(mmol/L)	2.18±0.36	2.11±0.34	1.160	0.247
HDL-C/(mmol/L)	1.42±0.44	1.65±0.42	3.090	0.011
鸢尾素/(ng/mL)	223.32±45.46	272.80±46.53	6.063	0.000

2.3 影响 GDM 的多因素 Logistic 分析 根据单因素分析结果,  $P<0.10$  的变量进入多因素 Logistic 回归分析(enter 法)。结果显示,高 BMI、FPG、2 h PBG、HbA1c 及 TG 水平是妊娠期糖尿病的危险因素(均  $P<0.05$ ),而高鸢尾素水平是妊娠期糖尿病的保护因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 GDM 的多因素 Logistic 分析

因素	$B$	$S.E.$	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95% 置信区间
BMI	1.017	0.460	4.887	0.027	2.764	1.122~6.808
FPG	1.219	0.482	6.396	0.011	3.382	1.315~8.696
2 h PBG	1.394	0.449	9.655	0.002	4.031	1.673~9.710
HbA1c	1.086	0.467	5.406	0.020	2.962	1.186~7.398
TG	1.827	0.531	11.826	0.001	6.215	2.194~17.604
HDL-C	0.786	0.451	3.039	0.081	2.194	0.907~5.307
鸢尾素	-2.193	0.489	20.097	0.000	0.112	0.043~0.291
Constant	-3.306	0.668	24.471	0.000	0.037	

注:1=BMI≥24 kg/m<sup>2</sup>,0=BMI<24 kg/m<sup>2</sup>;1=FPG≥6.1 mmol/L,0=FPG<6.1 mmol/L;1=2 h PBG≥7.8 mmol/L,0=2 h PBG<7.8 mmol/L;1=HbA1c≥6.0%,0=HbA1c<6.0%;1=TG≥1.69 mmol/L,0=TG<1.69 mmol/L;0=HDL-C<1.26 mmol/L,1=HDL-C≥1.26 mmol/L;0=鸢尾素<242.6 ng/mL,1=鸢尾素≥242.6 ng/mL。

2.4 鸢尾素与血糖、血脂的相关性分析 相关性分析显示,孕早期孕妇体内鸢尾素水平与 HbA1c 呈负

相关,与 HDL-C 呈正相关( $r = -0.823, 0.726; P < 0.05$ ),与 FPG、2 h PBG 及 TG 相关性差异均无统计学意义( $r = -0.020, -0.026, -0.083; P > 0.05$ )。

### 3 讨论

GDM 病因复杂,以胰岛素抵抗为主要特征,孕期孕妇体内孕酮、胰高血糖素等具有胰岛素抵抗作用的激素分泌增加,使机体更易出现胰岛素抵抗,而机体脂代谢异常时,脂质可蓄积于肝脏、骨骼肌等胰岛素作用靶器官上,可加重胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>。此外,肥胖孕妇体内瘦素等生物蛋白因子水平相对较高,亦可作用于靶器官,扰乱糖脂代谢,增加 GDM 发生风险<sup>[7]</sup>。

鸢尾素是由 Boström 等<sup>[8]</sup>于 2012 年在小鼠体内发现的一种由运动诱导的新型活性因子,当肌肉舒缩时,鸢尾素可被释放至细胞外环境及循环中,诱导白色脂肪褐变,增加机体耗能,提高新陈代谢,减轻体质量,改善胰岛素抵抗<sup>[6,9]</sup>。

本研究结果表明孕早期鸢尾素水平与 HbA1c 水平呈负相关,而与 FPG、2 h PBG 无明显相关性。对于 GDM 组孕妇来说,其 BMI 及血脂水平相对较高,鸢尾素水平相对较低,提示脂肪代谢相关激素抵抗,糖代谢相关激素分泌亢进,机体存在糖脂代谢障碍,但鸢尾素水平与 FPG、2 h PBG 无明显相关性,考虑出现此现象的原因可能与早期糖脂代谢紊乱时,鸢尾素分泌增加,以调节糖脂代谢状态,但当鸢尾素分泌失代偿时,鸢尾素无法随糖脂增加而增加,甚至出现下降,此时鸢尾素与糖脂水平无相关性甚至负相关有关,而纳入样本容量较少亦可导致研究偏差的出现。Liu 等<sup>[10]</sup>通过研究表明,2 型糖尿病患者体内的鸢尾素水平较低,对于非糖尿病患者而言,血鸢尾素是重要的代谢因子,而对于糖尿病患者而言,则无明显关系,考虑可能与糖尿病患者运动量较低,脂肪含量较高及存在胰岛素抵抗等诸多因素相关。

此外,胰岛素抵抗可使体内极低密度脂蛋白胆固醇水平上升,促进动脉粥样硬化发生,而 HDL-C 可促进肝外组织合成的胆固醇逆向转运,清除组织细胞内的 TC,维持 TC 水平动态平衡,具有抑制动脉粥样硬化发生的作用<sup>[11]</sup>。本研究表明高 HDL-C 水平与鸢尾素水平呈正相关,提示 GDM 组孕妇体内鸢尾素水平与脂质代谢异常相关,鸢尾素可能通过调节 HDL-C 水平促进 TC 及 TG 代谢。

Hou 等<sup>[12]</sup>研究表明,外源性鸢尾素可有效降低小鼠的体质量,并能改善小鼠体内糖脂代谢紊乱。尽管目前针对鸢尾素与糖脂代谢指标的相关研究结

果不尽相同,但均证实鸢尾素与能量代谢间存在正向调节机制,可减轻机体胰岛素抵抗,而出现该现象的原因可能与鸢尾素的分泌模式、患者年龄及性别等因素相关<sup>[13]</sup>。

综上所述,本研究结果表明鸢尾素可能与孕妇体内糖脂代谢障碍相关,是 GDM 发生的影响因素。但本研究纳入样本量及相关影响因素相对较少,且并未对鸢尾素干预效果及作用机制进行分析,故应行大样本、多中心的临床研究对其作用机制及效果进行分析。

### 【参考文献】

- [1] CHEN L, SHI L, ZHANG D, *et al.* Influence of acculturation on risk for gestational diabetes among Asian women [J]. *Prev Chronic Dis*, 2019, 16: E158.
- [2] LEE KW, CHING SM, RAMACHANDRAM V, *et al.* Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 494.
- [3] MARCHETTI D, CARROZZINO D, FRATICELLI F, *et al.* Quality of life in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review [J]. *J Diabetes Res*, 2017(2): 7058082.
- [4] DIAS S, PHEIFFER C, ABRAHAMS Y, *et al.* Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2926.
- [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] 彭少林, 熊静妮, 沙永红, 等. 代谢调节因子 Irisin 与 2 型糖尿病危险因素的研究进展 [J]. *医学综述*, 2018, 24(4): 781-786.
- [7] 袁妙兰, 李意, 冯慧芳, 等. 妊娠期糖尿病危险因素研究及对妊娠结局的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(10): 1538-1541.
- [8] BOSTROM P, WU J, JEDRVCHOWKI MP, *et al.* A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468.
- [9] LIU X, MUJAHID H, RONG B, *et al.* Irisin inhibits high glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition and exerts a dose-dependent bidirectional effect on diabetic cardiomyopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 808-822.
- [10] LIU JJ, WONG MDS, WAN CT, *et al.* Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus [J]. *Journal of Diabetes & Its Complications*, 2013, 27(4): 365-369.
- [11] 杨梅丽, 陈培红, 金华, 等. 初发糖尿病患者血清鸢尾素水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2017, 57(2): 22-24.
- [12] HOU N, LIU Y, HAN F, *et al.* Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 188-196.
- [13] 钱万斌, 卜瑞芳. 鸢尾素——肥胖及糖脂代谢性疾病新治疗靶点和监测指标 [J]. *医学综述*, 2017, 23(11): 2135-2139.

# 接受新辅助放化疗的中低位直肠癌患者行保留左结肠动脉手术的临床研究

陶俊,束宽山,王贵和

(铜陵市人民医院 胃肠外科,安徽 铜陵 244000)

**【摘要】目的:**探讨接受新辅助放化疗的中低位直肠癌患者术中保留左结肠动脉(LCA)的临床意义。**方法:**采用回顾性研究方法收集铜陵市人民医院胃肠外科2014年1月~2020年5月收治的102例中低位直肠癌患者临床资料,根据是否保留LCA分为两组,保留LCA组48例,非保留LCA组54例,比较两组患者术中及术后情况。**结果:**术后病理完全缓解8例,部分缓解68例,疾病稳定16例,疾病进展10例,有效率达74.5%。两组患者手术时间、术中出血量、吻合口出血、肠系膜根部淋巴结清扫数目、是否游离脾区、住院时间等比较,差异均无统计学意义。保留LCA组吻合口漏发生率(2.1%)低于非保留LCA组(14.8%),但差异无统计学意义( $P=0.056$ )。保留LCA组预防性造口发生率低于非保留LCA组,差异有统计学意义( $P=0.017$ )。**结论:**对接受新辅助放化疗后中低位直肠癌患者行保留LCA手术并不增加手术难度,同样可清扫肠系膜根部淋巴结,而且还能有效降低术后预防性造口发生。

**【关键词】**直肠肿瘤;新辅助治疗;左结肠动脉;吻合口漏

**【中图分类号】**R 735.37 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.018

## Clinical study on intraoperative preservation of left colon artery in patients with middle-low rectal cancer undergone neoadjuvant chemoradiotherapy

TAO Jun, SHU Kuanshan, WANG Guihe

Department of Gastrointestinal Surgery, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical significance of intraoperative preservation of left colon artery in patients with middle-low rectal cancer undergone neoadjuvant chemoradiotherapy. **Methods:** Retrospective study was conducted concerning the clinical data of 102 cases of middle-low rectal cancer treated in our hospital between January 2014 and May 2020. The cases were divided into two groups according to whether the left colon artery (LCA) was preserved or not, including LCA reserved group ( $n=48$ ) and non-LCA reserved group ( $n=54$ ). Then the two groups were compared regarding the intraoperative observations and clinical outcomes. **Results:** Pathologic complete response (pCR), partial remission, stable disease and disease progression following surgery were found in 8, 68, 16 and 10 cases, respectively. The effective rate was 74.5%. The two groups were not significantly different in operative time, intraoperative blood loss, anastomotic bleeding, the number of lymph nodes dissected at the mesenteric root, free spleen, and days of hospital stay. Incidence of anastomotic leakage was lower in LCA reserved group (2.1%) than in non-LCA reserved group (14.8%), without statistical significance ( $P=0.056$ ), and the incidence of prophylactic stoma was lower in LCA reserved group than in non-LCA reserved group as well ( $P=0.017$ ) (14.8%). **Conclusion:** Preservation of the left colon artery will not add difficulty to the surgery, yet can facilitate easy dissection of the lymph nodes at the mesenteric root, and effectively reduce necessity of prophylactic stoma in patients with middle-low rectal cancer undergone neoadjuvant chemoradiotherapy.

**【Key words】**rectal neoplasms; neoadjuvant therapy; left colon artery; anastomotic leakage

吻合口漏是腹腔镜直肠癌手术后最常见、最严重的并发症之一。国内外报道直肠癌术后吻合口漏发生率约为3.2%~11.6%<sup>[1-2]</sup>,术后吻合口漏延长了患者的住院时间,增加了短期的发病率和病死率<sup>[3-4]</sup>。我国直肠癌患者大部分发现时已属于中晚期,

根据直肠癌诊疗规范局部进展期中低位直肠癌需行新辅助放化疗,该方案使多数患者获益但可能导致术后吻合口漏的发生。研究如何降低接受新辅助放化疗的中低位直肠癌患者术后吻合口漏发生率具有一定临床意义。

基金项目:铜陵市科技计划项目(2017NS21);铜陵市卫生健康委医学科研项目(卫科研[2019]15号)

收稿日期:2020-11-10

作者简介:陶俊(1984-),男,副主任医师,(电话)18756275758,(电子信箱)54542957@qq.com。

血供不足是吻合口漏发生的重要因素,高位结扎肠系膜下动脉(inferior mesenteric artery, IMA)后吻合口血供主要来源于结肠中动脉的边缘动脉,而低位结扎 IMA 可保留左结肠血供及其分支,理论上可提供更多血供从而减少吻合口漏的发生<sup>[5]</sup>。但一些研究得出不同水平的 IMA 结扎不会改变术后吻合口漏发生率<sup>[6]</sup>。本研究回顾性分析 102 例中低位直肠癌患者临床资料,探讨术中左结肠动脉(left colon artery, LCA)保留对接受新辅助放化疗中低位直肠癌患者术后吻合口漏发生的影响。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2014 年 1 月~2020 年 5 月在铜陵市人民医院胃肠外科行腹腔镜直肠癌前切除(total mesorectal excision, TME)的 102 例中低位直肠癌患者的临床资料。所有患者术前均经胸腹部 CT 和直肠 MRI 检查评估临床分期, II 期 66 例, III 期 36 例。对局部进展期中低位直肠癌患者均接受新辅助放化疗。根据术中是否保留 LCA 分为两组,保留 LCA 组 48 例,非保留 LCA 组 54 例。两组患者年龄、性别、体质量指数、肿瘤位置、术后病理分期等一般资料比较,差异均无统计学意义,见表 1。纳入标准:①年龄 36~78 岁;②经肠镜病理证实为直肠癌患者;③行 TME。排除标准:①术前影像学评估为腹腔广泛转移者或其他处转移者;②术前存在肠梗阻和穿孔者;③姑息性手术者;④合并糖尿病或周围血管闭塞等慢性疾病。

表 1 两组患者一般资料比较

临床资料	保留 LCA 组	非保留 LCA 组	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
年龄/岁	60.5±8.9	61.3±7.1	0.513	0.609
性别				
男	26	29	0.002	0.963
女	22	25		
体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )	20.9±3.6	22.2±4.3	1.581	0.117
肿瘤位置				
腹膜反折以上	18	23	0.274	0.601
腹膜反折以下	30	31		
肿瘤 ypTNM 分期			1.031	0.303
PCR	5	3		
I 期	15	14		
II 期	16	21		
III 期	12	16		

1.2 新辅助放化疗方案 肿瘤靶区为 CT 确定的原发病灶和盆腔淋巴引流区,临床靶区为肿瘤靶区加选择性淋巴引流区,计划靶区为临床靶区外扩

0.5 cm,所有患者均采用调强放疗。放疗总量为 45~48 Gy,每次 1.8~2 Gy,每周 5 次,共 25~28 次。化疗方案:患者同步给予卡培他滨 820 mg/m<sup>2</sup>口服,每天 2 次,口服 2 周休息 1 周,3 周为 1 个周期,共 3 个周期。放疗结束后 6~8 周手术。

1.3 手术方法 所有手术均由同组医生完成。TME 同常规腹腔镜术式,在腹腔镜下完成组织分离和淋巴结清扫。保留 LCA 组裸化 IMA,清扫 IMA 根部淋巴结直至 LCA 分叉处,于分叉下方 1 cm 处结扎 IMA。非保留 LCA 组于 IMA 根部结扎切断 IMA,并清扫 IMA 根部淋巴结。腹腔镜下使用直线型切割闭合器距肿瘤下方 2 cm 处切断肠管,后经腹切开约 4~5 cm 辅助小切口,切除标本,置入底钉座,再次建立气腹,经肛门完成吻合。如腹腔镜下发现结肠缺血,则行末端回肠预防性造口,并于 3 个月后再还纳。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用例数表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,行 *t* 检验。检验水准为 0.05。

## 2 结果

两组患者均顺利完成 TME。术后病理完全缓解 8 例,部分缓解 68 例,疾病稳定 16 例,疾病进展 10 例,有效率达 74.5%。102 例患者中共有 9 例出现吻合口漏(8.8%),其中保留 LCA 组发生率(2.1%)低于非保留 LCA 组(14.8%),但差异无统计学意义(*P*>0.05)。保留 LCA 组预防性末端回肠造口比率(37.5%)低于非保留 LCA 组(61.1%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者手术时间、术中出血量、吻合口出血、是否游离脾区、肠系膜根部淋巴结清扫数量、排气时间、住院天数等指标比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组患者术中、术后情况比较

	保留 LCA 组	非保留 LCA 组	$\chi^2/t$	<i>P</i>
手术时间/min	180.5±38.3	174.5±37.8	0.785	0.435
术中出血量/mL	80.7±21.0	74.9±24.1	1.300	0.197
吻合口漏				
有	1	8	-	0.056
无	47	46		
吻合口出血				
有	0	0	-	-
无	48	54		
预防性造口				
有	18	33	5.667	0.017
无	30	21		
游离脾区				
有	10	11	0.003	0.954
无	38	43		
肠系膜根部淋巴结清扫数	2.7±1.2	2.9±1.1	0.423	0.674
排气时间/d	2.6±0.6	2.8±0.8	1.657	0.101
住院天数/d	10.4±3.0	10.3±3.0	0.035	0.967

### 3 讨论

随着腹腔镜技术的发展和膜解剖概念的推广,近年来国内外文献<sup>[6-7]</sup>已陆续报道清扫 IMA 根部淋巴结的同时行保留 LCA 手术的可行性。本研究以李心翔提出的以血管为中心入路,先离断肠系膜下静脉后结扎动脉,结果发现两组间 IMA 根部淋巴结清扫数量比较差异无统计学意义,且手术时间和术中出血量差异也无统计学意义( $P>0.05$ ),但两组 IMA 根部淋巴结清扫数目略低于国内同行,可能与该研究纳入大量接受新辅助放化疗患者所致。

术前治疗使得大部分肿瘤得以降期、降体积,提高根治性切除率和保肛率。但新辅助放化疗带来的副反应也引起临床重视,尽管术前放化疗是否增加术后吻合口漏发生还存在争议,但多数国内外研究仍肯定新辅助放化疗对吻合口漏发生的影响。有研究<sup>[8]</sup>发现直肠癌患者术前放化疗组吻合口漏发生率(23.6%)显著高于单纯接受化疗组(8.5%),多因素分析证实术前放化疗与临床吻合口漏存在相关性( $P=0.02$ ),国内李俊等<sup>[9]</sup>研究也发现吻合口漏的发生与新辅助放化疗相关( $P=0.011$ )。因此,对接受新辅助放化疗的患者警惕术后吻合口漏的发生显得尤为必要。

吻合口漏发生同时受吻合口血运的影响。很多学者认为保留 LCA 可增加吻合口血供,降低吻合口漏发生,而部分研究者则主张不保留 LCA 的原因是操作简便,肠系膜根部淋巴结清扫彻底且未增加术后吻合口漏发生率,但大部分研究对象均排除了新辅助放化疗患者<sup>[10-11]</sup>。对接受新辅助放化疗的特殊群体接受保留 LCA 手术是否可以降低术后吻合口漏的发生鲜有报道。

本研究中在接受新辅助放化疗患者临床资料进行分析,结果显示吻合口漏发生率为 8.8%,与国内外报道基本一致。有研究发现吻合口漏在高位结扎 IMA 患者更常见,发生率为 14.8%,可能是由于国人 Riolan 动脉弓存在率仅为 7.6%,一旦高位结扎 IMA,近端肠管血供只能依靠边缘动脉,然而这种供给不足,尤其在微血管退行性病变患者中。放疗造成微小血管闭塞,组织供血不足,损伤肠壁新生血管代偿,侧支循环难以建立,易导致肠缺血坏死<sup>[12]</sup>,保留 LCA 可保证肠管残端血供。国内李心翔等<sup>[13]</sup>通过荧光血管造影技术发现夹闭 LCA 可降低近端肠管的血供,保留 LCA 可增加降结肠及吻合口血供。

Hinoi 等<sup>[2]</sup>多中心研究同样发现与高位结扎 IMA 相比,保留 LCA 可显著降低吻合口漏发生。因此,理论上对接受新辅助放化疗的患者而言血供要求更高,而保留 LCA 可保证结肠残端的血供,有助避免吻合口漏的发生。本研究中保留 LCA 组吻合口漏发生率低于非保留 LCA 组,但两组之间差异无统计学意义,可能是样本量少导致。

一些国内外研究发现行预防性末端回肠造口的直肠癌患者中部分患者不能完成造口闭合性手术,最终发展为永久性造口,而术前放疗是危险因素<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果显示非保留 LCA 组中行预防性末端回肠造口率高于保留组( $P<0.05$ ),与滕文浩等<sup>[16]</sup>研究结果相似。笔者在手术中发现高位结扎 IMA 后,出现近端肠管缺血严重现象,导致过多的非肿瘤性肠管切除,从而导致吻合口张力增加和预防性造口率升高,而保留 LCA 不仅可保证近端肠管血供且同样可通过拓展 tolds 间隙和游离结肠脾区来减轻吻合口张力,降低预防造口率。因此,推测对接受新辅助放化疗的直肠癌患者行保留 LCA 术式可适当降低临床造口率,降低发生永久性造口风险。

综上所述,对于接受新辅助放化疗的局部进展期中低位直肠癌患者,肯定术前放化疗带来益处的同时,也需重视放疗引起的并发症。保留 LCA 同时行 IMA 根部淋巴结清扫手术技术层面是可行的,该术式对术前接受新辅助放化疗的直肠癌患者可降低术后吻合口漏的发生率同时降低预防造口率。本研究是一个小样本的回顾性研究,未来可开展大样本的前瞻性研究加以佐证。

### 【参考文献】

- [1] HU X, CHENG Y. A clinical parameters-based model predicts anastomotic leakage after a laparoscopic total mesorectal excision: a large study with data from China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(26): e1003.
- [2] HINOI T, OKAJIMA M, SHIMOMURA M, et al. Effect of left colonic artery preservation on anastomotic leakage in laparoscopic anterior resection for middle and low rectal cancer [J]. *World J Surg*, 2013, 37(12): 2935-2943.
- [3] WANG ZJ, TAO JH, CHEN JN, et al. Intraoperative intraperitoneal chemotherapy increases the incidence of anastomotic leakage after anterior resection of rectal tumors [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(7): 538-550.

## 面动脉穿支皮瓣修复口腔癌术后软组织缺损的临床研究

陈亮,陶德韬,郭平,朱良明,姚禹,崔勇,苑迎娇,田明星

(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:**采用面动脉穿支皮瓣(FAPF)修复口腔癌术后软组织缺损,探讨其临床应用价值。**方法:**选取2014年1月~2019年11月弋矶山医院收治的22例口腔癌患者,所有患者均采用FAPF修复术后软组织缺损,随访12~60个月,评价FAPF修复的临床效果。**结果:**22例患者中1例皮瓣出现坏死,1例皮瓣创缘裂开;供区创缘拉拢缝合,均I期愈合,皮瓣质地柔软,供区疤痕不明显;随访期间,1例肺部转移,4例局部复发,5例颈部淋巴结转移。临床分期I、II期肿瘤患者的预后好于临床分期III、IV期的肿瘤患者,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论:**FAPF修复口腔颌面部软组织缺损效果明显,如何避免术后复发有待进一步研究。

**【关键词】**面动脉穿支皮瓣;口腔癌;软组织缺损;修复重建

**【中图分类号】**R 739.8;R 782.4 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.019

## Clinical outcomes of reconstructing maxillofacial soft tissue defect with facial artery perforator flap following oral cancer surgery

CHEN Liang,TAO Detao,GUO Ping,ZHU Liangming,YAO Yu,CUI Yong,YUAN Yingjiao,TIAN Mingxing

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College,Wuhu 241001,China

**【Abstract】Objective:**To assess the clinical effect of facial artery perforator flap in repair of postoperative soft tissue defects from oral cancer. **Methods:** Twenty-two patients with oral cancer treated in our hospital were included from January 2014 to November 2019. All patients underwent repair of postoperative soft tissue defects using facial artery perforator flap, and followed for 12 to 60 months to evaluate the clinical effects. **Results:** Of the 22 patients, necrotic flap occurred in 1. Dehiscence of the wound margin occurred in another 1, and was managed by direct suturing at the donor site with primary healing. The implanted facial artery island flap grew soft in texture, and the scar at donor site was inconspicuous. Follow-up found that pulmonary metastasis occurred in 1 patient, local relapse in 4, and neck lymph node metastasis in 5. The prognosis was better in patients with clinical stage I and II than in those with stage III and IV ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** The facial artery perforator flap is effective for repair of postoperative soft tissue defects in patients of oral cancer, yet avoidance of recurrence needs further investigation.

