

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 41 No. 3 2022

- Protective effect of butylphthalide on the endothelium of mesenteric arteries in sepsis rat
..... CHEN Xuemei, LI Hui, FANG Ying, *et al* (205)
- Study on the molecular mechanism of Xiaoaiping injection in inducing lung adenocarcinoma cell apoptosis
..... CHEN Xinde, ZHOU Shuai, ZHANG Maorong, *et al* (209)
- Mechanism of PKN2 in regulating AKT/mTOR pathway to promote repair of injured peripheral nerve
..... HU Xufeng, WANG Lin (214)
- Agkistrodon acutus* venom from southern Anhui inhibiting tumor metastasis via platelets
..... LI Yutong, SUN Yao, ZHAO Lihong, *et al* (217)
- Effect of highly purified human menopausal gonadotropin containing HCG activity on *in vitro* fertilization of advanced age infertility patients
..... ZHAO Haijun, CHEN Jing, LU Jing, *et al* (221)
- MTHFR C677T gene polymorphism and blood lipid level in hypertensive patients
..... ZHANG Dongliang, LU Dasheng, HE Changping (225)
- Investigation on the feasibility and safety of endovascular recanalization in patients with non-acute symptomatic internal carotid artery occlusion
..... ZHAO Shoucai, YANG Qian, HUANG Xianjun, *et al* (228)
- Clinical study on the effectiveness and reproducibility of circumferential pulmonary vein isolation guided by ablation index in patients with atrial fibrillation
..... WANG Jingfeng, FANG Ping, WEI Youquan, *et al* (232)
- The three shock indexes in early predicting the prognosis of patients with pelvic fracture and shock
..... WANG Yang, LU Houqing, SHAO Rende, *et al* (235)
- Evaluation on the efficacy of laparoscopic excision of the lesions plus dienogest for adenomyosis
..... XING Tingwei, NI Guantai, LIU Ji, *et al* (239)
- Uterine sarcoma: Clinical diagnosis and prognosis in 20 cases
..... ZHU Chengcheng, MA Lijuan, NI Guantai, *et al* (242)
- Evaluation on the outcomes of detecting *Helicobacter pylori* sodium borate-glacial acetic acid methylene blue staining
..... DENG Shijie, YU Zhaoxia (246)
- Outcomes of Bakri balloon tamponade plus Hayman suture in managing postpartum hemorrhage of placenta previa in cesarean section
..... TAO Li, SU Yezhou, ZHANG Ying, *et al* (249)
- Ziwulizhu low frequency treatment apparatus combined with moxibustion in the treatment of dysmenorrhea from endometriosis
..... LIU Mingyue, SUN Xiaoji, LI Hongfen, *et al* (252)
- Predicting progression of early acute pancreatitis by machine learning model based on CT radiomics
..... FAN Haiyun, CHEN Jiming, CHEN Liangliang, *et al* (256)
- Differential diagnosis of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma and isolated hepatic metastasis by MRI
..... LING Shengquan, YU Yongmei, ZHOU Yunfeng, *et al* (260)
- NRP1/TGF- β 1 expression and its significance in salivary adenoid cystic carcinoma
..... YANG Yongchao, AN Feng, WANG Zhonghua (264)
- Value of shape change index of inferior vena cava in predicting hypotension in elderly patients after general anesthesia induction
..... HUANG Changyun, YAO Weidong, CHEN Yongquan, *et al* (267)
- Investigation on the factors affecting sense of security and its relationship with social support in college students
..... YU Liang, WEN Yufeng, CHEN Zheping, *et al* (271)
- Typing of the sleep rhythm and analysis on the related factors in college students from a medical school in Anhui Province
..... ZHOU Mengjie, CHEN Chao, DI Yuting, *et al* (275)
- Analysis on the factors affecting posttraumatic growth of patients with adjuvant therapy after radical gastrectomy for gastric cancer
..... SHEN Mei, BIAN Weifeng, WU Huaqing, *et al* (279)
- Application of full-course tutorial system to instruction of college nursing internships
..... WANG Heping, FANG Fang, HU Xinyu, *et al* (283)
- Outcomes of multimodal teaching according to target in instruction of postgraduates in target therapy in oncology
..... HE Yang, ZHOU Jue, SHENG Lili (286)
- Effects of Yueju pill on the learning and memory depression-like rat models induced by chronic unpredictable stress
..... ZHANG Xinyue, LIANG Kun, SHEN Guoqing, *et al* (289)
- Applying nine-turn abdomen kneading technique to relieving gastrointestinal side effects caused by anti-tuberculosis drugs
..... HUANG Biling, KUAI Huifen, LI Yan (292)
- Effect of perfusion fluid temperature control on the safety of patients undergoing transurethral prostate enucleation by green-light laser
..... XU Jing, ZHOU Fayou (296)
- Application of lung ultrasound score in pulmonary physiotherapy for patients with tracheotomy and pulmonary infection
..... HAN Jianguying, HU Bingbing, SUN Liangliang, *et al* (299)
- Effects of progressive objective management on self-management behavior and disease control in patients with type 2 diabetes mellitus
..... XIE Benxiang, FANG Chenyuan, CHENG Yunying (304)

目 次

基础医学

丁苯酞对脓毒症大鼠肠系膜动脉内皮的保护作用	陈雪梅	李 慧	方 莹等 (205)
消癌平注射液促进肺腺癌细胞凋亡的分子机制研究	陈欣德	周 帅	张茂容等 (209)
PKN2 调控 AKT/mTOR 通路促进周围神经损伤修复的机制	胡旭峰	王 林	(214)
皖南蝮蛇毒通过血小板抑制肿瘤转移的研究	李昱彤	孙 瑶	赵丽虹等 (217)

临床医学

含 HCG 活性的高纯度尿促性素对高龄不孕患者体外受精的影响	赵海君	陈 静	卢 静等 (221)
MTHFR C677T 基因多态性与高血压患者血脂水平相关性研究	张东亮	鲁大胜	贺常萍 (225)
非急性症状性颈内动脉闭塞患者血管内再通治疗的可行性和安全性分析	赵守财	杨 倩	黄显军等 (228)
消融指数指导下环肺静脉电隔离术有效性及可重复性临床研究	王劲风	方 平	蔚有权等 (232)
三种休克指数对骨盆骨折伴休克患者预后的早期评估预测价值	汪 洋	鲁厚清	邵仁德等 (235)
腹腔镜下病灶切除术联合地诺孕素对子宫腺肌症的疗效研究	邢庭玮	倪观太	刘 记等 (239)
20 例子宫肉瘤临床诊治及预后分析	朱诚程	马丽娟	倪观太等 (242)
硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色法检测幽门螺旋杆菌效果评价	邓士杰	喻朝霞	(246)
剖宫产术中 Bakri 球囊填塞联合改良 Hayman 缝合术对前置胎盘产后出血的疗效观察	陶 丽	苏叶舟	张 英等 (249)
子午流注联合艾灸治疗子宫内膜异位症痛经	柳明月	孙晓吉	李洪芬等 (252)

影像医学

基于 CT 影像组学特征的机器学习模型预测早期急性胰腺炎进展的价值	范海云	陈基明	陈亮亮等 (256)
肿块型胆管细胞癌与单发肝转移瘤的 MRI 鉴别诊断	凌生泉	俞咏梅	周运锋等 (260)

口腔医学

NRP1 和 TGF-β1 在涎腺腺样囊性癌组织中的表达与意义	杨永超	安 峰	王钟华 (264)
---------------------------------------	-----	-----	-----------

麻醉医学

下腔静脉横切面内径形变指数预测老年患者全麻诱导后低血压的价值	黄昌云	姚卫东	陈永权等 (267)
--------------------------------------	-----	-----	------------

心理学

高校大学生安全感影响因素及与社会支持的关系	余 亮	文育锋	陈哲平等 (271)
-----------------------------	-----	-----	------------

预防医学

安徽某医学院在校大学生睡眠节律分型及相关因素分析	周梦洁	陈 超	狄玉婷等 (275)
胃癌根治术后辅助治疗患者创伤后成长调查及影响因素分析	沈 梅	卞伟峰	吴华庆等 (279)

医学教育研究

全程导师制在专科护理实习生带教中的应用	王和平	方 芳	胡新宇等 (283)
按靶点多模式教学形式在研究生肿瘤学靶向治疗临床教学中的效果	何 杨	周 珏	盛莉莉 (286)

大学生科技园地

越鞠丸对慢性不可预见性应激导致抑郁样行为模型大鼠学习记忆的影响

..... 张芯悦 梁 坤 沈国晴等 (289)

护理学

九转揉腹法缓解抗痨药物致胃肠道副作用的应用效果 黄碧玲 蒯会芬 李 艳 (292)

灌注液温度控制对经尿道绿激光前列腺剜切术患者安全性的影响 徐 静 周发友 (296)

肺部超声评分在神经外科气管切开合并肺部感染患者肺部理疗中的应用

..... 韩江英 胡兵兵 孙亮亮等 (299)

递进式目标管理对 2 型糖尿病患者自我管理行为和疾病控制的影响

..... 解本香 方晨圆 程韵英 (304)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2022-06

本期执行编委 储照虎 江晓春 朱向明

本期统计学审校 姚应水 金岳龙

本期英文审校 王先寅

皖南医学院学报

(双月刊 1974 年创刊)

第 41 卷 第 3 期(总 200 期)

2022 年 6 月出版

主管单位 安徽省教育厅

主办单位 皖南医学院

主 编 廖圣宝

编辑出版 皖南医学院学报编辑部

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号 241002)

电话:0553-3932553

印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司

发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分

公司

(邮发代号:26-235)

责任编辑 聂 勇

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2022, Vol. 41, No. 3(Sum No. 200)

Jun 2022

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

Sponsor Wannan Medical College

Editor in Chief LIAO Shengbao

Editing and Publishing Editorial Board of Journal of Wannan Medical

College (22 West Wenchang Road, Wuhu

241002, Anhui China)

Tel:86-553-3932553

Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd

(License code:26-235)

Executive Editor NIE Yong

丁苯酞对脓毒症大鼠肠系膜动脉内皮的保护作用

陈雪梅¹, 李 慧¹, 方 莹², 孙贝贝¹, 王 静¹, 陈雪祎¹, 王海华¹

(皖南医学院 1. 生理学教研室; 2. 药学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨丁苯酞(NBP)对脓毒症大鼠肠系膜动脉内皮的作用及其可能机制。**方法:**将40只SD大鼠均分为假手术(SHAM)组、脓毒症(CLP)组、丁苯酞低剂量干预(CLP+NBP-L)组、丁苯酞高剂量干预(CLP+NBP-H)组。观察大鼠术后24h在体心功能及肠腔变化;HE染色观察肠系膜动脉的形态改变;酶联免疫吸附法和硝酸还原法检测大鼠血清中IL-6、TNF- α 水平和肠系膜动脉匀浆中eNOS活性及NO含量;微血管张力测定系统检测各组肠系膜动脉张力变化。**结果:**与CLP组相比,CLP+NBP-L组和CLP+NBP-H组大鼠心功能改善($P<0.05$),肠系膜动脉损伤减轻($P<0.05$);血清中IL-6、TNF- α 水平降低($P<0.05$),肠系膜动脉eNOS活性及NO含量升高($P<0.05$);微血管对ACh介导的舒张效应改善($P<0.05$);经L-NAME、NS-2028分别孵育30min后,肠系膜动脉对ACh介导的舒张功能减弱($P<0.001$)。**结论:**NBP可改善脓毒症大鼠肠系膜动脉的舒张效应,其机制可能是通过调节NO-sGC-cGMP通路实现对内皮的保护作用。

【关键词】丁苯酞;肠系膜动脉;脓毒症;血管舒张

【中图分类号】R 572.3;R-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.001

Protective effect of N-butylphthalide on the endothelium of mesenteric arteries in sepsis rat

CHEN Xuemei, LI Hui, FANG Ying, SUN Beibei, WANG Jing, CHEN Xueyi, WANG Haihua

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

【Abstract】Objective: To investigate the effect of N-butylphthalide on the endothelium of mesenteric arteries endothelium and the potential mechanism in rats with sepsis. **Methods:** Forty SD rats were equally randomized to sham operation (SHAM) group, sepsis (CLP) group, low-dose N-butylphthalide intervention (CLP+NBP-L) group, and N-butylphthalide high-dose intervention (CLP+NBP-H) group. The changes of intestinal lumen and cardiac function were observed in vivo 24 hour after operation. HE staining was used to observe the morphological changes of mesenteric microvascular tissues. Enzyme-linked immunosorbent assay and nitric acid reduction method were used to measure the levels of IL-6 and TNF- α in rat serum as well as eNOS and NO levels in the homogenate of the rat mesenteric artery endothelia. Then the changes of the arterial tension was measured in each group of rats using microvascular tension measurement system. **Results:** Compared with the CLP group, the cardiac function of the CLP+NBP-L group and the CLP+NBP-H group was improved ($P<0.05$), and the mesenteric artery injury was alleviated ($P<0.05$). The levels of IL-6 and TNF- α in serum were decreased ($P<0.05$), and the activity of eNOS and NO content in mesenteric arteries was increased ($P<0.05$). The mesenteric artery improved the diastolic function mediated by ACh ($P<0.001$). After incubation with L-NAME and NS-2028 for 30 min, the ACh-mediated relaxation function of mesenteric artery was attenuated ($P<0.001$). **Conclusion:** N-butylphthalide can improve the diastolic effect of mesenteric arteries in septic rats, and its mechanism may be achieved by regulating the NO-sGC-cGMP pathway to protect endothelial function.

【Key words】 N-butylphthalide; mesenteric artery; sepsis; vasodilation

脓毒症是由感染引发严重多器官功能障碍的危重病,病死率高居不下^[1]。脓毒症引起的抗感染和器官衰竭治疗已有很大的进步,但高昂的治疗费用和不佳的预后给患者家庭和社会带来严峻的挑战。在脓毒症期间,血管功能障碍是其重要的病理

生理变化,可引起组织缺血缺氧、器官功能障碍甚至导致机体功能严重衰竭^[2]。微血管是机体的主要阻力血管,脓毒症首先引发其结构功能的损伤,直接或间接地影响疾病的转归^[3-4],深入研究脓毒症微血管功能变化及其机制,可寻找保护性措施。

基金项目:安徽高校自然科学研究项目(KJ2016A729, KJ2020A0606);安徽省大学生创新创业训练计划项目(S201910368051)

收稿日期:2021-07-31

作者简介:陈雪梅(1992-),女,2019级硕士研究生,(电话)19841818664,(电子信箱)552463584@qq.com;

王海华,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)wanghaihua9972@sina.com,通信作者。

丁苯酞(N-butylphthalide, NBP)主要用于改善急性缺血性脑卒中造成的精神功能损伤^[5],有研究证实,其还具有控制炎症反应、减轻线粒体受损、调节微循环等作用^[6]。本研究通过建立脓毒症大鼠模型,观察不同浓度的NBP对脓毒症大鼠肠系膜动脉内皮功能的作用及其机制,为脓毒症及其并发症的防范和治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 40只体质量(240±10)g雄性SPF级大鼠,许可证号SCXK(鲁)20190003。

1.2 试剂与器材 NBP注射液(恩必普药业公司);肾上腺素(PE,远大医药公司);乙酰胆碱(ACh,上海麦克林公司);硝普纳(SNP,广东宏远公司);一氧化氮合酶(NOS)抑制剂(L-NAME, sigma公司);可溶性鸟苷酸环化酶(SGC)抑制剂(NS-2028, sigma公司);微血管张力测定仪(danish myo technology A/S公司)。

1.3 分组及血流动力学指标 40只大鼠随机分为假手术(SHAM)组、脓毒症(CLP)组、丁苯酞低剂量干预(CLP+NBP-L)组(NBP 4 mg/kg)、丁苯酞高剂量干预(CLP+NBP-H)组(NBP 6 mg/kg),各10只。SHAM组仅开腹处理,CLP组用盲肠结扎穿孔术(CLP)建立模型,CLP+NBP-L组和CLP+NBP-H组于术后6、12、24 h腹腔注射药物,24 h后麻醉大鼠,行右颈总动脉插管,测左心室舒张末压(LVEDP)和左心室内压最大上升/下降速率(±dp/dtmax)^[7-9]。

1.4 大鼠血清中IL-6和TNF-α水平检测 采血静置30 min后3 000 r/min离心10 min,取上清液,保存于-80℃冰箱。根据ELISA试剂盒说明书操作。

1.5 肠系膜动脉血管结构的观察 将肠系膜动脉固定、脱水、包埋、切片、HE染色,对比镜下各组血管组织结构的区别,用Image J软件分析管壁厚度/管腔半径(WT/LR)的变化^[10]。

1.6 肠系膜动脉舒张功能检测 将血管环标准化后^[11],用60 mmol/L的高钾溶液分两次预收缩血管,两次收缩的张力均>3 mN且收缩幅度差别<10%时,说明血管功能正常^[12]。加入1×10⁻⁵ mol/L的PE,待血管张力平稳后添加1×10⁻⁴ mol/L的ACh,血管舒张>60%,说明血管内皮完整,可用于后续实验^[13-14]。加入浓度为1×10⁻⁵ mol/L的PE,当收缩达到平台期时依次加入终浓度为1×10⁻⁹~1×10⁻⁴ mol/L的ACh/SNP(图1),观察各组的肠系膜动脉中,不同浓度的ACh/SNP的舒张强度(ΔACh/SNP=PE的收缩平台值-ACh/SNP舒张反应峰值)和舒

张效应(舒张强度/PE收缩强度的百分比),并作出剂量-效应曲线。浴槽中分别孵育L-NAME、NS-2028 30 min(1×10⁻⁴ mol/L)后再进行上述操作。

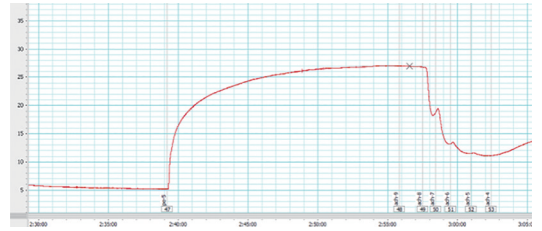


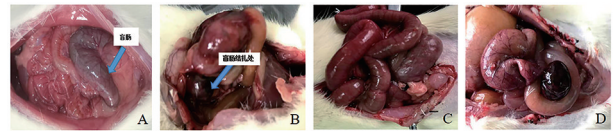
图1 肠系膜动脉环舒张效应检测

1.7 肠系膜中eNOS活性及NO含量的检测 肠系膜组织匀浆后2 500 r/min离心10min,吸取上清液,分别运用酶联免疫吸附法、硝酸还原法测定肠系膜动脉组织中eNOS活性和NO含量。

1.8 统计学方法 运用SPSS 18.0和GraphPad Prism 5.0软件进行数据处理及绘图。测量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间样本比较应用单因素方差分析和重复测量方差分析,多组间两两比较应用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肠腔及心功能变化 SHAM组大鼠精神状况佳,肠腔无病理改变,心功能正常。CLP组大鼠精神萎靡、肠腔粘连坏死,有恶臭味和血性液体,LVEDP和±dp/dtmax等心功能参数下降($P < 0.05$),表明CLP大鼠建模成功(图2,表1)。CLP+NBP-L组和CLP+NBP-H组较CLP组的LVEDP、±dp/dtmax参数恢复($P < 0.05$)(表1)。表明NBP对脓毒症大鼠的腹腔炎症状况有所改善。



A. SHAM组;B. CLP组;C. CLP+NBP-L组;D. CLP+NBP-H组。

图2 大鼠肠腔变化

表1 大鼠心功能变化(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDP /mmHg	+dp/dtmax /(mmHg/s)	-dp/dtmax /(mmHg/s)
SHAM组	108.92±3.13	1 964.89±79.19	-703.43±66.48
CLP组	75.94±4.54*	710.93±130.78*	-266.09±27.59*
CLP+NBP-L组	87.75±9.30*	789.77±66.57*	-338.11±62.54*
CLP+NBP-H组	92.84±25.01**#	1 121.67±132.85**#	-635.09±182.51#
F	10.075	289.598	43.936
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与SHAM组比较,* $P < 0.05$;与CLP组比较,# $P < 0.05$ 。

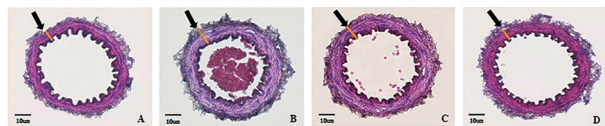
2.2 大鼠血清炎症因子变化 CLP 组大鼠血清中 IL-6 和 TNF- α 水平较 SHAM 组增高($P < 0.05$),CLP+NBP-L 组和 CLP+NBP-H 组较 CLP 组减少($P < 0.05$)(表 2)。表明脓毒症能引发机体产生炎症反应,而 NBP 可减轻脓毒症引起的这种反应。

2.3 大鼠肠系膜动脉结构变化 HE 染色结果显示,CLP 组血管壁较 SHAM 组增厚,CLP+NBP-L 组和 CLP+NBP-H 组较 CLP 组变薄(图 3);与 CLP 组相比,其他 3 组血管壁壁厚及 WT/LR 均降低($P < 0.05$)(表 3)。表明脓毒症导致大鼠肠系膜动脉的舒缩功能障碍,而 NBP 对脓毒症大鼠肠系膜动脉的舒缩功能障碍有改善作用。

表 2 大鼠血清炎症因子变化($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)
SHAM 组	24.26 \pm 6.03	64.91 \pm 49.85
CLP 组	351.15 \pm 47.31*	309.47 \pm 76.41*
CLP+NBP-L 组	240.13 \pm 39.63*#	147.37 \pm 71.48*#
CLP+NBP-H 组	120.15 \pm 25.45*#	82.30 \pm 27.86#
F	108.012	19.164
P	<0.001	<0.001

