

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 40 No. 6 2021

- Effects of simvastatin on osteoporosis with bone defect healing in rats induced by sodium valproate LI Yang, ZHANG Ruotian, LIU Hedong, *et al* (511)
- MiR-429 reduces inflammation of IgA nephropathy by targeting TWEAK ... LIU Yirong, FENG Ping, HUANG Zhenxing, *et al* (515)
- Effect of 27-CAUA from the leaves of *Ilex Latifolia* on the proliferation of human breast cancer cell MDA-MB-468 ZANG Li, WANG Hongting, WANG Cunqin (519)
- Characteristic variation of lysosome-related organelles in hepatocellular carcinoma observed by transmission electron microscope ZHANG Xiao, LIU Jiongjiang, SU Yilin, *et al* (523)
- Role of miR-212-5p associated ceRNA regulatory network in macrophage polarization BI Runlei, LI Xueqin, LÜ Kun (527)
- Observation on the early curative outcome of extreme lateral lumbar disc herniation treated by total endoscopic lumbar discectomy ZHAO Quanlai, HOU Kumpeng, WU Zhongxuan, *et al* (531)
- Serum vitamin D level and its clinical implications in adult patients of latent autoimmune diabetes KANG Xuan, ZHOU Yu, LI Jun, *et al* (535)
- Evaluation of chemotherapy efficiency and safety of unresectable pancreatic cancer based on three-dimensional visualization technology XI Shihang, WANG Xiaoming, WANG Guannan, *et al* (539)
- Prognostic value of lymphocyte subsets in patients with septic shock WANG Zhonghan, LU Weihua, XIA Yan, *et al* (543)
- Shirodar rescue cervical cerclage: Application and outcomes in twin pregnancy YANG Huimin, XU Hui, SUN Qing (546)
- Clinical outcomes of laparoscopic common bile duct exploration in patients of choledocholithiasis with mild and moderate acute cholangitis YU Yuanlin, ZHANG Weidong, BAO Shenghua, *et al* (550)
- Clinical evaluation on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for stage III C-IV ovarian cancer QU Siyu, ZHU Chong, GUO Yaosheng, *et al* (553)
- Correlation analysis of the pathology and prognosis of chronic *Schistosoma japonicum* enteropathy complicated with rectal cancer GE Jiankang, ZHOU Wei, LIU Xin, *et al* (557)
- Gastric neuroendocrine cancer: Analysis on the clinicopathological features and prognostic factors in 41 cases CAI Juan, ZHANG Zhengxiang, LIANG Linhu, *et al* (560)
- Outcomes and safety analysis of bilateral uterine artery infusion chemoembolization in locally advanced cervical cancer DING Wenjie, LI Ranran, WEN Xianping, *et al* (564)
- Analysis on the factors affecting relapse of papillary thyroid microcarcinoma in elderly patients NIU Zhengxuan, ZHOU Daxin, QI Lei, *et al* (567)
- Expression and clinical significance of nm23-H1, integrin $\alpha 3$ and $\beta 1$ in endometriosis GU Wenjie, LIAN Likai, DUAN Renjie, *et al* (570)
- Polymyalgia rheumatica: Clinical features and misdiagnosis JIA Lanlan, WANG Xiaowan, ZHANG Ruijun, *et al* (573)
- Value of CT image features and radiomics in the differentiation of pulmonary lymphoma and organized pneumonia XIE Hongwan, YU Yongmei, GE Yaqiong, *et al* (578)
- Imaging features of plaque at middle cerebral artery and clinical diagnostic value TIAN Yulong, WEI Jianlin, HOU Qiuyang, *et al* (582)
- Analysis on the factors affecting occurrence of stroke patients with hypertension and hyperlipidemia FEI Shizao, PAN Na, JIANG Minmin, *et al* (586)
- Mediating effect of physical exercise on improving the loneliness and overall self-esteem in the elderly TIAN Changqin, WANG Deguo, DING Lingling, *et al* (589)
- Effects of positive psychological intervention plus oral motor training on swallowing function, nutrition and emotional status in patients with acute stroke ZHU Yujuan, HUANG Xianjun, ZHANG Wei, *et al* (592)
- Application of simulation-based curriculum to residents undergoing standardized clinical training program in obstetrics and gynecology LI Qin, ZHANG Ying, LUO Yonghong, *et al* (596)
- Application of seminar plus SPOC in practical teaching of Health Statistics for undergraduates majoring in preventive medicine CHANG Weiwei, FANG Zhengmei, ZHU Lijun, *et al* (599)
- Effect of solution focused approach on self-burden, coping style and quality of life in bladder cancer patients after surgery LI Yunyan, GAO Junping, SHUANG Weibing (603)
- Application of auto-heparin pump to venous infusion of iron sucrose in patients undergoing maintenance hemodialysis LIAO Maolei, XU Yan, LIU Jun, *et al* (607)
- Outcomes of comprehensive nursing intervention in perioperative care of glaucoma patients with cataract XU Jin, ZHU Wenjun, TENG Xiaojun (610)

目 次

基础医学

辛伐他汀对丙戊酸钠干预下骨质疏松伴骨缺损愈合的影响	李 杨	张若天	刘合栋等(511)
miR-429 通过靶向 TWEAK 减轻 IgA 肾病炎症反应	刘谊蓉	冯 平	黄振兴等(515)
大叶冬青叶中 27-CAUA 对人乳腺癌 MDA-MB-468 细胞增殖的影响	臧 莉	王宏婷	王存琴 (519)
透射电子显微镜观察肝细胞性肝癌中溶酶体相关细胞器变化的特征	章 泉	刘炯炯	苏义林等(523)
miR-212-5p 相关 ceRNA 调控网络在巨噬细胞极化中的作用	毕润磊	李雪琴	吕 坤 (527)

临床医学

全脊柱内镜下治疗极外侧型腰椎间盘突出症的早期疗效观察	赵泉来	侯坤鹏	吴仲宣等(531)
成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者血清维生素 D 水平及其临床意义	康 璇	周 宇	李 俊等(535)
基于三维可视化技术评估的不可切除的胰腺癌的化疗疗效及安全性评价	奚士航	王小明	王冠男等(539)
淋巴细胞亚群预测脓毒性休克患者预后的价值	王忠涵	鲁卫华	夏 炎等(543)
紧急宫颈环扎术 Shirodar 术式在双胎妊娠中的应用及妊娠结局分析	杨慧敏	许 慧	孙 青 (546)
腹腔镜胆总管探查术治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎的临床疗效	俞远林	张卫东	鲍胜华等(550)
新辅助化疗在 III C ~ IV 期卵巢癌治疗中的临床疗效评估	瞿思昱	诸 充	郭耀省等(553)
慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌的病理及预后相关性分析	葛健康	周 维	刘 欣等(557)
41 例胃神经内分泌癌临床病理特征及预后分析	蔡 娟	张正祥	梁林虎等(560)
双侧子宫动脉灌注化疗在局部晚期宫颈癌治疗中的价值及安全性分析	丁文洁	李苒苒	闻先萍等(564)
老年甲状腺乳头状微小癌手术复发影响因素分析	牛正宣	周大新	戚 磊等(567)
nm23-H1 与整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 在子宫内膜异位症中的表达及其临床意义	顾雯洁	连立凯	段仁杰等(570)
风湿性多肌痛的临床特点及误诊分析	贾兰兰	汪筱莞	张芮君等(573)

影像医学

CT 影像特征及影像组学在肺淋巴瘤与机化性肺炎鉴别中的应用	谢红湾	俞咏梅	葛亚琼等(578)
大脑中动脉斑块的影像特征及临床应用价值	田玉龙	魏建林	侯秋阳等(582)

预防医学

高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的影响因素分析	费世早	潘 娜	江敏敏等(586)
-------------------------------	-----	-----	-----------

心理学

体育锻炼与老年人整体自尊的关系:基于孤独感的中介作用	田昌琴	王德国	丁伶灵等(589)
----------------------------------	-----	-----	-----------

积极心理干预联合口腔运动训练对急性脑卒中患者吞咽功能、营养及情绪状况的影响

..... 朱玉娟 黄显军 张 伟等(592)

医学教育研究

情景模拟教学在妇产科住院医师规范化培训实践教学中的应用 ... 李 琴 张 莹 罗永红等(596)

Seminar 联合 SPOC 教学法在《卫生统计学》实践教学中的应用 常微微 方正美 朱丽君等(599)

护理学

聚焦解决模式对膀胱癌术后患者自我负担、应对方式及生活质量的影响

..... 李云雁 高俊平 双卫兵 (603)

血透机自带肝素泵在静脉泵注蔗糖铁中的应用 廖茂蕾 许 燕 刘 俊等(607)

综合护理干预在青光眼合并白内障患者围手术期的应用效果 徐 进 朱文君 滕晓菊 (610)

[期刊基本参数] CN34—1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2021-12

本期执行编委 郑兰荣 杭荣华 储照虎

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

Journal of Wannan Medical College

(双月刊 1974 年创刊)

Bimonthly(Founded in 1974)

第 40 卷 第 6 期(总 197 期)

2021 , Vol. 40 , No. 6 (Sum No. 197)

2021 年 12 月出版

Dec 2021

主管单位 安徽省教育厅

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

主办单位 皖南医学院

Sponsor Wannan Medical College

主 编 廖圣宝

Editor in Chief LIAO Shengbao

编辑出版 皖南医学院学报编辑部

Editing and Publishing Editorial Board of Journal of Wannan Medical

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号 241002)

College (22 West Wenchang Road, Wuhu

电话:0553-3932553

241002, Anhui China)

印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司

Tel:86-553-3932553

发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分公司

Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

(邮发代号:26-235)

Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd

(License code:26-235)

责任编辑 聂 勇

Executive Editor NIE Yong

辛伐他汀对丙戊酸钠干预下骨质疏松伴骨缺损愈合的影响

李 杨,张若天,刘合栋,任茂贤,杨 民

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 创伤骨科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨辛伐他汀(SIM)对丙戊酸钠(SVP)干预下骨质疏松大鼠的股骨骨缺损愈合的影响。**方法:**SPF级健康雌性SD大鼠40只,行双侧去卵巢手术(OVX)。随后在剩余大鼠双侧股骨干骺端建立直径2.5 mm的圆形骨缺损并将其随机分为3组,OVX组,SVP组,SVP+SIM组。所有大鼠在药物干预8周后行安乐死,收集股骨分别行Micro-CT扫描、骨应力学测试及骨组织切片染色分析。**结果:**SVP组与OVX组相比,大鼠股骨骨密度以及骨应力强度降低,股骨骨缺损延迟愈合,骨组织OCN、Col I表达下降;SVP+SIM组与SVP组相比骨组织的强度更高,股骨骨缺损恢复效果更佳,且OCN、Col I水平提高。**结论:**SVP治疗后的大鼠股骨骨密度以及骨应力强度降低,股骨骨缺损延迟愈合;而SIM的治疗可有效逆转SVP对骨质的负面效应,增强各组大鼠的骨密度及骨骼强度,促进大鼠股骨骨缺损愈合。

【关键词】抗癫痫药物;辛伐他汀;丙戊酸钠;骨质疏松;去卵巢大鼠

【中图分类号】R 591.1;R-332;R 965 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.001

Effects of simvastatin on osteoporosis with bone defect healing in rats induced by sodium valproate

Li Yang, ZHANG Ruotian, LIU Hedong, REN Maoxian, YANG Min

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

【Abstract】Objective: To observe the effect of simvastatin (SIM) on osteoporosis with defect healing of bone in rat models treated by sodium valproate (SVP). **Methods:** Forty healthy female SD rats (SPF grade) were used to develop the animal models by bilateral ovariectomy (OVX). Round bone defects measuring 2.5 mm in diameter were created at the epiphysis of bilateral femora. Then the experimental rats were divided into OVX group, SVP group and SVP plus SIM group. All rats were euthanized at week 8 after treatment. Distal femurs were harvested, and undergone scanning by Micro-CT, biomechanical test and histological analyses. **Results:** Decreased density of the femurs and bone tissue strength, delayed healing of the bone defects and down-regulated OCN and Col I levels were seen in SVP group compared to OVX group. Rats in SVP+SIM group had higher bone tissue strength, better reversed femoral bone defects and improved OCN and Col I expression than those in SVP group. **Conclusion:** Treatment with sodium valproate may lead to decreased bone mineral density and bone strength as well as delayed healing of bone defects in rats, whereas simvastatin can effectively counteract the negative effect of bone defect from SVP therapy, and improve the osteogenesis as well as the healing of the bone defects.

【Key words】 antiepileptic drugs; simvastatin; sodium valproate; osteoporosis; ovariectomized rats

癫痫以及长期服用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)可能引发继发性骨质疏松症和骨折^[1]。据相关研究报道,超过50%的癫痫患者患有骨骼疾病,包括骨量的减少、骨软化、骨质疏松以及骨质疏松性的骨折和骨缺损^[2-3]。对于癫痫患者而言,AEDs的长期治疗是其首选的治疗方法,但长期摄入AEDs可能会加剧骨密度(bone mineral density, BMD)下降,加速异常的骨转换,促进骨质的流失^[4-6]。由于癫痫及长期药物治疗可能引起的骨骼

疾病,AEDs对骨代谢的不良影响引起了研究人员越来越多的关注。

人体内的骨重塑是一个持续不断的骨再生过程,成骨细胞促进新骨不断产生,破骨细胞介导老旧骨持续吸收^[7]。由于绝经后卵巢功能的减退,女性更易引起骨质流失、骨质脆性增加而造成骨折以及骨折的延迟愈合^[8]。经典的抗癫痫药物丙戊酸钠(sodium valproate, SVP)临床上常用于治疗癫痫的部分及全身性发作^[9]。长期使用SVP可能增加骨

基金项目:国家自然科学基金项目(81341054,81171732);皖南医学院人才引进基金(YR201917);弋矶山医院攀峰计划(PF2019005)

收稿日期:2021-03-02

作者简介:李 杨(1994-),男,2018级硕士研究生,(电话)17605148188,(电子信箱)1210161489@qq.com;

杨 民,男,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)pkuyang@hotmail.com,通信作者。

丢失的风险,对骨生长和代谢可能有着不良影响^[10],但目前并未有研究表明 SVP 治疗是否会导致骨折或影响骨折骨缺损的愈合。

近年来有报道显示他汀类药物有利于骨的再生^[11]。亲脂性的他汀类药物如辛伐他汀(Simvastatin, SIM)可以诱导成骨生长发育,并且可以有效预防成骨细胞凋亡^[12]。然而, SIM 治疗骨质疏松症的有效性一直存有争议,并且 SIM 在骨修复中的作用尚未清楚。本课题组利用在 SVP 治疗下的大鼠动物模型来评估 SIM 能否有效改善骨质疏松症和修复骨缺损。

1 材料与方法

1.1 实验材料 医用慢速直流电钻(ERBRIGH-INSTRUMENTE, 德国); Micro-CT (Scanco Medical, 瑞士); 生物力学实验机(MTS-858, 德国); 多功能显微镜(OLYMPUS BX51, 瑞士); SVP (MCE, HY-10585A, 美国); SIM (APExBIO, No. A8522, 美国); 苏木精伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色试剂盒(博士德, 中国); 免疫荧光试剂盒(博士德, 中国); 兔抗 Osteocalcin 抗体(Affinity, DF12303, 中国)。

1.2 实验方法

1.2.1 去卵巢术和骨缺损术及药物干预 35 只 SD 大鼠行双侧去卵巢手术(Ovariectomy, OVX), 5 只作假手术(Sham)。经大鼠肋弓与脊柱的交点处皮肤作约 1.5 cm 直线的双边腰背部切口进入腹腔, 钝性分离皮下组织, 显露白色脂肪组织, 其内包含红褐色桑葚状组织为卵巢组织, 于卵巢输卵管交界处用缝线处理并完整取下双侧的卵巢组织。所有 Sham 组大鼠进行同样操作但并不去除双侧卵巢而是等量脂肪组织。3 个月 after 处死 5 只 OVX 大鼠及 Sham 组大鼠验证骨质疏松模型; 随后, 对剩余大鼠进行双侧股骨圆形骨缺损手术: 在大鼠股骨作约 1.5 cm 的手术切口, 使用医用电钻在股骨远端断板处钻一直径约 2.5 mm 的圆形骨缺损。手术后抗感染治疗 3 d(肌注青霉素, 200 000 UI/mL, 1 mL/kg)。随后将大鼠随机分为 3 组: OVX 组($n = 10$, 给予等体积氯化钠溶液), SVP 治疗组 [$n = 10$, SVP, 300 mg/(kg · d)], SVP+SIM 治疗组 [$n = 10$, SIM, 25 mg/(kg · d)]。术后第 1 天开始, 各组大鼠接受相应灌胃治疗。所有药物均口服 8 周。15 d 检测 1 次大鼠的质量, 并随之调整各组大鼠灌胃药物的剂量。

1.2.2 Micro-CT 扫描分析 使用 Micro-CT 100 (Scanco Medical AG, 瑞士) 对所获动物组织进行扫描。扫描结束后, 采用 3-matic Medical 20.0 以 Feld-

kamp 运算对图像进行三维重建。重建成功后, 选择股骨骨缺损中心 3 mm 区域内作为感兴趣区域并根据扫描结果评估感兴趣区域内骨体积分数(bone volume per total volume, BV/TV), 骨小梁厚度(bone trabecular thickness, Tb. Th), 骨小梁数目(trabecular number, Tb. N), 骨小梁分离度(trabecular spacing, Tb. Sp), 连接密度(connective density, Conn. D) 以及 BMD。

1.2.3 骨应力学测试 Micro-CT 扫描结束后将样本置于生物力学实验机(MTS-858 型, 德国)上, 进行三点弯曲试验检测样本生物力学性能, 同时计算机记录载荷-位移曲线, 从载荷-变形曲线内计算极限载荷(N)。

1.2.4 骨组织切片染色分析 大鼠股骨经脱钙处理后制成石蜡切片, 根据 HE 染色试剂盒及免疫荧光染色试剂盒相关操作说明对骨切片标本进行染色分析, 显微镜拍照保留结果, 并用医学图像处理软件(BI-2000, 成都, 中国)半定量分析结果。

1.3 统计学分析 所有数据经 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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, 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 骨质疏松模型的成功建立 卵巢切除术 3 个月 after, 经 Micro-CT 扫描分析显示, OVX 组大鼠股骨骨密度(0.396 ± 0.018) mg/cm³ 低于 Sham 组大鼠(0.793 ± 0.022) mg/cm³, 差异有统计学意义($t = 31.230, P = 0.000$), 提示骨质疏松模型造模成功。

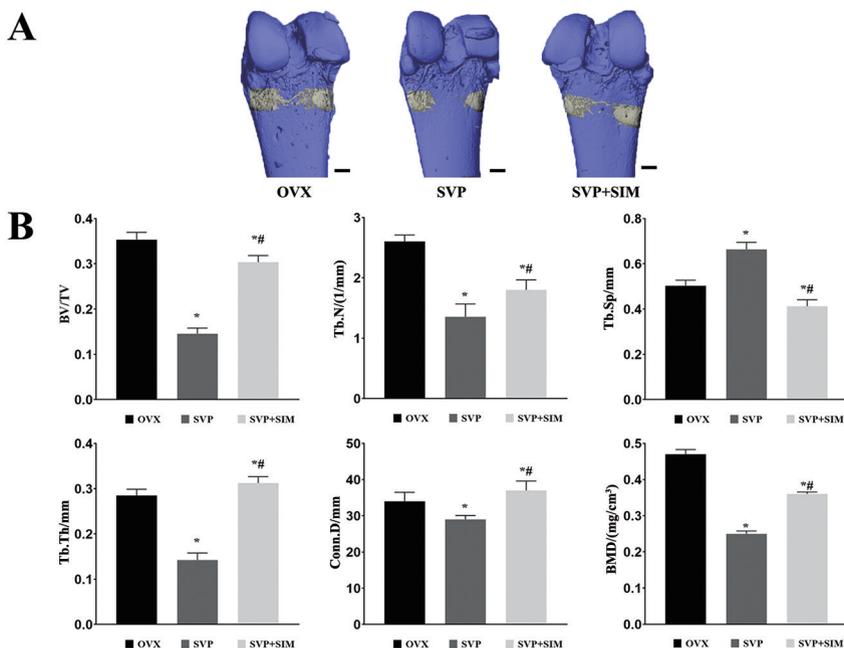
2.2 Micro-CT 分析结果 股骨三维重建见图 1。Micro-CT 骨微观参数定量分析结果提示, SVP 组与 OVX 组相比, BMD、BV/TV、Tb. Th、Tb. N 和 Conn. D 减低, Tb. Sp 增高($P < 0.05$); 而 SVP+SIM 组与 SVP 组相比, BMD、BV/TV、Tb. Th、Tb. N 和 Conn. D 水平上调, Tb. Sp 下降($P < 0.05$)。

2.3 骨生物力学实验结果 骨生物力学性能结果如图 2 所示。SVP 组与 OVX 组相比, 骨极限载荷量减低($P < 0.05$); 而 SVP+SIM 组与 SVP 组相比, 骨极限载荷量增高($P < 0.05$)。

2.4 骨组织切片染色结果 大鼠股骨脱钙切片骨缺损处的 HE 染色图像及免疫荧光染色结果如图 3 所示。SVP 组与 OVX 组相比, 新骨更少, 骨小梁更疏松; 而 SVP+SIM 组的新生骨量较为增加, 骨缺损区域骨小梁更为致密。免疫荧光定量分析结果显

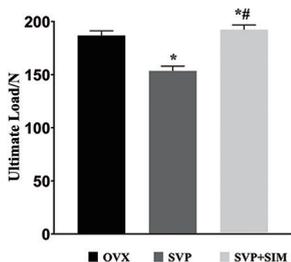
示,SVP 组较 OVX 组相比,缺损区域 OCN、Col I 表达下降($P<0.05$);SVP+SIM 组与 SVP 组相比,缺损

区域 OCN、Col I 水平提高($P<0.05$)。



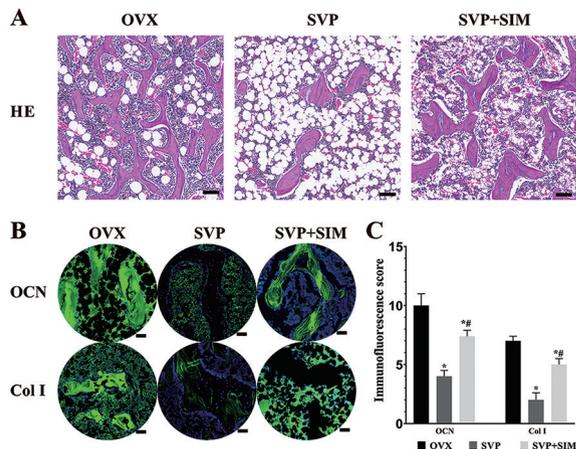
A. 股骨 CT 三维重建(黑色标尺为 2 mm);B. 骨微观参数(* $P<0.05$ vs. OVX, # $P<0.05$ vs. SVP)。

图 1 Micro-CT 三维重建及骨微观参数分析



* $P<0.05$ vs. OVX, # $P<0.05$ vs. SVP。

图 2 股骨极限载荷量



A. 骨缺损区域 HE 染色(黑色标尺为 200 μm , $\times 10$);B. 骨缺损区域免疫荧光染色,蓝色为细胞核,胞浆呈荧光绿为阳性信号(黑色标尺为 200 μm , $\times 10$);C. 免疫荧光染色结果半定量分析(* $P<0.05$ vs. OVX, # $P<0.05$ vs. SVP)。

图 3 骨组织切片染色分析

3 讨论

骨骼的强度与骨量和骨质量有关。本实验中,所有接受 SVP 治疗 8 周后的大鼠与 OVX 组相比,双侧股骨干骺端的骨密度有所减低,骨小梁微结构参数 BV/TV、Tb. N、Tb. Th 和 Conn. D 下降,Tb. Sp 增加。同时,股骨的极限荷载减小。本研究结果与一项临床前研究的结果相似,该研究表明雌性 Wistar 大鼠在服用 SVP 治疗 3 个月后股骨骨密度下降,总骨矿物质含量降低^[13]。Rahimdel 等的研究表明,在经过长达 2 年多的丙戊酸(valproate, VPA)治疗后,癫痫患儿的整体身材更小,新骨形成和骨量均有所减少^[14]。然而, Kim 等则发现在 SVP 治疗超过 6 个月后的成人的骨密度并没有显著的变化^[15]。在本课题组以及和先前结果类似的研究中,延长丙戊酸的治疗时间似乎是能够促进骨密度减少的原因之一。此外,本研究揭示了 SVP 可能会进一步延缓骨缺损修复,降低骨的再生能力。

作为一种具有生物活性的组织,骨在生物体内进行着不断地重建。旧骨被吸收,同时新骨又不断形成,从而能够保持骨骼的动态平衡。骨重建依赖于成骨细胞和破骨细胞,两者的平衡对促进骨重建、稳定骨代谢起着至关重要的作用。本研究显示, SVP 治疗后的大鼠骨损伤的恢复速度比 OVX 组慢。骨切片染色结果显示, SVP 治疗后大鼠的胶原纤维减少,新生骨减少。此外, SVP 治疗后的大鼠 OCN、

Col I 水平降低,提示 SVP 或可通过抑制骨形成来促进骨质疏松的作用。

SIM 作为临床上常用的一种降脂药物,在过去的 20 年里被发现对骨组织代谢起着有益的作用。虽然许多研究评估了 SIM 对骨再生的促进作用,但在先前的研究中也仍然出现了一些有争议的结果。此外,SIM 在骨缺损修复和改善抗癫痫药物诱导的骨丢失中的作用尚未有研究确定。在本研究中,所有接受了 SIM 治疗后的动物,股骨干骺端骨密度、骨的强度均得到了明显的改善,股骨骨缺损处产生了更多的新生骨。同时,免疫组化染色分析结果表明,SIM 可以通过促进骨形成、减少骨吸收来改善 SVP 治疗后所致的骨质丢失。

由于卵巢功能下降、雌激素供应减低,绝经后的妇女会更容易造成骨质的流失,从而更易诱发骨质疏松性骨折、骨折的延迟愈合以及其他相关骨骼疾病。本研究结果表明绝经后的女性在接受 SVP 治疗后可能更易受到骨骼疾病的困扰,而 SIM 疗法对伴有 SVP 相关骨质疏松及骨缺损的绝经后妇女也同样有着一定程度的改善效果。这是目前首次针对 SIM 和 SVP 在雌性 SD 大鼠股骨骨缺损修复的影响的研究。虽然未对研究结果的进一步分子机制进行探讨,但我们希望本次研究能够对临床工作以及未来的相关基础研究有着借鉴及指导意义。

【参考文献】

- [1] VERROTTI A, COPPOLA G, PARISI P, *et al.* Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(1):1-10.
- [2] DIEMAR SS, SEJLING AS, EIKEN P, *et al.* Hyponatremia and metabolic bone disease in patients with epilepsy: a cross-sectional study [J]. *Bone*, 2019, 123:67-75.
- [3] COPPOLA G, FORTUNATO D, AURICCHIO G, *et al.* Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(9):2140-2146.
- [4] PATICHEEP S, CHOTIPANICH C, KHUSIWILAI K, *et al.* Antiepileptic drugs and bone health in thai children with epilepsy [J]. *J*

- Med Assoc Thai*, 2015, 98(6):535-541.
- [5] VESTERGAARD P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy [J]. *Paediatr Drugs*, 2015, 17(2):141-150.
- [6] PARK YA, SUBASINGHE AK, AHMAD BS, *et al.* Associations between serum sodium concentration and bone health measures in individuals who use antiepileptic drugs: a pilot study [J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(3):364-372.
- [7] TANAKA Y, NAKAYAMADA S, OKADA Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(3):325-328.
- [8] DHAON P, DAS SK, SRIVASTAVA R, *et al.* Osteoporosis in postmenopausal females with primary knee osteoarthritis in a vitamin D deficient population [J]. *J Assoc Physicians India*, 2017, 65(11):26-29.
- [9] MONTI B, POLAZZI E, CONTESTABILE A. Biochemical, molecular and epigenetic mechanisms of valproic acid neuroprotection [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2009, 2(1):95-109.
- [10] KINI U, ADAB N, VINTEN J, *et al.* Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91(2):90-95.
- [11] MORASCHINI V, DCF ALMEIDA, JA CALASANS-MAIA, *et al.* The ability of topical and systemic statins to increase osteogenesis around dental implants: a systematic review of histomorphometric outcomes in animal studies [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 47(8):1070-1078.
- [12] ORYAN A, ALIDADIL S, MOSHIRI A, *et al.* Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions [J]. *J Orthop Surg Res*, 2014, 9(1):18.
- [13] LIN CM, FAN HC, CHAO TY, *et al.* Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children—a medical center experience [J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16:61.
- [14] RAHIMDEL A, DEHGHAN A, MOGHADAM MA, *et al.* Relationship between bone density and biochemical markers of bone among two groups taking carbamazepine and sodium valproate for epilepsy in comparison with healthy individuals in Yazd [J]. *Electron Physician*, 2016, 8(11):3257-3265.
- [15] KIM SH, LEE JW, CHOI KG, *et al.* A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy [J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(2):291-295.

miR-429 通过靶向 TWEAK 减轻 IgA 肾病炎症反应

刘谊蓉¹,冯平¹,黄振兴¹,李俊彬¹,蔡超²,罗文亮²

(1. 西宁市第一人民医院 肾内科,青海 西宁 810000;2. 青海大学医学院 中医系,青海 西宁 810016)

【摘要】目的:探讨 miR-429 是否通过靶向肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(TWEAK)减轻免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)肾病炎症反应。**方法:**采用 IgA-人肾小球系膜细胞(HMC)条件培养基培养 HK2 细胞,根据脂质体转染说明转染 miR-429 mimic 和阴性对照。采用 qRT-PCR 检测 miR-429、TWEAK、MCP-1、IL-6 和 RANTES mRNA 表达;ELISA 检测细胞 MCP-1、IL-6 和 RANTES 的浓度;双荧光素酶报告实验验证 miR-429 与 TWEAK 之间的靶向关系;Western blot 检测 TWEAK、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、I κ B α 、p-I κ B α 蛋白表达。**结果:**与对照培养基培养的 HK2 细胞相比,在 IgA-HMC 条件培养基培养的 HK2 细胞 miR-429 表达降低($P<0.05$),双荧光素酶报告实验证实 TWEAK 是 miR-429 的下游靶向调控分子;转染 miR-429 mimic 后 TWEAK、MCP-1、IL-6、RANTES mRNA 表达, MCP-1、IL-6、RANTES 含量及 TWEAK、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、I κ B α 、p-I κ B α 蛋白表达均降低($P<0.05$)。**结论:**miR-429 过表达可能通过阻止 TWEAK 介导的 NF- κ B 途径活化来减少 IgAN 中炎症细胞因子的释放,miR-429 可能是 IgAN 一种新的治疗靶点。

【关键词】IgA 肾病;miR-429;HK2 细胞;炎症反应

【中图分类号】R 692.31 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.002

MiR-429 reduces inflammation of IgA nephropathy by targeting TWEAK

LIU Yirong, FENG Ping, HUANG Zhenxing, LI Junbin, CAI Chao, LUO Wenliang

Department of Nephrology, Xining First People's Hospital, Xining 810000, China

【Abstract】Objective: To explore whether miR-429 can reduce the inflammatory response of IgA nephropathy by targeting TWEAK. **Methods:** HK2 cells were cultured with IgA-human mesangial cell(HMC) conditioned medium, and transfected with miR-429 mimic and negative control according to liposome transfection instructions. The expression of miR-429, TWEAK, MCP-1, IL-6 and RANTES mRNA was detected by qRT-PCR, and the concentration of MCP-1, IL-6 and RANTES was measured by ELISA. The targeting relationship between miR-429 and TWEAK was verified by double luciferase report experiment, and the protein expressions of TWEAK, NF- κ B p65, p-NF- κ B p65, I κ B α and p-I κ B α were detected by Western blot. **Results:** Compared with the HK2 cells cultured in the control medium, the expression of miR-429 in HK2 cells cultured in IgA-HMC conditioned medium was significantly lower than that in the control medium($P<0.05$). Double luciferase reporter assay confirmed that TWEAK was a downstream targeted regulatory molecule of miR-429, and the mRNA expression of TWEAK, MCP-1, IL-6, RANTES and the content of MCP-1, IL-6, RANTES and the protein expression of TWEAK, NF- κ B p65, p-NF- κ B p65, I κ B α and p-I κ B α were significantly decreased after miR-429 mimic transfection($P<0.05$). **Conclusion:** Overexpression of miR-429 may reduce the release of inflammatory cytokines in IgAN via blocking the activation of NF- κ B pathway mediated by TWEAK. The findings suggest that miR-429 may be a new therapeutic target for IgAN.

【Key words】 IgA nephropathy; miR-429; HK2 cells; Inflammatory reaction

免疫球蛋白 A 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是一种系膜增生性肾小球肾炎,是世界范围内最常见的肾小球疾病之一,具有较高的病死率和发病率^[1-2]。在亚洲和欧洲, IgAN 的发病率达到肾活检的 20%~40%, 大约 40% 的患者发展为终末期肾病^[3]。有证据表明肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因

子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)是 TNF 超家族细胞因子的一员, TWEAK 通过与其受体成纤维细胞生长因子诱导因子 14(fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14)结合来诱导信号转导^[4]。研究表明 TWEAK 参与了肾脏疾病的病理生理过程, TWEAK/Fn14 系统影响

基金项目:青海省卫生健康委员会科研基金项目(2020-wjzdx-125)

收稿日期:2021-02-05

作者简介:刘谊蓉(1975-),女,副主任医师,(电话)15297192566,(电子信箱)shengmingkx2020@163.com;

冯平,女,主任医师,(电子信箱)731087718@qq.com,通信作者。

IgAN 患者的新月体形成和蛋白尿^[5]。有报道一系列 miRNAs 在包括 IgAN 在内的肾脏疾病中起关键作用^[6]。IgAN 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)、尿液和肾内存在多种 miRNAs 的差异表达^[7]。然而,关于 miRNA 在 IgAN 发病和发展中的潜在机制尚不清楚。miR-429 是 miR-200 家族的成员之一,作为细胞中的一个调节分子,几乎参与了细胞的所有过程,其中包括细胞增殖及凋亡、上皮间质转化、肿瘤发生以及组织纤维化过程等^[8]。生物信息学分析 TWEAK 是 miR-429 的一个靶基因,但关于 miR-429 靶向 TWEAK 调节 IgAN 炎症反应的研究较少。因此,本研究探讨 miR-429 靶向 TWEAK 对 IgAN 炎症反应的抑制作用,为 IgAN 的治疗探索潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞培养及 IgA-HMC 条件培养基的制备

人肾小管近端上皮细胞株(HK2 细胞)购自中国典型培养物保藏中心, HK2 细胞在 DMEM/F12 [(HyClone, UK) + 10% FBS (Gibco, USA)] 培养液中, 37℃、5% CO₂ 的饱和湿度条件下培养。IgA-人肾小球系膜细胞(human mesangial cells, HMC)条件培养基的制备:从 IgAN 患者和健康对照者血清中分离纯化聚合 IgA (PIgA)。细胞用含 0.5% 胎牛血清和 PIgA(终浓度为 0.5 mg/mL)的培养液在 6 孔培养板(1×10⁶个/孔)中培养 48 h,收集培养后的条件培养基(IgA-HMC 培养基), -80℃ 冷冻保存。

1.2 细胞转染

用 IgA-HMC 培养基培养 HK2 细胞 24 h,根据 LipofectamineTM 2000 脂质体转染使用说明(Invitgen, USA)转染 miR-429 mimic 和阴性对照(上海吉玛),将细胞置于 37℃ 培养箱继续培养 48 h,收集细胞,用于后续实验。

1.3 RNA 提取及实时定量 PCR (qRT-PCR)

使用 TRIzol 试剂盒(Invitgen, USA)从不同组别细胞提取总 RNA,用逆转录酶法制备模板 cDNA。使用 Power SYBR qPCR 和 miRNA qRT-PCR 检测试剂盒在 qRT-PCR 检测系统中按照制造商的规程进行。采用 2^{-ΔΔCT} 分析相对表达水平。qRT-PCR 反应条件:95℃ 初始变性 10 min,随后 95℃ 变性 10 s,60℃ 退火 10 s,72℃ 延伸 10 s,45 个循环,记录 CT 值。

1.4 细胞因子检测

用 ELISA 试剂盒(上海茁彩),按厂家说明书测定 IgA-HMC 培养液中 HK2 细胞培养上清液中 MCP-1、IL-6 和 RANTES 的浓度。

1.5 荧光素酶报告试验

生物信息学软件预测 TWEAK 是 miR-429 的靶基因,故构建野生型及突变

型 TWEAK-3'非翻译区(3'UTR)的报告基因质粒,将报告基因质粒、pRL-TK 质粒、miR-429 mimic 及其阴性对照质粒转染入 293T 细胞中,48 h 后按照双荧光素酶检测说明书进行实验,根据萤火虫荧光强度/海肾荧光强度比值来反映不同处理组的相对荧光强度。

1.6 Western blot 分析

转染 48 h 后,收获细胞并裂解。用 10% SDS-PAGE 分离蛋白质,转移到 PVDF 膜(Millipores, USA),将膜与一抗 NF-κB p65、p-NF-κB p65、IκBα、p-IκBα (1:1 000, Abcam) 或 β-actin (1:1 000, Abcam) 4℃ 孵育过夜,然后与辣根过氧化物酶偶联的二级抗体孵育(1:2 000, Abcam)在室温下孵育 1 h。ECL 暗室显色,显色后的蛋白使用 Bio-Rad 全功能成像系统采集图像,Image-ProPlus 分析光密度,以 β-actin 为内参,对照组目标蛋白质相对含量为 1,计算各组蛋白质的相对表达量,实验重复 3 次。

1.7 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-429 在 IgAN 细胞系中的表达

与对照培养基培养的 HK2 细胞相比,在 IgA-HMC 条件培养基培养的细胞 miR-429 mRNA 表达降低 (*P* < 0.05), 见图 1。

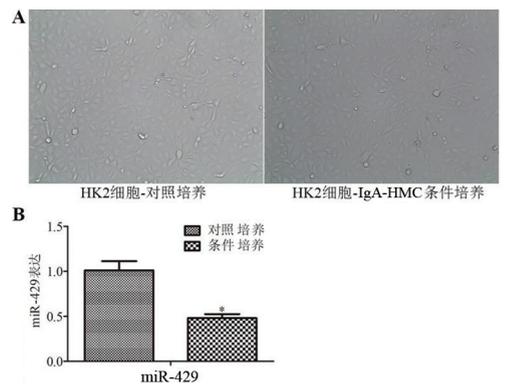


图 1 A:不同培养条件培养细胞形态学图片;B:miR-429 mRNA 表达水平;与对照培养组比较,**P* < 0.05。

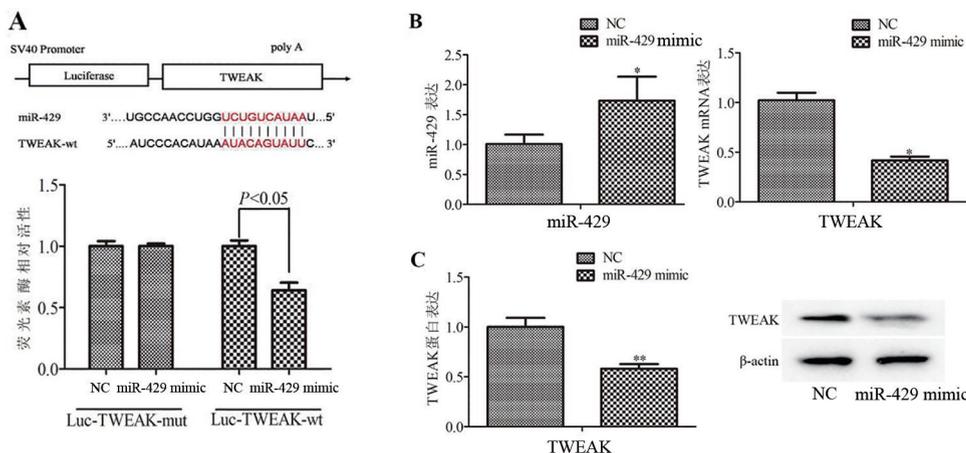
图 1 miR-429 在不同条件培养的 HK2 细胞中的表达

2.2 miR-429 靶向 TWEAK

双荧光素酶报告实验分析,通过靶基因预测数据库筛选,发现 TWEAK 基因结合位点与 miR-429 互补,可能是 miR-429 下游的靶基因。克隆了野生型 TWEAK 3'-UTR 的基因报告质粒同 miR-429 mimic 共转染之后,荧光酶活性被减弱 (*P* < 0.05),而将突变型 TWEAK 3'-UTR 的基因报告质粒与 miR-429 mimic 共转染之后,并未

对荧光素酶活性产生影响(图 2A)。qRT-PCR 检测结果显示 miR-429 mRNA 表达在转染 miR-429 mimic 后升高($P<0.05$)(图 2B)。qRT-PCR 及 Western

blot 检测结果显示 TWEAK mRNA 及蛋白表达均于转染 miR-429 mimic 后降低($P<0.05$)(图 2C)。

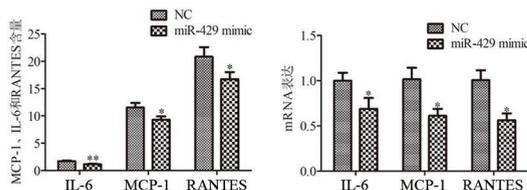


A:生物信息学预测的 miR-429-TWEAK 结合位点序列及荧光素酶活性;B:miR-429 和 TWEAK mRNA 表达水平;C:TWEAK 蛋白相对表达水平及蛋白条带;与 NC 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 2 miR-429 靶向 TWEAK

2.3 miR-429 过表达抑制炎症细胞因子的释放

与 NC 组比较,转染 miR-429 mimic 后 MCP-1、IL-6 和 RANTES 含量及 mRNA 表达降低($P<0.05$),见图 3。

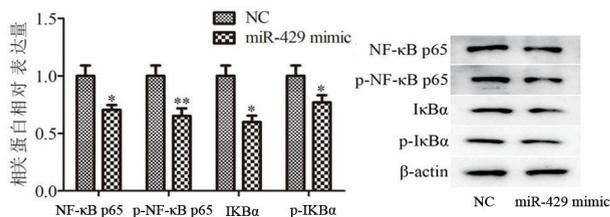


与 NC 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 3 miR-429 过表达抑制炎症细胞因子的释放

2.4 miR-429 过表达抑制 NF-κB 活化

与 NC 组比较,转染 miR-429 mimic 后 NF-κB p65、p-NF-κB p65、IκBα、p-IκBα 蛋白表达降低($P<0.05$),见图 4。



与 NC 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 4 miR-429 过表达抑制 NF-κB 活化

3 讨论

IgAN 是原发性肾小球肾炎的主要形式,涉及终末期肾功能衰竭、透析和肾移植。虽然越来越多的证据表明,糖基化 IgA 的异常产生及其作为免疫复合物沉积到肾小球导致 IgAN 的发病^[9]。然而,目

前 IgAN 的发病机制尚不完全清楚,较为公认的是多重打击学说,即第一次打击血清内增多的半乳糖缺乏型 IgA1 (Gd-IgA1),第二次打击针对 Gd-IgA1 铰链区的特异性免疫,第三次打击免疫复合物的形成及补体和免疫细胞的参与,第四次打击系膜细胞的增殖及肾小球滤过率的降低,且对 IgAN 尚无普遍的治疗方法^[10]。因此,更好地了解 IgAN 的分子机制将为 IgAN 的治疗策略提供新的见解。

miRNAs 是调节基因表达的短的、非编码的 RNA 分子,肾脏 miRNA 表达的基因芯片分析已经确定了一些与维持肾脏稳态和肾脏疾病相关的新 miRNAs^[11]。有研究认为 miRNA 可能在 IgAN 的发病和发展中起重要作用,在 IgAN 背景下,外周血单个核细胞 miRNA 图谱的全基因组分析表明,B 淋巴细胞 miR-148B 的异常表达可能是 IgA1 糖基化异常的原因,并在发病的早期阶段发挥核心作用,参与 IgAN 发病第一次打击^[12]。另一方面,肾内 miR-29c 水平对于调节肾脏纤维化和 IgAN 进展的后期阶段非常重要^[13]。此外,miR-200c、miR-141、miR-205、miR-192、miR-146a 和 miR-155 在 IgAN 患者中均异常表达,并与 IgAN 的严重程度和进展有关^[14]。近年来,miRNA 在 IgAN 中的作用机制成为研究者关注的焦点。研究报道,在 IgAN 发病过程中 miR-29b-3p 表达降低上调 CDK6 并增强炎症^[15]。此外, Bao 等^[16] 研究显示抑制 miR-21 可通过阻止 IgAN 中 PTEN/Akt 通路的激活来阻止足细胞和肾小管上皮细胞的纤维化激活。因此,充分研究 miRNA 在 IgAN 中的作用机制,有助于疾病特异性治疗。miR-

429 与其余 4 个成员 (miR-200a、miR-200b、miR-200c 及 miR-141) 一起组成 miR-200 家族,参与包括肿瘤细胞增殖凋亡、炎症、上皮间质转化、纤维化、生殖等众多过程,但 miR-429 仍有巨大的空间有待发掘^[17]。本研究的结果显示 miR-429 在 IgAN 细胞系中的表达明显下调,提示 miR-429 可能参与了 IgAN 的发生发展。

研究发现 TWEAK 和 Fn14 的表达增加与肾脏疾病患者和肾脏损伤动物模型有关^[18]。TWEAK 可通过刺激肾小管上皮细胞中经典和非经典 NF- κ B 途径,诱导促炎症细胞因子和趋化因子(如单核细胞趋化蛋白-1 和 RANTES)的表达^[19]。同样,在小鼠模型中,TWEAK 的基因消融抑制了肾脏炎症和纤维化的诱导,而 TWEAK 的过表达促进了肾梗阻的诱导^[20]。而 NF- κ B 通路的激活也与 IgAN 的调节有关^[21]。因此,在 IgAN 的进展过程中存在 TWEAK/Fn14 NF- κ B 轴。在本研究中,通过基因库筛查发现 TWEAK 具有与 miR-429 相结合的互补序列,双荧光素酶报告实验证实 TWEAK 是 miR-429 的下游靶向调控分子;转染 miR-429 mimic 后 TWEAK mRNA 及蛋白表达均降低。提示靶向 TWEAK 可能是 miR-429 发挥抗 IgAN 的重要机制。本研究发现转染 miR-429 后促炎症细胞因子和趋化因子(MCP-1、IL-6 和 RANTES)含量及 mRNA 表达降低,NF- κ B 通路相关因子 NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、I κ B α 、p-I κ B α 蛋白表达也降低。提示 miR-429 过表达可能通过阻止 TWAKE 介导的 NF- κ B 途径活化来减少 IgAN 中炎性细胞因子的释放,进而减轻 IgAN 炎症反应。

综上所述,miR-429 在 IgAN 细胞系中下调,miR-429 过表达可能通过阻止 TWAKE 介导的 NF- κ B 途径活化来减少 IgAN 中炎性细胞因子的释放,进而可能影响 IgAN 免疫状态,可能参与 IgAN 发病机制多重打击学说中的第三次打击,miR-429 可能是 IgAN 一种新的治疗靶点,而 miR-429 影响免疫状态的作用还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] GOODMAN S, REID-ADAM J. Immunoglobulin A nephropathy[J]. *Pediatr Rev*, 2019, 40(8): 439-441.
- [2] 许日聪,曹陶,徐艺,等. IgA 肾病肾小球节段性硬化或粘连和肾功能下降的相关性分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(11): 851-857.
- [3] LIM CC, BAIKUNJE S, CHOO JCJ, et al. Clinical course of immunoglobulin A nephropathy with crescents in a multi-ethnic Southeast Asian cohort [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(9): 708-713.
- [4] KIM JS, JEONG KH. Clinical significance of urinary tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in immunoglobulin A nephropathy [J]. *Clin Nephrol*, 2020, 93(2): 99-105.
- [5] SASAKI Y, SHIMIZU Y, SUZUKI Y, et al. TWEAK/Fn14 system and crescent formation in IgA nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16: 27.
- [6] LIAO Y, WANG Z, WANG L, et al. MicroRNA-27a-3p directly targets FosB to regulate cell proliferation, apoptosis, and inflammation responses in immunoglobulin a nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(4): 1124-1130.
- [7] NALEWAJSKA M, GURAZDA K, STYZYŃSKA-KOWALSKA E, et al. The role of microRNAs in selected forms of glomerulonephritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5050.
- [8] SONODA H, LEE BR, PARK KH, et al. MiRNA profiling of urinary exosomes to assess the progression of acute kidney injury [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4692.
- [9] BERTHELOT L, ROBERT T, VUIBLET V, et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4): 815-822.
- [10] RAUEN T, FLOEGE J. Inflammation in IgA nephropathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(12): 2215-2224.
- [11] SCHEINA FP, SERINO G, SALLUSTIO F. MicroRNAs in kidney diseases: new promising biomarkers for diagnosis and monitoring [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(4): 755-763.
- [12] WEN L, ZHAO Z, XIAO J, et al. Renal miR-148b is associated with megalin down-regulation in IgA nephropathy [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181578.
- [13] FANG Y, YU X, LIU Y, et al. miR-29c is downregulated in renal interstitial fibrosis in humans and rats and restored by HIF- α activation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(10): F1274-1282.
- [14] SZETO CC, WANG G, NG JK, et al. Urinary miRNA profile for the diagnosis of IgA nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 77.
- [15] XING LN, WANG H, YIN PH, et al. Reduced mir-29b-3p expression up-regulate CDK6 and contributes to IgA nephropathy [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5275-5281.
- [16] BAO H, HU S, ZHANG C, et al. Inhibition of miRNA-21 prevents fibrogenic activation in podocytes and tubular cells in IgA nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(4): 455-460.
- [17] 何枫,颜连启,李小磊. miR-429 在疾病中的研究进展 [J]. *江苏医药*, 2017, 43(17): 1266-1269.
- [18] SANZ AB, IZQUIERDO MC, SANCHEZ-NIÑO MD, et al. TWEAK and the progression of renal disease: clinical translation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(Suppl 1): i54-i62.
- [19] SUN F, TENG J, YU P, et al. Involvement of TWEAK and the NF- κ B signaling pathway in lupus nephritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2611-2619.
- [20] WANG A, ZHANG F, XU H, et al. TWEAK/Fn14 promotes pro-inflammatory cytokine secretion in hepatic stellate cells via NF- κ B/STAT3 pathways [J]. *Mol Immunol*, 2017, 87: 67-75.
- [21] POVEDA J, TABARA LC, FERNANDEZ-FB, et al. TWEAK/Fn14 and non-canonical NF-kappaB signaling in kidney disease [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 447.

大叶冬青叶中 27-CAUA 对人乳腺癌 MDA-MB-468 细胞增殖的影响

臧莉¹,王宏婷²,王存琴²

(皖南医学院 1. 研究生学院;2. 药学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:结合肿瘤生物信息学与药理学,研究大叶冬青叶中三萜类化合物 27-O-p-(E)-coumaroyl ursolic acid(27-CAUA) 对人乳腺癌 MDA-MB-468 细胞增殖的影响。**方法:**基于 TIMER 和 UALCAN 数据库统计分析在多种癌症中 CCNB1 基因和细胞周期性蛋白 Cyclin B1 的表达;采用 MTT 法比较 27-CAUA 对人乳腺癌细胞系 MDA-MB-468 与正常人乳腺细胞 MCF-10A 的增殖抑制作用;显微镜观察 27-CAUA 对 MDA-MB-468 细胞形态的影响;利用流式细胞仪观察 27-CAUA 对 MDA-MB-468 细胞周期的影响;采用免疫荧光法检测 Cyclin B1 的表达。**结果:**Cyclin B1 与乳腺癌的发生具有相关性;27-CAUA 对 MDA-MB-468 细胞生长具有剂量依赖性抑制作用;27-CAUA 干预后的 MDA-MB-468 细胞具有明显的细胞形态变化及细胞脱落现象;27-CAUA 可降低 MDA-MB-468 中 Cyclin B1 的表达;27-CAUA 阻滞 MDA-MB-468 细胞进入 G2/M 期。**结论:**大叶冬青叶中三萜类化合物 27-CAUA 可抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-468 中 Cyclin B1 的表达,通过影响细胞有丝分裂的进程,进而抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-468 的增殖。

【关键词】三萜类化合物;乳腺癌;MDA-MB-468 细胞;细胞周期

【中图分类号】R 284.1;R 737.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.003

Effect of 27-CAUA from the leaves of *Ilex Latifolia* on the proliferation of human breast cancer cell MDA-MB-468

ZANG Li, WANG Hongting, WANG Cunqin

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the mechanism of 27-O-p-(E)-coumaroyl ursolic acid(27-CAUA) from the leaves of *Ilex Latifolia* on the proliferation of human breast cancer cells MDA-MB-468 based on tumor bioinformatics and pharmacology. **Methods:** The expression of CCNB1 gene and Cyclin B1 in various cancers was analyzed by virtue of TIMER and UALCAN database. The MTT assay was used to compare the inhibitory ratio of 27-CAUA on the proliferation of human breast cancer cell MDA-MB-468 and normal human breast cell MCF-10A. The effect of 27-CAUA on the morphology of MDA-MB-468 cells was observed microscopically. Flow cytometry was performed to measure the effect of 27-CAUA on the cell cycle of MDA-MB-468 cells. Immunofluorescence was used to determine the expression of Cyclin B1. **Results:** Cyclin B1 was significantly correlated with the development of breast cancer. 27-CAUA not only inhibited the proliferation of MDA-MB-468 cells in a dose-dependent manner, but irritated an obvious morphological change and cell abscission of MDA-MB-468 cells, and reduced the expression of cyclin B1 in MDA-MB-468 cells as well as blocked MDA-MB-468 cells into G2/M phase. **Conclusion:** The triterpenoid 27-CAUA from leaves of *Ilex Latifolia* can inhibit the expression of cyclin B1 and deflect the process of cell mitosis to decrease the proliferation of human breast cancer cell MDA-MB-468.