**【Key words】**facial artery perforator flap; oral carcinoma; soft tissue defects; reconstruction

口腔颌面部软组织缺损常造成创面裸露、口鼻腔贯通,易引起感染、言语不清,影响美观和进食等。目前,其修复方式以游离皮瓣为主流,游离皮瓣需要血管吻合,增加了手术的时间及难度,胸大肌皮瓣和背阔肌皮瓣存在供区畸形严重、创伤大、组织过于肥厚等缺点。面动脉是面部主要的浅表动脉,提供了从颈部至面部中下2/3部分的血供,在离开颌下腺后发出一条主要的分支(颈下动脉),其供应颈部各肌肉及皮肤。2005年Hofer等<sup>[1]</sup>提出了面动脉穿支皮瓣(facial artery perforator flap, FAPF)修复面部软组织缺损,Kannan等<sup>[2]</sup>将FAPF进一步发展,分成

三个层面:下颌缘以下、下颌缘至鼻翼下、鼻翼至内眦,根据需要可在颌面部多个位置取瓣。2014年Du等<sup>[3]</sup>提出可以自口角向下颌缘游离皮瓣,包含皮下组织和部分颊肌,形成可移位至口腔内任何部位的复合FAPF,该皮瓣具有解剖稳定、血管蒂长及易制备等优点。颞下区的岛状皮瓣就是利用FAPF的一种,最早由Martin等<sup>[4]</sup>提出。但部分学者<sup>[5-6]</sup>指出面动脉瓣存在术后复发率高的缺点。本研究选取2014年1月~2019年11月弋矶山医院收治的口腔癌患者,探讨FAPF在口腔颌面部软组织缺损应用中的可行性、美学效果和临床价值。

基金项目:皖南医学院科研基金项目(WK2019ZF07;WK2020F30)

收稿日期:2020-12-16

作者简介:陈亮(1983-),男,主治医师,(电话)18226729760,(电子信箱)94637552@qq.com。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2014 年 1 月 ~ 2019 年 11 月我院口腔颌面外科收治的 22 例口腔鳞状细胞癌患者,无明显手术禁忌证,术前未行放化疗治疗,均进行了肿瘤扩大切除及颈部淋巴结清扫和采用 FAPF 进行软组织修复,男 18 例,女 4 例;年龄 42 ~ 84 (62.9±11.3)岁;原发部位:舌部 6 例,牙龈 5 例,口底 4 例,软腭 3 例,颊部 3 例,下唇 1 例;皮瓣面积 2.0 cm×5.0 cm ~ 5.5 cm×6.5 cm。查阅患者病例资料,对患者或其家属进行电话随访至 2020 年 11 月。

1.2 方法 采用 FAPF 修复病灶切除后的软组织缺损,患者取仰卧位,术前可采用超声定位面动脉及末端分支走行方向,以面动脉为蒂,依据缺损大小在颞下或面颊部设计皮瓣,保证供瓣区可以直接拉拢缝合,术中要注意保护面神经下颌缘支、面动脉及其伴行静脉,有效摘除淋巴组织。

1.3 观察指标 评价面动脉瓣修复口腔癌术后软组织缺损的临床效果。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 进行统计学分析,分类资料运用百分比描述,组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 临床资料分析 22 例患者均顺利完成手术,1 例下唇癌患者在行软组织缺损修复术后 3 h,出现颈部肿胀,紧急行手术探查,仅见创面弥漫性出血,清除血凝块,皮瓣未见明显动脉缺血和静脉淤血现象,1 周后皮瓣逐渐坏死。其余 21 例皮瓣成活,血运良好,色泽红润,1 例颊癌患者术后皮瓣修复后,出现皮瓣区创缘裂开,后行二次手术给予缝合。供区创面均直接拉拢缝合,切口均为 I 期愈合,未出现裂开及感染。术后随访 1 ~ 5 年,未见明显口角歪斜等面神经损伤症状,轻微者多在 3 ~ 6 个月恢复。随访期内,22 例患者中 1 例出现肺部转移,4 例局部复发,5 例出现颈部淋巴结转移,这些患者归为预后差患者,其余患者预后良好。见表 1。

表 1 22 例患者临床资料分析

序号	性别	年龄/岁	部位	诊断	TNM 临床分期	淋巴结转移	皮瓣大小	供区及皮瓣并发症	预后
1	男	49	颊部	鳞癌 I 级	I	无	4 cm×5 cm	存活	良好
2	男	62	下牙龈	鳞癌 I 级	II	无	4 cm×5 cm	存活	良好
3	男	42	舌	鳞癌 I 级	I	无	4 cm×5 cm	存活	良好
4	女	65	舌	鳞癌 I 级	I	无	5 cm×6 cm	存活	良好
5	男	46	舌	鳞癌 I 级	III	有	5.5 cm×6.5 cm	存活	肺转移
6	男	63	口底	鳞癌 II 级	III	无	5 cm×6 cm	存活	局部复发
7	男	58	颊部	鳞癌 I 级	II	无	4 cm×5 cm	裂开	良好
8	男	68	软腭	鳞癌 I 级	III	无	4 cm×5.5 cm	存活	良好
9	女	50	下牙龈	鳞癌 II 级	II	无	4 cm×5 cm	存活	良好
10	男	68	口底	鳞癌 II 级	I	无	4 cm×5 cm	存活	良好
11	男	59	口底	鳞癌 II 级	III	无	3 cm×5 cm	存活	局部复发
12	男	67	下唇	鳞癌 I ~ II 级	II	无	3.5 cm×4.5 cm	坏死	局部复发
13	男	63	舌	鳞癌 I ~ II 级	I	无	4 cm×5 cm	存活	良好
14	男	76	颊部	鳞癌 II 级	II	无	3 cm×4 cm	存活	良好
15	男	49	软腭	鳞癌 II 级	IV A	有	5 cm×7 cm	存活	颈部淋巴结转移
16	男	66	舌	鳞癌 I 级	I	无	5 cm×6 cm	存活	良好
17	男	83	下牙龈	鳞癌 I 级	IV C	无	2.5 cm×4 cm	存活	颈部淋巴结转移
18	女	73	舌	鳞癌 I 级	II	有	2 cm×5 cm	存活	局部复发
19	男	84	软腭	鳞癌 II 级	IV A	有	4 cm×5 cm	存活	颈部淋巴结转移
20	男	75	下牙龈	鳞癌 II ~ III 级	IV A	有	3 cm×4 cm	存活	颈部淋巴结转移
21	男	52	下牙龈	鳞癌 II 级	IV C	无	4 cm×4.5 cm	存活	颈部淋巴结转移
22	男	65	口底	鳞癌 I ~ II 级	I	无	3 cm×4 cm	存活	良好

2.2 不同临床分期患者的预后比较 临床分期 I、II 期肿瘤患者的预后好于临床分期 III、IV 期的肿瘤患者,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 22 例患者肿瘤临床分期和预后

分期	预后好	预后差	合计	P
临床 I、II 期	11	2	13	0.002
临床 III、IV 期	1	8	9	

### 3 讨论

目前, FAPF 在临床中得到了普遍的应用, 其成活率可高达 96.9%<sup>[7]</sup>, 本研究中为 95.5% (21/22), 分析 1 例失败原因, 可能是术后关闭创面时止血效果差, 导致颈部创面弥漫性出血、肿胀, 压迫了血管蒂导致皮瓣内部血栓形成, 进而引起皮瓣坏死;

该皮瓣不需要血管吻合技术和开辟第二术区,减少了手术时间(约1~2 h)和创伤,适用于一些基础疾病多、全身情况差的老年患者,本研究中,患者最大年龄为84岁,平均年龄(62.9±11.3)岁。FAPF还可以减少患者经济负担,Forner等<sup>[8]</sup>报道相比于前臂游离皮瓣修复,总费用上有着明显的降低。

同时,该皮瓣可最小限度地引起供区继发畸形,恢复良好的功能和外形,不管是在颏下还是鼻唇沟处做切口,均比较隐蔽,对术后面部外形影响较小,对面神经下颌缘支的损伤较小,可通过仔细解剖避免损伤,即使受到轻微损伤,一般在3~6个月后可以恢复,本研究中未出现明显的面部畸形。对于男性患者,皮瓣上生长的胡须可能造成美观及口腔内不适,通过观察发现,随着时间的延长,毛发会逐渐减少,也可以通过激光行脱毛处理。该皮瓣还拥有较长的血管蒂,可修复颌面部多处软组织部位,本研究中就包括舌体(6例)、上下牙龈(5例)、口底(4例)、软腭(3例)、颊部(3例)、下唇(1例)。对于蒂部长度不足者,可通过仔细剥离蒂部表面的筋膜结缔组织,必要时可切断面总静脉以增加蒂长,有研究<sup>[9]</sup>指出该方法可延长蒂部5 cm。

该皮瓣也存在一定的局限性。皮瓣大小受限于供区创口的关闭,无法修复颌面部较大面积的软组织缺损。本研究中皮瓣面积最大为5.5 cm×6.5 cm,而文献<sup>[10-11]</sup>报道最大皮瓣可达到7 cm×18 cm。其修复恶性肿瘤术后的软组织缺损存在一定的争议,主要因为面动脉邻近于颈部Ⅰ区和Ⅱ区的淋巴结,而对于口腔癌患者,肿瘤细胞易转移颈部该区淋巴结<sup>[12-13]</sup>。临床需对颏下和颌下区可疑淋巴结采用术中冰冻病理检查,结果提示阴性者,方可使用该皮瓣。另外尽量减少蒂部结缔组织,使蒂部轻薄,以减少复发率,也利于皮瓣的旋转移植。Nueangkhota等<sup>[14]</sup>采用对侧FAPF修复舌肿瘤术后软组织缺损取得了不错的治疗效果。本研究通过电话随访或复诊记录,22例患者术后观察1~5年后出现了5例淋巴结转移,转移率22.73%,该5例患者均属于肿瘤TNM分类的临床Ⅳ期,属于肿瘤晚期,包含3例下牙龈和2例软腭患者。淋巴结的转移与否与口腔癌的部位有关,尚没有统一结论,有研究报道<sup>[15]</sup>多见于口底癌。临床分期Ⅰ、Ⅱ期的肿瘤中,2(2/13)例出现预后差,均为局部复发,手术切除范围均为1~1.5 cm以外进行切除,切缘送病理阴性,原因可能为病变局部种植。而临床分期Ⅲ、Ⅳ期的肿瘤仅1(1/9)例预后好,术后1~5年内未出现局部复发或远处转移,肿瘤临床分期Ⅰ、Ⅱ期的患者预后好的

占84.6%(11/13),优于临床分期Ⅲ、Ⅳ期的11.1%(1/9),差异具有统计学意义( $P=0.002, P<0.01$ )。因此,FAPF修复肿瘤术后软组织缺损更适合肿瘤早期的患者。

综上所述,FAPF制备简单,成活率高,适合同期口腔癌术后软组织缺损的修复,更适合肿瘤早期的患者,但如何减少术后复发,需要进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] HOFER SO, POSCH NA, SMIT X. The facial artery perforator flap for reconstruction of perioral defects [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2005, 115(4): 996-1003.
- [2] KANNAN RY, MATHUR BS. Perforator flaps of the facial artery angiosome [J]. *Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(4): 483-488.
- [3] DU YF, ZHOU WN, LI J, et al. A new design of facial artery perforator flaps for the reconstruction of small-to medium-sized intraoral defects [J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25(6): 2098-2100.
- [4] MARTIN D, PASCAL JF, BAUDET J, et al. The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1993, 92(5): 867-873.
- [5] SCHUONAUER F, DI MARTINO A, NELE G, et al. Submental flap as an alternative to microsurgical flap in intraoral post-oncological reconstruction in the elderly [J]. *Int J Surg*, 2016, 33 (Suppl 1): S51-S56.
- [6] CHENG A, BUI T. Submental island flap [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2014, 26(3): 371-379.
- [7] 陈永菊, 陈伟良, 周斌, 等. 面-颏下动脉岛状皮瓣修复年轻与老年舌癌患者的效果比较 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2020, 18(2): 117-121.
- [8] FORNER D, PHILIPS T, RIGBY M, et al. Submental island flap reconstruction reduces cost in oral cancer reconstruction compared to radial forearm free flap reconstruction: a case series and cost analysis [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 45(1): 11.
- [9] MERTEN SL, JIANG RP, CAMINER D. The submental artery island flap for head and neck reconstruction [J]. *ANZ J Surg*, 2002, 72(2): 121-124.
- [10] ZHANG B, WANG JG, CHEN WL, et al. Reverse facial-submental artery island flap for reconstruction of oropharyngeal defects following middle and advanced-stage carcinoma ablation [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 49(3): 190-197.
- [11] ABOUCHADI A, CAPON-DEGARDIN N, PATENOTRE P, et al. The submental flap in facial reconstruction: advantages and limitations [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65(5): 863-869.
- [12] COUGHLIN A, RESTO VA. Oral cavity squamous cell carcinoma and the clinically N0 neck: the past, present, and future of sentinel lymph node biopsy [J]. *Curr Oncol Rep*, 2010, 12(2): 129-135.
- [13] FARMER RW, MCCALL L, CIVANTOS FJ, et al. Lymphatic drainage patterns in oral squamous cell carcinoma: findings of the ACOSOG Z0360 (Alliance) study [J]. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 152(4): 673-677.
- [14] PAJJAI NUEANGKHOTA, YU JL, ZHENG GS, et al. Reconstruction of tongue defects with the contralateral nasolabial island flap [J]. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2016, 74(4): 851-859.
- [15] 马永清, 杨苗苗, 贺平, 等. 颏下动脉岛状瓣修复口腔癌术后缺损的临床效果评价 [J]. *当代医学*, 2020, 225(2): 55-57.

# 超声引导下甲状舌骨膜阻滞在老年患者气管插管中的临床应用

鲁美静,何艳,汪懿,赵金霞,姚悦,陈永权

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**评价超声引导下甲状舌骨膜阻滞在老年患者全麻气管插管中的作用。**方法:**选择择期气管内全麻手术老年患者60例,根据随机数字法分为神经阻滞组(N组)和对照组(C组),每组30例。所有患者入室后开放外周静脉通道,常规监测ECG、HR、SPO<sub>2</sub>、BP、BIS。N组暴露颈前区,在超声引导下2%利多卡因2 mL注射于甲状舌骨膜表面行甲状舌骨膜阻滞,对照组使用等量生理盐水。记录两组患者入室时(T<sub>0</sub>)、神经阻滞后立即(T<sub>1</sub>)、神经阻滞10 min(T<sub>2</sub>)、全麻诱导后(T<sub>3</sub>)、插管后立即(T<sub>4</sub>)、插管后5 min(T<sub>5</sub>)、手术结束时(T<sub>6</sub>)平均动脉压(MAP)、HR;拔除气管导管时呛咳情况;术后第1天咽痛、恶心呕吐的情况。**结果:**与T<sub>0</sub>比较,N组在T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>血压降低(P<0.05),C组在T<sub>3</sub>血压降低(P<0.05);与C组比较,N组T<sub>4</sub>血压下降(P<0.05)。与T<sub>0</sub>比较,C组在T<sub>4</sub>心率升高(P<0.05),而N组心率变化相对平稳(P>0.05);与C组比较,N组在T<sub>4</sub>心率降低(P<0.05)。两组患者气管拔管时呛咳情况比较,N组呛咳发生率,差异有统计学意义(Z=3.062,P=0.002)。**结论:**B超引导下甲状舌骨膜阻滞可安全用于老年患者全麻诱导气管插管,可以获得稳定的血流动力学,减轻拔管应激。

**【关键词】**超声;甲状舌骨膜;老年患者;气管插管

**【中图分类号】**R 614.2;R 445.1 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.020

## Clinical application of ultrasound-guided thyrohyoid membrane block in elderly patients to tracheal intubation under general anesthesia

LU Meijing, HE Yan, WANG Yi, ZHAO Jinxia, YAO Yue, CHEN Yongquan

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

**【Abstract】Objective:**To evaluate the effect of ultrasound-guided thyrohyoid membrane block in tracheal intubation under general anesthesia in elderly patients. **Methods:**Sixty elderly patients undergoing elective surgery by general endotracheal anesthesia were included, and divided into nerve block group (group N, n=30) and control group (group C, n=30) according to random number. All patients received peripheral venous access upon admission to the theater, and were routinely monitored for ECG, HR, SPO<sub>2</sub>, BP and BIS. Anterior cervical area was exposed in patients in group N, and 2 mL 2% lidocaine was injected into the surface of thyrohyoid periosteum under the guidance of B-ultrasound for thyrohyoid membrane block, while patients in control group were administered with the same amount of normal saline. The two groups were maintained concerning mean arterial pressure (MAP) and heart rate at theater admission (T<sub>0</sub>), immediately after nerve block (T<sub>1</sub>), 10 min after nerve block (T<sub>2</sub>), after induction of general anesthesia (T<sub>3</sub>), immediately after intubation (T<sub>4</sub>), 5 min after intubation (T<sub>5</sub>) and at the end of surgery (T<sub>6</sub>) as well as incidence of cough during tracheal catheter removal, pharynx pain, nausea and vomiting during the first day after surgery. **Results:**MAP was decreased in patients in group N at T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> compared to T<sub>0</sub> (P<0.05), and MAP was also decreased in patients in control group at T<sub>3</sub> (P<0.05). Decrease of MAP was more significant in patients in group N than that of those in group C at T<sub>4</sub> (P<0.05). Compared with T<sub>0</sub>, the heart rate was significantly elevated in patients in group C at T<sub>4</sub> (P<0.05), whereas remained relatively stable in patients in group N (P>0.05). The heart rate was markedly decreased at T<sub>4</sub> in patients in group N compared to patients in group C (P<0.05), and the incidence of cough during tracheal extubation was lower in group N than in group C (Z=3.062, P=0.002). **Conclusion:** Ultrasound-guided thyrohyoid membrane block can be safely used for elderly patients in tracheal intubation under general anesthesia, and this anesthesia technique may lead to stable hemodynamics and reduce stress response to extubation.

**【Key words】**ultrasound; thyrohyoid membrane; elderly patients; endotracheal intubation

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y1931)

收稿日期:2021-02-04

作者简介:鲁美静(1979-),女,副主任医师,副教授,(电话)13955367332,(电子信箱)619466076@qq.com。

超声引导下甲状舌骨膜阻滞常用于清醒患者气管插管,可以减轻患者插管过程中的呛咳反应,血流动力学更平稳。老年患者行全麻诱导气管插管时,麻醉深度不易调控,插管前行甲状舌骨膜阻滞,阻滞喉上神经内侧支,是否可以减轻气管插管带来的应激反应,国内外研究尚未见报道。本研究旨在探索超声引导下甲状舌骨膜阻滞在老年患者全麻气管插管中的作用及安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会同意,选择2019年10~12月在弋矶山医院择期行气管内全麻老年患者60例,ASA II或III级,依照随机化方法用统计学软件产生的分组随机号分为神经阻滞组(N组)和对照组(C组),每组30例。纳入标准: BMI 18.5~30 kg/m<sup>2</sup>;沟通能力正常;自愿受试并签署知情同意书。排除标准:①严重的呼吸循环系统疾病,如合并严重的冠状动脉粥样硬化、心力衰竭、急性喉炎、喉头水肿等基础疾病;②神经系统疾病,如严重的脑出血或脑梗后遗症,偏瘫、失语等;③精神心理疾病,如精神分裂、抑郁症等;④对局麻药过敏者。

1.2 麻醉方法 患者入室后常规开放外周静脉通道,监测 ECG、HR、SPO<sub>2</sub>、BP、BIS。N组患者暴露颈前区,将超声探头置于舌骨横位上方,向尾端滑动探头寻找甲状舌骨膜,利用平面内方法将2%利多卡因2 mL注射于甲状舌骨膜表面并观察10 min,记录患者有无声音嘶哑、呼吸困难等情况。C组注射等量生理盐水。全麻诱导依次缓慢静脉注射咪达唑仑2 mg,舒芬太尼0.5 μg/kg,依托咪酯0.3 mg/kg,顺式阿曲库铵0.15 mg/kg,达到插管条件后行气管内插管。麻醉维持:丙泊酚4~8 mg/(kg·h),瑞芬太尼0.1~0.3 μg/(kg·min)。麻醉机呼吸参数:潮气量6~8 mL/kg,呼吸频率10~12次/分,维持术中 P<sub>ET</sub> CO<sub>2</sub> 35~45 mmHg。手术结束后,送 PACU 观察,拔出气管导管后,患者生命体征平稳送回病房。

1.3 观察指标 观察指标包括①患者入室时(T<sub>0</sub>)、神经阻滞后立即(T<sub>1</sub>)、神经阻滞10 min(T<sub>2</sub>)、全麻诱导后(T<sub>3</sub>)、插管后立即(T<sub>4</sub>)、插管后5

min(T<sub>5</sub>)、手术结束时(T<sub>6</sub>)平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、HR;②拔除气管导管时呛咳情况;③术后第1天咽痛、恶心呕吐的情况。

1.4 气管拔管期间呛咳程度和发生率 1级:无呛咳(0次);2级:轻度呛咳(1~2次);3级:中度呛咳(3~4次);4级:重度呛咳(≥5次)<sup>[1]</sup>。

术后恶心呕吐的发生情况,采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS):以10 cm直尺作为标尺,0表示无恶心呕吐,10表示难以忍受的最严重的恶心呕吐(1~4为轻度,5~6为中度,7~10为重度)。

咽痛等级评定标准<sup>[2]</sup>:采取术后疼痛等级评定标准(Prince-Henry, PH)评定经口气管插管患者拔管后咽痛情况,该评定标准共分为5个等级,1级:咳嗽时无疼痛;2级:咳嗽时才有疼痛发生;3级:安静时无疼痛,但深呼吸时有疼痛发生;4级:静息状态时即有疼痛,但较轻微可忍受;5级:静息状态时即有剧烈疼痛并难以忍受。

1.5 统计学方法 采用SPSS 18.0对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量数据的方差分析;等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者不同时点 MAP 的比较 组别和时间对 MAP 存在交互效应,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。与 T<sub>0</sub> 比较, N 组在 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 血压降低; C 组在 T<sub>3</sub> 血压降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 C 组比较, N 组在 T<sub>4</sub> 血压下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组患者不同时点 HR 的比较 组别和时间对 HR 存在交互效应,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。与 T<sub>0</sub> 比较, C 组在 T<sub>4</sub> HR 升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 N 组 HR 变化相对平稳( $P > 0.05$ )。与 C 组比较, N 组在 T<sub>4</sub> HR 降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 两组患者其他情况的比较 N 组术后气管拔管时呛咳程度低于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),而两组患者术后第 1 天咽痛及恶心呕吐程度比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表1 两组患者不同时点 MAP 比较