注:与 SHAM 组比较,* $P < 0.05$;与 CLP 组比较,# $P < 0.05$ 。



A. SHAM 组;B. CLP 组;C. CLP+NBP-L 组;D. CLP+NBP-H 组。

图 3 大鼠血管结构的组间变化

表 3 肠系膜血管壁厚与 WT/LR 值的比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	壁厚/ μ m	(WT/LR)/ μ m
SHAM 组	7.39 \pm 0.65	0.19 \pm 0.03
CLP 组	11.68 \pm 1.54*	0.34 \pm 0.06*
CLP+NBP-L 组	10.39 \pm 0.95*	0.25 \pm 0.03*#
CLP+NBP-H 组	8.16 \pm 1.84#	0.22 \pm 0.03#
F	11.063	15.222
P	<0.001	<0.001

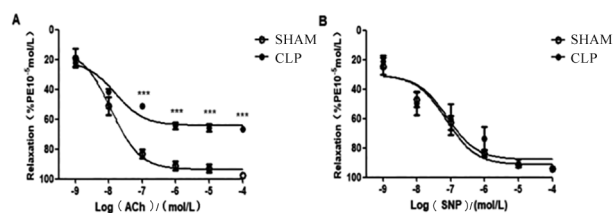
注:与 SHAM 组比较,* $P < 0.05$;与 CLP 组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 肠系膜动脉舒张功能变化

2.4.1 ACh/SNP 介导的 SHAM 组与 CLP 组肠系膜动脉的舒张反应 与 SHAM 组相比,CLP 组 ACh 介导的肠系膜动脉在加入浓度为 1×10^{-7} mol/L 的 ACh 后,舒张功能减弱($P < 0.001$),SNP 介导的舒张功能差异无统计学意义($P > 0.05$),表明脓毒症可能损伤了大鼠肠系膜动脉的内皮舒张功能(图 4)。

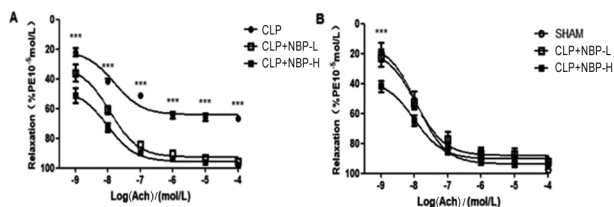
2.4.2 ACh 介导的 CLP 组和 SHAM 组与 CLP+NBP-L 组、CLP+NBP-H 组的肠系膜动脉的舒张反应 与 CLP 组相比,CLP+NBP-L 组、CLP+NBP-H 组 ACh 介导的肠系膜动脉在加入浓度为 1×10^{-9} mol/L

的 ACh 时,舒张功能增强($P < 0.001$),但舒张功能趋向于 SHAM 组($P > 0.05$),表明 NBP 可以改善脓毒症大鼠肠系膜动脉内皮舒张功能的减弱(图 5)。



*** $P < 0.001$ 。

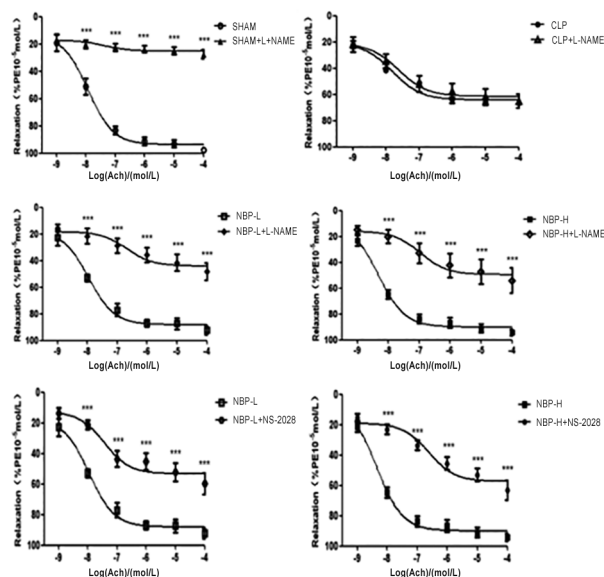
图 4 ACh/SNP 介导 SHAM 组与 CLP 组肠系膜动脉的舒张反应



*** $P < 0.001$ 。

图 5 ACh 介导 CLP 组和 SHAM 组与 CLP+NBP-L 组、CLP+NBP-H 组肠系膜微动脉的舒张反应

2.4.3 抑制剂干预组大鼠肠系膜动脉对 ACh 的反应 加入 NOS 抑制剂 L-NAME 和 sGC 抑制剂 NS-2028 后,SHAM 组和 CLP+NBP-L 组、CLP+NBP-H 组 ACh 介导的肠系膜动脉的舒张作用大部分被抑制($P < 0.001$),而 CLP 组无明显改变($P > 0.05$)。表明 NBP 对脓毒症大鼠内皮舒张功能的改善可能与 NO-sGC-cGMP 信号通路作用有关(图 6)。



*** $P < 0.001$ 。

图 6 ACh 介导抑制剂干预组肠系膜动脉的舒张反应

2.5 肠系膜中 eNOS、NO 水平变化 CLP 组大鼠肠系膜中 eNOS 活性和 NO 含量较 SHAM 组降低($P < 0.05$),CLP+NBP-L 组和 CLP+NBP-H 组较 CLP 组

增高($P<0.05$)。表明 NBP 对脓毒症大鼠内皮舒张功能的改善与 NO-sGC-cGMP 信号通路有关(表 4)。

表 4 肠系膜中 eNOS、NO 水平比较($n=10, \bar{x}\pm s$)

组别	eNOS/(U/mL)	NO/($\mu\text{mol/g}$)
SHAM 组	4.60±0.92	3.23±0.79
CLP 组	1.15±0.59*	0.81±0.15*
CLP+NBP-L 组	2.02±0.14**	1.65±0.43**
CLP+NBP-H 组	2.45±0.31**	2.83±0.26#
F	32.669	27.315
P	<0.001	<0.001

注:与 SHAM 组比较,* $P<0.05$;与 CLP 组比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

血管内皮细胞具有调控血管舒缩的功能。微循环对机体的内环境稳态和新陈代谢至关重要。患脓毒症时,血管内皮细胞被病原体直接感染,脂多糖作为细菌细胞壁的主要成分可激活血管内皮细胞表面的识别受体,使细胞释放出大量的炎症介质。肠系膜动脉作为机体的阻力血管,其内皮结构和功能常常受损,从而引起机体微循环功能障碍^[15],常为临床上重症患者病情恶化的触发因素^[2],直接或间接地影响病程的结局。

NO 是在血管内皮细胞中由 NOS 催化 L-arginine 转化而来,再经脂溶性扩散入平滑肌细胞,激活 sGC,升高 cGMP 水平,减少胞内游离的 Ca^{2+} 浓度,引起血管舒张。微血管张力实验中,用 60 mmol/L 的高钾溶液预收缩血管,其机制是改变血管平滑肌细胞膜外钾离子使其超极化,通过电压门控钙通道开放外钙内流触发钙库释放钙离子而实现的;PE 的缩血管机制是使血管平滑肌细胞内的 Ca^{2+} 水平升高。

NBP 主要成分来自于芹菜籽^[16],研究显示其能够提高血管内皮细胞的 NO 水平,减轻和修复神经元的损伤^[17]。本研究结果证实 NBP 对脓毒症大鼠内皮舒张功能的改善是通过增强 eNOS 活性使 NO 的水平升高。临床上联合尤瑞克林治疗发现,NBP 能够抑制 ET-1 的生成,提高 NO 的分泌,从而缓解血管内皮功能的损伤^[18]。大鼠一般状况及形态学检测表明 NBP 对脓毒症大鼠有明显的改善,生化检测显示 NBP 能减轻脓毒症大鼠血清中 IL-6 和 TNF- α 水平,微血管功能实验证实 NBP 对脓毒症大鼠血管损伤有保护作用,呈内皮依赖性,分别用 L-NAME 和 NS-2028 孵育后,明显逆转 NBP 对脓毒症大鼠血管损伤的改善作用。

总之,NBP 对脓毒症大鼠心血管和内皮功能损伤具有保护作用,其机制可能是通过调节 NO-sGC-

CGMP 信号通路实现的。

【参考文献】

- [1] 曹莉. 脓毒症对心血管损害的病理生理学机制研究现状[J]. 内科,2019,14(1):43-46.
- [2] 肖旭东. 特利加压素对脓毒性休克血管低反应的治疗作用及血管低反应的年龄性别差异[D]. 重庆:第三军医大学,2014.
- [3] 许云飞. 益母草碱对大鼠肠系膜动脉结构和功能的影响[D]. 十堰:湖北医药学院,2018.
- [4] MATSUDA N, HAYASHI Y, TAKAHASHI Y, et al. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase is diminished in mesenteric arteries from septic rabbits depending on the altered phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway; reversal effect of fluvastatin therapy[J]. Pharmacol Exp Ther,2006,319(3):1348-1354.
- [5] 邓春颖,李海滨,毛文静,等. 丁苯酞对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区 GSK-3 β 及 p-Tau 蛋白表达的影响[J]. 中国医药导报,2020,17(27):16-19.
- [6] 刘昌云,陈春美,韦浩,等. 丁苯酞对局灶性缺血大鼠脑一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(17):4199-4201.
- [7] 逯冉冉,耿建红,张群英,等. 丁苯酞注射液对局灶性脑缺血再灌注大鼠皮层区星型胶质细胞、 β -catenin 表达量及细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(21):5340-5343.
- [8] 孙贝贝,陈雪梅,王烁阳,等. 雷公藤甲素调节 NF- κ B 通路对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(3):458-465.
- [9] 彭凤辉,邓晓彬,吕立文. 脓毒症动物模型的研究进展[J]. 广西医科大学学报,2020,37(8):1577-1581.
- [10] 杨娟,郑慧媛,王兰,等. 大鼠肠系膜动脉的立式包埋及内皮损伤的评估方法[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2020,29(2):165-170.
- [11] 许云飞,吴昀,李文春. 益母草碱对大鼠肠系膜动脉的力学效应及其机制探讨[J]. 中国临床解剖学杂志,2017,35(5):548-553.
- [12] 李浩,张苏丽,杨艳,等. 利用微血管环技术检测肠系膜动脉三级分支张力的方法[J]. 中国应用生理学杂志,2014,30(3):214-217.
- [13] 马正敏,景桂霞,李小刚,等. 右美托咪啶对离体大鼠肠系膜动脉的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版),2014,35(3):329-332.
- [14] 张文文,唐娜,孙瑞霞,等. 微血管张力测定技术在血管内皮去除中的应用[J]. 中国药理学通报,2020,36(1):104-109.
- [15] SLOVINSKI AP, HAJJAR LA, INCE C. Microcirculation in cardiovascular diseases[J]. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,2019,33(12):3458-3468.
- [16] 莫云,易震. 丁苯酞治疗急性脑梗死合并血管性认知功能障碍的研究进展[J]. 中外医学研究,2021,19(2):192-194.
- [17] 刘昌云,陈枝挺,黄华品. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清 NO 和 NOS 表达及临床疗效的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(14):3448-3449.
- [18] 卢强. 丁苯酞联合尤瑞克林治疗急性脑梗死对患者血管内皮功能的影响[J]. 名医,2020(9):342-343.

· 基础医学 ·

文章编号:1002-0217(2022)03-0209-05

消癌平注射液促进肺腺癌细胞凋亡的分子机制研究

陈欣德¹,周 帅¹,张茂容¹,吴志浩^{1,2}

(皖南医学院 1. 肿瘤微环境研究室;2. 医学生物学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究消癌平注射液对 A549、H1299 细胞增殖的影响,并初步探讨其相关的分子机制。**方法:**体外培养肺癌细胞 A549、H1299,用不同浓度的消癌平注射液处理 48 h。采用 MTT 法检测消癌平注射液的增殖抑制效率;采用流式细胞术检测各组细胞凋亡及细胞周期抑制情况;采用 Western blot 检测 GSK-3 β 、NF- κ B、Bax、Bcl-2 等蛋白的表达量。**结果:**A549、H1299 细胞经消癌平注射液处理后,与对照组相比,细胞的增殖抑制率以剂量依赖性方式增加($P < 0.05$);不同浓度消癌平注射液作用后,与对照组相比较,细胞凋亡率增加;不同浓度消癌平注射液处理后,停滞于 G0/G1 期细胞增多。Western blot 显示 NF- κ B、p-GSK-3 β ^{Ser9}、Bcl-2 蛋白表达量随着消癌平注射液浓度的增加而降低。**结论:**消癌平注射液可促进肺腺癌细胞 A549、H1299 的凋亡,其机制可能是通过调控 GSK-3 β -NF- κ B-Bcl-2 轴发挥作用。

【关键词】消癌平注射液;细胞凋亡;GSK-3 β

【中图分类号】R 734.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.002

Study on the molecular mechanism of Xiaoaiping injection in inducing lung adenocarcinoma cell apoptosis

CHEN Xinde, ZHOU Shuai, ZHANG Maorong, WU Zhihao

Research Laboratory of Tumor Microenvironment, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect of Xiaoaiping injection on and its related molecular mechanism in proliferation of A549 and H1299 cells. **Methods:** Human alveolar cells A549 and H1299 were cultured *in vitro*, and then treated with different dose of Xiaoaiping injection for 48 h. MTT assay was performed to detect the proliferation inhibition efficiency of Xiaoaiping injection. Flow cytometry was used to detect the cell apoptosis and cell cycle inhibition in each group. Western blot was done to measure the protein expression levels of GSK-3 β , NF κ B, Bax and Bcl-2. **Results:** Compared with the control group, inhibition rate of cell A549 and H1299 proliferation was increased in a dose-dependent manner, and apoptosis rate of the cells was also increased after treatment with Xiaoaiping injection ($P < 0.05$), particularly the cells were increased at G0/G1 phase following Xiaoaiping injection treatment in different dose. Western blot assay revealed that the protein expression of NF- κ B, p-GSK-3 β ^{Ser9} and Bcl-2 was decreased with added dose of Xiaoaiping injection. **Conclusion:** Xiaoaiping injection can induce the apoptosis of lung adenocarcinoma cell A549 and H1299. The potential mechanism may be involved in the axis of GSK-3 β -NF- κ B-Bcl-2 being regulated.

【Key words】 Xiaoaiping injection; cell apoptosis; GSK-3 β

通关藤是萝藦科牛奶菜属植物通关藤的干燥藤茎,有别名称乌古藤、通光散、大苦藤、地甘草、乌古藤、下奶藤及勒藤,长 2~6 米,花开在夏季;主要分布在我国的贵州、云南、四川等地^[1],具有清热解毒、缓解咳嗽及哮喘、消除疼痛等作用。此外,《云南药典》和《中华人民共和国药典(1977 年版)》记

载通关藤可以用于消炎抗癌^[2]。通关藤含有多种化学成分,包括甾体苷类、多糖类、生物碱类^[3],通关藤提取物在体外对肺癌、肝癌、胃癌等癌症具有抑制作用^[4]。目前临床上用的最多的剂型是消癌平注射液,且大都与一线抗癌药物如紫杉醇、吉非替尼、顺铂、5-氟尿嘧啶等联合用药。消癌平注射液是

基金项目:国家自然科学基金项目(81872371);安徽省自然科学基金项目(1708085MH203);分子肿瘤学国家重点实验室开放课题(SKL-KF-2019-11)

收稿日期:2021-05-21

作者简介:陈欣德(1999-),男,2020 级硕士研究生,(电话)15212153096,(电子信箱)2894946115@qq.com;

吴志浩,男,研究员,(电子信箱)zww2ster@163.com,通信作者。

由药用植物通关藤的干燥藤茎经低温提取、生物分离及高科技离子交换萃取等现代中药制作提取方法提取而成,保留了药物中的活性成分。消癌平注射液主要应用于化疗、放疗以及术后的药物辅助治疗^[4];其毒性非常小,且能在一定程度上提高患者的机体免疫力,是中药抗癌的代表之一,在临床上取得了一定的治疗效果。据文献报道,消癌平注射液具有治疗多种癌症的临床背景,但是其具体的抗肿瘤机制尚不明确。本文研究结果显示,消癌平注射液能够抑制细胞活力,使细胞周期停滞并且促进细胞的凋亡来发挥其抗肿瘤作用。

肺癌是全世界发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[5]。由于常规检查很难发现肺癌的存在,所以一般发现时大多数患者已处晚期^[6],手术已很难治愈。虽然近年来针对肺癌治疗及预后的研究取得了较大进展,但是肺癌的总体生存率还是较低。这是由于肺癌属于转移性肿瘤,其侵袭性及转移性都很强,常规治疗如手术、放疗、化疗等均无良好的疗效。

GSK-3 β 在多种信号通路及多种癌症中扮演着十分重要的角色,其参与信号的传导以激活或者抑制下游靶基因的表达,其参与调控的凋亡通路中包括NF- κ B通路以及线粒体介导的凋亡通路。在本研究中,我们证明了消癌平注射液通过GSK-3 β -NF- κ B-Bcl-2轴促进肺腺癌细胞系A549、H1299的凋亡,这些结果表明了消癌平注射液可以作为化疗以及一线抗癌药物的辅助药物的依据。为今后临床上关于肿瘤的药物治疗提供了理论依据。

1 材料与方 法

1.1 细胞株 A549、H1299细胞(人源非小细胞肺腺癌上皮细胞系,ATCC);HBE细胞(人正常支气管样上皮细胞,ATCC)。

1.2 药品与试剂 消癌平注射液(南京圣和药业股份有限公司,批号202006241,国药准字Z20025868,缩写为XAP);NF- κ B抗体、Actin抗体、GSK-3 β 抗体、 β -catenin抗体、Bax抗体、Bcl-2抗体购于CST公司;小牛血清、DMEM(Gibco公司,美国);GSK-3 β 抑制剂(Merck公司,美国);1.5 mol/L Tris-HCl(pH=8.8)、1 mol/L Tris-HCl(pH=6.8)、APS、SDS、丽春红染液、MTT、TEMED(碧云天公司,中国);NC膜(PALL公司,美国);流式细胞术试剂盒(凯基生物公司,中国);鼠抗、兔抗(CST公司,美国);顺铂(齐鲁制药有限公司,批号8A001A88,国药准字H37021357,缩写为DDP)。

1.3 主要仪器 CO₂细胞培养箱(Eppendorf公司,

德国);BioTek酶标仪(伯腾公司,美国);离心机(Eppendorf公司,德国);金属浴D1100-230v(Labent AccuBlock公司,美国);4 $^{\circ}$ C水平摇床(New Brunswick公司,美国);电泳仪、小型垂直电泳槽(BioRad公司,美国)。

1.4 方 法

1.4.1 细胞复苏 将人非小细胞肺腺癌A549、H1299细胞从-80 $^{\circ}$ C冰箱中取出,放入提前预热的37 $^{\circ}$ C水浴锅中轻轻摇晃,待剩余少许冰块时停止摇晃,放入超净台中加入1 mL含10%新生小牛血清和抗生素的DMEM培养基中缓缓打匀。1 500 r/min离心4 min后吸走上清,加入1 mL含有10%新生小牛血清和抗生素的DMEM培养基打匀,接着打入事先准备好的含有7~8 mL培养基的培养皿中,置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂的细胞培养箱中培养。

1.4.2 MTT实验 细胞接种于48孔板中,待细胞密度长至80%~90%时饥饿12 h,分别按照以下分组:阴性对照组,消癌平注射液组(1、2、3、4、5 μ g/ μ L)各组设4组复孔。待48 h后,吸去上清液,加入新配制的0.5 μ g/mL的MTT溶液每孔400 μ L,处理4 h后用移液枪缓慢吸取液体,每孔加入300 μ L的二甲亚砷,摇床避光震荡15 min,在酶标仪上测定570 nm处的吸光度。根据公式:细胞抑制率(inhibitor rate, IR) = (对照组吸光度值 - 实验组吸光度值) / 对照组吸光度值 \times 100%,计算每组抑制率。

1.4.3 流式细胞术测凋亡与周期 将胰蛋白酶消化处于对数生长期的细胞接种于6孔板,待细胞密度长至80%~90%时饥饿过夜,设置阴性对照组,加药组加入消癌平注射液(5 μ g/ μ L)处理24 h,阳性对照组加入顺铂(10 μ mol/L)处理5 h。于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱中培养24 h,胰蛋白酶消化后离心收集细胞,再用1 mL PBS清洗1次,取得细胞分为凋亡组与周期组。凋亡组:加入400 μ L 1 \times Binding Buffer将细胞打匀,加入5 μ L Annexin V-FITC和5 μ L的PI染液。轻轻打匀并在室温下黑暗中孵育15 min。周期组:用75%的冰乙醇水溶液固定过夜,加入450 μ L的PI染液和50 μ L的RNase A溶液,轻轻打匀后避光静置30 min。所得样品经过滤后用流式细胞仪检测实验结果并用Flowjo软件分析。

1.4.4 Western blot实验 胰蛋白酶消化处于对数生长期的细胞并接种于6孔板,待6孔板中细胞密度达到80%~90%时,饥饿12 h。分别加入0、1、2、3、4、5 μ g/ μ L的消癌平注射液处理24 h后收样,使用Laemmli sample buffer裂解液收集细胞,进行电泳跑胶转膜封闭,所剪的蛋白条带在4 $^{\circ}$ C低温摇床

中孵育对应的一抗过夜后, TBST 洗膜(每次 5 min, 洗 3 次), 室温孵育相应二抗 1 h, 再次洗膜(每次 5 min, 洗 3 次), 最后进行曝光(AI600 化学发光成像仪中显影)。