【Key words】triterpenoids; breast cancer; MDA-MB-468 cells; cell cycle

癌症的发生主要是由于某个基因的突变导致翻译的蛋白或酶功能亢进或障碍,引起细胞的异常增生^[1]。筛选分析癌症中突变基因,可能为癌症的治疗提供重要线索。乳腺癌是现代女性常见癌症,在

女性与癌症相关的死亡原因中排名第一^[2]。现代对于乳腺癌的治疗以手术、放射线和药物治疗为主,但对人体存在较大的毒副作用^[3]。天然药物因含有结构多样、多靶点、高效低毒的活性化合物,在抗

基金项目:国家自然科学基金项目(81402818);安徽省重点研究与开发计划项目(202004a07020042);安徽高校自然科学基金研究项目(KJ2020A0621)

收稿日期:2021-03-10

作者简介:臧莉(1994-),女,2018级硕士研究生,(电话)18895347931,(电子信箱)zangli0925@163.com;

王存琴(1978-),女,教授,硕士生导师,(电子信箱)wqc5188b@163.com,通信作者;

王宏婷(1980-),女,副教授,(电子信箱)leonasuper@126.com,通信作者。

肿瘤方面亦表现出显著的作用^[4-5]。大叶冬青(*Ilex Latifolia Thunb.*)为冬青科(*Aquifoliaceae*)冬青属(*Ilex*)常绿乔木^[6]。现代研究表明,大叶冬青含有三萜及其皂苷类、黄酮类、核苷类等化学成分,具有多种药理作用^[7]。本课题组前期研究表明,大叶冬青叶中三萜类化合物具有良好的抗肿瘤作用,其中27-O-p-(E)-coumaroyl ursolic acid(27-CAUA)对乳腺癌的抑制作用较好^[8-9],但其对乳腺癌抑制的作用机制尚未完全明确,需要进一步探讨。本研究分析多种癌症中CCNB1基因及其调控蛋白的图谱,观察27-CAUA对MDA-MB-468细胞增殖影响的潜在作用靶标与机理,为抗癌天然活性成分的发现奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验试剂及器材

1.1.1 药物与试剂 27-CAUA由本课题组从大叶冬青叶中提取分离得到,本实验室保存;MDA-MB-468细胞(中科院细胞库),MCF-10A细胞(上海研谨生物科技有限公司),DAPI染色液(碧云天生物技术有限公司),MTT试剂盒(#KGA311,凯基生物有限公司),Cyclin B1(#12231,CST公司),CoraLite488二抗(Proteintech公司)。

1.1.2 主要仪器 离心机(安科)、CO₂培养箱(Thermo)、高速冷冻离心机(Thermo)、酶标仪(Tecan)、倒置显微镜(Olympus)、激光共聚焦显微镜(Leica)、流式细胞仪(Beckman Coulter)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人乳腺癌MDA-MB-468细胞在L-15培养基,10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素,37℃恒温培养箱内培养。人乳腺细胞MCF-10A在DMEM/F-12培养基,5%马血清,20 ng/mL表皮生长因子,10 μg/mL胰岛素,0.5 μg/mL皮质醇,100 ng/mL霍乱毒素和1%青霉素-链霉素,37℃,5%CO₂恒温培养箱内培养。以下实验均取对数生长期细胞,所有实验数据均重复3次。

1.2.2 MTT法检测细胞增殖抑制率 取MCF-10A细胞及MDA-MB-468细胞,消化离心后以 1×10^4 细胞/孔接种在96孔板中,待细胞贴壁后弃去培养液,加入含20、40、60、80、100 μg/mL 27-CAUA的培养基,每孔100 μL;另设阴性对照组,每个培养条件重复6个孔。在37℃的细胞培养箱中干预24 h后弃培养基,根据MTT试剂盒说明书加入MTT试剂,避光孵育后用酶标仪测定490 nm波长处各孔吸光度(OD)值,计算相同时间不同浓度27-CAUA对细胞增殖的抑制率并绘制生长抑制曲线。

1.2.3 显微镜观察细胞形态 取MCF-10A细胞和MDA-MB-468细胞,消化离心后以 1.0×10^5 /mL接种于100 mm无菌培养皿中。37℃细胞培养箱中培养24 h,弃去原培养基,加入含40、60、80 μg/mL 27-CAUA的培养基,对照组直接加入等体积的培养基,干预24 h后显微镜下观察各组细胞形态并拍照。

1.2.4 免疫荧光法检测细胞内蛋白Cyclin B1的表达 取MCF-10A细胞和MDA-MB-468细胞,消化离心后以 1.0×10^6 /mL接种于24 mm无菌细胞爬片并置于6孔板中,待细胞贴壁。加药组加入含40 μg/mL 27-CAUA的培养基,对照组直接加入等体积培养基,干预24 h后,4%甲醛固定,封闭缓冲液封闭细胞,再孵育一抗(1:200)与二抗(1:1 000),最后滴加4',6-二脒基-2-苯吡啶(DAPI)进行细胞核染色,封片后在激光共聚焦显微镜下观察采集图像。

1.2.5 流式细胞术检测细胞周期 取MDA-MB-468细胞,消化离心后以 1.0×10^6 /mL接种于6孔板中,待细胞贴壁融合。加药组加入含40 μg/mL 27-CAUA的培养基,对照组直接加入等体积细胞培养基,干预24 h后,消化离心,70%冷乙醇固定,PI/RNase A染色工作液(含20 mg/mL PI和20 mg/mL RNase的PBS)染色,使用流式细胞仪进行分析。

1.2.6 TIMER和UALCAN数据库统计分析蛋白与基因的表达 基于TIMER(<http://timer.cis-trome.org>)数据库中来源于肿瘤基因组图谱(TCGA)临床癌症样本,分析目标基因CCNB1在多种癌症中的表达。

基于UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)数据库中来源于美国国家癌症研究所临床蛋白质组肿瘤分析联合会(CPTAC)临床癌症样本,分析蛋白Cyclin B1在多种肿瘤中的表达。

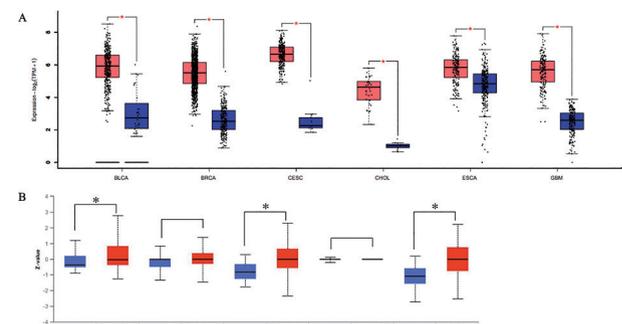
1.3 统计学方法 采用Graph Pad Prism 8.0统计软件进行结果分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用 F 检验,多组间两两比较采用SNK法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多种癌症中CCNB1基因表达、细胞周期蛋白表达的分析 检索TIMER数据库并分析CCNB1基因在几种临床常见癌症中的表达,结果显示,膀胱癌($n=404$)、乳腺癌($n=1 085$)、宫颈鳞状细胞癌($n=306$)、胆管癌($n=36$)、食管癌($n=182$)、胶质母细胞瘤($n=163$)的CCNB1基因表达高于正常人($n=28, 291, 13, 9, 286$ 和 207)($P < 0.05$)(图1A)。

检索UALCAN数据库中CCNB1基因调控的蛋白Cyclin B1表达水平,结果显示,结肠癌($n=97$)和

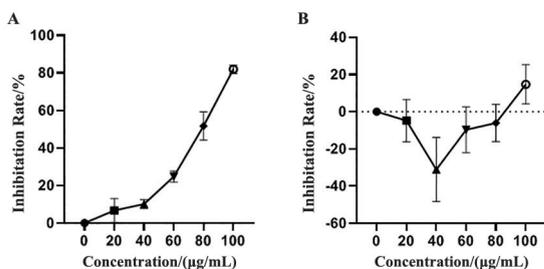
肾透明细胞癌($n = 110$)患者 CCNB1 调控的蛋白 Cyclin B1 表达和正常人($n = 100$ 和 84)表达差异无统计学意义($P > 0.05$);乳腺癌($n = 125$)、卵巢癌($n = 100$)和子宫内膜癌($n = 100$)患者 CCNB1 调控的蛋白 Cyclin B1 表达较正常人($n = 18, 25$ 和 31)增高($P < 0.05$)(图 1B)。



A. CCNB1 基因在多种癌症中的表达; B. CCNB1 调控蛋白在多种癌症中的表达。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

图 1 CCNB1 基因与细胞周期蛋白在多种癌症中的表达

2.2 27-CAUA 对乳腺癌细胞及正常人乳腺细胞增殖的影响 MTT 检测结果显示, 27-CAUA 对 MDA-MB-468 细胞具有抑制作用, 并且呈现出一定的剂量依赖性, 对 MCF-10A 细胞随剂量增加表现出先促进生长后抑制生长的趋势(图 2)。



A. MDA-MB-468 细胞 ($F = 154.990, P = 0.000$); B. MCF-10A 细胞 ($F = 5.072, P = 0.017$)。 $n = 3$ 。

图 2 不同浓度 27-CAUA 干预下的抑制率

2.3 27-CAUA 对细胞形态的影响 倒置显微镜下可见, 对照组乳腺癌细胞 MDA-MB-468 和乳腺细胞 MCF-10A 均贴壁生长, 细胞生长良好, 胞核可见, 细胞生长紧密, 细胞边缘均匀、完整, 培养液澄清; 用药组随着 27-CAUA 浓度的升高, 肿瘤细胞形态逐渐发生细胞形态不均、细胞体积不等、细胞间隙增加、部分细胞拉丝变长的变化, 也有部分细胞变圆、悬浮在培养液中; 各用药组乳腺细胞形态并无明显变化, 但浓度达 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时出现明显细胞脱落(图 3)。

2.4 27-CAUA 对乳腺癌细胞中 Cyclin B1 的影响 采用细胞免疫荧光法对细胞进行抗体染色, 实验结果显示, 不论有无 27-CAUA 干预的 MCF-10A 细胞中, Cyclin B1 蛋白均发出绿色荧光(图 4A), 且两组

间平均荧光强度改变无统计学意义(7.45 ± 1.59 vs. $7.30 \pm 0.56; t = 0.152, P = 0.886$)(图 4B); 在 MDA-MB-468 细胞中 Cyclin B1 蛋白发出明显绿色荧光, 而 27-CAUA 干预后的细胞中绿色荧光不明显(图 4A), 且 27-CAUA 干预后的细胞中 Cyclin B1 平均荧光强度较未干预组改变具有统计学意义(10.79 ± 0.27 vs. $6.99 \pm 1.81; t = 3.588, P = 0.023$)(图 4C), 故 27-CAUA 可抑制 MDA-MB-468 细胞中 Cyclin B1 的表达。推测 27-CAUA 通过影响乳腺癌细胞中 Cyclin B1 的表达, 抑制 MDA-MB-468 的细胞增殖。

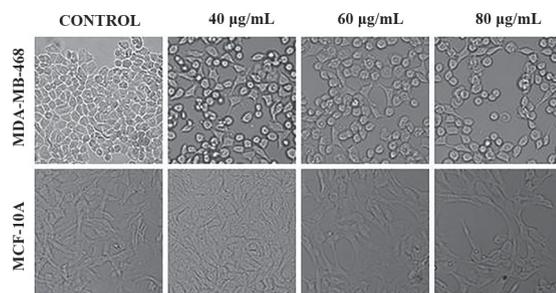
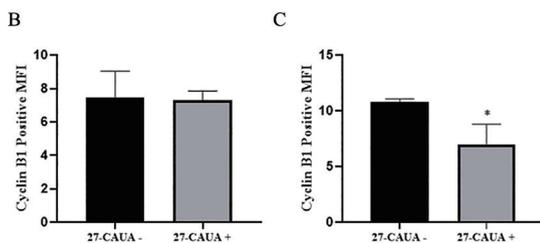
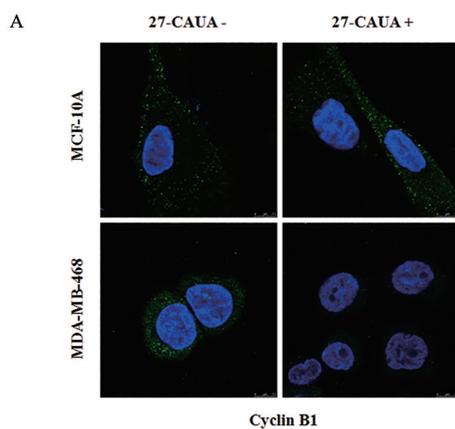


图 3 不同浓度 27-CAUA 对 MDA-MB-468 细胞及 MCF-10A 细胞形态的影响(400 ×)

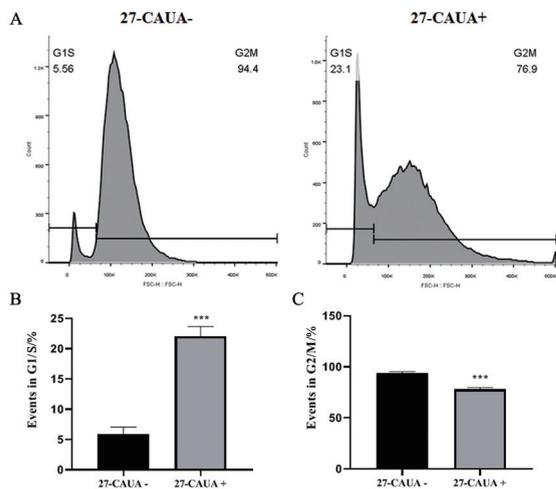


A. 27-CAUA 干预前后的 MCF-10A 和 MDA-MB-468 细胞 Cyclin B1 荧光变化(Cyclin B1 绿色荧光, DAPI 蓝色荧光); B. MCF-10A 细胞 Cyclin B1 平均荧光强度统计($n = 3$); C. MDA-MB-468 细胞 Cyclin B1 平均荧光强度统计($n = 3$)。与 27-CAUA- 比较, * $P < 0.05$ 。

图 4 MCF-10A 和 MDA-MB-468 细胞中 Cyclin B1 的表达(5 000 ×)

2.5 27-CAUA 对乳腺癌细胞细胞周期的影响 采用流式细胞仪检测 MDA-MB-468 细胞周期变化, 实

验结果显示,27-CAUA 干预后的 G1/S 期细胞数量较对照组增加 (5.89 ± 1.19 vs. 22.07 ± 1.62 ; $t = 13.940$, $P = 0.000$) (图 5A、B), 而 G2/M 期细胞数量较对照组降低 (94.10 ± 1.18 vs. 77.93 ± 1.62 ; $t = 13.950$, $P = 0.000$) (图 5A、C)。推测 27-CAUA 可抑制 MDA-MB-468 细胞 G2/M 期的进程。



A. 27-CAUA 干预前后的 MDA-MB-468 细胞周期变化; B. G1/S 期细胞比例统计 ($n=3$); C. G2/M 期细胞比例统计 ($n=3$)。与 27-CAUA- 比较, *** $P < 0.001$ 。

图 5 MDA-MB-468 细胞周期变化(细胞计数 50 000)

3 讨论

已有研究表明,CCNB1 基因突变可成为天然药物抗肿瘤作用的重要研究靶点^[10]。乳腺癌的临床样本中 CCNB1 过表达,且 Cyclin B1 高表达与肿瘤生长恶化呈正相关,提示 Cyclin B1 可作为治疗乳腺癌细胞的靶标。

本课题组前期从大叶冬青叶中提取分离出具有抗癌活性的三萜类化合物 27-CAUA^[11],本研究继续以 27-CAUA 为主体,发现 27-CAUA 对乳腺癌细胞 MDA-MB-468 具有明显的且呈剂量依赖性的抑制作用,而对于正常乳腺细胞的增殖,随着 27-CAUA 浓度增加,呈现出先促进生长后抑制生长的效果,且在浓度为 $40 \mu\text{g/mL}$ 时促进增殖作用最强。而在 40 、 60 、 $80 \mu\text{g/mL}$ 浓度 27-CAUA 下的用药组肿瘤细胞形态发生明显变化;用药组的正常乳腺细胞形态并无明显变化,但浓度达 $60 \mu\text{g/mL}$ 时出现明显细胞脱落。提示 27-CAUA 对肿瘤细胞具有抑制增殖作用的同时对正常乳腺细胞生长的毒副作用较小,可为在天然药物中寻找高效低毒的抗癌活性成分提供理论依据。结合以上研究结果,本实验选用浓度为 $40 \mu\text{g/mL}$ 的 27-CAUA 作进一步的研究。

细胞周期蛋白是一类通过激活细胞周期蛋白依

赖性激酶或细胞周期合成所需的一组酶来控制细胞生长进程的蛋白^[12]。细胞周期蛋白可以分为四类: G1 细胞周期蛋白、G1/S 细胞周期蛋白、S 细胞周期蛋白和 M 细胞周期蛋白,其中 M 周期蛋白即 Cyclin B1 决定了细胞是否参与有丝分裂^[13]。本研究表明 27-CAUA 干预后的 MDA-MB-468 细胞中 Cyclin B1 的表达降低,细胞周期分析结果提示 27-CAUA 明显减少 MDA-MB-468 进入 G2/M 期的细胞数量。提示 27-CAUA 通过影响 MDA-MB-468 细胞周期性蛋白 Cyclin B1 的表达,抑制乳腺癌细胞进入有丝分裂期,降低肿瘤细胞增殖活性。

【参考文献】

- [1] 王玉洁,王彦晖,奚胜艳,等. 癌症“种子土壤说”新论[J]. 中华中医药杂志,2018,33(3):975-979.
- [2] ANASTASIADI Z, LIANOS GD, IGNATIADOU E, et al. Breast cancer in young women; an overview[J]. Updates in Surgery, 2017, 69(3): 313-317.
- [3] 陈俊青, 陈占红, 王晓稼. 2018 年美国 ASCO 会议三阴性乳腺癌研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(6): 510-514.
- [4] JIANG SX, QI B, YAO WJ, et al. Berberine displays antitumor activity in esophageal cancer cells in vitro[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(14): 2511-2518.
- [5] WANG J, KANG M, WEN Q, et al. Berberine sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to radiation through inhibition of Sp1 and EMT[J]. Oncology Reports, 2017, 37(4): 2425-2432.
- [6] LI L, XU LJ, MA GZ, et al. The large-leaved kudingcha (Ilex latifolia Thunb and Ilex kudingcha C. J. Tseng): a traditional Chinese tea with plentiful secondary metabolites and potential biological activities[J]. Journal of Natural Medicines, 2013, 67(3): 425-437.
- [7] 王存琴, 张艳华. 大叶冬青的化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(11): 1052-1054.
- [8] WANG C, WANG R, CHEN Y, et al. Discovery of an EGFR tyrosine kinase inhibitor from Ilex latifolia in breast cancer therapy[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019, 29(11): 1282-1290.
- [9] 王宏婷, 王存琴. 27-O-(E)-香豆酰基-乌索酸通过调控 JNK/SAPK 通路诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞凋亡[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 722-726.
- [10] 丁聿衡, 郭勇. 天然药物生物活性成分诱导乳腺癌细胞凋亡及其机制的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(3): 190-196.
- [11] WANG C, WANG R, CHEN Y, et al. Discovery of an EGFR tyrosine kinase inhibitor from Ilex latifolia in breast cancer therapy[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019, 29(11): 1282-1290.
- [12] ZERJATKE T, GAK IA, KIROVA D, et al. Quantitative cell cycle analysis based on an endogenous all-in-one reporter for cell tracking and classification[J]. Cell Reports, 2017, 19(9): 1953-1966.
- [13] XIE B, WANG S, JIANG N, et al. Cyclin B1/CDK1-regulated mitochondrial bioenergetics in cell cycle progression and tumor resistance[J]. Cancer Letters, 2019, 2(443): 56-66.

透射电子显微镜观察肝细胞性肝癌中溶酶体相关细胞器变化的特征

章 泉^{1a}, 刘炯炯^{1b}, 苏义林^{1a}, 许宜琪^{2a}, 耿梦雅^{2a}, 裴文俊^{2b}, 高家林³

(1. 中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院 a. 儿外科; b. 国际医疗部, 安徽 合肥 230001; 2. 皖南医学院 a. 研究生学院; b. 中心实验室, 安徽 芜湖 241002; 3. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:采用透射电镜方法,从超微形态学角度探讨肝细胞性肝癌中溶酶体相关细胞器变化的特征,为肝癌的发病机制研究寻找潜在的新靶点。**方法:**收集肝癌手术患者标本,按照癌灶、癌旁、毗邻癌旁的肝组织进行电镜标本制备,采用透射电镜从超微结构水平观察溶酶体相关细胞器的变化情况,辅以非肝癌患者肝脏组织为对照。**结果:**光镜下癌细胞呈多角形或圆形,排列成条索状或巢状,核大且核仁深染。AFP 免疫染色阳性提示符合肝细胞癌诊断。P53 和 Ki67 免疫染色显示,肝癌患者标本 P53 表达普遍较低,而 Ki67 表达普遍较高,表现为镜下胞核棕色颗粒着色细胞较多见。通过透射电镜观察发现,癌灶中心的肝癌细胞表现出胞质内密集排列的大小不一的线粒体,癌旁及毗邻癌旁的肝组织切片中可见内质网肿胀。在癌灶中心样本及癌旁样本中滑面内质网多见,且多伴有内质网肿胀。癌灶中心、癌旁肝组织总溶酶体计数均高于正常肝组织($P < 0.05$),而毗邻癌旁肝组织与正常肝组织差异无统计学意义($P > 0.05$);癌灶中心、癌旁、毗邻癌旁的肝组织自噬溶酶体计数均高于正常肝组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**溶酶体和自噬溶酶体在肝癌及癌旁组织中明显增高,与肝癌的发生密切相关。

【关键词】溶酶体;自噬溶酶体;肝细胞癌;相关性;透射电镜

【中图分类号】R 735.7;R 363.14 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.004

Characteristic variation of lysosome-related organelles in hepatocellular carcinoma observed by transmission electron microscope

ZHANG Xiao, LIU Jiongiong, SU Yilin, XU Yiqi, GENG Mengya, PEI Wenjun, GAO Jialin

Department of Pediatric Surgery, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001, China

【Abstract】Objective: To observe the ultrastructure variation of lysosome-related organelles in hepatocellular carcinoma by transmission electron microscopy for potential new target for the pathogenesis of liver cancer. **Methods:** The tissue specimens were obtained from liver cancer patients treated in our hospital, and prepared into slides by the cancer lesions, lesions adjacent to the neoplasm and paracancerous tissues, and then examined under transmission electron microscope for ultrastructure variation of lysosome-related organelles. In addition, liver tissues of patients with non-liver cancers were included as the control. **Results:** The cancer cells were shaped polygonal or round, arranged in strips or nests fashion, with large nucleus and deeply stained nucleoli under light microscope. Positive AFP immunostaining indicated that the hepatocellular carcinoma was consistent with previous diagnosis. P53 and Ki67 immunostaining showed that P53 was generally expressed in lower level, yet Ki67 was highly expressed in the tissue specimens. The two proteins presented with more quantities of brown granularly stained nucleus under the electron microscope. Transmission electron microscopy revealed densely arranged mitochondria of different sizes in the cytoplasm in center of tumor foci, and swollen endoplasmic reticula (ER) were seen in the tissues adjacent to cancer and paracancerous tissues. Smooth endoplasmic reticula were more common in central and adjacent cancer tissues were generally swollen. The total number of lysosomes, respectively in the central and adjacent cancer tissues were higher than that of normal liver tissue ($P < 0.05$), whereas were not significantly different between the tissues adjacent to the cancer lesions and normal liver tissues ($P > 0.05$). The count of autophagy lysosomes was higher in the tissues of cancer foci, adjacent to the neoplasm and paracancerous tissues than in the normal liver tissues. The difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Lysosomes and autophagy lysosomes were significantly increased in liver cancer and its adjacent tissues, which suggests that they are closely related to occurrence of liver neoplasm.

【Key words】lysosome; autophagy lysosome; hepatocellular carcinoma; correlation; transmission electron microscope

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究项目(KJ2020A0612)

收稿日期:2021-11-05

作者简介:章 泉(1988-),男,住院医师,(电话)18095652392,(电子信箱)zhangxiao20211104@126.com;

苏义林,男,主任医师,(电子信箱)suyilin2008@126.com,通信作者。

溶酶体是存在于所有真核细胞的酸性细胞器,最初被认为是一种负责降解的细胞质细胞器^[1-3],溶酶体含有不同的水解酶,能够消化由内吞、吞噬和自噬递送的大分子,进行降解和再循环利用^[2]。二十世纪中叶,溶酶体被认为是在细胞死亡信号传导中起着重要作用的“自杀袋”,溶酶体涉及3种主要的细胞死亡途径:细胞凋亡、坏死和自噬^[1]。溶酶体是正确清除成熟自噬体的最关键成分,自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,发生最终的降解^[1]。近期越来越多的研究发现,溶酶体在蛋白质分泌、能量代谢、细胞信号等过程中起着关键作用^[2],甚至在癌症生物学中也扮演着重要的角色^[1]。

溶酶体异常导致癌症,在一些情况下,溶酶体的改变常促进肿瘤转移^[2],溶酶体的破坏也会引起相关疾病,如神经退行性疾病、自身免疫性疾病、胰腺炎、溶酶体贮积症和恶性肿瘤^[1-3]。在细胞转化和癌症进展期间,溶酶体会改变其定位、体积和组成,通过其释放的酶、溶酶体亚群数量的增加^[4],调节和促进癌细胞的黏附、增殖和侵袭^[2]。溶酶体膜上的糖基化蛋白家族——溶酶体相关膜蛋白(lysosome-associated membrane proteins, LAMPs)能影响癌症进展的各种过程,如LAMP1和LAMP2一起参与局部肿瘤进展、细胞外基质的黏附和重塑、迁移、耐药和转移等致癌过程^[1]。营养缺乏条件下,肿瘤细胞通过自噬溶酶体降解途径维持其增殖和转移能力^[5]。自噬-溶酶体途径与肿瘤的一些特征密切相关,如逃避细胞死亡途径、逃避免疫监视、调节代谢紊乱等^[2]。肝癌是发病率最高的恶性肿瘤之一,溶酶体相关细胞器在肝细胞性肝癌中是否有改变,目前尚无报道,本研究将采用透射电镜方法,从超微形态学角度探讨两者之间的相关性。

1 材料与方法

1.1 标本收集 肝癌肿瘤标本收集自中国科学技术大学附属第一医院和弋矶山医院的肝癌患者术后标本,共3例,男性2例,女性1例,年龄(65.0±4.5)岁。其中电镜按照癌灶中心、癌旁、毗邻癌旁的肝组织(距离癌肿边缘2~3 cm)分类取材,光镜(HE染色、免疫组化)标本只取癌灶中心送检。作为正常对照的肝脏组织来自非肿瘤的肝内胆管结石手术病人的术后标本,共3例,男性2例,女性1例,年龄(67.6±9.3)岁,从术后病理的标本中少量分离取得。本研究实验方案均经所在医院伦理委员会批准。

1.2 HE染色 组织取材约1.5 cm×1.5 cm×0.3 cm,

投入10%中性福尔马林固定液固定,常温保存。将固定充分后的组织脱水透明、浸蜡包埋、切片贴片、脱蜡至水后,切片入Harris苏木精染色3~8 min,并经1%的盐酸酒精分化数秒,自来水冲洗及0.6%氨水返蓝,再经流水冲洗及伊红染液中染色1~3 min,脱水封片后,显微镜观察和图像采集。

1.3 免疫组织化学染色 石蜡标本4 μm厚切片,脱蜡和水化后,磷酸盐缓冲液(PBS pH=7.4)冲洗3次,每次3 min;高温高压修复抗原:EDTA抗原修复液与蒸馏水以1:50的比例配置2 000 mL修复液,置于高压锅修复,关闭火源,冷却至室温,冷水冲洗10 min,3% H₂O₂室温孵育10 min;PBS冲洗3次,每次3 min,切片分别加入一抗稀释液稀释的一抗(AFP、Ki67、P53均购自中杉金桥公司),4℃孵育过夜;PBS冲洗3次,每次3 min,每张切片加HRP标记的二抗(中杉金桥),室温下孵育30 min;PBS冲洗,滴加DAB显色液显色5 min,蒸馏水冲洗,苏木素复染,0.5%盐酸酒精分化,经梯度乙醇脱水烤干,中性树胶封片。

1.4 透射电镜 制备肝脏组织电子显微镜样本,将癌灶、癌旁、毗邻癌旁的正常肝组织及非肝癌患者肝脏组织的样本组织直径修切为1 mm³大小,固定在2.5%戊二醛中1 h,然后使用1%的四氧化锇进行处理,脱水并包埋在Dureupan(Sigma-Aldrich)中,将样品切成60 nm薄片,安装在Cu格栅上,并与乙酸钠铀酰和柠檬酸铅对比,通过电子显微镜(JEM-1200EX,日本JEOL公司)观察样品形态结构。

1.5 溶酶体(自噬溶酶体)计数 切片随机从左上到右下依次在电镜下选取6个视野(5 000×),并由3位专业人员对2 μm²的电镜图片进行总溶酶体(含自噬溶酶体)和自噬溶酶体计数,取平均值后统计。

1.6 统计方法 采用Graphpadprism 8.0软件进行制图及数据分析。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,多组间两两比较采用LSD-*t*检验。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌标本的光镜下组织病理学观察 对癌灶标本进行HE染色后光镜下观察发现,癌细胞呈多角形或圆形,排列成条索状或巢状,核大且核仁明显,比较丰富的血管分布在癌巢和癌索之间,间质成分较少见。AFP免疫标记阳性,提示为肝细胞性肝癌。在癌组织中可以看到癌细胞浆内明显的棕色着色颗粒,与核染区形成较明显的对比,提示P53和Ki67高表达(图1)。

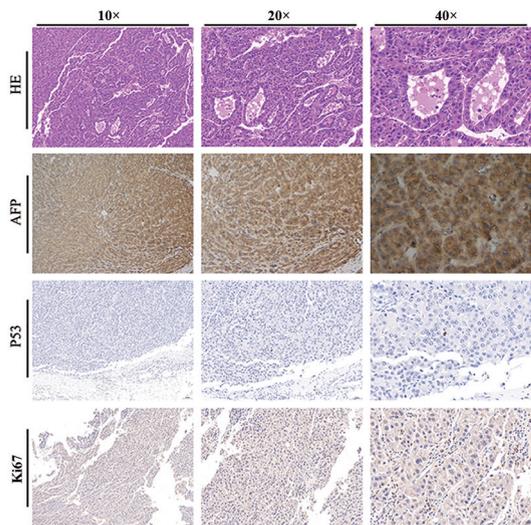
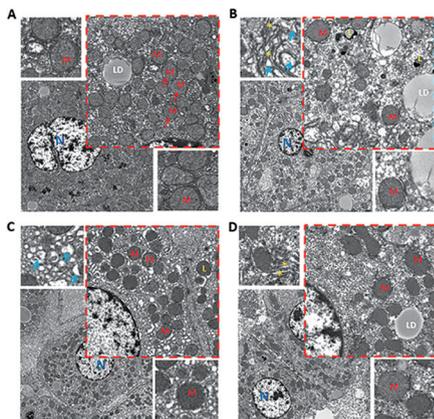


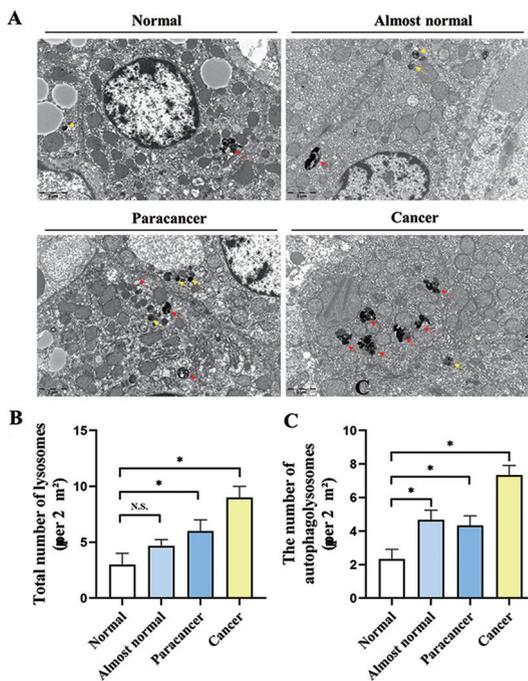
图1 光镜下肝癌标本组织病理学特点

2.2 肝癌标本的电镜下超微结构的一般特征 透射电镜观察发现,所有标本镜下都表现出良好的可观测性,线粒体、内质网等主要亚细胞结构清晰,胞核、胞质染色良好、着色均一,提示固定、切片及标本的制备完全符合标准(图2)。进一步观察发现,相较于正常肝组织、癌旁和毗邻癌旁肝组织标本,在癌灶中心的标本胞核明显增大,且普遍存在双核或多核现象(图2A),提示肿瘤细胞的核异型性明显。癌灶中心的肝癌细胞表现为胞质内密集排列的大小不一的线粒体(图2A,红色箭头),提示肿瘤及癌灶中心的细胞表现出更高的代谢特征。此外,在癌灶中心的细胞很难见到明显的细胞间界线,而在癌旁、毗邻癌旁及正常肝脏样本中,细胞间的边界则非常清楚(图2B~D,虚线处)。在肿瘤患者癌旁及毗邻癌旁的肝组织切片中可以看到内质网肿胀(图2B、C,蓝色箭头)。在癌灶中心及癌旁样本中较少见到粗面内质网,而滑面内质网多见,癌旁样本虽可见到粗面内质网,但普遍表现出肿胀和脱颗粒(核糖体)存在(图2B,星号处),而在正常肝脏样本中正常的带有核糖体颗粒的粗面内质网可以普遍看到(图2D,星号处)。

2.3 溶酶体亚细胞器在肝癌样本中的变化特征 电镜观察发现,不同组织标本溶酶体形态学上未见明显异常,见图3A。定量分析结果显示,癌灶中心、癌旁的肝组织总溶酶体计数均高于正常肝组织($P < 0.05$),而毗邻癌旁的肝组织与正常肝组织差异无统计学意义($P > 0.05$);癌灶中心、癌旁、毗邻癌旁的肝组织自噬溶酶体计数均高于正常肝组织($P < 0.05$),见图3B、C。



A~D依次为癌灶中心、癌旁、毗邻癌旁的肝组织、正常非肿瘤患者肝脏组织,5 000×。M. 线粒体,L. 溶酶体,LD. 脂肪滴,N. 核。
图2 肝癌组织透射电镜下超微结构的一般特征



A. 电镜下溶酶体数量形态观察;B. 溶酶体数量统计($F = 23.200, P < 0.001$);C. 自噬溶酶体数量统计($F = 38.000, P < 0.001$)。

图3 溶酶体亚细胞器在肝癌样本中的变化特征

3 讨论

肝癌(主要指肝细胞癌)是全球第二大致死性癌症,病死率持续上升^[6]。肝癌是一种非传染性疾病^[7],其危险因素构成多样,如慢性乙型和丙型肝炎病毒感染^[8]、吸烟、饮酒、非酒精性脂肪肝、肥胖和糖尿病^[9]。深入研究肝癌的发病机制并探讨其潜在的干预靶点具有极其重要的临床意义。溶酶体与肿瘤的发生密切相关。有研究指出,溶酶体所介导的自噬在肿瘤的发生、发展中起到重要的平衡作用^[10-12]。然而,溶酶体相关细胞器在肝细胞性肝癌中是否有改变,其在肝细胞性肝癌的发生过程中有何

作用,尚无报道。

本研究采用透射电镜从超微结构出发,观察溶酶体形态和数量在肝癌组织中的变化情况及其一般特征,并通过其与肿瘤部位相关性的密切度,从癌灶、癌旁、毗邻癌旁的肝组织及非肝癌患者肝脏标本四个层次来观察溶酶体的变化情况。结果显示,溶酶体的形态没有发生明显的异常变化,其数量在癌旁和癌灶样本中明显增多。对于溶酶体数目的增多,我们推测有以下两种可能:①溶酶体信号通路的过度激活所致;②溶酶体在肿瘤组织中功能不足所致的代偿性增多。这些功能不足的溶酶体不能执行其完整的清道夫功能而导致微环境的改变,并促成有利于肿瘤发生的环境。因此,后续对肿瘤环境中溶酶体功能的检测可能会提供答案。当然,这种静态的功能检测即使有问题,也不足以反映溶酶体与肿瘤之间的确切关联:即到底是溶酶体功能障碍导致肿瘤,还是已经形成的肿瘤导致了溶酶体功能的异常?所以,为进一步弄清上述问题,还需要进行两个试验。第一,肝癌建模验证试验,即通过建立动物肝癌模型,动态观察和监测肝癌形成过程中溶酶体功能的变化;第二,建立溶酶体功能障碍模型,比如氯喹阻断溶酶体酸化功能,利用裸鼠成瘤试验观察其是否有利于肝癌的发生、发展。这些将会是课题后续的重点研究内容。

自噬溶酶体同样是在形态上反映部分溶酶体功能的重要指标^[12]。自噬溶酶体的形成至少可以证明溶酶体的货物吞噬功能是正常的^[12]。但在本研究中,自噬溶酶体的数量在癌灶、癌旁及毗邻癌旁的肝组织均升高,且越近癌灶中心越明显。由于自噬的特殊性,自噬溶酶体增多这一现象可以得出完全不同的两个结论:第一,自噬通路受损,自噬溶酶体降解障碍,导致堆积增多;第二,自噬本身的上调导致自噬溶酶体形成增多。这就好比是高速公路上,我们看到大量增多的汽车,既有可能是前方道路堵塞导致车流行走缓慢所致,也有可能是正好碰到节假日,上高速的车辆增多所致。因此,后续我们将进一步进行自噬流检测,并确认真实的自噬通路状态^[13]。如在离体细胞水平的红绿荧光双标试验^[14]、氯喹阻滞的P62翻转试验。但是在体水平的检测就要困难很多,目前有成功报道的并不多,且很难得到准确的结论。综上,尽管我们尚不能明确溶酶体以及自噬溶酶体在肝癌组织中的增多与肝癌发生的具体相关性机制,但仅就溶酶体和自噬溶酶体

数量在肝癌患者组织中增多这一发现,已然翻开了溶酶体与肝癌发病相关机制研究的新篇章。后续,我们将进一步深入研究其机制。

【参考文献】

- [1] ALESSANDRINI F, PEZZÈ L, CIRIBILLI Y. LAMPs: shedding light on cancer biology [J]. *Seminars in Oncology*, 2017, 44 (4): 239-253.
- [2] PIAO S, AMARAVADI RK. Targeting the lysosome in cancer [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2016, 1371 (1): 45-54.
- [3] ZHANG Z, YUE P, LU T, *et al.* Role of lysosomes in physiological activities, diseases, and therapy [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14 (1): 79.
- [4] JEGER J L. Endosomes, lysosomes, and the role of endosomal and lysosomal biogenesis in cancer development [J]. *Molecular Biology Reports*, 2020, 47 (12): 9801-9810.
- [5] PAUNOVIC V, KOSIC M, MISIRKIC-MARJANOVIC M, *et al.* Dual targeting of tumor cell energy metabolism and lysosomes as an anticancer strategy [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2021, 1868 (4): 118944.
- [6] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65 (2): 87-108.
- [7] GBD 2013 mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *The Lancet*, 2015, 385 (9963): 117-171.
- [8] OMATA M, CHENG A-L, KOKUDO N, *et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. *Hepatology International*, 2017, 11 (4): 317-370.
- [9] CLAVIEN PA, PETROWSKY H, DEOLIVEIRA ML, *et al.* Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (15): 1545-1559.
- [10] DONG Z, CUI H. The Autophagy-lysosomal pathways and their emerging roles in modulating proteostasis in tumors [J]. *Cells*, 2018, 8 (1): 4.
- [11] KROEMER G, JÄÄTTTELÄ M. Lysosomes and autophagy in cell death control [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5 (11): 886-897.
- [12] HAO Y, KACAL M, OUCHIDA AT, *et al.* Targetome analysis of chaperone-mediated autophagy in cancer cells [J]. *Autophagy*, 2019, 15 (9): 1558-1571.
- [13] RABINOWITZ JD, WHITE E. Autophagy and metabolism [J]. *Science*, 2010, 330 (6009): 1344-1348.
- [14] NI H-M, BOCKUS A, WOZNAK AL, *et al.* Dissecting the dynamic turnover of GFP-LC3 in the autolysosome [J]. *Autophagy*, 2014, 7 (2): 188-204.

miR-212-5p 相关 ceRNA 调控网络在巨噬细胞极化中的作用

毕润磊¹, 李雪琴², 吕 坤²

(1. 皖南医学院 研究生学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 中心实验室, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:构建巨噬细胞极化过程中竞争性内源 RNA(ceRNA)调控网络,探讨其中关键 lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8 轴在巨噬细胞极化中的作用。**方法:**构建巨噬细胞极化过程中 ceRNA 调控网络,通过体外功能实验筛选出其中关键轴 lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8,使用 qRT-PCR、双荧光素酶报告系统及 rescue 实验等技术检测上述信号轴对巨噬细胞极化的调控作用。**结果:**体外功能实验证实 miR-212-5p 能促进巨噬细胞向 M2 极化。双荧光素酶实验证实 miR-212-5p 能够结合 lncRNA AK134492 及 Serpib8, rescue 实验证实 lncRNA AK134492 能够调控 miR-212-5p 介导的靶基因 Serpib8 沉默,从而影响巨噬细胞极化。**结论:**lncRNA AK134492 通过 ceRNA 机制调控 miR-212-5p 靶基因 Serpib8 的表达,影响巨噬细胞极化。

【关键词】miR-212-5p;lncRNA AK134492;Serpib8;巨噬细胞;极化

【中图分类号】R 392.12;Q-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.005

Role of miR-212-5p associated ceRNA regulatory network in macrophage polarization

BI Runlei, LI Xueqin, LÜ Kun

Graduate school, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To construct a competing endogenous RNA (ceRNA) regulatory network during polarization of macrophages, and investigate the role of key regulatory axis of lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8 in macrophage polarization. **Methods:** By bioinformatics analysis, we constructed the ceRNA regulatory network in macrophage polarization. Then, the key axis of lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8 was screened through *in vitro* functional assays. The regulatory effect of the lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8 axis on macrophage polarization was detected by qRT-PCR, dual luciferase reporter system and rescue experiment. **Results:** *In vitro* functional assays confirmed that miR-212-5p promoted polarization of the macrophages shifting to M2. The Dual luciferase reporter system analysis indicated that miR-212-5p was able to bind lncRNA AK134492 and Serpib8, and rescue experiment verification showed that lncRNA AK134492 negatively regulated the silencing of target gene Serpib8 mediated by miR-212-5p, thus resulting in macrophage polarization. **Conclusion:** Our findings suggest that lncRNA AK134492 can regulate the expression of miR-212-5p target gene Serpib8 through the ceRNA mechanism, thereby leading to macrophage polarization.

【Key words】miR-212-5p;lncRNA AK134492;Serpib8;macrophage;polarization

巨噬细胞具有强大的吞噬功能和杀伤病原体的功能,在免疫反应和肿瘤相关疾病中发挥重要作用。巨噬细胞有两种极化类型, M1 型巨噬细胞能够促进炎症的进程,可由脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)刺激产生,释放促炎因子参与炎症反应^[1];而 M2 型巨噬细胞则具有抗炎和免疫调节作用,可由白介素 4(Interleukin 4, IL-4)刺激产生,分泌抗炎性细胞因子,下调免疫应答,从而有效地控制炎症^[2]。

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)在巨噬细胞极化中的调控机制研究已成为巨噬细胞研究的热点,其中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和微小 RNA(microRNA, miRNA)等 ncRNA 在生命调控过程中扮演着重要角色^[3]。有关非编码 RNA 在巨噬细胞极化研究中, miRNA 的研究较为充分和深入,已证实 miR-155、miR-125a、miR-511 及 let-7c 等在巨噬细胞极化中发挥重要作用^[4]。而

基金项目:国家自然科学基金项目(82072370)

收稿日期:2021-03-10

作者简介:毕润磊(1994-),男,2018 级硕士研究生,(电话)19855363277,(电子信箱)runlei666@163.com;

吕 坤,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)lvkun315@126.com,通信作者。

有关 lncRNA 的研究相对较少, Roy 等^[5]通过转录组测序,发现 M1/M2 中存在差异表达的 lncRNAs; Huang 等^[6]也发现人单核细胞来源巨噬细胞(monocyte derived macrophages, MDMs)极化过程中 lncRNA 表达谱存在显著差异;上述研究提示,非编码 RNA 可能在巨噬细胞极化中发挥重要作用。

内源竞争 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA) 机制,是指 RNA 之间的一种作用机制;本研究利用课题组前期筛选与巨噬细胞极化有关的差异 lncRNAs、miRNAs 及 mRNAs 数据,通过生物信息学分析,构建了基于 ceRNA 机制的 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络;结合体外功能试验,我们锁定了调控巨噬细胞极化的关键轴 lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8,通过阻断或过表达等方法,进一步明确上述关键信号轴在巨噬细胞极化中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料 6~8 周龄 BALB/c 小鼠 40 只,购自南京青龙山实验动物中心。主要试剂:DMEM 和 RPMI1640 培养基以及胎牛血清购自 Gibco 公司;RNA 提取试剂盒购自 Invitrogen 公司;cDNA 合成试剂盒购自 Thermo 公司;SYBR Green 购自 Qiagen 公司;PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成;Luciferase Reporter Assay System 购自 Promega 公司。

1.2 骨髓巨噬细胞的分离与体外刺激 将小鼠处死提取骨髓内容物,在相应培养基中培养 7 d 得到骨髓巨噬细胞 (bone marrow derived macrophages, BMDMs);在培养基中加入相应浓度的 LPS 和 IFN- γ 刺激培养 48 h,将 BMDMs 诱导为 M1 型巨噬细胞,在 IL-4 刺激下培养 48h 诱导出 M2 型巨噬细胞。

1.3 miRNA inhibitor 及 small interfering RNA 转染 将 small interfering RNA 或 miRNA inhibitor 以每孔 100 nmol/L 终浓度,按照 Lipofectamine 3000 说明书配置转染体系于 100 μ L buffer 中,使其均匀后放置约 15 min;6 孔板中 BMDMs 弃去原培养基,加入含 10% 血清的 DMEM 培养基;将转染体系加入细胞培养体系中,继续培养 72 h。

1.4 qRT-PCR 按照 TRIzol 法提取 BMDMs 细胞中的总 RNA,利用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA;根据 PCR 试剂盒操作说明书进行 PCR 反应。

1.5 双荧光素酶检测 构建 lncRNA AK134492 及 Serpib8 的 3'UTR 野生型及突变型的荧光素酶报告基因质粒,在 96 孔板中培养 293T 细胞,每孔转染 0.2 μ g 质粒 DNA,同时转染 miR-NC 及 miR-212-5p mic(100 nmol/L),转染 48 h 后通过荧光素酶检测

试剂盒检测细胞,采用 Luciferase Reporter Assay System,使用 Tecan Infinite F200/M200 型多功能酶标仪进行检测。

1.6 统计学分析 所有数据采用 GraphPad Prism 6.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选以 miR-212-5p 为核心的 ceRNA 网络图 利用生物信息学软件构建了基于 ceRNA 机制的 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络;通过计算各节点的 degree,筛选出具有最多作用关系的 lncRNAs,利用 cytoscape 的 plug-in BinGO app 对上述网络中所有的 mRNA 进行 GO 和 KEGG 分析,结合体外功能试验,选择出调控巨噬细胞极化的关键轴 lncRNA/miR-212-5p/Serpib8 进行下一步研究(图 1)。

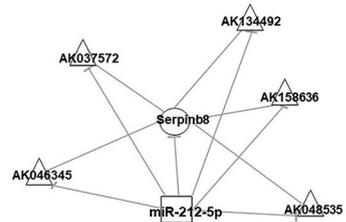
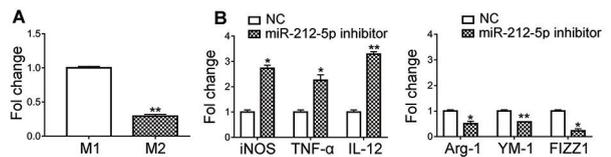


图 1 miR-212-5p 核心的 ceRNA 网络图

2.2 miR-212-5p 促进巨噬细胞向 M2 极化 为证实生物信息学分析结果,本研究进行了 PCR 验证,发现与 M2 相比,miR-212-5p 主要高表达于 M1 ($t = 12.84, P < 0.05$)。M1 的表面标志物为 iNOS、TNF- α 、IL-12, M2 的表面标志物为 Arg-1、YM-1、FIZZ1,体外功能实验发现,与对照组相比,100nmol/L 的 miR-212-5p 抑制剂使 M1 的标志物 INOS、TNF- α 、IL-12 分别升高了 2.83、2.52、3.28 倍 ($t = 5.22、5.59、10.67, P < 0.05$),使 M2 的标志物 Arg-1、YM-1、FIZZ1 分别降低了 50.25%、41.5%、80.50% ($t = 4.25、6.56、4.84, P < 0.05$),见图 2。

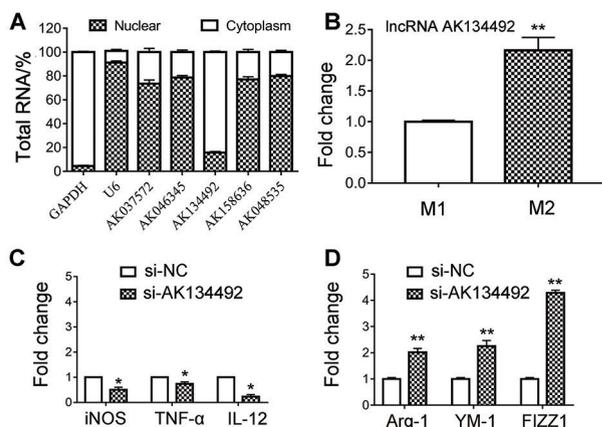


A. miR-212-5p 在 M1/M2 中的相对表达; B. 抑制 miR-212-5p 对 M1 型巨噬细胞表型的影响; C. 抑制 miR-212-5p 对 M2 型巨噬细胞表型的影响。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 2 miR-212-5p 在巨噬细胞极化中的作用

2.3 lncRNA AK134492 促进巨噬细胞向 M1 极化 在构建的 ceRNA 网络中,本研究发现有 6 个可能

与 miR-212-5p 结合的 lncRNAs。通过核质分离及 PCR 验证,发现 lncRNA AK134492 在细胞胞浆中含量最高。进一步研究发现,lncRNA AK134492 主要高表达于 M2($t=9.93, P<0.05$);与对照组相比,用 100 nmol/L 的 siRNA 下调 lncRNA AK134492 后,M1 的标志物 iNOS、TNF- α 、IL-12 分别下降了 50.50%、22.50%、75.25% ($t=5.63, 3.47, 3.35, P<0.05$),而 M2 的标志物 Arg-1、YM-1、FIZZ1 分别升高了 2.05、2.23、4.10 倍 ($t=8.73, 6.19, 6.88, P<0.05$,图 3)。



A. lncRNAs 在胞浆及细胞核中的表达分布;B. lncRNA AK134492 在巨噬细胞中的相对表达;C. 抑制 lncRNA AK134492 对 M1 型巨噬细胞表型的影响;D. 抑制 lncRNA AK134492 对 M2 型巨噬细胞表型的影响。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 3 lncRNA AK134492 在巨噬细胞极化中的作用

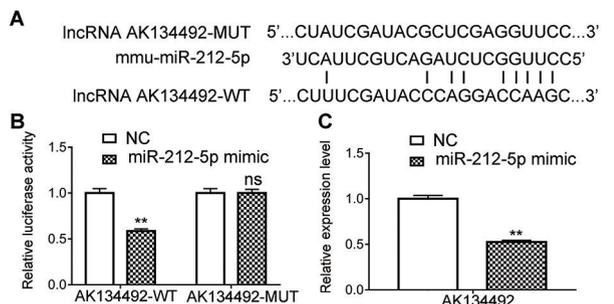
2.4 lncRNA AK134492 与 miRNA-212-p 靶向关系验证

利用 miRDB、UCSC 等数据库获取 lncRNA AK134492 与 miR-212-5p 序列信息,并通过 seedVicious V1.1 预测,证实其含有 miR-212-5p 种子区结合位点。经过双荧光素酶活性实验证实,与 NC 组相比,miRNA-212-5p 过表达能降低 lncRNA AK134492-WT 荧光素酶活性($t=6.74, P<0.05$),而两组 lncRNA AK134492-MUT 荧光素酶活性变化无统计学意义($t=1.44, P>0.05$);过表达 miR-212-5p 后,lncRNA AK134492 的表达水平降低($t=5.93, P<0.01$,图 4)。

2.5 miR-212-5p 与 Serpinb8 靶向关系验证

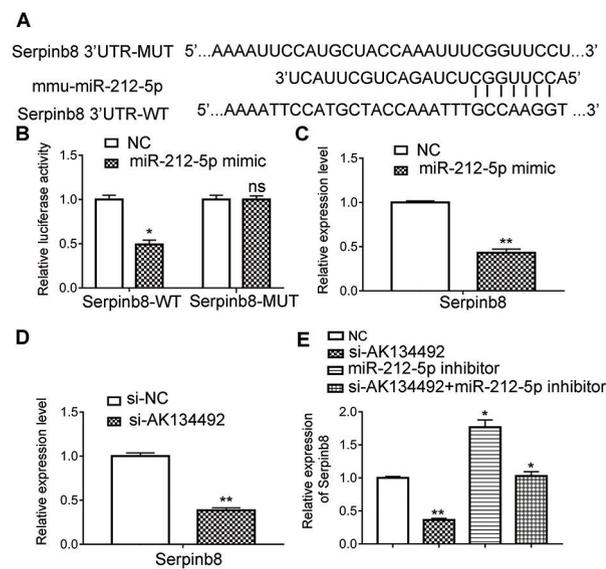
利用 miRDB、NCBI 等数据库获取 miR-212-5p 与 Serpinb8 的序列信息,并通过生物信息学分析预测 miR-212-5p 与 Serpinb8 的结合位点。双荧光素酶实验结果表明,与 NC 组相比,miR-212-5p mimic 组 Serpinb8-WT 荧光素酶活性降低($t=5.04, P<0.05$),而两组 Serpinb8-MUT 荧光素酶活性变化无统计学意义($t=1.31, P>0.05$);过表达 miR-212-5p 后,Serpinb8 的表达水平降低($t=8.92, P<0.05$)。下调 lncRNA

AK134492 后,Serpinb8 的表达随之下调($t=6.65, P<0.05$);抑制 miR-212-5p 时 Serpinb8 的表达有所升高($t=3.98, P<0.05$);与 lncRNA AK134492 单独抑制组相比,下调 lncRNA AK134492 的同时抑制 miR-212-5p,Serpinb8 的表达水平升高($t=5.33, P<0.05$,图 5)。



A. lncRNA AK134492 与 miR-212-5p 的结合位点;B. 双荧光素酶实验;C. 过表达 miR-212-5p 观察 lncRNA AK134492d 表达变化。* $P<0.01$ 。

图 4 lncRNA AK134492/miR-212-5p 靶向关系验证

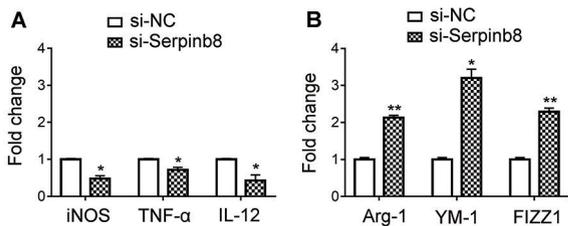


A. miR-212-5p 与 Serpinb8 的结合位点;B. 双荧光素酶实验;C. 过表达 miR-212-5p 观察 Serpinb8 表达变化;D. 抑制 lncRNA AK134492 观察 Serpinb8 表达变化;E. 单独抑制 miR-212-5p 和 lncRNA AK134492 与同时抑制 miR-212-5p 及 lncRNA AK134492 时观察 Serpinb8 的表达变化。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 5 miR-212-5p/Serpinb8 靶向关系验证

2.6 Serpinb8 促进巨噬细胞向 M1 极化

经过体外功能实验发现,使用 100 nmol/L 的 siRNA 下调 Serpinb8 后,与对照组相比,M1 的标志物 iNOS、TNF- α 、IL-12 分别降低了 50.50%、25.80%、54.25% ($t=5.37, 4.34, 4.04, P<0.05$),M2 的标志物 Arg-1、YM-1、FIZZ1 分别升高了 2.20、3.25、2.40 倍 ($t=9.22, 3.83, 6.25, P<0.05$,图 6)。



A. si-Serpib8 对 M1 型巨噬细胞表型的影响; B. si-Serpib8 对 M2 型巨噬细胞表型的影响。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 6 Serpib8 在巨噬细胞极化中的作用

3 讨论

本研究利用生物信息学构建了基于 ceRNA 机制的 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络,结合体外功能实验锁定了调控巨噬细胞极化的关键轴 lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8。体外功能实验证实 lncRNA AK134492 和 Serpib8 能够促进巨噬细胞向 M1 极化,miR-212-5p 能促进巨噬细胞向 M2 极化。双荧光素酶实验证实 miR-212-5p 能够结合 lncRNA AK134492 及 Serpib8, rescue 实验证实 lncRNA AK134492 能够负向调控 miR-212-5p,抑制 miR-212-5p 介导的靶基因 Serpib8 沉默,进而影响巨噬细胞极化。上述结果提示,lncRNA AK134492 可能通过 ceRNA 机制调控 miR-212-5p 靶基因 Serpib8 的表达,从而影响巨噬细胞极化。

近年来,非编码 RNA 在生命调控方面发挥越来越重要的作用,其中 miRNA、lncRNA 等非编码 RNA 在调控癌症^[7]、自身免疫和炎症^[8]等相关疾病方面发挥重要作用,受到广泛关注,lncRNA 与 miRNA 共同构成的基因表达调控网络也为非编码 RNA 的研究提供了新的研究方向。

ceRNA 可以通过竞争性地结合 miRNA 来调节基因的表达,大量的研究证明 lncRNA 能够充当 miRNA 的分子海绵,进一步地阐明了 lncRNA 的不同作用机制,不同的 lncRNA/miRNA/mRNA 调控轴可能会调节不同疾病中的多种生物学功能,包括但不限于肿瘤的发生和发展^[9]、细胞的损伤修复^[10]、细胞增殖^[11]、免疫炎症^[12]等;有研究发现 H19-miR-29a-3p-COL1A2 轴能够通过调节免疫细胞浸润和巨噬细胞极化,在胃癌的侵袭和迁移中发挥作用^[13],还有研究证实 lncRNA NEAT1 能够通过吸附 miR-148a-3p 来抑制 M2 型巨噬细胞极化和脉络膜新生血管的生成^[14],这不仅为巨噬细胞相关疾病的发生发展提供新的依据,更有利于开发出合适的基因工程药物以达到预防、诊断和治疗的目的。

有研究发现 miR-212-5p 对慢性阻塞性肺疾病具有保护作用^[15],还有发现 miR-212-5p 能够调控急性髓系白血病细胞的增殖和凋亡^[16],更有研究证实 miR-142-5p 和 miR-212-5p 能够通过调节 c-Myc/TP53INP1 协同抑制心肌成纤维细胞的增殖和胶原的形成^[17]。本研究首次筛选出并证实了 lncRNA AK134492 能够扮演 miR-212-5p 的“分子海绵”,解除其对靶基因 Serpib8 的内源性抑制作用,从而在一定程度上影响巨噬细胞的极化过程,进一步完善了 miR-212-5p 的分子调控网络。

综上所述,基于 miR-212-5p 在调控巨噬细胞极化方面的重要作用,lncRNA AK134492 在其中扮演了关键的“分子海绵”角色。通过与 miR-212-5p 结合从而竞争性抑制 miR-212-5p 介导的靶基因 Serpib8 沉默,最终影响巨噬细胞极化进程。本研究从体外证实了 lncRNA AK134492/miR-212-5p/Serpib8 调控网络在巨噬细胞极化中的重要作用,但其调控巨噬细胞极化在体内的作用机制还有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] ESSANDOH K, LI Y, HUO J, *et al.* MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response [J]. Shock, 2016, 46(2): 122-131.
- [2] ZHANG Y, LI X, KONG X, *et al.* Long non-coding RNA AK085865 ablation confers susceptibility to viral myocarditis by regulating macrophage polarization [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10): 5542-5554.
- [3] LI X, ZHANG Y, PEI W, *et al.* LncRNA Dnmt3aos regulates Dnmt3a expression leading to aberrant DNA methylation in macrophage polarization [J]. FASEB J, 2020, 34(4): 5077-5091.
- [4] SARADNA A, DO DC, KUMAR S, *et al.* Macrophage polarization and allergic asthma [J]. Transl Res, 2018, 191: 1-14.
- [5] ROY S, SCHMEIER S, ARNER E, *et al.* Redefining the transcriptional regulatory dynamics of classically and alternatively activated macrophages by deepCAGE transcriptomics [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(14): 6969-6982.
- [6] HUANG Z, LUO Q, YAO F, *et al.* Identification of differentially expressed long non-coding RNAs in polarized macrophages [J]. Sci Rep, 2016, 6: 19705.
- [7] LUO Z, RONG Z, ZHANG J, *et al.* Circular RNA circCCDC9 acts as a miR-6792-3p sponge to suppress the progression of gastric cancer through regulating CAV1 expression [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 86.
- [8] DAI W, WANG M, WANG P, *et al.* LncRNA NEAT1 ameliorates LPS-induced inflammation in MG63 cells by activating autophagy and suppressing the NLRP3 inflammasome [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(2): 607-620.

全脊柱内镜下治疗极外侧型腰椎间盘突出症的早期疗效观察

赵泉来,侯坤鹏,吴仲宣,肖良,刘晨,徐宏光

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 脊柱骨科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨全脊柱内镜下腰椎间盘切除术(FELD)治疗极外侧型腰椎间盘突出症(ELLDH)的疗效。**方法:**回顾性分析弋矶山医院2019年7月~2021年4月采用全脊柱内镜下治疗ELLDH的患者8例,男4例,女4例,年龄39~74岁,平均(55.0±11.85)岁,观察手术时间、术中出血量和住院时间,采用Oswestry功能障碍指数(ODI)、视觉模拟评分法(VAS)、日本骨科学会评估治疗分数(JOA)评估术前及术后第1天患者腰腿痛情况。经椎间孔侧入路运用全脊柱内镜技术在下位关节突和出口神经根,镜下剥离组织显露突出的椎间盘髓核组织并摘除。**结果:**患者手术时间平均为(62.5±22.36)min,术中出血量平均为(12.5±2.33)mL,住院时间平均为(5.63±0.74)d。术后第1天VAS评分为(1.50±0.53)分,较术前(6.75±0.70)分降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后第1天ODI指数为(15.75±3.32)%,较术前(74.50±3.96)%降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后第1天JOA评分为(25.88±1.24)分,较术前(11.00±1.30)分增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**全脊柱内镜下治疗ELLDH创伤小,不累及椎管,术后恢复快,疗效明确,值得推广。

【关键词】脊柱内镜;腰椎;极外侧型腰椎间盘突出症

【中图分类号】R 687.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.006

Observation on the early curative outcome of extreme lateral lumbar disc herniation treated by total endoscopic lumbar discectomy

ZHAO Quanlai, HOU Kunpeng, WU Zhongxuan, XIAO Liang, LIU Chen, XU Hongguang

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

【Abstract】Objective: To observe the clinical efficacy of total endoscopic lumbar discectomy for extreme lateral lumbar disc herniation. **Methods:** Retrospective

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81972108)

收稿日期:2021-01-18

作者简介:赵泉来(1986-),男,主治医师,(电话)18255352028,(电子信箱)462615694@qq.com;

徐宏光,男,主任医师,教授,(电子信箱)pumchuhg@126.com,通信作者。

- [9] WANG W, HU W, WANG Y, *et al.* Long non-coding RNA UCA1 promotes malignant phenotypes of renal cancer cells by modulating the miR-182-5p/DLL4 axis as a ceRNA [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1):18.
- [10] LIU Z, LIU J, WEI Y, *et al.* LncRNA MALAT1 prevents the protective effects of miR-125b-5p against acute myocardial infarction through positive regulation of NLRC5 [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (2):990-998.
- [11] LI J, WU X, CAO W, *et al.* Long non-coding RNA NCK1-AS1 promotes the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by acting as a ceRNA of miR-137 [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (10):6908-6920.
- [12] PEI YH, CHEN J, WU X, *et al.* LncRNA PEAMIR inhibits apoptosis and inflammatory response in PM 2.5 exposure aggravated myocardial ischemia reperfusion injury as a competing endogenous RNA of miR-29b-3p [J]. *Nanotoxicology*, 2020, 14 (5):638-653.
- [13] NIE K, ZHENG Z, WEN Y, *et al.* A novel ceRNA axis involves in regulating immune infiltrates and macrophage polarization in gastric cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87:106845.
- [14] ZHANG P, LU B, ZHANG Q, *et al.* LncRNA NEAT1 sponges miRNA-148a-3p to suppress choroidal neovascularization and M2 macrophage polarization [J]. *Mol Immunol*, 2020, 127:212-222.
- [15] JIA Q, CHANG J, HONG Q, *et al.* MiR-212-5p exerts a protective effect in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Discov Med*, 2018, 26 (144):173-183.
- [16] LIN JF, ZENG H, ZHAO JQ. MiR-212-5p regulates the proliferation and apoptosis of AML cells through targeting FZD5 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (23):8415-8422.
- [17] WANG Z, FU M, LI Y. MiR-142-5p and miR-212-5p cooperatively inhibit the proliferation and collagen formation of cardiac fibroblasts by regulating c-Myc/TP53INP1 [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98 (5):314-323.

analysis was conducted in 8 cases of extreme lateral lumbar disc herniation treated by percutaneous total spinal endoscopy in our hospital between July 2019 and April 2021. The 8 patients consisted of 4 men and 4 women, aged from 39 to 74 years old, with an average of (55.0±11.85) years. The operative time, intraoperative blood loss and days of hospital stay were maintained. Oswestry dysfunction index (ODI), Visual Analogue Scale (VAS), and scoring by Japanese Orthopaedic Association (JOA) were used to assess lumbar and leg pain before and on the first day after surgery. The endoscopy was accessed to the surgical site via the inferior articular process and outlet of the nerve root, and the tissues were dissected under the microscope to expose the herniated disc that was removed. **Results:** The average operative time, intraoperative blood loss and days of hospital stay were (62.5±22.36) min, (12.5±2.33) mL, and (5.63±0.74) days, respectively. VAS scoring on the first day following surgery was 1.50±0.53, which was significantly decreased compared to that before operation 6.75±0.70 ($P<0.05$). Postoperative ODI was markedly lower on the first day after operation than that before surgery [(15.75±3.32)% vs. (74.50±3.96)%; $P<0.05$], yet JOA scoring on the first day after surgery was significantly increased compared to that before operation [(25.88±1.24) points vs. (11.00±1.30) points; $P<0.05$]. **Conclusion:** Total endoscopic lumbar discectomy for extreme lateral lumbar disc herniation is worthy of wider clinical recommendation because of this technique can lead to minimal trauma, free involvement of the spinal canal, early postoperative recovery and better curative effect.