组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
N 组	92.90±7.04	92.77±8.34	93.07±4.59	71.50±6.91 <sup>#</sup>	78.73±6.35 <sup>**</sup>	89.70±6.95	89.23±6.11
C 组	91.90±8.32	93.10±6.73	96.77±6.47	74.07±4.15 <sup>#</sup>	90.93±7.34	88.77±8.42	91.80±8.07

$F_{\text{组间}} = 21.318, P_{\text{组间}} < 0.001; F_{\text{时间}} = 67.288, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 8.311, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.001$

注:与 C 组比较, \* $P < 0.05$ ;与 T<sub>0</sub> 比较, # $P < 0.05$ 。

表2 两组患者不同时点 HR 比较

组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
N 组	69.30±6.85	71.50±7.30	70.53±7.98	61.87±6.81	66.03±6.11 <sup>*</sup>	69.63±8.64	72.80±10.30
C 组	66.73±6.01	71.57±7.54	71.33±7.36	63.50±6.26	84.93±8.97 <sup>#</sup>	73.27±9.45	70.60±9.04

$F_{\text{组间}} = 11.310, P_{\text{组间}} = 0.001; F_{\text{时间}} = 16.095, P_{\text{时间}} < 0.001; F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 13.786, P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.001$

注:与 C 组比较, \* $P < 0.05$ ;与 T<sub>0</sub> 比较, # $P < 0.05$ 。

表3 两组术后气管拔管时呛咳情况比较

	术后气管拔管时呛咳				术后第 1 天咽痛					术后第 1 天恶心呕吐			
	1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级	无	轻度	中度	重度
N 组	20	8	2	0	8	13	7	2	0	1	21	4	4
C 组	8	16	5	1	3	15	6	5	1	1	19	7	3
Z	3.062				1.599					0.372			
P	0.002				0.110					0.710			

### 3 讨论

喉上神经在舌骨大角处分为两支,内支与喉上动脉同行,穿甲状舌骨膜入喉,分成许多小支至咽、会厌、梨状隐窝,以及声门裂以上的喉黏膜。在甲状舌骨膜内侧阻滞喉上神经内支,可实施舌根、会厌及声门裂以上喉黏膜的表面麻醉。喉上神经阻滞对抑制插管刺激有显著的作用<sup>[3-5]</sup>,但肥胖、颈部病变或解剖变异都可能导致颈部触诊不清,解剖定位不准确,导致喉上神经的阻滞效果欠佳、血肿形成和(或)环甲膜穿刺失败<sup>[6]</sup>。因此,超声引导下甲状舌骨膜阻滞在临床气道管理中显示了很大的潜力。将超声探头置于舌骨横位上方,向尾端滑动探头寻找甲状舌骨膜,大约在距离皮肤表面 2 cm 处,调整探头方向,可见一膜性结构,即为甲状舌骨膜。有研究建议和证实注射部位正好位于甲状舌骨膜的浅表,大约位于前中线和后外侧舌骨大角水平之间的中点<sup>[7-8]</sup>。同时该研究发现,超声引导下,在甲状舌骨膜上注射的局部麻醉药/亚甲蓝混合物可以预测药物有效地扩散到喉上神经内支,表明甲状舌骨膜是一个足够精确的局部麻醉的注射靶点,且药液没有明显扩散到喉上神经主支和上一位神经即迷走神经,临床安全性得以保障。注射后患者出现声音嘶

哑,即为阻滞成功的标志。该方法操作简便易行,超声引导下可以避免注射过程中误入血管和颈部其他重要组织结构,在纳入本研究的所有患者中,均未发生出血、血肿或呼吸困难等并发症。

喉上神经阻滞常与环甲膜阻滞联合用于清醒患者气管插管,以减轻气管导管对咽喉部位与气管内部黏膜的刺激性,避免发生心血管系统的不良反应<sup>[9]</sup>。老年患者全麻诱导时麻醉深浅不易调控,循环波动较大,临床上需要一种安全有效的减轻气管插管应激反应的方法,以稳定血流动力学,减少围术期心脑血管意外事件的发生。本研究将超声引导下甲状舌骨膜阻滞用于老年患者全麻诱导气管插管中,结果表明,N 组老年患者全麻诱导期间,能获得更稳定的血流动力学,术后拔管呛咳反应减少,结果与研究报道<sup>[10]</sup>基本一致。

本研究结果中,两组患者在麻醉诱导后血压均降低,可能与全麻药物的扩血管作用有关。与其他同类研究结果不一致的是,本研究两组患者在术后第 1 天恶心呕吐和咽痛等方面比较,差异无统计学意义,可能与术中用药、神经阻滞局麻药物的用量和浓度有关。

综上所述,超声引导下甲状舌骨膜阻滞可安全用于老年患者全麻诱导气管插管中,可以获得稳定

的血流动力学,减轻拔管应激。然而,其局麻药的最佳剂量和浓度,手术过程中的最佳联合用药,还需进一步探讨。

## 【参考文献】

[1] PAYDAS S,GI E,SEYDAOGLU G, *et al.* Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma[J]. *Annals of Hematology*,2015,94:1545-1552.

[2] 安洁,邓晓明. 气管插管术后咽喉痛的预防和治疗[J]. *医学综述*,2018,24(14):2807-2811.

[3] CHATRATH V,SHARAN R,JAIN P, *et al.* The efficacy of combined regional nerve blocks in awake orotracheal fiberoptic intubation[J]. *Anesth Essays Res*,2016,10(2):255-261.

[4] KUMAR L,ABBAS H,KOTHARI N, *et al.* Effect of 4% nebulized lignocaine versus 2% nebulized lignocaine for awake fibroscopic nasotracheal intubation in maxillofacial surgeries[J]. *Natl J Maxillofac Surg*,2020,11(1):40-45.

[5] KHANDELWAL M,SAINI VK,KOTHARI S, *et al.* Role of ligno-

caine nebulization as an adjunct to airway blocks for awake fiberoptic intubation;a comparative study[J]. *Anesth Essays Res*,2018,12(3):735-741.

[6] CAMPBELL M,SHANAHAN H,ASH S, *et al.* The accuracy of locating the cricothyroid membrane by palpation-an intergender study[J]. *BMC Anesthesiol*,2014,14:108.

[7] STOPAR-PINTARIC T,VLASSAKOV K,AZMAN J, *et al.* The thyrohyoid membrane as a target for ultrasonography-guided block of the internal branch of the superior laryngeal nerve[J]. *J Clin Anesth*,2015,27:548-552.

[8] ECHANIZ G,CHAN V,MAYNES JT, *et al.* Ultrasound-guided maxillary nerve block;an anatomical study using the suprazygomatic approach[J]. *Can J Anaesth*,2020,67(2):186-193.

[9] 孟双双,武红会,刘佩,等. 星状神经节阻滞对下肢手术止血带反应及气管插管反应的循环稳定性的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*,2018,39(12):1114-1118.

[10] 赵倩,王晓亮,方兆晶,等. 超声引导下喉上神经阻滞在清醒经口气管插管中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*,2017,33(10):949-952.

(上接第374页)

[4] BOSTRÖM P,HAAPAMÄKI MM,RUTEGÅRD J, *et al.* Population-based cohort study of the impact on postoperative mortality of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer[J]. *BJS Open*,2019,3(1):106-111.

[5] YANG YF,WANG GY,HE JL, *et al.* High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer;a meta-analysis[J]. *Int J Surg*,2018,52:20-24. [6] CIROCCHI R,TRASTULLI S,FARINELLA E, *et al.* High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer;a RCT is needed[J]. *Surg Oncol*,2012,21(3):e111-123.

[7] 张鲁阳,臧潞,马君俊,等. 腹腔镜直肠癌根治术中保留左结肠动脉的临床意义[J]. *中华胃肠外科杂志*,2016,19(8):886-891.

[8] HU MH,HUANG RK,ZHAO RS, *et al.* Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. *Colorectal Disease*,2017,19(1):16-26.

[9] 李俊,谢付晓,董捷,等. 直肠癌前切除术术后吻合口漏的发生率以及影响因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*,2018,21(4):413-418.

[10] 尤小兰,王元杰,程之逸,等. 腹腔镜直肠癌全直肠系膜切除术中保留左结肠动脉的临床研究[J]. *中华胃肠外科杂志*,2017,20(10):1162-1167.

[11] 张明府,吴永丰,柳东. 腹腔镜直肠癌前切除术中保留左结肠动脉对术后吻合口漏及近期疗效的影响[J]. *临床外科杂志*,2019,27(5):44-48.

[12] REHAILIA-BLANCHARD A,HE MY,RANCOULE C, *et al.* Physiopathology and pharmacological perspectives in the treatment of radiation enteritis[J]. *Cancer Radiother*,2019,23(3)240-247.

[13] 李心翔,李清国. 腹腔镜直肠癌术中左结肠动脉保留的意义[J]. *中华胃肠外科杂志*,2018,21(3):272-275.

[14] 刘鹏,张轲,李建科,等. 进展期直肠癌新辅助放疗后形成永久性造口的危险因素分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*,2020,12(1):15-18.

[15] ZHU H,BAI B,SHAN L, *et al.* Preoperative radiotherapy for patients with rectal cancer;a risk factor for non-reversal of ileostomy caused by stenosis or stiffness proximal to colorectal anastomosis[J]. *Oncotarget*,2017,8(59):100746-100753.

[16] 滕文浩,魏岳,刘文居,等. 保留左结肠动脉对接受新辅助治疗的直肠癌患者术后吻合口漏的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*,2019,22(6):566-572.

# 不同容量局麻药骶管阻滞对学龄前儿童视神经鞘直径的影响

孙盈盈,刘俊霞,蔡玉柱,张伶俐,赵雪梅

(安徽省儿童医院 麻醉科,安徽 合肥 230051)

**【摘要】目的:**观察不同容量局麻药骶管阻滞对学龄前儿童视神经鞘直径(ONSD)的影响。**方法:**选择2018年3月~2020年11月50例2~4岁拟行尿道下裂修补术的男性儿童,按随机数字表法分为低容量(LV)组和高容量(HV)组,均采用静吸复合全麻(喉罩)+单次骶管阻滞麻醉,麻醉诱导后分别给予0.25%罗哌卡因0.6 mL/kg和1.2 mL/kg进行骶管阻滞,在麻醉诱导后即刻( $T_0$ )、骶管阻滞后立即( $T_1$ )、5 min( $T_2$ )、15 min( $T_3$ )、30 min( $T_4$ )测量ONSD值并比较;记录比较转出PACU前5 min( $T_5$ )、术后1 h( $T_6$ )、3 h( $T_7$ )、6 h( $T_8$ )的FLACC量表评分。**结果:**与 $T_0$ 相比,两组ONSD在 $T_1 \sim T_4$ 均增高( $P < 0.05$ ),其中 $T_2$ 时最高, $T_3$ 时回降,但 $T_4$ 仍高于 $T_0$ ( $P < 0.05$ )。与LV组相比,HV组在 $T_1 \sim T_4$ 期间ONSD增幅较大( $P < 0.05$ );FLACC量表评分在 $T_5 \sim T_8$ 较低( $P < 0.05$ );且术后6 h内苏醒期谵妄发生率降低( $P < 0.05$ )。差异均有统计学意义。**结论:**在学龄前儿童骶管阻滞中低容量与高容量局麻药均可引起短暂的ONSD增高;HV组ONSD值增幅较大,但术后镇痛效果较好,临床应用时应权衡选择。

**【关键词】**视神经鞘直径;学龄前儿童;骶管阻滞;颅内压

**【中图分类号】**R 614.3;R 726.1 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.021

## Effects of caudal block using different volumes of local anaesthetics on the optic nerve sheath diameter in preschoolers

SUN Yingying, LIU Junxia, CAI Yuzhu, ZHANG Lingli, ZHAO Xuemei

Department of Anesthesiology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China

**【Abstract】Objective:** To observe the effects of caudal block using different volumes of local anesthetics on the optic nerve sheath diameter (ONSD) in preschoolers. **Methods:** Fifty boys aged 2-4 years undergoing scheduled hypospadias repair were included from March 2018 to November 2020, and were randomly divided into the low-volume (LV) group or high-volume (HV) group on random digital table basis. All patients received general anesthesia with laryngeal mask plus single caudal block. After anesthesia induction, patients underwent caudal block using 0.25% ropivacaine in dose of 0.6 mL/kg or 1.2 mL/kg, respectively. The values of ONSD were measured immediately after anesthesia induction ( $T_0$ ), instantly ( $T_1$ ), 5 min ( $T_2$ ), 15 min ( $T_3$ ) and 30 min ( $T_4$ ) following caudal block. Scores of the Face, Legs, activity, Cry and Consolability (FLACC) Scale were recorded and compared at 5 min before leaving the Post Anesthesia Care Unit (PACU) ( $T_5$ ), 1 h ( $T_6$ ), 3 h ( $T_7$ ) and 6 h ( $T_8$ ) after operation, respectively. **Results:** ONSD was significantly increased at  $T_1 \sim T_4$  in both groups ( $P < 0.05$ ), peaked at  $T_2$  and declined at  $T_3$ , yet remained slightly higher at  $T_4$  than at  $T_0$  ( $P < 0.05$ ). The values of ONSD in group HV were greatly increased at  $T_1 \sim T_4$  compared to group LV ( $P < 0.05$ ). FLACC scoring was lower at  $T_5 \sim T_8$  ( $P < 0.05$ ), and the incidence of ED was significantly decreased within 6 hours after surgery ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Caudal block using either low or high volume of local anesthetics can result in transient increase in ONSD in preschoolers. Although significantly increased ONSD was observed in high volume group, with better postoperative analgesia effect, yet this analgesic protocol should be weighed in clinic setting.

**【Key words】**optic nerve sheath diameter; preschoolers; caudal block; intracranial pressure

骶管阻滞常用于小儿脐部以下手术的围术期镇痛,0.5~1.25 mL/kg是临床常用的安全有效的推荐容量<sup>[1]</sup>。小儿骶管腔容积小(约1~5 mL),但骶管腔是胸腰部硬膜外腔的延续,故经骶管阻滞,麻醉

药可向胸腰部硬膜外腔扩散,高容量给药有利于提升阻滞平面<sup>[2]</sup>;而有研究表明1.5 mL/kg骶管阻滞明显降低小儿脑平均血流速度和脑氧饱和度,其根本原因是骶管阻滞增加颅内压(intracranial pres-

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(1808085MH230);安徽省科技创新与软科学研究专项(201806a02020045)

收稿日期:2021-01-02

作者简介:孙盈盈(1981-),女,副主任医师,(电话)13866788117,(电子信箱)sunyy168@126.com。

sure, ICP)所致<sup>[3]</sup>,临床常用容量的骹管阻滞对 ICP 的影响尚未见报道。研究表明视神经鞘直径(optic nerve sheath diameter, ONSD)与 ICP 相关, ONSD 增加能很好地预测 ICP 增高<sup>[4-5]</sup>,本研究拟通过观察临床常用的两种不同容量的局麻药骹管阻滞对 ONSD 的影响,间接观察不同容量局麻药骹管阻滞对 ICP 的影响,为临床麻醉选择提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 3 月~2020 年 11 月在安徽省儿童医院行男性尿道下裂纠治术的男性儿童 50 例,年龄 2~4 岁,体质量 11~22 kg。麻醉均采用静吸复合全麻(喉罩)+单次骹管阻滞,采用随机数字表法,分为低容量(low-volume, LV)组和高容量(high-volume, HV)组,每组 25 例,麻醉诱导后分别给予 0.25% 罗哌卡因 0.6 mL/kg 和 1.2 mL/kg 进行骹管阻滞,超过标准体质量的按标准体质量计算,标准体质量(kg)=年龄(岁)×2+8。排除标准:①颅脑疾病史者;②监护人拒绝者;③凶门异常未闭者;④眼部及视神经疾病史者;⑤合并恶性疾病者;⑥ BMI>22 kg/m<sup>2</sup>者。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿监护人签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 常规禁食禁水,无麻醉前用药,在病房开放外周静脉通路。入室后,常规监测 NIBP、HR、SpO<sub>2</sub>、呼气末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)、体温及心电图(ECG)。麻醉诱导:静注戊二乙醚 0.01 mg/kg、丙泊酚 2~3 mg/kg、舒芬太尼 0.3~0.4 μg/kg、罗库溴铵 0.5 mg/kg、地塞米松 0.1~0.3 mg/kg,下颌松弛后置入喉罩,行压力控制通气,参数设置:吸气压力(PIP)12~15 cmH<sub>2</sub>O,RR 20~24 次/分钟,维持 P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 30~35 mmHg。麻醉维持:吸入 1.5%~2% 七氟烷(FiO<sub>2</sub> 2 L/min,维持呼气末浓度 0.6 MAC);静脉泵注右美托咪定,负荷量 1 μg/kg(10 min),维持量 0.5 μg/(kg·min);均由同一位高年资的麻醉医师行骹管阻滞, LV 组给予 0.25% 罗哌卡因 0.6 mL/kg, HV 组给予 0.25% 罗哌卡因 1.2

mL/kg。根据血流动力学监测值调整输液量及输液速度。术毕前约 15 min 接日产 NIPRO SUREFUSER 注速固定型镇痛泵(产品型号: SFS-1002DP, 流速 2.1 mL/h),镇痛药物:舒芬太尼 2 μg/kg+0.9% 生理盐水至 100 mL。术毕待自主呼吸恢复良好,拔喉罩转 PACU。完全苏醒后测骹管阻滞平面,当 Steward 评分 ≥4 分转回病房。分别在转出 PACU 前 5 min(T<sub>5</sub>)、术后 1 h(T<sub>6</sub>)、3 h(T<sub>7</sub>)、6 h(T<sub>8</sub>)评估 FLACC 量表(face, legs, activity, cry, consolability, FLACC)得分,评分 ≥4 分,静注 0.1 μg/kg 舒芬太尼;并采用儿童苏醒期谵妄量表(pediatric anesthesia emergence delirium, PAED)评估苏醒期谵妄(emergence delirium, ED)的发生情况,评分 ≥10 分视为发生 ED<sup>[6]</sup>。

1.3 观察指标及测量方法 麻醉诱导后即刻(T<sub>0</sub>)、骹管阻滞后立即(T<sub>1</sub>)、5 min(T<sub>2</sub>)、15 min(T<sub>3</sub>)、30 min(T<sub>4</sub>)测量 ONSD 值。患儿保持水平仰卧位,采用 3 M 无菌透明贴膜覆盖眼睑及超声探头(华声公司),将探头轻置眼球上,长轴和短轴各检测 2 次,标记测量视神经盘后 3 mm 处的 ONSD,记录平均值。并记录各时间点 MAP、HR、PIP、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>。记录 T<sub>5</sub>、T<sub>6</sub>、T<sub>7</sub>、T<sub>8</sub>的 FLACC 评分、术后 6 h 内追加舒芬太尼及发生 ED 的例数、术后恶心呕吐等不良反应的发生率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析,符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均数比较采用 *t* 检验;重复测量资料采用重复测量方差分析,多重比较采用 Bonferroni 法;计数资料用 *n*(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 两组患儿年龄、体质量、手术时间、麻醉时间及苏醒时间(术毕至在 PACU 完全苏醒)等一般资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较(*n*=25)

组别	年龄/月	体质量/kg	手术时间/min	麻醉时间/min	苏醒时间/min
LV 组	30.23±5.60	14.39±2.43	96.41±10.63	113.73±12.51	21.38±6.24
HV 组	29.84±4.70	13.85±2.59	93.55±9.82	109.73±11.85	20.84±5.39
<i>t</i>	0.267	0.760	0.990	1.161	0.327
<i>P</i>	0.791	0.451	0.327	0.252	0.745

2.2 术中各时间点呼吸和循环化参数的比较 两组患儿 MAP、HR 在 T<sub>0</sub> 差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。组内与 T<sub>0</sub> 比较, T<sub>2</sub> 时间点 MAP

降低, HR 增高, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 两组间在 T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub> 各时间点差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组在 T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub> 各时间点 PIP、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 差异均

无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

2.3 术中不同时间点 ONSD 值比较 与  $T_0$  比较, 两组 ONSD 在  $T_1 \sim T_4$  均增加 ( $P<0.05$ ); 其中  $T_2$  时

最高,  $T_3$  回降,  $T_4$  仍略高于  $T_0$  ( $P<0.05$ ); 与 LV 组相比, HV 组在  $T_1 \sim T_4$  期间 ONSD 增幅较大, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表3。

表2 两组患儿术中各时间点 MAP、HR、PIP、 $P_{ET}CO_2$  比较( $n=25$ )

指标		$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
MAP/mmHg	LV 组	59.24±9.05	55.92±7.49	53.88±8.10 <sup>a</sup>	57.96±6.15	57.56±6.34
	HV 组	60.36±6.08	56.08±6.76	55.12±5.09 <sup>a</sup>	58.72±5.23	58.04±5.15
$F_{组间}=0.430, P_{组间}=0.517; F_{时间}=24.070, P_{时间}<0.001; F_{时间 \times 组间}=0.440; P_{时间 \times 组间}=0.782$						
HR/(次/分钟)	LV 组	99.28±10.27	103.52±10.91	105.92±10.54 <sup>a</sup>	104.84±9.16	99.68±8.81
	HV 组	97.04±10.62	101.40±8.52	105.40±11.94 <sup>a</sup>	100.52±12.79	99.32±10.20
$F_{组间}=0.550, P_{组间}=0.462; F_{时间}=18.520, P_{时间}<0.001; F_{时间 \times 组间}=0.710; P_{时间 \times 组间}=0.583$						
PIP/cmH <sub>2</sub> O	LV 组	12.56±1.73	11.64±1.89	13.60±1.87	13.68±1.97	12.48±1.98
	HV 组	13.52±1.76	11.36±1.68	13.28±1.43	13.72±1.90	13.44±1.73
$F_{组间}=0.005, P_{组间}=0.943; F_{时间}=0.730, P_{时间}=0.574; F_{时间 \times 组间}=0.650; P_{时间 \times 组间}=0.628$						
$P_{ET}CO_2$ /mmHg	LV 组	33.72±3.58	34.12±3.40	33.88±3.06	33.04±2.23	33.12±3.57
	HV 组	33.16±3.58	34.84±2.43	34.44±2.55	32.52±2.35	32.44±1.96
$F_{组间}=0.062, P_{组间}=0.805; F_{时间}=0.900, P_{时间}=0.468; F_{时间 \times 组间}=0.940; P_{时间 \times 组间}=0.440$						

注:组内与  $T_0$  比较,  $aP<0.05$ 。

表3 两组患儿术中各时间点 ONSD 值比较( $n=25, mm$ )

组别	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
LV 组	3.22±0.30	3.50±0.35 <sup>a</sup>	4.25±0.51 <sup>a</sup>	3.99±0.53 <sup>a</sup>	3.70±0.60 <sup>a</sup>
HV 组	3.20±0.26	3.70±0.31 <sup>ab</sup>	4.76±0.61 <sup>ab</sup>	4.35±0.48 <sup>ab</sup>	4.04±0.37 <sup>ab</sup>
$F_{组间}=6.350, P_{组间}=0.015; F_{时间}=181.47, P_{时间}<0.001; F_{时间 \times 组间}=5.590, P_{时间 \times 组间}<0.001$					