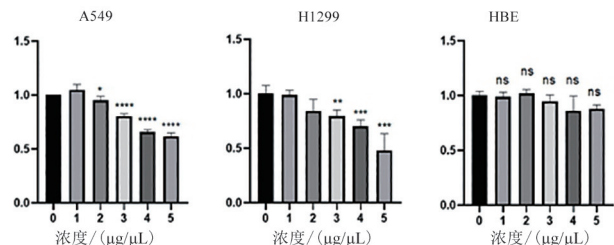
1.4.5 质粒 DNA 转染和 siRNA 转染 细胞铺于 6 孔板中至密度达到 80% 时, 将细胞培养基更换为无青霉素培养基, 培养 30 min 后转染 cDNA 和 siRNA, 6 ~ 8 h 后更换为普通培养基, 36 h 后用 DMEM 饥饿处理 12 h, 加入不同浓度的消癌平注射液处理 24 h。NF-κB siRNA 的正义链序列为 5'GCGACAGGUCAGA-AAGAdTdT3, 反义链序列为 3'dTdTTCGCGUCCACGUCUUUCU5。

1.4.6 统计学分析 采用 GraphPad Prism 软件分析。所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较进行单因素方差分析, 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 消癌平注射液对 A549、H1299、HBE 细胞增殖的影响 MTT 结果显示, 与 0 μg/μL 组相比, 在 A549 细胞系中, 浓度达 2 μg/μL 后随消癌平注射

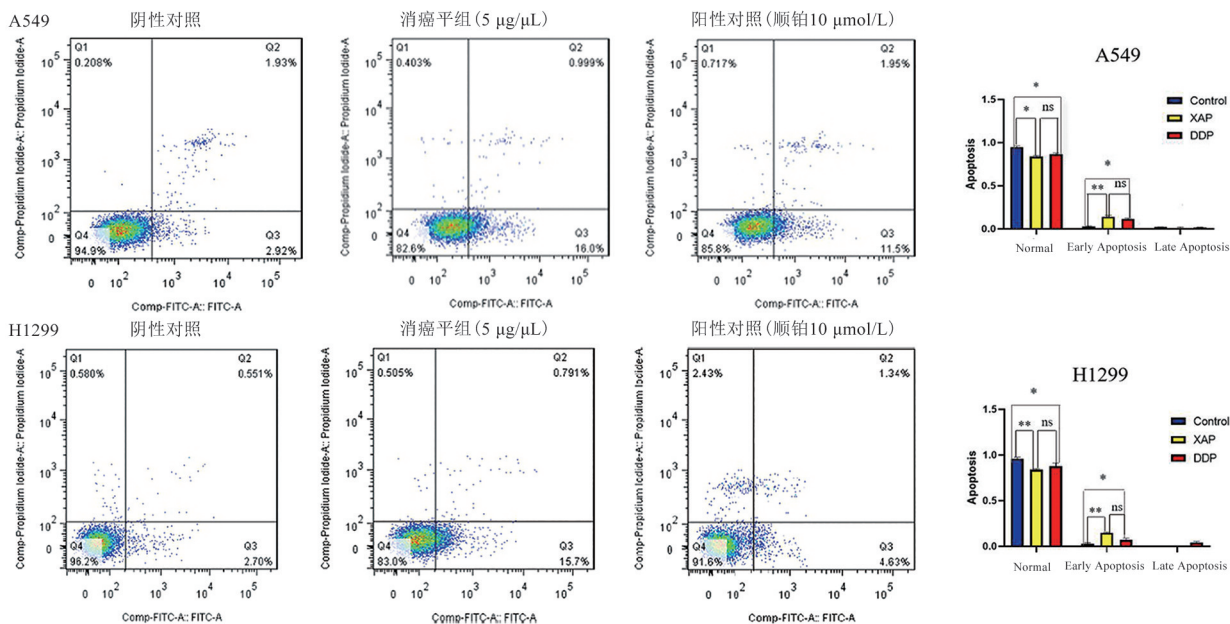
液浓度梯度的增加, 对细胞均有抑制作用 ($F = 118.90, P < 0.05$)。在 H1299 细胞系中, 浓度达 3 μg/μL 后随着消癌平注射液浓度梯度的增加, 对细胞均有抑制作用 ($F = 29.99, P < 0.05$)。而不同浓度消癌平注射液对肺正常上皮细胞(HBE)抑制差异无统计学意义 ($F = 3.97, P > 0.05$)。见图 1。



与 0 μg/μL 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns $P > 0.05$ 。

图 1 不同浓度消癌平注射液对各细胞的抑制作用

2.2 消癌平注射液对 A549、H1299 细胞凋亡的影响 与阴性对照组相比, 消癌平注射液组与顺铂组早期凋亡细胞增多 ($P < 0.05$)。消癌平注射液组与顺铂组早期凋亡细胞之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2。



* $P < 0.05$, ns $P > 0.05$ 。

图 2 消癌平注射液对 A549 及 H1299 细胞凋亡的影响

2.3 消癌平注射液对 A549、H1299 细胞周期的影响 与阴性对照组相比, 消癌平注射液组与顺铂组停滞于 G0/G1 期细胞增多 ($P < 0.05$)。消癌平注射液组与顺铂组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

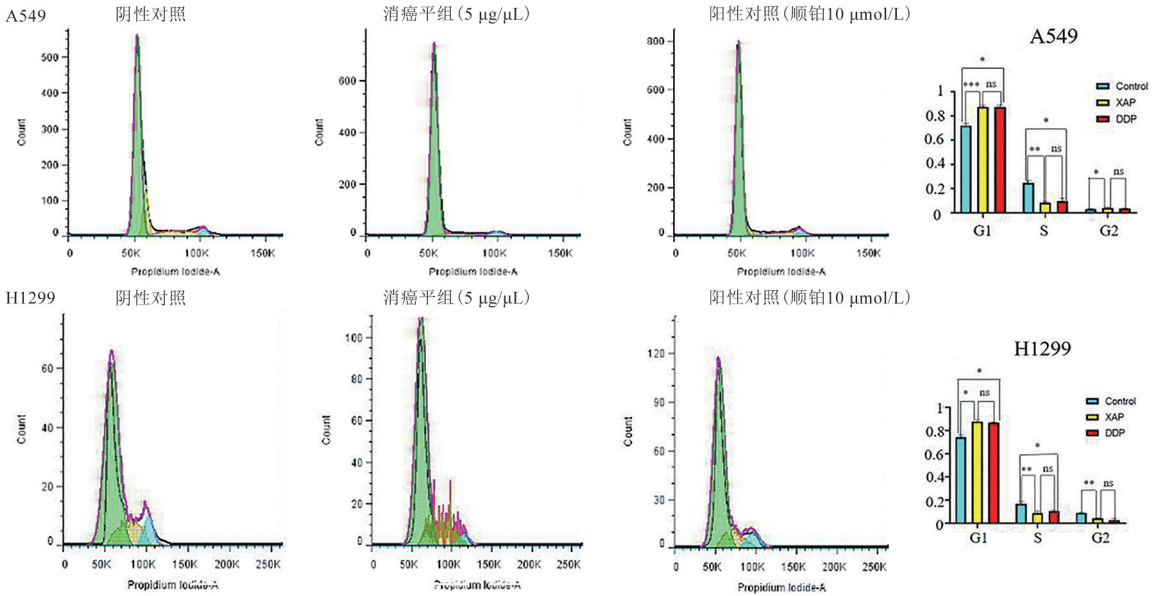
2.4 消癌平注射液通过 GSK-3β-NF-κB-Bcl-2 轴促进 A549、H1299 细胞的凋亡 Western blot 结果显

示, 6 孔板内分别加入消癌平注射液浓度为 0、1、2、3、4、5 μg/μL 处理 24 h 后收样, GSK-3β 表达量不变, p-GSK-3β^{Ser9}、NF-κB、Bcl-2 蛋白量下降, Bax 蛋白量上升。见图 4。

2.5 用 GSK-3β 抑制剂验证消癌平注射液对 A549、H1299 细胞的凋亡作用 向加入消癌平注射液 (4 μg/μL) 的细胞中加入 GSK-3β 抑制剂

(20 μmol/L) 处理 5 h 后与未加入 GSK-3β 抑制剂的细胞和阴性对照组相比较,通过 Western blot 实验我们发现 GSK-3β 的磷酸化水平及下游靶蛋白水平恢复,说明消癌平注射液通过激活 GSK-3β 的活性

来抑制下游靶基因的蛋白水平,进一步验证了消癌平注射液对肺腺癌 A549、H1299 细胞的作用机制(图 7~8)。



* $P < 0.05$, ns $P > 0.05$ 。

图 3 消癌平注射液对 A549 及 H1299 细胞周期的影响

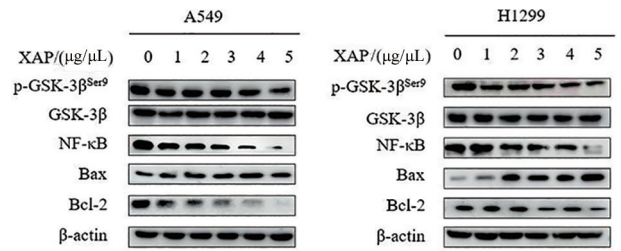


图 4 消癌平注射液通过 GSK-3β-NF-κB-Bcl-2 轴促进细胞的凋亡

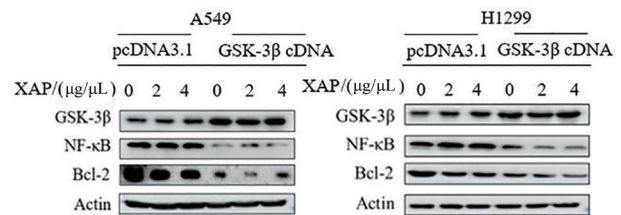


图 5 过表达 GSK-3β cDNA

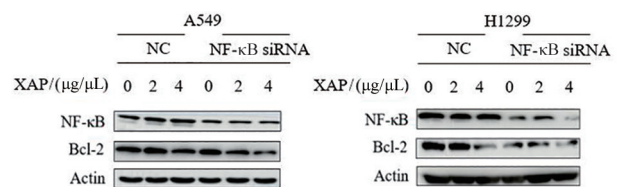


图 6 转染 NF-κB siRNA

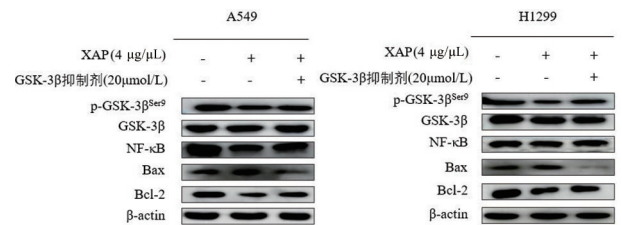


图 7 加入 GSK-3β 抑制剂后下游靶蛋白恢复

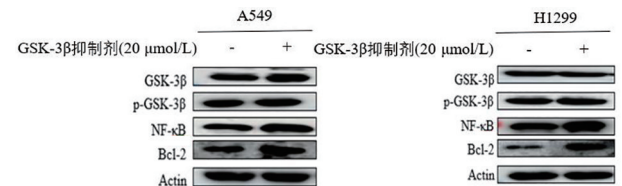


图 8 单独加入 GSK-3β 抑制剂后检测其对 GSK-3β-NF-κB-Bcl-2 轴的影响

3 讨论

细胞凋亡是受细胞内相关基因调控的一种正常的生物学过程,是细胞的一种程序性死亡^[7]。在维持内环境稳定,调控生物在发育,进化过程中起重要的作用^[8]。而在肿瘤细胞中,由于肿瘤细胞的恶性增殖,分化程度低等,为维持肿瘤细胞的特性,与正常细胞相比较,有一些基因的表达量发生改变,从而引起蛋白水平的改变并最终改变细胞的特性。

在众多的凋亡家族基因中,Bcl-2是十分重要的一种抗凋亡因子,其在多种肿瘤细胞内高表达。它虽然不影响细胞增殖,但是可以阻滞细胞的凋亡^[9]。Bcl-2与促凋亡因子Bax相互拮抗,可结合成为异源二聚体^[10],拮抗细胞的凋亡。在正常情况下,抗凋亡基因Bcl-2抑制细胞的凋亡,而当细胞处于应激状态时,促凋亡基因Bax会被释放到并转移至线粒体外膜,提高线粒体膜通透性而引发级联反应,促使细胞的凋亡^[11]。

NF- κ B是1986年发现的一种重要的转录因子,最常见的是p65与p50结合形成的二聚体。它的作用为通过抵抗细胞凋亡而使肿瘤细胞存活,其作为转录调节因子调控多种靶基因的表达,调节范围较广。而先前的研究报道中有研究者证明Bcl-2的启动子上有NF- κ B的结合位点^[12],再根据我们的实验结果在蛋白水平上Bcl-2随着NF- κ B下降而下降,进一步证明了NF- κ B能够调节Bcl-2的表达。

GSK-3 β ,一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是一种双特异性激酶,已被视为多种人类癌症的潜在治疗靶点。在不同的癌症以及不同的信号通路中GSK-3 β 扮演的角色不同。当第9位的丝氨酸位点被磷酸化以后会导致GSK-3 β 的活性受到抑制。而根据文献报道NF- κ B的活性又受到GSK-3 β 激活的调节^[13-14],我们在研究中也发现p-GSK-3 β ^{Ser9}下降,所以我们猜想消癌平注射液可能通过GSK-3 β -NF- κ B-Bcl-2轴促进肺腺癌细胞A549、H1299的凋亡。为了验证消癌平注射液是否通过GSK-3 β -NF- κ B-Bcl-2轴调控细胞的凋亡,本研究又引入了GSK-3 β 的抑制剂进一步证明了消癌平注射液通过GSK-3 β -NF- κ B-Bcl-2轴促进肺腺癌细胞A549、H1299的凋亡。

总之,消癌平注射液促进肺腺癌细胞A549、H1299的凋亡,其机制是通过调控GSK-3 β -NF- κ B-Bcl-2轴来发挥作用。

【参考文献】

- [1] 邢旺兴. 中药通光藤活性成分的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2002.
- [2] 韩丽, 冷彩云, 李文华, 等. 通光藤提取物体内抗抗肿瘤作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(1): 51-55.
- [3] 白爽, 李奕诺, 徐鑫, 等. 通光藤化学成分及药理活性研究进展[J]. 解放军药学学报, 2015, 31(3): 260-264.
- [4] 刘殿龙. 消癌平注射液联合一线化疗治疗进展期非小细胞肺癌疗效的队列研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [5] JONNA S, SUBRAMANIAM DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update[J]. Discov, 2019, 27(148): 167-170.
- [6] SOCINSKI MA, OBASAJU C, GANDARA D. Current and emergent therapy options for advanced squamous cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(2): 165-183.
- [7] WANG TL, OUTANG CS, LIN LZ. β -Asarone suppresses Wnt/ β -catenin signaling to reduce viability, inhibit migration/invasion/adhesion and induce mitochondria-related apoptosis in lung cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 821-830.
- [8] CUI XY, PARK SH, PARK WH. Auranofin inhibits the proliferation of lung cancer cells via necrosis and caspase-dependent apoptosis[J]. Oncol Rep, 2020, 44(6): 2715-2724.
- [9] SENICHKIN VV, PERVUSHIN NV, ZUEV AP. Etc. targeting bcl-2 family proteins: what, where, when [J]? Biochemistry (Mosc), 2020, 85(10): 1210-1226.
- [10] MOLDOVEANU T, CZABOTAR PE. Bax, Bak, and Bok: a coming of age for the BCL-2 family effector proteins[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2020, 12(4): a036319.
- [11] PENA-BLANCO A, GARCIA-SAEZ AJ. Bax, Bak and beyond- mitochondrial performance in apoptosis[J]. FEBS J, 2018, 285(3): 416-431.
- [12] LUQMAN S, PEZZUTO JM. NF kappaB: a promising target for natural products in cancer chemoprevention[J]. Phytother Res, 2010, 24(7): 949-963.
- [13] LEE H, BAE S, CHOI BW, et al. WNT/ β -catenin pathway is modulated in asthma patients and LPS-stimulated RAW264. 7 macrophage cell line [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(1): 56-65.
- [14] CHEN S, SUN KX, LIU BL, et al. The role of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) in endometrial carcinoma: a carcinogenesis, progression, prognosis, and target therapy marker[J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 27538-27551.

PKN2 调控 AKT/mTOR 通路促进周围神经损伤修复的机制

胡旭峰,王 林

(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:探讨蛋白激酶 N2(PKN2)调控丝苏氨酸蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白(AKT/mTOR)通路促进周围神经损伤修复的机制。**方法:**清洁级 SD 大鼠 50 只,分为正常组,坐骨神经损伤模型组,重组 PKN2 低、中、高剂量组共 5 组,各 10 只,模型组注射 5 μ L PBS,重组 PKN2 低、中、高剂量组分别注射 5 μ L、10 μ L 和 20 μ L 的 rhPKN2(10 ng/ μ L),每周 1 次,连续注射 4 周。所有大鼠于干预后每周测定大鼠坐骨神经指数(SFI),干预结束后测量股三头肌肌湿重,评估肌肉萎缩程度,甲苯胺蓝染色观察髓鞘结构,Western blot 检测蛋白表达情况,TUNEL 染色检测细胞凋亡情况。**结果:**与正常组相比,模型组大鼠 SFI、肌湿重比值、有髓神经纤维数量下降,PKN2、AKT 和 mTOR 蛋白下调($P<0.05$),神经细胞凋亡数量增加($P<0.05$);与模型组相比,各剂量组大鼠 SFI、肌湿重比值、有髓神经纤维数量增加,PKN2、AKT 和 mTOR 蛋白上调($P<0.05$),神经细胞凋亡数量降低($P<0.05$);与低、中剂量组相比,高剂量组大鼠 SFI、肌湿重比值、有髓神经纤维数量增加,PKN2、AKT 和 mTOR 蛋白上调($P<0.05$),神经细胞凋亡数量减少($P<0.05$)。**结论:**PKN2 可能参与周围神经损伤的再生修复过程,其作用可能与激活 AKT/mTOR 信号通路有关,为周围神经损伤的治疗提供理论依据。

【关键词】周围神经损伤;修复;蛋白激酶 N2;丝苏氨酸蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白通路

【中图分类号】R-332;R 745 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.003

Mechanism of PKN2 in regulating AKT/mTOR pathway to promote repair of injured peripheral nerve

HU Xufeng, WANG Lin

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

【Abstract】Objective: To investigate the mechanism of protein kinase N2(PKN2) in regulating the pathway of protein kinase B(AKT) mammalian target of rapamycin(mTOR)(AKT/mTOR) to promote repair of the injured peripheral nerves. **Methods:** Fifty clean-grade Sprague Dawley(SD) rats were divided into normal group, model group of sciatic nerve injury, recombinant PKN2 treatment groups of low, medium, and high dose($n=10$ in each group). Rats in the model group were injected with 5 μ L PBS, and those in the recombinant PKN2 treatment groups were administered with low(5 μ L), medium(10 μ L) and high(20 μ L) dose of rhPKN2 contained in 10ng/ μ L solution, once a week for 4 consecutive injections. Sciatic nerve index(SFI) was measured in all rats every week following intervention, and the wet weight of the triceps femoris muscle was measured to assess the degree of muscle atrophy. Toluidine blue staining, Western blot and UNEL staining were used to respectively observe the myelin structure, expression of the protein and cell apoptosis. **Results:** The SFI value, muscle wet weight ratio, the number of myelinated nerve fibers, PKN2, AKT/mTOR protein were significantly reduced in the model group compared to the normal group($P<0.05$), and the number of neuronal apoptosis was significantly increased($P<0.05$). The SFI value, muscle wet weight ratio, the number of myelinated nerve fibers, PKN2, AKT/mTOR protein were significantly reduced in different dose groups compared to model group($P<0.05$). Although rats in the high dose group had increased SFI value, muscle wet weight ratio, number of myelinated nerve fibers, and levels of PKN2, AKT/mTOR protein, yet had obviously decreased number of neuronal apoptosis compared to the rats in low and medium dose group(all $P<0.05$). **Conclusion:** PKN2 may be involved in the regeneration and repair process of injured peripheral nerves, and its mechanism may be related to activated AKT/mTOR signal pathway. The findings can be theoretical basis for the treatment of peripheral nerve injury.