【Key words】 spinal endoscopy; lumbar vertebra; extreme lateral lumbar disc herniation

极外侧型腰椎间盘突出症 (extreme lateral lumbar disc herniation, ELLDH) 是腰椎间盘突出症的一种较少见的类型^[1], 1974 年由 Abdullah 等^[2]首次提出, 发生率约占腰椎间盘突出症 (lumbar disc herniation, LDH) 的 2.6% ~ 11.7%^[3]。由于椎间孔面积狭小, 且存在纤维等组织包裹出口的神经根, 突出的椎间盘压迫神经根容易固定, 造成疼痛症状更加明显。因为 ELLDH 的解剖特点较为特殊, 采用药物等保守治疗效果一般不佳, 常需手术治疗解除压迫。传统的手术会损伤肌肉等组织, 破坏脊柱稳定性, 且风险较大。近年来随着脊柱微创手术技术的进步, 效果得到国内外医师的认可。全脊柱内镜下腰椎间盘突出切除术 (full-endoscopic lumbar discectomy, FELD) 是治疗 ELLDH 的安全有效的微创手术方式^[4], 具有创伤较少, 术后疼痛较少, 术后恢复快的优点。本研究回顾性分析 2019 年 12 月 ~ 2021 年 4 月收治的 8 例 ELLDH 患者行 FELD 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据纳入和排除标准最终选取弋矶山医院 2019 年 7 月 ~ 2021 年 4 月共 8 例患者, 男 4 例, 女 4 例, 年龄 39 ~ 74 岁, 平均 (55.0±11.85) 岁, 病史 7 ~ 240 d, 平均 (59.25±75.81) d。本组病例经 CT、MRI 等影像学检查以及临床症状, 体格检查均明确诊断为 ELLDH。L_{4/5} 突出 5 例, 左侧 2 例, 右侧 3 例, 以胫前肌力均下降, 小腿内侧及足内侧疼痛伴麻木为主, 直腿抬高试验 (-), 股神经牵拉试验 (+), 膝反射减弱; L₅/S₁ 椎间盘突出 2 例, 左侧; 以胫背伸肌力减弱, 小腿外侧及足背侧放射性疼痛伴麻木为主, 直腿抬高试验 (+); L₂₋₃ 椎间盘突出症 1 例, 左侧, 大腿内侧肌肉萎缩, 伴腰痛, 直腿抬高试验 (-), 股神经牵拉试验 (+)。

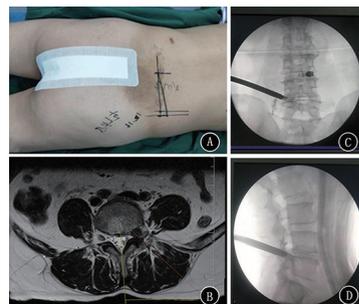
1.2 纳入与排除标准 纳入标准: 单节段 ELLDH

诊断明确; 腰痛伴一侧下肢疼痛; 影像学与临床症状相符; 经药物及物理等保守治疗无效; 随访资料齐全。排除标准: 存在脊柱病变 (椎间隙感染、脊柱结核等)、脊柱肿瘤、腰椎不稳、腰椎创伤史及手术史等。

1.3 围术期准备 ①完善血常规、肝肾功能、输血前常规和凝血功能等检查; ②完善腰椎 X 线片、腰椎 CT、腰椎 MRI; ③手术前 30 min 静滴抗生素预防感染。

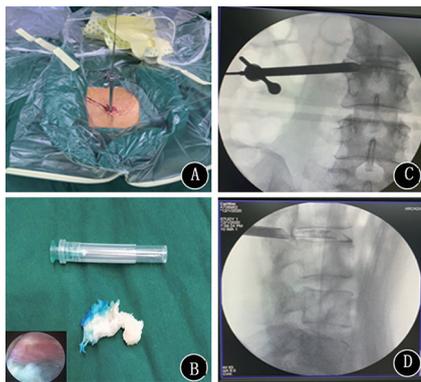
1.4 手术操作 病人选取俯卧位 (图 1A), 旁开 6 ~ 10 cm, 具体旁开距离可通过腰椎 MRI 责任节段测量 (图 1B); 在 C 臂机 X 线透视下顺着关节突腹侧外缘穿入椎间盘, 并注入造影剂 (图 1C、D), 置入工作套管 (图 2A、C、D)。工作套管进入后找到下位椎体的上关节突腹侧往头端探查找到蓝染区或者出口根, 摘除蓝染、退变的髓核组织即可 (图 2B), 对责任出口根充分减压。

术后即刻咨询患者疼痛缓解程度。绝对卧床休息 12 ~ 15 h, 术后第 1 天根据病情评分。住院期间指导患者行直腿抬高功能锻炼, 预防神经粘连, 佩带腰围下地行走。术后 1 周嘱患者随诊并行 MRI 检查, 评估手术疗效 (图 3)。



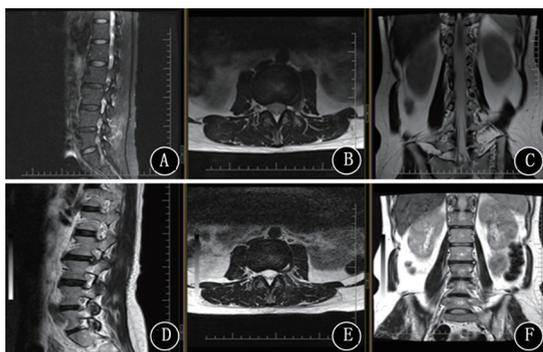
A. 患者俯卧髋膝屈曲位; B. 患者术前 MRI 穿刺旁开测量; C. 术中穿刺正位片; D. 术中穿刺侧位片。

图 1 术前体表定位和术中穿刺造影图



A. 工作套管置入;B. 切除的椎间盘组织;C. 套管置入正位片;D. 套管置入侧位片。

图2 术中工作管道置入和摘除的椎间盘组织



A. 术前 MRI 矢状位;B. 术前 MRI 横断面;C. 术前 MRI 冠状位;D. 术后 MRI 矢状位;E. 术后 MRI 横断面;F. 术后 MRI 冠状位。

图3 L_{2/3} 极外侧椎间盘突出患者手术前后的 MRI 片

1.5 观察指标 回顾性分析所有患者的性别、手术节段、麻醉方式、年龄、病程时间、手术时间、住院时间、术中出血量及手术前后 Oswestry 功能障碍指数(Oswestry dysfunction index, ODI)、视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)、日本骨科协会评估治疗分数(Japanese orthopaedic association, JOA)评分。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。所有计量资料均满足正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分比表示;定量资料手术前后比较采用配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

8 例手术均顺利完成,手术时间(62.5 ± 22.36) min,术中出血量(12.5 ± 2.33) mL,住院时间(5.63 ± 0.74) d。术后第 1 天 VAS 评分(1.50 ± 0.53)分,较术前(6.75 ± 0.70)分降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者术后第 1 天 ODI 指数(15.75 ± 3.32)%,较术前(74.50 ± 3.96)%降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后第 1 天 JOA 评分($25.88 \pm$

1.24)分,较术前(11.00 ± 1.30)分增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表1 患者手术前后 VAS、ODI 及 JOA 对比

	<i>n</i>	ODI/%	VAS/分	JOA/分
术前	8	74.50±3.96	6.75±0.70	11.00±1.30
术后	8	15.75±3.32	1.50±0.53	25.88±1.24
<i>t</i> 配对		119.656	16.752	25.622
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

3 讨论

3.1 ELLDH 的临床与解剖特点 ELLDH 是椎间孔外型腰椎间盘突出的一种^[5]。患者的症状常表现为腹股沟和大腿前部疼痛,很少有腰痛^[6]。ELLDH 典型的临床表现:①下肢疼痛剧烈;②发病年龄多为中老年,多在急性期出现症状,病程较短;③在后外侧和极外侧的椎管内同时出现椎间盘突出时,出现双根症状;④极少出现马尾神经受压^[7]。

Harrington 等^[8]报道,椎间孔周围骨性结构及韧带限制了椎间孔周围的空间,椎间孔内外突出的椎间盘严重压迫出口根,严重的会有神经根性损伤的发生。L₁₋₄ 神经根常在椎间孔上 1/3 处发出,分为前支及后支,其中前支与腰节段动脉前支一起向外下方行走,经过下节段横突的前方,脊神经根位于椎弓根下方^[9-11],当突出椎间盘位于椎体极外侧时,同节段的上位神经根受累。由于突出的椎间盘与受压神经根解剖固定、狭小,机械和化学性刺激,所以导致患者下肢疼痛比较剧烈;直腿抬高试验多为阴性,神经根没有滑移空间。

3.2 ELLDH 的诊断 ELLDH 可根据临床症状、体格检查与影像学诊断,但是因其特殊的临床表现,容易出现漏诊、误诊的情况,本研究收集的病例中,1 例患者发生了误诊的情况,病程时间远远超过其他患者,发病时间正好是新型冠状病毒期间,外地病源不易流动至上一级医院,导致病情确诊延误。Montinaro 等^[12]报道 ELLDH 误诊率约 30%。当发现股神经牵引试验阳性,轻微或没有腰痛^[13],且神经根性症状严重,CT、MRI 等影像学检查难以解释患者的症状时,应高度怀疑 ELLDH。随着影像学的进步和对 ELLDH 了解的加深,漏诊逐渐减少^[14]。特别是 L_{3/4} 椎间盘以上的间隙,传统腰椎 MRI 给出矢状面和横断面,特别在横断面,只显示 L_{3/4}、L_{4/5}、L₅/S₁。本研究中 1 例患者外院已经漏诊,我院予以腰椎多节段横断面及冠状面腰椎 MRI,最终确诊为 L_{2/3} 极外侧椎间盘突出(图 3)。3-特斯拉磁共振脊髓造影(3T MRM)和计算机断层扫描造影(disco-CT)是目

前诊断 ELLDH 的可靠方法^[15]。

3.3 ELLDH 的不同手术术式 ELLDH 传统治疗方法范围广泛,治疗方式包括保守治疗、开放手术及微创手术治疗。手术治疗是最终的治疗方式,包括经椎间孔腰椎融合术(TLIF)、侧方腰椎融合术(XLIF)、微创经椎间孔腰椎融合术(MIS-TLIF)、全内镜下腰椎间盘突出切除术(FELD)等手术方式^[5-16], MIS-TLIF 和 PELD 疗效相当^[17], PELD 具有创伤小、恢复快等优势,且长期疗效与传统手术相当。本研究通过对 8 例 ELLDH 患者的随访发现,PELD 具有潜在的优势,包括快速恢复、改善下肢痛和保持椎间盘高度^[18]。

3.4 PELD 治疗 ELLDH 的优势

3.4.1 手术经验及技巧 穿刺路径的旁开一般比传统后外侧椎间盘突出症的旁开距离短 2~3 cm,穿刺部位的第一位置是关节突腹侧,加大腹倾角度,往责任间盘穿刺,使用造影剂进行造影(1 mL 亚甲蓝+9 mL 欧乃派)。

3.4.2 造影剂的优势 ①可激惹患者的腰腿疼症状进一步加重,再次明确诊断;②在透视下可明确游离髓核与工作通道位置距离,可以发现游离髓核;③多数 ELLDH 是急性突出,都是软性致压物,可出现蓝染的破口,同时也对原本间盘内松弛或者游离的髓核起到冲洗,减少术后髓核残留的作用;④工作套管一般置于下位椎体的关节突腹侧,单纯的 ELLDH 一般不需要关节突成型,工作套管显露后通过蓝染找到出口神经根,摘除突出的髓核组织;⑤对于 L₅/S₁ ELLDH 和椎间孔内、外都有椎间盘突出症的患者需要关节突的成型,前者 L₅/S₁ ELLDH 很多时候由于 L₅ 横突与腰骶部变异、椎间隙变窄或骺棘很高的超过 L₃ 椎弓根的往往需要可视环锯去除一部分关节突或者峡部,增加工作套管的空间和视野;对于椎管由外部存在椎间盘突出患者,关节突需要充分成形以便对责任节段行走根和出口根彻底减压。

FELD 对 ELLDH 的治疗是一种安全有效的手术方法,有较好的临床疗效,其不累及椎管,对脊柱的稳定性无明显破坏,创伤小,术后恢复快,无严重并发症,具有推广价值。

【参考文献】

[1] FIORENZA V, ASCANIO F. Percutaneous endoscopic transforaminal outside-in outside technique for foraminal and extraforaminal lumbar disc herniations-operative technique [J]. World Neurosurg, 2019, 130:244-253.

[2] ABDULLAH AF, DITTO EW, BYRD EB, et al. Extreme-lateral lum-

bar disc herniations. Clinical syndrome and special problems of diagnosis [J]. J Neurosurg, 1974, 41(2):229-234.

[3] RUAN W, FENG F, LIU Z, et al. Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus open lumbar microdiscectomy for lumbar disc herniation: a meta-analysis [J]. Int J Surg, 2016, 31:86-92.

[4] SIVAKANTHAN S, HASAN S, HOFSTETTER C. Full-endoscopic lumbar discectomy [J]. Neurosurg Clin N Am, 2020, 31(1):1-7.

[5] YOSHIKANE K, KIKUCHI K, OKAZAKI K. Posterolateral transforaminal full-endoscopic lumbar discectomy for foraminal or extraforaminal lumbar disc herniations [J]. World Neurosurg, 2021, 146: e1278-e1286.

[6] FANKHAUSER H, DE TRIBOLET N. Extreme lateral lumbar disc herniation [J]. Br J Neurosurg, 1987, 1(1):111-129.

[7] 王成日, 黄保华. 极外侧型椎间盘突出症及其椎间孔镜治疗进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(7):641-664.

[8] HARRINGTON JF, MESSIER AA, BEREITER D, et al. Herniated lumbar disc material as a source of free glutamate available to affect pain signals through the dorsal root ganglion [J]. Spine, 2000, 25(8):929-936.

[9] AHN Y. A historical review of endoscopic spinal discectomy [J]. World Neurosurg, 2021, 145:591-596.

[10] BAE JS, KIM KJ, KANG MS, et al. Extreme lateral and interlaminar approach for intracanal and foraminal double disc herniation at lumbosacral level [J]. Neurocirugia (Astur: Engl Ed), 2019, 30(2):53-59.

[11] REULEN HJ, MÜLLER A, EBELING U. Microsurgical anatomy of the lateral approach to extraforaminal lumbar disc herniations [J]. Neurosurgery, 1996, 39(2):345-350.

[12] MONTINARO A. The microsurgical approach to extraforaminal lumbar disc herniations. An analysis of 15 cases [J]. J Neurosurg Sci, 2004, 48(1):23-28.

[13] PORCHET F, FANKHAUSER H, DE TRIBOLET N. Extreme lateral lumbar disc herniation: clinical presentation in 178 patients [J]. Acta Neurochir (Wien), 1994, 127(3-4):203-209.

[14] PAN M, LI Q, LI S, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy: Indications and Complications [J]. Pain Physician, 2020, 23(1):49-56.

[15] KIM DG, EUN JP, PARK JS. New diagnostic tool for far lateral lumbar disc herniation: the clinical usefulness of 3-tesla magnetic resonance myelography comparing with the discography CT [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2012, 52(2):103-106.

[16] LOFRESE G, MONGARDI L, CULTRERA F, et al. Surgical treatment of intraforaminal/extraforaminal lumbar disc herniations: Many approaches for few surgical routes [J]. Acta Neurochir (Wien), 2017, 159(7):1273-1281.

[17] 吴锐辉, 邓东海, 周云飞, 等. PTED 与 MI-TLIF 治疗极外侧型椎间盘突出症的疗效比较 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(9):956-958.

[18] CHOI KC, KIM JS, PARK CK. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy as an alternative to open lumbar microdiscectomy for large lumbar disc herniation [J]. Pain Physician, 2016, 19(2):291-300.

成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者血清维生素 D 水平及其临床意义

康璇,周宇,李俊,吴莉明,范晓利

(南京医科大学附属江宁医院 内分泌科,江苏 南京 210000)

【摘要】目的:分析成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)患者血清维生素 D 水平,探讨其作为从 2 型糖尿病(T2DM)中区分早期 LADA 患者的诊断标志物的可行性。**方法:**通过检测血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D]了解 LADA、1 型糖尿病(T1DM)、T2DM 患者血清维生素 D 水平。通过比较 LADA 和 T2DM 患者临床特征,寻找可区分 LADA、T2DM 患者的潜在诊断标志物。ROC 曲线分析探索血清 25(OH)D 和其他潜在诊断标志物从 T2DM 患者中区分 LADA 患者可行性。通过线性回归分析了解血清 25(OH)D 变化与胰岛 β 细胞功能关系。**结果:**血清 25(OH)D 水平可用于从 T2DM 患者中鉴别早期 LADA 患者,而联合血清 25(OH)D、TG 则进一步提高了诊断的准确性。糖尿病患者血清 25(OH)D 水平减低可能预示着胰岛 β 细胞功能下降。**结论:**LADA 患者血清 25(OH)D 水平低于 T2DM 患者,血清 25(OH)D 水平有助于从 T2DM 患者中区分早期 LADA 患者。

【关键词】维生素 D;成人隐匿性自身免疫性糖尿病;诊断标志物

【中图分类号】R 587.1;R 446.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.007

Serum vitamin D level and its clinical implications in adult patients of latent autoimmune diabetes

KANG Xuan, ZHOU Yu, LI Jun, WU Liming, FAN Xiaoli

Department of Endocrinology, Jiangning Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

【Abstract】Objective: To investigate the serum vitamin D level in adult patients of latent autoimmune diabetes (LADA), and analyze the feasibility of the serum vitamin D level as a diagnostic marker to differentiate early LADA patients from T2DM. **Methods:** Serum vitamin D [25(OH)D] level was measured in patients with LADA, type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The clinical characteristics of patients with LADA and T2DM were compared for identifying the potential diagnostic markers. ROC curve was used to investigate the feasibility for distinguishing LADA patients from T2DM patients by serum 25(OH)D level and other potential diagnostic markers. Linear regression model was used to analyze the relationship between serum 25(OH)D level change and islet beta cell function. **Results:** Serum level of 25(OH)D in patients with LADA was similar with that of T1DM patients, both of which were significantly lower in patients with T2DM. Combined measuring serum 25(OH)D level and TG can improve the accuracy of diagnosis, and decreased serum level of 25(OH)D in patients with diabetes may indicate the decline of pancreatic β -cell function. **Conclusion:** Serum level of 25(OH)D in patients with LADA is significantly lower than that in T2DM patients, suggesting that serum 25(OH)D level can be used to differentiate early LADA patients from T2DM patients.

【Key words】 vitamin D; latent autoimmune diabetes, adults; diagnostic markers

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)是一类以胰岛 β 细胞缓慢遭到自身免疫破坏为特征的糖尿病,其发病机制与免疫介导的 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)类似,进展缓慢^[1]。由于其临床特征与 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)相似而易被误诊^[2]。目前 LADA 诊断主要依赖于胰岛细胞抗体检测,如胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)、抗胰岛

细胞抗体(islet cell antibody, ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase, GAD)。然而部分患者未能全面检测或疾病早期胰岛细胞抗体检测呈阴性,导致部分 LADA 患者被首诊为 T2DM^[1]。由于 LADA 患者胰岛 β 细胞不断遭受自身免疫破坏,所以早期识别 LADA 患者并保护其残存胰岛 β 细胞功能,有助于改善患者预后^[3]。而如何早期诊断 LADA 是临床工作的重点与难点。

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81800687)

收稿日期:2020-06-17

作者简介:康璇(1982-),女,副主任医师,讲师,(电话)18951905975,(电子信箱)530076810@qq.com;

范晓利,女,副主任医师,副教授,(电子信箱)577394432@qq.com,通信作者。

研究发现维生素 D 在自身免疫疾病的发生发展中发挥重要作用,且 T1DM 患者维生素 D 缺乏高于 T2DM 患者^[4-5]。与 T1DM 发病机制类似的 LADA 患者维生素 D 是否同样缺乏,以及维生素 D 水平是否有助于将 LADA 患者从 T2DM 中鉴别出来值得研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 7 月~2020 年 1 月南京医科大学附属江宁医院内分泌科在院 LADA 患者 35 例,随机选取同时期同科室住院治疗 T1DM 患者 40 例,T2DM 患者 60 例作为研究对象,并取得所有患者知情同意。LADA 诊断标准^[6]:①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;②起病年龄≥15 岁;③胰岛自身抗体阳性;④起病后至少 6 个月不依赖胰岛素治疗。T1DM 诊断标准:①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;②青少年起病,起病急,体型多为正常或消瘦;③实验室检查提示空腹胰岛素或者 C 肽水平降低,胰岛细胞抗体阳性。T2DM 诊断标准^[6]:①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;②起病年龄多为 40 岁以上,起病缓慢且隐匿,多肥胖,胰岛自身抗体多阴性,胰岛功能正常,排除 T1DM、继发性糖尿病、妊娠期糖尿病等。

排除标准:①妊娠糖尿病或其他特定类型的糖尿病;②怀孕及哺乳期妇女;③肝、肾功能显著异常(CKD>3 期;Child-Pugh>B 级);④恶性肿瘤或血液系统疾病患者;⑤严重电解质紊乱、凝血功能异常患者;⑥3 个月内合并急慢性感染,经受重大手术、全身皮质类固醇治疗等患者;⑦服用维生素制剂患者;⑧精神疾病及精神障碍患者。

1.2 观察指标 一般资料:性别、年龄、糖尿病家族史、高血压病史、高血脂病史、吸烟史、大量饮酒史、服用药物情况及体质量指数(body mass index, BMI)。血清维生素:25 羟基维生素 D [25-hydroxy vitamin D,25(OH)D]。血常规:血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(C-reaction protien,CRP)。肝肾功能、血脂:谷丙转氨酶(ALT)、视黄醇结合蛋白(RBP)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、载脂蛋白 A1(Apo-A1)、载脂蛋白 B(Apo-B)、脂蛋白 a(Lpa)。甲状腺功能:游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)和促甲状腺激素(TSH)。胰岛 β 细胞功能相关指标:空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、空腹

C 肽(FCP),胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)。计算公式如下: $HOMA-β = 20 \times FINS (\mu U/mL) / [FBG (mmol/L) - 3.5] \times 100\%$ ^[7]。

1.3 研究方法 所有患者完善所有观察指标的检查,分析患者血清 25(OH)D 水平,探索血清 25(OH)D 和其他潜在诊断标志物从 T2DM 患者中鉴别 LADA 患者可行性,并分析血清 25(OH)D 变化与胰岛 β 细胞功能关系。部分患者因未完成全部指标的检测或检测指标达到排除标准而脱落,最终实际入组患者 119 例,其中 LADA 患者 30 例,T1DM 患者 38 例、T2DM 患者 51 例。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验;计数资料以频数表示,采用 χ² 检验或 Fisher 确切概率法。ROC 曲线分析相关指标从 T2DM 患者中鉴别 LADA 患者可行性。血清 25(OH)D 对患者胰岛 β 细胞功能的影响采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型糖尿病患者血清 25(OH)D 水平分析 LADA 和 T1DM 患者血清 25(OH)D 水平(50.46±1.45)nmol/L 和(51.31±1.15)nmol/L 均低于 T2DM 患者(55.27±1.36)nmol/L,差异有统计学意义($F = 160.421, P < 0.05$);而 LADA 和 T1DM 患者血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 LADA、T2DM 患者临床特征的比较 如表 1 所示,相较于 T2DM 患者,LADA 患者 HbA1C 水平和 FBG 水平均升高($P < 0.01$),并且 FCP 水平降低($P < 0.01$);LADA 患者 BMI 较低($P < 0.05$);血清 TG 水平、UA 水平、25(OH)D 水平均较低($P < 0.05$)。

相较于 T2DM 患者,LADA 患者 BMI 较低、血清 TG、UA、25(OH)D 较低,进一步 logistic 回归分析显示,较低水平的 TG($OR = 2.197, 95\% CI: 1.003 \sim 4.812, P = 0.049$)和较低水平的 25(OH)D($OR = 1.094, 95\% CI: 1.022 \sim 1.170, P = 0.010$)是 LADA 患者区别于 T2DM 的特征。

2.3 血清 25(OH)D 水平区分 LADA、T2DM 患者可行性的探索 ROC 曲线分析血清 25(OH)D 水平、血清 TG 水平、联合血清 25(OH)D 和 TG 水平诊断 LADA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.634(95% CI: 0.510 ~ 0.758)、0.644(95% CI: 0.523 ~ 0.764)、0.737(95% CI: 0.625 ~ 0.848)(图 1)。血清 25(OH)D 水平可以从 T2DM 患者中区分 LADA 患者,而联合

血清 25(OH)D 和 TG 水平则提高了从 T2DM 患者中区分 LADA 患者的准确性。

2.4 血清 25(OH)D 对患者胰岛 β 细胞功能的影响 LADA 和 T2DM 患者糖化血红蛋白、FBG、FCP 等特征以及血清 25(OH)D 水平显著不同,为了解血清 25(OH)D 对胰岛 β 细胞功能的影响,本研究对其进行了线性回归分析。表 2 结果提示随着血清 25(OH)D 水平升高,患者血清 FINS、FCP 和 HOMA-β 水平也相应升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 LADA 患者与 T2DM 患者临床特征比较

	LADA (n=30)	T2DM (n=51)	χ^2/t	P
年龄/岁				
<50	8	18	0.645	0.422
≥50	22	33		
性别				
男	16	33	1.022	0.312
女	14	18		
糖尿病家族史	3	4	0.000	1.000
高血压病史	9	20	0.698	0.404
血脂异常史	1	3	0.000	1.000
吸烟史	10	11	1.361	0.243
饮酒史	1	5	0.403	0.526
抗凝	0	4		0.291
调脂	1	3	0.000	1.000
BMI/(kg/m ²)	23.25±3.03	25.02±2.90	-2.586	0.012
Hb/(g/L)	135.60±16.41	141.65±15.52	-1.658	0.101
WBC/(×10 ⁹ /L)	5.93±1.89	6.32±1.48	-1.033	0.305
PLT/(×10 ⁹ /L)	184.30±62.86	173.72±57.48	0.773	0.442
CRP/(mg/L)	2.08±2.61	1.92±2.63	0.268	0.790
ALT/(U/L)	19.80±13.24	26.86±19.99	-1.732	0.089
RBP/(mg/L)	28.62±8.07	31.45±8.58	-1.466	0.147
BUN/(mmol/L)	5.63±2.19	5.63±1.70	0.010	0.992
CR/(μmol/L)	60.66±19.69	62.83±19.32	-0.484	0.630
UA/(μmol/L)	281.07±89.12	321.45±86.53	-2.006	0.048
TG/(mmol/L)	1.15±0.63	1.85±1.77	-2.581	0.012
TC/(mmol/L)	4.30±0.98	4.30±0.95	0.007	0.995
HDL/(mmol/L)	1.24±0.30	1.17±0.30	1.050	0.297
LDL/(mmol/L)	2.63±0.76	2.59±0.91	0.198	0.844
Apo-A1/(g/L)	1.37±0.25	1.31±0.24	1.019	0.311
Apo-B/(g/L)	0.84±0.17	0.85±0.22	-0.314	0.755
LPa/(mg/L)	133.92±109.38	166.80±200.51	-0.827	0.410
25(OH)D/(nmol/L)	50.46±7.96	55.27±9.72	-2.294	0.024
FT3/(pmol/L)	4.09±2.49	4.26±0.43	-0.375	0.710
FT4/(pmol/L)	14.35±7.95	15.50±2.17	-0.748	0.460
TSH/(pmol/L)	2.99±2.24	3.07±2.79	-0.143	0.886
HbA1C/%	9.96±2.52	8.45±1.57	2.899	0.006
FBG/(mmol/L)	9.24±4.40	6.94±1.85	2.728	0.010
FINS/(pmol/L)	27.63±21.57	57.83±96.51	-1.685	0.096
FCP/(nmol/L)	0.33±0.26	0.58±0.28	-3.927	0.001

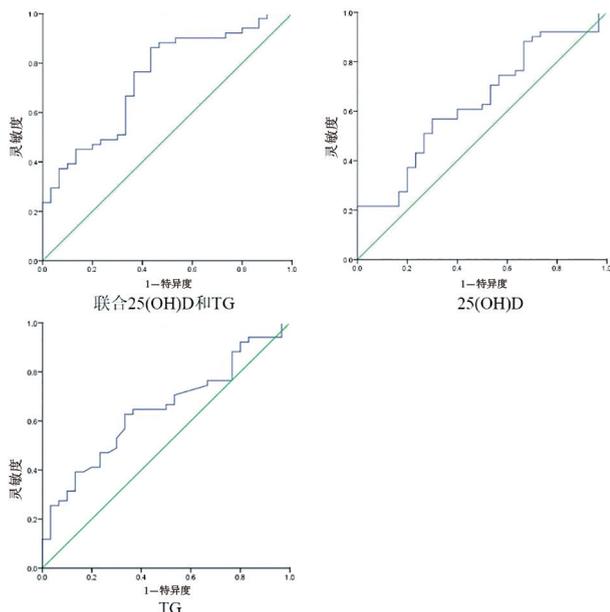


图 1 ROC 曲线分析血清 25(OH)D 水平、血清 TG 水平、联合血清 25(OH)D 和 TG 水平区分 LADA、T2DM 患者可行性

表 2 血清 25(OH)D 对患者胰岛 β 细胞功能的影响

	B	S. E.	Beta	95% CI	t	P
FBG						
Model 1	-0.028	-0.039	-0.081	-0.105 ~ 0.049	-0.720	0.473
Model 2	-0.028	0.039	-0.082	-0.105 ~ 0.048	-0.737	0.464
Model 3	-0.024	0.040	-0.071	-0.104 ~ 0.055	-0.610	0.544
Model 4	-0.020	0.048	-0.059	-0.117 ~ 0.076	-0.427	0.671
FINS						
Model 1	2.391	0.909	0.284	0.582 ~ 4.200	2.630	0.010
Model 2	2.397	0.924	0.284	0.557 ~ 4.236	2.595	0.011
Model 3	2.529	0.975	0.300	0.586 ~ 4.473	2.594	0.011
Model 4	3.424	1.243	0.404	0.930 ~ 5.918	2.755	0.008
FCP						
Model 1	0.007	0.003	0.225	0.001 ~ 0.014	2.050	0.044
Model 2	0.007	0.003	0.227	0.001 ~ 0.014	2.049	0.044
Model 3	0.007	0.004	0.212	0.000 ~ 0.014	1.882	0.064
Model 4	0.006	0.003	0.202	0.000 ~ 0.013	1.962	0.055
HOMA-β						
Model 1	-0.622	0.260	0.260	0.104 ~ 1.140	2.391	0.019
Model 2	0.628	0.264	0.262	0.102 ~ 1.154	2.376	0.020
Model 3	0.672	0.279	0.281	0.116 ~ 1.228	2.410	0.018
Model 4	0.927	0.352	0.385	0.220 ~ 1.634	2.630	0.011

注:Model 1 未校正任何因素;Model 2 校正性别、年龄;Model 3 校正性别、年龄、糖尿病家族史、高血压病史、高血脂病史、抗凝、调脂治疗;Model 4 校正性别、年龄、糖尿病家族史、高血压病史、高血脂病史、抗凝、调脂治疗、肝肾功能、血脂、CRP。

3 讨论

研究表明维生素 D 与胰岛素的合成与分泌密切相关^[8]。其可能的机制如下:①胰岛 β 细胞中维生素 D 受体可激活细胞 L 型钙离子通道,进而启动信号转导而刺激胰岛素分泌^[9];②维生素 D 可以通

过调控 R 型电压门控钙通道进而调节 β 细胞分泌胰岛素的能力^[10];③维生素 D 缺乏会导致能量代谢及糖脂代谢的减弱^[11];④补充维生素 D 可以显著抑制胰岛 β 细胞凋亡^[12];⑤补充维生素 D 可以改善胰岛素释放^[13]。

本研究中发现 T1DM 患者与 LADA 患者血清 25(OH)D 水平一致,两者血清 25(OH)D 水平均低于 T2DM 患者,证实了 LADA 患者维生素 D 缺乏情况与 T1DM 患者极为相似,也间接提示了 LADA、T1DM 可能具有类似发病机制。

进一步比较 LADA 和 T2DM 患者临床特征,发现两组患者空腹血糖水平和胰岛 β 细胞储备功能存在差异:LADA 患者空腹血糖水平较高、糖化血红蛋白浓度较高且空腹 C 肽水平减低,提示患者胰岛 β 细胞储备功能较差,也证实了 LADA 患者胰岛 β 细胞破坏程度较 T2DM 患者明显,这与 LADA 患者发病机制相一致。我们进一步发现,LADA 患者 BMI 较低,血清 TG、UA、25(OH)D 较低,提示较低水平的 TG 和血清 25(OH)D 是 LADA 患者不同于 T2DM 特征。

因为 LADA 和 T2DM 患者血清 25(OH)D、TG 水平存在差异,我们分析了通过血清 25(OH)D、TG 水平鉴别 LADA 和 T2DM 患者可行性,ROC 曲线分析提示 25(OH)D、TG 可以单独从 T2DM 患者中鉴别 LADA 患者,而联合 25(OH)D 和 TG 两者则显著提高了从 T2DM 患者中鉴别 LADA 患者的准确性。因此血清 25(OH)D 联合 TG 从 T2DM 患者中鉴别早期 LADA 患者具有临床应用价值。

最后我们探究了血清 25(OH)D 对胰岛 β 细胞功能的影响,结果提示血清 25(OH)D 水平与 FINS、FCP 和 HOMA- β 胰岛 β 细胞功能指标相关,提示糖尿病患者血清 25(OH)D 减低可能预示着胰岛 β 细胞功能下降。同样有研究者证实 T1DM 患者正常维生素 D 水平有助于保护胰岛 β 细胞功能和胰岛素分泌^[14],而炎症及细胞自噬可能是维生素 D 影响胰岛 β 细胞功能变化的机制之一^[15-16]。

综上所述,我们发现血清 25(OH)D 水平可以用于从 T2DM 患者中鉴别早期 LADA 患者,而联合血清 25(OH)D、TG 则进一步提高了诊断的准确性。糖尿病患者血清 25(OH)D 水平减低可能预示着胰岛 β 细胞功能下降。由于本研究样本量较小,且为单中心研究,在接下来的研究中,我们将扩大样本量,并深入探讨 25(OH)D 影响胰岛 β 细胞功能的机制。

【参考文献】

- [1] MISHRA R, HODGE KM, COUSMINER D L, *et al.* A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(9): 638-650.
- [2] PIERALICE S, POZZILLI P. Latent autoimmune diabetes in adults: a review on clinical implications and management[J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42(6): 451-464.
- [3] HALS IK. Treatment of latent autoimmune diabetes in adults: what is best[J]? *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(3): 188-193.
- [4] OSORIO LH, PEREZ DI, LAGUNA BS. Association of serum vitamin D levels with chronic disease and mortality[J]. *Nutr Hosp*, 2020, 37(2): 335-342.
- [5] ILLESCAS-MONTES R, MELGUIZO-RODRIGUEZ L, RUIZ C. Vitamin D and autoimmune diseases[J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116744.
- [6] ALBERTI KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [7] WU S, GAO L, CIPRIANI A. The effects of incretin-based therapies on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis combining 360 trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 975-983.
- [8] ZEITZ U, WEBER K, SOEGIARTO DW, *et al.* Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor[J]. *FASEB J*, 2003, 17(3): 509-511.
- [9] JOHNSON JA, GRANDE JP, ROCHE PC. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas[J]. *The American Journal of Physiology*, 1994, 267(3): E356.
- [10] LILJA K, SARAH AT, MRIDULA V. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances glucose-stimulated insulin secretion in mouse and human islets; a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2019, 185: 17-26.
- [11] GUJRAL UP, PRADEEPA R, WEBER MB, *et al.* Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white caucasian and other populations[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281: 51-63.
- [12] WANG Y, HE D, NI C, *et al.* Vitamin D induces autophagy of pancreatic beta-cells and enhances insulin secretion[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2644-2650.
- [13] 赵建雯, 王新玲. 维生素 D 与糖尿病胰岛功能相关性研究现状[J]. *新疆医学*, 2018, 48(4): 438-440.
- [14] HABIBIAN N, AMOLI MM, ABBASI F, *et al.* Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(2): 282-288.
- [15] GUADARRAMA-LOPEZ AL, VALDES-RAMOS R, MARTINEZ-CARRILLO BE. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: their relation to inflammation[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 860703.
- [16] WEI H, QU H, WANG H. 1,25-Dihydroxyvitamin-D₃ prevents the development of diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetic rats by enhancing autophagy via inhibiting the beta-catenin/TCF4/GSK-3beta/mTOR pathway[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 168: 71-90.

基于三维可视化技术评估的不可切除胰腺癌的化疗疗效及安全性评价

奚士航, 王小明, 王冠男, 钱道海, 沈正超

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

【摘要】目的:探讨改良 FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) 方案治疗不可切除胰腺癌的临床疗效与安全性。**方法:**选取 2018 年 1 月~2019 年 12 月在弋矶山医院通过增强 CT 及三维可视化技术共同评估为不可切除胰腺癌患者 38 例, 其中局部进展期胰腺癌 (LAPC) 20 例, 转移性胰腺癌 (MPC) 患者 18 例, 予以 mFOLFIRINOX 方案化疗, 研究主要终点为中位总生存期 (OS) 及无进展生存期 (PFS), 次要终点为疾病客观缓解率、手术转化率、化疗不良反应等。**结果:**最终入组患者 30 例, 中位年龄 62 岁, 其中 LAPC 17 例, MPC 13 例; 以腹痛症状就诊者最多, 共 16 例, 转移性患者以肝脏转移最多见, 共 10 例; 出现 3~4 级化疗不良反应共 16 例 (53.3%), 中性粒细胞减少 (26.7%) 和贫血 (13.3%) 为常见; LAPC 组 OS 及 PFS 分别为 15.5 个月和 9.6 个月, 客观缓解率 (ORR) 为 35.3%, 且有 4 例患者完成转化手术, MPC 组 OS 及 PFS 分别为 11.3 个月和 7.8 个月, ORR 为 23.1%。**结论:**mFOLFIRINOX 方案临床疗效可靠, 患者能够耐受, 适合不可切除胰腺癌临床应用。

【关键词】mFOLFIRINOX; 三维可视化技术; 不可切除胰腺癌; 化疗; 疗效与安全性

【中图分类号】R 735.9; R 730.53 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.008

Evaluation of chemotherapy efficiency and safety of unresectable pancreatic cancer based on three-dimensional visualization technology

XI Shihang, WANG Xiaoming, WANG Guannan, QIAN Daohai, SHEN Zhengchao

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

【Abstract】Objective: To assess the clinical efficacy and safety of the modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) regimen in the treatment of advanced pancreatic cancer. **Methods:** Thirty-eight patients (20 were locally advanced pancreatic cancer, LAPC, and 18 metastatic pancreatic tumor, MPC) with unresectable pancreatic cancer evaluated by enhanced CT and three-dimensional visualization treated in or hospital were included from January 2018 to December 2019, and underwent mFOLFIRINOX chemotherapy. The primary endpoint in this study was the median for overall survival (OS) and progressive free survival (PFS), and the secondary endpoints were objective disease response, surgical conversion rate and chemotherapy adverse reactions.

Results: Thirty patients were finally enrolled, in whom 17 were LAPC and 13 were MPC. The median age was 62 years. Most frequent symptoms for the patients were abdominal pain (16 cases in total), and liver involvement was most seen patients with metastasis (10 cases in total). Grade 3-4 toxicities in chemotherapy occurred in 16 patients (53.3%), and neutropenia (26.7%) and anemia (13.3%) were also commonly seen. OS and PFS in LAPC group were 15.5 months and 9.6 months, respectively, and overall response rate (ORR) was 35.3%. Conversion surgery was successfully completed in 4 patients. OS and PFS in MPC group were respectively 11.3 months and 7.8 months, and ORR was 23.1%. **Conclusion:** The mFOLFIRINOX regimen can be favorable to unresectable pancreatic cancer because of its clinical effectiveness and safety as well as tolerable adverse reactions.

【Key words】 modified FOLFIRINOX; three-dimensional visualization technology; unresectable pancreatic cancer; chemotherapy; efficacy, safety

胰腺癌作为恶性程度极高的消化系统肿瘤^[1], 多数患者诊断时已属晚期^[2], 根治性手术切除依然是首选治疗方案, 但多年来胰腺癌患者 5 年生存率始终未突破 10%^[3]。目前, 主流化疗方案包括 FOLFIRINOX^[4] 或改良 FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)^[5]、吉西他滨联合结合型白蛋白紫杉醇^[6]、吉西他滨联

合替吉奥^[7]等; 相比 FOLFIRINOX、mFOLFIRINOX 能在降低部分药物剂量以减轻化疗不良反应的同时, 保证化疗方案的疗效性, 临床应用更为广泛。本研究探讨 mFOLFIRINOX 方案治疗不可切除胰腺癌的临床疗效与安全性。

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目 (YDZX20183400004899); 安徽省高校学科 (专业) 拔尖人才学术资助项目 (gxbjZD17)

收稿日期:2020-09-07

作者简介:奚士航 (1993-), 男, 住院医师, (电话) 15755359919, (电子信箱) xishihang@stu.wnmc.edu.cn;

王小明, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, (电子信箱) wxm6901@aliyun.com, 通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取弋矶山医院 2018 年 1 月 ~ 2019 年 12 月收治的不可切除胰腺癌患者 38 例,其中局部进展期胰腺癌(local advanced pancreatic cancer,LAPC)20 例,转移性胰腺癌(metastatic pancreatic cancer,MPC)18 例。

入组标准:①经病理证实为胰腺导管腺癌;②通过增强 CT 及三维可视化技术共同评估为不可切除胰腺癌并符合 NCCN 指南^[8]定义;③患者 ECOG 评分^[9]为 0 或 1 分;④患者年龄 ≤ 80 岁;⑤患者肝肾功能等良好,无明显化疗禁忌。

1.2 化疗方案 具体如下:奥沙利铂 68 mg/m²、伊立替康 135 mg/m²、亚叶酸钙 400 mg/m²、氟尿嘧啶 400 mg/m² 静滴,再以氟尿嘧啶 2 400 mg/m² 46 h 持续静脉输注;每 2 周重复 1 次,两疗程为 1 个周期。

1.3 疗效评估 根据患者腹部增强 CT 及三维可视化模型,按 RECIST5.0 标准^[10]进行疗效评估,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、稳定(stable disease,SD)、进展(progressive disease,PD),CR+PR 为疾病客观缓解率(objective response rate,ORR),CR+PR+SD 为疾病控制率(disease control rate,DCR)。另外,根据患者三维可视化模型观察肿瘤与周边大血管的关系,评估手术可行性。

1.4 不良反应 根据 CACTE5.0 标准,将不良反应等级分为 1~5 级,包括血液学毒性,如中性粒细胞减少、贫血、血小板减少等;非血液学毒性,如恶性、呕吐、腹泻等。

1.5 随访 通过住院资料回顾、电话、门诊复查等方式进行随访,随访时间截止至 2020 年 8 月。

1.6 统计学处理 使用 SPSS 18.0 统计软件和 GraphPad Prism8.0 软件进行数据分析和绘图。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较用 Fisher 确切概率法;计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;组间比较用 Z 检验。Kaplan-Meier 法计算中位总生存期(overall survival,OS)及无进展生存期(progressive free survival,PFS)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 因病情进展较快或个人因素而不能完成评估者 8 例,最终入组患者 30 例,其中 LAPC 患者 17 例(56.7%),MPC 患者 13 例(43.3%),全部患者中位年龄 62 岁。以腹痛症状就诊者最多,共 16 例(53.3%),肿瘤位于胰头 18 例(60%),位于胰体尾 12 例(40%);MPC 患者中,肝脏转移者 10 例(76.9%)。两组患者一般临床资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者一般资料 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

	LAPC($n=17$)	MPC($n=13$)	合计($n=30$)	Z	P
年龄/岁	62(43,78)	63(52,80)	62(43,80)	0.340	0.734
性别					
男	13(76.5)	7(53.9)	20(66.7)		0.255
女	4(23.5)	6(46.1)	10(33.3)		
ECOG 评分					
0 分	12(70.6)	9(69.2)	20(66.7)		1.000
1 分	5(29.4)	4(30.8)	10(33.3)		
临床症状					
腹痛	10(58.9)	6(46.2)	16(53.3)		0.549
腹胀	4(23.5)	2(15.4)	6(20)		
黄疸	3(17.6)	5(38.4)	8(26.7)		
瘤体位置					
胰头	11(64.7)	7(53.9)	18(60)		0.711
胰体尾	6(35.3)	6(46.1)	12(40)		
远处转移位置					
肝脏	-	10(76.9)	-		
淋巴结	-	2(15.4)	-		
腹膜	-	1(7.7)	-		
肿瘤指标					
CA199/(U/mL)	1100.70(856.44,1200.00)	845.50(398.22,1200.00)	1090.71(741.69,1200.00)	0.960	0.337
CA125/(U/mL)	19.20(16.4,49.85)	41.70(19.70,74.85)	30.70(16.45,63.68)	0.736	0.462
CEA/(ng/mL)	3.48(2.6,6.96)	3.39(2.94,5.01)	3.46(2.71,5.42)	0.226	0.821

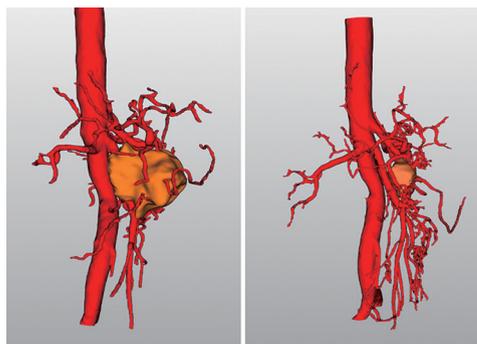
2.2 疗效评估 所有患者中位化疗时间为4周期,无患者达到CR,PR患者9例(三维可视化模型见图1),SD患者14例,PD患者共7例。LAPC组ORR为35.3%,DCR为82.4%,MPC组ORR为23.1%,DCR为69.3%。两组患者ORR和DCR差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。9例PR患者中行转化手术者4例,3例实现R0切除,截止随访时间,3例患者已死亡,1例在世,生存时间分别为12、21.6、25.5、18.2个月,见表3。

2.3 不良反应 本研究未出现5级不良事件,出现3~4级不良反应患者共16例(53.3%),以血液学毒性发生率最高,共12例(40.0%),包括中心粒细胞减少8例、贫血4例;而非血液学毒性如呕吐、腹泻、疲劳等则发生相对较少,1例肠梗阻系第一次化疗出院后发病,急诊入院予以增强CT排除肿瘤因素后,对症治疗后好转出院;1例口唇部感染,在院期间予以抗炎、口唇护理后治愈。其余患者耐受良好,未出现严重不良反应。两组患者在不良事件发生上差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.4 生存分析 截止随访时间,所有患者中位随访时间11.6个月(4.2~25.5个月),LAPC患者中位OS及PFS分别为15.5、9.6个月,MPC患者中位OS及PFS分别为11.3、7.8个月。LAPC及中位MPC患者中位OS及PFS差异有统计学意义($P<0.05$),LAPC患者生存预后优于MPC患者(表5)。

表2 患者化疗疗效[n(%),M(P_{25}), P_{75})]

	LAPC (n=17)	MPC (n=13)	合计 (n=30)	Z	P
中位化疗周期	4(1,5)	4(2,6)	4(1,6)	0.579	0.563
CR	0	0	0		
PR	6(35.3)	3(23.1)	9(30)		
SD	8(47.1)	6(46.2)	14(46.7)		
PD	3(17.6)	4(30.7)	7(23.3)		
ORR	6(35.3)	3(23.1)	9(30)		0.691
DCR	14(82.4)	9(69.3)	23(76.7)		0.666



化疗4个周期后,对比治疗前后三维可视化模型可见肿瘤明显缩小。
图1 三维可视化技术评估不可切除胰腺癌治疗前后对比

表3 患者转化手术信息

手术指标	患者一	患者二	患者三	患者四
术前化疗周期	3	2	4	4
手术方式	胰十二指肠肠切除	胰体尾+脾脏+PV/SMV切除重建	胰体尾+脾脏+腹腔干切除	胰体尾+脾脏切除
切除状态	R0	R1	R0	R0
术后病理	中低分化腺癌	中低分化腺癌	高中分化腺癌	中分化腺癌
TNM分期	T2N1M0	T2N0M0	T4N0M0	T3N0M0
术后并发症				
胰漏	有	有	有	有
腹腔出血	无	无	无	无
胆漏	无	无	无	无
胃排空延迟	无	无	无	无
切口感染	无	无	无	有
住院时间/d	13	17	19	9
是否死亡	是	是	是	否
生存时间/月	12.8	21.6	25.5	18.2

注:TNM分期参考第8版AJCC。

表4 患者化疗不良反应[n(%)]

	LAPC (n=17)	MPC (n=13)	合计 (n=30)	P
血液学毒性	5(29.4)	7(53.8)	12(40.0)	0.264
中性粒细胞减少	4	4	8	
贫血	1	3	4	
血小板减少	0	0	0	
非血液学毒性	2(11.8)	2(15.4)	4(13.3)	1.000
呕吐	0	1	1	
腹泻	0	0	0	
疲劳	0	1	1	
感染	1	0	1	
肠梗阻	1	0	1	
周围神经病变	0	0	0	
总计	7(41.2)	9(69.2)	16(53.3)	0.159

表5 患者生存信息

	LAPC(n=17)	MPC(n=13)	合计(n=30)	P
OS/月	15.5	11.3	12.3	0.032
PFS/月	9.6	7.8	8.4	0.016

3 讨论

FOLFIRINOX方案自问世以来,因四药联合而产生显著的临床疗效,与吉西他滨单药治疗相比,其大幅提高了晚期胰腺癌的生存时间^[11],但与疗效相应的是严重的药物毒性,使部分患者无法耐受^[12]。临床上针对此类情况,多采用mFOLFIRINOX,通过减少部分药物的剂量,以达到减毒等效的目的。

化疗药物具有细胞毒作用,多药合用更是可形成强大的骨髓抑制作用。因此本次研究将奥沙利铂减至原剂量的80%,伊立替康减至原剂量的75%,

其余保持不变。本研究中,我们通过 CT 及三维可视化模型筛选出不可切除胰腺癌患者 38 例接受 mFOLFIRINOX 方案治疗,其中 16 例(53.3%)患者出现 3~4 级不良反应,未出现化疗药物相关性死亡。在血液学指标上,最常见的为中性粒细胞减少 8 例(26.7%),低于 FOLFIRINOX 方案(45.7%)。未出现 3~4 级血小板减少,而 3~4 级贫血(13.3%)略高于 FOLFIRINOX 方案。非血液学指标上,仅 1 例(4%)患者出现 3~4 级呕吐,原因在于化疗期间预防性地使用了止吐性药物,包括格拉司琼、胃复安等。未出现 3~4 级腹泻和周围神经病变,可能与降低奥沙利铂及伊立替康剂量有关。

FOLFIRINOX 方案虽然将晚期胰腺癌的中位 OS 及 PFS 分别延长到 11.1 个月和 6.4 个月,但 3~4 级不良反应严重。本研究纳入患者包括 17 例 LAPC 患者和 13 例 MPC 患者,中位 OS 为 12.3 个月,中位 PFS 为 8.4 个月,DOR 为 30%,并不亚于标准剂量。通过与国内外多个医学中心发表研究结果对比^[13-14],中位 OS 相当。

LAPC 因侵犯周围主要血管包括肠系膜上动脉、腹腔干等,致肿瘤不可切除,即便完成一系列高难度复杂手术,患者术后容易复发,预后不佳,因此直接手术治疗反而可能给患者带来不必要的身心打击,适得其反。目前,虽然没有对新辅助化疗或转化治疗对于 LAPC 患者治疗有效性达成一致,但有研究显示采用 mFOLFIRINOX 方案可提供更好的手术 R0 切除率和预后^[15-16]。本研究中,我们通过 CT 及三维可视化模型评估患者化疗后再手术的可能性,其中 LAPC 患者手术转化率为 23.5%,R0 切除率 75%,手术转化率略低于上述研究,R0 切除率相当。虽然本研究由于样本量不足尚不能在统计学上证明 LAPC 手术患者较非手术患者存在明显生存获益,但 mFOLFIRINOX 确实可为 LAPC 患者带来手术切除机会。

综上所述,本研究初步证明了 mFOLFIRINOX 方案疗效可靠,并且通过临床干预,患者能够耐受化疗不良反应,值得临床推广应用于不可切除胰腺癌。后续我们将继续扩大样本量,加强随访,进一步验证方案的疗效与安全性。

【参考文献】

[1] LI X, HUANG DB, ZHANG Q, *et al.* The efficacy and toxicity of chemotherapy in the elderly with advanced pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(1): 95-100.

[2] JESUS V, CAMANDARROBA M, CALSAVARA VF, *et al.* Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy af-

ter FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer[J]. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2020, 12: 1-13.

[3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[4] CHAN K, GUO H, CHENG S, *et al.* Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: a population-based propensity score-weighted analysis[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1): 160-169.

[5] WOLFE AR, PRABHAKAR D, YILDIZ VO, *et al.* Neoadjuvant-modified FOLFIRINOX vs nab-paclitaxel plus gemcitabine for borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer patients who achieved surgical resection[J]. *Cancer Medicine*, 2020, 9(13): 4711-4723.

[6] NEBOT-VILLACAMPA MJ, ZAFRA-MORALES R, ALFARO-OLEA A, *et al.* Effectiveness and safety of nab-paclitaxel/gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 2020, 26(3): 603-611.

[7] SAITO K, ISAYAMA H, NAKAI Y, *et al.* A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) therapy in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(2): 338-344.

[8] TEMPERO MA, MALAFA MP, AL-HAWARY M, *et al.* Pancreatic adenocarcinoma, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(8): 1028-1061.

[9] FAIRCLOUGH DL, CELLA DF. Eastern cooperative oncology group (ECOG) [J]. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 1996, 278(20): 73.

[10] EISENHAEUER E A, VERWEI JJ. New response evaluation criteria in solid tumors; RECIST guideline version 1.1 [J]. *Ejc Supplements*, 2009, 7(2): 5.

[11] CONROY T, DESSEIGNE F, YCHOU M, *et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19): 1817-1825.

[12] 仲悦娇, 李晟, 朱梁军. FOLFIRINOX 方案一线治疗转移性胰腺癌临床疗效观察[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2016, 8(4): 257-259.

[13] STEIN SM, JAMES ES, DENG Y, *et al.* Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(7): 809-812.

[14] OZAKA M, ISHII H, SATO T, *et al.* A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(4): 30-31.

[15] BLAZER M, WU C, GOLDBERG RM, *et al.* Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4): 1153-1159.

[16] SUKER M, BEUMER B R, SADOT E, *et al.* FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis[J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(6): 801-881.

淋巴细胞亚群预测脓毒性休克患者预后的价值

王忠涵,鲁卫华,夏炎,姜晶晶

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 重症医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察脓毒性休克患者外周血淋巴细胞亚群变化与预后的关系,探讨外周血淋巴细胞亚群预测脓毒性休克预后的临床价值。**方法:**回顾性分析2018年8月1日~2020年7月31日在弋矶山医院重症医学科收治的脓毒性休克患者50例。根据确诊脓毒性休克后30 d内患者的预后情况将患者分为两组:死亡组($n=21$)和生存组($n=29$)。记录脓毒性休克患者确诊当日的年龄、性别、心率、体温、白细胞计数等临床资料及外周血淋巴细胞亚群。根据当天淋巴细胞总数计算 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD16^+56^+$ 、 $CD19^+$ 的淋巴细胞数。**结果:**两组患者性别、年龄、体温、降钙素原(PCT)、C反应蛋白、白细胞、ICU住院时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。死亡组患者 $CD4^+$ T淋巴细胞数以及 $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T淋巴细胞比值低于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。 $CD8^+$ T淋巴细胞数、 $CD16^+56^+$ 、 $CD19^+$ 淋巴细胞数两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组患者心率、急性生理与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**脓毒性休克患者血 $CD4^+$ T淋巴细胞数、 $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T淋巴细胞比值对早期判断患者预后具有指导意义。

【关键词】脓毒性休克;淋巴细胞亚群;急性生理与慢性健康状况评分系统II

【中图分类号】R 459.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.009

Prognostic value of lymphocyte subsets in patients with septic shock

WANG Zhonghan, LU Weihua, XIA Yan, JIANG Jingjing

Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical value of changes of peripheral blood lymphocyte subsets in predicting the prognosis in patients with septic shock. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 50 cases of septic shock treated in the ICU of our hospital between August 1, 2018 and July 31, 2020. All cases were divided into death group ($n=21$) and survival group ($n=29$) according to the prognosis within 30 days after diagnosis. The baseline data, including patient's age, gender, heart rate, body temperature, leukocyte count and levels of peripheral blood lymphocyte subsets at the day of diagnosis, were maintained. The number of $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+56^+$ and $CD19^+$ lymphocyte was calculated according to the total count of lymphocytes measured at the day of diagnosis. **Results:** There were no significant differences in gender, age, body temperature, procalcitonin (PCT), C-reactive protein, white blood cell count and length of stay in ICU between the two groups ($P>0.05$). The cell count of $CD4^+$ T lymphocyte and the ratio of $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T lymphocyte cells in the death group were significantly lower than those in the survival group ($P<0.05$), yet the ratio of $CD8^+$ T, $CD16^+56^+$ and $CD19^+$ lymphocytes showed no significant difference between groups ($P>0.05$). Patients in the death group had significantly higher heart rate and APACHE II score than those in the survival group ($P<0.05$). **Conclusion:** $CD4^+$ T lymphocytes and $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T lymphocyte cell ratio in peripheral blood can be valuable in early predicting the prognosis of patients with septic shock.

【Key words】 septic shock; lymphocyte subsets; APACHE II

脓毒症是由宿主对感染的失调反应引起的危及生命的器官功能障碍,其病情凶险,可进一步发展成脓毒性休克和多器官功能障碍综合征^[1-2]。尽管脓毒症的治疗有所改善,但脓毒性休克患者在ICU的病死亡率仍然很高。因此,对脓毒性休克患者病情的

准确判断并进行早期干预对其预后具有重要意义。目前研究发现D-二聚体、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血乳酸、乳酸脱氢酶、血小板等可以评估脓毒症患者的病情及预后^[3-5],但仍存在不同程度的争议。

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目(201907d07050001);弋矶山医院“高峰”培育计划(GF2019J03);安徽省学术和技术带头人后备人选科研活动经费资助项目(2017H145)

收稿日期:2021-03-04

作者简介:王忠涵(1996-),女,2019级硕士研究生,(电话)17856914263,(电子信箱)wzhan718@163.com;

鲁卫华,男,主任医师,博士生导师,(电子信箱)lwh683.com,通信作者。

近年来研究显示,脓毒症患者出现免疫失衡,炎症反应和免疫抑制同时存在于整个脓毒症病程^[7]。虽然三分之一的脓毒症相关死亡发生在过度炎症期,但仍有大多数的脓毒症患者免疫抑制期死亡^[8]。脓毒症患者出现淋巴细胞减少症,包含很多不同类型的淋巴细胞的损失,如 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞、B 细胞和自然杀伤细胞^[9]。另有临床研究表明早期淋巴细胞亚群百分比变化与脓毒症患者预后有关^[10]。本研究实时记录脓毒性休克患者淋巴细胞亚群变化,准确计算出各淋巴细胞亚群数值,追踪患者免疫状态。根据脓毒性休克患者早期淋巴细胞亚群的变化,探讨各淋巴细胞亚群与脓毒性休克患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月 1 日~2020 年 7 月 31 日在弋矶山医院重症医学科收治的 50 例脓毒性休克患者,其中男 29 例,女 21 例。根据 28 d 内患者生存情况,将 50 例脓毒性休克患者分为死亡组和存活组(死亡组 21 例,存活组 29 例)。脓毒性休克诊断符合 2016 年美国胸科医生和危重病协会联席会议对脓毒性休克的定义及诊断标准^[11]。脓毒性休克是在脓毒症的基础上,出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg,血乳酸水平 > 2 mmol/L。

1.2 观察指标 收集确诊脓毒性休克患者入院时的心率、体温、白细胞、PCT、C 反应蛋白(CRP)以及急性生理与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分。记录患者性别、年龄以及 ICU 住院时间。入院确诊当日 24 h 内取患者外周静脉血 2 mL,应用流式细胞仪免疫表型分析每例患者 CD4⁺、CD8⁺、CD16⁺56⁺、CD19⁺淋巴细胞百分比进行检测,并根据淋巴细胞总数计算各亚群细胞数。

1.3 统计学方法 用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或秩和检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC)计算出曲线下面积(AUC),评价不同指标预测脓毒性休克预后的价值,并根据 ROC 曲线的灵敏度和特异度决定最佳临界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 两组患者性别、年龄、体温、PCT、CRP、白细胞、ICU 住院时间差异均无

统计学意义($P > 0.05$)。死亡组患者心率、APECHE II 评分均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较

	存活组($n=29$)	死亡组($n=21$)	$\chi^2/t/z$	P
男/女	17/12	12/9	0.011	0.917
年龄/岁	63.00 \pm 11.30	62.00 \pm 13.50	0.252	0.802
体温/ $^{\circ}\text{C}$	37.40 \pm 0.65	37.50 \pm 0.77	0.573	0.570
心率/(次/分钟)	96.00 \pm 16.20	110.00 \pm 20.10	2.671	0.011
PCT/($\mu\text{g/L}$)	64.55 (14.23,100.70)	14.98 (7.03,125.40)	0.835	0.403
CRP/(mg/L)	180.13 (136.14,246.69)	180.21 (73.47,270.75)	0.364	0.716
APACHE II 评分/分	18.00 \pm 5.20	26.00 \pm 4.90	5.372	0.000
白细胞/ ($\times 10^9/\text{L}$)	13.80 (8.40,20.25)	10.90 (7.20,18.85)	0.786	0.432
ICU 住院 时间/d	11.00 (7.00,17.00)	10.00 (7.00,17.50)	0.148	0.883

2.2 两组患者淋巴细胞亚群的比较 死亡组患者 CD4⁺T 淋巴细胞总数、CD4⁺T/CD8⁺T 淋巴细胞比值均低于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组患者 CD8⁺T 淋巴细胞数、CD16⁺56⁺、CD19⁺淋巴细胞数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者淋巴细胞亚群的比较

	存活组($n=29$)	死亡组($n=21$)	t/Z	P
CD4 ⁺ T 淋巴 细胞数/(μL)	349.10 \pm 0.35	192.50 \pm 0.20	2.538	0.014
CD8 ⁺ T 淋巴 细胞数/(μL)	163.90 \pm 0.16	273.60 \pm 0.32	-1.573	0.122
CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	2.72 (1.62,3.98)	0.81 (0.50,1.67)	4.472	0.000
CD16 ⁺ 56 ⁺ 淋巴 细胞数/(μL)	71.00 \pm 0.68	136.00 \pm 0.19	-1.674	0.101
CD19 ⁺ 淋巴 细胞数/(μL)	137.20 \pm 0.11	142.50 \pm 0.20	-0.119	0.905

2.3 ROC 曲线分析 APECHE II 评分预测脓毒症患者死亡预后的 AUC 为 0.860 (95% CI: 0.768 ~ 0.963, $P < 0.01$), 临界值为 23.00 时, 灵敏度 81.00%, 特异度 82.80%。CD4⁺T 淋巴细胞数预测脓毒症患者死亡预后的 AUC 为 0.703 (95% CI: 0.553 ~ 0.852, $P < 0.01$), 临界值为 139.40 μL 时, 其灵敏度 57.10%, 特异度 82.80%。CD4⁺T/CD8⁺T 淋巴细胞比值预测脓毒症患者死亡预后的 AUC 为 0.870 (95% CI: 0.780 ~ 0.967), 临界值 0.42 时, 灵敏度 85.70%, 特异度 75.90%。见图 1。

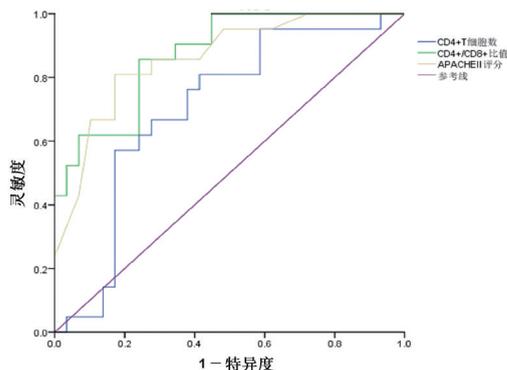


图1 CD4⁺T淋巴细胞数、CD4⁺T/CD8⁺T、APACHE II评分预测脓毒症患者死亡预后的ROC曲线

3 讨论

前期研究证明,脓毒症患者的免疫功能受到不同程度抑制,这在脓毒症疾病的发展中起到关键作用,如无法控制原发感染,潜伏病毒感染重新激活,以及出现继发性感染。这通常是由对免疫功能正常的宿主没有毒性的微生物引起的。在一些脓毒症幸存者中,也会发生继发性免疫功能障碍^[12]。T淋巴细胞亚群主要由CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞组成。CD4⁺T淋巴细胞代表T辅助细胞,CD4⁺T淋巴细胞可诱导和辅助T淋巴细胞成为细胞毒性T淋巴细胞并增强B淋巴细胞产生抗体的能力,进一步促进体液免疫。CD8⁺T淋巴细胞代表T抑制细胞,在免疫反应中起着负向调节作用。CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞亚群以及CD4⁺T/CD8⁺T细胞比值的变化代表着免疫功能的变化^[13-14]。正常情况下两者相互调节,保持动态平衡。

目前,许多研究表明脓毒症患者体内可能处于免疫失衡状态,这主要表现为在细胞免疫水平上T淋巴细胞亚群比例的变化^[15]。本研究根据确诊当天淋巴细胞数计算出各淋巴细胞亚群数值,准确跟踪淋巴细胞亚群的变化,通过分析其与脓毒症患者预后相关性,探究淋巴细胞亚群的变化与感染性休克患者预后的关系。本研究证实死亡组CD4⁺T/CD8⁺T细胞比值低于存活组($P < 0.01$),这可能由于激活有关周围CD4⁺T淋巴细胞大量凋亡引起的^[16]。以CD4⁺T/CD8⁺T比值为0.42时,灵敏度为86%,特异度为76%,与盛健等^[17]研究结果一致。本研究还发现,死亡组外周血CD4⁺T淋巴细胞数低于存活组($P < 0.05$),以CD4⁺T淋巴细胞数139.4 μL为临界值时,灵敏度为57%,特异度为83%。灵敏度较低,特异度较高,这可能利于早期确诊,但也需要一系列的多中心前瞻性的研究进行验证。这表明脓毒症休克死亡组患者免疫抑制

更明显,T淋巴细胞凋亡和耗竭更严重。有研究表明,rhIL-7治疗可减少T细胞凋亡,恢复IFN γ 的产生,改善白细胞迁移至感染部位,促进病原体(细菌或真菌)清除并改善患有败血症的小鼠的存活率。重组IL-7治疗可以增加脓毒症患者淋巴细胞数,改善T淋巴细胞功能^[18]。因此,早期运用CD4⁺T淋巴细胞数、CD4⁺T/CD8⁺T淋巴细胞比值作为预测指标进行感染性休克的预后评估,有助于及时采取各种干预措施,改善患者病情。因此,上述两项指标对预测感染性休克患者的预后具有一定的可行性。

此外,本研究还发现感染性休克患者死亡组的APACHE II评分也高于存活组($P < 0.01$),以临界值为23时,灵敏度为81%,特异度为83%。大量研究表明序贯器官衰竭评估评分、APACHE II评分已广泛应用于脓毒症患者预后评估系统中^[19-20]。提示脓毒性休克死亡患者淋巴细胞亚群变化更严重,CD4⁺T淋巴细胞数、CD4⁺T/CD8⁺T淋巴细胞比值下降更明显。淋巴细胞亚群数变化和APACHE II评分的变化对判断疾病预后有指导意义。

本研究存在一定的局限性。首先,由于是回顾性分析患者资料,没有考虑治疗对免疫状态的影响,并且没有动态监测指标。其次,本研究为单中心研究,样本量较少。

综上所述,脓毒性休克患者CD4⁺T淋巴细胞数减少,CD4⁺T/CD8⁺T淋巴细胞比值降低可能预示着预后不良,对免疫功能失衡患者早期进行干预可能改善患者预后,故将其作为评估脓毒性休克患者严重程度指标具有一定的临床指导意义。

【参考文献】

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315: 801-810.
- [2] MOREIR J. The burden of sepsis in critically ill human immunodeficiency virus-infected patients—a brief review [J]. Braz J Infect Dis, 2015, 19: 77-81.
- [3] 张姘,董静莲,王书亮. 降钙素原与D-二聚体在评估急诊脓毒症患者病情及预后的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(1): 11-13.
- [4] 李会东,邢柏. 乳酸脱氢酶对感染性休克患者预后的评估价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(3): 211-215.
- [5] 刘静一,杨世海,孙旭,等. 脓毒症患者降钙素原和C-反应蛋白与序贯器官衰竭估计评分的相关性及其影响因素分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(23): 3241-3245.
- [6] VACHHARAJANI V, MCCALL CE. Epigenetic and metabolic programming of innate immunity in sepsis [J]. Innate Immun, 2019, 25: 267-279.