注:采用 Greenhouse-Geisser 校正。组内:与  $T_0$  比较,  $aP<0.05$ ;组间:与 LV 组比较,  $bP<0.05$ 。

2.4 术后镇痛效果比较 与  $T_3$  比较, 两组 FLACC 量表评分在  $T_6 \sim T_8$  均下降 ( $P<0.05$ )。与 LV 组比较, HV 组在  $T_5 \sim T_8$  时间点 FLACC 量表评分均较低 ( $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。见表4。

表5 两组术后不良反应的比较 [ $n=25, n(\%)$ ]

表4 两组患儿各时间点 FLACC 量表评分比较( $n=25, 分$ )

组别	$T_5$	$T_6$	$T_7$	$T_8$
LV 组	3.48±1.19 <sup>a</sup>	3.32±0.90 <sup>a</sup>	3.04±0.45 <sup>a</sup>	2.80±0.65 <sup>a</sup>
HV 组	2.60±1.00 <sup>ab</sup>	2.48±0.95 <sup>ab</sup>	2.28±0.79 <sup>ab</sup>	2.08±0.81 <sup>ab</sup>
$F_{组间}=12.040, P_{组间}=0.001; F_{时间}=11.820, P_{时间}<0.001; F_{时间 \times 组间}=0.210; P_{时间 \times 组间}=0.889$				

注:采用 Greenhouse-Geisser 校正。组内:与  $T_5$  比较,  $aP<0.05$ ;组间:与 LV 组比较,  $bP<0.05$ 。

组别	追加镇痛药	ED	导尿管不适	恶心呕吐	嗜睡	穿刺部位感染
LV 组	7(28.00)	9(36.00)	6(24.00)	0(0.00)	2(8.00)	0(0.00)
HV 组	1(4.00)	2(8.00)	5(20.00)	1(4.00)	3(12.00)	0(0.00)
$\chi^2$	3.720	5.711	0.117	-	0.000	-
$P$	0.054	0.017	0.733	1.000*	1.000*	-

注: \* 采用 Fisher 确切概率法。

2.5 术后不良反应的比较 两组骶管阻滞均无误入血管及穿刺部位血肿等并发症, 完全苏醒后阻滞平面均在第8胸椎水平以下。与 LV 组相比, HV 组术后6h内ED发生率降低(8.00% vs. 36.00%), 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 术后6h内追加镇痛药比例较低, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 术后恶心呕吐、嗜睡、导尿管不适、穿刺部位感染等并发症差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表5。

### 3 讨论

骶管阻滞会增加硬膜外腔压力, 传递至蛛网膜下腔可致 ICP 增加<sup>[7]</sup>。视神经鞘是包裹视神经的鞘膜, 是硬脑膜的延续, 当 ICP 增高时, 压力可通过脑脊液传递至视神经鞘, 致 ONSD 增宽, 故 ONSD 增加可间接反映 ICP 增高<sup>[4-5]</sup>。本研究结果表明: 0.25% 罗哌卡因 0.6、1.2 mL/kg 骶管阻滞均可增加学龄前儿童 ONSD 值, 阻滞 5 min 最高, 之后开始回降, 30 min 仍高于基础水平; 相较于 0.6 mL/kg, 1.2 mL/kg 时 ONSD 增幅较大但术后 6 h 内镇痛效果佳, 且 ED 发生率明显降低。

罗哌卡因骶管阻滞的维持时间 4~6 h<sup>[1]</sup>, 因而本研究设计的主要观察时限为术后 6 h。手术期间影响 ICP 的因素较多, 如麻醉药物、手术体位、通气

方式以及动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )等。肺功能在正常情况下  $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$  与  $\text{PaCO}_2$  有较好协同性,两组各时间点  $\text{PIP}$ 、 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 、 $\text{MAP}$ 、 $\text{HR}$  差异均无统计学意义( $P>0.05$ );所有患儿维持呼气末七氟烷浓度 0.6 MAC,旨在降低术中知晓的同时避免高浓度七氟烷对 ICP 的影响<sup>[8-9]</sup>。

超声检测 ONSD 值与有创 ICP 监测值在儿科患者有很好的协同性<sup>[10-11]</sup>,可实时动态反映 ICP 的变化<sup>[5]</sup>;而超声测量 ONSD 操作简单,不同测量者所测值无明显差异,更适宜儿童 ICP 的评估<sup>[5]</sup>。儿童 ONSD 值与年龄相关,<1 岁 ONSD 随年龄增长而增长,4 岁后 ONSD 与年龄无关<sup>[12]</sup>。前囟闭合儿童的 ONSD 与 ICP 两者相关性优于未闭合患儿( $P<0.001$ )<sup>[10]</sup>,故本研究选择 2~4 岁囟门已闭合的小儿。关于  $\text{ICP}\geq 20\text{ cmH}_2\text{O}$  对应的 ONSD 临界值,Padayachy 等<sup>[10]</sup>报道  $\leq 1$  岁者为 5.16 mm;1 岁以上者为 5.75 mm,静息状态 ONSD 大多  $< 4.8\text{ mm}$ 。本研究中两组 ONSD 值  $T_1\sim T_4$  均有增高, $T_2$  时达峰值  $[(4.25\pm 0.51)\text{ mm vs. } (4.76\pm 0.61)\text{ mm}, P<0.05]$ , $T_3$  点回降,且 HV 组  $T_1\sim T_4$  增幅高于 LV 组( $F=6.350, P=0.015$ );但 HV 组术后  $T_5\sim T_8$  时间点 FLACC 量表评分低于 LV 组( $F=12.040, P=0.001$ ),且术后 6 h 内 ED 的发生率亦较低( $P=0.017$ ),表明 HV 组术后 6 h 内镇痛效果优于 LV 组,并可减少疼痛相关并发症。HV 组术后 6 h 内追加镇痛药的比例低于 LV 组(4% vs. 28%,  $P=0.054$ ),差异无统计学意义可能与样本较少有关。

既往研究表明,骶管阻滞,有创 ICP 监测值立即增高<sup>[13]</sup>,本研究中 ONSD 值在  $T_1$  略有增高,在  $T_2$  时增高达峰值,表明骶管阻滞对 ONSD 影响有约 5 min 的滞后,ONSD 较 ICP 增高有时间上延迟,可能与脑脊液在视神经和颅脑蛛网膜下腔间存在双向流动有关。Lee 等<sup>[14]</sup>研究表明局麻药 1.5 mL/kg 对 ICP 的影响时程长于 1.0 mL/kg,本研究 30 min 内两组的 ONSD 值均没有降至基础水平。HV 组对 ICP 的影响时程是否长于 LV 组,需进一步观察。

综上所述,在学龄前儿童骶管阻滞中,相同局麻药浓度下,低容量与高容量局麻药均可致短暂的 ONSD 增高;高容量 ONSD 值增幅较大,但术后镇痛效果较好,故在临床应用时应权衡选择,尤其在有潜在 ICP 增高风险的患儿中。

## 【参考文献】

- [1] 邓小明,姚尚龙,于布为,等.现代麻醉学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2014.
- [2] 刘进,李文志.麻醉学临床病案分析[M].北京:人民卫生出版社,2014.
- [3] LUNDBLAD M, FORESTIER J, MARHOFER D, *et al.* Reduction of cerebral mean blood flow velocity and oxygenation after high-volume (1.5 mL/kg) caudal block in infants[J]. Br J Anaesth, 2014, 113(4):688-694.
- [4] PADAYACHY L, BREKKEN R, FIEGGEN G, *et al.* Noninvasive transorbital assessment of the optic nerve sheath in children: relationship between optic nerve sheath diameter, deformability index, and intracranial pressure [J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2019, 16(6):726-733.
- [5] CHEN LM, WANG LJ, HU Y, *et al.* Ultrasonic measurement of optic nerve sheath diameter: a non-invasive surrogate approach for dynamic, real-time evaluation of intracranial pressure [J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(4):437-441.
- [6] ALI I, ALAHDAL M, XIA H, *et al.* Ketofol performance to reduce postoperative emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy [J]. Libyan J Med, 2020, 15(1):1688450.
- [7] HELMKE K, HANSEN HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension [J]. Pediatr Radiol, 1996, 26:701-705.
- [8] KIM Y, CHOI S, KANG S, *et al.* Propofol affects optic nerve sheath diameter less than sevoflurane during robotic surgery in the steep trendelenburg position [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:5617815.
- [9] BECK-SCHIMMER B, RESTIN T, MUROI C, *et al.* Sevoflurane sedation attenuates early cerebral oedema formation through stabilisation of the adherens junction protein beta catenin in a model of subarachnoid haemorrhage: a randomised animal study [J]. Eur J Anaesthesiol, 2020, 37(5):402-412.
- [10] PADAYACHY LC, PADAYACHY V, GALAL U, *et al.* The relationship between transorbital ultrasound measurement of the optic nerve sheath diameter (ONSD) and invasively measured ICP in children: part II: age-related ONSD cut-off values and patency of the anterior fontanelle [J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(10):1779-1785.
- [11] KOZIARZ A, SNE N, KEGEL F, *et al.* Optic nerve sheath diameter sonography for the diagnosis of increased intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis protocol [J]. BMJ Open, 2017, 7(8):e016194.
- [12] MAUDE RR, HOSSAIN MA, HASSAN MU, *et al.* Transorbital sonographic evaluation of normal optic nerve sheath diameter in healthy volunteers in Bangladesh [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e81013.
- [13] GROCCOTT HP, MUTCH WA. Epidural anesthesia and acutely increased intracranial pressure: lumbar epidural space hydrodynamics in a porcine model [J]. Anesthesiology, 1996, 85(5):1086-1091.
- [14] LEE B, KOO BN, CHOI YS, *et al.* Effect of caudal block using different volumes of local anaesthetic on optic nerve sheath diameter in children: a prospective, randomized trial [J]. Br J Anaesth, 2017, 118(5):781-787.

# 高频超声联合 CT 增强对甲状腺癌的诊断价值

朱林丽,洪云,朱向明

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 超声医学科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨高频超声联合 CT 增强扫描对甲状腺癌的诊断价值。**方法:**回顾性分析 2019 年 1 月~2020 年 1 月弋矶山医院甲乳外科可疑甲状腺癌患者(94 例)的资料,共 142 个瘤体,在排除相关干扰因素的情况下,以 CT 能显示病灶为基础,根据瘤体大小分为两组,A 组(瘤体长径 $\leq 5$  mm)52 个,B 组(瘤体长径 $> 5$  mm)90 个,且所有患者术前均行甲状腺高频超声及 CT 增强检查,以病理诊断为金标准,分析甲状腺癌的超声诊断特点及 CT 增强前后的变化,分别比较整体及 A、B 两组高频超声及 CT 增强诊断甲状腺癌的准确度。**结果:**两种检查方法整体准确度分别为 75.4% (高频超声)、62.0% (CT 增强),差异有统计学意义( $P=0.015$ )。A 组两种检查方法的准确度分别为 61.5% (高频超声)、26.9% (CT 增强),差异有统计学意义( $P=0.000$ )。B 组两种检查方法的准确度分别为 83.3% (高频超声)、82.2% (CT 增强),差异无统计学意义( $P=0.844$ )。高频超声对甲状腺癌伴颈部淋巴结转移的检出率为 26.9%,CT 增强的检出率为 69.2%,两种检查方法的检出率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**对于较小长径( $\leq 5$  mm)的甲状腺癌及其颈部淋巴结的转移情况,应使用高频超声联合 CT 增强的检查方法。

**【关键词】**甲状腺癌;高频超声;CT 增强;病理诊断

**【中图分类号】**R 445.1;R 445.3;R 736.1 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.022

## Significance of high frequency ultrasound plus CT enhancement in diagnosis of thyroid carcinoma

ZHU Linli, HONG Yun, ZHU Xiangming

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the diagnostic value of high frequency ultrasound with enhanced CT in thyroid carcinoma. **Methods:** The imaging data were reviewed in 94 patients with suspected thyroid cancer (a total of 142 tumors) diagnosed in the Department of Thyroid & Breast Surgery of our hospital between January of 2019 and 2020. Tumors were divided into group A ( $\leq 5$  mm,  $n=52$  tumors) and group B ( $> 5$  mm,  $n=90$  tumors) according the tumor length based on related interference factors being excluded and lesions shown on CT. All patients underwent examination by high frequency ultrasound and enhanced CT. Pathological findings were used as gold standard for analysis of the diagnostic characteristics of thyroid cancer by ultrasound and the changes before and after enhanced CT as well as comparison of the accuracy of two imaging modalities in the diagnosis of thyroid cancer. **Results:** The overall accuracy was 75.4% for high frequency ultrasound and 62.0% for CT enhancement. The difference was significant ( $P=0.015$ ). The accuracy by high frequency ultrasound and enhanced CT was 61.5% and 26.9%, respectively in group A ( $P=0.000$ ), yet was 83.3% and 82.2%, respectively in group B, without significant difference ( $P=0.844$ ). The detection rate for thyroid cancer with cervical lymph node metastasis was 26.9% by high-frequency ultrasound and 69.2% by enhanced CT. There was a significant difference between the two methods ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Combined high-frequency ultrasound with enhanced CT is recommended for diagnosis of thyroid cancer with small length diameter ( $\leq 5$  mm) and metastasis to cervical lymph nodes.

**【Key words】** thyroid carcinoma; high-frequency ultrasound; CT enhancement; pathological diagnosis

甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,近年来发病率有所上升,严重威胁人类的健康,目前甲状腺癌的主要治疗手段为手术<sup>[2]</sup>,因此术前准确诊断对甲状腺癌的预后至关重要。本文回顾性分析 94 例可疑甲状腺癌患者的高频超声、CT 增强及病

理检查结果,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 对象 回顾性分析 2019 年 1 月~2020 年 1 月弋矶山医院甲乳外科治疗的 94 例(142 个瘤体)可

基金项目:中央引导地方科技发展专项基金(2017070802D152)

收稿日期:2020-08-13

作者简介:朱林丽(1987-),女,2018 级硕士研究生,(电话)18256988227,(电子信箱)2864409312@qq.com;

洪云,女,副主任医师,(电子信箱)yxx200388@168.com,通信作者。

疑甲状腺癌的患者资料。纳入标准:①患者术前均接受甲状腺高频超声和 CT 增强两种检查;②均在我院接受甲状腺瘤体切除手术且有病理确诊结果。排除标准:①术前只接受高频超声或 CT 增强一种检查方法;②合并其他甲状腺弥漫性病变。

1.2 仪器与方法 超声检查采用 Esaote Mylab 90 彩色多普勒超声诊断仪,LA523 高频探头,探头频率 5~10 MHz。患者取仰卧位,使受检部位充分暴露,对甲状腺多方位扫查,扫查范围包括整个甲状腺及邻近组织,必要时进行病灶局部放大观察,确定瘤体的位置、大小、内部回声、钙化、边缘、血供及颈部淋巴结转移情况。

CT 增强检查采用 Philips64 排双源 CT 扫描仪,扫描层厚 3 mm,间距 3 mm,患者取仰卧位,头稍向后仰,扫描范围从颅底至胸廓开口,先进行甲状腺平扫,平扫结束后通过高压注射器注入非离子型造影剂进行增强扫描,扫描结束后行图像后处理重建,观察瘤体位置、大小、边界、密度变化、钙化及颈部淋巴结转移情况。

将 94 例患者(142 个瘤体)术前甲状腺的高频超声与 CT 增强诊断结果与病理结果进行比较,根据瘤体大小分为两组,A 组(瘤体长径≤5 mm)52 个,B 组(瘤体长径>5 mm)90 个,并与病理结果进行对照分析。

1.3 观察内容 以病理结果为金标准,比较两种检查方法(高频超声及 CT 增强)诊断甲状腺癌及甲状腺癌伴颈部淋巴结转移的准确度,准确度定义为(真阳性+真阴性)/总人数×100.00%<sup>[3]</sup>;观察甲状腺癌两种检查方法的影像学特征。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 根据纳入标准和排除标准共纳入可疑甲状腺癌患者 94 例(142 个瘤体),其中男 21 例(22.3%),女 73 例(77.7%),年龄 19~69(42.79±13.81)岁,瘤体长径 1~32(8.33±0.95)mm,瘤体长径≤5 mm 52 个(36.6%),瘤体长径>5 mm 90 个(63.4%)。

2.2 高频超声、CT 增强诊断结果分析 94 例可疑患者(142 个瘤体)中,病理诊断为甲状腺癌阳性 132 个,阴性 10 个;高频超声诊断的准确度[75.4%(107/142)]高于 CT 增强[62.0%(88/142)],差异

有统计学意义( $\chi^2 = 5.907, P = 0.015$ )。A 组病理诊断为甲状腺癌阳性 46 个,阴性 6 个;高频超声诊断的准确度[61.5%(32/52)]高于 CT 增强[26.9%(14/52)],差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.630, P = 0.000$ )。B 组病理诊断为甲状腺癌阳性 86 个,阴性 4 个;高频超声诊断的准确度[83.3%(75/90)]与 CT 增强[82.2%(74/90)]差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.039, P = 0.844$ ),见表 1、2。

表 1 高频超声、CT 增强诊断结果分析

检查方法	病理诊断		合计	
	阳性	阴性		
高频超声	阳性	105	8	113
	阴性	27	2	29
CT 增强	阳性	84	6	90
	阴性	48	4	52

表 2 两组高频超声、CT 增强诊断结果分析

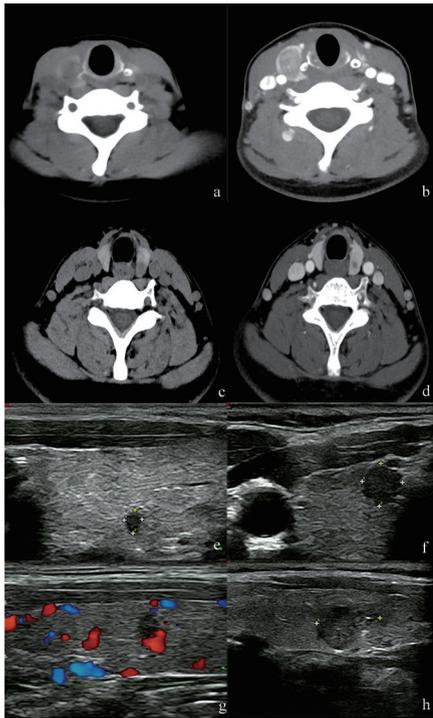
检查方法	病理诊断		合计		
	阳性	阴性			
A 组	高频超声	阳性	31	5	36
		阴性	15	1	16
	CT 增强	阳性	12	4	16
		阴性	34	2	36
B 组	高频超声	阳性	74	3	77
		阴性	12	1	13
	CT 增强	阳性	72	2	74
		阴性	14	2	16

2.3 高频超声、CT 增强诊断甲状腺癌伴颈部淋巴结转移检出情况 94 例可疑甲状腺癌患者中,病理证实甲状腺癌伴颈部淋巴结转移 26 例,其中高频超声检出 7 例(26.9%),CT 增强检出 18 例(69.2%),高频超声和 CT 增强均未检出 1 例。两种方法诊断甲状腺癌伴颈部淋巴结转移检出率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 高频超声、CT 增强诊断甲状腺癌伴颈部淋巴结转移检出情况

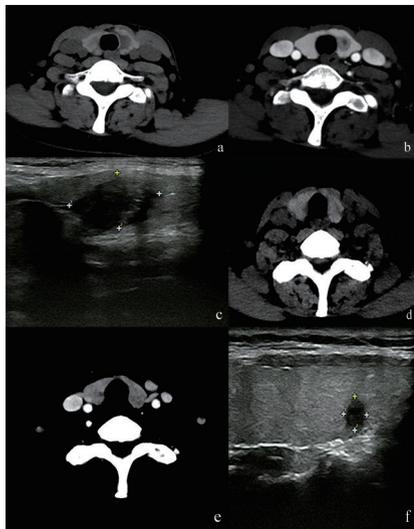
高频超声	CT 增强		合计	$\chi^2$	P
	+	-			
+	7	0	7	9.091	0.001
-	11	76	87		
合计	18	76	94		

2.4 甲状腺癌的 CT 增强及高频超声图像特征比较 高频超声检查甲状腺癌阳性的主要表现为低回声纵向结节、微钙化、乏血供、边界不规则成角;CT 增强检查甲状腺癌阳性的主要表现为形态不规则、边界不清,增强扫描呈明显不均匀强化,见图 1、2。



a~d. 甲状腺 CT 图。a、b 为同一患者,甲状腺右叶形态不规则低密度结节,增强后不均匀强化;c、d 为同一患者,甲状腺左叶低密度结节,增强后明显不均匀强化,与周围组织界限不清,低密度区缩小。e~h. 甲状腺高频超声图。e. 甲状腺小结节纵向生长;f. 甲状腺结节,形态不规则,周边可见尖角;g. 甲状腺小结节,乏血供;h. 甲状腺结节形态不规则,内可见点状钙化。

图 1 甲状腺癌的 CT 增强及高频超声图像特征



a~c 为同一患者且甲状腺结节>5 mm。a、b 为 CT 平扫及增强,可清楚显示甲状腺左叶低密度结节,增强后不均匀强化;c 为高频超声图像,可清楚显示甲状腺结节形态不规则,回声不均匀。d~f 为同一病例且甲状腺结节<5 mm。d、e 为 CT 平扫及增强,d 为 CT 平扫显示甲状腺右叶密度欠均匀,未见明显结节样病灶,e 为 CT 增强扫描后显示甲状腺右叶似可见结节状稍低密度影;f 为高频超声图像,可清楚显示甲状腺小结节形态不规则,纵向生长。

图 2 不同大小甲状腺癌的 CT 增强及高频超声图像特征比较

### 3 讨论

甲状腺是人体重要的内分泌器官,对人体的生长发育、内环境的稳定至关重要<sup>[4]</sup>;甲状腺癌是颈部常见的恶性肿瘤,组织学分类包括乳头状癌、滤泡癌、髓样癌、未分化癌等,其中乳头状癌最常见,约占 80%,可发生颈部淋巴结转移,甲状腺癌发病率女性高于男性,以 40~50 岁多见<sup>[5]</sup>,本研究中甲状腺乳头状癌占 100%,颈部淋巴结转移占 28%,女性占 77.7%,平均发病年龄(42.79±13.81)岁。

CT 与彩色多普勒超声是诊断甲状腺癌最主要且最常用的影像学技术<sup>[6]</sup>,已普遍应用于甲状腺癌的体检与筛查中。CT 增强能较好地反映甲状腺癌的位置、形态、邻近关系及颈部淋巴结转移情况,但是其对微小癌的检出率较低<sup>[7]</sup>,这主要是受 CT 扫描层厚、层间距、图像分辨率及部分容积效应等影响,且 CT 增强扫描后甲状腺癌病灶有所缩小<sup>[8]</sup>,综合上述因素,在排除上述各种情况对病灶显示的影响,以 CT 增强能显示病灶为基础,本研究将 142 个瘤体分成两组(>5 mm 组和≤5 mm 组)分别进行研究,以获得更加准确的结果;高频彩超能够实时动态观察病灶的边界、包膜、血流,并且可以局部放大观察,但其无法很好地显示晚期肿瘤与周边组织的关系,淋巴结转移的检出率较低,这主要是受局部血流信号、肿瘤声像交叉<sup>[9]</sup>及高频超声穿透力低等影响。