【Key words】peripheral nerve injury; repair; protein kinase2 N2; protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway

周围神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)在临床中极为常见,可引起患者感觉退化和自主功能

丧失,给患者工作和生活带来极大不便^[1-2]。研究证实,周围神经在损伤后具有修复再生的能力,因

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085QH209)

收稿日期:2021-09-01

作者简介:胡旭峰(1983-),男,副主任医师,讲师,(电话)13965195227,(电子信箱)huxufeng108@163.com;

王 林,男,副主任医师,副教授,(电子信箱)22689859@qq.com,通信作者。

此,促进周围神经再生成为当前的医学研究热点之一^[3-4],深入研究周围神经的损伤修复机制成为其中关键环节。研究显示,丝苏氨酸蛋白激酶(protein kinase B,PKB亦称作AKT)信号通路作为具有多个磷酸化调控位点的信号通路,在神经系统的调控中起着关键作用,其可通过与雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)作用介导周围神经再生,有研究认为mTOR的减少与中枢神经系统再生能力下降有关,mTOR可介导中枢神经系统损伤后的神经修复和再生^[5-7],蛋白激酶N2(protein kinase N2,PKN2)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛分布于细胞膜和细胞质中,其激酶活性区域位于c端^[8]。最新研究发现PKN2能促进小鼠胚胎发育和神经嵴迁移,是神经再生和神经发育的关键步骤^[8],PKN2可通过调控AKT/mTOR通路促进PC12细胞再生^[9],然而,PKN2通过AKT/mTOR通路能否调节神经元凋亡和促进周围神经再生尚不清楚。因此,本研究拟确定PKN2在PNI修复中的作用机制,为PNI的治疗提供新思路和新方法。

1 材料与方法

1.1 实验材料 清洁级SD大鼠50只,重组人PKN2蛋白(美国Abcam),兔抗大鼠PKN2、AKT、mTOR单抗隆抗体(美国Abcam),辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗鼠二抗、PCNA免疫荧光检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),DAPI和抗荧光衰减封片剂(武汉谷歌),甲苯胺蓝染色液(美国Sigma),电泳仪(美国BIO-RAD),倒置荧光显微镜(德国Carl Zeiss),Sartoris天平(德国Sartoris)。

1.2 坐骨神经损伤模型制备 50只大鼠均腹腔注射10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)麻醉,暴露右侧坐骨神经,用无齿镊钳夹坐骨神经,每次10 s,间隔30 s,重复5次,抗生素抗感染治疗,随后逐层缝合肌肉、皮肤。正常对照组10只大鼠不做任何处理。

1.3 PKN2干预方法 模型制备成功后3周,麻醉后暴露神经,模型大鼠分为4组,每组10只,模型组注射5 μ L PBS,重组PKN2(rhPKN2)低、中、高剂量组:Hamilton微量注射器在损伤处由远侧到近侧分别缓慢注射10 ng/ μ L的rhPKN2 5 μ L、10 μ L和20 μ L。每周1次,连续注射4周。

1.4 大鼠坐骨神经指数(sciatic nerve index,SFI)测定 大鼠于干预后每周进行步态分析,准备50 cm长、8 cm宽的长方形盒子,避光处理,白纸平整铺于底部,大鼠双侧后足底均匀涂抹墨水,盒内自由行走,分别记录健侧(E)与患侧(N)的足印长度(po-

dogram length,PL)、足趾宽度(width between the first and fifth toes,TW)和中间足趾距离(inter-toes distance,IT)。坐骨神经指数计算公式为:SFI = -38.3 (EPL-NPL)/NPL+109.5 (ETW-NTW)/NTW+13.3 (EIT-NIT)/NIT-8.8^[10]。

1.5 股三头肌肌湿重测量 切取麻醉大鼠患侧与健侧股三头肌,称重,计算术侧与健侧质量比,比值越小,代表肌肉萎缩越明显。

1.6 甲苯胺蓝染色观察髓鞘结构 取大鼠坐骨神经远端,4℃环境下,2.5%戊二醛固定过夜,1%四氧化锇固定2 h,乙醇脱水,石蜡包埋,制备1 μ m厚度的切片,0.5%的甲苯胺蓝染色30 min,随后水洗,20%醋酸浸泡,水洗3次,封片,置于光学显微镜下观察并计数。

1.7 TUNEL染色检测细胞凋亡情况 组织切片经脱蜡和脱水,随后于PBS中浸泡,甩干多余水分,加100 μ L蛋白酶K(1:1 000稀释于10 mmol/L Tris-Cl中),室温孵育20 min;PBS清洗5 min \times 3次;分别加入50 μ L TUNEL混合液,37℃摇床避光孵育1 h;PBS清洗5 min \times 3次,滴加DAPI工作液室温避光孵育30 min;PBS清洗5 min \times 3次,加入防荧光淬灭剂,封片;荧光显微镜下观察致密高亮的红色荧光细胞核与对应的DAPI蓝色荧光细胞,合并后呈粉红色的则为凋亡细胞核。

1.8 Western blot检测蛋白表达情况 收集各组坐骨神经组织,RIPA裂解。离心后取上清,依据BCA法测定蛋白浓度。以GAPDH作为内参,SDS-PAGE电泳。随后转至PVDF膜,5%BSA封闭1 h,TBST清洗3次,应用PKN2、AKT和mTOR单克隆抗体一抗在4℃孵育过夜。最后使用辣根过氧化物酶二抗(1:5 000)孵育并加入ECL显色液显色成像。

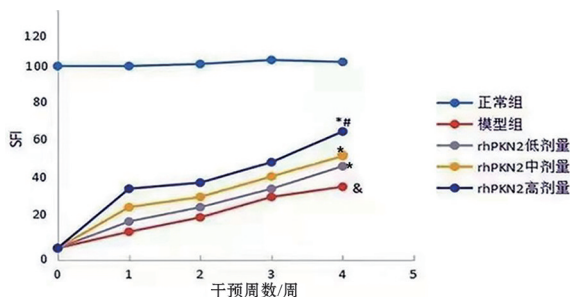
1.9 统计分析 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠SFI比较 与正常组相比,模型组大鼠SFI均下降($P<0.05$);与模型组相比,各剂量组SFI均增加($P<0.05$);与低、中剂量组相比,高剂量组SFI增加($P<0.05$),见图1。

2.2 各组大鼠股三头肌肌湿重比较 与正常组相比,模型组肌湿重比值下降($P<0.05$);与模型组相比,各剂量组肌湿重比值均增加($P<0.05$);与低、中剂量组相比,高剂量组肌湿重比值增加($P<0.05$),

见表 1。



与正常组相比, &P<0.05; 与模型组相比, *P<0.05; 与低、中剂量组相比, #P<0.05。

图 1 各组大鼠 SFI 比较

2.3 各组大鼠神经纤维再生情况比较 与正常组相比, 模型组有髓神经纤维数量减少 (P<0.05); 与

模型组相比, 各剂量组有髓神经纤维数量均增加 (P<0.05); 与低、中剂量组相比, 高剂量组有髓神经纤维数量增加 (P<0.05), 见表 1。

2.4 各组大鼠神经细胞凋亡情况比较 与正常组相比, 模型组神经细胞凋亡数量增加 (P<0.05), 与模型组相比, 各剂量组神经细胞凋亡数量均减少 (P<0.05); 与低、中剂量组相比, 高剂量组神经细胞凋亡数量减少 (P<0.05), 见表 1。

2.5 各组大鼠蛋白表达情况比较 与正常组相比, 模型组 PKN2、AKT 和 mTOR 蛋白下调 (P<0.05), 与模型组相比, 各剂量组 PKN2、AKT 和 mTOR 蛋白均上调 (P<0.05); 与低、中剂量组相比, 高剂量组 PKN2、AKT 和 mTOR 蛋白上调 (P<0.05), 见表 1。

表 1 各组大鼠三头肌湿重、有髓神经纤维数量、神经细胞凋亡及相关标志蛋白表达比较 (n=5, $\bar{x}\pm s$)

组别	肌湿重比值	神经纤维数 /(视野/个)	神经细胞凋亡 百分比/%	PKN2 蛋白 相对表达量	Akt 蛋白 相对表达量	mTOR 蛋白 相对表达量
正常组	1.00±0.12	300±27	5.00±0.52	1.00±0.11	1.00±0.11	1.00±0.10
模型组	0.43±0.04 ^{&}	120±11 ^{&}	20.00±2.12 ^{&}	0.48±0.04 ^{&}	0.47±0.04 ^{&}	0.49±0.05 ^{&}
rhPKN2 低剂量组	0.52±0.05 [*]	150±14 [*]	16.00±1.65 [*]	0.57±0.05 [*]	0.57±0.05 [*]	0.57±0.06 [*]
rhPKN2 中剂量组	0.63±0.06 [*]	189±17 [*]	12.00±1.23 [*]	0.63±0.06 [*]	0.69±0.06 [*]	0.71±0.08 [*]
rhPKN2 高剂量组	0.75±0.07 ^{**}	245±22 ^{**}	8.00±0.88 ^{**}	0.87±0.09 ^{**}	0.90±0.07 ^{**}	0.87±0.09 ^{**}
F	46.98	72.30	92.59	39.17	51.44	38.23
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与正常组相比, &P<0.05; 与模型组相比, *P<0.05; 与低、中剂量组相比, #P<0.05。

3 讨论

PNI 是常见临床疾病, 其损伤后可激活神经元天然的再生能力, 从而修复再生神经断端的轴突。修复 PNI 的关键是保护神经元和促进轴突再生^[11], 然而, 周围神经轴突的再生过程极其复杂, 牵涉到众多过程, 其具体机制尚未明确。因此, 加强再生机制的研究, 有助于提供有效的潜在治疗靶点。

PKN2 是一种蛋白激酶 c 相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在多种细胞通路中作为多个氨基酸单亚基信号多肽效应因子。PKN2 在细胞周期进程、细胞迁移、细胞黏附和转录激活信号通路中起重要作用^[12-13]。最新研究发现 PKN2 能促进小鼠胚胎发育和神经嵴迁移, 是神经再生和神经发育的关键步骤^[8]。研究表明 PKN2 可以通过结合突触后密度蛋白结构域结构域与酪氨酸磷酸酶结合, PKN2 还具有 Sr3 同源性 3 (SRC homology3 domain, SH3) 结构域, SH3 结构域是 Rho 信号通路的潜在效应部位^[14]。本课题组前期研究显示, PNI 模型大鼠中 PKN2 呈低表达, 并且与 AKT 和 mTOR 蛋白呈正相关, 而 AKT/mTOR 通路在神经损伤中呈现异常表达, 已有充足的研究证据表明该通路参与中枢神经

的损伤过程^[15], 且 PKN2 具有靶向调节 AKT/mTOR 通路的作用^[9]。因此, 为进一步探究 PKN2 在 PNI 中的作用机制, 本研究采用经典方法制备 PNI 模型, 并用重组 PKN2 蛋白注射, 以提高 PKN2 蛋白水平, 观察其对运动功能和神经再生指标的影响, 结果显示模型组大鼠 SFI 较正常组大鼠明显下降, 而给予重组 PKN2 蛋白后, SFI 增幅明显优于模型组, 且呈剂量效应, 表明重组 PKN2 蛋白可以有效改善损伤后的运动功能, 肌湿重比值亦可反映肌肉萎缩情况, 重组 PKN2 蛋白干预后大鼠肌肉萎缩得到明显逆转, 亦能间接证明重组 PKN2 蛋白对神经元的恢复发挥了重要的促进作用。通过甲苯胺蓝染色新生髓鞘数量, 统计分析损伤后再生的神经纤维, 客观直接判断重组 PKN2 蛋白对神经纤维再生的影响, 本研究显示重组 PKN2 蛋白可促进有髓神经纤维的再生数量, 明显促进神经元修复和再生。凋亡速度亦是反映损伤神经再生的重要指标, 本研究显示, 重组 PKN2 蛋白明显抑制了神经元的凋亡, 有利于神经元成熟和再生。最后, 为验证 PKN2 对 AKT/mTOR 通路的影响, Western blot 结果显示, 其在注射重组 (下转第 220 页)

皖南蝮蛇毒通过血小板抑制肿瘤转移的研究

李昱彤¹, 孙 瑶², 赵丽虹¹, 刘啸宇³, 陈 磊³

(皖南医学院 1. 药学院; 2. 病理生理学教研室; 3. 麻醉学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探索皖南蝮蛇毒蛋白抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 转移的机制。**方法:**光学比浊法测定血小板聚集率筛选皖南蝮蛇毒蛋白组分;用蛇毒蛋白干预乳腺癌细胞 MCF-7 与血小板细胞共培养体系,显微镜下观察细胞形态学变化;CCK-8 法判断细胞增殖情况;ELISA 法检测平足蛋白和 P 选择素分泌情况。**结果:**血小板与 MCF-7 细胞共培养体系在光学显微镜下观察到血小板聚集于 MCF-7 表面;1 mg/mL 皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 具有明显的促进血小板聚集作用($P < 0.01$);共培养体系中随蛇毒蛋白浓度增大 MCF-7 的增殖率逐渐下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);酶联免疫检测结果显示,12.5、25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 蛇毒蛋白组分平足蛋白含量降低、P 选择素分泌增多($P < 0.05$)。**结论:**皖南蝮蛇毒蛋白抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 转移的机制与皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 结合血小板表面 C 型凝集素受体 2 的能力大于肿瘤细胞表面平足蛋白结合血小板表面 C 型凝集素受体 2 的能力有关。

【关键词】血小板;平足蛋白;C 型凝集素受体 2;皖南蝮蛇毒

【中图分类号】R 965.2;R 73-34 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.004

Agkistrodon acutus venom from southern Anhui inhibiting tumor metastasis via platelets

LI Yutong, SUN Yao, ZHAO Lihong, LIU Xiaoyu, CHEN Lei

College of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the mechanism of *Agkistrodon acutus* venom protein deprived from southern Anhui area in inhibiting the metastasis of human breast cancer cell MCF-7. **Methods:** Protein component of *Agkistrodon acutus* venom from southern Anhui area was initially screened by light transmission aggregometry measurement. Then the snake protein was used to treat breast cancer cell MCF-7 that was co-cultured with the platelet cells. The morphology change of the cells was microscopically observed, and CCK-8 method was used to determine the cell proliferation. ELISA was performed to detect the secretion of podoplanin and p-selectin. **Results:** Platelet aggregation on the surface of MCF-7 was observed under the optical microscope in the co-culture system of platelet with MCF-7 cells. The results revealed that 1mg/mL *Agkistrodon acutus* venom protein component II obviously promoted platelet aggregation ($P < 0.01$), and proliferation rate of MCF-7 was decreased with added snake venom protein concentration in co-culture system, yet the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). ELISA findings showed that the content of podoplanin was decreased and p-selectin was increased in groups treated with 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ snake venom protein ($P < 0.05$). **Conclusion:** The mechanism of *Agkistrodon acutus* venom protein from southern Anhui area in inhibiting the metastasis of human breast cancer cell MCF-7 appears associated with greater ability of the snake protein component II in binding to C-type lectin receptor-2 on platelet surface than that of tumor cell surface podoplanin in binding to C-type lectin receptor-2 on the platelet surface.

【Key words】platelet; podoplanin; C-type lectin-like receptor-2; *Agkistrodon acutus* venom from southern Anhui

乳腺癌一直是国内肿瘤研究关注的重点^[1],血小板在肿瘤转移中作用显著,C型凝集素受体2(C-type lectin-like receptor-2, CLEC-2)是血小板表面的活化受体^[2],也是肿瘤细胞表面平足蛋白(Podoplanin, PDPN)的体内受体^[3],两者结合后引起血小板活化聚集增多^[4]。马来蝮蛇毒蛋白(Aggregin)能促进血小板聚集,抑制肿瘤细胞与血小板的结合从而

抑制肿瘤转移^[5]。安徽南部地区的皖南蝮蛇毒中含有促血小板聚集组分,前期研究发现该组分具有抑制肿瘤的作用,但机制尚不清楚。本研究通过筛选皖南蝮蛇毒中具有促血小板聚集的组分,建立血小板与乳腺癌细胞 MCF-7 共培养体系,进行细胞增殖检测、PDPN 和 P 选择素的浓度检测,探索蝮蛇毒促血小板聚集组分抑制乳腺癌细胞的作用机制。

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(201910368044);皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2016Z02)

收稿日期:2021-05-23

作者简介:李昱彤(2000-),女,2017级药学专业本科生,(电话)15555312160,(电子信箱)2215948447@qq.com;

孙 瑶,女,副教授,(电子信箱)308528550@qq.com,通信作者。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂 皖南蝮蛇毒蛋白冻干粉源自皖南地区蝮蛇毒的分离纯化,依据 280 nm 条件下洗脱曲线的 5 个峰值分别得到蛇毒蛋白组分 I、II、III、IV、V,由皖南医学院蛇伤蛇毒研究所提供。DMEM 高糖液体培养基购自美国 Gibco 公司,批号:8120470。CCK-8 试剂盒购自北京兰杰柯科技有限公司,批号:Biosharp BS350B。大鼠 P 选择素酶联免疫试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,批号:mlbi-ml28431-C。人平足蛋白酶联免疫试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,批号:mlbio-ml509818-C。

1.2 主要器材 蛋白质纯化系统购自美国 GE 公司,型号:AKTA Purifier。倒置荧光生物显微镜购自日本奥林巴斯公司,型号:IX51,DP72,cell sens。低速台式离心机购自上海安亭科学仪器厂,型号:TDL-50B。血小板聚集仪购自美国海伦娜公司,型号:AGGRAM。多功能酶标仪购自美谷分子仪器有限公司,型号:SpectraMax M2E。

1.3 动物及细胞 SD 雄性大鼠,8~10 周龄,体质量 230~260 g,由长沙市天勤生物技术有限公司提供,生产许可证号:SCXK(湘)2014-011。人乳腺癌细胞株 MCF-7 由皖南医学院中心实验室提供。

1.4 蛇毒蛋白筛选 各组分蛇毒蛋白冻干粉用 0.01 mol/L PBS 溶解至浓度为 1 mg/mL,相应编号 I、II、III、IV、V,分别检测对血小板聚集率的影响。

大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛进行麻醉,腹部备皮消毒后腹主动脉采血,用含有 3.8% 枸橼酸钠的抗凝管收集血液。血液标本混匀后以 3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清为富血小板血清(prp),取 6 份 225 μL prp 至石英杯,分别编号 control group、I、II、III、IV、V,control group 注入 8 μL 生理盐水,其余分别注入 8 μL 相应编号蛇毒蛋白组分,37℃ 条件下孵育 5 min。继续取 prp 标本以 3 000 r/min 离心 10 min 为乏血小板血清(ppp),取 ppp 250 μL 至石英杯预热后检测 ppp 吸光值,待 prp 标本孵育结束后注入 5 μmol/L 二磷酸腺苷,检测吸光值后记录最大聚集率。

1.5 细胞培养

1.5.1 MCF-7 细胞培养 乳腺癌细胞株 MCF-7 在含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中培养,在 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中孵育。

1.5.2 血小板与 MCF-7 共培养 选择对数生长期的 MCF-7 细胞接种于 96 孔板。以 Aghaloo 法^[6] 提取大鼠血小板,调节浓度约 5.0×10⁶ 个/mL,待 MCF-7 贴壁生长后加入。按照所加蛇毒蛋白的浓度分为

对照组(0 μg/mL)、1 号蛇毒蛋白组(3.125 μg/mL)、2 号蛇毒蛋白组(6.25 μg/mL)、3 号蛇毒蛋白组(12.5 μg/mL)、4 号蛇毒蛋白组(25 μg/mL),与血小板共同孵育 24 h 后进行形态学观察。

1.6 细胞增殖率检测 控制 96 孔板中 MCF-7 细胞约 5 000 个,贴壁生长后加入 5.0×10⁶ cells/mL 血小板及上述 5 组浓度的蛇毒蛋白各 10 μL,孵育 24 h 后避光加入 CCK-8 溶液,2 h 后在 450 nm 处检测吸光值。

1.7 蛋白指标检测 血小板与 MCF-7 细胞在 96 孔板中共培养 4 h,每孔分别加入相应蛇毒蛋白 10 μL,孵育 24 h 后取上清液。选择人平足蛋白酶联免疫吸附测定试剂盒检测人乳腺癌细胞 MCF-7 的 PDPN 浓度。选择大鼠 P 选择素酶联免疫分析试剂盒检测大鼠血小板的 P 选择素浓度。

1.8 统计学分析 实验数据采用 IBM SPSS Statistics 26.0 统计软件进行数据分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 促进血小板聚集蛇毒组分的筛选 经实验探索得出血小板聚集率分析实验中蛇毒蛋白最佳剂量为 8 μL,最佳孵育时间为 5 min。结果显示,各组间血小板最大聚集率差异均有统计学意义(*P*<0.01),且蛇毒蛋白组分 II 干预的血小板最大聚集率高于对照组(*P*<0.01),表明蛇毒蛋白组分 II 促进血小板聚集。见表 1。

表 1 蛇毒蛋白各组分诱导血小板最大聚集率分析(*n*=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	血小板最大聚集率/%	<i>F</i>	<i>P</i>
control group	86.48±0.44	5 219.009	0.000
蛇毒蛋白组分 I 组	71.72±0.19 ^a		
蛇毒蛋白组分 II 组	91.92±0.47 ^{ab}		
蛇毒蛋白组分 III 组	79.99±0.23 ^{abc}		
蛇毒蛋白组分 IV 组	73.43±0.31 ^{abcd}		
蛇毒蛋白组分 V 组	67.07±0.16 ^{abcde}		

注:*P*<0.01。a. 与对照组相比;b. 与蛇毒蛋白组分 I 组相比;c. 与蛇毒蛋白组分 II 组相比;d. 与蛇毒蛋白组分 III 组相比;e. 与蛇毒蛋白组分 IV 组相比。

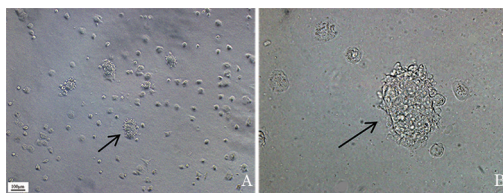
2.2 血小板与 MCF-7 共培养体系形态学变化

2.2.1 血小板与肿瘤细胞共培养 如图 1 所示,血小板与 MCF-7 共培养后,在光学显微镜下可观察到血小板聚集于人乳腺癌细胞 MCF-7 表面,并且形成多个血小板与肿瘤细胞共同结合的细胞团块。

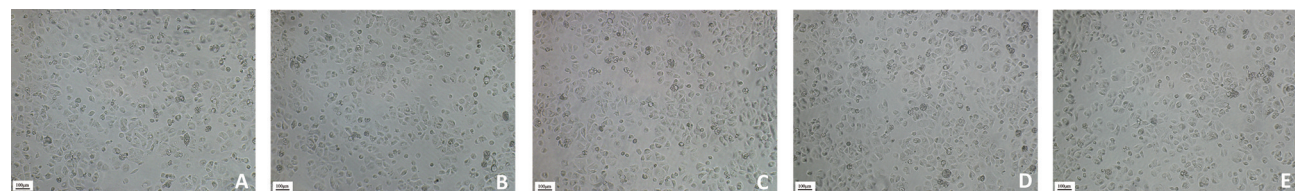
2.2.2 皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 对共培养体系的影响 共培养 4 h 后加入蛇毒蛋白 10 μL。如图 2 所