紧急宫颈环扎术 Shirodar 术式在双胎妊娠中的应用及妊娠结局分析

杨慧敏, 许 慧, 孙 青

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨紧急宫颈环扎术中 Shirodar 术式对双胎妊娠合并宫颈机能不全妊娠的结局分析。**方法:**选取 2019 年 10 月~2020 年 11 月弋矶山医院收治的双胎妊娠行紧急宫颈环扎术 Shirodar 术式的患者,统计其临床资料及妊娠结局;统计 2015 年 4 月~2020 年 11 月单胎妊娠行 Shirodar 术式患者的临床资料及妊娠结局,比较两者的差异性。**结果:**5 例双胎患者成功行 Shirodar 术式,术后延长妊娠 91(61,96)d,其中 3 例足月分娩,1 例早产,1 例流产,新生儿存活率 80.00%;34 例单胎患者行 Shirodar 术式,术后延长妊娠 75.50(29.75,103.75)d,其中 13 例足月分娩,10 例早产,11 例流产,新生儿存活率 58.82%。双胎妊娠与单胎妊娠在延长孕周天数、流产率、早产率、足月产率、新生儿存活率、体质量及评分方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**Shirodar 术式可用于双胎妊娠合并宫颈机能不全时行紧急宫颈环扎术。无论单胎妊娠还是双胎妊娠,Shirodar 术式环扎后均可延长妊娠时间,降低流产率、早产率,提高新生儿存活率。

【关键词】Shirodar 术; 双胎妊娠; 紧急宫颈环扎术; 宫颈机能不全

【中图分类号】R 714.432; R 719.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.010

Shirodar rescue cervical cerclage: Application and outcomes in twin pregnancy

YANG Huimin, XU Hui, SUN Qing

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the outcomes of Shirodar rescue cervical cerclage in women of twin pregnancy concomitant with cervical incompetence.

Methods: Clinical data and the outcomes of pregnancy were obtained from women of twin pregnancy treated by Shirodar rescue cervical cerclage in our hospital between October 2019 and November 2020 and women of singleton pregnancy treated by the same procedure between April 2015 and November 2020, and retrospectively analyzed for the difference of outcomes. **Results:** Shirodar procedure was successfully completed in the five women of twin pregnancy, which resulted in delayed pregnancy for 91 days (ranging from 61 to 96 days) and full-term delivery in 3 cases. Although premature delivery occurred in one woman, and abortion in another one, the neonatal survival rate arrived at 80%. Of the 34 women with singleton pregnancy undergone Shirodar rescue cervical cerclage, postoperative pregnancy was extended to 75.50 days (ranging from 29.75 days to 103.75 days). Full-term delivery was seen in 13 women, premature delivery in 10, and abortion in 11. The neonatal survival rate was 58.82%. There was no significant difference in gestational weeks, abortion rate, premature birth rate, full-term rate, neonatal survival rate, weight and neonatal score between twin pregnancy and single pregnancy ($P>0.05$). **Conclusion:** Shirodar rescue cervical cerclage can be applied to women of twin pregnancy concomitant with cervical incompetence, and may delay gestational days, reduce abortion and premature delivery, yet improve the neonatal survival rate in either singleton or twin pregnancies.

【Key words】Shirodar procedure; twin pregnancy; rescue cervical cerclage; cervical incompetence

宫颈机能不全(cervical incompetence, CIC)系宫颈解剖结构或功能异常,常在妊娠中晚期导致宫颈缩短、扩张而无法维持妊娠,最易合并的妊娠结局即流产及早产^[1]。随着辅助生殖技术的开展,双胎妊娠逐渐增多,双胎妊娠合并 CIC 的发病率也呈逐年上升趋势。为进一步探讨紧急宫颈环扎术中 Shirodar 术式在双胎妊娠中的临床应用价值,本研究结合弋矶山医院收治的 5 例双胎妊娠行 Shirodar 术式

紧急宫颈环扎的患者,对其临床资料及妊娠结局进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 10 月~2020 年 11 月弋矶山医院采用 Shirodar 术式行紧急宫颈环扎的双胎妊娠患者临床资料及妊娠结局。5 例患者年龄 23~28(26.8±2.17)岁;流产 0~1 次;环扎时孕

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020A0620)

收稿日期:2021-02-21

作者简介:杨慧敏(1996-),女,2019 级硕士研究生,(电话)18056589920,(电子信箱)yanghuimin0520@163.com;

孙 青,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)sunqingl@126.com,通信作者。

周22~26周,详见表1。统计2015年4月~2020年11月单胎妊娠行Shirodar术式的患者临床资料及妊娠结局。34例患者年龄21~36(27.03±3.66)岁;流产0~3次;环扎时孕周13~25周;13例出现妊

娠合并症(妊娠期糖尿病9例,妊娠期肝内胆汁淤积1例,妊娠合并贫血1例,B族链球菌感染2例);15例阴道检查时可触及羊膜囊或见羊膜囊凸出于宫颈口;8例B超提示剩余宫颈长度<15mm。

表1 5例双胎妊娠行Shirodar术式的临床资料

病例号	1	2	3	4	5
年龄/岁	27	28	23	28	28
环扎时孕周/周	23	25 ⁺⁴	22 ⁺⁶	23 ⁺²	24
妊娠方式	促排	体外受精移植	体外受精移植	促排	自然受孕
孕产史	孕0	孕0	孕0	孕0	药流1次,顺产1次
绒毛膜性	双绒双羊	双绒双羊	双绒双羊	双绒双羊	双绒双羊
妊娠合并症	无	无	无	无	无
宫口扩张/cm	3	1	2	1	1
羊膜囊	凸出于宫颈口	未触及羊膜囊	可触及羊膜囊感	可触及羊膜囊感	未触及羊膜囊
B超宫颈内口形态	全程扩张宽26mm、深38mm	扩张宽23mm、深20mm	小V形稍扩张,宽8mm、深4mm	漏斗形扩张,扩张宽24mm、深11mm	扩张宽23mm、深12mm
B超宫颈外口	分离约3mm	分离约7mm	闭合	闭合	闭合
B超剩余宫颈长度/mm	12	35	16.3	14	33

1.2 方法

1.2.1 术前准备 入院详细询问病史,了解有无妊娠期合并症,排除感染及内外科疾病。阴道检查评估宫颈,常规检查排除手术禁忌,超声检查胎儿情况,排除胎儿畸形。术前告知手术相关风险,并签署手术知情同意书。

1.2.2 手术方法 采用Shirodar术式。硬膜外麻醉成功后,患者取头低臀高、膀胱截石位。充分消毒外阴、阴道,铺巾,金属导尿管导尿后,阴道拉钩暴露宫颈前后唇再次消毒阴道、宫颈。两把Alice钳夹宫颈后唇,于子宫前唇膀胱附着处下方横行切开阴道壁,两侧达宫颈两端,手指钝性分离膀胱宫颈间隙,上推膀胱,于子宫后唇直肠黏膜反折处切开阴道壁,手指钝性分离直肠宫颈间隙。Folyer导尿管置入宫颈口,推入20mL生理盐水,将脱出的羊膜囊回缩至宫腔内。用2号肌腱缝合线(强生公司,型号:W4843)依次从宫颈4点、2点、1点、11点、10点、8点、7点、5点,环形缝合宫颈一周。收紧缝线,调整缝线松紧,以一个指尖能进入宫颈外口但不能进入宫颈内口为宜,打结,保留线结长度约2cm。2~0可吸收线连续缝合宫颈前后唇的黏膜创面,予以两块碘仿纱布填塞压迫。

1.2.3 术后管理 术后卧床休息,第1天拔除导尿管,取出阴道填塞纱布,予以抗生素预防感染24~48h,使用宫缩抑制剂,根据宫缩情况调整宫缩抑制剂使用类型及时间。观察阴道分泌物,定期检测血常规等感染指标,B超测量宫颈长度。

1.2.4 统计学方法 运用SPSS 26.0统计软件进

行数据分析。计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验,计数资料以 $n(\%)$ 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 5例双胎妊娠行Shirodar术式妊娠结局 5例患者均成功施行Shirodar手术。术后延长妊娠时间4~101d,新生儿体质量500~2800g,其中1例因环扎术后3日无明显诱因出现宫缩进行性加强,后胎膜早破,与家属沟通后,予以拆除宫颈环扎线,于孕26⁺¹周流产,胎儿出生系无生机儿。另1例于孕31⁺⁵周无明显诱因出现规律宫缩后早产,余3例均妊娠至孕晚期,行剖宫产娩出。详见表2。

2.2 Shirodar术式在双胎与单胎妊娠结局的比较 双胎妊娠与单胎妊娠在延长孕周天数、流产率、早产率、足月产率、存活率、新生儿体质量及新生儿评分方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

3 讨论

孕妇有1~2次以上的妊娠中期以后的流产或早产史;阴道检查发现羊膜囊降至宫颈口;24周前B超示宫颈长度<25mm或宫颈内口开>15mm以上,满足以上条件之一,即可诊断为CIC^[2-3]。双胎妊娠较单胎妊娠发生CIC的可能性提高了7倍^[4],但有关双胎妊娠发生CIC的机制尚不明确,目前认为可能源于宫颈峡部括约肌结构缺陷或功能障碍,其他高危因素包括不良妊娠史、宫颈创伤史、药物因素、感染因素等,使其无法维持妊娠至足月^[1]。CIC

最易合并的妊娠结局即早产及流产,有研究显示^[5],双胎妊娠早产率为 53.9% ~ 67.3%,相对于单胎早产率 9.0% ~ 16.6% 明显上升。合并 CIC 的双胎与单胎妊娠相比,早产因素除了与单胎一致的病因外,绒毛膜炎、宫腔压力大、胎盘面积大等因素

也增加早产风险^[6]。一项心理研究^[7]显示在流产后的患者中,有 26.6% 显示出短期内轻度抑郁的征象。因此,在临床的诊治过程中,如何有效延长双胎妊娠合并 CIC 患者的妊娠孕周,成为妇产科医生研究的重点。

表 2 5 例双胎妊娠行 Shirodar 术式的妊娠结局

病例号	1	2	3	4	5
环扎手术时间/min	30	20	30	20	20
环扎术中出血量/mL	20	20	20	10	20
术后延长妊娠时间/d	61	4	101	96	91
分娩孕周/周	31 ⁺⁵	26 ⁺¹	37 ⁺²	37	37
环扎拆线孕周/周	31 ⁺⁵	26 ⁺¹	37 ⁺²	37	37
环扎术后抑制宫缩药物	硫酸镁	硫酸镁、黄体酮	硫酸镁、利托君	硫酸镁	阿托西班
新生儿体质量/g	1 800/1 500	900/550	2 480/2 320	2 800/2 370	2 260/2 210
新生儿 1 ~ 5 min Apgar 评分	7 ~ 8/7 ~ 8		9 ~ 10/9 ~ 10	9 ~ 10/9 ~ 9	9 ~ 10/9 ~ 10
新生儿结局	早产存活	难免流产	足月产存活	足月产存活	足月产存活

表 3 双胎妊娠与单胎妊娠行 Shirodar 术式的妊娠结局比较

组别	n	延长孕周/d	流产	早产	足月产	存活	新生儿体质量/g	Apgar 评分
		M(P25, P75)	[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]	M(P25, P75)	M(P25, P75)
双胎	5	91(61, 96)	1(20.00)	1(20.00)	3(60.00)	4(80.00)	2 235(1 575, 2 357.50)	9.50(8, 10)
单胎	34	75.50(29.75, 103.75)	11(32.35)	10(29.41)	13(38.24)	20(58.82)	2 300(625, 3180)	9.50(0, 10)
Z		0.357					0.672	0.259
P		0.721	1.000	1.000	0.631	0.631	0.501	0.796

对于双胎妊娠合并 CIC 的患者,是否行宫颈环扎术一直是国内外争议的焦点。2019 年加拿大妇产科医师协会(SOGC)《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》^[1]及 2020 年《双胎临床处理指南》^[8]中指出,与单胎妊娠相比,多胎妊娠行预防性环扎术,并未从中获益。但对于宫颈长度 < 15 mm 或宫颈扩张 > 10 mm 的双胎妊娠,行紧急宫颈环扎术可延长妊娠,并减少早产的发生。一项纳入 16 项研究共 1 211 例双胎妊娠行宫颈环扎术的 Meta 分析^[9]显示,当宫颈长度 < 15 mm 的双胎妊娠行宫颈环扎,其平均妊娠时间延长 3.89 周(95% CI: 2.19 ~ 5.59; P=0.000),从而降低早产的风险(RR=0.86; 95% CI: 0.74 ~ 0.99; P=0.040)。对于宫颈扩张 > 10 mm 的患者,其平均妊娠时间延长 6.78 周(95% CI: 5.32 ~ 8.24; P=0.000),较之预防性环扎术,双胎妊娠者整体从紧急环扎术中受益更大。且双胎妊娠行紧急环扎术后,其新生儿结局较单胎妊娠未见明显差异^[10]。在本研究中,5 例双胎妊娠行紧急环扎术后延长妊娠 4 ~ 101 d,新生儿活产率 80%,延长了孕周,减少了早产及流产的发生。因此,对于诊断 CIC 需行紧急宫颈环扎术的双胎妊娠者,在排除手术禁忌后,应积极采取宫颈环扎术。

前尚无指南明确选择何种术式。宫颈环扎术式包括经腹宫颈环扎术及经阴道宫颈环扎术,经阴道宫颈环扎术包括 McDoland 及 Shirodar 两种术式。经腹宫颈环扎术适用于伴有宫颈或子宫下段黏连的 CIC 患者。因妊娠中晚期子宫增大,术中暴露困难,易刺激子宫诱发宫缩,故经腹宫颈环扎术常作为阴道环扎术失败的补救方案^[11]。经阴道宫颈环扎术中 Shirodar 术式与 McDoland 术式相比,区别为前者术中需充分游离膀胱及直肠,手术操作难度较后者大。Odibo^[12]的一项研究显示 Shirodar 术式和 McDoland 术式在预防早产方面没有区别。但 Basbug^[13]及 Wong^[14]报道,在预防早产方面,Shirodar 术式较 McDoland 术式更有效,可有效延长妊娠天数及减少新生儿窒息的发生率。Shirodar 术式可作为紧急宫颈环扎术的首选术式^[15]。根据本研究结果,Shirodar 术式不仅适用于单胎妊娠行紧急环扎,对于双胎妊娠同样适用。为了让妊娠增大的子宫、宫内的胎儿及其附属物得到更好的支撑,术中须充分暴露宫颈,尽可能将环扎缝合线靠近宫颈内口进行缝合。由于 Shirodar 术式术中游离了膀胱及直肠,相对而言环扎线缝合位置更高,环扎效果更好。

综上所述,双胎妊娠在产检过程中需监测宫颈长度变化,对于已经诊断为 CIC 需行紧急宫颈环扎

对于需行紧急宫颈环扎术的双胎妊娠患者,目

术者,应结合所在医院的诊治力量及患者本人意愿制定个体化诊疗方案,把握好手术时机,积极行宫颈环扎术,其中 Shirodar 术式可作为紧急环扎术的首选。术中应掌握好手术技巧,术后注意管理,减少流产、早产的发生。本研究不足之处为研究病例数较少,仍需多样本进行验证。

【参考文献】

- [1] 王祎祎,段华,汪沙,等. 2019 年 SOGC《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019(8):880-884.
- [2] BROWN R, GAGNON R, DELISLE MF. No. 373-cervical insufficiency and cervical cerclage[J]. Obstet Gynaecol Can, 2019, 41(2):233-247.
- [3] ROMAN A, SUHAG A, BERGHELLA V. Overview of cervical insufficiency: diagnosis, etiologies, and risk factors[J]. Clin Obstet Gynecol, 2016, 59(2):237-240.
- [4] NAM SH, LEE JE, CHOI SJ, et al. Pregnancy outcome of cervical incompetence in twin versus singleton pregnancies[J]. Korean J Perinatol, 2007, 18(2):149-153.
- [5] KUSHNIR VA, BARAD DH, ALBERTINI DF, et al. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2017, 15(1):6.
- [6] 魏军,刘彩霞,崔红,等. 双胎早产诊治及保健指南(2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020(10):949-956.
- [7] KULATHILAKA S, HANWELLA R, DE SILVA VA. Depressive disorder and grief following spontaneous abortion[J]. BMC Psychi-

atry, 2016, 16:100.

- [8] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组,中华医学会妇产科学分会产科学组. 双胎妊娠临床处理指南(2020 年更新)[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8):505-516.
- [9] LI C, SHEN J, HUA K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and meta analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 220(6):543-557.
- [10] PARK JY, CHO SH, JEON SJ, et al. Outcomes of physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies with acute cervical insufficiency compared to singleton pregnancies [J]. J Perinat Med, 2018, 46(8):845-852.
- [11] ISHIOKA S, MARIYA T, SOMEYA M, et al. Transabdominal cerclage(TAC) as a new tool for the treatment of cervical incompetence (CI)[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(9):571.
- [12] ODIBO AO, BERGHELLA V, TO MS, et al. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length[J]. Am J Perinatol, 2007, 24(1):55-60.
- [13] BASBUG A, BAYRAK M, DOĞAN O, et al. McDonald versus modified Shirodkar rescue cerclage in women with prolapsed fetal membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(7):1075-1079.
- [14] WONG CH, CHEN CP, WANG KG, et al. Comparison of two cervical cerclages for the prevention of preterm birth and neonatal complications[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(5):551-555.
- [15] VENTOLINI G, GENRICH TJ, ROTH J, et al. Pregnancy outcome after placement of 'rescue' Shirodkar cerclage [J]. J Perinatol, 2009, 29(4):276-279.

(上接第 545 页)

- [7] SHANKAR-HARI M, HARRISON DA, RUBENFELD GD, et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database[J]. Br J Anaesth, 2017, 119:626-636.
- [8] HOTCHKISS RS, OSMON SB, CHANG KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways[J]. J Immunol, 2005, 174:5110-5118.
- [9] CHEN XF, YE JL, YE J. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets and prognosis in patients with septic shock[J]. Microbiol Immunol, 2011, 55:736-742.
- [10] SEYMOUR CW, LIU VX, IWASHYNA TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315:762-774.
- [11] PELEKANOU A, TSANGARIS I, KOTSAKI A, et al. Decrease of CD4-lymphocytes and apoptosis of CD14-monocytes are characteristic alterations in sepsis caused by ventilator-associated pneumonia: results from an observational study [J]. Crit Care, 2009, 13:R172.
- [12] ZANETTI M, CASTIGLIONI P, INGULLI E. Principles of memory CD8 T-cells generation in relation to protective immunity[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 684:108-125.

- [13] MU J, JEYANATHAN M, SHALER CR, et al. Respiratory mucosal immunization with adenovirus gene transfer vector induces helper CD4 T cell-independent protective immunity [J]. J Gene Med, 2010, 12(8):693-704.
- [14] 潘东峰,李富荣,梁诗颂,等. 淋巴细胞亚群联合检测对脓毒症患者不良预后的评估价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(5):524-529.
- [15] YVES LT, CELLNE P, ARNAUD G, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome[J]. Shock, 2002, 18:487-494.
- [16] 盛健,戴希勇,刘小玉,等. CD⁺T 细胞及 Treg 细胞 PD-1 表达水平与感染性休克预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(21):3297-3301.
- [17] LE TULZO Y, PANGAULT C, GACOUIN A, et al. Interleukin 7 immunotherapy improves host immunity and survival in a two-hit model of Pseudomonas aeruginosa pneumonia[J]. J Leukoc Biol, 2017, 101:543-554.
- [18] 陈静,龚宗炼,葛颖,等. 脓症患者感染病原学特点及血液指标的监测分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17):2571-2574.
- [19] 许志平,马红玲,陈双峰,等. MCP-1 和 mHLA-DR 检测对脓症患者病情危重程度及预后评估的临床意义[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2019, 5(3):225-229.

腹腔镜胆总管探查术治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎的临床疗效

俞远林,张卫东,鲍胜华,彭俊璐,戴俊,陈晓鹏

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肝胆外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨腹腔镜胆总管探查术(LCBDE)治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎的临床疗效。**方法:**收集2014年1月~2019年10月弋矶山医院肝胆外科收治的366例胆总管结石患者的临床资料。366例患者中,126例伴有轻、中度急性胆管炎者设为研究组,240例无急性胆管炎者设为对照组。比较两组患者手术情况、术后情况及并发症情况。**结果:**366例患者实施LCBDE,两组手术时间、出血量、中转开腹例数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组总住院时间、术后住院时间、30d再入院比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组住院总费用与术后胃肠道通气时间高(长)于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组并发症比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**熟练掌握腹腔镜技术的前提下,LCBDE治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎安全有效。

【关键词】胆总管结石;腹腔镜胆总管探查术;急性胆管炎

【中图分类号】R 657.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.011

Clinical outcomes of laparoscopic common bile duct exploration in patients of choledocholithiasis with mild and moderate acute cholangitis

YU Yuanlin, ZHANG Weidong, BAO Shenghua, PENG Junlu, DAI Jun, CHEN Xiaopeng

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

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of laparoscopic common bile duct exploration(LCBDE) in patients of choledocholithiasis concomitant with mild-moderate acute cholangitis. **Methods:** The clinical data were obtained from 366 patients with choledocholithiasis treated in our department between January 2014 and October 2019. Of the 366 cases, 126 were mild/moderate acute cholangitis(study group), and another 240 were patients without acute cholangitis(control group). The two groups were compared regarding operation, postoperative results and complications. **Results:** LCBDE was successfully completed in the 366 patients, and there was no significant difference in operative time, volume of intraoperative blood loss, and cases of conversion to laparotomy between two groups($P>0.05$). However, the difference was significant in the two groups pertinent to total days of hospital stay, postoperative hospital stay, and readmission 30 days after surgery($P>0.05$). Patients in the study group had higher total hospitalization expenses and longer days of postoperative intestinal function recovery than those in the control group($P<0.05$), yet the complications were not significantly different between groups($P>0.05$). **Conclusion:** LCBDE can be safe and effective for patients of choledocholithiasis concomitant with mild-moderate acute cholangitis on the premise that surgeons who are skillful at laparoscopic operation.

【Key words】choledocholithiasis; laparoscopic common bile duct exploration; acute cholangitis

胆总管结石所致的急性胆管炎是外科常见的急腹症之一,其发病急骤,病情凶险,总体病死率为10%~30%^[1]。腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)因创伤小、恢复快、可保留Oddi括约肌功能等优势,已成为治疗胆总管结石的主要方法之一^[2]。然而,LCBDE治疗急性胆管炎仍存在争议^[3]。笔者团队在积累了大量择期LCBDE的基础上^[4],逐步尝试将LCBDE应

用于胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎的治疗。本研究回顾性分析弋矶山医院收治的366例胆总管结石患者的临床资料,探讨LCBDE治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月~2019年10月弋矶山医院肝胆外科366例胆总管结石患者为研究

基金项目:安徽省科技攻关项目(1804h08020273)

收稿日期:2021-01-20

作者简介:俞远林(1988-),男,主治医师,(电话)15805534032,(电子信箱)yuyuanlin880610@163.com;

陈晓鹏,男,主任医师,(电子信箱)drxpx@qq.com,通信作者。

表3 两组患者手术情况比较

组别	n	手术时间/min	失血量/mL	中转 开腹	手术方式		胆总管 直径/cm	胆总管结石	
					T管引流	一期缝合		单发	多发
研究组	126	130(120,172)	10(5,16)	8	88	38	1.4±0.4	75	51
对照组	240	150(120,180)	10(5,15)	18	148	92	1.4±0.3	111	129
$t/Z/\chi^2$		1.075	0.316	0.166		2.411	0.037		5.825
P		0.283	0.752	0.684		0.121	0.970		0.016

表4 两组患者术后情况比较

组别	总住院 时间/d	术后住院 时间/d	总住院 费用/万元	术后胃 肠道通气 时间/d	30 d 再入院 例数
研究组	15(12,17)	7(6,8)	3.2(2.6,3.7)	2.1±0.7	1
对照组	15(12,17)	7(6,9)	2.5(2.1,2.9)	1.9±0.8	3
$t/Z/\chi^2$	0.154	1.843	6.436	2.370	0.000
P	0.878	0.065	0.000	0.018	1.000

2.4 术后并发症情况 研究组患者术后并发症发生率为9.5%(12/126),其中胆总管残留结石2例,胆道感染1例,胆漏7例,切口感染2例。对照组患者术后并发症发生率为5.0%(12/240),其中残留结石1例,胆道感染3例,胆漏7例,切口感染1例。两组均无胆道损伤与死亡病例。两组并发症比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.760, P=0.097$)。

2.5 随访 366例患者中有254例获得随访。随访时间为4~73个月,中位随访时间19个月。随访期间3例出现残留结石,4例出现胆道感染。

3 讨论

急性胆管炎的治疗与其诊断和分级密切相关,早期诊断与明确分级有助于尽快实施最佳治疗方案,遏制急性胆管炎病程进展,改善预后^[6]。《东京指南(2018)》建议轻、中度急性胆管炎患者行 ERCP 引流并同期行内镜下乳头括约肌切开术(EST)取石^[5]。但 EST 会破坏 Oddi 括约肌,诱发胰腺炎、引起十二指肠穿孔、术后胆管炎反复发作等并发症^[2]。

随着腹腔镜技术的进步,LCBDE 已成为择期胆总管结石的主要治疗方法^[7]。近年来,腹腔镜治疗胆总管结石伴急性胆管炎的研究报道日渐增多^[8-9]。Zhu 等^[8]比较 37 例急诊 LCBDE 患者与 35 例择期 LCBDE 患者的临床资料,结果显示两组患者手术时间、总住院时间、住院总费用、结石残留率、胆漏发生率无明显差异。梁阔等^[9]单中心回顾性分析 50 例胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎患者行 LCBDE+T 管引流术的临床疗效,结果提示,LCBDE+T 管引流术治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎安全可行。由于上述研究样本量少,亟待大

样本的研究来证明 LCBDE 治疗急性胆管炎的安全性与有效性。笔者所在团队前期积累了大量 LCBDE 的实践经验^[4],本研究选取手术团队近 5 年来 126 例腹腔镜治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎患者的临床资料,对比分析了 240 例胆总管结石伴非急性胆管炎患者的临床资料,结果显示两组患者手术时间、中转率、出血量、总住院时间、术后住院时间、30 d 再入院情况、并发症发生率差异无统计学意义,与文献报道基本一致^[8-9]。

LCBDE 治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎需掌握一定的手术技巧,笔者团队总结几点:①遵循“宁伤肝脏,勿伤十二指肠”的原则分离粘连,因肝下粘连致密,层次不清,建议多采用腔镜剪刀进行冷分离,剪开粘连束带,配合使用吸引器推剥扩大分离间隙,一旦发现十二指肠浆膜损伤应及时修补。②提前凝固胆总管预切处表面血管,对较粗的血管可用 Proline 线先行缝扎,避免切开后胆管切缘出血。③利用碎石仪等多种方法取石^[4],一般能完成取石,若取石时间超过 2 h^[10],应及时中转开腹取石。④我们根据急性胆管炎的炎症程度、结石是否残留、胆总管直径、Oddi 括约肌功能状态等综合判断是放 T 管还是一期缝合。本研究中研究组 88 例患者放置了 T 管,38 例患者采用胆总管一期缝合。笔者认为,急性胆管炎患者行 LCBDE 并采用胆总管一期缝合应严格把握指征^[11],在此不做赘述。掌握 LCBDE 上述各项关键技术要点,一定程度上可减少 LCBDE 的术后并发症。本研究中研究组胆漏 7 例,经冲洗引流等保守治疗 4~12 d 后均治愈,与对照组差异无统计学意义。本研究中,研究组 1 例术后发生胆道感染,对照组 3 例发生胆道感染,均经保守治疗后治愈。另外,研究组 2 例发生胆管残留结石,对照组 1 例发生胆管残留结石,术后经 T 管窦道胆道镜成功取石治愈。需要指出的是,LCBDE 治疗急性胆管炎有一定的学习曲线,外科医生应严格掌握手术适应证,努力学习掌握其技术要领,不可冒进,病情危急时应及时中转开腹。综上,笔者认为,熟练掌握腹腔镜技术的前提下,腹腔镜治疗胆总管结石伴轻、中度急性胆管炎是安全有效的。

(下转第 556 页)

新辅助化疗在ⅢC~Ⅳ期卵巢癌治疗中的临床疗效评估

瞿思昱, 诸 充, 郭耀省, 李书勤

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:评价新辅助化疗(NACT)在ⅢC~Ⅳ期卵巢癌患者治疗中的临床疗效并进行生存分析。**方法:**对2013~2018年诊断和治疗的ⅢC~Ⅳ期卵巢癌患者进行回顾性研究,筛选标准遵循FIGO分期。满足研究条件的卵巢癌患者240例,NACT组患者58例先接受NACT治疗再行间歇性肿瘤细胞减灭术(IDS),术后完成余下化疗;初始肿瘤细胞减灭术(PDS)组患者182例接受PDS治疗,术后行辅助化疗。对比分析两组临床资料。**结果:**两组患者最大原发肿瘤直径、残病灶大小差异均有统计学意义($P<0.05$)。NACT组恶性胸水发生率(24.14%)高于PDS组(12.64%),NACT组血清CA125水平高于PDS组($P<0.05$)。PDS组患者术后心血管并发症的发生率(12.64%)高于NACT组(3.45%)($P<0.05$)。NACT组患者术中出血量及输血率均低于PDS组($P<0.05$)。NACT组患者术中需扩大手术范围率(如上腹部手术及肠切除术)低于PDS组($P<0.05$)。NACT组患者手术时间以及住院时间少于PDS组($P<0.05$)。PDS组的无进展生存期(PFS)优于NACT组($P<0.05$),而NACT组的总生存期(OS)优于PDS组($P<0.05$)。NACT R0组的PFS优于PDS R0和R1组($P<0.05$);NACT R0组的OS短于PDS R0组($P<0.05$),而NACT R0组的OS长于PDS R1组($P<0.05$)。**结论:**NACT可提高ⅢC~Ⅳ期卵巢癌手术的缩瘤满意度,降低术后并发症的发生率。与接受PDS的患者相比,NACT延长了患者的PFS,而与接受PDS未完全清除的患者相比,接受NACT的患者OS能够有所延长。

【关键词】新辅助化疗;ⅢC~Ⅳ期卵巢癌;肿瘤细胞减灭术;FIGO分期

【中图分类号】R 737.31 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.012

Clinical evaluation on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for stage III C-IV ovarian cancer

QU Siyu, ZHU Chong, GUO Yaosheng, LI Shuqin

Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy and survival of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with stage III C-IV ovarian cancer. **Methods:** The cases were initially screened by FIGO staging. Totally, 240 eligible cases of stage III C-IV ovarian cancer diagnosed and treated in our hospital were included from 2013 and 2018, and divided into neoadjuvant chemotherapy group (NACT group, $n=58$) and primary debulking surgery group (PDS group, $n=182$). Patients in NACT group received NACT, followed by intermittent tumor cell reduction (IDS), and completed the remaining chemotherapy after surgery. Those in PDS group were treated by initial PDS, then undergone postoperative chemotherapy. The clinical data were retrospectively analyzed and compared in the two groups of patients. **Results:** There was significant difference in the diameter of the largest primary tumor and the size of residual lesions between groups ($P<0.05$). The incidence of malignant pleural effusion and serum CA125 level were higher in NACT group than in PDS group (24.14% vs. 12.64%, both $P<0.05$). Patients in PDS group had higher incidence of postoperative cardiovascular complications than those in NACT group (12.64% vs. 3.45%, $P<0.05$). Intraoperative blood loss and blood transfusion rate were lower in NACT group than in PDS group (both $P<0.05$). The probability of requiring extended resection, such as upper abdominal surgery and enterectomy, was lower in NACT group than in PDS group ($P<0.05$). Patients in NACT group had shorter operative time and hospital stay as well as better progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) than those in PDS group (all $P<0.05$). The PFS results of NACT R0 group were better than those of PDS R0 and R1 groups ($P<0.05$), and OS of NACT R0 group was lower than that of PDS R0 group ($P<0.05$), yet the OS of NACT R0 group was higher than that of PDS R1 group ($P<0.05$). **Conclusion:** NACT can not only improve the probability of satisfied reduction of tumor size in patients with stage III C-IV ovarian cancer, but also reduce the incidence of postoperative complications. Importantly, NACT may lead to extended PFS compared to patients treated by PDS, and patients treated by NACT can have longer OS than those with incomplete clearance following PDS.

【Key words】 neoadjuvant chemotherapy; III C-IV stage ovarian cancer; primary debulking surgery; FIGO stage

基金项目:安徽高校自然科学研究项目(KJ2015A142)

收稿日期:2020-11-27

作者简介:瞿思昱(1996-),女,2018级硕士研究生,(电话)18768275285,(电子信箱)2856176553@qq.com;

李书勤,女,主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)shuqinli5648@163.com,通信作者。

卵巢癌约占所有妇科恶性肿瘤新发病例的4%^[1],早期症状不明显,发现时多为晚期,且5年生存率只有30%~40%^[2]。卵巢癌患者的标准疗法是初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)加以铂类为基础的联合化疗,无肉眼残留病灶是手术最终目标^[3-4]。对于PDS及术后辅助化疗不能实现无肉眼残留病灶的患者,有研究主张通过新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)来实现^[5]。有结果表明NACT组总生存期(overall survival, OS)不低于PDS组^[6-7]。82%的美国妇科肿瘤学会成员认为NACT的有效性证据不足;70%的欧洲妇科肿瘤学会成员认为结合临床研究证明NACT治疗ⅢC~Ⅳ期卵巢癌的有效性有据可循^[8]。本研究回顾性分析弋矶山医院ⅢC~Ⅳ期卵巢癌患者的治疗方法,评估NACT在晚期卵巢癌治疗中的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2013年1月1日~2018年12月31日在弋矶山医院住院,病例资料完整,临床病理诊断为ⅢC~Ⅳ期卵巢癌患者。将符合筛选准则的240例卵巢癌患者分为两组,NACT组58例患者先接受NACT治疗,再行间歇性肿瘤细胞减灭术(intermittent tumor cell reduction, IDS),术后完成余下化疗;PDS组182例患者先行PDS治疗,术后行辅助化疗。本研究内容为:①患者的临床病理参数;②术中及术后状况;③无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS。

1.2 研究方法 采集信息包括年龄、卵巢癌的组织学类型和分级、FIGO分期、肿瘤细胞减灭术后残留病灶的大小、NACT的给药、一线化疗类型,CA125水平及治疗后反应。所有手术均由妇科资深专家进行,化疗方案均为一线铂联合治疗。定期对患者的病史、体格检查、血清CA125和影像学检查进行常规随访。

1.3 统计学分析 使用SPSS 18.0软件,使用 χ^2 检验及秩和检验等进行数据统计;采用Kaplan-Meier生存曲线描述患者的PFS和OS,并通过对数秩检验(Log-rank test)比较患者生存期。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NATC和PDS组患者临床病理参数对比 两组患者最大原发肿瘤直径、残留病灶大小差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NACT组恶性胸水发生率(24.14%)高于PDS组(12.64%)($P < 0.05$)。

NACT组血清CA125水平高于PDS组($P < 0.05$)。见表1。

表1 NATC和PDS组患者临床病理参数对比[n(%)]

	NACT组 (n=58)	PDS组 (n=182)	Z/ χ^2	P
年龄/岁	53.50 (41~72)	51.50 (18~87)	0.642	0.521
体力状态 ^①			-	0.782*
0	48(82.76)	148(81.32)		
1	8(13.79)	30(16.48)		
2	2(3.45)	4(2.20)		
FIGO分期			3.497	0.061
ⅢC期	44(75.86)	157(86.26)		
Ⅳ期	14(24.14)	25(13.74)		
组织学分型			-	0.544*
浆液性	49(84.48)	150(82.42)		
黏液性	4(6.90)	19(10.44)		
内膜样腺癌	2(3.45)	2(1.10)		
透明细胞癌	3(5.17)	11(6.04)		
组织学分级			-	0.599*
高分化	2(3.45)	13(7.14)		
中分化	4(6.90)	17(9.34)		
低分化	52(89.65)	152(83.52)		
饼状大网膜			0.471	0.493
无	32(55.17)	91(50.00)		
有	26(44.83)	91(50.00)		
最大原发肿瘤直径(TD) ^②			-	0.003*
0.00≤TD<5.00	14(24.14)	21(11.54)		
5.00≤TD<10.00	33(56.90)	82(45.05)		
10.00≤TD≤20.00	10(17.24)	73(40.11)		
>20.00	1(1.72)	6(3.30)		
最大转移肿瘤直径(TD) ^③			-	0.164*
0.00≤TD<2.00	15(25.86)	28(15.38)		
2.00≤TD<5.00	30(51.72)	90(49.45)		
5.00≤TD<10.00	11(18.97)	58(31.87)		
10.00≤TD≤20.00	2(3.45)	4(2.20)		
>20.00	0(0.00)	2(1.10)		
恶性胸水			4.461	0.035
无	44(75.86)	159(87.36)		
有	14(24.14)	23(12.64)		
残留病灶大小(RD) ^④			6.652	0.036
0.00(RD=0)	35(60.34)	105(57.70)		
10≤RD≤1.00 (RD=1)	10(17.24)	56(30.77)		
>1.00(RD=2)	13(22.42)	21(11.53)		
血清CA125/(U/mL)	1 000.00 (25.30~ 3 803.00)	859.05 (10.10~ 6 575.00)	76.334	0.000

注:①按照WHO分类;②③④单位均为cm;* Fisher确切概率法。

2.2 两组患者术中术后情况对比 在均未发生术后并发症致死的情况下,PDS组患者术后心血管并发症的发生率高于NACT组($P<0.05$)。NACT组患者术中出血量及输血率均低于PDS组($P<0.05$)。NACT组患者术中需扩大手术范围率(如上腹部手术及肠切除术)低于PDS组($P<0.05$)。NACT组患者手术时间以及住院时间少于PDS组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者术中术后情况对比[n(%)]

	NACT组 (n=58)	PDS组 (n=182)	Z/ χ^2	P
估计出血量/mL	300 (200~700)	400 (200~600)	48.306	0.000
输血	22(37.93)	101(55.49)	5.431	0.020
肠切除	2(3.45)	25(13.74)	4.663	0.031
上腹部手术	2(3.45)	23(12.64)	3.980	0.046
手术时间/min	178 (150~213)	198.50 (150~240)	31.001	0.000
住院时间/d	15(12~18)	17(13~21)	12.357	0.000
伤口感染	3(5.17)	14(7.69)	0.128	0.721
静脉血栓	1(1.72)	8(4.40)	0.287	0.592
心血管并发症	2(3.45)	23(12.64)	3.980	0.046
肺炎	2(3.45)	13(7.14)	0.491	0.483
肠梗阻	4(6.90)	27(14.84)	2.464	0.116
肠痿	2(3.45)	5(2.75)	0.000	1.000

2.3 两组患者 OS 和 PFS 的对比 随访中位时间为36.0个月(5~82个月)。PDS组的PFS优于NACT组($P<0.05$),而NACT组的OS优于PDS组

表4 NACT R0、PDS R0、PDS R1 之间 OS 和 PFS 的对比

	NACT R0	PDS R0	PDS R1	χ^2	P
PFS/月	30.45(28.80~32.09)	28.94(27.94~29.94)*	19.88(19.15~20.61)*	83.606	0.000
OS/月	41.00(38.09~43.92)	53.00(52.77~53.23)*	39.00(37.86~40.14)*	393.410	0.000

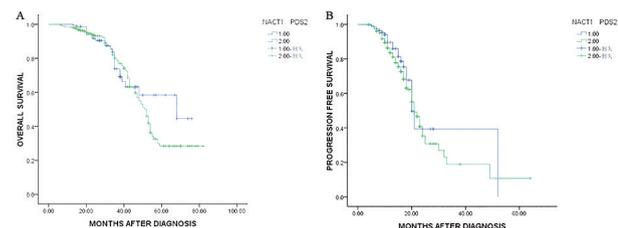
注:与NACT R0组比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

卵巢癌手术无肉眼残留病灶(RD=0)是患者预后的关键因素^[9-11]。在晚期卵巢癌患者中,NACT表现出更好的手术缩瘤效果和较少的围手术期发病率^[7]。Kobal等证明了与最佳清除(RD=1)的患者相比,RD=0的患者OS和PFS更好^[10]。

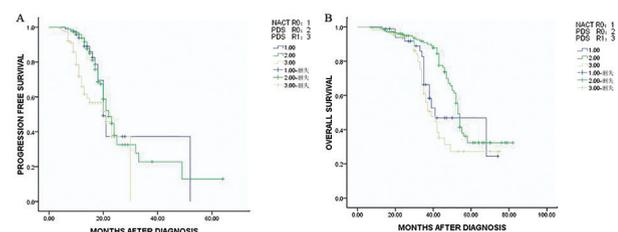
本研究结果显示,NACT组患者恶性胸水发生率及初始血清CA125水平均高于PDS组,但NACT组缩瘤效果比PDS组好;NACT组患者术中出血率和输血率均低于PDS组,并且NACT组患者术中需扩大手术范围率(如上腹部手术及肠切除术)低于

($P<0.05$)。NACT R0组的PFS优于PDS R0和R1组($P<0.05$);NACT R0组的OS短于PDS R0组($P<0.05$),而NACT R0组的OS长于PDS R1组($P<0.05$)。见图1、2及表3、4。



A. 两组患者 OS 对比;B. 两组患者 PFS 对比。

图1 两组患者 OS 及 PFS 的生存曲线



A. PFS 对比结果;B. OS 对比结果。

图2 NACT R0、PDS R0、PDS R1 之间 OS 和 PFS 的生存曲线

表3 两组患者 OS 和 PFS 的对比

	NACT组	PDS组	χ^2	P
PFS/月	20.00 (19.54~20.46)	21.00 (20.56~21.44)	8.569	0.003
OS/月	57.30 (56.29~58.31)	53.62 (53.08~54.17)	54.943	0.000

PDS组;NACT减少了患者术后并发症的发生率,如NACT组心血管并发症发生率(3.45%)低于PDS组(12.64%)。尽管PDS组的PFS优于NACT组,但是NACT组的OS结果较好。我们根据残留病灶大小比较了两组生存期后发现,PDS组RD=0、RD=1的PFS均不及NACT组,且PDS组RD=0患者的OS更好,但与NACT组RD=0相比,PDS组患者RD=1的OS缩短了约2个月,不及NACT组,结果显示NACT在OS和PFS方面各有优劣势。研究显示肿瘤体积、残留病灶大小和NACT铂耐受之间有很强的相关性^[11],说明NACT较小残留病灶的患者也

有不良生存结果可能与肿瘤生物学或化疗耐受有关。

本研究偏差在于分析只包括化疗后接受IDS的患者,没有包括因疾病进展或医疗条件限制未接受手术的患者,这可能会夸大NACT组患者的生存率。

总之,NACT不仅能够提高ⅢC~Ⅳ期卵巢癌手术的缩瘤满意度,还能降低术后并发症的发生率;且与选择PDS的患者相比,NACT延长了患者的PFS,而与选择PDS未完全清除的患者相比,选择NACT的患者OS有所延长。

【参考文献】

[1] TEW WP. Ovarian cancer in the older woman[J]. *Geriatr Oncol*, 2016,7(5):354-361.

[2] YUAN D,ZHANG X,ZHAO Y, *et al.* Role of lncRNA-ATB in ovarian cancer and its mechanisms of action[J]. *Exp Ther Med*, 2020,19(2):965-971.

[3] ELIES A,RIVIERE S,POUGET N, *et al.* The role ofneoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018,18(6):555-566.

[4] SEGURA-SAMPEDRO JJ, MORALES-SORIANO R, ARJONA-SÁNCHEZ Á, *et al.* Secondary surgical cytoreductionneeds to be assessed taking into account surgical technique, completeness of cytoreduction, and extent of disease [J]. *World J Surg Oncol*, 2020,18(1):92.

[5] BIAN C, YAO K, LI L, *et al.* Primary debulking surgery vs. neoad-

juvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016,293(1):163-168.

[6] PHILIP L,KANBERGS A,LAURENT JS, *et al.* The use ofneoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2021,36:100725.

[7] ONDA T,SATOH T,SAITO T, *et al.* Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery followingneoadjuvant chemotherapy for stage Ⅲ/Ⅳ ovarian,tubal,and peritoneal cancers in a phase Ⅲ randomised trial;Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602 [J]. *Eur J Cancer*,2016,64:22-31.

[8] KNISELY AT,ST CLAIR CM,HOU JY, *et al.* Trends in primary treatment and median survival among women with advanced-stage epithelial ovarian cancer in the US from 2004 to 2016[J]. *JAMA Netw Open*,2020,3(9):e2017517.

[9] KARAM A,LEDERMANN JA,KIM JW, *et al.* Fifth ovarian cancer consensus conference of the gynecologic cancer intergroup: first-line interventions[J]. *Ann Oncol*,2017,28(4):711-717.

[10] KOBAL B,NOVENTA M,CVJETICANIN B, *et al.* Primary debulking surgery versus primaryneoadjuvant chemotherapy for high grade advanced stage ovarian cancer;comparison of survivals[J]. *Radiol Oncol*,2018,52(3):307-319.

[11] RAUH-HAIN JA,MELAMED A,WRIGHT A, *et al.* Overall survival followingneoadjuvant chemotherapy vs primary cytoreductive surgery in women with epithelial ovarian cancer;analysis of the national cancer database[J]. *JAMA Oncol*,2017,3(1):76-82.

(上接第552页)

【参考文献】

[1] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011版)[J]. *中华消化外科杂志*,2011,10(1):9-13.

[2] PAN L,CHEN M,JI L, *et al.* The safety and efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis;an up-to-date meta-analysis [J]. *Ann Surg*,2018,268(2):247-253.

[3] 赵海鹰,刘金钢. 腹腔镜手术治疗急性胆管炎合理选择及争议[J]. *中国实用外科杂志*,2015,35(5):486-490.

[4] 俞远林,陈晓鹏,鲍胜华,等. 复发性胆管结石腹腔镜治疗的关键技术[J]. *皖南医学院学报*,2017,36(2):128-130.

[5] KIRIYAMA S,KOZAKA K,TAKADA T, *et al.* Tokyo guidelines 2018;diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*,2018,25(1):17-30.

[6] LAN CHEONG, WAH D, CHRISTOPHI C, *et al.* Acute cholangi-

tis;current concepts[J]. *ANZ J Surg*,2017,87(7-8):554-559.

[7] ZHOU Y,ZHA WZ,FAN RG, *et al.* Two-stage versus single-stage procedure for the management of cholecystocholedocholithiasis in elderly patients;a retrospectively cohort study[J]. *Rev Esp Enferm Dig*,2019,111(3):176-181.

[8] ZHU B,LI D,REN Y, *et al.* Early versus delayed laparoscopic common bile duct exploration for common bile duct stone-related nonsevere acute cholangitis[J]. *Sci Rep*,2015,5:11748.

[9] 梁阔,刘东斌,刘家峰,等. 腹腔镜胆总管探查T管引流在急性结石性胆管炎治疗中的应用[J]. *腹腔镜外科杂志*,2018,23(7):523-526.

[10] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆道镜临床应用专家共识(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*,2018,38(1):21-24.

[11] XIAO LK,XIANG JF,WU K, *et al.* The reasonable drainage option after laparoscopic common bile duct exploration for the treatment of choledocholithiasis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018,42(6):564-569.

慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌的病理及预后相关性分析

葛健康¹,周 维¹,刘 欣¹,李文明¹,杨江华^{2a},刘银华^{2b},徐华平^{2c},张晓峰^{2c}

(1.广德市人民医院 普外二科,安徽 广德 242200;2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a.感染科;b.病理科;c.胃肠外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分析慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌患者与单纯性直肠癌患者的临床、病理及检验资料,探讨慢性日本血吸虫肠病与直肠癌的相关性。**方法:**回顾性收集直肠癌患者112例的临床、病理、检验等资料,其中慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌患者56例(A组),单纯性直肠癌患者56例(B组)。通过统计学方法分析两组病例的相关性。**结果:**两组患者性别、年龄、术前血清CEA及CA199差异均无统计学意义;A组患者病理可见肿瘤细胞聚集处有深染的日本血吸虫卵沉积,形成虫卵结节;两组患者肿瘤病理类型、肿瘤细胞分化程度、肿瘤累及管周范围、脉管侵犯、肿瘤直径等差异均无统计学意义,A组患者淋巴结转移、神经侵犯、TNM分期为Ⅲ、Ⅳ期占比均高于B组;脉管侵犯、神经侵犯患者血清CEA异常率升高;淋巴结转移、神经侵犯患者血清CA199异常率升高;Ⅲ、Ⅳ期患者脉管侵犯、神经侵犯及肿瘤细胞低分化的占比、术前血清CA199异常率均高于I、II期患者。**结论:**慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌的患者更易出现淋巴转移、神经侵犯,TNM分期更高,预后不良。

【关键词】慢性日本血吸虫肠病;直肠癌;病理;预后

【中图分类号】R 532.21;R 735.34 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.013

Correlation analysis of the pathology and prognosis of chronic *Schistosoma japonicum* enteropathy complicated with rectal cancer

GE Jiankang, ZHOU Wei, LIU Xin, LI Wenming, YANG Jianghua, LIU Yinhua, XU Huaping, ZHANG Xiaofeng

No.2 Department of General Surgery, Guangde People's Hospital, Guangde 242200, China

【Abstract】Objective: To investigate the correlation of chronic *Schistosoma japonicum* enteropathy with rectal cancer by analyzing the clinical, pathological and laboratory data of patients with chronic *Schistosoma japonicum* enteropathy concomitant with rectal cancer and patients with simple rectal cancer. **Methods:** One hundred and twelve patients, in whom 56 were chronic *Schistosoma japonicum* enteropathy concomitant with rectal cancer (group A) and 56 were simple rectal cancer (group B), were included in this study. The clinical, pathological and laboratory data were collected from the two groups, and retrospectively analyzed by statistics for the correlation between the two groups of cases. **Results:** There were no significant differences in gender, age, preoperative serum CEA and CA199 between the two groups. The pathology of group A showed the presence of deeply stained schistosome egg deposits where the tumor cells gathered, forming egg nodules. The difference was insignificant regarding pathological types and cell differentiation degree of the tumor as well as tumor involvement of the peripheral range, vascular invasion and tumor diameter. The proportion of lymph node metastasis, nerve invasion, TNM staging III and IV-stage was higher in the patients of group A than group B. The abnormal rate of serum CEA was significantly increased in patients with vascular invasion and nerve invasion, and the abnormal rate of serum CA199 was significantly increased in patients with lymph node metastasis and nerve invasion. The proportion of vascular invasion, nerve invasion, low differentiation of tumor cells and abnormal elevation of serum CA199 in patients with III and IV-stage were significantly higher than those with I and II-stage. **Conclusion:** Patients of chronic *Schistosoma japonicum* enteropathy concomitant with rectal cancer are more prone to lymphatic metastasis and nerve invasion, and the TNM staging is higher, which suggests poor prognosis in such patients.

【Key words】 chronic *Schistosoma japonicum* enteropathy; rectal cancer; pathology; prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见恶性肿瘤,也是肿瘤致死的第三大原因^[1]。结直肠癌以乙状结肠及直肠为好发部位,其中直肠

癌早期临床症状常不典型,缺乏特异性,随病情进展,常表现出腹痛腹胀、消瘦、便血、大便秘性状改变等,此时疾病多已发展至中晚期。直肠癌的发病原

项目基金:安徽高校省级自然科学研究重点项目(KJ2014A271)

收稿日期:2021-05-03

作者简介:葛健康(1994-),男,住院医师,(电话)13962958870,(电子信箱)1049197946@qq.com;

张晓峰,男,副主任医师,(电子信箱)zhangyishengdoctor@163.com,通信作者。

因一般认为与遗传、炎症性肠病、高脂饮食习惯、过量食用红肉等相关^[2-3]。相关研究显示,慢性日本血吸虫感染在直肠癌的发病过程中也起到很重要的作用^[4-5],大量数据显示,日本血吸虫病的流行与结直肠癌的发病率与病死率之间存在相关性^[6-7],且日本血吸虫感染可通过多种机制导致结直肠癌的发病^[4,8]。本研究通过分析慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌患者和单纯性直肠癌患者的临床、病理、检验资料,探讨慢性日本血吸虫肠病与直肠癌的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 在2018年1月~2020年12月于弋矶山医院普外科接受首次直肠癌切除术的患者中随机选取慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌患者56例(A组),单纯性直肠癌患者56例作为对照组(B组)。

1.2 方法 回顾性收集两组患者的临床、病理与检验资料;由弋矶山医院两位高级职称病理科医师采取双盲法阅片并作出诊断,诊断意见不一致时由两位医师讨论后作出的诊断为准,慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌的诊断标准:既往有日本血吸虫感染病史的直肠癌患者,术后病理可见肿瘤及肿瘤周边组织内有日本血吸虫虫卵沉积。比较两组患者在一般资料及病理特征等方面的差异;比较两组患者脉管侵犯、神经侵犯、肿瘤细胞分化程度、癌胚抗原(CEA)、血清CA199表达水平与TNM分期的统计学差异,初步探讨影响患者生存预后的相关因素。

1.3 统计学分析 采用SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;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 两组患者一般资料比较 本研究入组病例112例中女性31人(27.7%),男性81人(72.3%)。两组患者性别、年龄、术前血清CEA及CA199差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

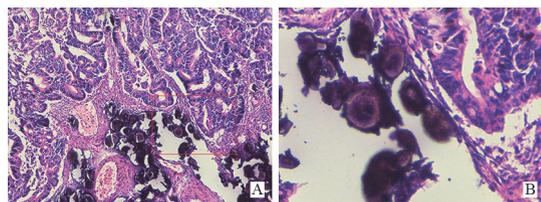
2.2 慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌的患者术后病理情况 如图1A所示,肿瘤细胞聚集处可见深染的血吸虫虫卵,聚集成虫卵结节,肿瘤细胞排列成不规则腺管状,组织异型性明显;图1B可见肿瘤细胞形态大小不一,核质比改变,深染的血吸虫虫卵呈椭圆形,卵壳厚薄均匀。

2.3 两组患者不同病理资料比较 两组在肿瘤病理类型、肿瘤细胞分化程度、肿瘤累及管周范围、脉管侵犯、肿瘤直径等方面的差异无统计学意义($P>$

0.05)。慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌患者淋巴结转移、神经侵犯、TNM分期为Ⅲ、Ⅳ期占比均高于单纯性直肠癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

项目	分组	A组(n=56)	B组(n=56)	χ^2/t	P
性别	男	43(76.8)	38(67.9)	1.115	0.291
	女	13(23.2)	18(32.1)		
年龄/岁		67.16±9.62	63.96±11.68	1.580	0.117
CEA	正常	33(58.9)	40(71.4)	1.928	0.165
	异常	23(41.1)	16(28.6)		
CA199	正常	49(87.5)	51(91.1)	0.373	0.541
	异常	7(12.5)	5(8.9)		



A. 100×; B. 200×。

图1 术后病理 HE 染色

表2 两组患者病理资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

项目	分组	A组(n=56)	B组(n=56)	χ^2/t	P
病理类型	溃疡型	43(76.8)	39(69.6)	0.728	0.393
	非溃疡型	13(23.2)	17(30.4)		
分化程度	高、中分化	45(80.4)	50(89.3)	1.734	0.188
	低分化	11(19.6)	6(10.7)		
累及管周	≤1/2周	16(28.6)	21(37.5)	1.009	0.315
	>1/2周	40(71.4)	35(62.5)		
脉管侵犯	无	42(75.0)	48(85.7)	2.036	0.154
	有	14(25.0)	8(14.3)		
淋巴结转移	无	32(57.1)	42(75.0)	3.983	0.046
	有	24(42.9)	14(25.0)		
神经侵犯	无	35(62.5)	45(80.4)	4.375	0.036
	有	21(37.5)	11(19.6)		
TNM分期	I、II期	30(53.6)	41(73.2)	4.655	0.031
	Ⅲ、Ⅳ期	26(46.4)	15(26.8)		
肿瘤直径/cm		4.34±1.79	4.12±1.35	0.721	0.473

2.4 不同病理特征患者血清CEA、CA199指标比较 脉管侵犯、神经侵犯患者血清CEA异常率升高,差异有统计学意义($P<0.05$);淋巴结转移、神经侵犯患者血清CA199异常率升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 不同TNM分期的患者病理特征及血清CEA、CA199指标比较 Ⅲ、Ⅳ期患者脉管侵犯、神经侵犯及肿瘤细胞低分化的占比、术前血清CA199异常率均高于I、II期患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表3 两组患者血清 CEA、CA199 指标与病理特征的相关性分析[*n*(%)]

项目		CEA		χ^2	<i>P</i>	CA199		χ^2	<i>P</i>
		正常	异常			正常	异常		
淋巴结转移	无	51(68.9)	23(31.1)	1.344	0.246	71(95.9)	3(4.1)	8.166	0.004
	有	22(57.9)	16(42.1)			29(76.3)	9(23.7)		
脉管侵犯	无	64(71.1)	26(28.9)	7.105	0.008	83(92.2)	7(7.8)	2.715	0.099
	有	9(40.9)	13(59.1)			17(77.3)	5(22.7)		
神经侵犯	无	59(73.7)	21(26.3)	9.064	0.003	76(95.0)	4(5.0)	7.581	0.006
	有	14(43.7)	18(56.3)			24(75.0)	8(25.0)		
分化程度	高、中分化	64(67.4)	31(32.6)	1.322	0.250	86(90.5)	9(9.5)	0.334	0.563
	低分化	9(52.9)	8(47.1)			14(82.4)	3(17.6)		

表4 不同 TNM 分期的患者资料相关性分析[*n*(%)]

项目		I、II期 (<i>n</i> =71)	III、IV期 (<i>n</i> =41)	χ^2	<i>P</i>
		脉管侵犯	无		
	有	5(7.0)	17(41.5)		
神经侵犯	无	64(90.1)	16(39.0)	33.277	<0.001
	有	7(9.9)	25(61.0)		
分化程度	高、中分化	64(90.1)	31(75.6)	4.263	0.039
	低分化	7(9.9)	10(24.4)		
CEA	正常	49(69.0)	24(58.5)	1.257	0.262
	异常	22(31.0)	17(41.5)		
CA199	正常	69(97.2)	31(75.6)	10.490	0.001
	异常	2(2.8)	10(24.4)		

3 讨论

日本血吸虫病是世界范围内的一种寄生虫病, 尽管大部分国家已控制了感染, 但既往的日本血吸虫感染患者仍可能表现出相关并发症, 其中以肝脏、结直肠相关的疾病尤为突出^[9]。相关报道显示, 日本血吸虫感染患者结直肠癌的患病率比正常人群明显偏高^[10]。Ye 等^[11]报道日本血吸虫肠道感染是结直肠癌的危险因素, 并且认为该病可能是癌前病变。大量数据显示肠道日本血吸虫感染患者, 特别是病程较长的患者, 比正常人群罹患结直肠癌的概率更高^[8,11]。感染后引起的肠道慢性炎症刺激导致癌变的过程^[12-13], 可能是日本血吸虫感染后导致结直肠癌发病的重要机制之一。

本研究中, 慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌患者淋巴结转移占比较高, 重新阅片时, 可见其淋巴结中常伴有较多的虫卵沉积。考虑为可溶性虫卵抗原, 可刺激肠系膜淋巴结内的淋巴细胞增殖和活化^[14], 引起感染部位引流区域的淋巴结肿大, 并且虫卵可迁移至淋巴结内引起慢性肉芽肿性炎, 其迁移途径及淋巴结内慢性炎症可能是引起淋巴结转移的重要原因, 但需要基础实验加以验证。

Peng 等^[15]研究认为神经侵犯是直肠癌患者术后 5 年复发的独立危险因素。本研究中, A 组患者神经侵犯发生率较 B 组更高, 同时, 神经侵犯阳性的直肠癌患者中, III、IV 期的患者占比更高, 提示预后不良, 这与 Ueno 等^[16]得出的神经侵犯阳性的直肠癌患者预后较差的结果一致。

此外, 脉管侵犯、神经侵犯及低分化癌细胞与 TNM 分期较高相关, 可能是术后易出现复发、转移的原因。Wang 等^[17]分析了一项 30 例经手术治疗的患者时发现, 日本血吸虫感染是患者无瘤生存率和总生存率的唯一独立预后因素, 提示预后较差, 与本研究结果一致。

CA199 正常组织中含量很少, 在胰腺癌、胆管癌和结直肠癌等肿瘤中高表达^[18], Miki 等^[19]研究发现 CA199 异常升高是淋巴结转移和不良预后的独立危险因素。本研究中, 淋巴结转移、神经侵犯与 III、IV 期患者血清 CA199 异常率均较高, 提示直肠癌患者 CA199 水平异常与预后不良相关。

慢性日本血吸虫肠病合并直肠癌可在术前经肠镜确诊, 但临床工作中, 肠镜检出的早期直肠癌患者较少, 因此, 对既往感染或现患日本血吸虫病的患者, 建议定期查大便隐血、肿瘤标志物及肠镜, 提高早期结直肠癌的检出率, 从而早期医学干预, 以期改善患者预后。

【参考文献】

- [1] SIEGEL R, MILLER K, FUCHS H, *et al.* Cancer Statistics, 2021 [J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] KIM H, WANG K, SONG M, *et al.* A comparison of methods in estimating population attributable risk for colorectal cancer in the United States [J]. International Journal of Cancer, 2021, 148(12): 2947-2953.
- [3] WANG C, YOU J, SHEN Z, *et al.* Perineal wound complication risk factors and effects on survival after abdominoperineal resection of rectal cancer: a single-centre retrospective study [J]. International Journal of Colorectal Disease, 2021, 36(4): 821-830.