本研究 142 个可疑甲状腺癌瘤体中,高频超声与 CT 增强对其整体的诊断准确度高,但高频超声的整体诊断准确度高于 CT 增强;以 CT 增强能够显示甲状腺结节为准,进一步分组进行研究发现,≤5 mm 的甲状腺癌 CT 增强诊断的准确度(26.9%)低于高频超声的准确度(61.5%),而对于>5 mm 的甲状腺癌诊断准确度 CT 增强(82.2%)与高频超声(83.3%)相近。此外,CT 增强对甲状腺癌伴颈部淋巴结转移的检出率(69.2%)高于高频超声的检出率(26.9%),可能是由于超声无法准确检出咽后及上纵膈区域的淋巴结转移<sup>[10]</sup>,这表明 CT 在甲状腺癌颈部淋巴结转移检测方面存在更高的敏感性和准确性,与以往的研究相一致<sup>[11]</sup>。

综上所述,对于较大长径的甲状腺癌,高频超声及 CT 增强诊断准确度高且相近,可应用于甲状腺癌的体检与筛查中,而对于较小长径的甲状腺癌及颈部淋巴结转移等情况,应采取高频超声联合 CT 增强的检查方式,可以在诊断甲状腺癌期间发挥出取长补短的作用,得到较高的诊断准确率,另外对于≤5 mm 的甲状腺结节的显示上,超声的优势明显,可以为临床早期及时干预提供更加可靠的依据。

## 《医学影像学》线上线下混合教学模式的应用

李周丽,陈基明,陈方满,俞咏梅,吴莉莉,丁俊

(皖南医学院第一附属医院 医学影像中心,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**评价线上线下混合教学模式在《医学影像学》教学中的应用效果与优势。**方法:**选取皖南医学院2019级医学影像学专业本科生作为研究对象,按班级随机分为研究组和对照组(每组105人),研究组采用线上线下混合教学模式,对照组采用传统的讲授式教学模式。以平时成绩、期末成绩、读片成绩和问卷调查方式对教学效果进行评价。**结果:**研究组学生期末成绩、读片成绩及总成绩均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。研究组学生对提高学习兴趣与主动性等各指标(有助知识点记忆除外)的认可度均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**线上线下混合教学模式的教学效果优于传统教学模式。

**【关键词】**线上线下混合教学模式;影像学;教学改革

**【中图分类号】**G 642.0;R 445 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.023

## Applying online and offline interactive teaching mode to instruction of Medical Imaging

LI Zhouli, CHEN Jiming, CHEN Fangman, YU Yongmei, WU Lili, DING Jun

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

**【Abstract】Objective:** To assess the effect and advantages of online and offline mixed teaching mode in instruction of Medical Imaging. **Methods:** Undergraduates majoring in medical imaging, enrolled in Wannan Medical College in 2019, were recruited in present study, and randomly allocated to control group and observational group ( $n = 105$  for each group). Students in the control group were taught with conventional lecture-based learning (LBL), and those in the observational group were given online and offline interactive teaching. The teaching effects were evaluated based on scoring on formative test, final examination, performance in film interpretation and questionnaire survey. **Results:** Students in the observational group had higher scores on final examination and achievement in film interpretation as well as total scores than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The questionnaire survey showed that

**基金项目:**安徽省教育厅高等学校省级质量工程项目精品线下开放课程(2019kfk339)

**收稿日期:**2020-07-01

**作者简介:**李周丽(1993-),女,住院医师,(电话)18255329611,(电子信箱)1501450161@qq.com;

陈基明,男,主任医师,副教授,(电子信箱)yjsycjm@126.com,通信作者。

### 【参考文献】

- [1] 张华权,杨眉. 高频超声联合螺旋CT评估和诊断甲状腺癌的价值[J]. 中国肿瘤临床与康复,2019,26(5):548-550.
- [2] 白梦展,高白,吕新华. 高频超声联合CT检查在甲状腺乳头癌临床诊断中的应用价值探究[J]. 中国CT和MRI杂志,2019,17(1):53-55.
- [3] 庄二宝,王磊. 高频超声联合CT诊断甲状腺乳头癌的临床意义[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(18):19-21.
- [4] 张林华. 甲状腺癌患者的超声及CT影像学表现及诊断价值分析[J]. 影像研究与医学应用,2018,2(11):35-36.
- [5] 宋习忠,韦素芹. CT与超声对结节性甲状腺肿的诊断价值对比研究[J]. 中国CT和MRI杂志,2017,15(5):48-50,53.
- [6] 仇美琴. CT、彩超联合诊断甲状腺癌的价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志,2017,15(3):42-44,71.

- [7] 于永梅. 甲状腺癌的CT诊断[J]. 影像研究与医学应用,2020,4(3):13-14.
- [8] 谢金荣,杨兴华,廖云伟. 甲状腺微小乳头状癌的CT诊断价值[J]. 现代医用影像学,2020,29(1):87-88.
- [9] 韩琨,贾子睿. 高频超声联合CT诊断甲状腺乳头癌及其颈部淋巴结转移的效果分析[J]. 影像研究与医学应用,2020,4(4):225-226.
- [10] LEE Y, KIM J, BAEK JH, et al. Value of CT added to ultrasonography for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with thyroid cancer[J]. Head & Neck, 2018, 40(10):2137-2148.
- [11] KIM SK, WOO J, PARK I, et al. Computed tomography-detected central lymph node metastasis in ultrasonography node-negative papillary thyroid carcinoma: is it really significant[J]? Endocrine Tumor, 2017, 24(2):442-449.

the evaluating indicators, including the learning interest, learning initiative and acceptability (exclusive of contribution to memory of the knowledge point) were higher in students taught by the mixed teaching mode than in those received LBL ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The teaching effect of the online and offline mixed teaching mode is better than that of the traditional teaching mode.

**【Key words】**online and offline interactive teaching mode; medical imaging; educational reform

有效的教学模式对培养医学影像人才至关重要。目前,《医学影像学》教学以讲授式教学(lecture-based learning, LBL)为主,随着互联网的快速发展,关于线上线下混合式教学模式的研究与实践越来越多<sup>[1-4]</sup>,为提高我校医学影像人才的培养质量,我们在医学影像学专业本科教学中开展了线上线下混合教学,并评价其教学效果。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择皖南医学院2019级五年制医学影像学专业本科生,按班级随机分为研究组和对照组,每组105名学生,共210名学生为研究对象,平均年龄(20.4±3.3)岁,其中男生107人,平均(20.7±4.6)岁,女生103人,平均(20.1±2.7)岁,两组学生性别及年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 研究方法 以第7版《医学影像学》为教材,两组授课教师及学时相同。对照组采取LBL教学模式,根据教学大纲的要求,教师课前准备PPT,课堂上通过PPT形式向学生讲解有关知识的基本概念、影像学表现、诊断及鉴别诊断等内容,讲授完成后,回答学生问题,帮助学生理解课堂内容,布置课后思考题。研究组采用线上线下混合教学模式,课前:每一章节前2课时,学生借助“超星学习通”“影像管理与传输系统(PACS)实验室”等工具在线进行理论及实验学习,教师结合教学大纲的要求,提出引导性问题,引导学生与其互动,并完成有关习题、测试,提出自己的疑问。课堂上:以翻转课堂的方式进行,①学生提出疑问,教师把具有相同疑问的学生分成一组,学生自主进行组内探讨、分析并查阅资料,得出自己的理解;②教师通过对学生学习情况的了解进行系统讲解、补充和总结,得出重难点。课后:教师通过“超星学习通”发布典型病例,进一步加深学生对知识点的理解,检测学习效果,通过学生的反馈,进一步完善教学方法。

### 1.3 教学评估

1.3.1 试卷及读片考核 研究组和对照组采用同样的考核方式和评分标准,由三个部分组成:平时成绩占30%,主要考核学生观看视频、课堂表现以及课后作业完成的情况;期末考试成绩占40%;读片成绩占30%。成绩均为百分制。

1.3.2 问卷调查 以医学影像专业医学生岗位胜任能力的内容<sup>[5]</sup>为基础自行设计问卷,每份问卷包括5个问题,学生不记名对每个问题回答是或否,以评价学生对两种教学方法的认可度,问卷调查在课程结束后进行。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行分析,研究组与对照组的考核成绩以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;教学效果采用例数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 试卷及读片考核 两组学生均参与试卷及读片考核,完成率100%。两组学生平时成绩差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而研究组学生期末成绩、读片成绩及总成绩均高于对照组学生,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 对照组与研究组学生各项成绩的比较( $n=105$ ,分)

组别	平时成绩	期末成绩	读片成绩	总成绩
对照组	76.42±6.13	81.85±8.35	74.21±9.50	77.39±5.43
研究组	75.93±4.79	85.46±5.92	80.89±6.34	80.28±4.27
t	0.645	3.615	5.993	4.287
P	0.519	0.000	0.000	0.000

2.2 问卷调查 两组学生均参与问卷调查,问卷完成率100%。研究组学生对教学效果各项指标的认可度均高于对照组学生,且除“有助知识点记忆”外,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 两组教学效果认可度的问卷结果比较[ $n=105, n(\%)$ ]

评价内容	对照组	研究组	$\chi^2$	P
提高学习兴趣与主动性	73(69.5)	93(88.6)	11.501	0.001
有助知识点记忆	80(76.2)	90(85.7)	3.088	0.079
有助提高阅片能力	40(38.1)	90(85.7)	50.481	0.000
有助分析解决问题	68(64.8)	88(83.8)	9.972	0.002
有助培养影像诊断思维	60(57.1)	90(85.7)	21.000	0.000

## 3 讨论

《医学影像学》是影像专业学生的核心课程,对培养符合现代社会要求的影像专业医生至关重要,探讨高效的教学模式、制定适合的考核方式,可以节约教育资源<sup>[6-8]</sup>,培养优秀的影像专业医生,更好地服务于临床。

传统教学模式以 LBL 为主,学生被动接受,缺少互动,有研究表明<sup>[9-11]</sup>,LBL 难以激发学习兴趣与主动性,不利于培养学生自主解决问题的能力。线上教学与传统线下教学相比有不受限制、资源丰富,学生可以选择感兴趣的内容进行自主学习等优点,但其缺点也不可避免,包括学习过程难以监控,学生对教学内容的重难点把握不清等。因此,我们认为可以通过线上与线下融合的方式,取长补短,有机结合它们各自的优势,改变教学模式及评价方法,以达到提高教学效果的目的。

线上线下混合式教学以精品线下开放课程为基础,采用线上+线下的混合式学习法,通过教学平台向学生推送优质教学资源,包括教学视频以及有关的练习题。课堂上,教师根据不同学生的学习情况差异性对学生进行有序教学,组织学生进行讨论,提出问题,答疑解惑,梳理、提炼重难点<sup>[12-13]</sup>。本研究中的平时成绩由每章节教学内容完成后进行测验所得,反映了学生当时对单个知识点的掌握及对理论知识的孤立、短时记忆,本研究显示两组学生平时成绩差异无统计学意义。研究组期末分数、读片分数、总分均高于对照组,差异有统计学意义,分析其原因可能是由于期末考试及读片成绩相比平时成绩测试,考核的内容更加全面复杂,需要学生灵活应用所学知识,特别是其中的案例分析题,对综合分析问题的能力要求较高,说明线上线下混合教学有助于帮助学生整合知识,将理论知识应用于临床实践,培养学生解决临床问题的能力。问卷调查结果显示研究组对各项评价指标的认可度均高于对照组,除“有助知识点记忆”外,差异均有统计学意义,说明线上线下混合教学模式在医学影像学教学中的应用获得了比较满意的教学效果及学生的认可,对医学影像学教学方式改革具有促进作用。

与传统考核方式相比,本研究增加了平时成绩,并得出了线上线下混合教学模式的教学效果优于传统教学模式的结论,线上线下混合教学模式达到了预期的教学效果,但仍需改善教学过程,完善考核指标,更全面评价教学效果。本研究应注意两种教学

方法课前准备教学资料的时间,学时应保持一致,以保证教育的公平性;另一方面精品视频的录制也对教师提出了更高的要求,高质量的视频资源有助于提高教学效果,有待进一步研究与完善<sup>[14-15]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] 田原,贾梓祎,邸阳,等. SPOC 与“雨课堂”相结合的混合教学模式在医学教育中的应用研究——基于机能学实验教学流程的实践[J]. 中国医学教育技术,2019,33(1):55-59.
- [2] 张国俊,孙爱平,赵铁锁,等. 在线开放课程在《医学免疫学》教学中的应用与思考[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(8):1254-1257.
- [3] 于述伟,王玉孝. LBL、PBL、TBL 教学法在医学教学中的综合应用[J]. 中国高等医学教育,2011(5):100-102.
- [4] 李逢庆. 混合式教学的理论基础与教学设计[J]. 现代教育技术,2016,26(9):18-24.
- [5] 孙宝志,李建国,王启明. 中国临床医生岗位胜任力模型构建与应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:9-10.
- [6] 吴岩. 建好用好学好国家精品在线开放课程 努力写好高等教育“奋进之笔”[J]. 中国大学教学,2018(1):7-9.
- [7] 孙莉,郎明非. 生理学课程运用病例教学培养学生岗位胜任力的探讨[J]. 中华医学教育探索杂志,2016,15(4):355-358.
- [8] 李春艳,王莺燕,刘丹,等. 案例教学法结合 PBL 模式在医学研究生临床教学中的应用[J]. 中国医药导报,2014(36):126-128.
- [9] 曲媛媛,张森,崔春晓. 线上线下混合式教学模式在组织学与胚胎学中的应用研究[J]. 智库时代,2019(37):113-116.
- [10] 刘行海,买文丽,刘红,等. 线上线下混合教学模式在生理学的应用[J]. 四川生理科学杂志,2019(2):163-164.
- [11] 董炜疆,冯改丰,李月英,等. “翻转课堂”教学模式在八年制实验班解剖学实验课中的应用[J]. 医学教育研究与实践,2017(2):269-272.
- [12] 刘芳,许家军,蔺海燕,等. 翻转课堂在神经系统解剖学实验教学中的应用[J]. 中国高等医学教育,2019(8):78-79.
- [13] 伏辉,龚厚武,徐四元,等. 基于微课的翻转课堂在护理解剖学教学中的应用[J]. 解剖学研究,2017(4):67-69.
- [14] 梅虹霞,胡明品,黄葱葱,等. 线上线下混合式教学方法在临床麻醉学教学中的应用研究[J]. 中华医学教育杂志,2019,39(11):843-846.
- [15] 徐晓丹,刘华文,段正杰. 线上线下混合式教学中学习评价机制研究[J]. 中国信息技术教育,2018(8):95-97.

# 智慧课堂在《数据结构与算法》教学中的应用研究

张浩<sup>1,2</sup>,余亮<sup>3</sup>,杨利<sup>1,2</sup>,卢小杰<sup>1,2</sup>,吴新丽<sup>1,2</sup>,昌杰<sup>1,2</sup>

(皖南医学院 1. 医学信息学院;2. 健康大数据挖掘与应用研究中心;3. 教务处,安徽 芜湖 241002)

**【摘要】目的:**分析智慧课堂在《数据结构与算法》教学中的应用效果。**方法:**选取皖南医学院同专业两个年级学生作为研究对象,分析比较智慧课堂教学和传统教学两种教学模式在《数据结构与算法》课程中的教学效果。2019 级学生( $n=133$ )采用智慧课堂教学作为研究组,2018 级学生( $n=135$ )采用传统课堂教学作为对照组,从作业成绩、实验成绩和期末考试成绩 3 个方面对教学效果进行客观评价。**结果:**研究组的作业成绩、期末考试成绩( $85.40\pm 7.66, 81.80\pm 8.64$ )均高于对照组( $78.30\pm 9.73, 71.50\pm 11.57$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ );而研究组实验成绩( $72.60\pm 10.81$ )与对照组( $70.80\pm 12.42$ )差异无统计学意义( $P>0.05$ );研究组优良率( $66.17%$ )高于对照组( $29.63%$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**智慧课堂教学模式在《数据结构与算法》课程中总体教学效果优于传统教学模式。

**【关键词】**智慧课堂;数据结构与算法;互联网+教育

**【中图分类号】**G 642.4;TP 311.12 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.024

## Research on application of smart class in teaching of Data Structure and Algorithm

ZHANG Hao, YU Liang, YANG Li, LU Xiaojie, WU Xinli, CHANG Jie

School of Medical Information, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

**【Abstract】Objective:** To observe the effect of applying smart class to instruction of Data Structure and Algorithm. **Methods:** Study subjects were students from two grades of the same major in Wannan Medical College. Undergraduates enrolled in 2019 ( $n=133$ , observational group) were taught by smart class mode, and those enrolled in 2018 ( $n=135$ , control group) were instructed by conventional learning. Then the teaching effects for Data Structure and Algorithm were objectively evaluated and compared pertinent to the achievement in homework, experiment and final examination in students in the two groups. **Results:** The scores of homework and final examination were higher in students in the observational group than in those in control group [ $85.40\pm 7.66; 81.80\pm 8.64$  vs.  $78.30\pm 9.73; 71.50\pm 11.57$ , respectively]. The difference was significant ( $P<0.05$ ). Although there was no significant difference in scoring in experiment between groups ( $72.60\pm 10.81$  vs.  $70.80\pm 12.42$ ;  $P>0.05$ ), yet the excellent rate was higher in observational group than in control group ( $66.17%$  vs.  $29.63%$ ;  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Teaching of Data Structure and Algorithm on smart class basis is superior to the conventional learning mode.

**【Key words】** smart class; Data Structure and Algorithm; Internet + Education

《数据结构与算法》是计算机相关专业的核心基础必修课<sup>[1]</sup>,也是研究生入学考试必考科目,为学生从事人工智能、深度学习、大数据研究提供必要的知识储备,其重要性不言而喻。该课程内容抽象,章节关联度大,重难点多且逻辑性强,学生普遍反映“难学、难懂、难用”<sup>[2]</sup>。目前,传统的课堂讲授仍是主流,师讲生听、师问生答是教学常态,学生的被动定位不利于激发学生的主动性和学习热情,也制约

了师生互动的深度,教学效果不理想。

大数据、云计算和 5G 等新技术的快速发展催生了新一轮的信息化浪潮,2019 年 1 月教育部发文《关于加强网络学习空间建设与应用的指导意见》提出“加快推进教育信息化转段升级,推动教与学变革,构建“互联网+教育”新生态。传统课堂教学环境在新一代信息化技术的加持下正在向智能化转型升级,一种全新的教育教学模式——智慧课堂应

**基金项目:**安徽省高等学校省级质量工程项目(2020zdxsjg369,2020zdxsjg370,2020xsxk467,2019jyxm0265,2018jyxm1279);安徽省级教学示范课项目(2459,2462);皖南医学院专业课程质量标准(2018kcbz05)

**收稿日期:**2021-01-11

**作者简介:**张浩(1979-),男,副教授,(电话)13955338767,(电子信箱)65897908@qq.com。

运而生<sup>[3-5]</sup>,并日益成为信息化教学研究的热点。国内高校也积极开展智慧课堂的教学应用研究:邓娜基于智慧课堂开展了计算机相关课程教学研究<sup>[6]</sup>;何国良等<sup>[7]</sup>和黄俊<sup>[8]</sup>基于智慧课堂对《数据结构与算法》课程分别提出了多维分层教学方法和学习预警模型;任雪萍就《数据结构与算法》课程进行了线上线下相融合的研究<sup>[9]</sup>,这些方法都不同程度地提高了教学质量。

为进一步探索智慧课堂在医学院校教学中的应用前景,本研究以皖南医学院某专业学生为研究取样,在《数据结构与算法》课程教学中开展智慧课堂的应用研究,并将教学方法和教学效果报道如下。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 《数据结构与算法》课程在皖南医学院某专业大一下学期开设,本研究选取该专业两个年级学生作为研究对象,2019级采用智慧课堂教学作为研究组,2018级采用传统课堂教学作为对照组,在授课教师和教材使用完全相同的情况下比较两种教学模式在本课程中的教学效果。

1.2 研究方法 为了保证对比分析结果的信度,本研究从两个方面进行设计和研究:①在作业和实验任务完全相同的前提下,对期末考试试卷难度进行干预,即两次考试的题型、题量和考点完全相同,仅题目的描述方式有差异来保证两次试卷难度接近;②从性别、年龄、生源地3个维度比较两个年级的人员构成。研究组学生共133人,男生85人,女生48人,平均年龄(19.3±1.2)岁,省内132人,省外1人;对照组学生共135人,男生84人,女生51人,平均年龄(19.5±1.3)岁;均为省内学生。两组性别、年龄、生源地差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.3 流程分析

1.3.1 传统课堂教学流程 ①课前:教师通过研究教材、撰写教案、制作PPT等工作完成备课,学生通过预习了解教材内容;②课中:教师开展课堂讲授、提问和布置作业环节,学生听课并接受老师提问;③课后:学生完成作业提交给教师批改。

1.3.2 智慧课堂教学流程 以刘邦奇“三段十步”<sup>[3]</sup>的智慧课堂教学流程为原型,结合课程实际教学情况作了调整,如图1所示。①课前:教师通过平台以视频、音频或文档等多种形式进行资源推送,学生学习后完成教师布置的预习测试,教师通过平台的数据统计了解资源的利用率和预习测试的结果,开展学情分析,据此制定出合适的教学方案。②课中:教师根据预习测试和预习反馈完成情景设定,

进行新课导入,重点讲解学生困惑的知识点,调动学生的学习积极性;随后教师根据课堂的教学情况下发布新的探究学习任务,鼓励学生分组合作,并最终由小组代表提交成果;为了巩固探究学习环节涉及到知识点,教师布置随堂测试,并即时公布测试结果,为后续开展的师生互评和生生互评的多元评价提供客观依据。③课后:教师通过平台布置作业,并根据课中随堂测试结果进行个性化资料推送,最后对整个教学过程中共性和个性的问题进行梳理总结,并结合下一次教学内容完成资源推送。

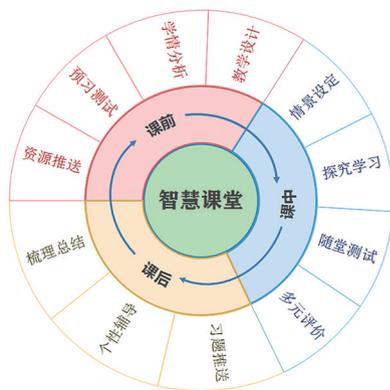


图1 智慧课堂教学过程

1.4 评价方式 以作业成绩、实验成绩和期末考试成绩作为评价指标,反映知识点掌握程度、编程能力强弱和综合素质;用优秀(90~100)、良好(80~89)、中等(70~79)、及格(60~69)和不及格(0~59)5个分数段人数占比和优良率分别从局部和整体对比组间差异。

1.5 统计学方法 采用统计软件SPSS 18.0对原始数据进行分析。评价指标以均数±标准差表示,组间比较采用t检验;分类资料以百分比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组学生作业成绩、实验成绩、期末考试成绩比较 研究结果显示,研究组作业成绩、期末考试成绩均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组实验成绩差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组作业成绩、实验成绩和期末考试成绩比较 分

分组	n	作业成绩	实验成绩	期末考试成绩
研究组	133	85.40±7.66	72.60±10.81	81.80±8.64
对照组	135	78.30±9.73	70.80±12.42	71.50±11.57
t		6.631	1.265	8.248
P		0.000	0.207	0.000

2.2 两组学生期末考试分数段比较 从“优秀”、“良好”、“中等”、“及格”和“不及格”五个分数段对两组学生进行比较。结果表明, 研究组优良率

(66. 17%) 高于对照组(29. 63%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组学生期末考试分数段分析结果[ $n(\%)$ ]

分组	n	分数段					优良率比较	
		优秀(90~100)	良好(80~89)	中等(70~79)	及格(60~69)	不及格(0~59)	$\chi^2$	P
研究组	133	22(16.54)	66(49.62)	31(23.31)	11(8.27)	3(2.26)	35.844	0.000
对照组	135	9(6.67)	31(22.96)	44(32.59)	37(27.41)	14(10.37)		

### 3 讨论

通过对两种教学流程进行分析, 我们认为智慧课堂的优势主要有: ①数据支撑, 科学决策。智慧课堂基于信息技术对整个教学流程学习数据进行动态采集和分析, 课前精确完成学情分析, 帮助教师科学合理地设计教学方案, 避免了传统教学过度依赖教师经验主义; 课后根据作业数据进行个性化资源推送, 帮助学生查漏补缺, 实现精准教学。②快速响应, 即时反馈。动态数据采集和分析会对预习测试、随堂测试、课后作业形成即时评价, 学生提交答案后就能看到结果, 帮助学生迅速了解知识点的掌握情况, 大大消除了由传统作业反馈滞后性引起的学习倦怠。③多元交流, 多方互动。师生、生生之间的互动除了课内交流外, 课外还可通过云端平台进行线上互动, 突破时间和空间的限制, 让交流无处不在。

智慧课堂以课前学情分析为起点, 为教学方案的制定提供了科学依据, 实现“以学定教”, 提高了学生的自学能力; 课中以师生互动为核心, 教师根据课堂即时反馈引导学生进行探究性学习, 培养学生探索精神, 实现“以教导学”; 课后以个性化辅导为终点, 一对一的辅导不仅及时解决了学生学习困惑, 拉近了师生距离, 增进了师生友谊, 更能激发学生学习的积极性; 教师对个性化问题的收集整理, 又可以丰富后续教学的内容, 实现“以学促教”。智慧课堂使“教”与“学”既相互独立又融合统一, 教学环节过渡自然, 无缝衔接, 形成了完整的教学闭环, 真正构建了“以学生为中心”、教师为引导、师生多通道互动、“教”与“学”深度融合的智能、高效课堂。

“互联网+教育”时代下的智慧课堂为教学模式的创新与发展提供了契机, 同时也面临着诸多挑战:

如何将课程思政有机融入智慧课堂, 厚植学生爱国情怀, 落实高校立德树人根本任务<sup>[10]</sup>; 如何结合不同学科特点, 构建基于智慧课堂的教学体系; 如何全面提高教师的信息化素养和信息化教学能力, 加快智慧课堂教学模式的落地; 如何提升学生智慧课堂教学参与度, 引导学生逐步适应新的学习场景等; 如何释放智慧课堂潜能, 提升智慧课堂效能, 还有很多有价值的课题需要我们去深入研究。

### 【参考文献】

[1] 教育部高等学校计算机科学与技术教学指导委员会. 高等学校计算机科学与技术专业人才培养能力构成与培养[M]. 北京: 机械工业出版社, 2010: 143-147.