示,随着组分 II 浓度的增加,细胞聚集团块数减少,死亡细胞数量增多。

2.3 不同浓度皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 干预后 MCF-7 细胞增殖活力变化 CCK-8 结果显示,在血小板与 MCF-7 细胞的共培养体系中,随蛇毒蛋白组分 II 浓度的增大,细胞增殖活力逐渐下降,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。



A. 10×荧光倒置显微镜;B. 40×荧光倒置显微镜。
图 1 血小板聚集于乳腺癌细胞表面



A. 添加 10 μL PBS;B. 添加 10 μL 3.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 蛇毒蛋白组分 II;C. 添加 10 μL 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 蛇毒蛋白组分 II;D. 添加 10 μL 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 蛇毒蛋白组分 II;E. 添加 10 μL 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 蛇毒蛋白组分 II。10×荧光倒置显微镜下。

图 2 同浓度蛇毒干预血小板与 MCF-7 共培养体系情况

2.4 皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 对培养上清中 PDPN 水平的影响 各组干预 24 h 后 ELISA 结果表明,与对照组比较,1、2 号蛇毒蛋白组 PDPN 含量降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);而 3、4 号蛇毒蛋白组 PDPN 含量均降低($P<0.05$),见表 2。

2.5 皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 对培养上清中 P 选择素水平的影响 各组干预 24 h 后 ELISA 结果表明,与对照组比较,1、2 号蛇毒蛋白组 P 选择素含量增高,但差异无统计学意义($P>0.05$);而 3、4 号蛇毒蛋白组 P 选择素含量均增高($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同浓度皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 对肿瘤细胞增殖活力、PDPN 浓度、P 选择素浓度的影响($n=6, \bar{x}\pm s$)

组别	细胞增殖率/%	PDPN 浓度 / (ng/mL)	P 选择素 浓度 / (ng/mL)
对照组	91.23±8.44	2.757±0.015	2.240±0.015
1 号蛇毒蛋白组	82.04±7.87	2.755±0.013	2.247±0.018
2 号蛇毒蛋白组	78.05±12.68	2.754±0.008	2.248±0.033
3 号蛇毒蛋白组	74.80±7.85	2.740±0.01 ^a	2.283±0.029 ^a
4 号蛇毒蛋白组	74.99±8.06	2.736±0.012 ^a	2.285±0.039 ^a
F	2.214	4.290	3.459
P	0.117	0.009	0.022

注:与对照组相比,a $P<0.05$ 。

3 讨论

肿瘤细胞的生长依赖肿瘤微环境,通过与机体多种细胞结合促进增殖和迁移^[7],其中血小板的变化和恶性肿瘤的预后密不可分,通过 CLEC-2 与肿瘤细胞表面 PDPN 结合后累积活化^[4],聚集在肿瘤细胞团块周围,促进肿瘤的生长和转移。血小板表面 CLEC-2 与肿瘤细胞表面 PDPN 可作为抑制肿瘤转移研究的重要切入点。

P 选择素在血小板静息状态下包裹在血小板细胞质的 α 颗粒内^[8],血小板活化时随 α 颗粒内容物释放被迅速又持久地表达在活化的血小板表面^[9],该表达不被血浆蛋白掩盖也不因时间的推移消失,故本研究以 P 选择素分泌水平反映血小板活化聚集程度。

据报道^[10],中国乳腺癌患者的发病率与病死率一直高于世界平均水平并持续增长,其转移多见淋巴道转移,研究^[3]发现淋巴管内皮细胞表达的 PDPN 通过促进肿瘤淋巴管的生成促进肿瘤细胞的淋巴结转移^[11],PDPN 的缺失显著抑制肿瘤淋巴管的生成,减少肿瘤的远处转移^[12]。

研究^[5]表明 CLEC-2 是 Aggretin 的一种血小板表面受体,抑制肿瘤转移并促进血小板的活化聚集,且它们的亲和力高于 PDPN 与 CLEC-2 的亲和力。本研究发现与马来蝮蛇同属的皖南蝮蛇,其蛇毒中蛋白组分 II 可促进血小板聚集并抑制肿瘤增殖。故本课题建立共培养模型,探讨皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 对共培养体系的影响及可能机制。

本研究在显微镜下发现血小板明显黏附聚集于乳腺癌细胞表面。CCK-8 结果显示随皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 浓度的增大,共培养体系中 MCF-7 的增殖率逐渐降低,但趋势不明显($P>0.05$),考虑可能由于共培养体系中血小板的存在对 MCF-7 增殖情况的检测造成干扰,导致对蛇毒蛋白浓度的变化不够敏感。ELISA 结果显示 PDPN 水平随蛇毒蛋白组分 II 浓度增高,与对照组比较,1、2 号蛇毒蛋白组 PDPN 含量降低不明显($P>0.05$),而 3、4 号蛇毒蛋白组 PDPN 含量均降低($P<0.05$),提示在 10 μL 剂量条件下浓度为 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的蛇毒蛋白组分 II 是抑

制 MCF-7 细胞分泌 PDPN 的最小剂量;P 选择素分泌水平随蛇毒蛋白组分 II 浓度增高,与对照组比较,1、2 号蛇毒蛋白组 P 选择素含量增高不明显($P>0.05$),而 3、4 号蛇毒蛋白组 P 选择素含量均增高($P<0.05$),提示在 10 μL 剂量条件下浓度为 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 是蛇毒蛋白组分 II 促进血小板细胞分泌 P 选择素的最小剂量。皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 加入共培养体系后,MCF-7 细胞 PDPN 的表达减少,而血小板的 P 选择素分泌增多,提示皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 与 CLEC-2 的亲合力大于 PDPN 与 CLEC-2 的亲合力。

综上所述,促进血小板聚集的皖南蝮蛇毒蛋白组分 II 抑制乳腺癌细胞 MCF-7 增殖的机制与其结合 CLEC-2 的能力大于 PDPN 结合 CLEC-2 的能力有关。这为进一步研究蛇毒蛋白抑制恶性肿瘤的转移奠定了理论基础。

【参考文献】

[1] 徐虹,王琳辉,李广涛,等. 2017-2019 年国内肿瘤学期刊发文情况及热点[J]. 传媒论坛,2021(9):90-93.
 [2] 徐梦乔,赵益明. 血小板新型活化受体 CLEC-2 和平足蛋白在

肿瘤转移中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2017,44(12):840-844.
 [3] 蔡东焱. 血小板和过表达 PDPN 的 CAFs 在乳腺癌发展中的作用及其机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2017.
 [4] 徐梦乔. 抗人平足蛋白(podoplanin)单克隆抗体的生物学功能和临床应用研究[D]. 苏州:苏州大学,2018.
 [5] 陈妍洁,张艳,沈辰. C 型凝集素受体 CLEC-2 的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2011,34(1):12-15.
 [6] 王鹏飞,时长江,王玉亮,等. 富血血小板血浆制备及其活性分析[J]. 中国组织工程研究,2013(8):1411-1417.
 [7] FIORINI E, VEGHINI L, CORBO V. Modeling cell communication in cancer with organoids:making the complex simple[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology,2020,8:166.
 [8] 马相宜,王志成. 血小板储存损伤研究进展[J]. 临床输血与检验,2018,20(2):216-220.
 [9] 沈薇薇,王宁,李刚,等. 血小板活化标志物的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2013,21(3):137-138.
 [10] 周星彤,沈松杰,孙强. 中国乳腺癌筛查现状及进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2020(3):6-11.
 [11] 徐芳,包宇实. PDPN/CLEC-2 活化血小板与疾病相关性的研究进展[J]. 临床与病理杂志,2020(4):977-982.
 [12] CHEN YANG, KESKIN D, SUGIMOTO H, et al. Podoplanin + tumor lymphatics are rate limiting for breast cancer metastasis[J]. PLoS Biology,2018,16(12):1497-1498.

(上接第 216 页)

PKN2 后明显上调,表明 PKN2 对 AKT/mTOR 通路具有直接的调控作用,进一步表明 PKN2 通过对 AKT/mTOR 通路的调控促进了 PNI 后神经元的分化和再生能力,为 PNI 的治疗提供了理论依据。

【参考文献】

[1] 郑前进,韩先顺,段勇,等. 低频电刺激促进周围神经损伤后再生和修复的研究[J]. 中华实验外科杂志,2020,37(3):517-519.
 [2] WANG ML, RIVLIN M, GRAHAM JG, et al. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery[J]. Connect Tissue Res,2019,60(1):3-9.
 [3] LIU B, XIN W, TAN JR, et al. Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2019,116(44):22347-22352.
 [4] 罗选翔,冯虎,经历,等. 非编码 RNA 在周围神经损伤修复中的重要角色和作用[J]. 中国组织工程研究,2020,907(14):145-150.
 [5] ABE N, BORSON SH, GAMBELLO MJ, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) activation increases axonal growth capacity of injured peripheral nerves [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 28034-28043.
 [6] CHENG Y, ZHU Y, XU J, et al. PKN2 in colon cancer cells inhibits M2 phenotype polarization of tumor-associated macrophages via regulating DUSP6-Erk1/2 pathway[J]. Mol Cancer,2018,17(1):13.

[7] 杨文茜,郭曲练,程智刚,等. 脊髓哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路参与大鼠外周神经损伤诱发的痛觉过敏[J]. 中南大学学报(医学版),2019,44(4):377-385.
 [8] DANNO S, KUBOUCI K, MEHRUBA M, et al. PKN2 is essential for mouse embryonic development and proliferation of mouse fibroblasts[J]. Genes Cells,2017,22(2):220-236.
 [9] WING L, DING G, XUE J, et al. PKN2 regulates the survival of PC12 cells by activating the AKT/mTOR pathway[J]. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences,2020,82(S6):8-11.
 [10] 陈毅,林平,吴咏军,等. 神经生长因子和第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因双基因修饰骨髓间充质干细胞促进周围神经再生[J]. 中华手外科杂志,2020,36(4):290-295.
 [11] 宋凯凯,张锴,贾龙. 周围神经系统损伤的微环境与修复方式[J]. 中国组织工程研究,2021,933(4):165-170.
 [12] LEE SJ, HWANG J, JEONG HJ, et al. PKN2 and Cdo interact to activate AKT and promote myoblast differentiation[J]. Cell Death Dis,2016,7(10):e2431.
 [13] KUBOUCI K, MUKAI H. PKN2 is involved in aggregation and spheroid formation of fibroblasts in suspension culture by regulating cell motility and N-cadherin expression [J]. Biochem Biophys Rep,2021,25:100895.
 [14] NAMIKAWA K, HONMA M, ABE K, et al. Akt/protein kinase B prevents injury-induced motoneuron death and accelerates axonal regeneration[J]. J Neurosci,2000,20:2875-2886.
 [15] 周坤,宋雪峰,高雯雯. 甲氨蝶呤对大鼠急性脊髓损伤后的神经保护作用及对 PTEN/AKT/mTOR 信号通路的影响[J]. 重庆医学,2020,49(8):30-34.

含 HCG 活性的高纯度尿促性素对高龄不孕患者体外受精的影响

赵海君^{1a}, 陈静^{1a}, 卢静^{1a}, 张洪峰^{1b}, 王玉红^{1a}, 景丽^{1a}, 张一娇^{1a}, 常月婷²

(邯郸市中心医院 a. 生殖医学科; b. 科研科, 河北 邯郸 056000; 2. 石家庄市第四医院 妇二科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】目的:分析含人绒毛膜促性腺激素(HCG)活性的高纯度尿促性素(HP-HMG)在高龄不孕患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中的应用。**方法:**回顾性分析2015年6月~2020年6月于邯郸市中心医院生殖医学科首次行IVF-ET治疗的180例高龄患者临床资料。按照促排药物不同分为A组[重组促卵泡激素(r-FSH)+重组促黄体生成素(r-LH)]、B组(r-FSH+HP-HMG)和C组(HP-HMG),每组60例。比较3组患者卵巢反应、临床和实验室指标及妊娠结局差异。**结果:**C组促性腺激素(Gn)用量和优质胚胎率均高于A、B组,HCG日雌二醇(E₂)水平和获卵数均低于A、B组($P<0.05$)。C组HCG日孕酮(P)水平小于A组,B组Gn天数少于A、C组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组新鲜周期临床妊娠率、种植率、流产率和活产率以及累积妊娠率、种植率、流产率和活产率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**HP-HMG有助于提高高龄不孕患者优质胚胎率,改善IVF-ET妊娠结局。

【关键词】高纯度尿促性素;高龄妇女;优质胚胎率;体外受精-胚胎移植;HCG活性

【中图分类号】R 714.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.005

Effect of highly purified human menopausal gonadotropin containing HCG activity on *in vitro* fertilization of advanced age infertility patients

ZHAO Haijun, CHEN Jing, LU Jing, ZHANG Hongfeng, WANG Yuhong, JING Li, ZHANG Yijiao, CHANG Yueting

Department of Reproductive Medicine, Handan Central Hospital, Handan 056000, China

【Abstract】Objective: To observe the outcomes of highly purified human menopausal gonadotropin (HP-HMG) containing human chorionic gonadotropin (HCG) activity in the treatment of infertile patients of advanced age by *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed in 180 women of advanced age with infertility treated by initial IVF-ET in our hospital between June 2015 and June 2020. All cases were divided into group A, treated by recombinant follicle stimulating hormone (r-FSH) + recombinant luteinizing hormone (r-LH), group B, managed by r-FSH+HP-HMG, and group C, administered by simple HP-HMG ($n = 60$ for each group). The three groups were compared regarding the differences in ovarian response, clinical and laboratory indicators as well as pregnancy outcomes. **Results:** Patients in group C had higher level of gonadotrophin (Gn) and top quality embryo rate, lower level of estrogen (E₂) on HCG day, and reduced number of oocytes retrieved than those in group A and group B ($P<0.05$). Progesterone (P) level on HCG day was markedly lower in group C than in group A ($P<0.05$). The duration of use of Gn was significantly shorter in group B than in group A and C ($P<0.05$), yet there was no significant difference among the three groups pertinent to clinical pregnancy rate, implantation rate, abortion rate and live birth rate both in fresh embryo transfer cycle and cumulative cycle ($P>0.05$). **Conclusion:** HP-HMG can improve the top quality embryo rate and clinical pregnancy outcomes in advanced age women in IVF-ET treatment.

【Key words】highly purified human menopausal gonadotropin; advanced age women; top quality embryo rate; *in vitro* fertilization-embryo transfer; HCG activity

随着生活方式的改变和国家生育政策的调整,越来越多高龄生育妇女(≥ 35 岁)需借助体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)技术妊娠。但高龄妇女卵巢储备功能减退,卵

母细胞数量和质量下降,促排卵后获得卵子和胚胎少,临床妊娠率低下^[1]。高龄患者黄体生成素(luteinizing hormone, LH)受体功能失调^[2],影响卵母细胞成熟和胚胎发育。市售LH制剂有2种,重组LH

基金项目:河北省重点研发计划项目(182777197);邯郸市科学技术研究与发展计划项目(19422083009-7)

收稿日期:2021-04-14

作者简介:赵海君(1985-),女,主治医师,(电话)18031015937,(电子信箱)zhaohaijunzi@163.com;

张一娇,女,主治医师,(电子信箱)573054012@qq.com,通信作者。

(recombinant LH, r-LH) 和尿源性人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)。高纯度 HMG (highly purified HMG, HP-HMG) 是一种同时含有促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH) 和 LH 并经特殊步骤高提纯的促性腺激素(gonadotrophin, Gn), 其 LH 活性主要由人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG) 驱动^[3]。何种 LH 活性临床应用效果最佳目前尚无定论。研究指出在卵巢储备功能正常及高反应患者 IVF 治疗中, HP-HMG 可改善胚胎质量, 影响助孕结局^[4-5]。高龄患者 IVF 治疗获胚胎数较少, 若能有效改善胚胎质量, 将会对提高高龄患者妊娠率大有裨益。本研究旨在比较 HP-HMG 和其他 Gn 与 LH 活性药物配伍在高龄不孕患者 IVF 治疗中的应用差异, 分析不同来源 LH 活性的临床效果, 为促排卵药物选择提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 6 月~2020 年 6 月在邯郸市中心医院生殖医学科行 IVF-ET 助孕的患者资料。纳入标准:①年龄≥35 岁, <40 岁;②因盆腔输卵管因素或男方因素行 IVF/卵胞浆内单精子显微注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 治疗;③卵泡期长效长方案;④首次行 IVF-ET 治疗。排除标准:①多囊卵巢综合征;②子宫畸形或严重内膜病变;③夫妇之一有染色体异常;④Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症;⑤全身性疾病。研究共纳入 180 例患者, 根据促排卵药物不同分为 3 组, A 组为重组 FSH(recombinant FSH, r-FSH) +r-LH, B 组为 r-FSH +HP-HMG, C 组为 HP-HMG, 每组 60 例。本研究获医院医学伦理委员会批准, 所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 研究方案

1.2.1 促排卵方案 采用卵泡期长效长方案, 所有患者于月经期第 2~3 天注射促性腺激素释放激素类似物醋酸曲普瑞林(达必佳, Ferring 公司, 批准文号 H20140123, 3.75 mg/支) 3.75 mg 垂体降调节, 28~30 d 垂体降调节达标后启动超促排卵。以 3 种不同的 Gn 配伍启动, A 组为 r-FSH(果纳芬, Merck Serono 公司, 批准文号 S20080030, 75 IU/支) +r-LH(乐芮, Merck Serono S. A. 公司, 批准文号 S20080080, 75 IU/支), B 组为 r-FSH+HP-HMG(贺美奇, Ferring 公司, 批准文号 H20110202, 75 IU/支), C 组为 HP-HMG(贺美奇, Ferring 公司, 批准文号 H20110202, 75 IU/支)。Gn 启动剂量 150~300 IU/d, r-LH 剂量

为 75 IU/d。促排中定期检测血清激素水平及阴道超声监测卵泡大小, 根据患者卵巢反应调整药物剂量。当至少一个主导卵泡直径≥18 mm 或两个直径≥17 mm, 注射重组 HCG(艾泽, Merck Serono 公司, 批准文号 S20130091, 250 μg/支) 扳机, 36~37 h 后行经阴道超声引导下取卵术。

1.2.2 IVF/ICSI-ET 获得卵子在胚胎实验室进行体外受精, 根据男方精子情况选择进行 IVF 或 ICSI, 并进一步培养及观察胚胎发育情况。不同患者形成不同数量和质量的胚胎。正常受精 72 h 后有 7~9 个卵裂球, 大小符合发育阶段、无多核化、碎片<10% 的胚胎为优质胚胎^[6]。取卵后 3 d 行新鲜胚胎移植, 若患者有以下情况之一则行全胚冷冻:①HCG 日孕酮(Progesterone, P) 水平>1.5 ng/mL;②内膜厚度≤6 mm;③宫腔积液;④全身性疾病。全胚冷冻患者择期行冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)。每次移植 1~2 枚胚胎, 至少含 1 枚优质胚胎。移植后 28~30 d 超声显示至少 1 个孕囊(包括宫外孕)为临床妊娠。孕 28 周后娩出活婴儿为活产。

1.3 观察指标 比较患者年龄、体质量指数(BMI)、不孕年限、基础 FSH 和雌二醇(E₂)、抗苗勒氏管激素(anti Mullerian hormone, AMH), Gn 用量和天数、HCG 日 E₂ 和 P 水平、获卵数、可利用胚胎数、优质胚胎率、新鲜胚胎移植周期及累积妊娠结局(临床妊娠率、种植率、流产率和活产率)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。定量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 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; 不符合正态分布以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 组间比较及两两比较用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示, 组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般情况比较 3 组患者在年龄、不孕年限、BMI、基础 FSH 和 E₂ 以及 AMH 方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组临床和实验室指标比较 与 A、B 组相比, C 组 Gn 用量增加, HCG 日 E₂ 和获卵数降低, 优质胚胎率增加, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C 组 HCG 日 P 水平较 A 组减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组 Gn 天数较 A、C 组减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他详见表 2。

2.3 3组妊娠结局比较 3组患者在新鲜胚胎移植妊娠结局和累积妊娠结局方面,差异均无统计学意

义($P>0.05$)。见表3。

表1 3组患者一般情况比较

	<i>n</i>	年龄/岁	不孕年限/年	BMI/(kg/m ²)	基础FSH/(IU/L)	基础E ₂ /(pg/mL)	AMH/(pg/mL)
A组	60	36.00±1.37	3.00(2.00~5.75)	23.18±2.75	7.12±2.13	36.60(25.75~54.73)	2.88(1.61~4.80)
B组	60	36.03±1.31	3.00(1.50~7.00)	23.21±2.35	7.09±2.03	37.60(31.52~49.96)	2.82(1.83~4.73)
C组	60	36.35±1.46	3.00(1.50~6.00)	22.73±2.61	7.77±2.55	40.42(30.90~50.90)	2.56(1.49~3.90)
<i>F</i> /χ ²		1.174	0.705	0.601	1.722	0.950	1.552
<i>P</i>		0.312	0.703	0.544	0.182	0.622	0.460

表2 3组患者临床和实验室指标比较

	Gn用量/IU	Gn天数/d	HCG日E ₂ /(pg/mL)	HCG日P(pg/mL)	获卵数/个	可利用胚胎数/个	优质胚胎率/%
A组	2 325.00 (1 875.00~2 831.25) ^a	10 (9~11) ^a	2 899.50 (1 782.00~4 197.75) ^a	0.82 (0.57~1.06) ^a	10.50 (8.00~13.00) ^a	4.00 (2.00~6.00)	33.15 (119/359) ^a
B组	2 287.50 (1 800.00~2 700.00) ^a	9 (8~10) ^b	2 966.00 (1 743.00~4 013.25) ^a	0.78 (0.55~1.03) ^{ab}	10.50 (6.25~15.00) ^a	4.00 (2.00~5.00)	34.64 (124/358) ^a
C组	3 300.00 (2 700.00~3 881.25) ^b	11 (9~12) ^a	2 055.00 (1 484.75~2 861.00) ^b	0.60 (0.43~0.86) ^b	6.00 (4.00~9.00) ^b	3.00 (2.00~5.00)	43.80 (106/242) ^b
<i>F</i> /χ ²	26.572	5.268	11.656	7.532	23.136	4.718	7.849
<i>P</i>	0.000	0.006	0.003	0.023	0.000	0.095	0.020