41 例胃神经内分泌癌临床病理特征及预后分析

蔡娟¹,张正祥¹,梁林虎²,左学良²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 肿瘤内科;2. 胃肠外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨胃神经内分泌癌(G-NEC)的临床病理特征和预后危险因素。**方法:**回顾性分析2011年1月~2021年1月弋矶山医院收治的41例G-NEC患者的临床病理资料和随访数据,利用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并采用Cox回归分析影响G-NEC患者预后的独立危险因素。**结果:**41例G-NEC患者的中位发病年龄为69岁,男性34例(82.9%)、女性7例(17.1%);病灶在贲门部24例(58.5%)、胃体部9例(22.0%)、胃窦部8例(19.5%);肿瘤TNM分期I~IV期分别为2例(4.9%)、18例(43.9%)、13例(31.7%)和8例(19.5%);36例(87.8%)患者行手术切除,5例(12.2%)患者未行手术治疗。单因素生存分析结果显示,患者体力活动状态(PS)评分 ≥ 2 、肿瘤分期III~IV期、Ki-67 $\geq 55\%$ 、未手术是影响G-NEC患者预后的危险因素($P < 0.05$)。多因素COX回归分析结果显示,肿瘤分期III~IV期、Ki-67 $\geq 55\%$ 、未手术是G-NEC患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:**G-NEC多发生于老年男性,病灶多位于胃贲门部,肿瘤TNM分期III~IV期、Ki-67 $\geq 55\%$ 、未手术患者预后较差。

【关键词】胃肿瘤;神经内分泌癌;临床病理特征;预后;危险因素

【中图分类号】R 735.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.014

基金项目:安徽省自然科学基金青年项目(1908085QH332);安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0246);弋矶山医院科研能力“高峰”培育计划(GF2019J08、GF2019G17)

收稿日期:2021-04-21

作者简介:蔡娟(1987-),女,主治医师,讲师,(电话)18375330952,(电子信箱)caijuan1987@yeah.net;
左学良,男,副主任医师,副教授,(电子信箱)zuoxueliang0202@126.com,通信作者。

[4] DE LAVAL F, SAVINI H, BIANCHE-VALERO E, et al. Human schistosomiasis: an emerging threat for Europe [J]. *Lancet (London, England)*, 2014, 384(9948): 1094-1095.

[5] NAKATANI K, KATO T, OKADA S, et al. Ascending colon cancer associated with deposited ova of *Schistosoma japonicum* in non-endemic area [J]. *IDCases*, 2016, 6: 52-54.

[6] GUO W, ZHENG W, LI J, et al. Correlations of Colon cancer mortality with dietary factors, serum markers, and schistosomiasis in China [J]. *Nutrition and Cancer*, 1993, 20(1): 13-20.

[7] ZHAO E. Cancer of the colon and schistosomiasis [J]. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1981, 74(9): 645.

[8] LODHIA J, MREMI A, PYUZA J, et al. Schistosomiasis and cancer: experience from a zonal hospital in Tanzania and opportunities for prevention [J]. *Journal of Surgical Case Reports*, 2020, 2020(5): rjaa144.

[9] IMBAUD P, DURON J, VALIDIRE J. Ovarian metastasis of carcinoma of the stomach [J]. *Journal De Chirurgie*, 1988, 125(10): 611-612.

[10] WANG Z, DU Z, LIU Y, et al. Comparison of the clinicopathological features and prognoses of patients with schistosomal and non-schistosomal colorectal cancer [J]. *Oncology Letters*, 2020, 19(3): 2375-2383.

[11] YE C, TAN S, JIANG L, et al. Endoscopic characteristics and causes of misdiagnosis of intestinal schistosomiasis [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 8(4): 1089-1093.

[12] WANG W, LU K, WANG L, et al. Comparison of non-schistosomal colorectal cancer and schistosomal colorectal cancer [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2020, 18(1): 149.

[13] SCHMITT M, GRETEN F. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21: 653-667.

[14] PEARCE E, MACDONALD A. The immunobiology of schistosomiasis [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2002, 2(7): 499-511.

[15] PENG J, SHENG W, HUANG D, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer; the incidence and its prognostic effect [J]. *Cancer*, 2011, 117(7): 1415-1421.

[16] UENO H, SHIROUZU K, SHIMAZAKI H, et al. Histogenesis and prognostic value of myenteric spread in colorectal cancer; a Japanese multi-institutional study [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2014, 49(3): 400-407.

[17] WANG M, ZHANG Y, YANG X, et al. Prognostic analysis of schistosomal rectal cancer [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention; APJCP*, 2014, 15(21): 9271-9275.

[18] LEE M, CHOI S, YOON Y, et al. Metastatic thymic adenocarcinoma from colorectal cancer [J]. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015, 48(6): 447-451.

[19] MIKI H, AKIYOSHI T, OGURA A, et al. Pretreatment serum carbohydrate antigen 19-9 concentration is a predictor of survival of patients who have undergone curative resection of stage IV rectal cancer [J]. *Digestive Surgery*, 2018, 35(5): 389-396.

Gastric neuroendocrine cancer: Analysis on the clinicopathological features and prognostic factors in 41 cases

CAI Juan, ZHANG Zhengxiang, LIANG Linhu, ZUO Xueliang

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinicopathological features and prognostic factors of gastric neuroendocrine cancer (G-NEC). **Methods:** The clinicopathological and follow-up data were obtained, and retrospectively analyzed in 41 cases G-NEC treated in our hospital between January 2011 and January 2021. Kaplan-Meier survival curve was developed, and Cox regression model was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of G-NEC patients. **Results:** The median age of patients was 69 years old. Of the 41 cases, 34 (82.9%) were males, and 7 (17.1%) females. The lesion was involved in cardia in 24 cases (58.5%), in the body of stomach in 9 (22.0%), and in the antrum in 8 (19.5%). TNM stage from I to IV consisted of 2 (4.9%), 18 (43.9%), 13 (31.7%) and 8 cases (19.5%), respectively. Thirty-six patients (87.8%) underwent surgical resection, and another 5 (12.2%) were not treated by surgery. Univariate survival analysis showed that performance status (PS) score ≥ 2 , tumor stage between III and IV, Ki-67 $\geq 55\%$ and failure of operation were risk factors for the prognosis of G-NEC patients ($P < 0.05$). Cox regression analysis revealed that tumor stage at III and IV, Ki-67 $\geq 55\%$ and absence of surgery were independent risks affecting the prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion:** G-NEC mostly occurs in elderly men, and is commonly located in cardia. The prognosis is poorer in G-NEC patients with TNM stage between III and IV, Ki-67 $\geq 55\%$, or without operation.

【Key words】 stomach neoplasm; neuroendocrine cancer; clinicopathological features; prognosis; risk factors

神经内分泌肿瘤是一类起源于肽能神经元和弥散神经内分泌细胞的肿瘤,以胃肠胰较多见^[1]。胃神经内分泌肿瘤约占所有神经内分泌肿瘤的7%~8%,近年来发病率呈上升趋势^[2]。按照2019年世界卫生组织分类,神经内分泌肿瘤可分为:分化程度较高的胃神经内分泌瘤、高度恶性的胃神经内分泌癌(gastric neuroendocrine carcinoma, G-NEC)以及混合性神经内分泌肿瘤^[3-4]。其中G-NEC临床较少见,恶性程度高,易出现淋巴结及肝脏转移,预后差。目前,国内单纯研究G-NEC的报道较少,对其临床病理特征、治疗方法及预后情况仍缺乏足够了解。本研究回顾性分析弋矶山医院收治的41例G-NEC患者的临床病理资料,旨在探讨G-NEC的临床病理特征及预后影响因素,以期提高临床医生对G-NEC的认识,并为患者制定规范化治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年1月~2021年1月弋矶山医院收治的41例原发性G-NEC患者为研究对象。患者纳入标准:①年龄18~80岁;②经我院手术或胃镜病理活检确诊为G-NEC。排除标准:①合并其他脏器原发性肿瘤者;②合并心、肺、肝、肾功能不全者;③临床病理资料不完整者。患者TNM分期参照AJCC指南(第8版)进行。

1.2 复查和随访 采用门诊复查及电话方式定期随访,并记录患者疾病情况、生存状况及死亡原因等。随访时间从疾病确诊日至患者死亡或随访截止

时间(2021年3月31日)。

1.3 统计学处理 使用SPSS 18.0软件进行数据统计分析。利用Kaplan-Meier法进行单因素生存分析,采用Cox回归模型进行多因素分析患者预后的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 本研究共纳入41例经病理确诊为G-NEC患者,男性34例(82.9%),女性7例(17.1%),中位年龄69岁(49~78岁)。首发症状主要表现为上腹部胀痛不适24例(58.5%)和进食哽咽感17例(41.5%),所有患者均未出现激素相关的临床症状。33例(80.5%)患者病灶在贲门及胃体部。肿瘤TNM分期中,IV期患者8例(19.5%),其中5例(12.2%)肝转移,3例(7.3%)腹腔转移。见表1。

2.2 病理特征 41例NEC患者中,15例(36.6%)肿瘤最大径 ≥ 5 cm,30例(73.2%)Ki-67 $\geq 55\%$ 。所有患者Syn均表达阳性,CgA表达阳性26例(63.4%),CD56表达阳性35例(85.4%)。患者病理资料见表2和图1。

2.3 治疗方法 本研究中,36例(87.8%)患者行手术治疗,5例(12.2%)因远处转移或存在手术禁忌未行手术治疗。20例(48.8%)患者行依托泊苷联合铂类(EP方案)化疗,13例(31.7%)患者行奥沙利铂联合氟尿嘧啶的化疗,2例(4.9%)患者行其他方案的化疗,包括紫杉类、伊立替康等方案,6例(14.6%)患者未行抗肿瘤治疗。

表1 41例 G-NEC 的临床特征

临床参数		n	构成比/%
年龄/岁	<60	8	19.5
	≥60	33	80.5
性别	男性	34	82.9
	女性	7	17.1
PS 评分(WHO)	0 或 1	36	87.8
	≥2	5	12.2
临床症状	上腹部不适	24	58.5
	进食哽咽感	17	41.5
	黑便	5	12.2
	贫血	3	7.3
	消瘦乏力	4	9.8
	恶心呕吐	1	2.4
	肿瘤部位	贲门	24
	胃体	9	22.0
	胃窦	8	19.5
分期	I	2	4.9
	II	18	43.9
	III	13	31.7
	IV	8	19.5
手术	是	36	87.8
	否	5	12.2
化疗	是	35	85.4
	否	6	14.6

表2 41例 G-NEC 的病理特征

病理参数		n	构成比/%
肿瘤大小/cm	<5	26	63.4
	≥5	15	36.6
Ki-67 指数	≥55%	30	73.2
	>20% , <55%	11	26.8
CgA 表达	阳性	26	63.4
	阴性	15	36.6
Syn 表达	阳性	41	100.0
	阴性	0	0.0
CD56 表达	阳性	35	85.4
	阴性	6	14.6

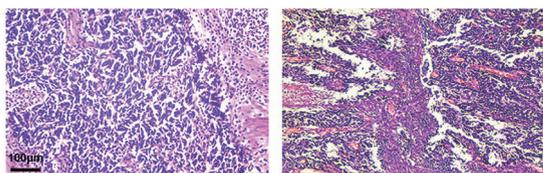


图1 G-NEC 的组织病理学图片

2.4 预后危险因素分析 41例 G-NEC 患者中 36例(87.8%)获得随访数据,中位生存时间 23 个月,患者总生存时间的 Kaplan-Meier 生存曲线见图 2。单因素分析结果显示:患者体力活动状态(perform-

ance status,PS)评分 ≥2、肿瘤分期 III ~ IV 期、Ki-67 ≥55%、未手术是影响 G-NEC 患者预后的危险因素,见表 3($P < 0.05$)。根据单因素分析结果,按照 $P < 0.10$ 的纳入标准,共有 4 个变量进入多因素 COX 回归模型。表 4 结果显示,肿瘤分期 III ~ IV 期、Ki-67 ≥55%、未手术是 G-NEC 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。

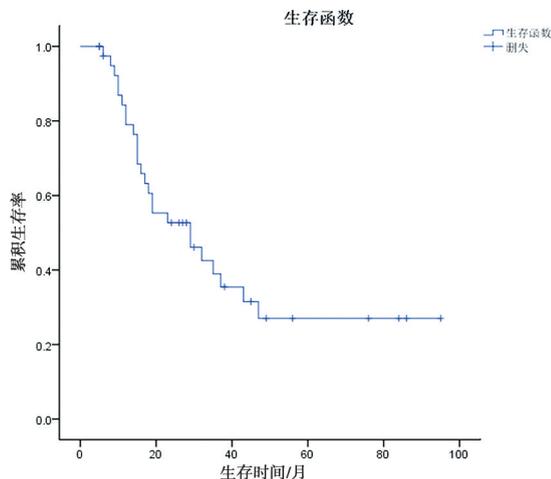


图2 41例 G-NEC 患者总生存时间的 Kaplan-Meier 曲线

表3 影响 41 例 G-NEC 患者预后的单因素分析

参数		死亡[n(%)]	Log-rank	P
年龄/岁	<60	5(62.5)	0.031	0.861
	≥60	20(60.6)		
性别	男	23(67.6)	1.508	0.219
	女	2(28.6)		
PS 评分	0 或 1	21(58.3)	9.828	0.002
	≥2	4(80.0)		
TNM 分期	I ~ II	8(40.0)	7.727	0.005
	III ~ IV	17(81.0)		
手术	是	20(55.6)	26.660	<0.001
	否	5(100.0)		
化疗	是	21(60.0)	0.004	0.952
	否	4(66.7)		
肿瘤大小/cm	<5	18(69.2)	1.176	0.278
	≥5	7(46.7)		
Ki-67 指数	≥55%	21(70.0)	5.323	0.021
	>20% , <55%	4(36.4)		
CgA 表达	阳性	15(57.7)	0.002	0.961
	阴性	10(66.7)		
CD56 表达	阳性	22(62.9)	0.011	0.918
	阴性	3(50.0)		

表4 影响 41 例 G-NEC 患者预后的多因素 COX 回归分析

参数	B	S. E.	Wald χ^2	P	HR	95% CI
III ~ IV 期	1.695	0.545	9.658	0.002	5.447	1.870 ~ 15.863
手术	1.460	0.627	5.432	0.020	4.308	1.262 ~ 14.712
Ki-67 ≥55%	1.888	0.665	8.057	0.005	6.605	1.794 ~ 24.321

3 讨论

在消化道神经内分泌肿瘤中,欧美人群的好发部位主要是小肠、直肠、胰腺和胃;而在国内,好发部位依次是胃、直肠和胰腺^[5]。国内 G-NEC 发病率在神经内分泌肿瘤中排第三位,并且有逐年升高趋势。本研究所纳入的 41 例 G-NEC 中男性发生率明显高于女性,比例为 4.9:1,中位发病年龄为 69 岁,与以往研究相似^[6-7]。41 例患者的主要临床表型为腹痛、腹胀、进食后哽咽感和贫血等,未出现激素相关症状。

大部分 G-NEC 患者无明显特异性临床表现,因此临床上早期诊断情况并不乐观。对于 G-NEC 的治疗,首先应以根治性外科手术为主,术后根据病理分期决定是否需要进行辅助化疗,化疗首选以铂类为基础的方案。对于局部晚期或合并转移的患者,应根据患者的具体情况进行多学科讨论,合理选择化疗、放疗、靶向、免疫和手术治疗等方式,制定个体化的转化治疗方案^[8]。本研究中的 41 例患者有 36 例行手术治疗,较未手术患者具有明显生存获益。既往文献报道手术切除对伴有肝转移的 G-NEC 患者的预后仍有一定价值^[9]。本文中有 2 例 G-NEC 患者确诊时发现肝脏转移,给予患者原发灶及肝转移灶同期切除,显著延长了患者的生存时间。

Ki-67 是细胞增殖相关蛋白,与肿瘤的增殖、侵袭和转移能力密切相关,是多种肿瘤良好的预后预测指标^[10-11]。依据肿瘤 Ki-67 指数和有丝分裂数,神经内分泌肿瘤的病理分级可分为 G1 ~ G3 级,2019 年世界卫生组织将 Ki-67>20% 或核分裂象数>20 个/2 mm² 定义为 G3 级。同时,Ki-67 表达水平对 G-NEC 患者的化疗敏感性也有较好的预测价值,有研究显示 Ki-67≥55% 的 G-NEC 患者对含铂类化疗的客观反应率较高^[12]。在本研究中,我们通过单因素及多因素生存分析,发现 Ki-67≥55% 是 G-NEC 患者预后不良的独立危险因素,提示 Ki-67≥55% 的患者预后较差。

综上所述,本研究总结分析了 G-NEC 患者的临床病理特征和预后情况,发现肿瘤 TNM 分期、Ki-67 指数和是否手术对 G-NEC 的预后具有良好的判断价值。G-NEC 是一种高度异质性肿瘤,临床表现多样,根治性手术切除是 G-NEC 最重要的治疗方式。因此,我们在临床上应尽可能地提高 G-NEC 的早期

诊断率,并根据患者的自身特点制定个体化治疗方案,以期改善患者的预后。此外,本研究的病例数相对较少,对于 G-NEC 患者预后的独立危险因素,仍需进一步多中心、大样本研究。

【参考文献】

- [1] 王超,张靖宜,张振霞,等. 117 例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征和预后分析[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(5):33-40.
- [2] ROBERTO GA, RODRIGUES CM, PEIXOTO RD, *et al.* Gastric neuroendocrine tumor; a practical literature review [J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(8):850-856.
- [3] RINDI G, WIEDENMANN B. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: towards precision medicine [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(10):590-607.
- [4] NAGTEGAAL ID, ODZE RD, KLIMSTRA D, *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. Histopathology, 2020, 76(2):182-188.
- [5] ZHANG M, ZHAO P, SHI X, *et al.* Clinicopathological features and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in a Chinese population: a large, retrospective single-centre study [J]. BMC Endocr Disord, 2017, 17(1):39.
- [6] 梁文全,张旺,乔岫,等. 240 例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2020,23(1):38-43.
- [7] FANG C, WANG W, ZHANG Y, *et al.* Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicenter study in South China [J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1):51.
- [8] CAPLIN ME, RATNAYAKE GM. Diagnostic and therapeutic advances in neuroendocrine tumours [J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(2):81-82.
- [9] GALLEBERG RB, KNIGGE U, TIENSUU JANSON E, *et al.* Results after surgical treatment of liver metastases in patients with high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas [J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(9):1682-1689.
- [10] SMITH I, ROBERTSON J, KILBURN L, *et al.* Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(11):1443-1454.
- [11] LIN YM, TAIJI R, CALANDRI M, *et al.* Tumor biomarkers and interventional oncology: impact on local outcomes for liver and lung malignancy [J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(6):67.
- [12] SORBYE H, WELIN S, LANGER SW, *et al.* Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study [J]. Ann Oncol, 2013, 24(1):152-160.

双侧子宫动脉灌注化疗在局部晚期宫颈癌治疗中的价值及安全性分析

丁文洁^{1,2}, 李苒苒², 闻先萍², 何莲芝²

(1. 皖南医学院 研究生学院,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分析局部晚期宫颈癌的临床治疗中采取双侧子宫动脉灌注化疗的价值,评价安全性。**方法:**回顾性分析2017年5月~2020年5月弋矶山医院收治的56例接受新辅助化疗的局部晚期宫颈癌患者的病历资料。采用双侧子宫动脉灌注化疗的28例患者作为观察组;采用静脉全身化疗的28例患者作为对照组。通过临床疗效、肿瘤标志物水平、副反应情况及手术病理情况进行两组间对比分析。**结果:**观察组患者治疗的总有效率(78.57%)高于对照组(50.00%)($P<0.05$),观察组治疗后肿瘤标志物水平下降幅度均大于对照组($P<0.05$);两组患者的手术病理结果(包括盆腔淋巴结阳性率、切缘阳性率、宫旁阳性率、脉管浸润率)差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组副反应发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**局部晚期宫颈癌患者实施双侧子宫动脉灌注化疗的新辅助化疗方式效果显著,能有效缩小肿瘤大小,降低肿瘤标志物水平。

【关键词】动脉灌注;化疗栓塞术;宫颈癌

【中图分类号】R 737.33 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.015

Outcomes and safety analysis of bilateral uterine artery infusion chemoembolization in locally advanced cervical cancer

DING Wenjie, LI Ranran, WEN Xianping, HE Lianzhi

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective:To analyze the clinical effects and safety of bilateral uterine artery infusion chemoembolization in patients with locally advanced cervical cancer. **Methods:**The medical records were retrospectively analyzed in 56 cases of locally advanced cervical cancer undergone neoadjuvant chemotherapy in our hospital between May 2017 and May 2020. The patients received bilateral uterine arterial infusion chemotherapy were included in observational group($n=28$), and those undergone systemic intravenous chemotherapy were included in control group($n=28$). The efficacy and safety were analyzed concerning the clinical outcomes, changes of tumor markers, adverse response and findings of surgical pathology between the two groups. **Results:** Total effective rate of the observational group was higher than that of control group(78.57% vs. 50.00%, $P<0.05$), and significantly reduced level of tumor markers after treatment was seen in patients in the observational group($P<0.05$). The findings of surgical pathology remained insignificant in the positive rate of pelvic lymph nodes, incisal margin and para-uterine as well as the rate of vascular infiltration between the two group($P>0.05$). Patients in the observational group had lower adverse reactions than those in the control group, yet there was no significant difference($P>0.05$). **Conclusion:** The neoadjuvant chemotherapy by bilateral uterine artery infusion chemoembolization can greatly reduce the tumor size and down-regulate the levels of tumor markers, which suggests that this regimen is definitely effective for patients with locally advanced cervical cancer.

【Key words】arterial perfusion; chemoembolization; cervical cancer

宫颈癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,尽管目前宫颈癌筛查及疫苗预防受到人们的广泛重视,但其发病率仍在女性恶性肿瘤中居第二位^[1]。早期宫颈癌的治疗以手术为主,局部晚期宫颈癌的治疗仍在不断探索中。局部晚期宫颈癌是指肿瘤位于

宫颈局部且直径超过4 cm,依据2018年FIGO分期标准为I B3~IV A期^[2]。本次研究纳入的病例是I B3、II A2期的宫颈癌患者,此时肿瘤体积较大,手术治疗存在较大难度,极易发生盆腔淋巴结转移,因而直接给予放射治疗或者手术治疗的效果不

基金项目:皖南医学院中青年科研项目(WK2020F21)

收稿日期:2021-01-22

作者简介:丁文洁(1994-),女,2018级硕士研究生,(电话)18375320180,(电子信箱)1091576908@qq.com;

何莲芝,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)429094335@qq.com,通信作者。

佳^[3]。随着医学技术的进步,认为新辅助化疗在局部晚期宫颈癌的治疗中能够降低肿瘤负荷与缺氧细胞含量,同时还可提高放射的敏感性,有利于手术及放射治疗的实施,对抑制局部肿瘤进展和改善预后具有重要意义^[4]。宫颈癌新辅助化疗主要分为经静脉全身化疗和动脉介入化疗。相对于前者,动脉介入化疗使化疗药物直接作用于病灶,病灶局部的药物浓度显著提高,降低了化疗药物对全身其他脏器的损害,在减少化疗药物毒副作用的同时疗效更佳。本研究回顾性分析 2017 年 5 月~2020 年 5 月在弋矶山医院接受两种不同新辅助化疗方式的 56 例局部晚期宫颈癌患者临床资料,进行临床疗效比较和安全性分析,具体情况如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取弋矶山医院 2017 年 5 月~2020 年 5 月接受新辅助化疗的 56 例局部晚期宫颈癌患者作为对象进行分析,采用双侧子宫动脉灌注化疗术的患者(28 例)纳入观察组;采用静脉全身化疗的患者(28 例)纳入对照组。对照组年龄(51.57±3.54)岁,病程(4.58±1.07)月;I B3 期 13 例,II A2 期 15 例;26 例鳞癌,2 例腺癌。观察组年龄(51.58±3.76)岁,病程(4.52±1.14)月;I B3 期 12 例,II A2 期 16 例;26 例鳞癌,2 例腺癌。两组基本资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究对象 纳入标准:①所有患者均经临床病理确诊为宫颈癌;②至少 2 位妇科肿瘤方向副主任医师及以上,结合患者妇科检查及盆腔 MRI 检查评价患者满足宫颈癌临床分期(FIGO,2018 年)I B3、II A2 期;③均为初次确诊,既往无宫颈疾病史,无放疗、化疗及手术史。排除标准:①合并其他恶性肿瘤疾病;②宫颈疾病手术史、放化疗史及抗肿瘤史;③严重肝肾疾病;④传染性代谢性疾病;⑤凝血功能异常;⑥认知功能障碍及精神类疾病;⑦存在化疗药物过敏性症状的患者;⑧哺乳期或妊娠期患者。

1.3 方法 对照组采取静脉全身化疗,具体药物:顺铂 70 mg/m²和多西他赛 75 mg/m²进行治疗,21 d 为 1 疗程,共进行 2 个疗程。观察组采取双侧子宫动脉灌注化疗术,经一侧股动脉行 Seldinger 穿刺,将 5F 眼镜蛇导管插入髂内动脉,通过动脉造影查看血管分布,明确肿瘤血供,沿导管注入化疗药物,具体药物:吉西他滨 1000 mg/m²、顺铂 70 mg/m²,以明胶海绵栓塞一侧子宫动脉,对侧子宫动脉处理方法相同,术后加压包扎,绝对制动 24 h,间隔 21 d 进行第 2 次治疗,共进行 2 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 根据化疗后病灶情况进行评价,两组患者完成新辅助化疗后 3 周,由至少 2 位妇科肿瘤方向副主任医师及以上,结合患者妇科检查及盆腔 MRI 检查进行评价。评价标准:完全缓解(complete remission, CR)为肿瘤病灶消失,且无新发病灶;部分缓解(partial remission, PR)为肿瘤病灶缩小 $>50%$,且无新发病灶;稳定(stable disease, SD)为患者症状较为稳定,肿瘤病灶缩小 $\leq 50%$ 或增大 $<20%$,且未发现新发病灶;进展(progressive disease, PD)为病灶增大 $\geq 20%$,或者出现新发病灶,肿瘤控制不佳,存在转移等情况。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

1.4.2 肿瘤标志物 分别在治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血,离心处理后行肿瘤标志物测定,主要测定指标是鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen, CA125)以及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),测定方法是化学发光免疫检测法。

1.4.3 副反应情况 统计两组治疗期间是否发生副反应,主要内容是呕吐、恶心、肝功能异常、白细胞降低、发热等,统计发生率。

1.5 术后病理情况分析 两组患者在完成新辅助化疗后均行广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结切除术±腹主动脉旁淋巴结切除术,对 <45 岁的鳞癌患者,结合患者意愿及术中情况,根据有无卵巢转移决定是否保留卵巢。分析两组间的术后病理情况,对比两组患者术后病理的切缘阳性率、盆腔淋巴结阳性率、宫旁阳性率及脉管浸润率。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件对研究所涉及数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效分析 观察组的总有效率高干对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效率/%
观察组	28	6	16	6	0	78.57
对照组	28	3	11	13	1	50.00
χ^2						4.978
<i>P</i>						0.026

2.2 肿瘤标志物水平 两组治疗前 CA125、SCC-

Ag 以及 CEA 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$) ; 两组治疗后各指标均低于治疗前 ($P<0.05$) , 且观察组各指标下降幅度均大于对照组 ($P<0.05$) , 见表 2。

2.3 副反应情况 观察组各类副反应发生率均略

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较

	组别	n	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
CA125/(U/mL)	观察组	28	23.35±7.22	9.27±2.30	14.07±6.14	12.111	<0.001
	对照组	28	22.91±7.08	13.30±2.60	9.61±5.34	9.532	<0.001
	t		0.226		2.899		
	P		0.822		0.005		
SCC-Ag/(ng/mL)	观察组	28	5.39±2.46	0.70±0.27	4.69±2.41	10.299	<0.001
	对照组	28	4.96±1.45	1.35±0.39	3.61±1.25	15.322	<0.001
	t		0.799		2.109		
	P		0.428		0.040		
CEA/(ng/mL)	观察组	28	9.92±3.30	1.62±0.55	8.31±2.94	14.956	<0.001
	对照组	28	9.02±3.83	2.96±0.98	6.06±3.62	8.876	<0.001
	t		0.946		2.546		
	P		0.348		0.014		

表 3 两组副反应情况[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	肝功能异常	白细胞降低	发热
观察组	28	10(35.71)	5(17.86)	11(39.29)	2(7.14)
对照组	28	16(57.14)	8(28.57)	17(60.71)	4(14.29)
χ^2		2.585	0.902	2.571	0.187
P		0.108	0.342	0.109	0.666

表 4 两组手术病理情况比较[n(%)]

组别	n	盆腔淋巴结 阳性率	切缘 阳性率	宫旁 阳性率	脉管 浸润率
观察组	28	4(14.29)	0(0.00)	0(0.00)	6(21.42)
对照组	28	9(32.14)	1(3.57)	2(7.14)	8(28.57)
χ^2		2.504		0.519	0.381
P		0.114	1.000*	0.471	0.537

注: * Fisher 确切概率法。

3 讨论

宫颈癌是一种常见女性恶性肿瘤,该疾病的发病率仅低于乳腺癌,全球每年新增宫颈癌患者高达 50 万例,而我国患者约占其中的三分之一。1983 年 Friedlander 首次提出新辅助化疗并应用于临床,取得了较好的临床效果,国内外专家也相继将其应用于宫颈癌的临床治疗中。目前用于局部晚期宫颈癌新辅助化疗药物有多种,铂类最为广泛,其他还包括紫杉醇类药物、伊立替康、吉西他滨等^[5]。对局部晚期宫颈癌患者实施术前新辅助化疗能够缩小肿瘤体积,降低手术切除难度,还可以减少肿瘤细胞的活

力,减少术中播散的风险,有利于提高手术治疗成功率,并且能提高放疗敏感性,降低深部间质侵犯与淋巴转移的比率,对改善预后具有较显著的效果^[6]。

2.4 手术病理情况 两组患者术后病理切缘阳性率、盆腔淋巴结阳性率、宫旁阳性率及脉管浸润率差别均无统计学意义 ($P>0.05$) , 见表 4。

力,减少术中播散的风险,有利于提高手术治疗成功率,并且能提高放疗敏感性,降低深部间质侵犯与淋巴转移的比率,对改善预后具有较显著的效果^[6]。

本研究结果显示,经治疗后观察组肿瘤病灶的大小及肿瘤标志物水平降低得更为明显,两组间差异有统计学意义 ($P<0.05$) , 子宫动脉灌注化疗术临床价值更高。其疗效提高的原因分析:①宫颈癌细胞的主要营养血供来自于子宫动脉,选择性阻断双侧子宫动脉,肿瘤细胞可因缺氧、缺血而发生变性坏死,此为子宫动脉灌注化疗提供解剖学基础^[7]。②直接将药物灌注于双侧子宫动脉,迅速作用于肿瘤局部,药物经组织充分吸收后,有效提高肿瘤血管内的药物浓度,从精准治疗上来讲,子宫动脉灌注化疗的效果更好,相关研究显示,子宫动脉灌注化疗栓塞术后患者盆腔内药物浓度能够提高 60 ~ 90 倍^[8]。③双侧子宫动脉栓塞术中使用的明胶海绵能使肿瘤部位暂时性出现缺氧缺血症状,但盆腔内存在较为广泛的侧支循环,对于盆腔内其他组织影响较小,在保证治疗效果的同时也保证了安全性^[9]。

对比两组患者手术病理情况分析,观察组切缘阳性率、盆腔淋巴结阳性率、宫旁阳性率及脉管浸润率差异无统计学意义。两组患者复发高危因素在本研究中比较,无统计学差异,均存在复发的可能,但子宫动脉灌注化疗术或常规静脉化疗的主要目的是为患者争取手术良好时机,提高手术成功率。

(下转第 577 页)

老年甲状腺乳头状微小癌手术复发影响因素分析

牛正宣¹,周大新¹,戚磊¹,郑绪才²

(1.淮北市人民医院 普外科,安徽 淮北 235000;2.安徽省肿瘤医院 头颈乳腺外科,安徽 合肥 230031)

【摘要】目的:探讨老年甲状腺乳头状微小癌(PTMC)患者手术治疗效果及复发影响因素。**方法:**选择2013年1月~2019年1月就诊于淮北市人民医院首次开展手术治疗的年龄 ≥ 60 岁老年PTMC患者,通过门诊复查、定期随访等方式持续观察手术效果,同时收集复发患者的临床资料进行危险因素分析。**结果:**91例老年PTMC患者术后复发14例,复发率15.38%。单因素分析结果显示性别、年龄、手术方式、淋巴结转移、血管侵犯、腺外侵犯、 I^{131} 治疗与老年PTMC术后复发相关($P < 0.05$),多因素 Logistic 回归分析结果显示,高龄($OR = 1.322, 95\% CI: 1.059 \sim 1.649$)、肿瘤直径大($OR = 3.414, 95\% CI: 1.237 \sim 9.422$)、腺外侵犯($OR = 1.773, 95\% CI: 1.128 \sim 2.789$)是老年PTMC术后复发的危险因素($P < 0.05$),女性($OR = -0.271, 95\% CI: 0.077 \sim 0.957$)、 I^{131} 治疗($OR = 0.354, 95\% CI: 0.144 \sim 0.869$)是老年PTMC术后复发的保护因素($P < 0.05$)。**结论:**针对男性、高龄、肿瘤直径大、腺外侵犯的老年PTMC患者,术后应重点观察随访,可根据情况进行 I^{131} 治疗,降低术后复发率。

【关键词】甲状腺;乳头状;微小癌;复发;影响因素

【中图分类号】R 736.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.016

Analysis on the factors affecting relapse of papillary thyroid microcarcinoma in elderly patients

NIU Zhengxuan, ZHOU Daxin, QI Lei, ZHENG Xucui

Department of General Surgery, Huaibei People's Hospital, Huaibei 235000, China

【Abstract】Objective: To investigate the surgical treatment effect and factors affecting recurrence in elderly patients with papillary thyroid micro carcinoma (PTMC). **Methods:** Patients ≥ 60 years old with PTMC undergone initial surgical resection in our hospital were included from January 2013 to January 2019. The surgical outcomes were evaluated by re-examination on outpatient basis and regular follow-up, and the clinical data were obtained from patients of relapse to analyze the risk factors affecting the recurrence. **Results:** Relapse occurred in 14 of the 91 PTMC patients (15.38%). Univariate analysis showed that gender, age, surgical methods, lymph node metastasis, vascular invasion, extraglandular extension and I^{131} treatment were associated with the relapse of PTMC following surgery. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that advanced age ($OR = 0.279, 95\% CI: 1.059 - 1.649$), larger tumor diameter ($OR = 1.228, 95\% CI: 1.237 - 9.422$) and extraglandular extension ($OR = 0.573, 95\% CI: 1.128 - 2.789$) were risk factors for recurrence of PTMC after surgery, and women ($OR = -1.304, 95\% CI: 0.077 - 0.957$) and I^{131} treatment ($OR = -1.038, 95\% CI: 0.144 - 0.869$) were protective factors for the relapse of PTMC in the elderly victims ($P < 0.05$). **Conclusion:** Postoperative regular examination and follow-up should be weighed to male and advanced PTMC patients with larger tumor diameter and extraglandular extension. Treatment with I^{131} , as appropriate, may reduce the recurrence rate of this neoplasm after surgery.

【Key words】 thyroid; papillary; microcarcinoma; recurrence; impact factors

甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid micro carcinoma, PTMC)是指直径 ≤ 10 mm的甲状腺乳头状癌,由于PTMC具有恶性程度低、预后效果好、发生转移的情况较少的特点,又被称为隐匿性甲状腺癌^[1-2],目前针对PTMC的治疗以手术治疗为主^[3],近年来研究报道PTMC术后复发的病例越来越多,但是复发的影响因素众口不一^[4]。目前有关PTMC

的研究对象多为青年,既往研究显示,PTMC发病人群主要集中在20~45岁,对老年PTMC患者手术治疗效果及复发的研究较少。因此,本研究选择了2013年1月~2019年1月就诊于我院首次开展手术治疗的年龄 ≥ 60 岁老年PTMC患者作为研究对象,探讨老年PTMC术后复发影响因素。

基金项目:白求恩·医学科学研究基金(B19393ET)

收稿日期:2021-03-10

作者简介:牛正宣(1974-),男,副主任医师,(电话)18956100333,(电子信箱)1658625557@qq.com;

郑绪才,男,副主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)ahszlyzxc@163.com,通信作者;

周大新,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)zhoudaxin19910828@163.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月~2019年1月淮北市人民医院收治的91例老年PTMC患者,所有患者均为首诊且经病理学检测确诊为PTMC,肿瘤直径均 ≤ 10 mm,既往无甲状腺手术史,其中男性22例,女性69例;年龄60~79(67.26 \pm 4.01)岁,肿瘤直径(6.31 \pm 0.94)mm,单病灶55例、双侧病灶36例;部分甲状腺切除术31例,淋巴转移56例,血管侵犯22例,腺外侵犯32例, I^{131} 治疗52例;未合并其他恶性肿瘤者;排除严重肝、肾、心、肺功能异常者,精神异常者,外伤(感染)及手术禁忌证者。

1.2 研究指标 收集患者年龄、性别、肿瘤直径、手术方式、病灶范围、淋巴结转移情况、血管侵犯情况、腺外侵犯情况、 I^{131} 治疗情况等资料。 I^{131} 治疗适应证,有以下任意之一者:①年龄 >70 岁,且有以下任意之一者,a.甲状腺周围软组织侵犯;b.颈部淋巴结转移;c.肿瘤为侵袭性组织亚型;d.淋巴结转移,转移淋巴结直径 <3 cm;②肉眼可见肿瘤侵犯周围组织或器官;③肿瘤未能完全切除,术中存在残留;④伴有远处转移;⑤全甲状腺切除后,血清Tg水平仍较高;⑥淋巴结转移,转移淋巴结直径 ≥ 3 cm;⑦血管侵犯(>4 个病灶)。

1.3 随访研究 对出院后患者每隔3~6个月进行随访,观察起点从患者术后出院时算起,随访时间为10~49个月,中位随访时间为31.5个月。随访采用B超检查原发部位是否出现新的病灶或者转移,终点事件包括局部复发、转移及死亡。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。影响因素分析采用多因素Logistic回归模型(向前法)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTMC术后转归情况 91例老年PTMC患者术后复发14例,复发率15.38%,无死亡病例。本组患者中出现2例暂时性喉返神经麻痹症、3例暂时性甲状旁腺功能减退症状;喉返神经麻痹症、暂时性甲状旁腺功能减退症状均见于甲状腺全切患者,并于术后12~50 d恢复正常。

2.2 PTMC术后复发的单因素分析 单因素分析结果显示性别、年龄、肿瘤直径、手术方式、淋巴结转移、血管侵犯、腺外侵犯、 I^{131} 治疗与老年PTMC术后易复发相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 PTMC术后复发的单因素分析[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

变量		未复发 ($n=77$)	复发 ($n=14$)	ν/χ^2	P
性别	男性	15(19.48)	7(50.00)	4.469	0.035
	女性	62(80.52)	7(50.00)		
年龄/岁		66.86 \pm 4.03	69.50 \pm 3.16	2.322	0.023
肿瘤直径	<5 mm	29(37.66)	1(7.14)	3.707	0.054
	≥ 5 mm	48(62.34)	13(92.86)		
手术方式	部分切除	22(28.57)	9(64.29)	5.231	0.022
	近/全切除	55(71.43)	5(35.71)		
单侧病灶	是	48(67.20)	7(50.00)	0.754	0.385
	否	29(37.66)	7(50.00)		
淋巴转移	是	44(57.14)	12(85.71)	4.086	0.043
	否	33(42.86)	2(14.29)		
血管侵犯	是	15(19.48)	7(50.00)	4.469	0.035
	否	62(80.52)	7(50.00)		
腺外侵犯	是	23(29.87)	9(64.29)	4.737	0.030
	否	54(70.13)	5(35.71)		
I^{131} 治疗	是	48(62.34)	4(28.57)	5.515	0.019
	否	29(37.66)	10(71.43)		

2.3 PTMC术后复发的多因素Logistic回归分析

以是否复发为因变量,将单因素分析 $P<0.10$ 的变量(性别、年龄、肿瘤直径、手术方法、是否淋巴结转移、是否血管侵犯、是否腺外侵犯、是否 I^{131} 治疗)纳入多因素Logistic分析(向前法)。结果显示,高龄($OR=1.322, 95\% CI: 1.059 \sim 1.649$)、肿瘤直径大($OR=3.414, 95\% CI: 1.237 \sim 9.422$)、腺外侵犯($OR=1.773, 95\% CI: 1.128 \sim 2.789$)是老年PTMC术后复发的危险因素($P<0.05$),女性($OR=-0.271, 95\% CI: 0.077 \sim 0.957$)、 I^{131} 治疗($OR=0.354, 95\% CI: 0.144 \sim 0.869$)是老年PTMC术后复发的保护因素($P<0.05$),见表2。

表2 PTMC术后复发的多因素Logistic回归分析

变量	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
性别	-1.304	0.643	4.113	0.043	0.271	0.077~0.957
年龄	0.279	0.113	6.096	0.014	1.322	1.059~1.649
肿瘤直径	1.228	0.518	5.620	0.018	3.414	1.237~9.422
腺外侵犯	0.573	0.231	6.153	0.013	1.773	1.128~2.789
I^{131} 治疗	-1.038	0.458	5.136	0.023	0.354	0.144~0.869
Constant	-21.084	8.941	5.561	0.018		

3 讨论

PTMC目前已经成为临床常见的甲状腺肿瘤,尤其是近年来高频超声的普及、细针穿刺细胞学检查技术的应用以及居民健康体检意识的提高,PTMC的阳性检出率逐年增加^[5-6]。

手术治疗是 PTMC 较为有效的治疗方式,虽治疗效果较好,但仍可能复发^[7]。老年人作为特殊人群,PTMC 术后复发率较高,因此本研究旨在了解老年 PTMC 术后复发情况,寻找其危险因素,以降低复发率,改善老年 PTMC 患者生活质量。

年龄越大的患者肿瘤复发的概率越大。本研究共纳入 91 例老年 PTMC 患者,复发 14 例,复发率 15.38%,高于既往研究的 6.8%~10.5%^[8-9],可能由于过往研究中纳入的患者均为中青年,而本研究纳入的患者年龄 ≥ 60 岁。多因素分析发现高龄为老年 PTMC 术后复发的危险因素,在临床工作中,应对高龄患者给予更多关注。本研究中,老年女性 PTMC 患病率高于男性,与众多研究结果一致^[10],可能由于雌激素可以促进甲状腺癌细胞的增加,使得女性 PTMC 发病率较高。本研究单因素分析显示术后男性复发率高于女性,与马小开等^[11]研究结果一致。有研究表明,甲状腺癌患者中男性较女性复发率、病死率高,其原因可能是男性患者中髓样癌较女性患者多发,但并未提及 PTMC 患者中男女之间的差异^[12];国外研究结果显示男性甲状腺乳头癌有更高的淋巴结转移风险且男性患者多处于肿瘤的 III、IV 分期,同时发现男性是甲状腺乳头癌复发及死亡的独立危险因素,本研究亦有相似发现^[13]。

肿瘤直径通常被认为与肿瘤预后关系密切,在老年 PTMC 患者中仍存在此关系,本研究采用众多研究中对甲状腺肿瘤直径 5 mm^[14]的界限进行单因素、多因素 Logistic 回归分析,发现肿瘤直径越大患者术后 PTMC 越容易复发,与沈文亮等研究结果一致^[15]。随着甲状腺肿瘤组织直径的增大,其对腺外侵犯、远处转移的概率就越大。Lee 等^[16]研究发现当甲状腺肿瘤直径 > 7 mm 时,发生腺外侵犯的概率显著上升。而另一项研究表明当甲状腺肿瘤直径 > 9 mm 可作为评估结节性转移指标之一^[17]。因此,对于甲状腺肿瘤直径较大者,术后更应重视随访。

相关研究显示腺外侵犯是甲状腺癌预后的重要指标,存在腺外侵犯的老年甲状腺癌患者 5 年生存率(70.6%)远低于无腺外侵犯者^[18]。徐志勇等^[19]研究结果显示肿瘤大小、腺外侵犯、淋巴结转移等为甲状腺癌术后复发的危险因素。本研究发现腺外侵犯为老年 PTMC 手术复发的危险因素,可能由于存在肿瘤直径较大、腺外侵犯增加手术难度,术中可能存在病灶残留,从而增加复发的风险。

甲状腺癌多呈现多灶性、微小性,手术可能无法完全切除病灶。 I^{131} 具有放射性,术后采用 I^{131} 治疗可通过高能的放射性清除隐匿性病灶及残留的甲状

腺组织,降低甲状腺癌转移复发概率。袁宏钧等^[20]研究显示甲状腺癌术后采用 I^{131} 治疗可提高甲状腺癌患者手术效果,降低患者术后复发概率,提高患者生存时间。赵敏等^[21]研究显示,经过 I^{131} 治疗并不影响 PCT 患者远期生活质量,但需要注意的是应给予患者心理干预以便让患者更好地接受 I^{131} 治疗。本研究多因素分析发现 I^{131} 治疗是老年 PTMC 手术复发保护因素,与陈旭等^[22]研究结果相似。因此,在临床工作中,甲状腺癌术后可根据患者情况联合 I^{131} 治疗以减少术后复发的可能,延长患者生存时间。

综上所述,影响老年 PTMC 预后的主要因素为 PTMC 复发、喉返神经麻痹症、甲状旁腺功能减退症等术后并发症,经过干预后能够有效控制。针对男性、高龄、肿瘤直径较大的老年 PTMC 患者术后应重点观察,根据情况进行 I^{131} 治疗降低术后的复发率,改善预后,提高老年 PTMC 患者生活质量。

【参考文献】

- [1] 陈吉东,岳林先,熊晏群,等. 经皮微波消融治疗低风险甲状腺微小乳头状癌效果及对生活质量的影响[J]. 中国介入影像与治疗学,2020,17(10):577-580.
- [2] 陈立权,庞士勇,丁士海,等. 甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移危险因素分析及外科处理策略[J]. 安徽医药,2020,24(5):985-988.
- [3] 黄坤,梅振宇,盛勇,等. 甲状腺微小乳头状癌的诊治与思考[J]. 西南医科大学学报,2020,43(1):86-89.
- [4] 史平安. 直径 ≤ 2 cm 的甲状腺乳头状癌术后复发危险因素的研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2016.
- [5] 赖雪恩,吕亚庆,张蕾,等. 高频超声预测甲状腺微小癌的临床研究[J]. 实用医学杂志,2019,35(8):1322-1325.
- [6] 付守智,钟朝辉. 外科根治术治疗甲状腺单侧微小乳头状癌患者的生存状况及相关因素分析[J]. 医学临床研究,2019,36(1):192-194.
- [7] 王雪瑞,丰乃奇,孙晓峰,等. 射频消融术与外科手术治疗甲状腺乳头状微小癌的临床价值对比[J]. 安徽医药,2020,24(10):1962-1965.
- [8] 孙家乾,陈伟,石海波,等. 不同手术方式治疗甲状腺微小乳头状癌的临床效果观察[J]. 医药前沿,2019,9(19):116-117.
- [8] 张磊,赵中美. 甲状腺微小乳头状癌的手术治疗及预后分析[J]. 中国现代普通外科进展,2015,18(12):993-994.
- [9] 符德元,魏金丽,祝玉祥,等. 甲状腺乳头状微小癌术后复发的相关因素分析[J]. 中国现代普通外科进展,2010,13(12):970-973.
- [10] 马小开,黄建康,朱博,等. 228 例甲状腺微小乳头状癌临床特征及颈部淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国癌症杂志,2019,29(8):590-594.
- [11] 靳凯,成绥生,谷瀚博. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素分析[J]. 医学综述,2019,25(4):828-832.

nm23-H1 与整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 在子宫内膜异位症中的表达及其临床意义

顾雯洁, 连立凯, 段仁杰, 李铁臣

(皖南医学院 基础医学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨 nm23-H1 与整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 在子宫内膜异位症(EMS)中的表达及其临床意义。**方法:**收集 35 例正常子宫内膜组织和 32 例 EMS 患者的异位子宫内膜组织。采用 qRT-PCR 技术检测 nm23-H1 与整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 的 mRNA 表达水平;同时采用 Western blot 技术检测 nm23-H1 与整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 的蛋白表达水平。**结果:**与正常子宫内膜组织相比,异位子宫内膜组织中 nm23-H1 的 mRNA 及蛋白表达水平均下调($P < 0.05$),整合素 $\beta 1$ 的 mRNA 及蛋白表达水平均上调($P < 0.05$);而两组整合素 $\alpha 3$ 的 mRNA 及蛋白表达水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**nm23-H1 与整合素 $\beta 1$ 可能与 EMS 的发生、发展具有一定的相关性。

【关键词】子宫内膜异位症;nm23-H1 基因;整合素 $\alpha 3$;整合素 $\beta 1$

【中图分类号】R 711.71 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.017

Expression and clinical significance of nm23-H1, integrin $\alpha 3$ and $\beta 1$ in endometriosis

GU Wenjie, LIAN Likai, DUAN Renjie, LI Tiechen

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

【Abstract】Objective: To investigate the expression and clinical significance of nm23-H1, integrin alpha 3 ($\alpha 3$) and beta 1 ($\beta 1$) in endometriosis. **Methods:** Normal endometrial tissues and ectopic endometrial tissues were obtained in 35 and 32 cases, respectively. qRT-PCR was performed to measure the mRNA expression of nm23-H1, integrin $\alpha 3$ and $\beta 1$, and Western blot assay was used to determine the protein level of nm23-H1, integrin $\alpha 3$ and $\beta 1$. **Results:** Compared with normal endometrial tissues, mRNA and protein levels of nm23-H1 were down-regulated, whereas the mRNA and protein levels of integrin $\beta 1$ were up-regulated in ectopic endometrial tissues($P < 0.05$). The mRNA and protein level of integrin $\alpha 3$ remained unchanged in either normal or ectopic endometrial tissues ($P > 0.05$). **Conclusion:** nm23-H1 and integrin $\beta 1$ may be certain role in the occurrence and development of endometriosis.

【Key words】endometriosis; nm23-H1; integrin $\alpha 3$; integrin $\beta 1$

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK201903)

收稿日期:2021-03-13

作者简介:顾雯洁(1993-),女,2018 级硕士研究生,(电话)18255366871,(电子信箱)501273115@qq.com;

李铁臣,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)tiechenli@126.com,通信作者。

[12] 陆一丹,时开元,欧笛,等. 甲状腺微小癌预后风险评估与治疗决策的研究进展[J]. 中国肿瘤,2020,29(12):962-969.

[13] CZARNIECKA A, KOWAL M, RUSINEK D, et al. The Risk of relapse in papillary thyroid cancer (PTC) in the context of BRAFV600E mutation status and other prognostic factors[J]. PLoS One,2015,10(7):e0132821.

[14] KALISZEWSKI K, DIAKOWSKA D, WOJTCZAK B, et al. Which papillary thyroid microcarcinoma should be treated as "true cancer" and which as "precancer"[J]? World J Surg Oncol,2019,17(1):91.

[15] 沈文亮,吕晶,黑虎,等. cN0 期甲状腺微小乳头状癌侧颈淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(5):551-557.

[16] LEE KJ, CHO YJ, KIM SJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size [J]. World J Surg,2011,35(2):318-323.

[17] HUANG K, GAO N, ZHAI Q, et al. The anteroposterior diameter of nodules in the risk assessment of papillary thyroid microcarcinoma [J]. Medicine (Baltimore),2018,97(10):e9712.

[18] 董慧蕾,李振东,李树春. 老年甲状腺癌的临床特点及预后分析[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(6):1169-1172.

[19] 徐志勇,马晓良. 甲状腺癌患者术后复发风险预测的列线图模型建立[J]. 实用肿瘤学杂志,2021,35(1):35-40.

[20] 袁宏钧,仲妙春,张静霞. 碘 131 配合选择性颈淋巴结清除术对甲状腺癌的疗效及唾液腺功能的影响[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(5):643-647.

[21] 赵敏. I-131 治疗对甲状腺乳头状癌患者健康相关生存质量的影响[D]. 长春:吉林大学,2018.

[22] 陈旭,姜吉. 老年分化型甲状腺癌患者术后复发转移的影响因素[J]. 中国老年学杂志,2020,40(10):2076-2078.

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)多见于生育年龄的女性,病症为子宫腔以外出现子宫内膜腺体和间质细胞^[1-3],临床症状多见痛经、慢性盆腔疼痛、性交痛等^[4-5],约50%的患者同时患有不孕症^[6]。目前其发病机制尚未完全明确。有研究表明EMS虽是良性疾病,但却具有恶性肿瘤的一些特征,如无限增长、生成新的血管和向远处侵袭等,从而形成异位子宫内膜病灶,损伤其他组织^[2]。nm23-H1已被证实是一个广谱的肿瘤转移抑制基因^[7-9];同时整合素可以降低肿瘤细胞彼此间的黏附力,增强肿瘤细胞与异质性细胞或蛋白分子间的黏附力^[10-11]。因此,我们推测nm23-H1可能通过细胞黏附相关通路调节整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 的表达,在EMS的发生、发展过程中起到重要作用。本研究采用qRT-PCR和Western blot技术检测正常和异位的子宫内膜组织中nm23-H1、整合素 $\alpha 3$ 及整合素 $\beta 1$ 的表达情况,以探讨其与EMS之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年10月~2020年8月32例EMS患者(EMS组)在弋矶山医院妇产科行手术治疗后的异位子宫内膜组织(包括卵巢病灶和盆

表1 PCR引物序列(5'-3')

基因	上游引物	下游引物
β -actin	CTCCATCTGGCCTCGCTGT	GCTGTCACCTTACCCGTTC
nm23-H1	TGCAGTCGGAGTTCAAACCT	CCTGCACACCAGGCTGATT
整合素 $\alpha 3$	CAGCTACATGATTACAGCGCA	AACACCGCGCCCATATGTC
整合素 $\beta 1$	CTACGGACGTAAGCTGGTCT	ACGGGCAGTACTCATTTTCCC

1.2.3 Western blot 称取适量组织后剪碎,每100 mg加入800 μ L蛋白提取液,将组织充分裂解,在低温状态下,用电动匀浆器对其匀浆,置于碎冰上40 min后,离心15 min(4 $^{\circ}$ C, 12 000 r/min),吸取上清液。向上清液中加入蛋白上样缓冲液,煮沸,使蛋白变性。用BCA试剂盒检测并定量蛋白浓度。对10 μ L蛋白进行凝胶电泳,用湿转法恒定电流进行转膜。转膜完成后弃去凝胶,切膜并标记,随后将膜用5%脱脂奶粉封闭,常温慢摇2 h。经TBST溶液漂洗10 min,置于含有一抗的孵育盒中,4 $^{\circ}$ C过夜;次日取出膜,TBST溶液漂洗(10 min \times 3次),置于二抗中室温孵育2 h。TBST漂洗后,ECL显影、曝光,观察条带显影情况并对条带图像行灰度扫描分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件对实验数据进行分析。所有统计结果均以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,非正态资料组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

底结节病灶),患者年龄26~52(38.03 \pm 7.79)岁。同期选取本院妇产科经诊断刮宫病理诊断为增生期的正常子宫内膜组织35例作为对照组,患者年龄20~47(35.37 \pm 7.20)岁。纳入标准:两组患者术前3个月内均未使用类固醇药物,术后病理检查证实病理结果。在无菌条件下收集新鲜组织样本,置于无菌的非RNase离心管中。样品浸泡在样品保存液中。部分组织提取RNA,其余组织保存于-80 $^{\circ}$ C进行Western blot检测。

1.2 实验方法

1.2.1 总RNA 采用Trizol(Invitrogen, USA)试剂提取 检测总RNA浓度后,调整终浓度为1 μ g/ μ L。cDNA按照thermo(USA)提供的方案合成。用cDNA进行PCR反应。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR) 采用primer 5.0软件设计基因引物序列。目的基因引物序列经PubMed数据库blast验证。序列由上海捷瑞生物有限公司合成,如表1所示。采用SYBR Green(thermo, USA)试剂盒进行qRT-PCR。体系为25 μ L, step one+real-time PCR扩增。以 β -actin作为内参基因,用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算相对定量结果。

2 结果

2.1 nm23-H1与整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 在正常和异位子宫内膜组织中的mRNA表达 以 β -actin基因为内参,采用qRT-PCR方法进行检测。结果显示,EMS组nm23-H1的mRNA表达低于对照组,整合素 $\beta 1$ 的mRNA表达高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而两组整合素 $\alpha 3$ 的mRNA表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 目的基因在两组中的mRNA表达

分组	n	nm23-H1	整合素 $\alpha 3$	整合素 $\beta 1$
EMS组	32	0.58(0.42, 0.86)	1.34(0.70, 1.69)	7.90(6.32, 9.43)
对照组	35	0.97(0.68, 1.60)	1.00(0.36, 2.41)	6.85(4.81, 7.82)
Z		3.270	0.734	2.485
P		0.001	0.463	0.013

2.2 nm23-H1与整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 在正常和异位子宫内膜组织中的蛋白表达 结果显示,EMS组中nm23-H1的蛋白表达低于对照组,整合素 $\beta 1$ 蛋白

表达高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而两组整合素 $\alpha 3$ 的蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 目的基因在两组中的蛋白表达

分组	n	nm23-H1	整合素 $\alpha 3$	整合素 $\beta 1$
EMS 组	32	0.49(0.24,0.83)	0.38(0.24,0.59)	1.14(0.66,1.48)
对照组	35	0.87(0.29,1.38)	0.61(0.21,0.86)	0.80(0.49,1.10)
Z		2.222	0.715	2.322
P		0.026	0.474	0.020

3 讨论

EMS 是一种慢性炎症性妇科疾病,可使盆腔粘连导致不孕,从而对育龄期女性产生重大影响^[12],目前其发病机理仍未明确。EMS 具有雌激素依赖性生长、侵袭生长、容易复发等特点,这与恶性肿瘤的特性十分相似^[13]。

nm23-H1 作为一个重要的肿瘤转移抑制基因,已被发现与非小细胞肺癌^[7]、甲状腺乳头状癌^[8]、乳腺癌^[14]等多种肿瘤的转移相关,其作用于不同的途径抑制肿瘤的转移过程,可通过细胞黏附信号通路显著调整整合素、基质金属蛋白酶、 β 连环蛋白和 CD44 等细胞分子的表达,调控细胞间的黏附力,从而抑制肿瘤的侵袭和转移^[15]。整合素是细胞黏附相关分子中一类重要的细胞表面受体,在多种肿瘤细胞中表达升高,可降低肿瘤细胞间的同质性黏附力,促进肿瘤细胞脱离原发部位,进入血液循环;同时整合素可增强肿瘤细胞与异质性细胞的黏附力,促进肿瘤的侵袭和转移。整合素还可以调节基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,其与 MMPs 结合将提高 MMPs 的表达水平从而导致细胞外基质的降解,促进肿瘤细胞的转移。而整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 作为整合素家族中的一员,同样参与了细胞黏附和迁移、细胞信号传导的调节过程^[16],影响了细胞的黏附性和侵袭性。

本研究对正常和异位子宫内膜组织中 nm23-H1 及整合素 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ 的表达水平进行了检测,结果显示 nm23-H1 基因的 mRNA 和蛋白表达在 EMS 中下调($P < 0.05$),整合素 $\beta 1$ 的 mRNA 和蛋白表达在 EMS 中上调($P < 0.05$),整合素 $\alpha 3$ 的 mRNA 和蛋白表达在两组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此我们认为 nm23-H1 及整合素 $\beta 1$ 与 EMS 的发生有一定的相关性,nm23-H1 可能通过调节细胞黏附相关分子整合素 $\beta 1$ 的表达参与了 EMS 的发生、发展,而对于整合素 $\alpha 3$ 与 EMS 之间的关系以及 nm23-H1 在 EMS 中确切的分子作用机制还有待进一步明确。

【参考文献】

- [1] ADAMYAN LV, AZNAUROVA YB. Biomarkers of endometriosis-current trends[J]. Problemy Reproduktivnoy, 2018, 24(1):57.
- [2] AYHAN A, ANGLÉSIO MS, PAPADOPOULOS N, et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer [J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(19):1835-1848.
- [3] AHN SH, SINGH V, TAYADE C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities [J]. Fertility and sterility, 2017, 107(3):523-532.
- [4] DANIEL MDS, AZEVEDO GL, GUEDES NEDP, et al. The use of resveratrol as an adjuvant treatment of pain in endometriosis: a randomized clinical trial [J]. Journal of the Endocrine Society, 2017(4):359-369.
- [5] KIM JH, HAN E. Endometriosis and female pelvic pain [J]. Seminars in Reproductive Medicine, 2018, 36(2):143-151.
- [6] ABREU J, REBELATTO C, SAVARI CA, et al. The effect of mesenchymal stem cells on fertility in experimental retrocervical endometriosis [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39(5):217-223.
- [7] WU CE, ZHUANG YW, ZHOU JY, et al. Nm23-H1 inhibits hypoxia induced epithelial-mesenchymal transition and stemness in non-small cell lung cancer cells [J]. Biological Chemistry, 2019, 400(6):765-776.
- [8] PERISA M, SARCEVIC B, TROSELJ K, et al. Expression of nm23-H1 and COX-2 in thyroid papillary carcinoma and microcarcinoma [J]. Oncology letters, 2017, 13(5):3547-3555.
- [9] MARIONI G, OTTAVIANO G, FILIPPIS CD, et al. Nuclear expression of onco-suppressors nm23-H1 and maspin are associated with lower recurrence rate in laryngeal carcinoma [J]. American Journal of Otolaryngology, 2019, 40(2):224-229.
- [10] EL-GHLBAN S, ABOUENOUR ES, EL-TORGOMAN EK, et al. Gene expression of epithelial membrane protein 2 gene and $\beta 1$ -integrin gene in patients with breast cancer [J]. Biochemistry and Biophysics Reports, 2020, 22:1007-1008.
- [11] BEAULIEU JF. Integrin $\alpha 6\beta 4$ in colorectal cancer: expression, regulation, functional alterations and use as a biomarker [J]. Cancers, 2019, 12(1):41.
- [12] EL-KADER A, GONIED AS, MOHAMED ML, et al. Impact of endometriosis-related adhesions on quality of life among infertile women [J]. International Journal of Fertility & Sterility, 2019, 13(1):72-76.
- [13] CHIARA P, ILARIA G, CHAHIN A, et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis [J]. Fertility and Sterility, 2012, 98(5):1200-1208.
- [14] CHEN J, JIANG Q, JIANG XQ, et al. miR-146a promoted breast cancer proliferation and invasion by regulating nm23-H1 [J]. J Biochem, 2020, 167(1):41-48.
- [15] XIE KM, HOU XF, LI MQ, et al. NME1 at the human maternal-fetal interface downregulates titin expression and invasiveness of trophoblast cells via MAPK pathway in early pregnancy [J]. Reproduction, 2010, 139(4):799-808.
- [16] GIANNELLI G, SGARRA C, NARO ED, et al. Endometriosis is characterized by an impaired localization of laminin-5 and $\alpha 3\beta 1$ integrin receptor [J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(1):242-247.