[2] 邱劲, 王平, 徐展. 《数据结构》课程教学改革与实践探索[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2013, 38(1): 139-142.

[3] 刘邦奇. “互联网+”时代智慧课堂教学设计与实施策略研究[J]. 中国电化教育, 2016(10): 51-56, 73.

[4] 刘邦奇. 智慧课堂的发展、平台架构与应用设计——从智慧课堂 1.0 到智慧课堂 3.0[J]. 现代教育技术, 2019, 29(3): 18-24.

[5] 李新义, 刘邦奇. 基于建构主义的智慧课堂教学模式研究[J]. 中国教育信息化, 2018(6): 44-48.

[6] 邓娜, 刘永川, 陈旭, 等. 智慧教室场景下计算机类课程教学模式探索[J]. 软件导刊, 2019, 18(11): 206-208, 211.

[7] 何国良, 汪紫煌. 基于新工科智慧课堂建设与教学模式探讨[J]. 教育教学论坛, 2020, 478(32): 304-306.

[8] 黄俊. 基于“一平三端”的数据结构智慧课堂教学模式研究[J]. 滁州学院学报, 2020, 22(2): 128-133.

[9] 任雪萍. 基于线上线下融合的数据结构教学改革[J]. 计算机教育, 2019(7): 5-9.

[10] 赵超平. 互联网时代下智慧课堂在培养学生政治素养方面的应用技巧探索[J]. 考试周刊, 2020(39): 143-144.

## 早期微生态肠内营养支持在食管癌术后患者快速康复中的应用

王玉宇<sup>1</sup>, 蒋春霞<sup>1</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 曹晓东<sup>2</sup>

(南京医科大学附属无锡人民医院 1. 胸外科; 2. 护理部, 江苏 无锡 214000)

**【摘要】目的:**探讨早期微生态肠内营养支持在食管癌术后患者快速康复中的临床应用。**方法:**将 235 例食管癌手术患者随机分为两组, 对照组行传统营养支持治疗护理, 研究组术后早期开始应用微生态肠内营养支持, 评估两组手术后第 1 天、3~5 天、7~10 天主要营养和炎症反应指标、各管道留置时间、胃肠功能恢复情况及住院天数。**结果:**研究组术后各时段白蛋白水平以及术后第 3~5 天总蛋白水平均高于对照组 ( $P<0.05$ ); 两组术后各时段 WBC 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但对 CRP 的恢复有影响, 术后第 3~5 天、7~10 天 CRP 水平差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 研究组术后胃管、胸管、腹腔引流管的拔管时间和住院时间均短于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论:**早期微生态肠内营养支持能保障食管癌术后患者营养代谢的平衡, 达到快速康复和感染控制, 值得临床应用推广。

**【关键词】**食管癌; 胸腔镜; 早期肠内营养; 肠道微生态; 益生菌; 快速康复

**【中图分类号】**R 473.73 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.025

## Effects of early micro-ecological enteral nutrition support on enhanced recovery of patients with esophageal cancer following surgery

WANG Yuyu, JIANG Chunxia, LI Li, CAO Xiaodong

Department of Thoracic Surgery, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical application of early micro-ecological enteral nutrition support to the enhanced recovery of patients following surgical resection of esophageal cancer. **Methods:** 235 patients undergoing surgical resection of esophageal cancer were randomly divided into two groups. Patients in the control group received conventional nutritional support and nursing, and those in the observational group were given early micro-ecological enteral nutrition support besides routine care. The two groups were observed and evaluated regarding the major nutritional indexes and inflammatory response indexes at day 1, 3-7 and 7-10 after surgery as well as retention time of individual catheter, recovery of gastrointestinal function and length of hospital stay. **Results:** Patients in the observational group had significantly higher albumin levels at each time point and total protein levels at day 3-5 after surgery than those in the control group ( $P<0.05$ ). Postoperative white blood cell (WBC) count was not significantly different between the two groups ( $P>0.05$ ), yet early micro-ecological enteral nutrition support resulted in effect on C-reactive protein (CRP) level, with statistical difference at day 3-5 and 7-10 after surgery ( $P<0.05$ ). Extubation of gastric tube, chest tube and abdominal drainage tube was earlier, and hospital stay was shorter in observational group than in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Early micro-ecological enteral nutrition support can ensure balanced nutritional metabolism, improve accelerated recovery and control infection in patients of esophageal cancer following surgery, and is worthy of clinical recommendation.

**【Key words】** esophageal cancer; thoracoscope; early enteral nutrition; intestinal micro-ecology; probiotics; enhanced recovery

食管癌是常见的恶性消化道肿瘤之一, 以手术为主的综合治疗为常用治疗手段<sup>[1]</sup>。患者因癌肿的慢性消耗, 手术的应激和创伤, 均导致术后需要有效的营养支持途径恢复机体营养状态。欧洲和美国肠外肠内营养学会均推荐患者入院 24~48 h 内开

始肠内营养 (enteral nutrition, EN)<sup>[2-3]</sup>, 欧洲重症监护医学会危重症患者早期肠内营养临床实践指南中也指出, 对于接受胃肠道手术的患者, 建议早期使用肠内营养<sup>[4]</sup>, 故有效改善术后的胃肠功能对临床预后具有重要意义。本研究将益生菌联合早期肠内营

**基金项目:** 无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才培养项目 (HB2020019); 无锡市卫生健康委科技成果与适宜技术推广项目 (T202009)

**收稿日期:** 2020-06-24

**作者简介:** 王玉宇 (1977-), 女, 副主任护师, (电话) 13151009368, (电子信箱) qianhaiyaqianfen@163.com;

曹晓东, 女, 副主任护师, (电子信箱) opnm5m@163.com, 通信作者。

养应用于食管癌术后患者,探讨其疗效,以期为食管癌患者的临床护理提供新思路。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 将2017年5月~2019年11月收治的235例食管癌手术患者作为研究对象,纳入标准:①符合食管癌诊断,均在胸腹腔镜联合下行食管癌切除术;②手术病例资料完整,签署知情同意书。排除标准:①有活动性出血、肠梗阻、吻合口瘘等严重并发症者;②认知能力障碍者。其中男197例,女38例,年龄44~79岁,平均(65.23±6.92)岁。随机分成研究组(117例)和对照组(118例)。两组患者性别、年龄、文化程度、病变部位、病理分型等一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 235例食管癌患者一般资料情况

项目		研究组 (n=117)	对照组 (n=118)	$\chi^2$	P
性别	男	99	98	0.106	0.745
	女	18	20		
文化程度	初中及以下	66	71	0.341	0.559
	高中及以上	51	47		
病变部位	食管中段癌	70	73	0.102	0.749
	食管下段癌	47	45		
病理分型	鳞癌	101	105	0.384	0.536
	腺癌	16	13		

### 1.2 研究方法

1.2.1 两组均采用食道癌术后综合护理干预,肠内营养支持治疗方案为:第1天应用肠内营养液为0.9%氯化钠250 mL+10%氯化钠20 mL+10%氯化钾10 mL,帮助患者胃肠道的适应及过渡,第2天正式应用复方营养混悬液制剂,开始输注量为患者所需量的1/4,依据患者耐受的状况,每日以1/4的肠内营养输注量递增至全量1500 mL。输注速度从30 mL/h开始,视患者胃肠道的反应,每4 h增加10 mL,最高增加到100 mL/h。每日营养液输注完毕后再使用0.9%氯化钠250 mL+10%氯化钠20 mL+10%氯化钾10 mL补充电解质和液体,其余不足部分遵医嘱经深静脉途径补充。

1.2.2 研究组行早期肠内营养联合肠道益生菌支持治疗,根据患者耐受情况,决定开始使用时机。本组最早术后20 h开始使用,同时联合肠道益生菌改善微生态环境,选用枯草杆菌二联活菌自营养管注入,每日3次,每次0.5 g。对照组术后行常规营养支持,待胃肠蠕动恢复肛门排气后开始应用。

1.2.3 综合护理干预措施 ①心理支持:重视与患

者及家属建立良好医患关系的重要性,能敏锐察觉患者的负性情绪,给予适当的鼓励与支持,使患者能得到及时有效的心理和生命能量。②基础护理干预:术后协助患者取舒适半卧位,可利于胸液的引流并防止营养液的反流;每天早晚2次口腔护理,鼻腔用温水棉签擦洗,必要时运用药膏保护鼻腔黏膜。③肠内营养液的维护:依据患者及家属文化水平和接受能力,给予营养知识宣教;营养液的输注均结合患者术后的个体差异,营养科医师的专业指导以及临床医师的医嘱;营养液均现配现用,配液及输注过程严格按照无菌操作要求进行,在24 h内使用完毕。④肠内营养管的维护:妥善固定营养管,为保持营养管的通畅,肠内营养液每次输注前后均予冲洗管道(持续输注4 h需冲管1次)。⑤肠内营养液的输注:根据术后患者个体的耐受性,遵循从慢到快、从少到多、从稀到稠“循序渐进”的原则。⑥肠内营养并发症的预防:每班护士关注患者管道的在位通畅及胃内残留量,配合使用恒温电加热器以保持稳定的营养液温度。

1.3 监测指标 比较两组患者肠内营养支持治疗后白蛋白、总蛋白、白细胞(WBC)、C-反应蛋白(CRP)水平的变化。观察术后胃肠道的耐受情况,记录肛门恢复排气、排便时间,以及两组患者术后胃管、营养管、胸管、纵隔和腹腔引流管的留置时间和住院时间。

1.4 统计学处理 应用SPSS 18.0软件包进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者术后临床症状的比较 两组患者均治愈出院,研究组术后恢复肛门排气、排便时间均较对照组缩短( $P<0.01$ );两组术后消化道不良反应的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组患者术后临床症状的观察比较

组别	肛门排气 时间/d	肛门排便 时间/d	腹胀 腹痛	腹泻	恶心 呕吐
研究组 (n=117)	3.84±0.85	5.23±1.11	3.74±0.49	3.92±0.26	3.85±0.44
对照组 (n=118)	5.18±1.63	6.45±2.14	3.84±0.41	3.92±0.38	3.91±0.34
t	7.869	5.459	1.607	0.181	1.008
P	0.000	0.000	0.109	0.856	0.314

2.2 两组患者术后各管道留置时间和住院时间比较 研究组术后胃管、胸管和腹腔引流管留置时间

均短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );对照组住院时间长于研究组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

2.3 患者术后各时段白蛋白、总蛋白比较 研究组术后第1天、3~5天、7~10天的白蛋白和术后第3~5天的总蛋白较对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但两组患者术后第1天、7~10天的总蛋白

比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

2.4 患者术后 WBC、CRP 水平比较 两组术后第1天、3~5天、7~10天 WBC 和术后第1天 CRP 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但术后第3~5天、7~10天 CRP 水平经不同时机肠内营养支持治疗后研究组较对照组降低( $P < 0.05$ )。见表5。

表3 两组患者术后各管道留置时间及住院时间的比较( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	胃管	营养管	胸管	纵膈引流管	腹腔引流管	住院时间
研究组( $n=117$ )	9.13±1.83	11.89±3.30	10.23±2.87	10.65±4.29	7.38±2.02	16.62±4.28
对照组( $n=118$ )	10.93±3.04	12.04±4.47	11.62±3.65	11.68±3.96	8.96±5.56	18.24±6.04
$t$	5.493	0.299	3.234	1.907	2.890	2.358
$P$	0.000	0.765	0.001	0.058	0.004	0.019

表4 两组患者术后各时段白蛋白、总蛋白比较

组别	白蛋白/(g/L)			总蛋白/(g/L)		
	术后第1天	术后第3~5天	术后第7~10天	术后第1天	术后第3~5天	术后第7~10天
研究组( $n=117$ )	31.42±3.33	33.70±3.72	35.17±5.04	57.23±5.17	58.91±9.62	59.98±5.98
对照组( $n=118$ )	32.52±3.91	32.43±4.00	33.10±3.80	58.11±6.04	55.82±6.02	58.91±6.05
$t$	2.321	2.503	3.557	1.193	2.955	1.366
$P$	0.021	0.013	0.000	0.234	0.003	0.173

表5 两组患者术后 WBC、CRP 水平比较

组别	WBC/( $\times 10^9/L$ )			CRP/(mg/L)		
	术后第1天	术后第3~5天	术后第7~10天	术后第1天	术后第3~5天	术后第7~10天
研究组( $n=117$ )	12.70±4.17	10.73±7.56	9.57±2.98	73.14±43.27	80.75±51.76	44.14±37.54
对照组( $n=118$ )	13.18±4.14	10.36±3.94	10.00±3.11	76.72±48.38	99.76±63.53	56.13±40.19
$t$	0.893	0.470	1.077	0.598	2.514	2.352
$P$	0.373	0.639	0.282	0.551	0.013	0.019

### 3 讨论

3.1 早期微生态肠内营养的循证依据 已有研究证实早期肠内营养丰富,更符合患者术后生理过程,使患者消化道出现正反馈效应<sup>[5]</sup>。2013年加拿大危重症患者营养支持指南和2017年欧洲重症监护医学会重症患者早期肠内营养指南<sup>[6-7]</sup>共同推荐了综合临床干预措施来重建或维持胃肠道功能,强调在肠内营养支持中,考虑一些特殊营养成分的添加,如膳食纤维与益生菌的添加(即微生态肠内营养),可以更好地维持胃肠道黏膜微生物、机械与免疫屏障。本研究的喂养策略、治疗手段均符合指南推荐范畴。

3.2 早期微生态肠内营养的安全性 食管癌术后的留置管道是患者的生命通道,本研究结果表明食管癌术后早期实施微生态肠内营养,联合肠道益生

菌应用是安全可行且行之有效的。Jonkers等<sup>[8]</sup>研究认为,通过益生菌进行可能的调节,对于人类宿主肠上皮的屏障功能,先天和适应性免疫系统方面起到了重要的作用。

3.3 早期微生态肠内营养与术后常见肠道并发症的关系 患者术后出现恶心呕吐、腹胀腹痛、腹泻是肠内营养最常见的并发症,其发生可能与营养液浓度、速度和温度有关<sup>[9]</sup>。本研究两组患者应用肠内营养后少数患者出现了不同程度的腹胀或恶心呕吐,甚至腹泻现象,经调整输注速度、浓度及患者体位后,上述消化道不适症状均得到缓解,未见其他不良反应。肠内营养的应用需医护、患者本人及陪护人员三方面的协调与合作,最大化地减少术后消化道并发症的发生。

(下转第401页)

# 集束化策略对外周血造血干细胞的采集效果

余正芝,陈寅初,叶文英,张 军,吴 俊,韦中玲

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液内科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨集束化策略对外周血造血干细胞(PBHSC)的采集效果。**方法:**选取弋矶山医院88例PBHSC采集者,2013年1月~2018年1月33例为常规组,2018年2月~2020年6月55例为加入集束化策略的观察组,分析两组采集前的相关因素、采集后效果及采集相关并发症发生率。**结果:**观察组中健康供者年龄小于常规组( $P<0.05$ ),观察组中的自体采集者BMI高于常规组,PLT低于常规组( $P<0.05$ )。观察组健康供者一次采集成功率高于常规组( $P<0.05$ ),而两组自体采集者一次采集成功率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组健康供者CD34<sup>+</sup>细胞数高于常规组( $P<0.05$ ),而两组自体采集者CD34<sup>+</sup>细胞数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组并发症发生率(5.45%)低于常规组(45.45%)( $P<0.05$ )。**结论:**集束化策略运用于PBHSC采集全过程,健康供者采集次数降低,采集到的CD34<sup>+</sup>细胞数提高,提高了PBHSC采集效果,且降低了采集并发症,值得临床推广应用。

**【关键词】**外周血造血干细胞;集束化策略;采集效果;并发症

**【中图分类号】**R 473.55 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.026

## Effects of cluster strategy on collection of peripheral blood hematopoietic stem cells

YU Zhengzhi, CHEN Yinchu, YE Wenyong, ZHANG Jun, WU Jun, WEI Zhongling

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

**【Abstract】Objective:** To observe the effects of cluster strategy on harvesting peripheral blood hematopoietic stem cells (PBHSC). **Methods:** Eighty-eight subjects undergone harvesting of PBHSC in our hospital were included in conventional group ( $n=33$ , PBHSC by conventional procedure between January 2013 and January 2018) and observational group ( $n=55$ , PBHSC by cluster strategy between January 2018 and June 2020). Relevant factors before collection, outcomes after harvesting and incidence of collection-related complications were maintained and analyzed. **Results:** The age of healthy donors was younger, the body mass index (BMI) of autologous donors was higher and platelet (PLT) level was lower in the observational group than in the conventional group (all  $P<0.05$ ). The successful rate at one attempt was significantly higher in healthy donors in the observational group than those in the conventional group ( $P<0.05$ ), yet the difference in successful rate at one attempt was insignificant between autologous donors ( $P>0.05$ ). Obviously higher count of CD34<sup>+</sup> cells was seen in healthy donors in the observational group ( $P<0.05$ ), whereas CD34<sup>+</sup> cell count remained insignificant in healthy donors in the two groups ( $P>0.05$ ). Subjects in the observational group had lower incidence of complications than those in the conventional group (5.45% vs. 45.45%,  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Cluster strategy in the full process of PBHSC collection is worthy of recommendation in clinic, because it can significantly reduce harvesting frequencies for the healthy donors, increase the number of CD34<sup>+</sup> cells collected, improve the effect of PBHSC collection, and reduce the complications associated with PBHSC.