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

表3 3组患者妊娠结局比较

	新鲜周期				累积周期			
	临床妊娠率	种植率	流产率	活产率	临床妊娠率	种植率	流产率	活产率
A组	40.63(13/32)	28.57(14/49)	30.77(4/13)	69.23(9/60)	50.00(30/60)	31.78(41/129)	23.33(7/30)	38.33(23/60)
B组	41.94(13/31)	29.17(14/48)	23.08(3/13)	76.92(10/60)	51.67(31/60)	29.46(38/129)	19.35(6/31)	41.67(25/60)
C组	45.16(14/31)	28.57(14/49)	21.43(3/14)	78.57(11/60)	53.33(32/60)	29.23(38/130)	15.63(5/32)	45.00(27/60)
χ ²	0.140	0.006	-	0.240	0.133	0.245	0.589	0.549
<i>P</i>	0.933	0.997	0.903*	0.887	0.935	0.885	0.745	0.760

注:* Fisher 确切概率法。

3 讨论

根据两细胞两促性腺激素理论,LH和FSH协同作用,促进卵母细胞发育成熟。高龄患者LH功能失调,补充LH对高龄患者卵母细胞成熟和受精有益^[7]。研究显示在卵巢功能减退和反应不良患者卵巢刺激中,添加LH可改善IVF结局^[8]。HP-HMG可同时提供FSH和LH。在卵巢储备功能正常患者促排卵中添加HP-HMG,获卵数偏少,但优质胚胎率明显增加,临床妊娠率呈升高趋势^[4,9]。在高反应人群中,HP-HMG促排可改善胚胎质量,获卵数减少但持续妊娠率升高,流产率降低^[5]。在低反应人群拮抗剂方案中发现,HP-HMG与r-FSH促排临床妊娠率类似^[10],但HP-HMG组可冷冻胚胎数增加^[11]。本研究发现高龄患者单用HP-HMG促排较r-FSH+HP-HMG和r-FSH+r-LH获卵数减少,优

质胚胎率升高,临床妊娠结局差异无统计学意义。

田莉等^[12]在卵巢功能正常患者激动剂长方案中发现,与r-FSH促排相比,HP-HMG促排组Gn用量和天数增加,HCG日E₂和P水平降低,获卵数减少,卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome,OHSS)风险降低。在高反应患者拮抗剂方案中,HP-HMG促排比r-FSH获卵数平均少7个^[13]。妊娠结局方面,全程添加HP-HMG较中卵泡期添加可有效降低HCG日P水平和OHSS发生率,临床妊娠率差异不显著^[14]。本研究发现HP-HMG促排后Gn用量增加,HCG日E₂和P水平降低,获卵数减少。HP-HMG的LH活性主要来自HCG^[3]。与HCG相比,LH可激活P产生^[15]。P过高导致子宫内膜着床窗提前关闭,降低P水平可提高子宫内膜容受性,降低周期取消率,提高临床妊娠

率^[16]。较少的获卵也降低 OHSS 风险,增加新鲜胚胎移植概率。HP-HMG 促排后优质胚胎率增加有助于改善妊娠结局。本研究 HP-HMG 组临床妊娠率和活产率增加,流产率降低,但差异无统计学意义,有待扩大样本量进一步研究。

众所周知,HCG 和 LH 在生殖系统中起重要作用,两者有 85% 同源性。生理情况下月经周期中垂体分泌少量 HCG,与 LH 作用于同一受体,促进卵母细胞成熟和排卵。但两者是偏向性激动剂;作用并不等效。LH 半衰期短而 HCG 半衰期较长,HCG 可介导生成更多的环磷酸腺苷,具有血管生成潜力^[17-18]。HP-HMG 的 LH 活性由 HCG 驱动^[3],作用时间更持久。研究发现,HP-HMG 治疗后卵丘-卵母细胞复合体和第 II 次减数分裂中期(Metaphase II, M II)卵母细胞数量显著增加^[3,18]。体外研究也证实:与 LH 相比,胚胎阶段的小鼠卵母细胞经 HCG 治疗后成熟率更高^[19]。推测 HCG 活性有助于获得高质量卵母细胞进而改善胚胎质量^[20]。

综上所述,HP-HMG 在改善高龄不孕患者胚胎质量方面可能存在益处,给临床医生促排药物选择提供更多参考。今后仍需开展严格随机对照研究,扩大样本量探索 HP-HMG 在高龄不孕患者治疗中的作用。

【参考文献】

- [1] 乔杰,杨蕊. 高龄辅助生殖技术临床结局[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(1):64-67.
- [2] WEISS G,SKURNICK JH,GOLDSMITH LT,et al. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen[J]. JAMA,2004,292(24):2991-2996.
- [3] WOLFENSON C,GROISMAN J,COUTO AS,et al. Batch-to-batch consistency of human-derived gonadotrophin preparations compared with recombinant preparations[J]. Reprod Biomed Online,2005,10(4):442-454.
- [4] 马亚兰,张欣,李丹丹,等. 卵巢功能储备正常者拮抗剂方案 COH 使用过程中添加高纯度人绝经促性腺激素对 IVF-ET 妊娠结局的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2018,44(5):1036-1040.
- [5] WITZ CA,DAFTARY GS,DOODY KJ,et al. Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection[J]. Fertil Steril,2020,114(2):321-330.
- [6] 孙青,黄国宁,孙海翔,等. 胚胎实验室关键指标质控专家共识[J]. 生殖医学杂志,2018,27(9):836-851.
- [7] 刘茜桐,田莉,马淳,等. 长方案添加 HMG 时机对供精体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 生殖医学杂志,2017,26(7):661

- 665.
- [8] HUMAIDAN P,CHIN W,ROGOFF D,et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART:a randomized controlled trial in poor ovarian responders[J]. Hum Reprod,2017,32(3):544-555.
- [9] BISSONNETTE F,MINANO MASIP J,KADOCH IJ,et al. Individualized ovarian stimulation for in vitro fertilization:a multicenter, open label, exploratory study with a mixed protocol of follitropin delta and highly purified human menopausal gonadotropin[J]. Fertil Steril,2021,115(4):991-1000.
- [10] POLIM AA,HANDAYANI N,PRATIWI A,et al. Comparison of highly purified HMG versus recombinant FSH with antagonist protocol in poor responder patients[J]. Fertility & Reproduction,2020,2(1):14-20.
- [11] DRAKOPOULOS P,VUONG TNL,HO NAV,et al. Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders:a multicentre randomized controlled clinical trial[J]. Hum Reprod,2017,32(11):2225-2233.
- [12] 田莉,李娜,师娟子,等. 高纯尿促性素应用于 IVF 超促排卵的初步研究[J]. 生殖与避孕,2014,34(11):892-896.
- [13] HEISER PW,FOULK R,SEIFU Y,et al. Highly purified human menotropin (HP-HMG) is associated with a low incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in patients undergoing in vitro fertilization;menopur in gnrh antagonist single embryo transfer- high responder (MEGASET-HR) trial outcomes[J]. Fertility and Sterility,2018,109(3):e30-e31.
- [14] 包莉莉,杨波,王冬雪,等. 高纯度人绝经期促性腺激素的应用对 IVF/ICSI 促排卵中鲜胚移植率的影响[J]. 生殖医学杂志,2019,28(10):1179-1183.
- [15] CASARINI L,SANTI D,BRIGANTE G,et al. Two hormones for one receptor: evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and HCG[J]. Endocr Rev,2018,39(5):549-592.
- [16] 王凤,邓伟芬,廖海珍,等. 改良超长方案中促排卵时不同时期添加高纯度尿促性素对助孕结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(1):16-21.
- [17] RICCETTI L,YVINEC R,KLETT D,et al. Human luteinizing hormone and chorionic gonadotropin display biased agonism at the LH and LH/CG receptors[J]. Sci Rep,2017,7(1):940.
- [18] TARONGER R,MARTINEZ-CUENCA S,FERREROS I,et al. Ovarian stimulation with corifollitropin alfa followed by hp-hMG compared to hp-hMG in patients at risk of poor ovarian response undergoing ICSI:a randomized controlled trial[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2018,231:192-197.
- [19] DINOPOULOU V,DRAKAKIS P,KEFALA S,et al. Effect of recombinant-LH and hCG in the absence of FSH on in vitro maturation (IVM) fertilization and early embryonic development of mouse germinal vesicle (GV)-stage oocytes[J]. Reprod Biol,2016,16(2):138-146.
- [20] SMITZ J,PLATTEAU P. Influence of human chorionic gonadotropin during ovarian stimulation;an overview[J]. Reprod Biol Endocrinol,2020,18(1):80.

MTHFR C677T 基因多态性与高血压患者血脂水平相关性研究

张东亮¹,鲁大胜²,贺常萍²

(1. 皖南医学院 研究生学院,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院第二附属医院 心血管内科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探究亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因多态性与高血压患者同型半胱氨酸(Hcy)及血脂水平的关系。**方法:**选取 2020 年 1~6 月皖南医学院第二附属医院收治的高血压患者 275 例。根据 MTHFR C677T 基因检测结果分为 CC 基因型组 80 例、CT 基因型组 139 例和 TT 基因型组 56 例,比较 3 组一般临床资料、Hcy、血脂水平(LDL-C、HDL-C、TG、TC)的差异。**结果:**MTHFR C677T 基因多态性分布符合 H-W 遗传平衡定律($\chi^2=0.096, P=0.757$),样本具有区域群体代表性。CC 组和 CT 组血清 Hcy、LDL-C 水平均低于 TT 组($P<0.05$)。MTHFR C677T 基因多态性与血清 LDL-C 水平呈正相关($r=0.134, P=0.026$),血清 Hcy 与 LDL-C 水平关联性无统计学意义($r=0.070, P=0.248$)。**结论:**高血压病患者的 MTHFR C677T 基因多态性与血清 Hcy 和 LDL-C 水平呈正相关,且 MTHFR C677T 基因多态性对患者血清 LDL-C 水平的影响独立于 Hcy 水平。MTHFR C677T 基因多态性检测对于心脑血管疾病的一、二级预防有潜在作用。

【关键词】高血压病;亚甲基四氢叶酸还原酶;C677T 基因多态性;血脂

【中图分类号】R 544.1;R 446.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.006

MTHFR C677T gene polymorphism and blood lipid level in hypertensive patients

ZHANG Dongliang, LU Dasheng, HE Changping

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and homocysteine (Hcy) and blood lipid levels in patients with hypertension. **Methods:** 275 patients with hypertension treated in the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College were recruited from January 2020 to June 2020, and divided into CC genotype group ($n=80$), CT genotype group ($n=139$) and TT genotype group ($n=56$) according to the results of MTHFR C677T gene test. The three groups were compared regarding the differences of general clinical data, Hcy and blood lipid levels (LDL-C, HDL-C, TG, TC). **Results:** The polymorphism distribution of MTHFR C677T complied with the Hardy-Weinberg equilibrium principle ($\chi^2=0.096, P=0.757$), and the sample was representative for regional population. Serum Hcy and LDL-C levels were lower in CC group and CT group than in TT group ($P<0.05$). MTHFR C677T gene polymorphism was positively correlated with serum LDL-C levels ($r=0.134, P=0.026$), and there was no statistically significant difference in the correlation between serum Hcy and LDL-C levels ($r=0.070, P=0.248$). **Conclusion:** The MTHFR C677T gene polymorphism in patients with hypertension is associated with increased serum Hcy and LDL-C levels. The influence of MTHFR C677T gene polymorphism on LDL-C level of patients is independent of Hcy level. The detection of MTHFR C677T gene polymorphism may have potential effects on primary and secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

【Key words】hypertension; methylenetetrahydrofolate reductase; C677T gene polymorphism; blood lipid

高血压患者常伴随高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)^[1]。HHcy 被认为与机体的高氧化应激水平有关,高氧化应激状态导致的脂质代谢紊乱引起血脂水平异常,是导致心脑血管损害等多种疾病的重要因素之一^[2]。患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的影响因素较多,亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)C677T 基因多态性是其重要

影响因素,而关于高血压患者 MTHFR C677T 基因多态性与血脂关系的研究结论不一致^[3-4]。本研究旨在探讨高血压患者 MTHFR 基因多态性与血脂水平的关系,为心脑血管疾病的一、二级预防提供新思路。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1~6 月皖南医学院

基金项目:国家自然科学基金项目(81800445);安徽省高等学校省级质量工程项目重点教研项目(2020jyxm2101)

收稿日期:2021-07-22

作者简介:张东亮(1993-),男,2019 级硕士研究生,(手机)19956570206,(电子信箱)zldlcy@163.com;

贺常萍,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)1760159087@qq.com,通信作者。

第二附属医院收治的高血压患者 275 例。所有患者依 MTHFR C677T 基因多态性检测结果分为 CC 组(80 例)、CT 组(139 例)和 TT 组(56 例)。纳入标准:符合 2018 年《中国高血压防治指南》制定的高血压诊断标准。排除标准:①入院时服用叶酸;②入院时服用降脂药物;③合并严重感染性疾病;④合并肝肾功能不全以及内分泌疾病;⑤合并肿瘤者。

1.2 观察指标 基线资料:患者性别、年龄、吸烟史、体质量指数(BMI)。临床指标:Hcy、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿酸(uric acid, UA)、胱抑素 C(Cystatin C, CysC)。

1.3 MTHFR C667T 基因多态性和生化指标检测 患者入院第 2 天清晨(空腹 12 h 以上)抽取外周血 5 mL,采用生化检测仪(型号:日本日立 7180)检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C、Cys C、UA 水平;酶循环法测定 Hcy 水平,试剂由利德曼公司提供,参考值为 5.0~15.0 μmol/L。采用荧光染色原位杂交分析技术对样本进行 MTHFR C677T 基因多态性检测,具体操作依照试剂说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,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;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。各指标间的关联性采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 3 3 组患者临床指标比较

	CC 组(n=80)	CT 组(n=139)	TT 组(n=56)	F	P
Hcy/(μmol/L)	13.32±3.02*	14.53±4.70*	19.28±10.80	17.038	<0.001
UA/(μmol/L)	389.17±93.70	384.7±97.82	394.28±88.25	0.213	0.808
Cys C/(mg/L)	1.29±0.28	1.34±0.38	1.36±0.31	0.815	0.444
TC/(mmol/L)	5.08±4.40	4.65±1.14	4.34±1.14	1.452	0.236
LDL-C/(mmol/L)	2.44±0.97*	2.51±0.90*	2.83±1.03	3.088	0.047
HDL-C/(mmol/L)	1.27±0.50	1.22±0.43	1.10±0.34	2.428	0.090
TG/(mmol/L)	1.80±1.38	1.80±1.39	1.65±1.18	0.277	0.759

注:与 TT 组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究探讨了 MTHFR C677T 基因突变与高血压患者血清 Hcy、血脂水平以及其他指标的关联性。依据 MTHFR C677T 基因检测结果将患者分为 3 组(CC 组、CT 组和 TT 组),与之前的结果^[5]一致,TT 基因型组的血清 Hcy 高于 CC 型和 CT 型,且差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CC 型与 CT 型的血清

2 结果

2.1 3 组患者基线资料的比较 CC 组、CT 组和 TT 组在年龄、性别比例、吸烟史、BMI 上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 MTHFR C677T 基因多态性的 H-W 遗传平衡检验 基因型分布符合 H-W 遗传平衡定律($P > 0.05$),说明标本具有区域群体代表性。见表 2。

表 1 3 组患者基线资料的比较

	CC 组 (n=80)	CT 组 (n=139)	TT 组 (n=56)	F/ χ^2	P
年龄/岁	64.31±12.22	65.12±12.62	63.79±14.10	0.248	0.780
性别(男/女)	33/47	66/73	31/25	2.635	0.268
BMI/(kg/m ²)	23.91±3.69	24.22±3.59	24.41±3.26	0.354	0.702
吸烟[n(%)]	20(25.00)	43(30.90)	14(25.00)	1.201	0.548

表 2 H-W 遗传平衡检验

基因型	基因频率	期望数	观察数	χ^2	P
CC	0.29	81.27	80	0.096	0.757
CT	0.51	136.45	139		
TT	0.20	57.27	56		

2.3 MTHFR C677T 基因多态性与临床指标的关系

CC 组和 CT 组的 Hcy、LDL-C 水平均低于 TT 组($P < 0.05$),而 CC 组与 CT 组间的 Hcy、LDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 MTHFR C677T 基因多态性和血清 Hcy 与 LDL-C 水平的关系 MTHFR C677T 基因多态性与血清 LDL-C 水平呈正相关($r = 0.134, P = 0.026$),血清 Hcy 与 LDL-C 水平关联性无统计学意义($r = 0.070, P = 0.248$)。

Hcy 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

关于 MTHFR C677T 基因多态性与血脂的关联性研究结论不一致。本研究结果显示, MTHFR C677T 基因多态性与患者血清 TC、TG 和 HDL-C 水平无关($P > 0.05$)。但 TT 基因型高血压患者较 CC 和 CT 型具有更高的 LDL-C,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CC 组与 CT 组的 LDL-C 水平差异无统计

学意义($P>0.05$),结果与 Liu 等^[3]研究结果一致。而范贵娟等^[4]对于 MTHFR C677T 基因多态性与患者血脂的研究,则显示 3 组的 LDL-C 无统计学差异。造成这一结果的原因可能为:①区域个体饮食差异对患者血脂的影响;②纳入分析的样本量不足。因此,为了明确 MTHFR C677T 基因多态性与血脂水平是否有关联,仍需要筛选条件更严格、样本量更大的研究。

研究表明 HHcy 与高血压的进展和心血管疾病的发生有关,尤其对脑卒中有协同作用^[6]。Hcy 水平升高可增加体内氧化应激水平,内皮功能障碍和氧化损伤,干扰脂质代谢,导致 LDL 被氧化修饰成氧化低密度脂蛋白,加速动脉粥样硬化的进程^[7]。MTHFR C677T 基因多态性是血液高半胱氨酸水平的主要决定因素。平均而言,MTHFR 酶活性在纯合突变的 TT 基因型个体中丧失 70%,明显影响 Hcy 代谢过程^[8],因此临床中需格外关注存在 TT 基因型突变的高血压患者血脂水平的跟踪检测,做到提早干预,避免严重心脑血管事件的发生。

体内的叶酸代谢途径和甲硫氨酸代谢途径同时涉及多种 B 族维生素,包括叶酸(B9)、吡哆醇(B6)及氰钴胺素(B12),B 族维生素通常作为辅酶参与体内的重要生物代谢过程,上述众多因子中的任何一种缺乏都可能导致 Hcy 水平异常。MTHFR 作为叶酸代谢的关键酶,对 Hcy 再甲基化变成甲硫氨酸起重要作用,目前普遍认为 MTHFR C677T 基因多态性对机体的不良影响经由升高的 Hcy 介导。本研究中,通过 Pearson 相关分析得出 Hcy 与 LDL-C 的相关系数为 0.07, P 值为 0.248 >0.05 ,两者之间不存在线性关系。而 MTHFR 基因多态性与血清 LDL-C 水平呈正相关($r=0.134$, $P=0.026$),表明 MTHFR 基因多态性和血清 LDL-C 之间可能存在其他的非线性关系。此外,血清 LDL-C 水平受性别、年龄、体质量及饮食习惯等多因素影响也是造成上述两者间线性相关度较弱的原因。但是上述结果仍然表明 MTHFR 基因多态性对血清 LDL-C 水平的影响是独立于血清 Hcy 水平的。尽管本研究未检测患者叶酸水平,但有研究^[9]表明,补充叶酸可实现独立于血清 Hcy 水平的内皮保护作用。目前普遍认为补充叶酸可减低高血压合并 HHcy 患者发生心脑血管疾病(尤其是脑卒中)的风险^[10]。本研究结果提示临床医生应当联合 Hcy、叶酸水平以及 MTHFR 基因多态性检测,完整评估高血压患者未来的心血管事件发生风险。相较于根据患者 Hcy 水平采取的预

防工作,临床中基于 MTHFR C677T 基因多态性的检测或许能够更早地干预和减少心脑血管疾病的发生,特别是对于 TT 基因型突变患者,或许能在早期干预中获得更好的预后^[11],但仍需要更多的研究支持。

综上所述,MTHFR C677T 基因多态性与高血压患者血清 LDL-C 水平升高相关,该相关性独立于患者血清 Hcy 水平。MTHFR C677T 基因多态性检测在心脑血管疾病的一、二级预防中具有较大潜力。

【参考文献】

- [1] LIU L, HUANG X, WANG B, *et al.* Vitamin B12 and risk of diabetes: new insight from cross-sectional and longitudinal analyses of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT) [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e001423.
- [2] KAPLAN P, TATARKOVA Z, SIVONOVA MK, *et al.* Homocysteine and mitochondria in cardiovascular and cerebrovascular systems [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7698.
- [3] LIU Y, LI K, VENNERS SA, *et al.* Individual and joint associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and plasma homocysteine with dyslipidemia in a Chinese population with hypertension [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(3): 287-293.
- [4] 范贵娟,徐瑞,张琪,等. 高血压患者亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与血脂异常性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(2): 153-158.
- [5] 刘爽,李雪,崔艳,等. MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MTRR A66G 位点基因多态性与 H 型高血压患者 Hcy、血脂水平的关系[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2020, 54(5): 494-497.
- [6] ZHONG C, XU T, XU T, *et al.* Plasma homocysteine and prognosis of acute ischemic stroke: a gender-specific analysis from catis randomized clinical trial [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2022-2030.
- [7] KUMAR M, SANDHIR R. Neuroprotective effect of hydrogen sulfide in hyperhomocysteinemia is mediated through antioxidant action involving Nrf2 [J]. *Neuromolecular Med*, 2018, 20(4): 475-490.
- [8] FROSST P, BLOM ILL, MILOS R, *et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [J]. *Nat Genet*, 1995, 10(1): 111-113.
- [9] TITLE LM, UR E, GIDDENS K, *et al.* Folic acid improves endothelial dysfunction in type 2 diabetes—an effect independent of homocysteine-lowering [J]. *Vasc Med*, 2006, 11(2): 101-109.
- [10] HUO Y, LI J, QIN X, *et al.* Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325-1335.
- [11] YANG X, ZHANG M, SONG R, *et al.* The modifying effect of the MTHFR genotype on the association between folic acid supplementation and pulse wave velocity: findings from the CSPPT [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12473.