风湿性多肌痛的临床特点及误诊分析

贾兰兰,汪筱莞,张芮君,冯丹丹,徐亮

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 风湿免疫科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨风湿性多肌痛(PMR)患者的临床特点及误诊分析。**方法:**收集2018年8月~2020年5月首诊为PMR的12例住院患者初诊时及治疗后的临床资料以及治疗随访情况,根据12例患者不同转归结果分为PMR组和非PMR组,比较两组差异并做误诊分析。**结果:**两组患者在年龄、性别、病程、晨僵时间、临床症状及超声表现等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。基线时非PMR组单核细胞/淋巴细胞比值高于PMR组($P<0.05$),血白蛋白低于PMR组($P<0.05$)。PMR组经小剂量糖皮质激素(泼尼松10 mg/d)治疗3个月后疾病活动度下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**单核细胞/淋巴细胞比值、白蛋白及对小剂量糖皮质激素的良好应答,或许可以作为鉴别PMR与以PMR症状起病的其他疾病的潜在指标;超声在PMR鉴别诊断中的价值有限。

【关键词】风湿性多肌痛;单核细胞/淋巴细胞比值;血沉

【中图分类号】R 593.21 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.018

Polymyalgia rheumatica: Clinical features and misdiagnosis

JIA Lanlan, WANG Xiaowan, ZHANG Ruijun, FENG Dandan, XU Liang

Department of Rheumatology, The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics and misdiagnosis of polymyalgia rheumatic (PMR). **Methods:** Clinical data were collected from patients of PMR at initial diagnosis, after treatment and follow-up. The 12 patients included in current study were treated on hospitalization basis in our hospital between August 2018 and May 2020, and divided into PMR group and non-PMR group according to the outcomes following therapy. Misdiagnosis was analyzed for the two groups of patients. **Results:** There were no significant differences in age, gender, course of disease, duration of morning stiffness, clinical symptoms and ultrasonic manifestations between the two groups ($P>0.05$), yet patients in the non-PMR group had higher monocyte/lymphocyte ratio and lower serum albumin than those in PMR group at baseline (both $P<0.05$). After treatment with low dose of glucocorticoid (prednisone 10mg/d) for 3 months, the disease activity was significantly decreased in patients in PMR ($P<0.05$). **Conclusion:** Monocyte/lymphocyte ratio, serum albumin, and better response to low doses of glucocorticoid may serve as potential indicators for differentiating PMR from other diseases initiated with PMR symptoms, yet ultrasound is narrow value in differential diagnosis of PMR.

【Key words】 polymyalgia rheumatica; monocyte/lymphocyte ratio; erythrocyte sedimentation rate

风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica, PMR)多见于50岁以上人群,女性发病率是男性的2~3倍,随着年龄的增大发病率逐渐上升^[1]。该病目前尚没有特异性的实验室诊断标志物,虽然ACR/EULAR于2012年推出PMR分类标准^[2],但灵敏度及特异度有限。多种疾病最初也可表现为PMR样症状,如老年起病血清阴性RA、成人晚发强直性脊柱炎、感染、肿瘤等,因此容易漏诊和误诊。2018年8月弋矶山医院风湿免疫科启动了单中心、小剂量糖皮

质激素治疗PMR的前瞻性、随机对照的注册研究(注册号:ChiCTR1800019715),其中4例最初被误诊为PMR的患者随访中发现为其他疾病,本文对这4例及同期一直随访符合的8例PMR患者临床资料进行对比分析,旨在减少临床误诊。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年8月~2020年5月的30例初诊患者,其中4例初诊符合2012年ACR/

基金项目:芜湖市科技民生专项(2020ms3-4)

收稿日期:2020-12-29

作者简介:贾兰兰(1989-),女,住院医师,(电话)15155362196,(电子信箱)jialanlan89@163.com;

徐亮,男,主任医师,(电子信箱)xuliang_57@sohu.com,通信作者。

EULAR 修订的 PMR 分类标准^[2],随访中发为其他疾病被误诊,已完成规定 6 个月随访且始终为 PMR 的 8 例患者作为对照组,整理这 12 例患者的临床及随访资料。排除合并弥漫性结缔组织病及恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、既往或正在使用激素和(或)免疫抑制剂患者。4 例误诊患者为非 PMR 组,8 例一直符合者为 PMR 组。

1.2 研究方法 收集所有患者的临床资料,包括一般资料(年龄、性别、起病至诊断时间)、症状体征、治疗前后的实验室检查结果及影像学检查结果、治疗转归情况。比较两组临床特点及转归情况。

1.3 统计学分析 所有数据均采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布的数据采用两独立样本 t 检验和配对 t 检验,非正态分布的数据采用独立样本秩和检验和配对秩和检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 Fisher 确切概率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析 12 例患者均为女性,平均年龄(63.08±7.99)岁,中位病程 5.5 个月。所有患者均有晨僵,中位晨僵时间 135 min。两组患者在年龄、病程、晨僵时间、合并外周关节疼痛、发热等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床特征比较

项目	非 PMR 组 (n=4)	PMR 组 (n=8)	t/Z	P
一般资料				
年龄/岁	60.50±6.45	64.38±8.77	-0.777	0.455
病程/月	4.5(2.25,10.5)	5.50(1.75,6.75)	0.000	1.000
晨僵时间/min	150.00 (60.00,600.00)	135.00 (63.25,495.00)	0.000	1.000
症状[n(%)]				
肩痛	4(100.00)	8(100.0)	-	-
髋痛	4(100.00)	7(87.50)	-	1.000
外周关节痛	4(100.00)	4(50.00)	-	0.208
发热	0(0.00)	2(25.00)	-	0.515
头痛	0(0.00)	0(0.00)	-	-
肌痛	1(25.00)	3(37.50)	-	1.000
体质量减轻	1(25.00)	0(0.00)	-	0.333
既往史[n(%)]				
高血压	0(0.00)	2(25.00)	-	0.515

2.2 两组患者治疗前后实验室资料对比 结果显示,非 PMR 组较 PMR 组在治疗前单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)更高,血

白蛋白(Albumin, ALB)水平更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经过 3 个月小剂量糖皮质激素(泼尼松 10 mg/d)治疗后,PMR 组患者血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、PLT、CRP、ESR 均下降,白细胞、血红蛋白、淋巴细胞、白蛋白均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前后中性粒细胞/淋巴细胞比值变化幅度差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 PMR 组与非 PMR 组关节超声对比 12 例患者中有 9 例患者行双肩及双髋关节超声检查。非 PMR 组 2 例、PMR 组 7 例行双肩及双髋关节多普勒超声,均表现为肩关节肱二头肌腱鞘炎及髋关节结节性滑囊炎伴积液,两组超声表现差异无统计学意义($P = 0.236$)。

2.4 两组患者对小剂量糖皮质激素治疗的应答差异 所有入组患者均接受小剂量糖皮质激素为期 6 个月的治疗随访。入组时,12 例患者均给予泼尼松 10 mg/d 口服,治疗 1 周后临床症状均显著改善,ESR、CRP 下降。治疗 3 个月后 PMR 组疾病活动度(PMR activity score, PMR-AS)较治疗前下降($P < 0.05$),而非 PMR 组治疗 3 个月后与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。8 例 PMR 组患者经泼尼松 10 mg/d 维持治疗 6 个月后,病情持续缓解,泼尼松逐渐减量并随访至今(至少 1 年以上),仍维持 PMR 诊断,且病情稳定,复查 ESR、CRP 等均正常。

2.5 4 例误诊患者的最终诊断 12 例患者经每月 1 次的随访,转为其他疾病者 4 例,其中 1 例在随访第 3 个月时出现对称性双手关节肿痛,符合 1987 年 ACR 的 RA 分类标准^[3],诊断为血清阴性 RA。2 例患者入组时 HLA-B27 阳性,骶髂关节影像学无异常,且临床不符合 2010 年国际脊柱关节炎评估协会(assessment of spondylo arthritis international society, ASAS)发布的脊柱关节炎(spondyloarthropathies, SPA)的分类标准^[4];1 例在随访第 2 个月时出现新发右膝、右踝肿痛,骶髂 MRI 见双侧骶髂骨髓水肿,诊断为 SPA;1 例在随访第 3 个月时出现新发左足趾肿痛,复查 ESR、CRP 较高,复查骶髂 MRI 见双侧骶髂骨髓水肿(见图 1),诊断为 SPA。还有 1 例在随访 1 年后出现左足第一足趾腊肠趾样改变,HLA-B27 阴性,但骶髂 CT 见双侧骶髂关节炎 II 级,骶髂 MRI 见双侧骶髂明显骨髓水肿(见图 2),诊断为强直性脊柱炎。这 3 例转为 SPA 的患者均给予 NSAIDs 类药物口服,病情持续缓解且稳定。

表2 两组患者治疗前后实验室检查结果比较

项目		非 PMR 组 (n=4)	PMR 组 (n=8)	Z	P
CRP/(mg/L)	治疗前	71.41(38.17,78.00)	30.10(25.07,51.85)	-1.868	0.062
	治疗后	50.25(19.88,79.00)	7.42(1.80,9.20)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	19.56(-10.40,29.29)	26.13(19.04,43.86)	-1.189	0.283
	Z _{配对}	-1.095	-2.380		
	P _{配对}	0.273	0.017		
ESR/(mm/h)	治疗前	79.45(60.45,90.58)	64.45(45.85,82.63)	-1.361	0.173
	治疗后	54.00(21.00,90.75)	16.00(12.50,22.75)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	28.20(-3.83,40.35)	41.85(33.35,59.40)	-1.529	0.154
	Z _{配对}	-1.461	-2.521		
	P _{配对}	0.144	0.012		
白细胞/($\times 10^9/L$)	治疗前	5.50(4.28,7.55)	6.40(5.75,7.50)	-1.191	0.234
	治疗后	9.05(7.13,14.58)	8.10(7.10,11.43)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	-4.15(-7.08,-2.20)	-1.30(-4.62,-0.53)	-1.529	0.154
	Z _{配对}	-1.826	-2.380		
	P _{配对}	0.068	0.017		
血红蛋白/(g/L)	治疗前	95.50(80.50,103.00)	102.50(96.00,104.75)	-1.276	0.202
	治疗后	120.50(107.25,130.00)	126.00(116.25,133.00)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	-27.50(-31.75,-19.50)	-19.50(-29.00,-10.25)	-1.028	0.368
	Z _{配对}	-1.826	-2.521		
	P _{配对}	0.068	0.012		
PLT/($\times 10^9/L$)	治疗前	318.50(201.00,435.25)	295.50(221.50,328.50)	-0.510	0.610
	治疗后	331.50(191.25,403.50)	223.50(198.75,290.25)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	1.50(-52.50,79.50)	42.50(11.25,90.00)	-1.019	0.368
	Z _{配对}	-0.365	-2.521		
	P _{配对}	0.715	0.012		
ALB/(g/L)	治疗前	29.90(27.53,30.48)	32.25(31.73,35.23)	-2.717	0.007
	治疗后	32.25(28.90,38.00)	40.25(39.30,42.25)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	-2.15(-8.08,-1.03)	-7.45(-9.43,-4.08)	-1.529	0.154
	Z _{配对}	-1.826	-2.521		
	P _{配对}	0.068	0.012		
淋巴细胞/($\times 10^9/L$)	治疗前	0.90(0.75,1.73)	1.60(1.15,1.88)	-1.378	0.168
	治疗后	1.10(1.03,3.05)	2.75(2.60,3.10)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	-0.25(-1.35,-0.20)	-1.20(-1.75,-0.85)	-1.707	0.109
	Z _{配对}	-1.841	-2.527		
	P _{配对}	0.66	0.012		
单核细胞/($\times 10^9/L$)	治疗前	0.35(0.23,0.70)	0.40(0.20,0.48)	-0.261	0.794
	治疗后	0.45(0.33,0.95)	0.40(0.33,0.68)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	-0.15(-0.28,-0.03)	-0.15(-0.38,0.10)	-0.086	0.933
	Z _{配对}	-1.604	-1.491		
	P _{配对}	0.109	0.136		
中性粒细胞/淋巴细胞比值	治疗前	4.27(2.89,4.84)	2.69(1.69,5.27)	-0.510	0.610
	治疗后	5.48(3.53,7.44)	1.65(1.43,2.56)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	-1.10(-2.98,-0.40)	0.98(0.04,2.71)	-2.378	0.016
	Z _{配对}	-1.826	-1.820		
	P _{配对}	0.068	0.069		
PLR	治疗前	281.90(235.40,372.50)	160.25(132.90,271.00)	-1.529	0.126
	治疗后	213.85(112.33,352.50)	79.05(68.70,102.40)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	68.05(20.00,123.08)	73.55(60.05,183.18)	-1.019	0.368
	Z _{配对}	-1.826	-2.251		
	P _{配对}	0.068	0.012		
MLR	治疗前	0.36(0.25,0.53)	0.21(0.14,0.28)	-2.038	0.042
	治疗后	0.35(0.28,0.44)	0.17(0.12,0.19)		
	$d_{P50}(P25,P75)$	0.03(-0.10,0.15)	0.08(-0.05,0.13)	-0.255	0.808
	Z _{配对}	0.365	-1.472		
	P _{配对}	0.715	0.141		

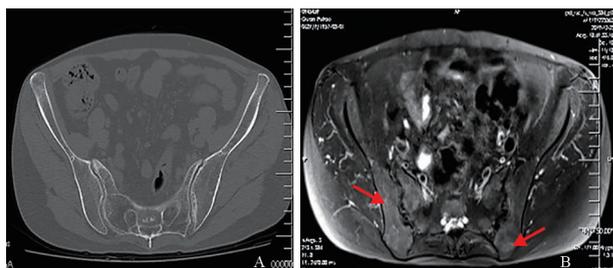
表3 两组患者治疗前后的 PMR-AS 比较

	非 PMR 组 (n=4)	PMR 组 (n=8)	Z	P
治疗前	34.12 (19.23, 85.37)	32.36 (26.06, 65.64)	-0.510	0.610
治疗后	16.28 (11.17, 53.47)	5.49 (3.43, 6.42)		
$d_{P50(P25, P75)}$	21.16 (1.14, 35.52)	27.39 (21.97, 59.76)	-1.019	0.368
$Z_{\text{配对}}$	-1.461	-0.251		
$P_{\text{配对}}$	0.144	0.012		



双侧髋关节骨髓水肿(箭头所示)。

图1 髋关节 MRI



A. CT: 双侧髋关节炎 II 级; B. MRI: 双侧髋关节骨髓水肿(箭头所示)

图2 髋关节影像图

3 讨论

PMR 是一种以四肢近端及颈部肌肉疼痛和僵硬的急性或亚急性发作为主要特征的临床综合征^[5],可伴有发热、体质量减轻等全身症状。2012 年 ACR/EULAR 推出 PMR 分类标准,但其特异度仅为 57.7% ~ 81.5%,灵敏度为 68% ~ 92.6%^[6],有研究表明,约 30% 的患者最初符合 PMR 诊断,但经随访后最终确诊为其他疾病^[7]。

本研究中 12 例患者入组时均符合 2012 年 ACR/EULAR 的 PMR 分类标准,随访后最终分为两组,即 PMR 组 8 例和非 PMR 组 4 例。两组患者在年龄、病程、晨僵时间、合并外周关节疼痛、发热等方面差异无统计学意义,提示初诊时仅凭临床症状体征无法早期识别以 PMR 症状起病的其他疾病。

2012 年 ACR/EULAR 制定的 PMR 分类标准^[2]中,将超声纳入其中。超声显示 PMR 主要影响关节周围结构、肱二头肌长头肌腱鞘炎、肩峰下滑囊

炎、三角下滑囊炎和粗隆部滑囊炎、附着点炎^[8]。本研究两组超声均发现肩关节肱二头肌长腱鞘炎及髋关节结节性滑囊炎伴积液,未发现统计学意义,提示关节超声在一定程度上有助于诊断 PMR,但在鉴别诊断方面的价值有待进一步商榷。

本研究发现基线时非 PMR 组 MLR 较 PMR 组更高,ALB 水平更低,差异有统计学意义。CRP 是一种急性时相反应蛋白,能介导炎症和促进炎症反应的发生。评估炎症反应发现,患者 CRP 水平与 ALB 呈负相关^[9]。研究发现^[10]PMR 患者 CRP 升高及 ALB 降低与 NLR 和 MLR 的升高有关,而 NLR 和 MLR 的升高表现出激活的炎症状态,同时还发现 PLR、NLR、MLR 与 PMR 临床特征相关,并且与 PMR-AS 呈正相关。PMR 患者常存在一过性滑膜炎,血小板在多种风湿性疾病中升高,可通过活化释放多种血小板活化因子在 RA 的滑膜炎发挥重要作用^[10],PLR 是评估 RA 临床慢性炎症的潜在指标^[11]。研究表明^[12]PMR 患者单核细胞及中性粒细胞均较高,且与 PMR 的发热症状有关,它们通过介导 IL-6 参与 PMR 发病,且 IL-6 水平与 PMR-AS 密切相关,经治疗缓解的 PMR 患者,单核细胞及中性粒细胞较治疗前下降。本研究结果提示血清学指标 MLR、ALB 动态改变或许在早期 PMR 鉴别诊断方面有一定的潜在价值。

4 例误诊患者中 3 例转为 SPA,其中 2 例入组时 HLA-B27 阳性,但当时髋髌影像学无异常,不符合 2010 年 ASAS 发布的 SPA 分类标准。在密切随访中,随着病程迁延 SPA 的特征逐渐显现,提示部分成人晚发 SPA 初期可表现为 PMR,因此,对 HLA-B27 阳性符合 2012 年 ACR/EULAR 制定的 PMR 分类标准的患者应密切随访。

虽然 2015 年 ACR/EULAR 提出 PMR 治疗推荐^[13],强烈推荐最小剂量的糖皮质激素治疗 PMR(泼尼松 12.5 ~ 25 mg/d),但考虑到 PMR 多发于老年人,往往合并骨质疏松、糖尿病、高血压等合并症,且在治疗过程中既要考虑到控制症状、减少复发,又要考虑到激素的不良反应,因此本研究糖皮质激素起始剂量给予泼尼松 10 mg/d 治疗,治疗 3 个月后 PMR 组 PMR-AS 均显著下降,且经维持治疗半年后,泼尼松逐渐减量并随访至今(至少 1 年以上),仍维持 PMR 诊断,病情持续处于缓解状态,复查血沉、CRP 等均正常。提示对小剂量糖皮质激素的应答状况也是 PMR 鉴别参数之一。

综上所述,MLR 及 ALB 或许可作为区别 PMR 与早期以 PMR 症状起病患者的指标,超声在 PMR

鉴别诊断中的价值有限,小剂量糖皮质激素治疗的良好应答可作为鉴别 PMR 的依据之一。但由于本研究样本量较少存在某些局限性,未来会进一步扩大样本量进行深入研究。

【参考文献】

- [1] GONZÁLEZ-GAY MA, MATTESON EL, CASTAÑEDA S. Polymyalgia rheumatica [J]. *The Lancet*, 2017, 390 (10103): 1700–1712.
- [2] DASGUPTA B, CIMMINO MA, KREMERS HM, *et al.* 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica; a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2012, 64 (4): 943–954.
- [3] ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 1988, 31 (3): 315–324.
- [4] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 70 (1): 25–31.
- [5] MATTESON EL, DEJACO C. Polymyalgia rheumatica [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2017, 166(9): ITC65–ITC80.
- [6] CAMELLINO D, GIUSTI A, GIRASOLE G, *et al.* Pathogenesis, diagnosis and management of polymyalgia rheumatica [J]. *Drugs &*

Aging, 2019, 36(11): 1015–1026.

- [7] OLIVIERI I, PIPITONE N, D'ANGELO S, *et al.* Late-onset rheumatoid arthritis and late-onset spondyloarthritis [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2009, 27(4 Suppl 55): S139–S145.
- [8] CODREANU C, ENACHE L. Is ultrasound changing the way we understand rheumatology? Including ultrasound examination in the classification criteria of polymyalgia rheumatica and gout [J]. *Medical Ultrasonography*, 2015, 17(1): 97–103.
- [9] 叶宗伟, 杨毅宁. 血清 C 反应蛋白、白蛋白及其比值在炎症相关性疾病中的进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23 (20): 3979–3983, 3988.
- [10] JUNG JY, LEE E, SUH CH, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2019, 33(9): e23000.
- [11] ZENGİN O, ONDER ME, KALEM A, *et al.* New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis [J]. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 2018, 77(2): 144–150.
- [12] VAN SLEEN Y, GRAVER JC, ABDULAHAD WH, *et al.* Leukocyte dynamics reveal a persistent myeloid dominance in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1981.
- [13] DEJACO C, SINGH YP, PEREL P, *et al.* 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica; a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, 74 (10): 1799–1807.

(上接第 566 页)

刘晓霞等^[10]研究表明经静脉全身化疗方式,容易出现中性粒细胞减少、呕吐、恶心、血小板减少、消化道反应等不良反应,风险较高。在本研究中,分析两组间副反应情况发现,观察组副反应发生率低于对照组,但差异无统计学意义,可能与本研究样本量较小有关。

综上所述,宫颈癌对于女性身心健康均有严重危害,对局部晚期宫颈癌患者实施采取双侧子宫动脉灌注化疗栓塞术的新辅助化疗方式具有显著效果,能够有效缩小肿瘤大小,降低肿瘤标志物水平,具有高选择性,不良反应小,安全性高的特点,对改善疾病预后具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(1): 41–45.
- [2] 周晖, 王东雁, 罗铭, 等. 《FIGO 2018 妇癌报告》——子宫颈癌指南解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(1): 95–103.

- [3] 魏月利. 术前放疗与新辅助化疗用于局部晚期宫颈癌患者的手术差异分析 [J]. *临床研究*, 2018, 26(10): 42–44.
- [4] 万端梅, 孙娟娟. 双侧子宫动脉灌注化疗栓塞术治疗局部晚期宫颈癌的疗效观察 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(7): 848–851.
- [5] 邢艳, 吴玉梅. 局部晚期宫颈癌新辅助化疗研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(12): 967–971.
- [6] ZHAO CC, LU EM, HU XL, *et al.* S100A9 regulates cisplatin chemosensitivity of squamous cervical cells and related mechanism [J]. *Cancer Management and Research*, 2018, 10: 3753–3764.
- [7] 李永正. 顺铂子宫动脉介入栓塞联合紫杉醇静脉化疗治疗局部晚期宫颈癌的效果分析 [J]. *河南医学研究*, 2018, 27(6): 1082–1083.
- [8] 黄万钟, 周锋, 梁立华, 等. 静脉化疗与动脉灌注栓塞化疗对于宫颈癌的近期疗效和毒副作用对比分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(23): 4547–4549.
- [9] 李倩, 刘巧玲, 武渊, 等. 同步放化疗与新辅助动脉化疗治疗中晚期宫颈癌患者临床效果对比 [J]. *中国医学装备*, 2016, 13(12): 88–92.
- [10] 刘晓霞, 孟宪华, 刘文凤, 等. 全身静脉化疗与子宫动脉灌注化疗在中晚期宫颈癌治疗中的效果 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(11): 2299–2301.

CT 影像特征及影像组学在肺淋巴瘤与机化性肺炎鉴别中的应用

谢红湾¹, 俞咏梅¹, 葛亚琼², 吴琦¹, 张雪峰¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 影像中心, 安徽 芜湖 241001; 2. 通用电气(中国)有限公司, 上海 210000)

【摘要】目的:探讨影像组学对肺淋巴瘤与机化性肺炎的鉴别诊断价值。**方法:**回顾性分析 2012 年 7 月~2020 年 4 月经弋矶山医院确诊的 34 例肺淋巴瘤和 51 例机化性肺炎患者资料, 随机分为训练集与验证集。提取 396 个纹理特征, 用最小冗余最大相关方法(mRMR)消除冗余及不相关特征, 使用 LASSO-Logistic 回归分析建立影像特征模型、影像组学标签及两者的联合模型, 计算每位患者 Rad-score, 联合模型以列线图(Nomogram)表示。ROC 曲线用于评估各模型的效能, 校正曲线用于评价列线图与观测值之间的一致性, Hosmer-Lemeshow 检验判别模型的拟合优度。**结果:**两组间性别及年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。保留空气支气管征、支气管扩张及胸膜增厚建立影像特征模型, 其 AUC 值为 0.93。保留 5 个最佳特征子集建立影像组学标签, 影像组学标签 AUC 值为 0.81。联合模型列线图预测效能最佳, 其 AUC 值为 0.96。**结论:**由影像特征模型、影像组学标签构成的联合模型, 可以有效鉴别肺淋巴瘤及机化性肺炎且效能较单个模型的价值高。

【关键词】肺淋巴瘤; 机化性肺炎; 影像特征; 影像组学; 列线图

【中图分类号】R 734.2; R 445.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.019

Value of CT image features and radiomics in the differentiation of pulmonary lymphoma and organized pneumonia

XIE Hongwan, YU Yongmei, GE Yaqiong, WU Qi, ZHANG Xuefeng

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

【Abstract】Objective: To evaluate the value of radiomics in the differential diagnosis of pulmonary lymphoma and organizing pneumonia. **Methods:** The data were retrospectively analyzed in 34 cases confirmed as pulmonary lymphoma and 51 cases confirmed as organizing pneumonia in our hospital between July 2012 and April 2020. All cases were randomly divided into training cohort and verification cohort. Totally, 396 texture features were extracted using AK software, and the redundant minimum correlation method(mRMR) was used to eliminate redundant and irrelevant features. LASSO-Logistic regression analysis was performed to establish image feature model, image radiomics label and combined model. The Rad-score was calculated for each case, and the combined model was represented by a nomogram. The ROC curve was used to evaluate the efficiency of each model. The consistency between the nomogram and the observation value was evaluated by the calibration curve. Hosmer-Lemeshow test was conducted to determine the goodness of fit among each model. **Results:** There was no significant difference in gender and age between the two groups($P>0.05$). Image feature model establishment based on air bronchial sign, bronchiectasis and pleural thickening led to AUC value of 0.93. Five best feature subsets retained for establishing the imaging radiomics label indicated that AUC value was 0.81. The combined model had the best prediction efficiency, with AUC value being at 0.96. **Conclusion:** The combined nomogram composed of image feature model and imaging radiomics label can effectively identify pulmonary lymphoma at and organizing pneumonia, and is more effective than single model in differentiating the two entities.

【Key words】 pulmonary lymphoma; organized pneumonia; image features; radiomics; nomogram

肺淋巴瘤的影像表现复杂, 与机化性肺炎、肺腺癌等疾病鉴别困难^[1]。机化性肺炎是临床中较常发生的一种肺组织的炎性病变^[2], 在组织学上表现为细支气管及肺泡腔内形成肉芽组织^[3]。这两种疾病由于临床及影像学均无特征性表现, 常易误诊。

影像组学从图像中提取大量数据进行定量分析, 可以反映出不同组织的病理变化^[4], 从而对疾病的诊断具有三大重要功能: 检测、定性和监测^[5]。本研究评估影像组学在肺淋巴瘤与机化性肺炎的鉴别诊断中的效能, 以期为临床诊治提供新的辅助手段。

基金项目: 弋矶山医院三新项目(Y20097)

收稿日期: 2021-03-09

作者简介: 谢红湾(1988-), 女, 2018 级硕士研究生, 主治医师, (电话)15955340837, (电子信箱)771985931@qq.com;

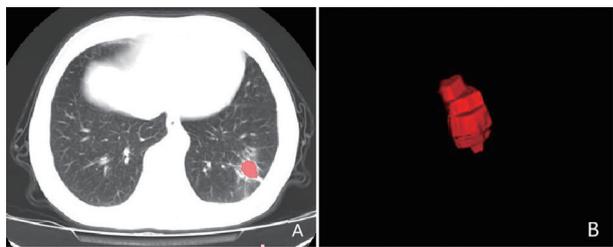
俞咏梅, 女, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱)yjsyym131@163.com, 通信作者。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2012 年 7 月~2020 年 4 月经弋矶山医院病理证实的肺淋巴瘤和机化性肺炎患者资料,其中肺淋巴瘤 34 例,男 17 例,女 17 例,平均年龄(60.48±10.33)岁;机化性肺炎 51 例,男 32 例,女 19 例,平均年龄(62.45±10.44)岁。纳入标准:①穿刺活检或手术病理及免疫组织化学检测明确诊断为淋巴瘤或机化性肺炎;②入组前均行常规胸部 CT 平扫检查,且图像清晰;③入组前患者均未行任何放、化疗或诊断性激素治疗。排除标准:①入组前已经做过放化疗或诊断性激素治疗;②图像质量不佳;③病灶过小,无法有效提取影像或(和)纹理特征。将数据按 7:3 的比例随机分为训练集和验证集。

1.2 检查方法 采用 Philips Brilliance 64 层及 Toshiba Aquilion16 层螺旋 CT 行胸部平扫检查,患者取仰卧位,双手上举,深吸气后屏气扫描,扫描范围从胸廓入口至肺底。扫描参数:Philips Brilliance 64 层电压 120 kV,管电流 250 mAs,螺距 5 mm,矩阵 512×512。Toshiba Aquilion16 层 CT,管电压 120 kV,管电流 150 mAs,矩阵 512×512;FOV 均为 240 mm×240 mm,层厚和层间距均为 2 mm。

1.3 图像分割、纹理特征提取 由两位主要从事胸部影像诊断的医生分别将所有患者的 DICOM 格式图像导入 ITK-SNAP 后处理软件,对肺窗病灶逐层手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI)并融合成三维容积感兴趣区(volume of interest, VOI),范围为距病灶内侧缘 2~3 mm,尽量避开病灶内明显的坏死囊变区、较大的血管及肺组织(图 1)。把含有 VOI 的数据导入 AK(Analysis-Kinetics, version 3.2.0, GE healthcare)软件提取出 396 个定量纹理特征。



A. 表示某一层面沿病灶边缘勾画 ROI; B. 表示病灶所有层面勾画的 ROI 融合的 3D VOI。

图 1 CT 平扫肺窗横断图像及 VOI 构建

1.4 CT 影像特征评估 由上述两位医生在 PACS 系统内阅片,主要观察:病变形态,分为结节肿块型、非结节肿块型或混合型;病变密度及测量平均 CT 值,包括单纯磨玻璃密度(GGO)、混合密度;病灶内

部特征,是否具有空泡征、空洞,是否具有空气支气管征,是否具有无管腔扩张、狭窄或截断;其他伴随征象,如胸腔积液、胸膜增厚及纵隔淋巴结肿大。

1.5 数据预处理及影像组学标签建立 把 VOI 图像在 AK 软件中进行 z-score 标准化消除不同机型的影响。由于样本量分布不均衡,使用 R 语言(3.5.1)软件中过采样算法对样本量较小的数据进行过采样缓解数据不平衡。以组间相关系数(intraclass correlation coefficients, ICC)评估两名医师观察结果的一致性。用最小冗余最大相关方法(maximum relevant, minimum redundancy, mRMR)筛除冗余及不相关特征,用 LASSO 法降维后选择最佳特征子集,计算其系数权重并建立组学标签。

1.6 统计学分析 对于影像特征中的计数资料使用卡方检验或 Fisher 确切概率法,计量资料比较采用独立样本 t 检验(正态分布且方差齐)或 Mann-Whitney U 检验(偏态分布或方差不齐)。将结果 $P < 0.1$ 的特征进行单因素回归分析,将 $P < 0.05$ 的单因素回归分析结果纳入多元 Logistic,建立影像特征模型。把影像特征模型中的变量及 Rad-score 纳入多因素 Logistic,建立联合模型,以列线图表示。使用 ROC 曲线评价模型效能,并使用 DeLong 检验评价各模型的效能差异,校准曲线评价列线图与观测值之间的一致性, Hosmer-Lemeshow 检验判别模型的拟合优度。

2 结果

2.1 影像特征的比较 两位医生重复勾画 VOI 得到的 ICC 为 0.83(95% CI:0.64~0.91),一致性很好。两种疾病的 CT 影像征象仅支气管扩张及胸膜增厚在训练集和验证集间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。多因素 Logistic 分析显示,空气支气管征、支气管扩张及 Rad-score 是肺淋巴瘤的危险因素,胸膜增厚是肺淋巴瘤的保护因素,见表 2。

2.2 特征选择结果 396 个纹理特征经过 mRMR 算法保留 10 个特征进行 LASSO 降维(图 2),最终保留 5 个特征,特征及其系数权重见图 3。

2.3 建立联合模型列线图,比较 3 种模型效能 联合模型列线图见图 4,3 种模型效能见图 5。ROC 结果显示,联合模型训练集 AUC 值为 0.96,验证集 AUC 值为 0.91,均较其他模型效能高。DeLong 检验表明影像组学标签与联合模型的训练集 AUC 值差异有统计学意义($Z = -3.144, P < 0.01$),其他模型之间的 AUC 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 肺淋巴瘤与机化性肺炎的比较

CT 影像特征		训练集 (n=60)				验证集 (n=25)			
		肺淋巴瘤 (n=24)	机化性肺炎 (n=36)	χ^2	P	肺淋巴瘤 (n=10)	机化性肺炎 (n=15)	t	P
病灶密度	单纯 GGO	13	27	2.813	0.094	3	12	3.613	0.034*
	混合密度	11	9						
CT 值 (HU, $\bar{x} \pm s$)		31.10 ± 10.05	27.91 ± 8.25	1.344	0.184	36.94 ± 7.06	27.81 ± 5.56		0.001
空泡征	无	14	25	0.781	0.377	5	10		0.442*
	有	10	11						
空洞	无	19	28	0.016	0.898	9	15		0.400*
	有	5	8						
空气支气管征	无	3	19	10.060	0.002	1	7		0.088*
	有	21	17						
支气管扩张	无	8	32	20.000	0.000	4	13		0.028*
	有	16	4						
支气管狭窄或截断	无	19	35	3.403	0.065	7	15		0.052*
	有	5	1						
胸腔积液	无	16	23	0.049	0.825	6	11		0.667*
	有	8	13						
淋巴结肿大	无	13	23	0.567	0.451	6	10		1.000*
	有	11	13						
胸膜增厚	无	9	4	5.908	0.015	5	1		0.023*
	有	15	32						

注: * Fisher 确切概率法。

表2 单因素及多因素 Logistic 结果分析

变量	单因素 Logistic 分析		多因素 Logistic 分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
病灶密度	0.152(0.013 ~ 1.103)	0.085	-	-
支气管狭窄或截断	9.211(1.002 ~ 84.676)	0.052	-	-
空气支气管征	14.146(2.254 ~ 152.274)	0.011	9.181(1.234 ~ 111.427)	0.045
支气管扩张	47.255(7.275 ~ 547.930)	<0.001	79.740(8.438 ~ 2217.480)	0.001
胸膜增厚	0.035(0.003 ~ 0.267)	0.003	0.024(0.001 ~ 0.293)	0.009
Rad-score	14.695(2.628 ~ 82.165)	0.002	15.932(2.540 ~ 690.418)	0.049

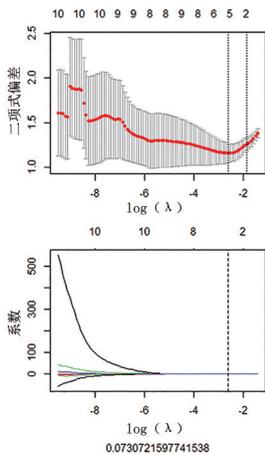


图2 选择常规参数 λ, 对数据进行 LOSSO 降维

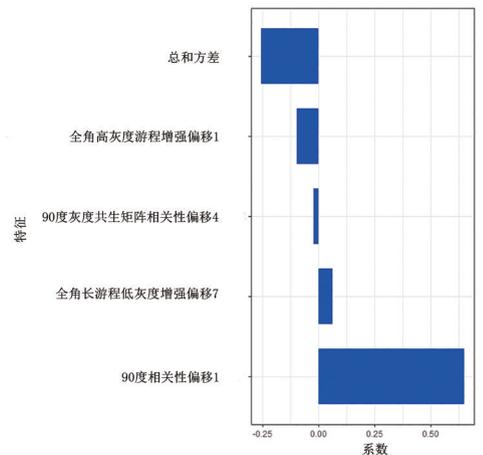


图3 保留的 5 个特征系数权重

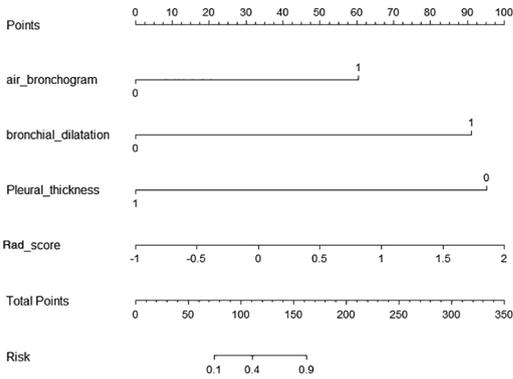
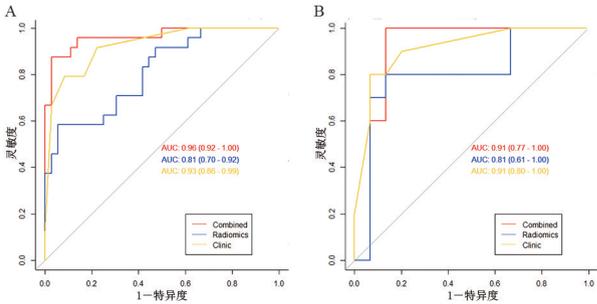


图4 建立联合模型鉴别肺淋巴瘤与机化性肺炎



红色代表联合模型,黄色代表影像特征模型,蓝色代表影像组学标签。

图5 训练集(A)及验证集(B)肺淋巴瘤及机化性肺炎3种诊断模型ROC曲线比较

2.4 列线图效能验证 训练集和验证集列线图的校正曲线在预测值和观察变量之间有较好的一致性(见图6)。Hosmer-Lemeshow 检验结果在训练集间与验证集间差异无统计学意义($P>0.05$),表明模型拟合良好。

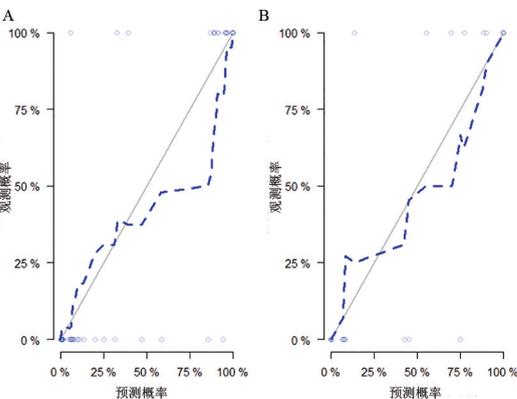


图6 训练集(A)与验证集(B)联合模型列线图鉴别肺淋巴瘤与机化性肺炎的校正曲线

3 讨论

肺淋巴瘤及机化性肺炎治疗方式及预后迥异,

但影像学表现非常相似,均具有多发、多变、多态等特点。本研究经筛选后所建立的影像特征模型包括了空气支气管征、支气管扩张和胸膜增厚3个影像特征,模型的AUC值为0.93(95%CI:0.86~0.99),具有较好的鉴别诊断效能。肺淋巴瘤及机化性肺炎均可出现空气支气管征、支气管扩张和胸膜增厚,但其病理基础有所区别。肺淋巴瘤起源于脏器间质,跨越或沿原有解剖结构生长,未破坏原有结构,表现为空气支气管征,该特征为肺淋巴瘤重要的影像学表现^[6]。当淋巴瘤细胞进一步破坏支气管基底膜及黏膜上皮层,使支气管周围的肺实质破坏及肺泡壁塌陷,周围纤维组织牵拉导致病灶内支气管扩张,这是肺淋巴瘤的又一较为特征性的表现^[7-8]。而机化性肺炎属于特发性间质性肺炎的一种,其最主要的影像学表现同肺淋巴瘤类似,可表现为结节影,实变影与磨玻璃密度影^[9]。由于主要病理变化是肺泡及肺泡管内肉芽组织增生,形成Masson小体,肺结构往往正常,因此均可见到空气支气管征^[10]。另外机化性肺炎通常好发于两侧、靠近胸膜周边,易引起邻近胸膜的增厚^[11],而淋巴瘤胸膜受累较为少见^[12]。

影像组学使用数学算法可以高通量地提取图像高维复杂的特征进行定量分析,Logistic回归是研究一个二分类或多分类反应变量与多个影响因素之间关系的多重回归分析方法^[13]。本研究使用LASSO-Logistic回归模型对396个纹理特征进行特征选择并建模,计算每位患者的Rad-score,可以更直观地反映两种疾病影像学的差异^[14]。本组影像组学标签的AUC值为0.81,有较好的鉴别诊断效能。为了探讨影像组学标签与影像特征之间的作用,建立了两者的联合模型列线图,其AUC值为0.96,高于单一模型。影像组学具有无创、定量、易获取及可重复等特点,与影像特征结合后,可更多方位地提供肿瘤生物学特性及微环境变化,在疾病的诊断及预后疗效评估等方面具有广阔前景。

本研究存在一些缺陷:①由于是单中心回顾性研究,样本量较小,结果可能存在一定的偏倚;②本研究VOI是人工手动勾画,存在一定误差;③未做外部验证,未来需要多中心、大样本数据进行进一步验证。

综上所述,本研究建立并验证了影像特征模型、影像组学标签及联合模型的效能,联合模型对肺淋巴瘤及机化性肺炎具有很好的鉴别诊断效能,且临床效能价值比单纯影像特征模型更高。

大脑中动脉斑块的影像特征及临床应用价值

田玉龙¹,魏建林^{2a},侯秋阳^{2a},胡伟^{2b},邓克学^{2a}

(1. 皖南医学院 研究生学院,安徽 芜湖 241002;2. 中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院 a. 影像科;b. 神经内科,安徽 合肥 230032)

【摘要】目的:探讨大脑中动脉(MCA)粥样硬化斑块的影像特征及与急性或亚急性脑梗死的相关性。**方法:**回顾性分析2019年1月~2020年10月安徽省立医院南区94例脑卒中或短暂性脑缺血发作患者的影像资料(107处斑块),按相应MCA供血区有无急性或亚急性脑梗死(依照DWI和FLAIR序列显示),分成症状组(60处)与非症状组(47处),分析斑块特征。**结果:**症状组的重构指数(RI)及强化信号比(1.10±0.30和1.33±0.62)高于非症状组(0.95±0.16和1.00±0.57), $P<0.05$ 。症状组主要分布于上侧及背侧(36.67%和33.33%),而非症状组主要分布于下侧及腹侧(36.17%和31.91%), $P<0.05$;症状组阳性重构(46.67%)为主,而非症状组阴性重构(55.32%)为主($P<0.05$)。**结论:**上侧及背侧强化程度较高的斑块及阳性重构的血管,未来发生卒中风险较高,需积极采取临床干预及治疗。

【关键词】磁共振成像;血管壁;大脑中动脉粥样硬化;脑卒中

【中图分类号】R 743.3;R 445.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.020

Imaging features of plaque at middle cerebral artery and clinical diagnostic value

TIAN Yulong, WEI Jianlin, HOU Qiuyang, HU Wei, DENG Kexue

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the imaging features of atherosclerotic plaque at middle cerebral artery (MCA) and the association of the imaging with acute or subacute cerebral infarction. **Methods:** Imaging data were collected from 94 patients with stroke or transient ischemic attack (a total of 107 plaques at the MCA) undergone high resolution magnetic resonance vessel wall imaging (HRMR VWI) in Anhui Provincial Hospital between January 2019 and October 2020, and retrospectively analyzed. The plaques were classified as symptomatic group ($n=60$) and asymptomatic group ($n=47$) based on presence or absence of acute or subacute infarction at the blood supply area at scanning by T2 FLAIR and DWI to examine the plaque features. **Results:** Symptomatic group had higher remodeling index (1.10±0.30) and enhancement ratio (1.33±0.62) than those of asymptomatic group ($P<0.05$). The plaques most occurred at superior and dorsal wall in patients in symptomatic group (36.67%; 33.33%), while were more seen at inferior and ventral wall in those in asymptomatic group (36.17%; 31.91%) ($P<0.05$). Symptomatic group exhibited higher proportion of positive remodeling (46.67%), and asymptomatic group were dominated by negative remodeling (55.23%) ($P<0.05$). **Conclusion:** Superior/dorsal plaques or higher enhancement ratio plaque as well as positive arterial remodeling are greater risks for stroke, which suggests that patients with such imaging signs require earlier clinical intervention and positive treatment.

【Key words】 magnetic resonance imaging; vessel wall; atherosclerosis, middle cerebral artery; stroke

颅内动脉粥样硬化 (intracranial atherosclerosis, ICA) 是全世界缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 和短暂性脑缺血发作的首要原因之一,尤其是在亚洲人群中^[1];此外,ICA与卒中复发和血管性痴呆增加有关。据报道^[2]我国40岁及以上居民的卒中患病人数为1242万,年卒中死亡人数约196万,故通过颅内动脉斑块评估脑卒中风险至关重要。常用的

MRA、CTA及DSA等血管成像方法以血管狭窄严重程度为临床诊疗的参考指标,但无法显示管壁病变。高分辨磁共振内血管壁成像 (high resolution magnetic resonance vessel wall imaging, HRMR VWI) 不仅可以显示管壁病变,且可分析引起管腔狭窄的原因,近年来HRMR VWI临床普及率和适用性在逐渐上升^[3]。

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201904a07020086)

收稿日期:2021-03-24

作者简介:田玉龙(1995-),男,2018级硕士研究生,(电话)15755359363,(电子信箱)tianyulong_anhui@163.com;

邓克学,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)dengkexue-anhui@163.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析安徽省立医院南区2019年1月~2020年10月行颅内HRMR VWI检查患者178例(356条大脑中动脉),经筛选后纳入94例(107处斑块)为研究对象。其中男67例,女27例,年龄20~82(54±12)岁。纳入标准:①扫描前1个月内具有脑卒中或短暂性脑缺血发作症状者;②患者无MR检查禁忌证;③HRMR VWI示MCA段有斑块,同段有多块斑块者优先分析致管腔最窄者。排除标准:①同侧颈内动脉有明显狭窄(>50%)者;②其他引起管腔狭窄的疾病,如血管炎和动脉夹层等;③1个月内有心脏栓塞者;④图像质量较差者。

1.2 仪器及方法 采用3.0T超导磁共振(Discovery 750 W,GE,USA)及16通道头颈联合线圈,首先行常规头颅T1WI、DWI、ADC、T2 FLAIR扫描序列;然后行3D-TOF扫描并以其为定位像行MCA冠状位3D CUBE T1扫描序列,注射对比剂钆喷酸葡胺(Gd)(0.1 mmol/kg,2.5 mL/s)5 min后,再次扫描MCA。扫描参数,T1WI:TR=2 940.0 ms,TE=27.0 ms,层厚5.0 mm,FOV=240 mm×240 mm,矩阵=256×192;T2 FLAIR:TR=9 000.0 ms,TE=95.0 ms,层厚5.0 mm,FOV=240 mm×240 mm,矩阵=256×224;DWI:TR=4 963.0 ms,TE=77.0 ms,层厚5 mm,FOV=240 mm×240 mm,矩阵=160×130;TOF-MRA:TR=19.0 ms,TE=3.4 ms,层厚1.4 mm,FOV=220 mm×220 mm,矩阵=416×224;HRMR-VWI:TR=680.0 ms,TE=14.0 ms,层厚1.0 mm,FOV=256 mm×256 mm,矩阵=256×256。

1.3 影像分析 由2位具有5年以上经验的磁共振诊断医生对PACS及工作站的影像资料进行分析,用Radiant软件处理数据。将斑块内信号高于周围肌层150%设定为斑块内出血(intraplaque hemorrhage,IPH);在斑块所致管腔最窄的层面,以水平线为基线,管腔中心为 midpoint,划两条与基线呈45°角的斜线,将管腔分成4个象限,为上、下、腹、背侧(见图1),当斑块占据多个象限时,以最大占据面积的象限为准。手动描绘血管及管腔的边界(见图2),狭窄程度用狭窄率表示:以狭窄段周缘(优先近心端)的正常血管做参考层面,狭窄率=(1-最窄层面管腔面积/参考层面管腔面积)×100%,斑块负荷(plaque burden,PB)=[(最窄层面血管面积-最窄层面管腔面积)/最窄层面血管面积]×100%,重构指数(remodeling index,RI)=最窄层面血管面积/参考层面血管面积×100%,以RI≥1.05为阳性重构,≤

0.95为阴性重构,0.95~1.05为无明显重构^[4];用强化信号比来显示斑块的强化程度,强化信号比=(强化后信号-强化前信号)/强化前信号,分别在3个不同的斑块层面测量取平均值。

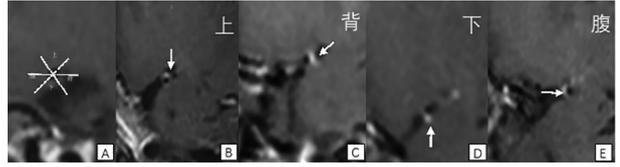
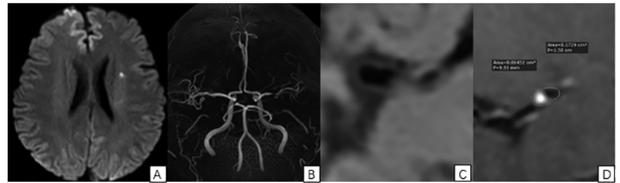


图1 不同象限斑块分布情况



患者男,48岁,头晕伴右上肢麻木半月,症状加重5 d就诊。A. DWI序列相应层面左侧侧脑室旁见斑点状高信号;B. TOF MRA可见左侧大脑中动脉M1局部明显狭窄,远端血管显示;C. CUBE T1平扫,左侧大脑中动脉可见稍高信号;D. CUBE T1增强,斑块主要位于腹侧,可见明显强化。

图2 急性脑梗死患者MCA斑块的MRI

1.4 统计方法 统计数据采用SPSS 18.0软件分析,计量数据符合正态分布用 $\bar{x}±s$ 表示,采用独立样本t检验;计数资料行 χ^2 检验,对于1<最小期望频数<5用连续性校正, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 斑块特征 症状组的RI值及强化信号比高于非症状组,差异均有统计学意义($P<0.05$);症状组中有8处有IPH,非症状组仅有1处IPH,两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组107处斑块特征比较[$\bar{x}±s, n(\%)$]

变量	症状组 (n=60)	非症状组 (n=47)	t/ χ^2	P
IPH	8(13.33)	1(2.13)	2.964	0.085
斑块面积/cm ²	0.07±0.03	0.07±0.02	0.000	1.000
狭窄率/%	27.74±17.65	32.68±17.68	1.432	0.158
PB/%	56.74±13.76	56.14±10.91	0.243	0.809
RI	1.10±0.30	0.95±0.16	3.105	0.003
强化信号比	1.33±0.62	1.00±0.57	2.789	0.006

2.2 斑块位置 症状组主要分布于上侧及背侧,而非症状组主要分布于下侧及腹侧,且两组斑块位置的构成差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组107处斑块位置分析[n(%)]

组别	n	上侧	下侧	腹侧	背侧
症状组	60	22(36.67)	10(16.67)	8(13.33)	20(33.33)
非症状组	47	8(17.02)	17(36.17)	15(31.91)	7(14.89)
χ^2			15.386		
P			0.002		

2.3 血管重构 症状组正性重构为主,而非症状组负性重构为主,且两组血管重构类型构成差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组107处血管重构对比[n(%)]

组别	n	正性重构	负性重构	无明显重构
症状组	60	28(46.67)	17(28.33)	15(25.00)
非症状组	47	7(14.89)	26(55.32)	14(29.79)
χ^2			13.133	
P			0.001	

3 讨论

由于异常理化因素及血液动力学影响,引起动脉内膜损伤,脂质沉积、炎症细胞聚集、平滑肌细胞的迁移,新生血管生成等反应,历经持续的免疫反应及炎症浸润,最终形成粥样硬化斑块^[5]。当斑块内脂质无法及时清除,斑块会不断的扩大,外缘纤维帽在巨噬细胞等分泌的蛋白酶作用下,逐渐分解,最终破溃,引起心血管疾病及IS^[6]。

相比外国人,中国人的头颈部斑块更容易发生在颅内动脉^[7],且颅内斑块好发于颈内动脉末端及MCA。本研究症状组斑块在上侧(36.67%)及背侧(33.33%)分布比例高($P<0.05$)。MCA斑块好发于血管分叉相对的位置(腹侧);而分支血管口附近(上侧)的斑块,易引起同侧豆纹动脉数量减少^[8],因为邻近分支动脉的闭塞或斑块剥落形成栓子堵塞下游血管引起卒中^[9]。部分患者在动脉支架置入操作过程中,因血管分叉附近斑块移动,引发新穿支动脉梗阻,即“雪犁现象”。故了解斑块分布位置,可以评估脑梗死风险及指导临床治疗。

明显强化的颈动脉斑块,病理显示有巨噬细胞浸润、新血管形成以及变薄的纤维帽,且增强信号强度与巨噬细胞数量成正比^[10]。Kim等^[11]研究发现明显强化的颅内斑块与卒中中相关,且卒中患者的复发风险是非强化斑块者的4倍。急性期脑梗死患者斑块呈明显强化,而在慢性期患者中,斑块呈现轻度或无强化;且随着病程进展,增强作用逐渐减弱^[12]。斑块形成的过程中,因内部免疫反应、炎症浸润及新生毛细血管的形成,使管壁通透性增加,对比剂外渗引起斑块强化,而随着炎症的消退及血管

功能的健全,管壁通透性的降低,强化程度也逐渐减低。本研究症状组的强化信号比非症状组高($P<0.05$),斑块的强化程度可作为评估IS风险及预后状态的指标。

MRI T1WI在存在出血、脂肪、金属沉积或高浓度蛋白等成分时可表现为高信号。Xu等^[13]对109个MCA狭窄斑块进行了分析,有11个斑块内见出血(10.1%,其中脑梗死症状组9个,无症状组2个),两组间斑块内出血的发生率显著不同($P<0.05$),且与同侧脑梗死有关。本研究显示症状组中8例(13.33%)见IPH,非症状组仅1例(2.13%)可见IPH,未见明显统计学意义($P>0.05$),这可能与样本量较少有关。新发或最近发生的IPH(6周内)可以很好地显示于T1WI脂肪抑制序列,是IS风险良好的预测因子^[14]。

血管重构首先是Glagov^[15]在冠状动脉粥样硬化研究时提出的,在斑块形成的过程中,为减轻管腔狭窄及管壁代偿性向外扩张,即正性重构,但血管代偿调节是有限的,当增大的斑块超过管壁的扩张能力引起或一开始斑块向内推挤而造成管腔狭窄,形成负性重构。正性重构常见于含有出血和感染的斑块中,虽血管向外正性重构减少了血流动力学不良作用,但斑块表面毛糙、形态不规则,易受到外力作用,导致斑块破裂引起脑梗死,影响临床症状以及介入治疗预后^[16]。Qiao等^[4]发现与前循环斑块相比,后循环斑块具有更大的斑块负荷及重构指数,易表现出正性重构;且正性重构的斑块与下游脑卒中的存在相关。本研究发现症状组的血管正性重构比例较高,而非症状组血管负性重构的比例较高($P<0.05$),意味着正性重构的血管,含有易损斑块的可能性大,未来发生脑卒中的风险较高。

综上所述,IPH、强化程度与急性或亚急性脑梗死相关,可作为斑块易损性的指标,预测卒中风险。分布于上侧及背侧的斑块可能是导致穿支动脉梗死的原因,斑块的位置可预测卒中风险及指导临床治疗。正性重构的血管,因代偿效应管腔可没有明显狭窄,但其内斑块的稳定性较差,未来发生卒中的风险较高。

【参考文献】

- [1] BANERJEE C, CHIMOWITZ MI. Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries[J]. Circ Res, 2017, 120(3): 502-513.
- [2] 王隄德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战: 《中国脑卒中防治报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.

- [3] ZHU XJ, WANG W, LIU ZJ. High-resolution magnetic resonance vessel wall imaging for intracranial arterial stenosis[J]. Chin Med J, 2016, 29(11): 1363-1370.
- [4] QIAO Y, ANWAR Z, INTRAPIROMKUL J, et al. Patterns and implications of intracranial arterial remodeling in stroke patients[J]. Stroke, 2016, 47(2): 434-440.
- [5] 刘梦辰, 潘霁超, 蔡彦, 等. 动脉粥样硬化斑块的生物力学模型和数值模拟研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2020, 37(6): 948-955.
- [6] ZHANG J, ZU Y, DHANASEKARA CS, et al. Detection and treatment of atherosclerosis using nanoparticles[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2017, 9:e1412.
- [7] WATASE H, SHEN M, SUI B, et al. Differences in atheroma between Caucasian and Asian subjects with anterior stroke; a vessel wall MRI study[J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6: 25-32.
- [8] JIANG S, YAN Y, TANG T, et al. Plaque distribution correlates with morphology of lenticulostriate arteries in single subcortical infarctions[J]. Stroke, 2020, 51(9): 2801-2809.
- [9] XU WH, LI ML, GAO S, et al. Plaque distribution of stenotic middle cerebral artery and its clinical relevance[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2957-2959.
- [10] HUR J, PQRK J, KIM YJ, et al. Use of contrast enhancement and high-resolution 3D black-blood MRI to identify inflammation in atherosclerosis [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3: 1127-1135.
- [11] KIM JM, JUNG KH, SOHN CH, et al. Intracranial plaque enhancement from high resolution vessel wall magnetic resonance imaging predicts stroke recurrence [J]. Int J Stroke, 2016, 11(2): 171-179.
- [12] YANG WJ, ABRIGO J, SOO YO, et al. Regression of plaque enhancement within symptomatic middle cerebral artery atherosclerosis; a high-resolution MRI study[J]. Front Neurol, 2020, 11: 755.
- [13] XU WH, LI ML, GAO S, et al. Middle cerebral artery intraplaque hemorrhage: prevalence and clinical relevance [J]. Ann Neurol, 2012, 71(2): 195-198.
- [14] MCNALLY JS, KIM SE, MENDES J, et al. Magnetic resonance imaging detection of intraplaque hemorrhage [J]. Magn Reson Insights, 2017, 10: 1-8.
- [15] GLAGOV S, WEISENBERG E, ZARINS CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries [J]. N Engl J Med, 1987, 316(22): 1371-1375.
- [16] YOSHIDA K, YANG T, YAMAMOTO Y, et al. Expansive carotid artery remodeling: possible marker of vulnerable plaque [J]. J Neurosurg, 2019, 4: 1-6.