**【Key words】** peripheral blood hematopoietic stem cells; clustering strategy; collection effect; complication

外周血造血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)是治疗多种恶性血液病的重要方法<sup>[1]</sup>。移植成功的前提在于采集到足够数量、具有细胞活力的外周血造血干细胞(peripheral blood hematopoietic stem cells, PBHSC)。目前影

响采集效果的相关因素回顾性研究较多<sup>[2-3]</sup>,但尚未有将一系列有循证依据的措施集合起来用于临床,观察采集效果和采集次数的研究。集束化策略是将一系列有循证基础的能够提高采集效果的观察措施集合在一起形成方案<sup>[4]</sup>,应用到动员采集的全

基金项目:芜湖市科技计划项目(2019cg22)

收稿日期:2020-12-28

作者简介:余正芝(1983-),女,主管护师,(电话)15357895359,(电子信箱)yuzhengzhi@yjsyy.com;

韦中玲,女,副主任医师,副教授,(电子信箱)liuwu66@sohu.com,通信作者。

过程,目的是观察能否提高 PBHSC 采集效果,降低采集并发症。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取弋矶山医院 2013 年 1 月 ~ 2020 年 6 月行 PBHSC 动员采集者 89 例。纳入标准:均符合 PBHSC 采集适应证,意识清楚,沟通能力正常,患者及家属签署知情同意书;排除标准:自行放弃再动员采集者,1 例因采集一次失败后拒绝继续二次采集。2013 年 1 月 ~ 2018 年 1 月 33 例为常规组,2018 年 2 月 ~ 2020 年 6 月 55 例为观察组。观察组中男 34 例,女 21 例,自体采集者 18 例,健康供者 37 例。常规组中男 21 例,女 12 例,自体采集者 12 例,健康供者 21 例;使用血细胞分离机(COM. TEC,德国 Fresenius KabiAG)的 PBHSC 采集程序单采;抗凝剂为 ACD-A 液;设置参数:循环血量为患者总血容量的 2.0 ~ 3.0 倍,设定流速 50 ~ 55 mL/min。CD34<sup>+</sup>细胞检测:细胞免疫学方法;检测仪器:三激光十色流式细胞仪(BD 公司);抗体:CD34-PE、CD45-Percp(BD 公司)。采集前后监测血常规、心肌酶谱、肌钙蛋白、电解质、心电图,床边备心电监护仪。

1.2 方法 常规组采用常规动员采集方法。自体采集者化疗联合重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员;健康供者采用单药 G-CSF 10 μg/(kg·d)动员。自体患者大剂量化疗后第 2 天给予 G-CSF 皮下注射,每日监测血常规,当 WBC > 1 × 10<sup>9</sup>/L、CD34<sup>+</sup>细胞在外周血细胞总数的占比 > 1% 为采集时机;健康供者在 G-CSF 动员后第 5 天开始采集。采集前常规设置参数,离心转速 1 500 r/min,采集过程中行并发症的预防和宣教。观察组在常规组基础上实施有循证基础的集束化策略。

1.2.1 监测血常规、选择最佳采集时机 健康供者和自体采集者动员过程中 G-CSF 均予 q12 h 皮下注射<sup>[5]</sup>,采集前 2 h 静脉滴注地塞米松 10 mg<sup>[6]</sup>。

1.2.2 优化采集血管通路 采集时出血管路选择上肢贵要静脉、头静脉或下肢股静脉,使用管路套装一次性瘘针或股静脉置管<sup>[7]</sup>;回血管路选择头静脉或桡静脉,使用一次性瘘针或 18 G 套管针置管。

1.2.3 采集参数设置 离心转速:自体采集者 1 500 ~ 1 550 r/min,健康供者 1 550 ~ 1 600 r/min<sup>[8]</sup>;在白膜泵出量处理上,将管路从细胞监测器中取出,肉眼观察,当监测到粉红层手动停止白膜泵出。依据观察白膜层的变化和收集尾部的颜色变化,动态调整收集参数<sup>[9]</sup>。

1.2.4 改良葡萄糖酸钙输注方式 采集前给予口服和静脉输注葡萄糖酸钙,采集中密切观察病情变化,全程给予 10% 葡萄糖酸钙+5% 葡萄糖溶液 250 mL/h,60 ~ 100 mL/h 持续泵入,预防低钙血症及枸橼酸盐中毒<sup>[10-11]</sup>。

1.3 集束化策略的具体实施 选择最佳采集时机;采集过程管路的管理和采集参数的设置;采集过程和采集后并发症的防治。

1.4 造血干细胞采集效果评价标准 根据意大利骨髓移植工作组标准评定采集结果<sup>[12-14]</sup>:CD34<sup>+</sup>细胞数 ≥ 2 × 10<sup>6</sup>/kg 为采集成功;CD34<sup>+</sup>细胞数 < 2 × 10<sup>6</sup>/kg 为采集失败。一次采集成功:一次采集达到此标准;多次采集成功:第 1 天采集未达到标准,多日采集 CD34<sup>+</sup>细胞总数累计 ≥ 2 × 10<sup>6</sup>/kg 达标。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  和  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验和秩和检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组采集前相关因素比较 观察组中健康供者年龄小于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组中的自体采集者 BMI 高于常规组、PLT 低于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他详见表 1、2。

2.2 两组采集达标次数比较 入组者均在采集次数 ≤ 2 次获得采集成功,成功率 100%,未发生采集次数达 3 次及以上者。健康供者中观察组一次采集成功率高于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而自体采集者中两组一次采集成功率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组中健康供者采集前相关因素比较

组别	性别		年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	WBC/(×10 <sup>9</sup> /L)	PLT/(×10 <sup>9</sup> /L)
	男	女				
常规组	14	7	39.45±12.61	23.11±3.32	42.10±15.63	167.05±68.37
观察组	23	14	32.34±10.13	24.05±4.42	43.06±14.67	184.11±51.29
$\chi^2/t$	0.118		2.332	-0.849	-0.235	-1.077
$P$	0.732		0.023	0.400	0.815	0.286

表2 两组中自体采集者采集前相关因素比较

组别	性别		年龄	淋巴瘤	骨髓瘤	白血病	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	WBC/(×10 <sup>9</sup> /L)	PLT/(×10 <sup>9</sup> /L)
	男	女							
常规组	7	5	42.67±13.69	9	2	1	20.25±2.77	6.95(4.75~10.13)	83.24±25.08
观察组	11	7	51.28±10.33	8	8	2	22.29±2.51	5.35(2.97~7.60)	54.72±17.14
t/Z			1.963				-2.093	1.165	3.710
P	1.000*		0.060		1.000*		0.046	0.244	0.001

注: \* Fisher 确切概率法。

表3 两组中健康供者采集达标次数比较[n(%)]

组别	健康供者		自体采集者	
	一次采集	二次采集	一次采集	二次采集
常规组	16(76.19)	5(23.81)	7(58.33)	5(41.67)
观察组	36(97.30)	1(2.70)	11(61.11)	7(38.89)
χ <sup>2</sup>	4.360			
P	0.037		1.000*	

注: \* Fisher 确切概率法。

2.3 两组采集后 CD34<sup>+</sup>细胞数比较 观察组健康供者 CD34<sup>+</sup>细胞数高于常规组,差异有统计学意义(P<0.05);而两组自体采集者 CD34<sup>+</sup>细胞数差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表4 两组采集后 CD34<sup>+</sup>细胞数比较

组别	CD34 <sup>+</sup> 细胞数/(×10 <sup>6</sup> /kg)	
	健康供者	自体采集者
常规组	2.68(2.12~4.68)	2.53(0.91~4.66)
观察组	6.30(3.16~8.20)	3.19(2.39~6.54)
Z	-3.350	-1.228
P	0.001	0.220

2.4 采集并发症发生率比较 入组采集者发生并发症者经处理后均好转。观察组发生率(5.45%)低于常规组(45.45%),差异有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 20.282, P=0.000)。见表5。

表5 两组采集并发症发生率比较[n(%)]

组别	n	并发症			发生情况
		手足麻木	胸口紧缩	轻度心肌损害	
常规组	33	12(36.36)	2(6.06)	1(3.03)	15(45.45)
观察组	55	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)	3(5.45)

### 3 讨论

集束化策略是在循证的基础上集合一系列方案应用于全过程。本研究在观察组中采用上述集束化策略:观察组采集前2h输注地塞米松,是为了将骨髓中的干细胞释放到外周血中,结果表2观察组中自体患者组采集前WBC计数高于常规组,在一定程度上可以提高采集效果<sup>[15]</sup>。固定时间注射GCS-

F是因为CD34<sup>+</sup>细胞比例在注射rhG-CSF1h开始升高,4h达到最高峰,即为最佳采集时机。健康供者中观察组年龄较常规组小,但相关研究表明采集成功率并不受年龄差异的影响<sup>[16]</sup>,观察组一次采集达标次数高于常规组,说明集束化策略的应用可提高一次采集成功率,这不仅减少了对供者的身体和心理压力,也缩短了住院时间,减少了住院费用;同时,健康供者中观察组的CD34<sup>+</sup>细胞数高于常规组,采集效果较好(P<0.05)。自体供者中观察组采集一次达标次数及CD34<sup>+</sup>细胞数也高于观察组,但差异无统计学意义(P>0.05),可能与研究样本较少有关。

精细化设置血细胞分离机的采集参数可以提高采集效果、降低并发症。自体采集时采用较低离心转速(1500~1550r/min),为最大限度采集到干细胞;而健康供者采集,为降低红细胞混入量,则采用较高离心转速(1550~1600r/min)。对于自体患者血小板计数较低时,在白膜泵出量处理上,将管路从细胞监测器中取出,依据肉眼观察,当监测到粉红层手动停止白膜泵出<sup>[17]</sup>,相比机器自动收集,减少了血小板误收,观察组中自体采集者采集前血小板计数较低,但仍然没有发生出血的并发症。

PBHSC采集技术安全性高,但是也有一些并发症的发生,如采集后血小板的减少、低钾血症、低钙血症、过敏、空气栓塞、心肌损害等<sup>[11]</sup>。采集后低血钾、低血钙表现为手足麻木,观察组在采集前后检测电解质、及时补钾和全程持续补钙,结果显示并发症的发生率低于常规组。本研究中常规组和观察组各有1例采集后心电图示I度房室传导阻滞,属于轻度心肌损害,患者休息后完全好转。

随着PBHSC采集的广泛应用,高效、低并发症的采集方案是临床所追求的,也是确保HSCT成功的关键,针对影响采集效果的众多因素和环节制定集束化采集策略,不仅提高了采集效果,而且减少了采集的并发症。

## 【参考文献】

- [1] SUREDA A, BADER P, CESARO S, *et al.* Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50: 1037-56.
- [2] 孙巍, 高敏, 谢嵘, 等. 151 例淋巴瘤外周血造血干细胞采集影响因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(2): 416-421.
- [3] 陆紫敏, 李雪晨, 方琦, 等. 未动员的无关供者其外周血于细胞采集效果多因素分析[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(9): 905-908.
- [4] 赵德宇, 储婷婷, 周翠, 等. 集束化观察对妇科腹腔镜术后非切口疼痛的影响[J]. *安徽医药*, 2020, 24(3): 557-560.
- [5] 陈妙婵, 蔡葵, 吴敏华, 等. 固定时间的动员方案与外周血造血干细胞分布规律分析[J]. *江西医药*, 2020, 55(9): 1186-1189.
- [6] 刘华胜, 王晓宁, 刘海波, 等. 地塞米松对 G-CSF 动员供体外周血干细胞及其移植受体造血功能恢复的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(5): 1232-1236.
- [7] 陈瑾, 郭彩利, 孙春红, 等. 采用不同血管通路采集自体外周血造血干细胞的安全性及有效性评估[J]. *现代检验医学杂志*, 2015(4): 111-114.
- [8] 李清, 廖和东, 蒋迷, 等. 一种血细胞分离机不同转速对外周血造血干细胞采集的影响[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(2): 188-190.

- [9] 安媛, 张铮, 杜彬, 等. 改良采集模式在外周血干细胞采集中的应用[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(8): 948-950.
- [10] 吴秋慧. 成分治疗机行自体造血干细胞采集中的持续静脉补钙方法及护理[J]. *华西医学*, 2015, 30(6): 1143-1145.
- [11] 鲁桂华, 胡娟, 缪英霞, 等. 健康供者造血干细胞采集术后低血钾的原因分析[J]. *解放军护理杂志*, 2020, 37(7): 50-53.
- [12] 张淑遐, 任金华, 元小红, 等. 健康供者骨髓血造血干细胞采集效果分析[J]. *中外医疗*, 2016, 35(34): 34-36.
- [13] 陆华, 谭海明, 黄姗, 等. 常见血常规指标与外周血造血干细胞采集效率的相关性分析[J]. *中国输血杂志*, 2013, 26(7): 642-644.
- [14] MOHAMMADI S, MALEK MA, NIKBAKHT M, *et al.* Optimizing stem cells mobilization strategies to ameliorate patient outcomes: a review of guide-lines and recommendations [J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2017, 11: 78-88.
- [15] 张静静, 吕红霞, 杨岩, 等. 外周造血干细胞采集与冻存质量分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(1): 82-86.
- [16] 闰国伟, 宋朝阳, 黄睿, 等. 健康供者外周血造血干细胞动员及采集效果分析[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(9): 1463-1465.
- [17] 孙春红, 姚建娜, 刘芳, 等. 不同血细胞分离机采集程序对健康供者造血干细胞采集物细胞成分的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(6): 1869-1872.

(上接第 397 页)

3.4 早期运用微生态肠内营养的机制与疗效 食管癌因手术创伤大, 患者术后需饮食控制的特殊性, 术后的营养支持治疗就显得尤为重要。联合运用益生菌可黏附于肠道微绒毛的刷状缘和黏膜层, 减少肠蠕动的冲刷作用, 对促进黏膜的修复及免疫调节方面都很重要<sup>[10-11]</sup>。早期微生物肠内营养支持可以更好地保障患者术后营养代谢的平衡和快速康复。

我们应持严谨的循证医学的理念指导临床工作, 综合判断指南推荐意见和各权威研究分析结果, 结合患者个体化的心理生理需求, 权衡利弊做出最优化的临床营养支持治疗决策, 以促进患者术后快速康复。

## 【参考文献】

- [1] 蒋朱明, 吴蔚然. 肠内营养[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 254-256.
- [2] MEIER R, OCKENGA J, PERTKIEWCZ M, *et al.* Espen guidelines on enteral nutrition: pancreas [J]. *Clinical Nutrition*, 2006, 25(2): 275-284.
- [3] ASPEN. Board of Directors and The clinical guidelines task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients [J]. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*, 2002, 26(4): 1SA-138SA.

- [4] 江利冰, 李瑞杰, 刘丽丽, 等. 欧洲重症监护医学会危重症患者早期肠内营养临床实践指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(3): 270-271.
- [5] 蒋朱明, 曹金铨, 蔡东联, 等. 肠内或肠外营养对术后患者肝功能、肠通透性、血谷氨酰胺的影响及费用比较(120 例随机、对照、多中心临床研究) [J]. *中华临床营养杂志*, 2002, 10(1): 6-9.
- [6] 曹婧然, 滑丽美, 李增宁. 2013 加拿大危重症疾病营养支持指南解读 [C] // 第五届全国中西医结合营养学术会议论文资料汇编. 北京: 万方数据电子出版社, 2014: 70-72.
- [7] TA YLOR BE, MC CLAVE SA, MARTINDALE RG, *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A. S. P. E. N.) [J]. *Critical Care Medicine*, 2016, 44(2): 390-438.
- [8] JONKERS D. Microbial perturbations and modulation in conditions associated with malnutrition and malabsorption [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(2): 161-172.
- [9] SIVAMARUTHI BS, KESIKA P, CHAIYASUT C. Effect of probiotics supplementations on health status of athletes [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019, 16(22): 4469.
- [10] 陈玉梅, 程茜. 益生菌的安全性 [J]. *中国微生态学杂志*, 2010, 22(9): 851-853.
- [11] 余建新, 韩春茂. 益生菌的作用机制及临床应用前景 [J]. *中国微生态学杂志*, 2002, 14(6): 371-372.

# 行为治疗结合综合护理对 1 470 nm 激光治疗前列腺增生患者的效果

周华琴,胡秀丽,方文俊,周发友

(皖南医学院第二附属医院 泌尿外科,安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**探索行为治疗结合综合护理在 1 470 nm 激光治疗前列腺增生(BPH)患者中应用的效果,为针对性进行有效的护理干预提供依据。**方法:**选取 2018 年 3 月~2020 年 2 月就诊于皖南医学院第二附属医院泌尿外科行 1 470 nm 激光前列腺剜除术(TUEP)的 BPH 患者共 120 例。分为对照组 60 例,实施常规护理;研究组 60 例,采用行为治疗结合综合护理干预。采用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评估两组人员入院时、手术前、手术后的心理压力情况;观察并记录两组患者术后住院时间、膀胱冲洗时间、膀胱痉挛发生率。**结果:**两组入院时 SAS 和 SDS 评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。经过基于行为治疗的综合护理,两组患者焦虑、抑郁情绪均有所改善( $P<0.05$ ),且研究组优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组术后住院时间、膀胱冲洗时间短于对照组,膀胱痉挛发生率低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**行为治疗结合综合护理有利于改善行 1 470 nm 激光 TUEP 治疗 BPH 患者的不良心理状态,缩短患者术后康复时间,减少术后并发症的发生,促进患者早日康复。

**【关键词】**行为治疗;1470nm 激光;前列腺剜除术;前列腺增生;心理压力;效果

**【中图分类号】**R 473.6 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.027

## Effects of behavioral therapy plus comprehensive nursing intervention on patients with benign prostatic hyperplasia treated with 1 470 nm laser

ZHOU Huaqin, HU Xiuli, FANG Wenjun, ZHOU Fayou

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the effects of combined behavioral therapy with comprehensive nursing on patients of hyperplasia of prostate(BPH) undergone 1 470 nm laser treatment for evidence to effectively plan targeted nursing intervention. **Methods:** One hundred and twenty patients with BPH undergone transurethral enucleation of the prostate(TUEP) using 1 470 nm laser were enrolled in our hospital from March 2018 to February 2020, and divided into control group( $n=60$ ) and observational group( $n=60$ ). Patients in the control group received simple conventional nursing, and those in the observational group were given behavioral therapy plus comprehensive nursing care. The Self-rating Anxiety Scale(SAS) and the Self-rating Depression Scale(SDS) were used to assess the mental and psychological stress of patients in the two groups at the time of admission, before and after surgery. Still, postoperative hospital stay, bladder irrigation time and incidence of bladder spasm were recorded and observed in both groups. **Results:** There was no significant difference in SAS and SDS scoring between the observational group and control group at admission( $P>0.05$ ). However, the status of anxiety and depression was relieved in both groups following comprehensive care based on behavioral therapy( $P<0.05$ ), and the improvement was better in observational group than in the control group( $P<0.05$ ). Patients in the observational group had shortened postoperative hospital stay, less time of bladder irrigation, and fewer incidence of bladder spasm than those in the control group( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Combined behavioral therapy with comprehensive nursing can lead to improvement of the adverse psychological state, reduced incidence of postoperative complication, and earlier recovery in of patients with BPH treated by TUEP using 1 470 nm laser.

**【Key words】**behavioral therapy; 1 470 nm laser; transurethral enucleation of the prostate; benign prostatic hyperplasia; psychological pressure; efficacy

前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是引起中老年男性排尿障碍最为常见的一种疾

病<sup>[1]</sup>。研究表明,50 岁以上的男性中 BPH 发病率超过 50%<sup>[2]</sup>。前列腺电切术是公认的前列腺手术

基金项目:芜湖市科技计划项目(2019cg04)

收稿日期:2020-11-09

作者简介:周华琴(1972-),女,主管护师,(电话)18955310817,(电子信箱)1877055832@qq.com;

周发友,男,主任医师,博士,(电子信箱)zhoufayou@163.com,通信作者。

“金标准”,但手术导致的出血、灌注液吸收及术后膀胱痉挛、尿失禁等限制了该技术的临床应用<sup>[3]</sup>。经尿道1 470 nm 激光前列腺剜除术(transurethral enucleation of the prostate, TUEP)是对前列腺电切的进一步改良,具有创伤小、止血效果好、切除彻底、术后恢复快等优点,在临床上得到越来越广泛的应用<sup>[4]</sup>。BPH患者由于受排尿困难等症状的影响及老年自身的生理、心理特点,容易出现紧张不安、焦虑、抑郁等不良心理状况<sup>[5]</sup>。行为治疗是根据行为学习及条件反射理论,消除和纠正异常并建立一种新的条件反射和行为的行治疗方法。研究证明患者的不良情绪与术后并发症发生率呈正相关,而行为治疗对缓解患者膀胱活动症,减少术后膀胱痉挛有明显效果<sup>[6]</sup>。本研究主要探讨行为治疗结合综合护理对1 470 nm 激光 TUEP 治疗 BPH 患者的效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择皖南医学院第二附属医院2018年3月~2020年2月收治的行经尿道1 470 nm 激光 TUEP 的 BPH 患者120例。按入院时间分为两组,2018年3月~2019年2月为对照组,2019年3月~2020年2月为研究组,每组60例。研究组年龄54~88(71.45±7.58)岁,对照组年龄62~90(72.92±7.20)岁。两组一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(见表1)。纳入标准:①经医院伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书;②符合美国泌尿学会(AUA)关于良性前列腺增生诊断标准和治疗指南(2017);③国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)≥8分,尿动力学检查排除神经源性膀胱;④对于前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)≥4 ng/mL的患者,术前通过病理排除前列腺癌,有明确行经尿道1 470 nm 激光 TUEP 治疗 BPH 手术指征者。排除标准:①有认知功能障碍或患有精神性疾病者;②凝血功能异常;③心肺功能异常或者全身重要脏器功能不全,无法耐受手术者。

## 1.2 干预方法

1.2.1 人员安排 选择1名主管护师担任调查员,负责两组患者干预前一般资料的获取及干预前后的焦虑抑郁评估,研究者对该护师进行焦虑抑郁评估的培训。选择另2名主管护师为干预者,由研究者对其中一名护师进行基于行为治疗结合综合护理的相关内容为期1周的培训,培训结束由研究者对干预者进行考核,考核通过后实施干预方案;另1名主

管护师常规干预对照组。

1.2.2 对照组干预方案 给予行 TUEP 的 BPH 患者常规护理及健康教育,包括对患者进行 BPH 与 1 470 nm 激光 TUEP 的知识宣教,对患者进行饮食管理,监测术前术后生命体征变化,预防膀胱痉挛等并发症等,使其有充分的心理准备以配合治疗。

1.2.3 研究组干预方案 研究组在对照组干预措施的基础上对患者进行行为治疗,并采取相应的综合护理措施。

1.2.3.1 盆底肌训练及排尿中断训练 术前及术后指导患者主动进行缩肛运动及有意识地进行中断排尿过程,从而增强盆底及尿道周围肌肉的张力,使膀胱逼尿肌的无抑制性收缩得到抑制。盆底肌训练方法:收缩肛门,每次收缩10 s以上,然后放松,20次为一组,每日5组以上。排尿中断训练方法:排尿时,有意中断尿流2~3次。当患者术后出现膀胱痉挛症状时,继续使用缩肛运动及有意识地进行中断排尿方法抑制膀胱痉挛。

1.2.3.2 对患者进行心理疏导 科室制作视频,通过视频直观地向患者及其家属介绍医院环境以及本科室医护人员,使患者及家属认同本次治疗。深入浅出地向患者及家属介绍 BPH 的相关医学知识以及目前的治疗方法,经尿道1 470 nm 激光 TUEP 术是一种非常安全、疗效非常好的一种治疗方式,可以使增生的前列腺切除更加彻底,止血更加明确且膀胱冲洗的时间更短;具有病人痛苦小,术后第2天即可下床活动等快速康复的优点;减轻患者内心对于手术的恐惧感。向患者及家属介绍科室成功病例,介绍本治疗组医师进修学习经历,增加患者信心,同时鼓励家属参与到患者的护理中来;提前告知术后可能出现的一些问题,让患者用一种良好的心态接受手术。

1.2.3.3 评估患者及家属心理需求 护理人员主动与患者和家属进行沟通交流,加强护患沟通,了解患者及家属的心理状况,正确评估患者与家属在交流过程中所表现的焦虑不安情绪,尽可能满足患者及家属的合理需求,调节患者及家属的负性心理,解除患者心理上的顾虑,使其以积极愉悦的心理状态配合手术。

## 1.3 评价指标

1.3.1 一般资料 自行设计调查问卷表,调查内容包括:年龄、是否吸烟、体质量指数、职业、文化程度、家庭收入等。

1.3.2 焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS) SAS是Zung于1971年编制的一种评定病人

焦虑主观症状的临床测量工具<sup>[7]</sup>。SAS 的评分标准:50 分以下为无焦虑;50 ~ 59 分为轻度焦虑;60 ~ 69 分为中度焦虑;70 分以上为重度焦虑。

1.3.3 抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)<sup>[8]</sup> SDS 的评分标准:53 分以下为无抑郁;53 ~ 62 分为轻度抑郁;63 ~ 72 分为中度抑郁;73 分以上为重度抑郁。

1.3.4 疾病相关信息记录表 观察并记录两组患者术后住院时间、膀胱冲洗时间、膀胱痉挛发生率。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。分类资料采用例数或百分数表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验或 Fisher 确切概率法;定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验和随机区组设计的方差分析(多组间两两比较采用 SNK 法)。P<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者在年龄、文化程度、职业、是否吸烟、体质量指数、家庭收入及基础合并症上差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。见表 1。

2.2 两组患者焦虑抑郁程度比较 两组患者入院时 SAS 和 SDS 评分差异均无统计学意义(P>0.05)。经过基于行为治疗的综合护理,两组患者焦虑、抑郁情绪均有所改善(P<0.05),且研究组优于对照组,差异均具有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.3 两组患者术后住院时间、膀胱冲洗时间、膀胱痉挛发生率比较 经过基于行为治疗的综合护理,研究组患者术后住院时间、膀胱冲洗时间短于对照