非急性症状性颈内动脉闭塞患者血管内再通治疗的可行性和安全性分析

赵守财¹, 杨倩¹, 黄显军¹, 尚贤金¹, 汪文兵², 许向军¹, 杨科¹, 徐阳¹, 金凡夫¹, 吴文倩³, 黄兰秀¹, 周志明¹

(1. 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; 2. 芜湖市第一人民医院 神经内科, 安徽 芜湖 241000; 3. 皖南医学院第二附属医院 神经内科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的: 回顾性分析非急性症状性颈内动脉闭塞(ICA0)患者血管内再通治疗的可行性、安全性和有效性。**方法:** 收集症状性亚急性及慢性 ICA0 行血管内治疗患者 59 例, 根据 Hasan 等的 DSA 图像分类法, 分析手术的成功率、围手术期的并发症及 90 d 后的预后。**结果:** 59 例中 48 例成功再通, 总体再通率 81.36%。成功再通病例中 A 型 21 例(43.75%)、B 型 15 例(31.25%)、C 型 9 例(18.75%)、D 型 3 例(6.25%); 开通失败未再通 11 例, 其中 A 型 2 例(18.8%)、B 型 1 例(9.09%)、C 型 3 例(27.27%)、D 型 5 例(45.45%)。术中并发症包括癫痫发作 1 例(1.69%)、谵妄 1 例(1.69%)、血压升高 3 例(5.08%)、栓子移位并行支架取栓 2 例(3.39%)、动脉夹层 2 例(3.39%)。术后 1 周内并发症仅头痛 1 例(2.08%), 无癫痫发作、脑出血、蛛网膜下腔出血。平均随访(57.22±23.88)月, 失访 12 例, 均为再通成功者; 死亡 3 例, 1 例死于癌症, 1 例死于肺部感染, 1 例死于心脏病。再通组围手术期 mRS 0~2 分者与出院时及长期随访之间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.244, P>0.05$), 但 2 例术中栓子移位, 1 例症状加重, mRS 由 3 分增至 4 分; 随访结束 mRS 0~2 分者 28 例(77.78%)。再通组与再通失败组 mRS 0~2 分者比较, 长期随访差异有统计学意义($\chi^2=7.454, P<0.001$), 围手术期与出院时差异无统计学意义($P>0.05$)。另外, 再通组围手术期 mRS 评分值高于长期随访者($P<0.05$), 而未再通组围手术期 mRS 评分与长期随访者差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 非急性症状性 ICA0 在 DSA 图像分类下分层进行血管内再通治疗是安全可行的, 尤其是 A 型、B 型。但闭塞的时间、部位及性质决定手术的再通率, 栓子移位是术中缺血性卒中发生的主要原因。

【关键词】 亚急性/慢性颈动脉闭塞; 血管内治疗; 数字减影血管造影图像分类; mRS 评分

【中图分类号】 R 743.33; R 543.4 **【文献标志码】** A

【DOI】 10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.007

Investigation on the feasibility and safety of endovascular recanalization in patients with non-acute symptomatic internal carotid artery occlusion

ZHAO Shoucai, YANG Qian, HUANG Xianjun, SHANG Xianjin, WANG Wenbing, XU Xiangjun, YANG Ke, XU Yang, JIN Fanfu, WU Wenqian, HUANG Lanxiu, ZHOU Zhiming

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

【Abstract】Objective: To retrospectively analyze the feasibility, safety and efficacy of endovascular recanalization in patients with non-acute symptomatic internal carotid artery occlusion (ICA0). **Methods:** Fifty-nine cases of symptomatic sub-acute and chronic ICA0 undergone endovascular treatment were collected and analyzed. Then retrospective analysis was performed concerning the successful rate of surgery, perioperative complications and prognosis in 90 days following treatment in compliance with DSA image classification described by Hasan *et al.* **Results:** Recanalization was successful in 48 of the 59 patients, with an overall recanalization rate of 81.36%. Of the patients with successful recanalization, 21 (43.75%) were in type A, 15 (31.25%) in type B, 9 (18.75%) in type C, and 3 (6.25%) in type D. Recanalization was not given in 11 cases of failure, in whom 2 were in type A (18.8%), 1 in type B (9.09%), 3 in type C (27.27%) and 5 in type D (45.45%). Intraoperative complications were associated with epileptic seizure in 1 case (1.69%), delirium in another 1 (1.69%), elevated blood pressure in 3 (5.08%), stent thrombectomy due to embolus displacement in 2 (3.39%), and arterial dissection in 2 (3.39%). Complications within one week after operation consisted of headache only in 1 case (2.08%), yet no seizure, cerebral or subarachnoid hemorrhage occurred. Fifty-nine patients were followed up for an average of (57.22±23.88) months, whereas 12 patients were lost to follow. There were 3 deaths during follow-up, in whom one died from cancer, one from a lung infection and another one from heart disease. There was no difference between the perioperative modified Rankin score (mRS, ranging from 0 to 2) and that at discharge as well as long-term follow-up in patients in the recanalization group ($\chi^2=2.244, P>0.05$), yet intraoperative embolus displacement and worsened symptom occurred respectively in two and one,

基金项目: 国家自然科学基金项目(81701161); 芜湖市科技惠民计划(2015hm06); 安徽高校自然科学基金研究项目(KJ2021ZD0096)

收稿日期: 2021-06-15

作者简介: 赵守财(1972-), 男, 副主任医师, 副教授, (电话) 13955391820, (电子信箱) neurozsc@163.com;

周志明, 男, 主任医师, 副教授, (电子信箱) neuro_depar@hotmail.com, 通信作者。

leading to increased mRS from 3 to 4. By the end of follow-up, mRS at 0-2 was seen in 28 patients (77.78%). The difference was significant in patients in successful recanalization and failed recanalization with mRS at 0-2 by long-term follow-up ($\chi^2 = 7.454, P < 0.001$), yet was insignificant in perioperative period and at discharge ($P > 0.05$). In addition, the perioperative mRS in patients with successful recanalization was higher than that of long-term follow-up ($P < 0.05$), whereas there was no significant difference between the perioperative mRS in patients of failed recanalization and long-term follow-up ($P > 0.05$). **Conclusion:** Intravascular recanalization according to DSA classified stratification is safe and feasible for symptomatic non-acute ICAO, especially for type A and type B. However, the time, lesion location and nature of occlusion will affect recanalization rate, and embolus displacement represents the major cause of intraoperative ischemic stroke.

【Key words】 subacute/chronic carotid occlusion; endovascular treatment; DSA contrast classification; mRS score

随着血管影像学的发展,非急性症状性颈动脉闭塞(internal carotid artery occlusion, ICAO)的检出率越来越高。亚急性 ICAO 是指闭塞持续时间 ≥ 7 d^[1],慢性 ICAO 是间接的临床和影像学数据发现 ICAO 持续超过 4 周^[2]。慢性 ICAO 在侧支代偿足够下可能无症状,如果侧支代偿不足,易发生分水岭梗死、反复短暂性脑缺血(transient ischemic attack, TIA)或认知功能损害等^[3]。而非急性症状性 ICAO 成功的血管再通可重建正常的颅内灌注,缓解临床症状^[4-5]。但其存在潜在的并发症如远端栓塞、血管损伤等,故血管再通的可行性仍存在争议。Hasan 等推出的 ICAO 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)图像分类法可以预测血管重建技术的可行性和成功率^[2],故笔者根据 DSA 分类分析总结非急性症状性 ICAO 患者介入治疗的可行性及安全性,为血管内再通治疗的安全性提供证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月~2020 年 12 月弋矶山医院神经内科收治的症状性亚急性及慢性 ICAO 行血管内治疗患者 59 例,男性 54 例,女性 5 例,年龄 34~83(63 \pm 10.31)岁;有吸烟史者 27 例(45.8%),其症状类型为脑卒中 54 例(91.5%)、高血压 44 例(74.6%)、2 型糖尿病 15 例(25.4%)。

1.2 纳入标准 ①在强化药物治疗下,仍因 ICAO 发生同侧 TIA 或脑梗死的患者;②ICAO 定义为通过颈动脉超声、CT 血管成像(CTA)或磁共振血管成像(MRA)诊断并经 DSA 确认的血管腔 100% 闭塞;③CT 灌注扫描显示同侧半球出现异常灌注,或干预前的 DSA 显示低灌注;④闭塞持续 ≥ 7 d。

1.3 排除标准 ①无症状的 ICAO;②烟雾病或烟雾综合征;③已知对造影剂、肝素或麻醉剂过敏或禁忌;④影像学检查提示脑梗死后有出血性转变;⑤由非闭塞性颈内动脉引起的新的脑梗死或既往严重的梗死;⑥严重感染、低血容量或全身性低血压^[1]。

1.4 手术治疗方法 术前对所有患者进行 MRI 和(或)CTA/MRA 检查。接受至少 3 d 的抗血小板药

物(阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d)。局部麻醉,采用改良 Seldinger 技术行股动脉穿刺置入 8F 动脉鞘,全身肝素化[肝素 100 U/(kg·次)]后进行常规血管造影,证实 ICAO 是否存在以及侧支循环代偿情况。将 8F 指引导管头端放置于闭塞侧颈总动脉上段,用微导丝尝试穿过闭塞部位,优先使用柔软而有弹性的微导丝(Transend、Synchro、Pilot 等)携带微导管(Rebar-18、Prowler Select、Echelon-10 等)前进,尝试穿过闭塞部位。如尝试失败,则采用直径 2.0 mm 小球囊置于颈动脉闭塞残端增加支撑力,尝试微导丝通过;如果仍然失败,通过微导管选用中等硬度的微导丝(BMW6、Spartcore 等)再次尝试。一旦微导丝穿过颈内动脉的闭塞部位,即可通过微导管造影确认其在远端血管真腔的位置,沿微导丝将微导管更换为小直径球囊,将其压力打至 8 个大气压,从阻塞远端到近端依次分段扩张,打开闭塞的颈内动脉。如果直径 > 3 mm 的远端血管有足够长度的着陆点,则放置远端脑保护装置(Emboshield NAV6, Spider FX),防止斑块和栓子移位。根据病变放置不同的支架。最后进行同侧颅内血管造影,确认重建顺行灌注。前向血流 mTICI2b-3 级为成功的血运重建^[6]。术中和术后严格控制血压,收缩压保持在 100~120 mmHg,预防高灌注综合征。服用阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d 3 个月,然后终生服用阿司匹林。

1.5 DSA 分类 根据 Hasan 等的分类标准^[2],我们将 ICAO 患者 DSA 图像进行分型。将连续 59 个受试者的放射图像分成不同的类别。

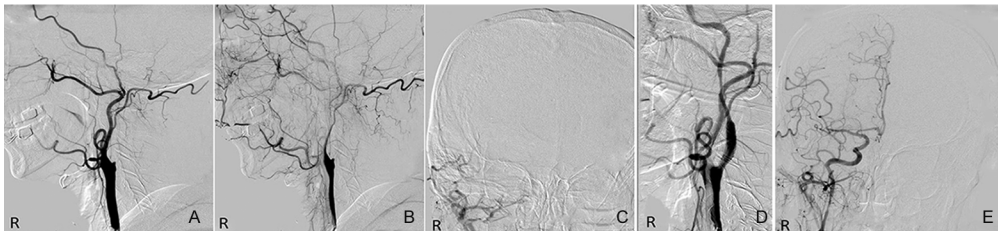
1.6 评价指标 分析手术的成功率、围手术期的安全事件及 mRS 评分。安全事件包括围手术期间发生的任何血管事故。如果手术后发现任何神经症状,患者将接受 CT 或 MRI 评估。mRS 评分由训练有素的相关人员进行评估。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态连续计量资料以均数 \pm 标准差表示。分类变量用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 59 例患者中闭塞再通 48 例(81.36%),开通失败未再通 11 例(18.64%)。从确诊到介入治疗的中位时间为 15 d(7~180 d)。闭塞部位左侧 33 例(55.93%),右侧 24 例(40.68%),双侧 2 例(3.39%)。两名医生根据 Hasan 等的分类法将 DSA 图像进行评估,确定闭塞

长度、颈内动脉闭塞近端残留根的形状和侧支循环。成功再通病例中 A 型 21 例(43.75%)、B 型 15 例(31.25%)、C 型 9 例(18.75%)、D 型 3 例(6.25%);未再通病例中 A 型 2 例(18.8%)、B 型 1 例(9.09%)、C 型 3 例(27.27%)、D 型 5 例(45.45%)。见图 1。



患者,男性,72 岁,言语欠清,左侧上下肢无力 1 周,诊断脑梗死,右侧颈内动脉亚急性闭塞,住院期间症状加重,术中球囊扩张后右侧颈内动脉内大量斑块,堵塞保护伞,利用 8F 指引导管穿过支架回收保护伞,完全再通。A. DSA 造影示右侧颈内动脉 C1 完全闭塞(侧位);B~C. DSA 造影示右侧颈内动脉 C1 完全闭塞,C3 段以远由同侧眼动脉逆流代偿微弱显影(侧位、正位);D~E. 右侧颈内动脉闭塞再通支架植入术后(侧位、正位)。

图 1 亚急性右侧颈内动脉闭塞性脑梗死患者血管内治疗成功再通 DSA 造影图

2.2 介入手术的术中并发症 癫痫发作 1 例(1.69%),谵妄 1 例(1.69%),手术时间长不能耐受 1 例(1.69%),栓子移位并行支架取栓 2 例(3.39%),术中致动脉夹层 2 例(3.39%),无动静脉瘘发生。

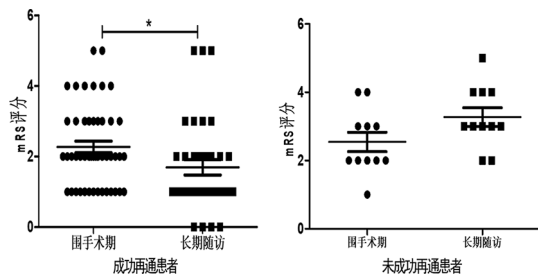
2.3 术后 1 周内并发症 术中开通后立即行尼莫地平(或)乌拉地尔静脉泵入控制血压,发生头痛 1 例(2.08%),无癫痫发作、脑出血及蛛网膜下腔出血病例。

2.4 随访 通过电话、视频或门诊访问对所有患者进行随访。随访截至 2021 年 3 月 31 日。术后平均随访时间(57.22±23.88)月,失访 12 例,均为再通成功者;死亡 3 例,1 例死于癌症,1 例死于肺部感染,1 例死于心脏病。未再通组围手术期及出院时 mRS 0~2 分者无变化,随访结束时 mRS 0~2 分者 3 例,另外 3 例再发多次脑梗死。再通组围手术期 mRS 0~2 分者与出院时比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.244, P > 0.05$),但 2 例术中栓子移位,1 例症状加重,mRS 由 3 分增至 4 分;随访结束 mRS 0~2 分者 28 例(77.78%)。再通组与未再通组 mRS 0~2 分者比较,长期随访差异有统计学意义($\chi^2 = 7.454, P < 0.01$),围手术期与出院时差异无统计学意义($P > 0.05$)。另外,再通组围手术期 mRS 评分高于长期随访者($P < 0.05$),而未再通组围手术期 mRS 评分与长期随访者差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、图 2。

表 1 血管内治疗患者 mRS 评分比较[n(%)]

		未再通组	再通组	χ^2	P
围手术期	mRS(0~2)	6(54.55)	30(62.5)	0.021	0.885
	mRS(3~5)	5(45.45)	18(37.5)		
出院时	mRS(0~2)	6(54.55)	33(68.75)	0.297	0.586
	mRS(3~5)	5(45.45)	15(31.25)		
长期随访	mRS(0~2)	3(27.27)	28(77.78)	7.454	0.006
	mRS(3~5)	8(72.73)	8(22.22)		

注:mRS 为改良 RANKIN 量表。



A. 再通组围手术期和长期随访 mRS 频分比较具有显著性差异;B. 未再通组围手术期和长期随访 mRS 评分比较无有显著性差异;*为 $P < 0.05$ 。

图 2 血管内治疗患者 mRS 评分表比较

3 讨论

Hasan 等认为不同分型的再通率及术中并发症发生率不同,A 型、B 型成功率 100%,C 型、D 型成功率明显降低,且并发症发生率较高^[2]。随后的报道认为 A 型、B 型更适合血管内再通治疗^[1,3,7]。本研究 59 例患者中再通成功者 48 例,总体再通率 81.36%,其中 A 型 21 例(43.75%),B 型 15 例

(31.25%)(见图1),术中并发症发生率11.86%,术后出院时mRS 0~2分33例,围手术期并发症发生率1.69%,与上述文献报道基本一致。长期随访mRS 0~2分者77.78%,与未成功再通者比较差异有统计学意义。因此认为非急性症状性ICAO患者选择合适的病例行血管内再通治疗是安全有效的。

影响非急性症状性ICAO再通成功率的因素很多,钙化斑块和纤维斑块均为再通失败的主要病因。ICAO性脑卒中患者中动脉粥样硬化者约15%~25%^[8]。本研究中,再通患者动脉粥样硬化者89.59%。Meta分析总结ICAO血管内再通成功率70%^[7],本文中总体再通率81.36%。我们根据CTA评估颈内动脉起始段闭塞处动脉粥样硬化的程度,选择不同的微导丝尝试通过,同时用直径2.0 mm球囊增加支撑力,使微导丝顺利通过。如果不同微导丝多次通过失败,则终止手术。再通率随着闭塞时间延长,成功率逐步降低(1个月80%,3个月63%,>3个月51%),而术中并发症发生率逐步增高(1个月6%,3个月14%,>3个月25%)^[7],随着颈内动脉闭塞时间的延长,血栓形成纤维化组织,阻碍微导丝通过闭塞部位,增加再通难度和并发症发生的风险^[9],如血管损伤产生假腔^[10]。Chen等发现≤5 cm和>5 cm闭塞长度的技术成功率分别为73.7%和59.7%。颈内动脉岩段或岩段以下、海绵窦段、床突段和眼动脉段、交通段再通血流重建的成功率分别为93%、80%、73%、33%和29%,表明ICAO位置越低、长度越短,再通成功率越高^[11]。

在ICAO再通术中,尤其在球囊预扩张后,血栓脱离移位可导致栓塞事件发生^[12]。我们在ICAO再通术中,用直径2.0 mm球囊预扩,微弱血流恢复后,在直径4.0~5.0 mm球囊预扩前,评估颈内动脉内是否有血栓,将8F指引导管越过闭塞部位后负压抽吸后放置远端保护装置降低栓子移位,将支架放置满意后将8F指引导管穿过支架后下拉回收保护伞清除C1~2段血栓。如果C3~4段血栓,应用颅内取栓或吸栓装置在放置保护装置前取栓,避免血栓移位。近年来有采用球囊导管为指引导管,术中阻断颈内动脉顺行血流,可有效防治血栓移位的风险。

总之,非急性症状性ICAO在DSA图像分类下分层进行血管内再通治疗是可行的,安全性好,尤其是A型和B型。闭塞的时间、部位及性质决定手术的再通率,但栓子移位是术中缺血性卒中发生的主

要原因,手术者经验影响手术的安全性。

【参考文献】

- [1] MO L, MA G, DAI C, *et al.* Endovascular recanalization for symptomatic subacute and chronically occluded internal carotid artery: feasibility, safety, a modified radiographic classification system, and clinical outcomes[J]. *Neuroradiology*, 2020, 62: 1323-1334.
- [2] HASAN D, ZANATY M, STARKE RM, *et al.* Feasibility, safety, and changes in systolic blood pressure associated with endovascular revascularization of symptomatic and chronically occluded cervical internal carotid artery using a newly suggested radiographic classification of chronically occluded cervical internal carotid artery: pilot study[J]. *J Neurosurg*, 2019, 130(5): 1468-1477.
- [3] ZANATY M, ROA JA, JABBOUR PM, *et al.* Recanalization of the chronically occluded internal carotid artery: review of the literature[J]. *World Neurosurg*, 2020, 5: 100067.
- [4] DIOUF A, FAHED R, GAHA M, *et al.* Cervical internal carotid occlusion versus pseudo-occlusion at CT angiography in the context of acute stroke: an accuracy, interobserver, and intraobserver agreement study[J]. *Radiology*, 2018, 286(3): 1008-1015.
- [5] LEE CW, LIN YH, LIU HM, *et al.* Predicting procedure successful rate and 1-year patency after endovascular recanalization for chronic carotid artery occlusion by CT angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 772-776.
- [6] DARGAZANLI C, FAHED R, BLANC R, *et al.* Modified thrombolysis in cerebral infarction 2C/thrombolysis in cerebral infarction 3 reperfusion should be the aim of mechanical thrombectomy: insights from the ASTER trial (contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization) [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1189-1196.
- [7] CAGNAZZO F, LEFEVRE PH, DERRZA I, *et al.* Endovascular recanalization of chronically occluded internal carotid artery[J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12(10): 946-951.
- [8] XU B, LI C, GUO Y, *et al.* Current understanding of chronic total occlusion of the internal carotid artery[J]. *Biomed Rep*, 2018, 8(2): 117-125.
- [9] XU B, LIU R, JIAO L, *et al.* Carotid endarterectomy for in-stent restenosis: a case report and literature review[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(2): 128-132.
- [10] FRENKEL MB, RENFROW JJ, SINGH J, *et al.* Combined interventional and surgical treatment of tandem middle cerebral artery embolus and internal carotid artery occlusion: case report[J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(3): 718-722.
- [11] CHEN YH, LEONG WS, LIN MS, *et al.* Predictors for successful endovascular intervention in chronic carotid artery total occlusion[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(17): 1825-1832.
- [12] NICO L, CESTER G, VIARO F, *et al.* Endovascular recanalization of the common carotid artery in a patient with radio induced chronic occlusion[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(6): e23.