(上接第 581 页)

【参考文献】

- [1] 洪顺达, 周福庆, 姜建, 等. 肺黏膜相关淋巴组织型淋巴瘤的 CT 表现及误诊分析[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(10): 1437-1440.
- [2] 方林, 曹臻. 局灶性机化性肺炎的多层螺旋 CT 诊断及与周围型肺癌的临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(S1): 48-49.
- [3] 杨青兰, 姜鹏, 郭东更, 等. 隐源性机化性肺炎的 CT 影像分析[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(4): 303-305.
- [4] GILLIES RJ, KINAHAN PE, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. Radiology, 2016, 278: 563-577.
- [5] YANG Y, JIN G, PANG Y, et al. The diagnostic accuracy of artificial intelligence in thoracic diseases: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(7): e19114.
- [6] 陆杨, 杨春燕, 尤小芳. 肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 MSCT 诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(5): 664-667.
- [7] 陈来荣, 俞同福. 肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的 CT 表现[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(1): 130-132.
- [8] MIZUTANI E, NAKAHARA K, MIYANAGA S, et al. Pulmonary mucosal associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with 7-year natural history; computed tomography (CT) scan findings and pathological correlations [J]. Kyobu Geka, 2013, 66(6): 477-480.
- [9] 王丽丽, 李天成, 刘博乐, 等. 隐源性机化性肺炎的影像学特征 [J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(3): 205-209.
- [10] 吴晓华, 马大庆, 靳二虎, 等. 隐源性机化性肺炎的 HRCT 表现 [J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(7): 1217-1221.
- [11] 谭于飞, 李玲. 周围型肺癌与局灶性机化性肺炎的 CT 影像特点及鉴别价值分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(4): 60-62.
- [12] COZZI D, DINI C, MUNGAI F, et al. Primary pulmonary lymphoma: imaging findings in 30 cases [J]. La Radiologia Medica, 2019, 124(12): 1262-1269.
- [13] WANG QQ, YU SC, QI X, et al. Overview of logistic regression model analysis and application [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2019, 53(9): 955-960.
- [14] 朱静, 肖欢, 周莹, 等. 影像组学在鉴别原发性肺癌与肉芽肿疾病中的应用 [J]. 实用放射学杂志, 2020, 36(2): 202-206.

高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的影响因素分析

费世早¹, 潘娜^{1,4}, 江敏敏², 陈燕², 姚应水^{2,3}, 金岳龙²

(1. 芜湖市第二人民医院 神经内科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院 公共卫生学院 慢性病防制研究所, 安徽 芜湖 241002; 3. 安徽中医药高等专科学校 医疗系, 安徽 芜湖 241003; 4. 芜湖市第五人民医院 神经康复科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:掌握高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的影响因素,为及时调整相关因素的干预力度提供科学依据。**方法:**对2017年9月~2018年9月就诊于芜湖市第二人民医院的高血压合并高脂血症448例患者进行问卷调查、体格检查和实验室检测,并实施为期1年的干预措施,采用多因素Cox回归方法分析高血压合并高脂血症患者脑卒中发生的影响因素。**结果:**448例高血压合并高脂血症患者随访1年,其中男性263例,女性185例;平均年龄(64.68±12.13)岁;BMI为(26.15±4.25)kg/m²;随访期结束时高血压合并高脂血症患者脑卒中发生率为15.6%(70/448)。多因素Cox回归分析结果显示,有卒中史($RR=2.411, 95\% CI:1.468 \sim 3.962$)、高血糖($RR=1.783, 95\% CI:1.099 \sim 2.892$)、中重度颈动脉狭窄($RR=2.533, 95\% CI:1.535 \sim 4.246$)、同型半胱氨酸异常($RR=2.772, 95\% CI:1.001 \sim 7.671$)、饮酒($RR=2.970, 95\% CI:1.625 \sim 5.430$)是高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的危险因素($P<0.05$),而保持运动($RR=0.327, 95\% CI:0.117 \sim 0.908$)是高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的保护因素($P<0.05$)。**结论:**卒中史、高血糖、中重度颈动脉狭窄、同型半胱氨酸异常、饮酒、运动是高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的主要影响因素。

【关键词】脑卒中;影响因素;高血压;高脂血症

【中图分类号】R 544.1;R 743.3;R 589.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.021

Analysis on the factors affecting occurrence of stroke patients with hypertension and hyperlipidemia

FEI Shizao, PAN Na, JIANG Minmin, CHEN Yan, YAO Yingshui, JIN Yuelong

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

【Abstract】Objective: To understand the influencing factors of stroke in patients with hypertension and hyperlipidemia for scientific evidence to timely adjust the target interventions with this group of patients. **Methods:** Totally, 448 patients with hypertension and hyperlipidemia were recruited from the Second People's Hospital of Wuhu City, Anhui Province from September 2017 to September 2018, and underwent questionnaires, physical examinations and laboratory tests. All patients received target interventions in one year follow-up period. Then multivariate Cox regression model was used to analyze the influencing factors in the stroke patients with hypertension and hyperlipidemia. **Results:** Of the 448 stroke patients with hypertension and hyperlipidemia, 263 were males, and 185 females. The average age and mean BMI were 64.68±12.13 and 26.15±4.25, respectively. Occurrence of stroke was 15.6% (70/448) by the end of follow-up. Multivariate Cox regression analysis showed that history of stroke ($RR = 2.411, 95\% CI: 1.468 - 3.962$), hyperglycemia ($RR = 1.783, 95\% CI: 1.099 - 2.892$), presence of moderate to severe carotid stenosis ($RR = 2.533, 95\% CI: 1.535 - 4.246$), abnormal homocysteine ($RR = 2.772, 95\% CI: 1.001 - 7.671$) and alcohol consumption ($RR = 2.970, 95\% CI: 1.625 - 5.430$) were risks for the occurrence of stroke in patients with hypertension and hyperlipidemia, whereas regular exercise ($RR = 0.327, 95\% CI: 0.117 - 0.908$) was a protective factor for stroke occurrence. **Conclusion:** Stroke history, hyperglycemia, moderate to severe arterial stenosis, abnormal homocysteine level, alcohol consumption, and exercise are the main influencing factors of stroke in patients with hypertension and hyperlipidemia.

【Key words】 stroke; influencing factor; hypertension; hyperlipidemia

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(1804h08020261);安徽省自然科学基金项目(1808085QH283, 1808085MH297);国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室开放课题(NHC-HEPR2019001)

收稿日期:2021-02-21

作者简介:费世早(1970-),男,主任医师,教授,硕士生导师,(电话)18055316456,(电子信箱)feishizao@sina.com;

潘娜(1992-),女,住院医师,(电话)19965535172,(电子信箱)2210429105@qq.com,共同第一作者;

金岳龙,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)94017416@qq.com,通信作者。

脑卒中是一种急性脑血管疾病,其主要特征为突然起病以及全面性或局灶性神经功能缺损^[1]。在中国,脑卒中是导致死亡和成人残疾的主要原因^[2]。一项涉及31个省的480 687人的研究指出,脑卒中年龄标准化患病率、发病率和病死率分别为1 114.8/10万人、246.8/10万人和114.8/10万人^[3]。高血压和高脂血症是卒中的重要危险因素,为了解高血压合并高脂血症患者脑卒中发生的影响因素,为及时调整危险因素的干预力度提供科学依据,本研究对2017年9月~2018年9月就诊于芜湖市第二人民医院高血压合并高脂血症患者448例进行问卷调查、体格检查和实验室检测,并实施为期1年的干预措施,采用多因素Cox回归方法分析高血压患者脑卒中发病的影响因素。结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究选择2017年9月~2018年9月就诊于芜湖市第二人民医院的高血压合并高脂血症患者为研究对象,所有患者均来自安徽芜湖。高血压诊断标准符合《中国高血压防治指南2010》^[4],即收缩压(SBP)≥140 mmHg和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg;血脂异常诊断标准符合《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)^[5],即总胆固醇(TC)≥6.22 mmol/L,甘油三酯(TG)≥2.26 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.14 mmol/L,一项或多项异常或正在使用降脂类药物。排除血液系统疾病患者、脏器及组织严重病变患者、妊娠、哺乳患者、恶性肿瘤疾病患者、检查配合度较差及意识、精神、认知、沟通障碍患者。所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料 ①问卷调查。采用国家卫健委脑卒中防治工程委员会设计的调查问卷,由培训合格的调查员进行面访。问卷内容包括住院号、性别、年龄、身高、体质量、脑卒中史、糖尿病史、吸烟、饮酒、运动等。其中吸烟包括目前正在吸烟和已戒烟者,吸烟定义是患者平均每日吸烟≥1支,持续1年及以上;饮酒分3种情况:a.经常大量饮酒是指饮用白酒≥3次/周,每次≥100 g;b.曾经有饮酒习惯,现已戒酒;c.有饮酒习惯,但很少大量饮用;体育锻炼指每周不少于3次,且为30 min以上中等强度及以上的运动,或为中重度体力劳动者;体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m)²,BMI≥24 kg/m²为超重;BMI≥28 kg/m²为肥胖。②体格检查。由专

业的体检人员现场测量血压并超声检查颈动脉是否狭窄。狭窄率=[(狭窄处远端正常管径-狭窄段残余管径)/狭窄远端正常管径]×100%。狭窄程度分为无狭窄,狭窄率=0;轻度,0<狭窄率<30%;中度,30%≤狭窄率<70%;重度,70%≤狭窄率<100%;闭塞,狭窄率=100%。③实验室检测。由医院专业检验人员进行检测,项目包括TC、TG、HDL-C、LDL-C空腹血糖和同型半胱氨酸。

1.2.2 干预措施 对入组高血压合并高脂血症患者实施为期一年的干预,包括药物治疗高血压及高血脂,相关的知识讲座、发放脑卒中相关健康知识宣传手册,指导其实施低盐、低糖、低脂饮食方案,指导患者戒烟、戒酒,合理安排作息制度,指导超重、肥胖患者进行合理运动等。

1.2.3 随访调查 高血压合并高脂血症患者随访1年的观察指标包括BMI、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、同型半胱氨酸、颈动脉狭窄及生活方式等及脑卒中的转归情况(发生或复发)。本研究的随访结局事件为脑卒中新发或复发(包括死亡诊断);截尾数据为死于其他疾病或意外事件者以及观察期内搬迁至其他地方居住者。

1.3 统计学分析 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用 n (%)表示;影响因素分析采用单因素 χ^2 检验和多因素Cox回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线调查 随访的448例高血压合并高脂血症患者中,男性263例(58.7%),女性185例(41.3%);平均年龄为(64.68±12.13)岁;BMI为(26.15±4.25)kg/m²;有卒中史108例(24.1%);有糖尿病史267例(59.6%);吸烟行为127例(28.3%);饮酒行为64例(14.3%);缺乏运动445例(99.3%)。

2.2 高血压合并高脂血症患者发生脑卒中影响因素的单因素分析 随访期结束时高血压合并高脂血症患者脑卒中发生率为15.6%(70/448)。结果显示,具有卒中史、高血糖、同型半胱氨酸异常、颈动脉狭窄程度加重、吸烟、饮酒行为的患者脑卒中发生比例均增高($P < 0.05$);保持运动行为的患者脑卒中发生比例降低($P < 0.05$);而随访患者脑卒中发生与性别、年龄、糖尿病史及超重(肥胖)等因素差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.3 高血压合并高脂血症患者发生脑卒中影响因素的多因素Cox回归分析 根据单因素分析,按照

纳入($\alpha=0.05$)与排除($\beta=0.10$)标准共有8个变量进入多因素Cox回归分析(向前法)。结果显示,有卒中史($RR=2.411,95\%CI:1.468\sim3.962$)、高血糖($RR=1.783,95\%CI:1.099\sim2.892$)、中重度颈动脉狭窄($RR=2.533,95\%CI:1.535\sim4.246$)、同型半胱氨酸异常($RR=2.772,95\%CI:1.001\sim7.671$)、饮酒($RR=2.970,95\%CI:1.625\sim5.430$)是高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的危险因素($P<0.05$),而保持运动($RR=0.327,95\%CI:0.117\sim0.908$)是高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的保护因素($P<0.05$),见表2。

表1 高血压合并高脂血症患者发生脑卒中影响因素的单因素分析

因素	脑卒中[n(%)]		χ^2	P	
	未发生	发生			
性别	男	219(83.3)	44(16.7)	0.590	0.442
	女	159(85.9)	26(14.1)		
年龄/岁	<60	134(87.6)	19(12.4)	1.812	0.178
	≥60	244(82.7)	51(17.3)		
卒中史	有	73(67.6)	35(32.4)	30.402	0.000
	无	305(89.7)	35(10.3)		
糖尿病史	有	218(81.6)	49(18.4)	3.728	0.054
	无	160(88.4)	21(11.6)		
超重/肥胖	是	236(84.0)	43(16.0)	0.025	0.873
	否	142(84.6)	27(15.4)		
高血糖	有	150(79.4)	39(20.6)	6.224	0.013
	无	228(88.0)	31(12.0)		
颈动脉狭窄	轻度	301(87.2)	29(12.8)	44.425	0.000
	中重度	77(58.1)	41(41.9)		
同型半胱氨酸	正常	87(95.6)	4(4.4)	10.923	0.001
	异常	291(81.5)	66(18.5)		
吸烟	有	41(10.8)	18(25.7)	11.417	0.001
	无	337(86.6)	52(13.4)		
饮酒	有	15(51.7)	14(48.3)	25.074	0.000
	无	363(86.6)	56(13.4)		
运动	有	70(94.6)	4(5.4)	7.022	0.008
	无	308(82.4)	66(17.6)		

表2 高血压合并高脂血症患者发生脑卒中影响因素的多因素Cox回归分析

因素	B	S.E.	Wald χ^2	P	RR	95%CI
卒中史	0.880	0.253	12.068	0.001	2.411	1.468~3.962
高血糖	0.578	0.247	5.488	0.019	1.783	1.099~2.892
中重度颈动脉狭窄	0.937	0.260	13.038	0.000	2.553	1.535~4.246
同型半胱氨酸异常	1.019	0.519	3.852	0.050	2.772	1.001~7.671
饮酒	1.089	0.308	12.504	0.000	2.970	1.625~5.430
运动	-1.119	0.522	4.599	0.032	0.327	0.117~0.908

3 讨论

据估计,脑卒中是全球成年人死亡的第二大原因,也是导致严重残疾的主要原因^[6]。本研究显示,高血压合并高脂血症患者随访1年脑卒中发生率为15.6%,高于国内一项4年随访研究高血压患者脑卒中发生率(2.68%)^[7],这可能与随访时间以及患者的临床特征不同有关。国内外的关于脑卒中的研究主要集中在脑卒中患者复发影响因素和社区人群脑卒中发生影响因素的分析。众多研究表明,高血压与高脂血症是脑卒中的主要影响因素^[8-10],本研究对高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的影响因素采用Cox回归分析,分析结果更具有针对性,能为高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的预防提供可靠依据。

本研究多因素Cox分析结果显示,有卒中史、高血糖、中重度颈动脉狭窄、同型半胱氨酸异常、饮酒是高血压合并高脂血症患者发生脑卒中的危险因素,而保持运动是患者发生脑卒中的保护因素。与一般人群相比,首次卒中发作,特别是缺血性卒中发作后幸存患者复发的风险明显增加^[11],可能患者并没有严格按照医嘱去执行相关的防治措施,例如没有严格去控制饮食及坚持服用降压、调脂、抗栓药物等;与非糖尿病患者相比,糖尿病患者患中风的风险大大增加^[12],高血糖引发缺血性脑卒中可能是高血糖促进氧化,产生氧自由基,损害血管内皮功能^[13];部分脑卒中患者存在颈动脉狭窄^[14];同型半胱氨酸与颈动脉狭窄程度及狭窄血管数量密切相关^[15],同型半胱氨酸加速平滑肌细胞增殖及纤维化,从而诱发脑卒中;一项基于中国人群的大样本前瞻性研究显示,饮酒会增加高血压和卒中发作的风险^[16],也有研究指出适度饮酒不会加重缺血性脑卒中的进展程度,但严重饮酒甚至达到酗酒程度,将会导致缺血性脑卒中病情的快速恶化^[13],本研究中的饮酒定义包括了低酒精摄入量与高酒精摄入量,结果显示饮酒是患者发生卒中的危险因素;增加体力活动水平可以减少卒中和其他心血管疾病的复发^[17]。另外高血压与高脂血症患者脑卒中的发生与吸烟无关,这一结果与Matsuo等^[18]的研究结果不同,该研究指出在普通人群中,吸烟会增加卒中的风险并且吸烟的数量和卒中的风险之间存在剂量-反应关系,可能是由于两个研究对吸烟的定义不同造成的,本研究吸烟定义为现吸烟人群和那些曾经长期吸烟因患病或干预已戒烟的患者。这些因素均有待更进一步开展长期随访研究以揭示其与卒中发生的关系。

(下转第602页)

体育锻炼与老年人整体自尊的关系:基于孤独感的中介作用

田昌琴¹,王德国²,丁伶灵¹,张艳¹,张婷¹

(1. 皖南医学院 心理学教研室,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 老年医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:调查老年人体育锻炼现状,分析体育锻炼对其整体自尊和孤独感的影响。**方法:**随机抽取芜湖市社区中578名老年人,将其分为锻炼组和非锻炼组,采用 Rosenberg 整体自尊量表和感情-社会孤独问卷评估其心理健康状况。**结果:**老年人的整体自尊(29.98±2.98)分、感情孤独(12.04±2.79)分、社会孤独(12.10±3.02)分;低、中、高运动水平组的整体自尊得分均高于非锻炼组($P<0.05$);低、中、高运动水平组的感情孤独和社会孤独得分均低于非锻炼组($P<0.05$);体育锻炼与整体自尊呈正相关($r=0.342, P<0.01$),与感情孤独、社会孤独呈负相关($r=-0.232, -0.199, P<0.01$);体育锻炼以孤独感为中介变量影响整体自尊,中介效应比 $M=0.315$ 。**结论:**芜湖市老年人的锻炼参与度有待提高;老年人体育锻炼对提高整体自尊和降低孤独感有重要作用;孤独感在体育锻炼对整体自尊的影响中起部分中介作用。

【关键词】老年人;体育锻炼;孤独感;整体自尊

【中图分类号】B 844.4;G 804.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.022

Mediating effect of physical exercise on improving the loneliness and overall self-esteem in the elderly

TIAN Changqin, WANG Deguo, DING Lingling, ZHANG Yan, ZHANG Ting

Department of Psychology, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the current status of physical exercise in elderly population, and analyze the impact of physical exercise on their overall self-esteem and loneliness. **Methods:** Totally, 578 elderly people were randomly recruited from a community in Wuhu City, and then divided into exercise group and non-exercise group. The Rosenberg Overall Self-esteem Scale and Emotional-Social Loneliness Inventory were used to assess their mental health status. **Results:** The scoring on overall self-esteem, emotional loneliness and social loneliness was 29.98±2.98, 12.04±2.79 and 12.10±3.02, respectively. The elderly in exercise group with low, medium, and high-level physical activities had higher scores on overall self-esteem, yet lower scores on emotional loneliness and social loneliness than those in the non-exercise group (all $P<0.05$). Physical exercise was significantly positively correlated with overall self-esteem ($r=0.342, P<0.01$), and negatively with emotional loneliness and social loneliness ($r=-0.232; -0.199, P<0.01$). Physical exercise was a mediator to affect overall self-esteem, with a mediating effect ratio being $M=0.315$. **Conclusion:** The elderly in Wuhu City are expected to have more physical activities, because physical exercise can improve overall self-esteem and reduce the sense of loneliness. Additionally, loneliness plays a mediating role in improvement of the overall self-esteem in elderly population.

【Key words】 the elderly; physical exercise; loneliness; overall self-esteem

《“健康中国2030”规划纲要》把“健康中国”理念上升到国家战略地位,并将全民健身和全民健康紧密联系起来^[1]。老年人体育活动既满足健康老龄化发展需求,也是应对老年身心健康问题的有效途径。参与锻炼可以减缓老年期身体机能的衰退

速度^[2],还能提高心理健康水平^[3]。孤独感和整体自尊都与老年期心理健康密切相关。孤独感是指当个体感到社交隔离后产生的消极主观体验^[4]。高亮等^[5]研究发现健身老人的孤独感低于非健身老人。整体自尊是指个体对追求自我尊严和自我价值

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y1956);大学生心理健康教育研究中心安徽省人文社会科学重点研究基地开放基金项目(SJD201801);安徽省哲学社会科学规划青年项目(AHSKQ2014D87)

收稿日期:2020-12-29

作者简介:田昌琴(1995-),女,2018级硕士研究生,(电话)18895343207,(电子信箱)996516452@qq.com;

张婷,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)springall@126.com,通信作者。

的主观需求^[6]。研究表明^[7],体育锻炼的频率和运动形式能增加老年人与外界互动接触的机会,促进自我价值认可,从而提高整体自尊。本研究系统调查芜湖市老年人的体育锻炼现状,探讨老年人锻炼行为对其孤独感和整体自尊的影响,对促进健康老龄化有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 在芜湖市3个社区中随机抽取578名60岁以上的老年人,进行一对问卷调查。根据其锻炼情况划为锻炼组和非锻炼组。锻炼组328名,男女比为154:174;非锻炼组250名,男女比为125:125。本调查均取得老年人的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 体育活动等级量表(PARS-3) 由梁德清于1994年修订。用该量表对锻炼组的老年人进行施测,考察其锻炼时间、频率和强度,得分=强度×(时间-1)×频率。≤19分为低运动水平,中等运动水平20~42分,高运动水平≥43分。该量表重测信度为0.82。

1.2.2 Rosenberg整体自尊量表(SES) 由Rosenberg于1965年编制。包括10个项目,正反向题各5题,得分为各项目分之和。得分越高表示整体自尊越高。

1.2.3 感情-社会孤独量表 由Russell于1984年编制。包括10个项目,感情孤独和社会孤独各5题,得分越高者越孤独。本研究中该量表的感情孤独和社会孤独两个分量表的Cronbach α系数分别为0.75,0.78。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据处理与分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用F检验,两两比较采用LSD-t法;相关性分析采用Pearson相关,中介效应检验采用回归分析和路径分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年人的体育锻炼情况 老年人的锻炼时间、频率和强度的基本情况见表1。

2.2 体育锻炼对老年人的整体自尊、感情孤独和社会孤独的影响 老年人的整体自尊(29.98±2.98)分、感情孤独(12.04±2.79)分、社会孤独(12.10±3.02)分。结果显示,低、中、高运动水平组的整体自尊得分均高于非锻炼组($P < 0.05$),高运动水平组的整体自尊得分高于低、中运动水平组($P < 0.05$),低、中运动水平组间的整体自尊得分差异无统计学

意义($P > 0.05$)。低、中、高运动水平组的感情孤独和社会孤独得分均低于非锻炼组($P < 0.05$),高运动水平组的感情孤独和社会孤独得分低于低、中运动水平组($P < 0.05$);低、中运动水平组间的感情孤独和社会孤独得分差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 芜湖市老年人的体育锻炼情况

	n	比例/%
锻炼时间/min		
11~20	47	14.33
21~30	126	38.41
31~59	86	26.22
≥60	69	21.04
锻炼频率		
2~3次/月	28	8.54
1~2次/周	56	17.07
3~5次/周	63	19.21
每天锻炼	181	55.18
锻炼强度		
轻微运动	226	68.90
小强度运动	73	22.26
中等强度运动	26	7.93
大强度运动	3	0.91

表2 各组老年人整体自尊、感情孤独和社会孤独比较

分组	n	整体自尊	感情孤独	社会孤独
非锻炼组	250	28.97±2.52	12.68±2.83	12.64±3.19
低运动水平组	190	30.29±3.04 ^a	11.84±2.67 ^a	11.95±2.87 ^a
中等运动水平组	106	30.96±2.80 ^a	11.42±2.56 ^a	11.74±2.53 ^a
高运动水平组	32	32.72±3.39 ^{abc}	10.28±2.63 ^{abc}	9.91±2.82 ^{abc}
F		26.162	11.219	9.289
P		0.000	0.000	0.000

注:与非锻炼组比较,a $P < 0.05$;与低水平锻炼组比较,b $P < 0.05$;与中等水平锻炼组比较,c $P < 0.05$ 。

2.3 老年人体育锻炼、整体自尊和孤独感的相关分析 578名老年人体育锻炼与感情孤独、社会孤独呈负相关($r = -0.232, -0.199, P < 0.01$),与整体自尊呈正相关($r = 0.342, P < 0.01$)。见表3。

表3 老年人体育锻炼与整体自尊、孤独感的相关分析

	体育锻炼	感情孤独	社会孤独	整体自尊
体育锻炼	1			
感情孤独	-0.232**	1		
社会孤独	-0.199**	0.629**	1	
整体自尊	0.342**	-0.452**	-0.464**	1

注:**表示 $P < 0.01$ 。

2.4 孤独感在体育锻炼与整体自尊间的中介检验 根据温忠麟等^[8]提出的中介检验程序,以体育锻炼与整体自尊和孤独感的相关系数为基础,建立孤

独感在体育锻炼与老年人整体自尊间的中介作用模型。采用逐步线性回归进行验证,详见表4。由回归方程1和3可知,体育锻炼对整体自尊的回归系数有所下降,从0.342下降为0.234。自变量“体育锻炼”对因变量“整体自尊”的中介效应不完全通过中介变量“孤独感”来达到影响,说明孤独感在体育锻炼对整体自尊的影响中起部分中介作用,中介效应比 $M=0.315$ 。见图1。

表4 孤独感在老年人体育锻炼和整体自尊间的中介作用

回归方程		拟合指标			系数显著性	
因变量	自变量	R	R ²	F	β	t
整体自尊	体育锻炼	0.342	0.115	76.122**	0.342	8.725**
孤独感	体育锻炼	0.238	0.055	34.437**	-0.238	-5.868**
整体自尊	体育锻炼	0.556	0.309	128.737**	0.234	6.568**
	孤独感				-0.452	-12.661**

注: **表示 $P<0.01$ 。

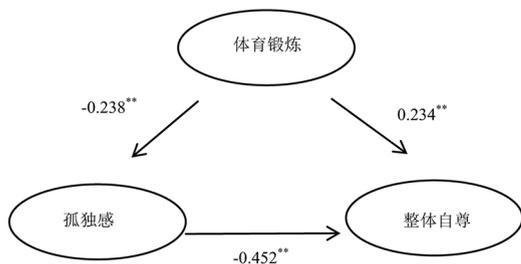


图1 孤独感在体育锻炼预测整体自尊的中介路径

3 讨论

老年体育人口反映一个地区中老年人体育活动的参与度和亲和力,也是衡量该地区体育发展水平和经济发展水平的重要指标^[9]。本研究老年人中参与锻炼的人数占56.75%,表明有超过半数以上的老年人有定期参与锻炼的习惯。杨文娟等^[10]发现兰州市城区有70.32%的老年人参与锻炼,与之相比,芜湖市老年人的体育锻炼参与度还有待提高。

本研究采用锻炼时间、频率和强度作为衡量老年人运动水平的重要量化指标。结果显示,芜湖市老年人以中、低运动水平为主,与以往研究一致^[11]。本研究老年人锻炼时间多维持在21~60 min,这与老人生理机能下降和体能消耗较快有关。有学者指出老年人坚持30 min左右的锻炼时间最佳,表明芜湖市老年人在锻炼时间安排上较合理。锻炼频率方面,老年人最佳锻炼频率为每日1次或是隔日1次^[12]。本研究锻炼组老人中有55.18%每天都参与锻炼,可见其锻炼的积极主动性较高。本研究老年人以中小强度锻炼为主,这类强度的体育锻炼,不仅

能达到锻炼目标,也不会造成太大身体负担,还能增进人际交流,更有助于维系身心健康。

芜湖市老年人的整体自尊属于中等水平。郭玮等^[13]调查健康老人的整体自尊得分为(29.94±5.12)分,本研究与其结果相似。本研究中,低、中、高运动水平组的整体自尊得分均高于非锻炼组,且随运动量的提高,整体自尊感越高。殷晓旺等^[14]研究也表明积极的体育锻炼能提高个体的整体自尊,锻炼时间、频率和强度是产生整体自尊积极心理效益的关键因素。本研究中,低、中、高运动水平组的老年人的感情孤独和社会孤独得分均低于非锻炼组,且随运动量的提高,感情孤独和社会孤独越强烈。体育锻炼作为一种社会活动形式,是老人与社会保持联系的重要纽带,能扩充其社会支持网络,使其负面情绪能通过锻炼方式得以宣泄。

根据中介路径分析得出,孤独感在体育锻炼对整体自尊的预测中起到部分中介作用。表明体育锻炼既可直接影响整体自尊,也可通过孤独感的中介作用影响整体自尊。较低的自尊感会影响个体对环境的适应性,从而对个体心理健康产生不利影响。国内研究表明^[15]降低老年人孤独感可以提高其自尊感,因此可以降低老年人孤独感来提升其自尊感;国外研究显示^[16],提高老年人的个人控制感、自信心和社会接触,可以缓解其孤独感。较多老年人会因退休、配偶离世及与子女长期分离,造成人际交往范围狭窄,而产生孤独感,老年人通过发展新的老年活动如参加体育锻炼,可以在社会活动中可以增强其存在感和自尊感^[17]。

本研究从孤独感的视角探讨体育锻炼与整体自尊的关系,揭示了体育锻炼可以通过改善老年人孤独感,提高其整体自尊的心理中介作用机制。结合锻炼时间、频率和强度对芜湖市老年人的锻炼情况进行分析可以得出结论,老年人作为社会特殊群体,在面对整体自尊水平下降和感情-社会孤独问题时,建议使用锻炼干预手段,减少传统医药干预方式,使更多老年人参与到体育锻炼中,以推进老年人体育锻炼健康、持续和科学发展。

【参考文献】

[1] 韩朝一,钟华,印笑,等. 体育锻炼与老年人睡眠质量的关系: 孤独感的中介作用[C]//中国体育科学学会. 第十一届全国体育科学大会论文摘要汇编. 北京: 中国体育科学学会, 2019:2.

[2] 徐子艺. 我国老年人体育健身活动现状调查研究[D]. 成都: 成都体育学院, 2018.

积极心理干预联合口腔运动训练对急性脑卒中患者吞咽功能、营养及情绪状况的影响

朱玉娟^{1,2},黄显军²,张伟¹,侯贝贝²,袁莉莉²,李阿萌²,夏雪琴²,郑婧雯²

(1. 江苏大学医学院 护理系,江苏 镇江 212000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察实施以康复专科护士为主导的积极心理干预联合口腔运动训练对急性脑卒中伴吞咽障碍患者吞咽功能、营养及情绪改善情况。**方法:**将2020年1~6月入院的48例急性脑卒中伴吞咽障碍患者设为对照组,2020年7~12月入院的48例同类患者设为实验组。对照组按照科室吞咽障碍管理常规护理,实验组实施专科护士主导的为期2周的积极心理干预联合口腔运动训练。比较两组患者干预前后的吞咽功能、营养状况、焦虑和抑郁评分等指标变化。**结果:**实验组患者干预后HAMA和HAMD评分下降幅度高于对照组($P<0.05$),实验组患者吞咽功能改善总有效率(79.92%)高于对照组(52.08%)($P<0.05$),实验组患者干预后血浆总蛋白、白蛋白、前白蛋白水平变化较对照组患者稳定($P<0.05$)。**结论:**实施专科护士主导的积极心理干预联合口腔运动训练可降低脑卒中后患者焦虑和抑郁情绪,改善其吞咽功能及营养指标,提高患者的生活质量。

【关键词】急性脑卒中;吞咽障碍;积极心理干预;口腔运动训练

【中图分类号】R 473.74 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.023

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019F22)

收稿日期:2020-12-29

作者简介:朱玉娟(1975-),女,副主任护师,2019级硕士研究生,(电话)13866385372,(电子信箱)ajuan3975@163.com;

张伟,女,副教授,(电子信箱)zhangwei5808088@126.com,通信作者。

[3] 崔宇飞. 体育锻炼对老年人心理健康的影响研究[J]. 当代体育科技,2020,10(25):35-37.

[4] BAHR HM. Loneliness: a sourcebook of current theory, research and therapy by letitia anne peplau;daniel perلمان[J]. J Behav Ther Expr Psychiatry,1983,14(3):281.

[5] 高亮,王莉华. 健身老年人孤独感调查分析[J]. 中国运动医学杂志,2016,35(1):63-66,103.

[6] 张向葵. 追求自尊:短期效应与长期代价[J]. 东北师大学报(哲学社会科学版),2008(3):162-168.

[7] 杨波,张亚峰,田建君,等. 体育锻炼对老年人整体自尊与心理幸福感的影响研究[J]. 成都体育学院学报,2011,37(7):70-73.

[8] 温忠麟,张雷,侯杰泰,等. 中介效应检验程序及其应用[J]. 心理学报,2004(5):614-620.

[9] 代俊. 中国老年人体育锻炼行为特征[J]. 中国老年学杂志,2017,37(1):238-241.

[10] 杨文娟,蒋秋平. 兰州市城区老年人体育锻炼现状与对策研究[J]. 西北成人教育学院学报,2019(3):26-29.

[11] 丁志宏,张现苓. 我国老年人体育锻炼的行为特征、支持及决策因素研究——基于2016年CLASS数据的分析[J]. 老龄科学研究,2020,8(4):3-19.

[12] World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health[EB/OL]. (2018-10-21)[2019-09-12]. http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/index.html.

[13] 李显国,许秀凤. 皖北地区城中村老年人体育锻炼现状分析及对策——以宿州、蚌埠和淮北为例[J]. 淮北师范大学学报(自然科学版),2016,37(2):63-69.

[14] 郭玮,张兵华,付友兰,等. 老年人生命意义、自尊对死亡焦虑的影响[J]. 护理研究,2020,34(5):922-924.

[15] 叶静雯,李俞熹,张月,等. 萨提亚治疗模式的团体辅导对老年人自尊、孤独感的干预[J]. 中国老年学杂志,2019,39(3):701-704.

[16] ANDERSSON L. Intervention against loneliness in a group of elderly women:an impact evaluation[J]. Soc Sci Med,1985,20(4):355-364.

[17] 高茵茵,王东博,闵霞,等. 中老年孤独影响因素研究[J]. 中国医科大学学报,2015,44(6):503-505.

Effects of positive psychological intervention plus oral motor training on swallowing function, nutrition and emotional status in patients with acute stroke

ZHU Yujuan, HUANG Xianjun, ZHANG Wei, HOU Beibei, YUAN Lili, LI Ameng, XIA Xueqin, ZHENG Jingwen

Department of Nursing, Faculty of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China

[Abstract] Objective: To observe the effect of positive psychological intervention combined with oral motor training led by rehabilitation nurses on improvement of swallowing function, nutrition and mood in patients with acute stroke and dysphagia. **Methods:** Forty-eight acute stroke patients with dysphagia admitted between January and June 2020 were recruited as controls (control group), and another 48 admitted between July and December 2020 were included in observational group. Patients in the control group received routine nursing based on the protocol of management of dysphagia, and those in the observational group were given 2-week positive psychological intervention combined with oral motor training led by specialist nurses. Then the two groups were compared pertinent to swallowing function, nutritional status, scoring on anxiety and depression before and after 2 weeks of training. **Results:** The scoring on Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale (HAMD) was greatly reduced in the observational group compared to that in control group after intervention ($P < 0.05$). The total improvement rate of swallowing function was higher in the observational group than in the control group (79.92% vs. 52.08%, $P < 0.05$), and the changes of plasma total protein, albumin and pre-albumin levels remained more stable in patients in observational group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Positive psychological intervention combined with oral motor training led by specialist nurses can significantly improve the swallowing function, nutrition and mood as well as quality of life in patients with acute stroke and dysphagia.

[Key words] acute stroke; dysphagia; positive psychological intervention; oral motor training

急性脑卒中患者伴吞咽障碍的发生率高达42%~67%^[1],致使患者营养不良、吸入性肺炎、焦虑及抑郁等并发症的发生,给早期康复造成极大的障碍。研究指出脑卒中急性期吞咽障碍康复干预率为49.3%^[2],心理康复训练仅占15.69%^[3],目前的心理康复仅能缓解患者的负性情绪,患者主动参与康复的积极性仍较低。积极心理干预能充分挖掘患者正向积极品质的潜能,有效调动患者情绪、认知和行为,积极主动配合及参与临床治疗和康复。因康复专科护士匮乏,由专职康复专科护士执行的康复训练极少^[4],本课题组有两名中国康复医学会培训的吞咽康复专科护士,本研究总结报道专科护士主导的急性脑卒中患者进行为期2周的积极心理干预联合口腔运动训练,对患者的吞咽功能、营养及情绪状况的干预效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1~6月弋矶山医院神经内科收治的48例急性脑卒中伴吞咽障碍患者为对照组,2020年7~12月收治的48例急性脑卒中伴吞咽障碍患者为实验组。患者纳入标准:①初发脑卒中发病<24h;②患者神清,具备沟通能力;③洼田饮水试验吞咽功能 \geq II级;④知情同意。排除标准:①生命体征不稳定;②认知异常;③重要脏器功能衰竭;④不配合康复训练。

1.2 方法

1.2.1 对照组患者按照科室吞咽障碍管理常规进行 ①护士在患者入院第2天用洼田饮水试验进行吞咽功能评估,吞咽障碍II级患者予以糊状饮食, \geq

III级者留置胃管鼻饲。②饮食指导:包括进食体位、糊状食物的调配、喂食的方法、鼻饲等事项。③心理护理:讲解脑卒中和吞咽障碍相关知识,恢复良好的病友床旁自身说教,消除负性情绪,让患者看到战胜疾病的信心和希望。④吞咽训练:指导家属将食指和中指放在患者环状软骨处嘱做吞咽动作,咽部用冷勺刺激。

1.2.2 实验组实施以吞咽康复专科护士主导的吞咽障碍综合康复护理 ①成立吞咽障碍康复小组,建立微信群,专科护士、康复师和咨询师采用线上、线下混合式培训和考核方式,对小组成员进行10学时吞咽障碍相关理论知识、6学时积极心理学知识、操作技能和沟通技巧等培训,群里共享培训课件和操作流程。考核合格后方可参与康复小组活动。②吞咽评估。患者入院4h内或在患者开始进食、饮水或接受口服药物治疗前,由康复护士进行反复唾液吞咽试验+洼田饮水试验,然后开始积极心理干预联合口腔运动康复训练。③积极心理干预。在尊重、真诚、共情基础上与患者建立良好的信任关系,通过摄入性会谈,分析患者性格及心理特征,针对性制定干预措施:通过耐心解释与案例引导,引导患者正向思维和积极情绪;启发患者回忆开心的事,分享幸福快乐及既往最美好时光,最擅长的兴趣爱好;要求患者每天记3件好事,鼓励其投入康复锻炼。④口腔运动康复训练。吞咽康复专科护士每天评估患者的吞咽功能,进行一对一吞咽康复运动训练:a.唇部运动,包括抿嘴、展唇、圆唇、砸唇、唇部肌肉力量练习(紧闭双唇,放松;用压舌板嘱患者双唇用力闭紧并拉出压舌板,左右可交替进行,同时与嘴唇做对

抗训练);b. 舌部运动,伸舌、缩舌、卷舌、舌尖舔上下唇、左右口角训练、舌肌抗阻训练;c. 下颌关节训练,把口张开至最大,然后放松,将下颌向左右两边移动;d. 触觉刺激,用手指、棉签、压舌板、牙刷等刺激面部部内外、唇周及整个舌部等,增加这些部位的敏感度;e. 味觉刺激,用不同味道果汁或菜汤(酸、甜、苦、辣等)来刺激舌面部味觉,提高敏感性促进食欲;f. 咽部冷刺激,用冰棉棒轻轻触碰患者软腭、舌根,然后进行空吞咽训练。每天1次,每次做完一套全部训练,鼓励患者自行强化训练。⑤进食护理。吞咽康复专科护士评估患者营养状况,并计算患者所需的总热量,每天进食至少达到80%以上,合理分配餐次。经口进食患者将食物调至合适的黏稠度,婴儿米粉可代替凝固粉作为调糊增稠食物^[5],采用婴儿米粉将食物制作成布丁状、蛋羹状、糖浆状3种类型,布丁状的食物包括稠碎肉粥、蔬菜泥、水果泥;蛋羹状如蒸蛋羹、豆花、豆腐脑;糖浆状如米汤、果汁饮料、豆浆^[6]。从布丁状食物5 mL开始依次测试,喂食速度要慢,不要和患者说话,掌握一口量,注意观察,发生呛咳停止进食。鼻饲患者予以混合营养支持:营养液泵入+自制匀浆膳食,严格执行鼻饲护理要点。

1.3 观察指标

1.3.1 洼田饮水试验及判断标准 痊愈:吞咽功能正常;显效:吞咽功能接近正常,或者吞咽功能提高2个等级;好转:吞咽困难有所改善,或吞咽功能提高1个等级;无效:吞咽困难无改善,吞咽功能未见明显提高。总有效率=痊愈率+显效率+好转率。

1.3.2 营养指标 两组患者干预前后进行营养学指标包括血清总蛋白、白蛋白、前白蛋白水平测定。

1.3.3 焦虑抑郁评定 采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评价。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验或配对 t 检验;分类资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料情况比较 两组患者在年龄、性别等资料方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

2.2 两组患者焦虑抑郁评分情况 两组患者干预前HAMA和HAMD评分差异均无统计学意义($P >$

0.05)。两组患者干预后HAMA和HAMD评分均低于干预前($P < 0.05$),且实验组患者各指标下降幅度高于对照组患者($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组患者一般资料比较[$n=48, n(\%), \bar{x} \pm s$]

	对照组	实验组	$t/\chi^2/Z$	P
性别				
男	27(56.25)	32(66.67)	1.099	0.294
女	21(43.75)	16(33.33)		
年龄/岁	67.47±9.98	66.58±12.57	0.387	0.700
诊断				
脑梗死	40(83.33)	39(81.25)	0.071	0.789
脑出血	8(16.7)	9(18.8)		
发病时间/h	11.75±6.92	11.42±9.21	0.201	0.841
NRS2002/分	3.08±0.82	3.19±1.00	0.557	0.579
洼田饮水试验				
Ⅱ级	13	13	0.685	0.493
Ⅲ级	10	5		
Ⅳ级	11	13		
Ⅴ级	14	17		

表2 两组患者干预前后焦虑抑郁评分比较($n=48, \bar{x} \pm s$)

指标	干预前	干预后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
HAMA					
实验组	14.94±6.06	9.23±3.69	5.71±4.47	8.844	0.000
对照组	14.98±4.64	12.90±4.59	2.08±3.93	3.673	0.001
t	0.038		4.219		
P	0.970		0.000		
HAMD					
实验组	16.15±5.99	10.13±3.88	6.02±4.61	9.057	0.000
对照组	16.83±5.71	14.65±7.09	2.19±5.15	2.947	0.005
t	0.576		3.847		
P	0.566		0.000		

2.3 两组患者吞咽功能比较 干预两周后实验组患者吞咽功能改善总有效率(79.92%)高于对照组(52.08%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者吞咽功能改善情况比较

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效率/%
实验组	48	5	10	20	13	72.92
对照组	48	1	7	17	23	52.08
χ^2						4.444
P						0.035

2.4 两组患者血浆蛋白的变化 结果显示,两组患者干预前血浆总蛋白、白蛋白、前白蛋白含量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。实验组患者干预前后血浆总蛋白、白蛋白、前白蛋白含量差异均无统计学意义($P > 0.05$),对照组患者干预后血浆总蛋白、白蛋白、前白蛋白含量均分别低于干预前($P < 0.05$),且

实验组患者各指标较对照组患者稳定($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者干预前后血浆蛋白比较($n=48, \bar{x} \pm s, g/L$)

组别	干预前	干预后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
总蛋白					
实验组	64.14±5.24	64.07±5.76	0.08±5.18	0.100	0.921
对照组	63.28±6.63	60.05±5.92	3.22±6.79	3.288	0.002
t	0.708		2.533		
P	0.480		0.012		
白蛋白					
实验组	37.67±4.90	37.74±4.72	-0.07±5.60	0.088	0.930
对照组	37.09±5.03	32.89±4.03	4.19±5.39	5.394	0.000
t	0.571		3.805		
P	0.569		0.000		
前白蛋白					
实验组	28.51±6.58	28.43±5.76	0.09±6.34	0.093	0.926
对照组	27.59±7.35	23.25±5.72	4.35±6.23	4.833	0.000
t	0.648		3.320		
P	0.518		0.000		

3 讨论

急性脑卒中患者常伴吞咽障碍,致使其出现营养不良等多种并发症,而营养不良是影响脑卒中预后的独立危险因素^[7],强化脑卒中吞咽障碍患者营养支持尤为重要。吞咽障碍不仅严重影响患者进食,亦可加剧脑卒中后患者焦虑和抑郁的发生,很多患者焦虑和抑郁往往同时并存^[8-10],而医护人员对患者心理康复意识薄弱,即使干预也仅关注其负性情绪,患者主动参与康复积极性依然低下,极大地影响了卒中患者的治疗与康复。积极心理干预^[11-12]的核心思想旨在最大限度地挖掘利用患者自身内在的正向潜能,提高其积极情感、认知或行为,加速脑卒中患者康复。

在吞咽康复专科护士、心理咨询师等共同努力下,充分调动患者主动参与训练的积极性,与对照组比较,实验组患者 HAMA 和 HAMD 评分降低,患者焦虑和抑郁情绪改善;同时,对患者实施进食护理和口腔运动训练,反复的口腔运动训练信息不断输入大脑,有助于其病变神经末梢与相关的运动神经元建立新突触联系,改善患者中枢神经元可塑性,尽快促使其运动反射恢复,加快患者脑损伤后功能恢复速度,进而促使其吞咽功能改善^[13-14],减少患者误吸、卒中相关肺炎等并发症的发生,改善了患者临床结局。实验组患者吞咽功能改善总有效率增高,血

浆总蛋白、白蛋白、前白蛋白水平也有改善。

积极心理干预提升了脑卒中吞咽障碍患者的自我价值,个人优势得以展示,正性品质被充分挖掘,主动积极参与康复训练,降低了焦虑和抑郁的发生,改善了患者的吞咽功能和营养状况,提高了患者的生活质量,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] WINSTEIN CJ,STEIN J,ARENA R,et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association [J]. Stroke,2016,47(6):e98-e169.
- [2] 赵颖,辛秀峰,徐安定,等. 关键医疗质量指标监控对提高缺血性脑血管病临床医疗质量的作用[J]. 暨南大学学报(医学版),2013,34(2):186-190.
- [3] 陈煌,黎蔚华,罗青,等. 脑卒中早期康复现状的调查与分析[J]. 广东医学,2018,39(2):278-282.
- [4] 马珂珂,郭园丽,董小方,等. 河南省护士对脑卒中患者吞咽障碍筛查与评估的现状调查[J]. 中华护理杂志,2020,55(8):1196-1200.
- [5] 潘少梅,王文兰,何燕君,等. 婴儿米粉在脑卒中吞咽障碍病人饮食管理中的应用效果[J]. 护理研究,2019,33(17):3078-3080.
- [6] 常红,赵洁,张诗涵,等. 量化食物稠度对减少脑卒中吞咽障碍患者误吸的效果评价[J]. 中华护理杂志,2018,53(1):32-35.
- [7] Food trial collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the food trial [J]. Stroke,2003,34(6):1450-1456.
- [8] 潘虹. 脑卒中后吞咽障碍患者身心健康现状及其影响因素分析[J]. 河北医科大学学报,2020,41(6):727-731.
- [9] RAFSTEN L,DANIELSSON A,SUNNERHAGEN KS. Anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis [J] Rehabil Med,2018,50(9):769-778.
- [10] AYERBE L,AYIS SA,CRICHTON S,et al. Natural history, predictors and associated outcomes of anxiety up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register[J]. Age Ageing,2014,43(4):542-547.
- [11] SELIGMAN ME,CSIKSZENTMIHALYI M. Positive psychology: an introduction[J]. Am Psychol,2000,55(1):5-14.
- [12] SIN NL,LYUBOMIRSKY S. Enhancing well-being and alleviating depressive symptoms with positive psychology interventions: a practice-friendly meta-analysis[J]. J Clin Psychol,2009,65(5):467-487.
- [13] 朱婷,方艳春,徐俊敏,等. PERMA 模式下心理干预对脑卒中伤残患者创伤后成长及主观幸福感的影响[J]. 解放军护理杂志,2020,37(6):43-46.
- [14] 孙咏虹,吴冰洁. 丰富康复训练与神经可塑性[J]. 中国康复理论与实践,2010,16(7):635-637.

情景模拟教学在妇产科住院医师规范化培训实践教学中的应用

李 琴,张 莹,罗永红,凌 利

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨情景模拟教学在住院医师规范化培训妇产科学实践教学中的应用效果。**方法:**选取在弋矶山医院住院医师规范化培训的妇产科2016~2019级学员共60人分成研究组和对照组,分别采用情景模拟教学和传统教学法,课程结束后进行理论和技能考核,比较两组学员理论和技能考试成绩,通过问卷星发放课程满意度调查表进行教学评价。**结果:**研究组理论考试成绩和技能考试成绩[(92.75±5.23)分、(94.15±4.62)分]均高于对照组[(85.62±4.15)分、(83.26±3.88)分],差异有统计学意义($P<0.05$);研究组除理解理论知识外,其他各方面满意度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**将情景模拟教学应用于妇产科住院医师规范化培训的实践教学具有较好的可行性,能够提高教学效果和教学满意度。

【关键词】情景模拟教学;住院医师规范化培训;临床实践教学

【中图分类号】R-4;G 642.4;R 71 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.024

Application of simulation-based curriculum to residents undergoing standardized clinical training program in obstetrics and gynecology

LI Qin, ZHANG Ying, LUO Yonghong, LING Li

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the effect of simulation-based curriculum in residents undergoing standardized clinical training program in obstetrics and gynecology. **Methods:** Sixty residents undergoing standardized clinical training program in obstetrics and gynecology in our hospital were recruited from 2016 to 2019, and allocated to observational group and control group. Students in the observational group received simulation-based training, and those in the control group were given conventional instructions. Tests on the theory and clinical skills were implemented in the two groups of students upon curriculum completion, and the scores were compared between groups. In addition, all subjects underwent questionnaire survey for evaluation of the satisfaction with the training and training outcomes. **Results:** The scoring on theory and clinical skills was higher in observational group than in control group [(92.75±5.23) points; (94.15±4.62) points vs. (85.62±4.15) points; (83.26±3.88) points, respectively, $P<0.05$]. Questionnaire showed that satisfaction with the teaching was higher in observational group than in control group except for command on the theory ($P<0.05$). **Conclusion:** Simulation-based curriculum can be effective for residents undergoing standardized clinical training program in obstetrics and gynecology, and improve the teaching outcomes and satisfaction of the trainees.

【Key words】simulation-based curriculum; standardized training for residents; clinical practice training

住院医师规范化培训(以下简称“住培”)是医学生毕业后继续教育的关键环节。通过住培,医学生的临床实践及思维能力都得到锻炼,实现了从学生向专业医师的角色转换。刚入学的住培学员缺乏临床经验,让他们直接投入私密性和专业性均较强的妇产科临床诊疗不太现实,如何在理论教学和临床实践中搭建一座桥梁,实现平稳过渡是医学教育工作者探索的重点。传统的实践教学分为理论教学

和技能操作培训两个部分,大多为填鸭式教学,形式单一,教学过程缺乏趣味性,无法满足教育现代化的需求。因此,探索一种全新的临床实践教学模式显得尤为重要。

情景模拟教学是一种通过创设模拟临床场景来代替患者进行临床教学和实践的教学方法。由于其具有趣味性强、安全、可重复、无风险等优点,已在多个学科和专业的住培教学中尝试开展^[1-4]。本研究

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2019jyxm1073);皖南医学院校级质量工程重点项目(2020jyxm66)

收稿日期:2021-01-22

作者简介:李 琴(1985-),女,副主任医师,讲师,博士,(电话)13956190681,(电子信箱)liqin851107@163.com;

凌 利,女,副主任医师,副教授,(电子信箱)13695678730@139.com,通信作者。

就我们在妇产科住培学员中开展的情景模拟教学的实践情况及教学效果分析报道如下。

1 对象及方法

1.1 研究对象 选择弋矶山医院 2016 ~ 2019 级妇产科住培学员共 60 人作为研究对象,所有学员均为应届本科毕业生,无工作经验,均于入学第 1 年上学期开课,2016 级和 2017 级学员共 28 人作为对照组(传统教学法),2018 级和 2019 级学员共 32 人作为研究组(情景模拟教学),每组学员均于入学后于科室内开展一次理论考试,评价学员理论知识掌握情况,试卷采用相同结构及命题形式、难度系数一致。

1.2 教学内容及教学目标的设计 参照《住院医师规范化培训内容与标准(试行)》妇产科细则,选择流产、异位妊娠、正常分娩、前置胎盘作为研究组和对照组的教学内容,每个病种计划 4 个学时,旨在提高学员的医患沟通能力、操作技能和临床思维能力,提高学员的岗位胜任力。

1.3 教学实施

1.3.1 对照组教学 对照组采用传统的灌输式临床教学,分为理论教学和技能培训两个方面,各 8 个学时。教师通过多媒体、板书及教具演示完成选定教学内容理论知识的讲授,再带领学员在技能培训中心利用人体模型完成各种体格检查和技能操作。学员在教师示教后进行体格检查和技能操作演练。

1.3.2 研究组教学 研究组采用情景模拟教学模式进行授课,教师按照妇产科住培细则的要求,结合丰富的临床及教学经验,编写流产、异位妊娠、正常分娩、前置胎盘的典型教学案例。每个案例设计 4 学时课程,共 16 个学时,分 3 个阶段按照病史采集(初阶)、体格检查(初阶)、技能操作(中阶)和临床思维能力(高阶)四个方向进行培训,具体培训内容如下。流产包括病史采集、妇科检查、清宫术、流产的诊疗流程;异位妊娠包括病史采集、腹部体格检查、阴道后穹窿穿刺术、腹痛的鉴别诊断;正常分娩包括病史采集、阴道检查、接产、异常分娩的处理;前置胎盘包括病史采集、产前检查、腹部手术的消毒铺巾、产前出血的鉴别诊断。

具体教学过程包括①开篇:由教师担任中控角色,介绍背景及人员安排,学员按照各自所担任的角色进行情景再现,中控合理推进,完成疾病的诊疗过程。教师及学员观察参与学员的模拟诊治过程,记录过程中存在的问题。②理论复盘:由教师或者学员回顾此次学习的理论知识,强理解、记忆。教师组织参与情景的学员讨论,再由学员进行自由

点评、互评,最后由教师进行总结,纠正诊疗过程中的错误,解答各种问题,梳理疾病诊疗思路,传授临床诊治和医患沟通的技巧。

1.4 教学效果评价

1.4.1 评价 研究组在课程中通过同伴互助评价、教师评价和自我评价完成过程性评价。研究组教师对于病史采集、体格检查、技能操作和临床思维能力设计不同的评分量表,情景模拟结束后由参演和观摩的学员进行评分。在复盘过程中教师根据评分量表完成对参演学员的评价。对照组在技能培训过程中通过同伴互助、自我评价和教师反馈 3 个方面完成评价。

课程结束后,通过问卷星设计课程满意度调查表微信发放给学员进行课程满意度的问卷调查。发放问卷 60 份,学员填写问卷后提交,60 份问卷均有效回收。统计各项目选择人数和比例。

1.4.2 总结性评价 课程结束后即对学员进行理论和技能考核,并进行教学满意度调查。理论考以线下考试的形式进行,技能考核以 OSCE 的形式进行。成绩包括理论考试和实践技能考试成绩(满分各 100 分)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学员一般情况比较 两组学员在年龄、性别及妇产科入科理论考试成绩上差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组学员考试成绩比较 结果显示,研究组的理论和技能考试成绩均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组学员一般情况分析

组别	<i>n</i>	年龄/岁	女性[<i>n</i> (%)]	入科成绩/分
对照组	28	23.62±2.15	20(71.43)	80.56±4.28
研究组	32	24.05±1.63	22(68.75)	81.05±5.16
t/χ^2		0.879	0.051	0.397
<i>P</i>		0.383	0.821	0.693

表 2 两组学员课程成绩比较

组别	<i>n</i>	理论成绩/分	技能成绩/分
对照组	28	85.62±4.15	83.26±3.88
研究组	32	92.75±5.23	94.15±4.62
<i>t</i>		5.791	9.806
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 两组学员课程满意度调查结果比较 结果显示,研究组除理解理论知识外,其他各方面满意度均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组学员对课程满意度情况比较[$n(\%)$]

调查项目	研究组 ($n=32$)	对照组 ($n=28$)	χ^2	P
对课程感兴趣	31(96.9)	20(71.4)	5.720	0.017
认为课堂气氛活跃	31(96.9)	19(67.9)	7.085	0.008
对教学形式满意	30(93.8)	18(64.3)	8.103	0.004
理解理论知识	28(87.5)	19(67.9)	3.395	0.065
掌握技能操作	29(90.6)	18(64.3)	6.104	0.013
提高临床思维能力	28(87.5)	15(53.6)	8.466	0.004
提高分析及解决问题的能力	28(87.5)	14(50.0)	10.000	0.002
提高医患沟通能力	27(84.4)	17(60.7)	4.275	0.039
提高团队协作能力	28(87.5)	16(57.1)	7.037	0.008

3 讨论

情景模拟教学由于参与学员的人数限制,适合小班教学,故适合在住培学员中开展,通过设定病例情景,学员扮演相应角色模拟诊治过程,达到对学员临床思维和应用能力、医患沟通能力及团队协作能力的培养。该教学方法可操作性及重复性强,无潜在的医患纠纷,更加符合医学伦理,目前在国内外各个专业已广泛开展^[5-7]。

本课题组前期尝试采用情景模拟教学联合教师标准化病人开展临床实践培训,取得了很好的教学效果^[8]。本研究选取的4个临床案例均为妇产科常见病,教学内容科学,贴近临床,学员参与度高,在保证教学质量的基础上开发了学员的主观能动性。教学内容的设计从最基础的病史采集、体格检查到有一定难度的技能操作,再过渡到疾病的诊疗思维,由易到难,是一个进阶过程,增加学员的岗位胜任力。在生动有趣的教学过程中学员沟通、协作和解决问题的能力都得到了锻炼。教学效果评价显示研究组学员的考试成绩均高于对照组,课程满意度问卷调查结果显示除理论知识理解两组差异无统计学意义,其他各方面研究组学员的满意度均高于对照组。这与国外多项研究的结论是一致的^[9-12]。

在教学评价方面,研究组的设计优于对照组,教学过程结尾的复盘过程是整个教学活动的点睛之笔,在复盘过程中学员需要对自己及队友在情景中的行为进行点评,进行自我反思和总结。在扮演患者及患者家属的过程中,学员能站在对方的角度思考问题,更有利于今后的医患沟通。本研究在总结

性评价基础上增加了过程性评价,在课程中通过同伴互评、学员自我评价和教师评价让学员更加重视学习的过程,增加学员的参与度,培养他们主动分析问题、解决问题的能力。教师也从学员的评价中发现课程设计的不足之处,不断优化课程。

综上所述,在妇产科住培学员中采用情景模拟教学法,将理论课堂与临床实践衔接起来,培养妇产科学员专科问诊、病例分析、疾病诊治能力,取得了良好的教学效果,符合新时期教学改革的思路和要求,值得推广应用。

【参考文献】

- [1] 贾方,李旻,孙茹蓉,等.情景模拟教学在内科住院医师规范化培训中的应用[J].中国继续医学教育,2019,11(31):77-79.
- [2] 夏阳,白冲,胡珍丽,等.情景模拟教学查房在呼吸科不同层次医师规范化培训中的应用[J].现代医药卫生,2019,35(24):3872-3873.
- [3] 李亮亮,王雯雯,姜红,等.模拟情景在NICU新生儿复苏培训中的应用探讨[J].中国继续医学教育,2019,11(32):82-84.
- [4] 张秀峰,马礼兵,邓宏军,等.基于情景模拟教学在临床技能教学中的应用[J].医学教育研究与实践,2019,27(6):1079-1082.
- [5] BINSTADT ES,DAHMS RA,CARLSON AJ,et al. When the learner is the expert: a simulation-based curriculum for emergency medicine faculty[J]. West J Emerg Med,2019,21(1):141-144.
- [6] EUNSOOK K. Effect of simulation-based emergency cardiac arrest education on nursing students' self-efficacy and critical thinking skills: roleplay versus lecture [J]. Nurse Educ Today,2018,61:258-263.
- [7] 张晓宇,洪攀,卢妙,等.情景模拟教学法在急性冠脉综合征全科规培医师临床带教中的应用[J].教育教学论坛,2019(47):189-190.
- [8] 凌利,施素华,马少平.情景模拟+教师标准化病人在医师培训中的应用[J].继续医学教育,2020(34):18-20.
- [9] 周坤燕,林小娟,王晓丽,等.情景模拟教学法在妇产科本科教学中的应用[J].医学教育研究与实践,2019,27(6):1091-1094.
- [10] 张娴,吴洁,尚晓丽,等.情景模拟结合Mini-CEX在儿科医患沟通教学路径管理中的应用[J].中国毕业后医学教育,2019,3(6):521-524.
- [11] GRÜNEWALD M,KLEIN E,HAPFELMEIER A,et al. Improving physicians' surgical ward round competence through simulation-based training[J]. Patient Education and Counseling,2020,103(5):971-977.
- [12] LITKE-WAGER C,DELANEY H,MU T,et al. Impact of task-oriented role assignment on neonatal resuscitation performance: a simulation-based randomized controlled trial [J]. Am J Perinatol,2021,38:914-921.