组,膀胱痉挛发生率低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较

特征	研究组(n=60)	对照组(n=60)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄/岁	71.45±7.58	72.92±7.20	1.089	0.279
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.23±2.65	24.78±2.56	0.946	0.346
吸烟			0.038	0.845
是	41(68.33)	40(66.67)		
否	19(31.67)	20(33.33)		
饮酒			0.035	0.852
是	24(40.00)	23(38.33)		
否	36(60.00)	37(61.67)		
文化程度			0.037	0.847
小学及以下	20(33.33)	21(35.00)		
中学及以上	40(66.67)	39(65.00)		
职业				0.821*
工人	12(20.00)	12(20.00)		
司机	8(13.33)	13(21.67)		
农民	13(21.67)	13(21.67)		
公务员	4(6.67)	5(8.33)		
商人	5(8.33)	4(6.67)		
无工作	18(30.00)	13(21.66)		
收入/元			0.135	0.714
<2 000	28(41.67)	26(43.33)		
≥2 000	32(53.33)	34(56.67)		
基础合并症				
高血压	36(60.00)	34(56.67)	0.137	0.711
糖尿病	28(46.67)	29(48.33)	0.033	0.855
冠心病	19(31.67)	18(30.00)	0.039	0.843
手术外伤史	9(15.00)	7(11.67)	0.288	0.591

注:\* Fisher 确切概率法。

表 2 两组患者 SAS、SDS 评分(n=60,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SAS/分			<i>F</i>	<i>P</i>	SDS/分			<i>F</i>	<i>P</i>
	入院时	术前	术后			入院时	术前	术后		
研究组	67.12±7.85 <sup>a</sup>	50.13±4.08 <sup>b</sup>	43.02±2.45 <sup>c</sup>	324.261	0.000	64.35±8.61 <sup>a</sup>	49.72±3.56 <sup>b</sup>	44.45±2.81 <sup>c</sup>	183.659	0.000
对照组	66.43±7.51 <sup>a</sup>	61.52±5.66 <sup>b</sup>	54.62±3.41 <sup>c</sup>	62.739	0.000	64.28±8.58 <sup>a</sup>	57.85±5.25 <sup>b</sup>	55.32±3.83 <sup>c</sup>	38.000	0.000
<i>t</i>	0.487	12.629	21.431			0.042	9.936	17.703		
<i>P</i>	0.627	0.000	0.000			0.966	0.000	0.000		

注:多组间两两比较,符号不同表示 P<0.05。

表 3 两组患者术后住院时间、膀胱冲洗时间及膀胱痉挛发生情况

组别	<i>n</i>	术后住院时间/d	膀胱冲洗时间/d	膀胱痉挛发生情况[ <i>n</i> (%)]
研究组	60	4.89±0.13	1.23±0.35	7(11.67)
对照组	60	6.86±0.65	3.48±0.65	20(33.33)
<i>t</i> / $\chi^2$		23.020	23.608	8.076
<i>P</i>		0.000	0.000	0.004

## 3 讨论

BPH 患者由于尿频、尿急,常会出现精神焦虑或抑郁的现象,易产生消极的心理,可导致患者出现较强的心理应激反应<sup>[9-11]</sup>。这种应激反应会对机体各个系统产生影响,从而对手术和麻醉造成干扰,影响手术效果<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,经过行为治疗结合综合护理干预,研究组患者的 SAS 和 SDS 评分较

观察组降低,表明行为治疗结合综合护理对患者的恐惧和焦虑情绪调控有积极作用<sup>[13]</sup>。

膀胱痉挛是前列腺手术后常见并发症之一,其发生与膀胱过度活动症密切相关。行为治疗结合综合护理是1 470 nm 激光 TUEP 治疗后患者用于预防和治理膀胱痉挛的一系列措施,能有效改善患者的膀胱过度活动症。鼓励病人诉说心理体验及不良感受,提供尊重、共情和生动的综合护理干预,消除其紧张恐惧感,从而减轻或缓解病人膀胱痉挛症状,使护理更符合病人的希望水平<sup>[14]</sup>。本研究结果表明,研究组术后平均住院时间和膀胱冲洗时间短于对照组,说明行为治疗结合综合护理有利于减少膀胱痉挛等并发症的发生<sup>[15-16]</sup>。

综上所述,行为治疗结合综合护理干预能充分调动病人的积极性,使病人能更好地配合治疗,以良好的心态接受治疗、护理,减少1 470 nm 激光 TUEP 治疗后膀胱痉挛等并发症,缩短患者术后住院时间及膀胱冲洗时间,促进病人早日康复,具有临床推广应用价值。

## 【参考文献】

[1] EGAN KB. The Epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates[J]. *Urologic Clinics of North America*, 2016, 43: 289-297.

[2] LIU Z, ZHAO Y, WANG X, *et al.* Critical reviews of 1470-nm laser vaporization on benign prostatic hyperplasia[J]. *Lasers in Medical Science*, 2017, 33: 323-327.

[3] 沈亚军, 王允武, 周发友, 等. 1 470 nm 激光"旋切法"前列腺剜除术在预防术后尿失禁中的应用[J]. *皖南医学院学报*, 2020, 39(1): 61-64.

[4] 程树林, 李雨根, 周文浩, 等. 经尿道前列腺1 470 nm 激光术与经尿道前列腺电切术治疗良性前列腺增生的疗效比较[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2019, 39(3): 491-494.

[5] 裴丽, 刘晓萱, 杜红娣, 等. 基于微信视频的正念减压疗法对老

年前列腺增生病人焦虑、抑郁及生活质量的影响[J]. *护理研究*, 2019, 33(19): 3436-3439.

[6] 付灵芝. 坦索罗辛联合物理训练防治前列腺增生患者电切术后相关并发症及其心理状态的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(7): 1017-1020.

[7] WILLIAM WK, ZUNG MD. A rating instrument for anxiety disorders[J]. *Psychosom*, 1971, 12(6): 371-379.

[8] KAI Y, NAGAMATSU T, KITABATAKE Y, *et al.* Effects of stretching on menopausal and depressive symptoms in middle-aged women: a randomized controlled trial[J]. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society*, 2016, 23(8): 827-832.

[9] 宋丽青, 刘少璇, 张格. 良性前列腺增生症患者心理健康状况及影响因素调查[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(9): 876-877.

[10] KOSILOV K, KUZINA I, KUZNETSOV V, *et al.* Cognitive functions and health-related quality of life in men with benign prostatic hyperplasia and symptoms of overactive bladder when treated with a combination of tamsulosin and solifenacin in a higher dosage[J]. *Aging Male*, 2018, 21(2): 121-129.

[11] QUEK KF, LOW WY, RAZACK AH, *et al.* The psychological effects of treatments for lower urinary tract symptoms[J]. *Bju International*, 2015, 86(6): 630-633.

[12] 周建华. 护理干预对老年手术患者围术期焦虑的影响[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(1): 174-174.

[13] 丁娜, 阮丽, 奚劼, 等. 预见性护理在预防经尿道前列腺电切手术患者膀胱痉挛的应用研究[J]. *护士进修杂志*, 2020, 35(15): 1416-1420.

[14] 金宗兰, 陈萍萍, 汪艳, 等. 老年前列腺增生伴衰弱病人经尿道前列腺电切术后发生膀胱痉挛的危险因素[J]. *实用老年医学*, 2018, 32(1): 79-81.

[15] NIKKI C, COTTERILL F, SARAH A, *et al.* Development and psychometric evaluation of the ICIQ-LTCqol: a self-report quality of life questionnaire for long-term indwelling catheter users[J]. *Neurology and Urodynamics*, 2016, 35(3): 423-428.

[16] CHIANG D, BEN-MEIR D, POUT K, *et al.* Management of post-operative bladder spasm[J]. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41(1-2): 56-58.

# 自制俯卧位趴枕在视网膜脱离术后患者中的应用体会

徐进<sup>1a</sup>,许艳群<sup>1b</sup>,王春红<sup>2</sup>,杜长虹<sup>1b</sup>,刘银萍<sup>1b</sup>

(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a.超声科;b.眼科,安徽 芜湖 241001;2.皖南医学院第二附属医院 眼科,安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**探讨自制俯卧位趴枕在视网膜脱离术后患者中的应用效果。**方法:**将60例60眼确诊为视网膜脱离且需行玻璃体切除联合注气或硅油填充术的患者,随机分为对照组和观察组,每组各30例。观察组术后俯卧位时头部使用自制俯卧位趴枕,对照组术后俯卧位时采用眼科病房常规使用的“O”型枕。观察两组患者俯卧位时趴枕对身体局部造成的疼痛程度、依从性及睡眠状况。**结果:**观察组术后俯卧位时额部皮肤红痛、眼球压迫痛、颈肩疼痛以及鼻部通气障碍等不适症状的评分等级均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者术后俯卧位时间和俯卧位睡眠时间均长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**视网膜脱离患者术后使用自制俯卧位趴枕不仅有效改善患者俯卧位的舒适度,并能提高患者术后的依从性,同时也增加了患者的睡眠时间,进而提高了患者术后生活质量,对患者术后病情的康复具有积极作用。

**【关键词】**自制俯卧位趴枕;视网膜脱离;俯卧位

**【中图分类号】**R 473.77 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.04.028

## Application of self-made prone pillow in patients with retinal detachment after surgery

XU Jin, XU Yanqun, WANG Chunhong, DU Changhong, LIU Yinping

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the application effect of self-hands-on prone pillow in patients with retinal detachment following surgery. **Methods:** Sixty patients (60 eyes) with retinal detachment undergoing vitrectomy combined with gas injection or silicone oil filling were prospectively enrolled, and randomly divided into observational group and control group ( $n=30$  for each group). Self-made prone pillow was applied to patients in observational group, and the conventional O-shaped prone pillow was used for those in control group. Patients in the two groups were observed regarding the pain degree associated with the pillow, compliance and sleep status. **Results:** The incidence of discomfort symptoms, including red skin and pain at the forehead, pain of the eyeball from pressure, neck and shoulder pain and nasal ventilation obstacle, was significantly lower in the observational group than in the control group ( $P<0.05$ ). Patients in the observational group had better tolerance to prone position and longer sleeping time than those in the control group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Self-made prone pillow can not only effectively improve the comfort of the patient's prone position, but also make better postoperative compliance and increase the sleeping time, thereby improving the patient's quality of life. Therefore, the self-hands-on prone pillow has a positive effect on the rehabilitation in patients with retinal detachment after surgery.

**【Key words】** self made prone pillow; retinal detachment; prone position

视网膜脱离(retinal detachment, RD)是眼科较为常见的眼病之一,其临床表现为视网膜感觉层和色素上皮层之间发生脱离<sup>[1]</sup>。依据其发病原因常分为孔源性视网膜脱离、牵拉性视网膜脱离和渗出性视网膜脱离三大类。视网膜脱离的治疗主要是通过手术封闭裂孔,将脱离的视网膜复位。临床上常

用的手术方法有巩膜外垫压术、巩膜环扎术,复杂病例需行玻璃体切割手术<sup>[2]</sup>。对于复杂视网膜脱离的患者行玻璃体切割手术时,术中常需向玻璃体腔内注入C3F8气体或者硅油才能将脱离的视网膜复位,为了提高患者手术成功率,减少并发症的发生率,术后常需要患者长时间保持面朝下低头趴的体

基金项目:皖南医学院质量工程项目(2018kfk06)

收稿日期:2021-02-17

作者简介:徐进(1971-),女,主管护师,(电话)13695671718,(电子信箱)xujin@yjsy.com;

刘银萍,女,主任医师,副教授,(电子信箱)liuy8888@163.com,通信作者。

位<sup>[3]</sup>;以往术后患者直接趴伏于常用的枕头或“O”型枕上,患者常有额部皮肤红痛、眼球压迫痛、颈肩疼痛和鼻部通气障碍等不适主诉,间接影响患者的手术治疗效果。基于以上情况我们对视网膜脱离术后患者应用自制俯卧位趴枕,经过观察发现其不仅符合手术后的护理要求,还能有效改善上述不适症状,对患者术后病情的康复具有积极作用。现将应用体会报道如下。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 收集2018年6月~2019年6月弋矶山医院眼科收治的60例60眼确诊为视网膜脱离且需行玻璃体切除联合注气或硅油填充术的患者,男性26例26眼,女性34例34眼,年龄40~76岁。根据术后使用不同趴枕分为对照组(“O”型枕组)30例30眼,男性13例13眼,女性17例17眼,年龄(57.53±9.00)岁;观察组(自制俯卧位趴枕组)30例30眼,男性13例13眼,女性17例17眼,年龄(55.07±9.72)岁。两组患者一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经过皖南医学院第一附属医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

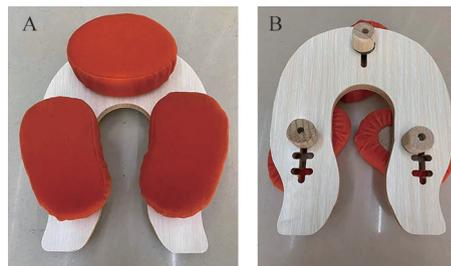
1.2.1 对照组 患者手术前均进行术前宣教,告知患者将要进行的手术方式,术前、术中和术后注意事项,以及术后如何配合护理人员进行术后护理。术毕安返病房后使用“O”型枕(见图1)放置于俯卧位时患者的面部下方,并根据护理人员的指导进行使用。

1.2.2 观察组 常规术前护理同对照组,患者术毕返回病房后指导其正确使用自制俯卧位趴枕(见图2),该枕由三个可回弹枕块成“品”字型分别放置于枕木上,其后用可调节螺帽固定,按照患者需求调整枕块位置以达到患者舒适的姿势。

1.3 观察指标 观察两组患者术后低头俯卧位后相关疼痛不适症状以及依从性和睡眠情况。其中疼痛程度采用视觉模拟评分法(visual analogue scale/score, VAS)<sup>[4]</sup>;用0~10共11个数字表示,0表示无痛,10代表最痛。



图1 “O”型枕”



A. 正面;B. 背面。

图2 自制俯卧位趴枕

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用独立样本 $t$ 检验;等级资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者术后疼痛程度和不适症状比较 观察组术后低头俯卧位时额部皮肤红痛、眼球压迫痛、颈肩疼痛以及鼻部通气障碍等不适症状的评分等级低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者术后疼痛程度和不适症状比较[ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	疼痛 评分	额部皮肤 红痛	眼球 压迫痛	颈肩 疼痛	鼻通气 障碍
观察组	30	0	15(50.00)	17(56.67)	14(46.67)	20(66.67)
	1~3		13(43.33)	10(33.33)	12(40.00)	9(30.00)
	4~6		2(6.67)	3(10.00)	4(13.33)	1(3.33)
	7~10		0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	30	0	4(13.33)	5(16.67)	3(10.00)	4(13.33)
	1~3		7(23.33)	5(16.67)	6(20.00)	3(10.00)
	4~6		12(40.00)	14(46.67)	13(43.33)	15(50.00)
	7~10		7(23.33)	6(20.00)	8(26.67)	8(26.67)
<i>Z</i>			4.454	4.359	4.534	5.372
<i>P</i>			0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者俯卧位时间和俯卧位睡眠时间比较 对照组有4例因无法坚持1个月以上俯卧位体位而放弃。观察组术后俯卧位时间和俯卧位睡眠时间均长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组患者俯卧位及俯卧位睡眠时间比较( $\bar{x} \pm s, h$ )

组别	<i>n</i>	俯卧位时间		俯卧位睡眠时间	
		每次	每天	每次	每天
观察组	30	3.76±1.12	13.43±3.06	3.87±1.02	7.83±1.45
对照组	26	1.22±0.54	6.10±1.14	1.52±0.27	4.36±0.72
<i>t</i>		10.542	11.529	11.394	11.068
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

### 3 讨论

视网膜脱离且进行玻璃体切割联合硅油填充或注气术的患者,术后均需保持低头卧位,利用硅油和气体浮于水上的原理让其顶住脱离处的视网膜,增加手术成功率并减少复发率<sup>[5]</sup>。既往患者术后使用“O”型枕后,由于长时间将颜面部卧于“O”型枕上,常伴有额部皮肤红痛、眼球压迫痛、颈肩疼痛和鼻部通气障碍等不适症状,降低了患者俯卧位的依从性<sup>[6]</sup>,无法使玻璃体腔内的气体或者硅油起到很好地顶压视网膜的作用,影响患者术后视网膜的复位和恢复,不仅降低了手术成功率,同时也增加了术后复发率。这就需要在术后护理方面进行优化改进,如何使患者能长时间舒适地保持头低俯卧体位,是解决上述问题的关键。

本研究结果显示,应用自制俯卧位趴枕患者额部皮肤红痛、眼球压迫痛、颈肩疼痛和鼻部通气障碍等不适症状较使用“O”型枕患者缓解,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );自制俯卧位趴枕患者使用趴枕的依从性及休息睡觉状况也得到改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明自制俯卧位趴枕有助于患者保持正确地执行被动头低的俯卧体位,使长时间保持俯卧体位时更加舒适,避免因不适的被动体位给患者造成不适症状,同时也不会因不适随意改变位置而影响手术效果,对眼科视网膜玻璃体手术患者的术后恢复起到了非常积极和至关重要的作用。

为了提高患者术后的低头俯卧体位的舒适度和依从性等临床护理问题,在术后给予患者使用自制俯卧位趴枕,该枕由三个可调节回弹枕块组成,并能根据不同患者的需求来调整各个枕块的位置,从而使患者获得最佳舒适状态。该枕不仅可以患者的眼、口、鼻部位悬空避免受挤压,同时也能随时更换消毒,避免因污染导致交叉感染。国内其他医院护理人员为了缓解视网膜脱离术后患者额面部不适症

状,在临床上使用了改良可充气的气垫圈、马蹄形俯卧枕和U形枕等<sup>[4,7-8]</sup>。以上术后护理枕具虽然较以往有了很大改良,但是在设计上还存在一些不足。如患者常规俯卧位于病床时,其额面枕于上述充气枕,长时间后患者会出现额部皮肤红痛、眼球压迫痛、颈肩疼痛和鼻部通气障碍等不适症状,更有甚者会导致睡眠质量的下降,进而影响术后恢复。

总之,视网膜脱离患者术后使用自制俯卧位趴枕不仅有效改善患者俯卧位的舒适度,还能提高患者术后对俯卧位的依从性,同时也增加了患者的睡眠时间,进而提高了患者术后生活质量,对患者术后病情的康复具有积极作用,值得临床推广应用。

### 【参考文献】

- [1] 黄小花,谢美华.眼科术后俯卧位患者非手术眼压升高的临床分析及护理对策[J].辽宁医学院学报,2015(5):98-100.
- [2] 周晓宇,计江东,刘庆淮.玻璃体切除联合空气填充治疗孔源性视网膜脱离的疗效观察[J].临床眼科杂志,2020,28(6):505-508.
- [3] 陈美爱,杜建云,龙田仪.玻璃体切割联合硅油填充治疗孔源性视网膜脱离患者围手术期的护理干预分析[J].黑龙江中医药,2020,49(4):252-253.
- [4] 李萍,周素丹,孙珠珠,等.颈椎牵引器和马蹄型俯卧枕头在视网膜脱离患者术后护理中的应用[J].中国现代医生,2015,53(9):140-142,146.
- [5] 王艳.27G玻璃体切割联合硅油填充术治疗复杂性视网膜脱离病人的护理[J].护理研究,2020,34(4):727-729.
- [6] 刘琼,罗海燕.视网膜脱离术后取面向下体位引起肩颈腰部不适的护理干预研究进展[J].全科护理,2018,16(10):1179-1181.
- [7] 周媛婷,袁建燕,胡燕.改良U形枕在玻璃体切除联合眼内注气或硅油填充术后的应用[J].护士进修杂志,2006,21(3):233-234.
- [8] 李小雪,何娜,陈凌,等.自制U型枕对玻璃体切除联合硅油植入术后被动体位的护理效果[J].西部医学,2017,29(5):713-716,720.

## 投稿须知

1 本刊为综合性医学期刊,主要反映科研、教学、医疗新成果和新经验,促进院内外学术交流。辟有基础医学、临床医学、法医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、预防医学、护理学、短篇报道等栏目,欢迎院内外作者投稿。凡属国家级科研资助项目或获奖成果论文,经审稿通过将优先发表。

2 本刊已入编《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中国期刊网》、“万方数据数字化期刊群”、《中国生物医学文献数据库》(SinoMed)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等,在第四届《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2015-2016)》中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A<sup>-</sup>)”。稿件一经录用,将同时被收录,如作者不同意收录,请予声明。文稿的著作权,除《著作权法》另有规定外,属于作者,文责自负。

### 3 来稿要求

3.1 文稿应具科学性、逻辑性,立意新颖,并有理论和实践意义。要求主题明确、病例真实、数据可靠、文句简练。

3.2 作者署名单行排序,应以主要参加工作并对本文有答辩能力者为限,协作人员可书写“致谢”列于文末。正文首页左下角列出作者单位、邮政编码、作者简介(通信作者亦请标明),有基金资助者请注明基金名称及编号,并附相应的批文复印件。

3.3 正文前请列出关键词3~5个,应有200字左右的中、英文摘要。中文摘要和关键词置于作者署名之后正文之前;英文题名、作者姓名(汉语拼音)和单位、摘要及关键词置中文摘要之后。中、英文摘要均采用结构式,即①目的(Objective):需与正文前言相一致,与结论相呼应。②方法(Methods):需包括文中所使用的主要方法的名称、病例(动物)数和必要的分组情况。③结果(Results):与研究结论相关的主要结果及数据、统计学意义均应列出,并与文内核实无误。④结论(Conclusion):需与研究目的相呼应。

3.4 文题应简明确切,一般不超过20字。英文题名与中文题名含义一致,一般不超过10个实词,首字母大写,其余均小写。文内标题力求简短,以15字为限,标题后不用标点符号。

3.5 正文的专业术语,应使用全国科学技术名词审定委员会公布的各学科名词(www.termonline.cn),且应全篇统一。统计学处理须写明假设检验的方法并列出具体的统计量数值,统计学符号应按GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写(如 $t$ 值、 $F$ 值、 $\chi^2$ 值等)。文内所有英文字母(包括其他语种)的大小写、缩略词的上下角标,均应标注清楚。

3.6 图、表应有序号和中文标题,标题原则上不超过15字。表格采用三线式;所有图片均以图像文件格式单独作为附件发送,组织病理图片、免疫荧光染色图、免疫组化图片、电子显微镜图片应在左下方附注标尺。图的位置应在正文中标出,并注明图序号、图题和图注。

3.7 文末应列出10篇以上公开发行的参考文献,近3~5年内国内外文献不少于50%。正文引用的文献按文中首次出现的先后次序在引用处用方括号注角码[]标于右上角。参考文献按《信息与文献参考文献著录规则》GB/T 7714-2015中规定的“顺序编码”标注法著录,外文文献作者姓名全大写。

3.8 来稿请登录<http://xuebao.wnmc.edu.cn>进行在线投稿。需写明详细地址、邮政编码、电话和电子信箱。

3.9 文稿请自留底稿,如3个月后未接到修稿通知,可自行处理。

电话:0553-3932553 电子信箱:wnyxyxb@vip.163.com

通信地址: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) 邮编:241002