Seminar 联合 SPOC 教学法在《卫生统计学》实践教学中的应用

常微微¹, 方正美¹, 朱丽君¹, 朱玉², 常婉玉³, 王安世¹, 陈燕¹, 金岳龙¹

(1. 皖南医学院 公共卫生学院, 安徽 芜湖 241002; 2 安徽医科大学 公共卫生学院, 安徽 合肥 230032; 3. 皖南医学院 医学信息学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨 Seminar 联合小规模限制性在线课程(SPOC)教学法在《卫生统计学》实践教学中的应用效果。**方法:**整群选取皖南医学院 2018 级 1~4 班 93 名预防医学专业本科生为研究对象,《卫生统计学》实践教学 46 名学生采用 Seminar 联合 SPOC 教学法(研究组), 47 名学生采用传统教学法(对照组)。通过闭卷式理论考核和满意度等方式评价教学效果。**结果:**研究组学生对其实践课的教学安排满意度(95.65%)高于对照组学生(80.85%)($P<0.05$);研究组学生在主观题、统计应用能力分析题和总成绩得分上均高于对照组学生($P<0.05$);研究组学生报告其科研思维和统计综合应用能力的受益程度均优于对照组学生($P<0.05$)。**结论:**Seminar 联合 SPOC 教学法在《卫生统计学》实践教学中的应用具有良好的教学优势与效果,值得在预防医学本科专业实践中进一步推广。

【关键词】Seminar 教学法;小规模限制性在线课程教学法;实践教学

【中图分类号】G 642.4;R 4;R 195.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.025

Application of seminar plus SPOC in practical teaching of Health Statistics for undergraduates majoring in preventive medicine

CHANG Weiwei, FANG Zhengmei, ZHU Lijun, ZHU Yu, CHANG Wanyu, WANG Anshi, CHEN Yan, JIN Yuelong

School of Public Health, Wannan Medical College, 241002 Wuhu, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of combined seminar with Small Private Online Course(SPOC) in the practical teaching of Health Statistics. **Methods:** By cluster sampling, 93 undergraduates majoring in preventive medicine were included from class 1-4, enrolled in 2018 in Wannan Medical College, and divided into observational group($n=47$) and control group($n=46$). Students in the observational group were taught with seminar plus SPOC, and those in the control group were given conventional instruction. Then the teaching effect was evaluated through closed-book examination on the command of curriculum theory and students' satisfaction with the teaching. **Results:** The students in the observational group were much more satisfied with the teaching arrangement of their practical courses than those in the control group(95.65% vs. 80.85%, $P<0.05$). The total score was significantly higher in observational group than in control group concerning the scoring on subjective questions and analytic questions for assessing the performance in application of statistics($P<0.05$), and the reported benefit in scientific research thinking and comprehensive ability in application of the statistics was significantly higher in observational group than in control group as well($P<0.05$). **Conclusion:** Seminar plus SPOC teaching method in practical instruction of Health Statistics can be obvious advantages and effects, and is worthy of wider application in undergraduates of preventive medicine.

【Key words】 Seminar; small private online course; practical teaching

随着公共卫生服务模式的转变,社会对公共卫生人才的知识结构、技术水平和解决实际问题能力的要求越来越高^[1]。《卫生统计学》既是国内外公认的预防医学与公共卫生领域的主流课程,也是培养高素质、高层次、应用型公共卫生服务人才的必备

技能。卫生统计学是应用数理统计学的原理与方法研究居民健康状况以及卫生服务领域中数据的收集、整理和分析的一门科学,其教学目的主要在于培养学生的逻辑思维和分析解决问题的能力,为公共卫生/临床实践和科研工作奠定基础^[2-3]。《卫生统

基金项目:皖南医学院校级质量工程项目(2020jyxm18);安徽省高等学校省级质量工程项目(2020jyxm2086,2020xsxkc462);一流本科课程《卫生统计学》(教务处[2019]90)

收稿日期:2021-02-03

作者简介:常微微(1986-),女,副教授,(电话)15375539736,(电子信箱)xiaowei8601@163.com;

方正美(1988-),女,助理实验师,(电话)13965924121,(电子信箱)13965924121@163.com,共同第一作者;

金岳龙,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)94017416@qq.com,通信作者。

计学》课程理论性强、概念抽象、公式多而复杂,目前学生普遍认为难学、难理解、甚至不能做到学以致用^[4]。

Seminar 教学是一种以讨论为基础,注重学生与上课教师互动的教学模式,能充分调动学生的主观能动性,培养学生的发散思维与创新思维,能培养学生的合作与探究意识,提高学生自主学习、分析问题和解决问题的能力,在医学多个学科应用中均具有显著效果^[5-7]。小规模限制性在线课程(small private online course, SPOC)教学法是运用信息技术实现高效教学的现实途径,对推进医学类卫生统计学实验教学改革具有一定理论与实践意义^[8-9]。本研究探讨 Seminar 联合 SPOC 教学法在《卫生统计学》实践教学中的应用,并从不同层面评价其教学效果。

1 对象和方法

1.1 研究对象 研究对象为皖南医学院 2018 级 1~4 班预防医学专业本科生,所有学生均知情本次调查的目的和意义并自愿填写。授课教材为《卫生统计学》(第八版,人民卫生出版社,李晓松主编),共 108 学时(理论 72,实践 36)。主要教学内容有统计基本概念、定量数据分布描述、数据关联、基本概率理论、假设检验、方差分析等内容。

1.2 方法 根据教研室会议讨论由同一名专业教师参与授课,采用随机分组的方法,其中 1~2 班为研究组,3~4 班为对照组。两组学生授课时数、内容均保持一致。

1.2.1 教学方法 两组均采用共同的理论教学模式进行授课(PPT+板书)。研究组实践教学(Seminar 联合 SPOC 教学法)过程为①课前准备:教师课前在线提前布置习题(雨课堂),并预留启发式问题,要求学生以小组为单位查阅文献资料、开展自主讨论,教师提前收集学生的问题,并汇总疑难问题;②课中讲解与讨论:每组选出一位主讲学生汇报其整理的文件资料 and 问题的解题思路等;围绕小组讨论主题,全班同学开展交流,可以提问、给出意见,也可以对报告的内容进行解释、补充甚至反驳,同时教师对有争议的问题进行适当讲授;③课后总结:教师评价学生讨论情况,归纳总结本节课的重难点知识,并课后发布作业及学科前沿进行知识拓展。对照组实践教学(传统教学法):教师课前布置习题(与研究组相同),课中教师对习题的解题思路进行简单分析,课后教师总结评价学生实践习题的作业。

1.2.2 教学效果评价 两组学生理论和实践课结束之后统一进行闭卷考核及满意度问卷调查,具体

包括:①闭卷式理论考核,考查学生对统计学基础理论知识的理解、掌握与综合运用能力,包括客观题(选择题 30 分)、主观题(名词解释、简答题、填空题和计算题 60 分)和统计应用能力分析题(考核学生统计综合应用能力 10 分);②满意度评价,包括总体满意度、教师授课方法等。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。采用构成比和率进行一般描述性分析,两组满意度比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,两组的理论考试卷面成绩比较采用两组独立样本 t 检验,学生自我报告受益率比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生基本情况比较 共发放问卷 109 份,剔除不合格问卷 16 份,有效问卷 93 份,问卷有效率 85.32%。研究组 46 人,年龄(20.35±0.92)岁,男生 18 人(39.13%);对照组 47 人,年龄(20.49±0.78)岁,男生 25 人(53.19%),两组学生在年龄、男女比例、高考数学成绩和参加科研工作经历上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组学生不同题型成绩比较 研究组学生在主观题、统计应用能力分析题和总成绩得分上均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而两组学生在客观题得分上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组学生满意度评价比较 研究组学生对其实践课的教学安排满意度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而两组学生在理论课时安排、教师教学态度、教学方法、教学水平、授课内容以及整体满意度上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组学生基本情况比较[n(%)]

基本情况	研究组 (n=46)	对照组 (n=47)	χ^2	P
性别			1.849	0.174
男	18(39.13)	25(53.19)		
女	28(60.87)	22(46.81)		
高考数学成绩/分			-	0.451*
<90	3(6.52)	2(4.26)		
90~	34(73.91)	40(85.11)		
120~150	9(19.57)	5(10.63)		
参加科研工作经历			0.640	0.424
是	12(26.09)	9(19.15)		
否	34(73.91)	38(80.51)		

注: * Fisher 确切概率法。

表2 两组学生不同题型成绩比较

题型	研究组 (n=46)	对照组 (n=47)	t	P
客观题	22.67±3.56	21.00±4.55	1.972	0.052
主观题	51.22±6.35	46.11±7.76	3.473	0.001
统计应用能力分析题	7.30±1.80	6.43±2.19	2.109	0.038
总成绩	81.20±9.56	73.53±12.25	3.359	0.001

表3 两组学生满意度比较[n(%)]

满意度	研究组 (n=46)	对照组 (n=47)	χ ²	P
理论课时安排	42(91.30)	43(91.49)	0.000	1.000
实践课安排	44(95.65)	38(80.85)	4.883	0.027
教学态度	45(97.83)	46(97.87)	-	1.000*
授课方法	46(100.00)	44(93.62)	1.334	0.248
授课水平	45(97.83)	45(95.74)	0.000	1.000
授课内容	46(100.00)	44(93.62)	1.334	0.248
教学整体满意度	46(100.00)	45(95.74)	-	0.495*

注: * Fisher 确切概率法, 满意=非常满意+比较满意, 不满意=一般+不满意+非常不满意。

2.4 两组学生自我受益评价比较 研究组学生报告其科研思维和统计综合应用能力的受益程度均优于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 而两组学生报告其对今后的学习和工作和完成科研项目是否有帮助上差异均无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表4 两组学生自我报告受益比较[n(%)]

项目	研究组 (n=46)	对照组 (n=47)	Z	P
对今后的学习和工作			0.203	0.839
帮助很大	22(47.83)	24(51.06)		
有一定帮助	24(52.17)	22(46.81)		
没有帮助	0(0.00)	1(2.13)		
科研思维能力			2.074	0.038
提升很多	18(39.13)	11(23.40)		
有一定提升	28(60.87)	32(68.09)		
没有提升	0(0.00)	4(8.51)		
完成科研项目是否有帮助			1.555	0.120
帮助很大	24(52.18)	18(38.30)		
有一定帮助	21(45.65)	25(53.19)		
没有帮助	1(2.17)	4(8.51)		
统计综合应用能力			2.247	0.025
提升很多	22(47.83)	15(31.91)		
有一定提升	23(50.00)	23(48.94)		
没有提升	1(2.17)	9(19.15)		

3 讨论

卫生统计学是卫生及其相关领域中不可缺少的分析问题和解决问题的的重要方法和工具, 应向多

层次、强实践、应用型人才培养目标转变, 改进教学模式, 培养学生独立自主、数据分析和实践应用能力^[10]; 从而不断完善和全面提升应用型人才的培养质量, 以适应当前公共卫生与预防医学专业应用型人才培养目标的需要。

本研究结果显示, 研究组学生在闭卷考试中主观题、统计应用能力分析题和总成绩得分上均高于对照组。虽然研究组学生在关于理论课时安排、教师教学态度、教学方法、教学水平、授课内容以及整体满意度上与对照组比较差异均无统计学意义, 但其对实践课教学安排满意度高于对照组, 表明 Seminar 联合 SPOC 教学模式在《卫生统计学》实践教学过程中起到了一定的作用。Seminar 联合 SPOC 教学法不但能保证学生对基础理论知识的掌握, 还能充分发挥学生自主学习积极性, 激发其课前、课堂、课后各环节的学习兴趣; 并能以实际数据分析案例进行实战演练, 增强了学生学习的主观能动性, 提高了学生运用知识、分析问题和解决问题的能力^[11]。

本研究发现, 研究组学生报告其科研思维和统计综合应用能力的受益程度优于对照组学生。与传统教学法或其他线上教学模式(如QQ、微信等)相比, Seminar 联合 SPOC 教学模式更注重培养学生语言组织与表达及团队协作能力, 同时激发学生开放性探索、批判性思维能力, 能够有效提高学生独立思考、分析问题及查询利用信息的能力^[12]。而 Seminar 联合 SPOC 教学模式在实际运作过程中也会暴露一些问题。研究组学生对其在《卫生统计学》实践教学中的应用在对今后的学习和工作、完成科研项目是否有帮助上与对照组差异并无统计学意义。可能原因是部分学生自控力弱、自学能力差, 导致收集资料过程中会偏离主题, 以及学生在课堂上汇报和辩论流于形式等, 都有可能影响到 Seminar 联合 SPOC 教学法的教学效果。

综上所述, Seminar 联合 SPOC 教学法在预防医学本科专业《卫生统计学》实践教学中的应用, 能较好地调动预防医学专业学生自主学习的主动性和积极性, 增强学生的科研思维能力、统计综合应用能力和团队协作能力等, 从而提高预防医学专业学生的综合素质和讨论分析、解决实际问题能力。因此, Seminar 联合 SPOC 教学法值得在预防医学本科专业实践教学中进一步推广。

【参考文献】

[1] 李迎丽, 王鹏, 邱景富. 公共卫生硕士研究生培养的探索与实践[J]. 重庆医学, 2016, 45(12): 1719-1721.

- [2] 丁元林,王彤. 卫生统计学[M]. 2版. 北京:科学出版社,2017.
- [3] 郭映花,邢永华,杨惠莲,等.《医学统计学》MOOC 教学改革效果调查分析[J]. 河南预防医学杂志,2018,29(5):332-333,344.
- [4] 郭晓晶,赵艳芳,吴骋,等. 基于翻转课堂的形成性评价在医学统计学教学中的实践与评价[J]. 中国卫生统计,2018,35(4):613-617.
- [5] 陈惠芹,李晓峰,潘莉,等. Seminar 教学法在儿科临床实习教学中的应用[J]. 卫生职业教育,2019,37(20):93-94.
- [6] 祖国平,张三强,王静,等. Seminar 教学法在精神科临床实习中的应用[J]. 教育现代化,2019,6(14):47-49.
- [7] MORGAN R. Using seminars as a teaching method in undergraduate nurse education[J]. Br J Nurs,2019,28(6):374-376.
- [8] ZHANG XM, YU JY, YANG Y, et al. A flipped classroom method based on a small private online course in physiology[J]. Adv Physiol Educ,2019,43(3):345-349.
- [9] VAYSSE C, FIZE AL, DESPAS F, et al. Small private online course in teaching oncology-feedback after 1 year: what lessons [J]? J Cancer Educ,2021,36(1):65-71.
- [10] 王继莲,卡迪尔·阿不都热西提,李明源,等. 应用型人才培养视角下的生物统计学教学改革探索与实践[J]. 生命的化学,2020,40(6):969-972.
- [11] 谢志平,韩云峰,贾月辉,等. 翻转课堂教学模式在医学统计学课程中的应用研究[J]. 中国继续医学教育,2020,12(1):63-64.
- [12] 赵士博,韦雨忻,郑淮远,等. Seminar+TBL 教学模式在医用化学教学改革中的研究[J]. 科技视界,2019(31):40-41,89.

(上接第 588 页)

综上所述,高血压合并高脂血症患者是发生脑卒中高危人群,发生脑卒中的风险高,多项危险因素相互叠加,亟待有针对性地开展降压、降脂、降糖以及生活方式干预,提倡适度的体育锻炼,以降低卒中的发病水平和减少复发风险,从而切实降低患者的疾病负担。

【参考文献】

- [1] 井丽,田园梦,林敏,等. 辽宁省农村地区出血性卒中患病情况及影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2019,27(12):917-921.
- [2] GUAN T, MA J, LI M, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013[J]. Neurology,2017,89(1):53-61.
- [3] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China[J]. Circulation,2017,135(8):759-771.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 2016 年修订版[J]. 中华循环杂志,2016,31(10):927-948.
- [6] KIM AS, CAHILL E, CHENG NT. Global stroke belt: geographic variation in stroke burden worldwide[J]. Stroke,2015,46(12):3564-3570.
- [7] 闫丽,曹焯,汪秋实,等. 高血压患者脑卒中发病影响因素 Cox 回归分析[J]. 中国公共卫生,2016,32(6):748-752.
- [8] BOEHME AK, ESENWA C, ELKIND MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention[J]. Circ Res,2017,120(3):472-495.
- [9] 王萍,韩耀凤,赵天予,等. 中国人群脑卒中发病影响因素 Meta 分析[J]. 现代预防医学,2016,43(16):2893-2896.
- [10] 高观瑞,林晓姝. 老年心血管病患者并发脑卒中的影响因素分析及护理对策[J]. 心血管病防治知识(学术版),2018(12):73-75.
- [11] NAOYUKI T, HISATOMI A, YOSHIKUNI K, et al. Two-year recurrence after first-ever stroke in a general population of 1.4 million Japanese patients—the shiga stroke and heart attack registry study[J]. Circ J,2020,84(6):943-948.
- [12] KVITKINA T, NARRES M, CLAESSEN H, et al. Incidence of stroke in the diabetic compared with the non-diabetic population: a systematic review protocol[J]. Diabetes Metab Res Rev,2020,12(10).
- [13] 张哲林,程焱,杨佳. 蒙古族缺血性脑卒中患者发病危险因素[J]. 中国老年学杂志,2015,35(23):6751-6753.
- [14] 吴艳云,杨扬,田臻. 颈动脉狭窄与急性脑卒中并发脑心综合征的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(5):541-544.
- [15] 孟庆玲. 急性缺血性脑卒中患者血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白水平与颈动脉狭窄的关系[J]. 中国老年学杂志,2017,37(11):2677-2679.
- [16] MILLWOOD IY, WALTERS RG, MEI XW, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China[J]. Lancet,2019,393(10183):1831-1842.
- [17] AGUIAR LT, MARTINS JC, NADEAU S, et al. Efficacy of interventions to improve physical activity levels in individuals with stroke: a systematic review protocol[J]. Bmj Open,2017,7(1):e012479.
- [18] MATSUO R, AGO T, KIYUNA F, et al. Smoking status and functional outcomes after acute ischemic stroke[J]. Stroke,2020,51(3):846-852.

聚焦解决模式对膀胱癌术后患者自我负担、应对方式及生活质量的影响

李云雁¹,高俊平²,双卫兵²

(1.山西医科大学 护理学院,山西 太原 030001;2.山西医科大学第一医院 泌尿外科,山西 太原 030001)

【摘要】目的:评价聚焦解决模式对膀胱灌注患者应对方式、自我感受负担、生活质量的影响。**方法:**将2019年7~12月收治的30例患者设为对照组,实施常规护理,2020年3~8月收治的30例患者设为观察组,实施聚焦解决模式。通过自我感受负担量表(SPBS)、医学应对问卷(MCMQ)、生活质量量表(SF-36)评分,对比干预效果。**结果:**两组患者干预前SPBS、MCMQ、SF-36评分差异均无统计学意义($P>0.05$);干预后观察组SPBS、MCMQ及SF-36评分均优于对照组($P<0.05$)。**结论:**聚焦解决模式促使患者面对疾病时应对方式积极化,减轻自我感受负担,提高生活质量。

【关键词】聚焦解决模式;膀胱癌;自我感受负担;应对方式;生活质量

【中图分类号】R 473.73 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.026

Effect of solution focused approach on self-burden, coping style and quality of life in bladder cancer patients after surgery

LI Yunyan, GAO Junping, SHUANG Weibing

School of Nursing, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the effects of focused solution approach on coping style, self-perceived burden and quality of life in patients undergone bladder perfusion. **Methods:** Thirty patients of bladder cancer treated in our hospital between July and December of 2019 were included in control group, and another 30 admitted to our hospital between March and August 2020 were included in observational group. Patients in the control group received simple conventional nursing, and those in the observational group were nursed by focused solution approach. All patients underwent evaluation using Self-perceived Burden Scale (SPBS), Medical Coping Modes Questionnaire (MCMQ) and Quality of Life Scale (SF-36) for comparing the nursing results. **Results:** There were no significant differences in scores on SPBS, MCMQ and SF-36 between the two groups before intervention ($P>0.05$), yet the scores on SPBS, MCMQ and SF-36 were better in the observational group than in the control group after intervention ($P<0.05$). **Conclusion:** Focused solution mode can enable the patients to actively cope with diseases, reduce self-perceived burden, and improve the quality of life.

【Key words】 solution focused approach; bladder cancer; self-perceived burden; coping style; quality of life

膀胱癌是泌尿系统最常见恶性肿瘤,非浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)占膀胱癌发病和流行病例的75%^[1]。经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)联合术后化疗是一种安全、预防复发的治疗方案,直接作用于术后残留癌细胞及病灶,防止疾病恶化^[2]。膀胱癌患者术后化疗期长、未知副作用、疗效及经济负担,影响其身心健康。聚焦解决模式^[3]是一种旨在充分激发和调动患者积极性的心理干预模式,其特点是聚焦解决当前问题,展望未

来,激发患者积极行为,提升面对疾病应激能力。目前,对膀胱灌注患者的研究集中于依从性和负性情绪,而忽略患者面对疾病内化的应对与自我负担。本研究将探讨聚焦解决模式对术后化疗患者的干预效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用方便抽样法,选取2019年7月~2020年8月收治于山西医科大学第一医院泌尿外科首次行TURBT术后化疗患者为研究对象。

基金项目:山西省新型产业领军人才项目(晋人社厅函[2020]587号)

收稿日期:2021-01-06

作者简介:李云雁(1994-),女,护师,2018级在读硕士研究生,(电话)15735161634,(电子信箱)1565875961@qq.com;

高俊平,女,副主任护师,(电子信箱)sxtygjp@126.com,通信作者。

纳入标准:①经病理诊断为 NMIBC;②无精神障碍,能沟通配合填写问卷;③同意调查,签署知情同意书。排除标准:①合并其他类型恶性肿瘤患者;②心、肝、肾等重要器官异常患者。按入院顺序,将2019年7~12月收治的32例患者设为对照组,2020年3~8月收治的31例设为观察组。干预期间,对照组有1例病情变化,1例退出;观察组1例退出,最终每组30例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	对照组($n=30$)	观察组($n=30$)	t/χ^2	P
年龄/岁	55.52±5.57	55.73±5.66	0.151	0.880
性别				
男	23	21	0.341	0.559
女	7	9		
文化程度				
初中及以下	12	10	-	0.759*
高中或中专	14	17		
专科及以上	4	3		
职业				
退休	11	8	0.764	0.683
待业	7	9		
在岗	12	13		
婚姻				
已婚	28	29	0.000	1.000
未婚/离异/丧偶	2	1		
付费方式				
省市医保	20	17	-	0.724*
新农合	8	10		
自费	2	3		
月收入/元				
<1 000	7	7	0.511	0.774
1 000~3 000	19	17		
>3 000	4	6		

注: * Fisher 确切概率法。

1.2 方法

1.2.1 组建团队 成立小组,成员共6人,1名负责人对5名成员进行培训,每天培训时间约1h,为期1周。以幻灯片形式介绍模式、沟通技巧等。通过现场情景模拟互动,充分理解内容,培训结束后组织考核。

1.2.2 干预方法 对照组:常规护理,包括灌注前、灌注中及灌注后注意事项。观察组:聚焦解决模式。观察组患者从入院第1天开始,住院期间每周2次,出院后化疗时进行,第1个月每两周1次,之后1个月1次,连续3个月,每次20~30min。①问题描述。鼓励患者描述对疾病认知及困扰,个性化讲解

疾病。引导患者突破心理防线,了解为问题解决有何作为及效果如何?挖掘其潜在资源。例如:心存负担时主要在哪些方面?是否消极化?②构建目标。根据患者治疗期望、需求,共同探讨目标制定。对问题解决作假设,将其作为驱动力。例如:假设自我负担缓解会有何不同?下一步想达到何种状态?③探查例外。目标确定后,探查患者以往类似问题处理方式,发现“例外”,意识问题可解决性。例如:回想自我负担较大时如何解决?亲友是否关注、理解支持?④给予反馈。反馈情况,给予鼓励,重拾信心和希望。例如:频繁治疗和未知结果给您造成诸多困扰,但短期了解疾病着实不易,继续坚持定能克服。如效果不佳分析原因,共同探索对策。⑤评价进步。对取得进步给予肯定,明确处于哪个阶段。如果用0~10代表预期效果,认为自己处于多少?同时制定下一步目标,目标扩大化。

1.3 评价指标

1.3.1 医学应对问卷(medical coping modes questionnaire, MCMQ) 由 Feifel 编制^[4],专门调查患者面对疾病应对倾向性选择。中文版^[5]适用于国内临床患者应对方式研究,包括面对、回避和屈服。得分较高者,为患者倾向应对方式。

1.3.2 自我感觉负担量表(self-perceived burden scale, SPBS) 由 Cousineau 等编制^[6],包括经济、身体、情感负担,用于患者自我内外感觉负担测量。分值越高,说明负担越重。

1.3.3 生活质量量表(the 36-item short form health survey, SF-36) 是美国研发的普适性评价量表,提供更直观、综合的结果^[7]。中文版由李鲁等^[8]研制,信效度较好。评分越高,生活质量越好。

1.4 统计方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据录入与分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较两独立样本 t 检验,组内比较配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者 MCMQ 评分比较 两组患者干预前各维度得分差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组干预前后各维度得分差异均无统计学意义($P>0.05$),而观察组面对得分高于干预前,回避、屈服得分低于干预前,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组各维度干预效果均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者MCMQ评分

项目	组别	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
面对	观察组	19.05±1.91	24.25±2.88	5.20±3.55	8.008	0.000
	对照组	18.93±2.81	19.44±3.31	0.51±4.90	0.565	0.577
	t	0.197		4.245		
	P	0.844		0.000		
回避	观察组	14.89±2.27	11.72±2.64	-3.17±3.46	5.019	0.000
	对照组	14.44±3.75	14.80±3.30	0.37±4.18	0.478	0.636
	t	0.564		-3.567		
	P	0.575		0.001		
屈服	观察组	13.15±3.70	9.31±2.21	-3.84±3.90	5.396	0.000
	对照组	12.13±3.31	11.60±3.82	-0.46±4.87	0.519	0.608
	t	1.121		-2.968		
	P	0.267		0.004		

2.2 两组患者SPBS评分比较 两组干预前SPBS得分差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组干预前后SPBS得分差异无统计学意义($P>0.05$)，而观察组SPBS得分低于干预前，差异有统计学意义($P<$

0.05)；且观察组干预效果优于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者SPBS评分

组别	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
观察组	49.54±0.50	47.30±1.97	-2.24±1.97	6.242	0.000
对照组	49.65±0.62	49.70±0.73	0.06±0.87	0.363	0.719
t	-0.714		5.852		
P	0.478		0.000		

2.3 两组患者生活质量比较 两组干预前SF-36各维度得分差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组干预前后SF-36各维度得分差异无统计学意义($P>0.05$)，而观察组SF-36各维度得分均高于干预前，差异有统计学意义($P<0.05$)；且观察组各维度干预效果优于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者生活质量评分

项目	组别	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
生理功能	观察组	36.26±2.77	42.97±2.87	6.70±3.59	10.215	0.000
	对照组	35.17±2.34	35.27±1.95	0.23±3.98	0.196	0.846
	t	1.664		6.606		
	P	0.101		0.000		
躯体疼痛	观察组	62.27±3.53	70.77±3.65	8.50±4.77	9.763	0.000
	对照组	62.20±2.91	63.40±3.64	0.13±3.68	1.337	0.192
	t	0.080		7.605		
	P	0.937		0.000		
总体健康	观察组	54.30±3.20	63.90±3.09	9.60±4.84	10.865	0.000
	对照组	53.90±2.76	53.03±2.58	0.43±3.06	1.312	0.200
	t	0.519		8.770		
	P	0.606		0.000		
活力	观察组	52.97±1.45	62.70±2.98	9.73±3.13	17.040	0.000
	对照组	52.57±2.05	53.00±1.80	-0.87±3.62	0.776	0.444
	t	0.874		12.139		
	P	0.386		0.000		
社会功能	观察组	45.10±2.09	58.90±4.18	13.80±4.80	15.763	0.000
	对照组	45.03±2.37	45.17±2.61	1.20±4.92	0.198	0.844
	t	0.116		10.050		
	P	0.908		0.000		
精神健康	观察组	44.70±2.04	65.70±1.60	21.00±2.48	46.427	0.000
	对照组	44.03±2.98	44.27±2.43	0.10±2.80	0.321	0.750
	t	1.012		30.644		
	P	0.316		0.000		

3 讨论

3.1 聚焦解决模式优势 聚焦解决模式是基于积极心理学发展的一种干预模式，旨在尊重、挖掘个体

资源和内在潜能，调动主观能动性和积极性^[9]。传统心理模式着重问题发现，沉浸过去；而该模式聚焦问题解决，从问题中寻找方法，从过去面向未来。目

前,此模式已应用于各类疾病,如癌症、传染病等,效果较好^[10-11]。

3.2 降低患者自我感觉负担水平 自我感觉负担为因自身疾病和照顾需求对他人产生影响时的移情性困扰,对他人的愧疚感、责任感。应激状态下患者依赖感增强,内心脆弱,治疗积极性弱。多数癌症患者有负担困扰,易加重患者病情^[12]。膀胱癌术后患者负担处于严重状态^[13],长期负担重易转为负性情绪。近年来,研究热点从患者客观负担转为自我主观负担。本研究干预后,观察组自我负担水平低于对照组($P < 0.05$),表明聚焦解决模式可降低患者自我负担感受,这与梁启放等^[14]研究结果一致。原因可能为此模式引发患者积极自我反思及治疗性表达,跳出自我设定意识范围,脱离局限思维,重塑自我。

3.3 优化患者应对方式选择 应对方式是面对疾病诊断与治疗压力的自我倾向选择。聚焦解决旨在当下问题解决,引导患者利益发现,选择正向应对。而应对方式与利益发现有间接关联,面对与更多利益发现相关,而回避和屈服相反^[15]。本研究显示,患者应对选择更倾向积极化,消极应对减少($P < 0.05$)。选择方式倾向变化,提示聚焦解决模式有效性,优化疾病应激应对。同时负性情绪与消极应对呈正相关,与积极应对呈负相关^[16]。潘丽雅等^[17]研究表明,聚焦解决模式有利于乳腺癌患者应对方式积极化。

3.4 提高患者生活质量 应对方式直接影响生活质量,两者呈正相关,而处理应激方式比应激本身对生活质量更具影响力^[18]。自我感受负担直接预测生活质量,两者呈负相关^[19]。因此,改善患者应对方式和自我负担,有利于生活质量提高。本研究观察组评分均高于对照组,提示聚焦解决模式改善了患者生活质量。改善患者自我感受负担、应对方式,转变思维,摆脱过去,面向未来,将积极状态融入治疗和生活,提升精神状态。而良好精神状态有助于病人生活质量改善^[20]。

综上所述,对膀胱癌术后膀胱灌注患者实施聚焦解决模式,可有效改善患者应对方式,减轻自我感受负担,提升生活质量。该模式已应用于各类患者心理护理,实施性强、接受度高、成本低、效果显著。

【参考文献】

[1] TAN WS, RODNEY S, LAMB B, *et al.* Management of non-muscle invasive bladder cancer: a comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia[J]. *Cancer Treat Rev*,

2016, 47:22-31.

- [2] KAMAT AM, BAGCIOGLU M, HURI E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016[J]? *Turk J Urol*, 2017, 43(1):9-13.
- [3] 张雪雪,王娟娟,王林林,等. 聚焦解决模式对肝源性腹泻患者负性情绪及胃肠道症状的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2019(30):3927-3931.
- [4] FEIFEI H, STRACK S, NAGY VT. Coping strategies and associated features of medically ill patients[J]. *Psychosom Med*, 1987, 49(6):616-625.
- [5] 沈晓红,姜乾金. 医学应对方式问卷中文版 701 例测试报告[J]. *中国行为医学科学*, 2000, 9(1):22-24.
- [6] COUSINEAU N, MCDOWELL I, HOTZ S, *et al.* Measuring chronic patients' feelings of being a burden to their caregivers: development and preliminary validation of a scale[J]. *Medical Care*, 2003, 41(1):110-118.
- [7] 李俊,刘朝杰,李宁秀,等. 生活质量评价量表 SF-36 中国量化标准研究[J]. *华西医科大学学报*, 2001, 32(1):36-38, 47.
- [8] 李鲁,王红妹,沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. *中华预防医学杂志*, 2004, 36(2):38-42.
- [9] FRANKLIN C, HAI AH. Solution-focused brief therapy for substance use: a review of the literature[J]. *Health Soc Work*. 2021, 46(2):103-114.
- [10] 高娜,张丽丽. 聚焦解决模式对宫颈癌患者心理状态及自我护理能力的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(3):348-351.
- [11] 陈伟梅,李丽仙,程林,等. 聚焦解决模式在艾滋病患者心理干预中的应用效果评价[J]. *实用预防医学*, 2019, 26(9):1091-1093.
- [12] 张彦,田利,李惠玲,等. 肿瘤患者癌因性疲乏影响因素的研究进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2017, 23(13):1821-1824.
- [13] 杨彩平,杨铁军,于倩倩. 膀胱癌术后存活 5 年以上患者自我感受负担与癌因性疲乏的相关性分析[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(20):2437-2440.
- [14] 梁启放,周尚成,刘步平,等. 心理干预对癌症患者自我感受负担的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2021, 29(4):513-518.
- [15] LIU Z, ZHANG L, CAO Y, *et al.* The relationship between coping styles and benefit finding of Chinese cancer patients: the mediating role of distress[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2018, 34:15-20.
- [16] 陈志玲,江锦芳,曾珊,等. 聚焦解决模式对癌症化疗患者负性情绪和应对方式的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(14):167-169.
- [17] 潘丽雅,孙杰英. 聚焦解决模式对乳腺癌术后化疗患者负性情绪及自我效能的影响研究[J]. *护士进修杂志*, 2018, 33(21):1983-1986.
- [18] BURNOS A, BARGIEL-MATUSIEWICZ KM. Quality of life and PTSD symptoms, and temperament and coping with stress[J]. *Front Psychol*, 2018, 9:2072.
- [19] 赵艳琴. 宫颈癌放疗患者生活质量及影响因素的研究[D]. 太原:山西医科大学, 2020.
- [20] 周新英,周文琴,曹波,等. 自我角色认同护理对女性精神分裂症患者精神状态、社交技能及生活质量的影响[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(25):70-73.

血透机自带肝素泵在静脉泵注蔗糖铁中的应用

廖茂蕾¹,许燕²,刘俊²,吴平²,陶明芬²,周志庆³

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1.肾脏内科;2.血液净化中心;3.护理部,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察血透机自带肝素泵在维持性血液透析患者静脉泵注蔗糖铁中的效果。**方法:**通过20例维持性血液透析患者的自身对照,分为推注法和泵注法使用蔗糖铁各200例次;观察两种方法的操作时间、患者的不良反应、操作的不良事件发生率,患者泵注蔗糖铁前后血红蛋白的数值。**结果:**泵注法的操作耗时 $[(1.27\pm 0.04)\text{min}]$ 短于推注法耗时 $[(6.23\pm 0.04)\text{min}]$, $P<0.01$ 。泵注法患者发生不良反应次数低于推注法($P<0.01$),而两种方法不良事件发生次数差异无统计学意义($P>0.05$)。患者经蔗糖铁泵注治疗后,血红蛋白由泵注前 $(102.90\pm 11.30)\text{g/L}$ 上升至泵注后 $(111.00\pm 9.43)\text{g/L}$, $P<0.05$ 。**结论:**利用血透机自带肝素泵静脉泵注蔗糖铁,减少护士操作时间,减轻患者不良反应,不影响患者疗效,安全有效。

【关键词】蔗糖铁;肝素泵;维持性血液透析

【中图分类号】R 473.55 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.027

Application of auto-heparin pump to venous infusion of iron sucrose in patients undergoing maintenance hemodialysis

LIAO Maolei, XU Yan, LIU Jun, WU Ping, TAO Mingfen, ZHOU Zhiqing

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

【Abstract】Objective: To observe the effect of auto-heparin pump equipped with the hemodialysis machine in intravenous infusion of iron sucrose in patients undergoing maintenance hemodialysis. **Methods:** Twenty patients undergoing maintenance hemodialysis were included, and received 200 times of intravenous injection or infusion, respectively, based on patient's self-control. Then the two methods were observed concerning the operation time, adverse reactions, incidence from operation and hemoglobin value of the patients before and after administration of iron sucrose. **Results:** The operation time was significantly shorter by pump infusion than by bolus injection $[(1.27\pm 0.04)\text{min}$ vs. $(6.23\pm 0.04)\text{min}$, $P<0.01$]. The incidence of adverse reactions was lower in pump infusion than in bolus injection ($P<0.01$), yet the frequencies of adverse events remained insignificant between the two methods ($P>0.05$). Hemoglobin level was increased from $(102.90\pm 11.30)\text{g/L}$ before use of iron sucrose to $(111.00\pm 9.43)\text{g/L}$ after pump infusion of iron sucrose ($P<0.05$). **Conclusion:** Auto-heparin pumping device built in the hemodialysis machine for infusion of iron sucrose can reduce the operating time of nurses and bring down the adverse reactions in patients without affecting the curative effect, and this method is safe and effective.

【Key words】 iron sucrose; heparin pump; maintenance hemodialysis

肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)患者的重要并发症之一^[1]。临床上有50%以上患者使用了重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rHuEPO)仍达不到血红蛋白(hemoglobin, Hb)目标值,其主要原因之一是机体铁缺乏^[2]。2019年版静脉铁剂应用中国专家共识指出,由于CKD患者口服铁吸收障碍、钙盐和抗酸剂的使用、失血、红细胞生成刺激剂的协同作用,以及透析患者频繁于医院就诊且已建立了静脉

通路,因此静脉补铁是透析和非透析CKD贫血患者的标准治疗^[3]。改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)指南建议,维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者优先选择静脉途径补铁^[4]。血液透析时使用静脉铁剂疗效确切,患者依从性高^[5]。但是目前透析中使用铁剂的方法各异。经血泵前动脉侧管静脉点滴蔗糖铁,血透机空气报警、透析器凝血的发生率高。使用微量泵补铁,虽能控制速度但增加了

基金项目:安徽高校人文社会科学基金项目(SK2019A0212, SK2019A0220)

收稿日期:2021-01-05

作者简介:廖茂蕾(1979-),女,主管护师,(电话)13866381678,(电子信箱)2569942830@qq.com;

陶明芬,女,副主任护师,(电子信箱)947740079@qq.com,通信作者。

护理人员工作量,且需要较多微量泵,增加成本。推注 100 mg 蔗糖铁原液说明书要求不少于 5 min,每分钟不得>1 mL,这需要护士准确控制推注速度及时间,推注法操作精准度差,不良反应高。因此,笔者在临床中利用血透机自带肝素泵进行静脉补铁治疗,取得了良好的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月~2020 年 1 月在弋矶山医院血液净化中心行规律 MHD 的患者 22 例,每位患者推注蔗糖铁 10 次后泵注蔗糖铁 10 次。病例入选标准:①MHD 时间>3 个月,病情稳定持续 4 周,透析频率为每周 2~3 次;②Hb 为 60~130 g/L 或红细胞压积(hematocrit, Hct)为 0.18%~0.36%,血清铁蛋白(serum ferritin, SF)<300 μg/L 或转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)<30%;③遵医嘱使用蔗糖铁,两周至少 100 mg;④患者知情同意。排除标准:①存在其他原因引起的贫血;②1 个月内有输血记录。剔除标准:①患者出现病情变化;②患者主动退出。患者及家属签署研究同意书,本研究经医院伦理委员会审批通过。采用患者自身前后对照的方法,选取 22 例患者纳入研究,其中 2 例因突发脑出血死亡退出,20 例患者完成研究,男 10 例,女 10 例,平均年龄(53.05±11.80)岁,中位透龄 49.5(39.25~75)月,血红蛋白(102.90±11.30)g/L。

1.2 方法

1.2.1 仪器与设备 德国 Fresenius 4008S 透析机,所用注射器为山东威高一次性使用注射器 20 mL。

1.2.2 药物及规格 蔗糖铁注射液为南京恒生公司生产,规格为 100 mg/5 mL。

1.2.3 用药方式

1.2.3.1 推注法 用 20 mL 注射器抽吸 15 mL 生理盐水,再抽吸蔗糖铁注射液 5 mL,形成 20 mL 的蔗糖铁稀释溶液,于血液透析结束前 30~60 min,从静脉壶侧枝缓慢推注,时间不少于 5 min。

1.2.3.2 泵注法 用与透析机相配套的 20 mL 注射器抽吸蔗糖铁注射液 5 mL,注射器内余空气约 1 mL,于血液透析结束前 30~60 min,安装于机器肝素泵上,设置泵注速度为 10 mL/h,定时 30 min,核对无误后打开肝素管路夹子,打开机器肝素泵开关,30 min 后蔗糖铁泵注完毕,肝素泵自动关闭。

1.3 观察指标 观察 20 例患者泵注蔗糖铁和推注蔗糖铁护士操作耗时情况、药物不良反应发生率及操作不良事件发生率;规律推注蔗糖铁的患者经 10 次蔗糖铁泵注后,血红蛋白指标波动情况。

1.4 质量控制 推注法和泵注法所有操作都制定标准的操作规程,由经过严格培训且具有 3 年以上血液透析工作经验的护士完成,共 5 名护士,研究负责人负责培训和监督。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 进行数据统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料采用 $n(\%)$ 表示。计量资料组间比较采用 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 两种方法操作耗时比较 泵注法的操作耗时 [(1.27±0.04) min] 短于推注法 [(6.23±0.04) min],差异有统计学意义($t=369.087, P < 0.01$)。

2.2 两种方法患者发生不良反应及不良事件情况 泵注法患者发生不良反应次数低于推注法,差异有统计学意义($P < 0.01$);而两种方法不良事件发生次数差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两种方法不良反应及不良事件比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	不良反应/例次	不良事件/例次
泵注法	1.00(1.0,2.00)	0.00(0.00,1.00)
推注法	8.00(7.00,9.75)	0.00(0.00,1.00)
Z	5.529	0.114
P	0.000	0.909

注:数据为单位患者经 10 次泵注/推注出现不良反应或不良事件的次数和。

推注法患者发生最常见不良反应是口腔金属味 53.50% (107/200),其次为恶心 11.00% (22/200);泵注法这两种不良反应的发生率分别为 8.50% (17/200) 和 4.50% (9/200)。见表 2。

表 2 两种方法患者发生不良反应情况

	泵注法	构成比/%	推注法	构成比/%
金属味	17	8.50	107	53.50
恶心	9	4.50	22	11.00
血压下降	0	0.00	2	1.00
心悸	0	0.00	1	0.50
金属味+心悸	1	0.50	7	3.50
金属味+腰痛	0	0.00	1	0.50
金属味+恶心	0	0.00	11	5.50
金属味+血压下降	0	0.00	2	1.00
总计	27	13.50	153	76.50

推注法操作不良事件中发生静脉壶侧枝有药液残留 7 次(3.50%),操作时静脉壶夹子未夹闭,血液溅出 1 次(0.50%);泵注法操作不良事件中发生泵注完毕管腔有药液残留 4 次(2.00%),肝素泵开关未打开,巡视后发现,药液至下机未泵注结束 1 次(0.50%),肝素管路夹子未打开,注射器崩开,药液

浪费1次(0.50%),肝素泵泵注速度未调整,下机前未泵完1次(0.50%)。

2.3 患者泵注蔗糖铁前后血红蛋白变化情况 患者经10次蔗糖铁泵注治疗后,血红蛋白由泵注前(102.90±11.30)g/L上升至泵注后(111.00±9.43)g/L,差异有统计学意义($t_{\text{配对}}=3.728, P<0.05$)。

3 讨论

3.1 血透机自带肝素泵泵注蔗糖铁可减少护士操作时间 肝素泵泵注蔗糖铁耗时(1.27±0.04)min;推注法耗时(6.23±0.04)min。两者相差主要是在护士缓慢推注的环节。肝素泵精准控制药物注射速度实现自动泵注,可以减少护士工作时间。血液透析患者用铁的时间大部分为治疗3h后,即下机前1h,此时患者容易出现低血压,肌肉痉挛等并发症,需要护士及时处理,泵注法能解放护士双手,更好地保障患者治疗安全。

3.2 血透机自带肝素泵泵注蔗糖铁患者不良反应发生率低 蔗糖铁原液不经稀释直接注射到透析器的静脉端时需控制速度为每分钟1mL。我们采用将蔗糖铁100mg/5mL稀释成20mL从透析管路静脉壶缓慢推注的方法,保证推注时间≥5min,符合说明书要求,但是护士工作量较大,是否均匀推注无法准确监测;即使护士已经做到缓慢均匀推注,但是仍有部分患者在蔗糖铁到体内不足5mg时,即出现口腔金属味的反应,需以更慢的速度推注。本研究中200例次推注操作中出现口腔金属味发生率为53.50%,恶心发生率为11.00%,经暂停推注后症状缓解。

机器自带肝素泵推注速度可在0.1~10mL/h调节。透析结束前1h肝素停止使用,肝素泵处于关闭状态。此时使用肝素泵泵注蔗糖铁原液,时间调整为10mL/h,泵注总时间为30min,泵注速度约0.167mg/min,低于推注法的1mg/min,患者耐受性良好,不良反应率下降。本研究中肝素泵泵注法患者口腔金属味发生率为8.5%、恶心发生率为4.5%,未发生心悸。李月娥等^[6]的研究也证实肝素泵泵注蔗糖铁方便易行。

3.3 血透机自带肝素泵泵注蔗糖铁不影响患者贫血治疗效果 机器自带肝素泵推注蔗糖铁其药物是从透析器前动脉端管路输注,很多患者会担心透析器前给药会导致药物被透析器透析,达不到治疗效果。但是从理论上讲,蔗糖铁不会被透析器清除。蔗糖铁分子量为34~60ku,血液透析器膜的孔径平

均3nm,厚度为10~20μm,分子量<1.5ku的小分子或部分中分子物质可以通过,但是分子量>35ku的物质不能通过^[7];蔗糖铁以多核氢氧化铁(Ⅲ)为核心,其表面被非共价结合的蔗糖分子包围,是平均分子量为43ku的复合物,这种大分子结构透析器难以消除。刘生娣等^[7]研究也证实滤器前后补铁对患者的血红蛋白、转铁蛋白饱和度、血清铁等提高结果无差异。本研究中患者通过自身对照,经蔗糖铁泵注10次,患者的血红蛋白与泵注之前(即推注时)比较有所升高,达到了治疗效果。

3.4 血透机自带肝素泵泵注蔗糖铁操作不良事件发生率低 本研究中泵注法和推注法操作不良事件均较低,居首位的都是药液残留,与课题组护士均具有3年以上工作经验,经过严格操作培训有关。相关研究也证实血透机自带肝素泵泵注蔗糖铁操作简单易行,容易掌握^[8-10]。

综上所述,利用血透机自带肝素泵泵注蔗糖铁,可以减少护士操作时间,减轻患者不良反应,泵注蔗糖铁后患者血红蛋白升高,减少操作不良事件,安全有效。操作时制定规范的操作规程,严格的培训和质控是安全的保障。

【参考文献】

- [1] 邢昌赢,刘康.慢性肾脏病患者怎样使用铁剂[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(1):50-51.
- [2] MIKHAIL A, BROWN C, WILLIAMS JA, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 345-373.
- [3] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 静脉铁剂应用中国专家共识(2019年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(5): 358-362.
- [4] LOCATELLI F, NISSENSON AR, BARRETT BJ, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2008, 74: 1237-1240.
- [5] 赵卫红,裴小华.铁剂在肾性贫血的应用体会[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(1):52-53.
- [6] 李月娥,赖雨梅,卢梅英.两种不同方式补充铁剂在血液透析患者中的效果观察[J].护士进修杂志,2016,31(1):11-13.
- [7] 刘生娣,李美秀,万承贤.血液透析中滤器前后补铁改善肾性贫血的疗效观察[J].中国老年保健医学,2017,15(2):5-6.
- [8] 宋娜.透析过程中泵前输液器输入与肝素泵静推补铁方法效果比较[J].医药前沿,2014(25):138-139.
- [9] 黄小红.肾性贫血患者血液透析中不同静脉补铁方法效果比较[J].当代护士,2016(8):138-139.
- [10] 李月娥,赖雨梅,伍小燕.肝素泵泵入蔗糖铁治疗血液透析患者贫血的护理[J].护理实践与研究,2017,14(15):30-31.

综合护理干预在青光眼合并白内障患者围手术期的应用效果

徐 进,朱文君,滕晓菊

(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:观察和比较综合护理干预对围手术期青光眼合并白内障患者的护理效果。**方法:**随机选取2018年1~6月在弋矶山医院眼科住院接受手术治疗的青光眼合并白内障患者20例设为对照组,采用常规的眼科围手术期护理方式;随机选取2018年7~12月住院的青光眼合并白内障患者20例设为干预组,在常规护理内容的基础上采用综合护理干预。比较两组患者治疗前后的眼部疼痛评分、生存质量评分及护理满意度。**结果:**两组患者治疗后眼部疼痛评分、生存质量评分均较治疗前改善($P < 0.05$),且干预组患者的生存质量改善程度优于对照组($P < 0.05$),但两组患者眼部疼痛的改善程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗前后护理满意度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);但干预组患者治疗后护理满意度(95.00%)优于治疗前(60.00%)($P < 0.05$)。**结论:**综合护理干预应用于青光眼合并白内障患者围手术期具有提高生存质量和护理满意度的效果,值得借鉴和推广。

【关键词】综合护理干预;青光眼;白内障;围手术期护理

【中图分类号】R 473.77 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.06.028

Outcomes of comprehensive nursing intervention in perioperative care of glaucoma patients with cataract

XU Jin, ZHU Wenjun, TENG Xiaoju

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

【Abstract】Objective: To observe and compare the outcomes of comprehensive nursing intervention in perioperative care of patients of glaucoma concomitant with cataract. **Methods:** Forty glaucoma patients with cataract treated on hospitalization basis were included from January 2018 to December 2018, and divided into control group (Treatment between January and June, $n = 20$) and intervention group (Treatment between June and December, $n = 20$). Patients in the control group received simple routine perioperative nursing, and those in the intervention group were given comprehensive nursing intervention beside routine care. Then the two groups were compared regarding the scoring on the eye pain and quality of life before and after surgery as well as satisfaction with the nursing. **Results:** The scoring on the eye pain and quality of life was greatly improved in both groups after treatment ($P < 0.05$), and the improvement of life quality was dominant in patients in intervention group ($P < 0.05$). However, there was no significant difference between the two groups in the improvement of eye pain ($P > 0.05$). The difference was insignificant in satisfaction with the nursing between groups before treatment ($P > 0.05$), yet patients in the intervention group had higher satisfaction with the nursing than those of the control group (95.00% vs. 60.00%, $P < 0.05$).

Conclusion: Comprehensive nursing intervention is desirable and worthy of recommendation to care of perioperative glaucoma patients with cataract, since this nursing modality can significantly improve the patient's life quality and satisfaction with the nursing.

【Key words】comprehensive nursing intervention; glaucoma; cataract; perioperative nursing

青光眼合并白内障是一种以视觉功能损伤为主要表现的临床慢性综合征,时刻威胁着人类的身心健康,常需手术治疗^[1]。手术的疗效不仅取决于手术本身,也与围手术期护理质量息息相关。近年来随着临床护理学模式的逐渐转变以及医护人员对于

疾病诊治观念的不断改变,传统的护理模式已无法满足青光眼合并白内障患者的需要,采用更为合理和全面的护理模式可以有效改善患者手术预后,这是今后护理工作的大趋势^[2-3]。综合护理干预是一种综合应用多种干预方法的护理模式,内容包括心

基金项目:皖南医学院质量工程项目(2018kfk06)

收稿日期:2021-02-08

作者简介:徐 进(1971-),女,主管护师,(电话)13695671718,(电子信箱)xujin@yjsy.com;

滕晓菊,女,副主任护师,副教授,(电子信箱)3291323953@qq.com,通信作者。

理干预、术前、术后干预、出院及复诊干预。龚媛等^[4]对 92 例接受青光眼手术的患者实施综合护理干预发现其能够显著改善焦虑、抑郁的负面心理,促进视力恢复。我们于 2018 年 1~12 月对 40 例围手术期青光眼合并白内障患者分别进行常规护理和综合护理干预并对比观察,发现综合护理干预效果更好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究得到医院伦理委员会审批同意,随机选取 2018 年 1~12 月在弋矶山医院眼科住院手术治疗的青光眼合并白内障患者 40 例为研究对象。将 2018 年 1~6 月住院的 20 例患者设为对照组,2018 年 7~12 月住院的 20 例患者设为干预组。纳入标准:①青光眼合并白内障临床诊断明确,均为闭角型青光眼急性发作;②患者精神正常,意识清楚,知晓本研究内容并签署知情同意书,能够配合研究中涉及的护理工作以及问卷调查。干预组和对照组患者一般临床资料(年龄、性别、病程、视力光感、眼压、单双眼、手术方式、住院时间)比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。参与研究的两组护理人员均为 5 名,全程人员未发生变动。

表 1 两组患者一般资料比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	性别(男/女)	病程/d	住院时间/d
对照组	69.20±9.11	7/13	5(2,27.5)	7.20±1.47
干预组	70.15±7.55	9/11	4(3,10)	6.65±1.34
χ^2/Z	0.359	0.417	0.109	1.232
P	0.722	0.519	0.913	0.226

1.2 护理方法

1.2.1 对照组采取常规的围手术期护理 包括术前心理护理,协助患者完成各项检查和操作,遵医嘱用药,密切监测患者生命体征、指导患者进行康复训练、定时检测眼压和眼功能等。

1.2.2 干预组在常规护理内容基础上采取综合护理干预。综合护理干预贯穿患者就诊、住院、出院、预约复诊等全过程。具体内容如下。

1.2.2.1 心理干预 视力受损的病人心理通常也存在诸多不良情绪。患者住院后由床位护士与患者及家属进行充分的交流,介绍青光眼合并白内障的相关基本知识、常用的治疗手段及预后情况,减少患者对于疾病的恐慌,增强患者战胜疾病的信心,以配合后续的手术治疗^[5]。对于不同病情和文化层次的患者,做好针对性心理疏导,通过解释、说明、安抚和鼓励等方法,给予患者情感支持,消除患者不良情绪^[6]。鼓励患者在围手术期适当进行一些简单的放

松活动,如聆听音乐、进行四肢伸展运动、散步等^[7]。

1.2.2.2 术前干预 管床护士详细记录患者病史。术前使用药物预防感染、控制眼压。患者术前禁用阿托品等扩瞳药物,以免加重青光眼。对于干预组患者每日指导其进行固视训练,以确保术中患者能很好地配合手术医师完成操作。

1.2.2.3 术后干预 术后取平卧位或侧卧位,密切监测眼压及是否出现术后并发症。告知患者避免用手搓揉眼部患处以防大出血。管床护士指导患者掌握正确的点眼、涂眼及眼部按摩方法,教会病人掌握按摩时的力度和范围^[8]。此外,告知患者每日饮食的具体要求,包括食物以清淡、易消化为主,多吃水果蔬菜,保证营养供应均衡,戒烟、酒、咖啡等。

1.2.2.4 出院及复诊干预 管床护士与患者约定出院后的固定联系方式,可以是微信、手机 APP 或电话,以便患者出院后有不适能通过上述途径问询,管床护士也可以通过这些途径对出院患者进行健康教育、护理指导,并充分掌握患者的治疗依从性、疾病的恢复效果、患者对护士的满意度方面评价等,充分体现延续性护理理念。

1.3 评价指标 分别采用视觉模拟评分法(VAS)、视功能损害眼病患者生存质量量表^[9]、护理满意度评分表对两组患者治疗前后的疼痛程度、眼部生存质量、护理满意度^[10]进行评估。

1.4 统计学分析 运用 SPSS 18.0 统计软件对两组患者的资料进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 t 检验和秩和检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼部疼痛改善情况 两组患者治疗后眼部疼痛评分均较治疗前改善($P<0.05$),但眼部疼痛的改善程度差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者围手术期 VAS 疼痛评分比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
对照组	6.60±0.94	2.60±1.04	4.00±1.52	11.755	0.000
干预组	6.70±1.74	1.95±0.88	4.75±1.44	14.686	0.000
t	0.297		1.598		
P	0.768		0.118		

2.2 生存质量改善情况 两组患者治疗后生存质量评分均较治疗前改善($P<0.05$);且干预组患者的生存质量改善程度优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 护理满意度比较 两组患者治疗前、后护理满

意度差异均无统计学意义($P>0.05$);但干预组患者治疗后护理满意度优于治疗前($P<0.05$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表3 两组患者围手术期生存质量评分比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
对照组	38.85±14.76	60.00±14.49	21.15±14.28	6.620	0.000
干预组	40.55±12.36	71.05±12.65	30.50±9.95	13.701	0.000
t	0.395		2.401		
P	0.695		0.021		

表4 两组患者围手术期护理满意度比较[$n=20, n(\%)$]

组别	治疗前	治疗后	χ^2	P
对照组	13(65.00)	14(70.00)	0.114	0.736
干预组	12(60.00)	19(95.00)	5.161	0.023
χ^2	0.107	2.771		
P	0.744	0.096		

3 讨论

青光眼合并白内障是一种严重影响患者生活质量的眼部疾病,临床上常常需手术治疗。尽管目前针对青光眼合并白内障的手术技术已经较为成熟,但其作为一种有创的治疗方式,大多数青光眼合并白内障患者仍需要高质量的围手术期护理,以保证手术的治疗效果和促进病情恢复^[11]。综合护理干预是整合多种护理干预方法,旨在对临床治疗的效果起促进作用,从而建立起的一套优质护理模式,具有综合性强、覆盖面广等特点^[12]。因此,对青光眼合并白内障患者围手术期实施有效的综合护理干预具有一定的可行性和必要性。既往也有研究显示应用综合护理干预能够对青光眼患者发挥积极的效果,但其护理干预效果仍有待进一步验证^[13]。本研究结果显示,通过围手术期的护理,两组患者眼部疼痛和生存质量均得到了一定的改善,但干预组的效果更优,这说明综合护理干预相比常规护理能提高手术的疗效,促进患者长期保持高质量的生存状态。此外,本研究通过比较还发现,干预组患者的护理满意程度得到了提升,而对照组的满意程度在治疗前后并没有发生明显变化。满意度是评价护理工作是否优秀的重要指标,本研究的结果也证实了综合护理干预是一种相对优越的护理模式,能够充分体现人文关怀,让患者对护理人员产生亲切感。

我们在采取综合护理的过程中总结了几点经验。首先,由于青光眼合并白内障患者视力不同程度受损,故其心理负担较大,住院后对于疾病的转归

以及手术的疗效易出现焦虑等负面情绪,且较其他疾病患者易出现怀疑和不信任感,而管床医师除每日查房时间外可能很少有大量时间与患者进行充分沟通交流,这就需要护理人员来承担这个角色,采用适当的心理干预来纠正患者的不良情绪,增强其战胜病魔的信心,这需要护理人员有极大的耐心,让患者感受到真诚^[14]。其次,充分调动患者家属的积极性,关注青光眼的相关知识,帮助和监督患者接受治疗,当患者出现退缩时要给予充分鼓励和肯定。最后,术后康复训练对于患者的视力恢复具有重要作用,对患者开展正规的康复护理指导可以有效地减少疼痛、失眠等不良情况,使患者的生活习惯更加规范。

综上所述,综合护理干预不仅能有效减轻青光眼合并白内障患者的眼部症状,保证手术疗效和提升患者生活质量,同时也改善了护患关系,值得在临床护理工作中推广。

【参考文献】

- [1] ZANLONGHI X, AMNDD B, BECHETOIUE A, *et al.* Glaucoma and quality of life[J]. J Fr Ophthalmol, 2003, 2(11):39-44.
- [2] 白玉芳. 针对性护理干预对老年白内障合并青光眼手术患者效果的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(5):247-249.
- [3] 王岩. 优质护理对急性闭角型青光眼患者术后生存质量的影响分析[J]. 中华全科医学, 2014, 12(8):1339-1340.
- [4] 龚媛, 张营. 综合护理干预对青光眼术后不良心理及视力恢复的影响[J]. 当代护士, 2019, 26(29):66-68.
- [5] 张功秀, 李玉霞. 青光眼 167 例心理护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(30):77-78.
- [6] 王立芳. 心理干预对外伤患者焦虑及抑郁心理的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(35):102.
- [7] 康建芳, 尹红, 陈聪玲, 等. 我国青光眼病人护理研究现状分析[J]. 护理研究, 2011, 25(12):3206-3207.
- [8] 武蓉, 沈念慈, 王诚忠. 眼球按摩在难治性青光眼滤过性手术后的应用[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 1999, 21(6):579-580.
- [9] 于强, 李绍珍, 陈和年, 等. 视功能损害眼病患者生存质量量表的研究[J]. 中华眼科杂志, 1997, 33(4):307-310.
- [10] CONE FE, STEINHART MR, OGLESBY EN, *et al.* The effects of anesthesia, mouse strain and age on intraocular pressure and an improved murine model of experimental glaucoma[J]. Experimental Eye Research, 2012, 99(1):27-35.
- [11] 陈晨. 针对性护理干预对老年白内障合并青光眼手术患者效果的影响[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(7):20.
- [12] 牟娟. 综合护理干预对白内障围术期患者遵医行为和术后视力的影响[J]. 国际护理学杂志, 2013, 32(4):796-797.
- [13] 朱琳玲. 老年白内障合并青光眼患者实施综合护理干预的效果研究[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(41):98.
- [14] 赵倩. 优质护理对急性闭角型青光眼合并白内障手术的影响[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(4):509-511.

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。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、 χ^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