消融指数指导下环肺静脉电隔离术有效性及可重复性临床研究

王劲风,方平,蔚有权,汪祥海,杨浩

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 心内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:评估在消融指数指导下,环肺静脉电隔离术是否安全有效及不同术者之间环肺静脉电隔离率是否存在可重复性。**方法:**接受导管消融治疗的房颤患者90例,根据不同术者分为A、B、C3组,每组入选30例患者。记录术中肺静脉隔离时间、X线透视时间、肺静脉单圈隔离率。**结果:**C组患者X线透视时间、肺静脉隔离时间均长于A、B组患者($P<0.05$),而A、B组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者肺静脉单圈隔离率差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者术中及术后均无手术相关并发症出现。**结论:**消融指数指导下环肺静脉电隔离术是安全有效的,具有可行性。利用消融指导下不同术者之间的环肺静脉电隔离术质量趋于同质性。

【关键词】消融指数;房颤;环肺静脉电隔离术;有效性;可重复性

【中图分类号】R 541.75;R 540.41 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.008

Clinical study on the effectiveness and reproducibility of circumferential pulmonary vein isolation guided by ablation index in patients with atrial fibrillation

WANG Jingfeng, FANG Ping, WEI Youquan, WANG Xianghai, YANG Hao

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

【Abstract】Objective: To evaluate the safety and effectiveness as well as reproducibility of circumferential pulmonary vein isolation (CPVI) in different operators guided by ablation index. **Methods:** Ninety patients with atrial fibrillation undergone catheter ablation guided by ablation index were allocated to group A, B and C according to CPVI performed by three different physicians ($n=30$ for each group). The clinical data, including the time consumed in CPVI, length of X-ray exposure and the isolation rate, were recorded during operation. **Results:** The time of X-ray fluoroscopy and pulmonary vein isolation was longer in group C than in group A and group B ($P<0.05$), yet was not significantly different between group A and group B ($P>0.05$). There was no significant difference in the rate of pulmonary vein isolation ($P>0.05$), and no operation related complications occurred among the three groups. **Conclusion:** CPVI under the guidance of ablation index performed by different physicians can be safe, effective, feasible and homogeneous in the outcomes.

【Key words】 ablation index; atrial fibrillation; circumferential pulmonary vein isolation; effectiveness; reproducibility

心房颤动(房颤)是临床最为常见的心律失常,房颤导管射频消融目前在有经验中心已经成为一线治疗方案且获得新近多项指南推荐^[1-2],该术式的基石为环肺静脉电隔离术(circumferential pulmonary vein isolation, CPVI),高质量的CPVI对于提高房颤导管消融成功率至关重要。尽管目前国内外已经广泛开展了房颤射频消融术,但相关研究证实,不同的术者和中心间的手术成功率和并发症发生率差别很大,因此指南均建议消融应该由接受过严格培训的术者并在经验丰富的中心进行^[2-3]。为了提高手术

成功率及降低并发症,近些年相关新技术在临床得到广泛应用,如使用压力导管、快速解剖建模、Visi-tag模块,但这些技术的应用对CPVI术中试图提高肺静脉隔离率依然高度依赖术者经验与技巧。消融指数(ablation index, AI)是强生公司研发的关于消融损伤的一种新参数,该参数综合了导管贴靠压力、消融功率与时间,相关研究已经证实通过采用压力导管,应用AI可有效评估射频消融所造成的透壁性损伤,使得肺静脉隔离的成功率大大提高^[4-5]。本文研究目的旨在评估在AI指导下,CPVI是否安全

基金项目:安徽省医疗卫生重点专科建设项目

收稿日期:2021-10-01

作者简介:王劲风(1978-),男,副主任医师,(电话)18605537766,(电子信箱)yjswangjinfeng@163.com;

杨浩,男,主任医师,副教授,(电子信箱)yijishanyanghao@163.com,通信作者。

有效及不同术者之间环肺静脉电隔离率是否存在可重复性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选 2019 年 1~10 月在弋矶山医院心内科接受房颤导管消融的 90 例患者,均符合《心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018》中导管射频消融标准^[2],按不同术者分为 A、B、C 3 组,每组入选 30 例患者,所有患者术前常规行食道超声或左房 CTA;排除左心耳血栓及其他射频消融禁忌证;患者术前口服抗凝药物(华法林或新型口服抗凝药)3~4 周。所有患者术前均签署导管消融知情同意书。

1.2 AI 参数设置 消融开始前对 Carto 三维标测系统进行如下设置。①设置系统呼吸门控以排除患者呼吸运动干扰。②设置 Carto 三维标测系统中 Visitag 模块参数,满足该参数后才可在左房模型上进行自动取点:a. 要求压力导管在每个消融点位移量控制在 2.5 mm 以内;b. 要求压力导管在每个消融点贴靠过程中 50% 以上时间内其贴靠压力超过 5 g 以上,且每个消融点间距控制在 4~6 mm;c. 要求压力导管在每个消融点稳定贴靠时间超过 5 秒。AI 设置:肺静脉顶部 400~420,肺静脉后壁 350~380,肺静脉底部 380~400,肺静脉前壁 500~550。所有患者均应用 Smart Touch 冷盐水灌注压力导管进行 CPVI,消融过程中严格控制消融导管压力在 5~25 g,压力过低可造成消融不透壁,降低肺静脉隔离率,属于无效消融,压力过高消融易导致心房穿孔,尤其左房后壁压力最高不超过 20 g 以避免心房食道瘘等严重并发症出现^[6]。

1.3 CPVI 所有患者经左锁骨下静脉或股静脉途径放置十极冠状窦电极,四极导管经股静脉途径放

至右室心尖部。常规行房间隔穿刺术后 Swartz 鞘进入左房,经外周静脉途径给予 80~100 U/kg 普通肝素抗凝,环肺静脉电极(Lasso 电极)采用快速解剖建模方式(fast anatomical modeling, FAM)进行左房模型构建后,确定左右肺静脉开口位置,按照预设 AI 值采用压力导管行 CPVI,左房前壁消融瓦数选择 40 W,后壁 35 W,冷盐水泵速 17~25 mL/min。肺静脉隔离终点:左、右肺静脉均达到传入传出阻滞。术后病房常规监测心律、血压及穿刺点渗血情况,使用抗心律失常药、质子泵抑制剂及抗凝治疗^[7]。

1.4 观察指标 分别观察 3 组患者术中 X 线透视时间、肺静脉隔离时间、肺静脉单圈隔离率、手术相关并发症。肺静脉隔离时间指完成左房建模及肺静脉定口完成后开始肺静脉消融至完成两侧肺静脉传入传出阻滞时间,不包括左房基质改良及其他线性消融时间,手术相关并发症包括术中急性心包填塞、术后穿刺血管并发症、急性卒中事件、心房食道瘘等。

1.5 统计学处理 所有数据资料采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。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 q 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般临床资料比较 3 组患者年龄、性别、射血分数、合并其他疾病、房颤类型、左房内径、CHA2DS2-VASc 评分、HAS-BLED 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者一般临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄/岁	性别 (男/女)	左房 内径/mm	CHA2DS2- VASc 评分/分	射血 分数/%	HAS-BLED 评分/分	高血压	糖尿病	冠心病	房颤类型 (持续/阵发)
A 组	30	64.80±7.73	14/16	41.63±5.52	1.87±1.31	62.63±7.45	1.03±0.67	15(50.00)	4(13.33)	4(13.33)	8/22
B 组	30	63.90±9.48	18/12	40.93±6.45	1.97±1.22	64.87±6.25	1.07±0.78	17(56.67)	4(13.33)	6(20.00)	5/25
C 组	30	63.10±9.31	15/15	41.33±4.40	2.07±1.17	61.97±6.26	1.23±0.77	20(66.67)	5(16.67)	4(13.33)	8/22
F/χ^2		0.275	1.158	0.121	0.197	1.554	0.622	1.731			1.118
P		0.760	0.561	0.886	0.821	0.217	0.539	0.421	1.000*	0.815*	0.572

注:* Fisher 确切概率法。

2.2 3 组患者 X 线透视时间、肺静脉隔离时间及单圈隔离率比较 结果显示,C 组患者 X 线透视时间、肺静脉隔离时间均长于 A、B 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 A、B 组患者差异无统计学意义

($P > 0.05$);3 组患者肺静脉单圈隔离率差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 并发症发生情况 3 组患者术中及术后均无手术相关并发症出现。

表2 3组患者X线透视时间、肺静脉隔离时间及单圈隔离率比较

组别	n	透视时间/s	肺静脉隔离 时间/min	单圈 隔离率/%
A组	30	119.20±15.75 ^a	73.13±4.42 ^a	83.33
B组	30	118.53±14.45 ^a	72.67±4.57 ^a	80.00
C组	30	137.53±8.43 ^b	89.63±7.43 ^b	76.67
F/ χ^2		19.820	87.833	0.417
P		0.000	0.000	0.812

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究通过对不同术者之间经AI指导下的CPVI中各项指标分析,结果显示:①AI指导下CPVI是安全有效的,所有患者均达到即刻肺静脉电隔离,均未出现急性心包填塞、心房食道瘘等手术相关并发症,具有可行性;②不同术者间虽然在X线透视时间、肺静脉隔离时间方面存在差异,但3组患者在肺静脉单圈隔离率方面无显著性差异,提示利用AI指导下,不同术者之间的CPVI质量可趋于同质性,这也是本研究期望所达到的最主要结果。

既往的研究已经证实房颤导管消融术后复发与左心房肺静脉恢复传导密切相关^[8],CPVI过程中消融点的透壁性及连续性是决定左心房肺静脉恢复传导的重要因素。而消融点的透壁性及连续性取决于导管与心房壁的贴靠力量、贴靠稳定性、消融时间长短等多种因素,因此压力导管的问世解决了以上问题,但相关研究证实仅仅依赖术中良好的贴靠压力这一个指标远远不能达到上述消融目标^[9-10],后续的研究期望利用导管贴靠压力-消融时间积分(FTI)指数来实现永久的CPVI^[11],然而,这种方法仍然有两个显著的缺陷,首先,压力和时间在消融损伤形成中的相互作用比这两个因素的简单相乘要复杂得多;其次,FTI忽略了功率对射频能量传递的重要作用,后者在Guera等^[12]的研究中得到了清楚的说明,在该研究中,显示了在固定300g的FTI情况下,从20W增加到35W导致消融损伤体积几乎增加了3倍。因此,利用FTI指导消融虽然提高了CPVI成功率,仍然有超过三分之一的患者表现出肺静脉电传导恢复。AI则克服了这些限制,不仅结合了功率对能量传递,而且将功率、压力、时间这三个因素结合在一个加权方程中,使每个消融点消融程度用数值进行呈现,即消融程度的“数字化”,达到更高的肺静脉单圈隔离率。我们的研究也初步证实

了利用AI可以实现较高的单圈隔离率。

从本研究中3组患者术中单圈隔离率趋于一致这个结果可以发现,利用AI指导下,不同术者之间的CPVI质量可趋于同质性。由于房颤导管消融手术的相关复杂性,不同经验术者和中心之间的成功率和并发症发生率大相径庭,因此指南均建议房颤射频消融术应该由接受过严格培训术者并在经验丰富的中心开展,但在国内,越来越多的基层医院医生渴望或者已经在尝试开展此项技术,如何提高房颤导管消融术的有效性和安全性显得极为重要^[13]。我们的研究揭示了不同术者在X线透视时间、肺静脉隔离时间方面存在差异性,这也提示不同术者在CPVI过程中是客观存在操作经验差异的,但是由于利用了AI指导消融,术中严格控制了导管贴靠力量、稳定程度、消融点间距、统一的消融指数,使得最后三位术者在肺静脉单圈隔离率方面相比并没有显著差异性,我们的研究初步证实:在AI指导下进行CPVI安全可靠,可完成高质量的肺静脉电隔离,且结果是可重复的。利用AI指导是否可以实现永久的CPVI,仍需要较大样本病例及长期随访结果。

【参考文献】

- [1] JANUARY CT, WANN LS, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2019, 16(8): e66-e93.
- [2] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议-2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4): 6-59.
- [3] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2016, 50(5): e1-e88.
- [4] HUSSEIN A, DAS M, CHATURVEDI V, et al. Prospective use of ablation index targets improves clinical outcomes following ablation for atrial fibrillation[J]. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2017, 28(9): 1037-1047.
- [5] SOLIMENE F, SCHILLACI V, SHOPOVA G, et al. Safety and efficacy of atrial fibrillation ablation guided by Ablation Index module[J]. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2019, 54(1): 9-15.
- [6] ZHANG X, KUANG X, GAO X, et al. RESCUE-AF in patients undergoing atrial fibrillation ablation; the RESCUE-AF trial[J]. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 2019, 12(5): e007044.
- [7] 朱世杰, 郑慕晗, 颜如玉, 等. 一站式手术对房颤消融成功率及心功能的影响: 一项倾向评分匹配研究[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(10): 1415-1421.

三种休克指数对骨盆骨折伴休克患者预后的早期评估预测价值

汪 洋¹,鲁厚清¹,邵仁德¹,李 贺²

(1. 铜陵市人民医院 重症医学科,安徽 铜陵 244000;2. 安徽医科大学第二附属医院 重症医学科,安徽 合肥 230000)

【摘要】目的:探讨休克指数(SI)、改良休克指数(改良SI)、年龄休克指数(年龄SI)对骨盆骨折伴休克患者的临床意义和预后的预测价值。**方法:**回顾性分析铜陵市人民医院2013年9月1日~2020年12月30日ICU收住的骨盆骨折伴休克患者95例。根据预后情况分为存活组和死亡组。对SI、改良SI、年龄SI进行差异分析,并用ROC分析判断3种休克指数与死亡事件的关系。使用Kaplan-Meier法对存活患者的住院时间进行分析,判断不同休克指数能否显著影响住院时间。**结果:**95例患者中71例存活,24例死亡。死亡组的SI(1.91 ± 0.17)、改良SI(2.64 ± 0.37)、年龄SI(119.87 ± 33.76)均高于存活组(1.66 ± 0.39 , 2.27 ± 0.58 , 84.45 ± 28.94) ($P < 0.05$)。ROC分析证实SI、改良SI和年龄SI对骨盆骨折伴休克患者的死亡事件有较好的预测效能,曲线下面积分别为0.744、0.712、0.797。SI、改良SI和年龄SI与存活患者的住院时间关联性均无统计学意义($P > 0.05$)。相关分析证实创伤严重度评分(ISS)与SI、改良SI、年龄SI均呈正相关($r = 0.367, 0.431, 0.403, P < 0.05$)。**结论:**SI、改良SI、年龄SI都能预测骨盆骨折伴休克患者的死亡事件,但年龄SI预测效能最好。当患者的年龄SI ≥ 101 时可能预示着不良后果。

【关键词】休克指数;骨盆骨折;休克

【中图分类号】R 687.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.009

The three shock indexes in early predicting the prognosis of patients with pelvic fracture and shock

WANG Yang, LU Houqing, SHAO Rende, LI He

Department of Critical Care Medicine, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical significance and value of shock index(SI), modified shock index(modified SI) and age shock index(age SI) in predicting the prognosis of patients with pelvic fracture and shock. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 95 patients of pelvic fracture and shock admitted to the ICU in our hospital between September 1, 2013 and December 30, 2020. The cases were divided into survival group and death

基金项目:安徽省教育厅高校优秀人才支持计划项目(gxyq2021170)

收稿日期:2021-07-23

作者简介:汪 洋(1972-),男,副主任医师,(电话)13905627709,(电子信箱)13905627709@163.com;

鲁厚清,男,主任医师,(电子信箱)anhuiluhouqing@163.com,通信作者。

- [8] DAS M, WYNN GJ, MORGAN M, *et al.* Reablated sites of acute reconnection after pulmonary vein isolation do not predict sites of late reconnection at repeat electrophysiology study [J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2016, 27(4):381-389.
- [9] PEDROTE A, ARANARUEDA E, ARCELEÓN A, *et al.* Impact of contact force monitoring in acute pulmonary vein isolation using an anatomic approach. a randomized study [J]. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2016, 39(4):361-369.
- [10] NAKAMURA K, NAITO S, SASAKI T, *et al.* Randomized comparison of contact force-guided versus conventional circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation: prevalence, characteristics, and predictors of electrical reconnections and clinical outcomes [J]. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 2015, 44(3):235-245.
- [11] YKAUTZNER J, NEUZIL P, LAMBERT H, *et al.* EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Ep Europace*, 2015, 17(8):1229-1235.
- [12] YGUERRA JM, JORGE E, RAGA S, *et al.* Effects of open-irrigated radiofrequency ablation catheter design on lesion formation and complications: in vitro comparison of 6 different devices [J]. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2013, 24(10):1157-1162.
- [13] YCALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R, *et al.* 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *Ep Europace*, 2017, 20(1):e1-e160.

group according to the prognosis. SI, modified SI and age SI were analyzed for the differences in predicting the prognosis, and receiver operating characteristic (ROC) curve was developed to analyze the relationship of the three indexes with death events. Kaplan-Meier estimator was used to estimate the length of hospital stay of the survivals, and to determine whether different shock index would produce potential effect on hospital days. **Results**: Of the 95 cases included, 71 were survivals and 24 deaths. SI, modified SI and age SI were generally higher in death group than in survival group (1.91 ± 0.17 ; 2.64 ± 0.37 ; 119 ± 33.76 vs. 1.66 ± 0.39 ; 2.27 ± 0.58 ; 84.45 ± 28.94 , respectively, all $P < 0.05$). ROC analysis confirmed that SI, modified SI, and age SI had better efficiency in predicting the death event in patients of pelvic fracture with shock, and the area under ROC was 0.74, 0.71, and 0.79, respectively. SI, modified SI, and age SI had no statistical significance in estimating the days of hospital stay in survivals ($P > 0.05$), yet correlation analysis confirmed that injury severity score (ISS) was positively correlated with SI, modified SI, and age SI ($r = 0.367$; 0.431 ; 0.403 , respectively, $P < 0.05$).

Conclusion: SI, modified SI and age SI can predict the death of patients with pelvic fracture and shock. Of the three indexes, age SI represents the best predictor, and may be used to predict the adverse consequence in patients at the age $SI \geq 101$.

【Key words】 shock index; pelvic fracture; shock

在休克的代偿期,生命体征通常在正常范围内,但休克指数(shock index, SI)已有明显变化。目前认为 SI 正常值为 0.5 ~ 0.7, 也有证据表明,可接受的最大值为 0.9^[1-4]。SI > 1.0 表明血液动力学状况恶化,明确存在休克。SI 升高即使心率和收缩压(SBP)在正常范围内,左心室舒张压和有效循环容量也会降低。SI 可以作为较生命体征更为敏感的血流动力学指标。除 SI 外,业内还提出了改良 SI (心率/平均动脉压)和年龄校正 SI (年龄×SI)的建议,以提供更多的预测工具。改良 SI 的提出旨在结合平均动脉压(MAP)而不仅仅是 SBP,因为舒张压(DBP)也和疾病的临床严重程度相关^[5]。年龄 SI 已显示出对老年患者病死率有更好的预测价值^[6]。

骨盆骨折伴休克患者在急诊科十分常见,主要死亡原因为失血性休克,且其发病隐匿、迅猛。以上这些不同的 SI 在临床获取简单、可重复、可动态观察,对骨盆骨折伴休克患者的预测及评估价值是否存在优劣目前尚不清楚。本研究目的是探讨 SI、改良 SI、年龄 SI 在骨盆骨折伴休克患者中的早期评估价值,以及是否与创伤严重度评分(injury severity score, ISS)有正相关关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析铜陵市人民医院 2013 年 9 月 1 日 ~ 2020 年 12 月 30 日 ICU 收住的骨盆骨折伴休克患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②入院诊断为骨盆骨折,并存在休克表现;③不伴有艾滋病(HIV)、血液系统疾病,不伴有凝血机制异常;④既往无严重慢性疾病、无严重器质性病变(心梗、脑梗、心衰)、无器官功能衰竭;⑤无长期服用激素、免疫抑制剂等严重影响免疫功能的药物,无免疫缺陷病史;⑥非因放弃治疗、出院的患者;⑦排除因纠纷或其他人为因素导致不出院的患者。共入组 95 例患者,其中 24 例死亡,71 例存活。

1.2 分析指标 搜集记录所有患者的年龄、性别、入院日期、出院日期、诊断结果,记录患者入院时 SBP、DBP、HR、ISS 评分。计算 MAP、SI、改良 SI、年龄 SI。

1.3 分组 为判断 3 种 SI 对死亡事件有无不同的预测效能,根据是否在住院期间发生死亡事件,将患者分为存活组和死亡组。分析 SI、改良 SI、年龄 SI 在这两组中是否存在差异。以发生死亡事件作为阳性状态,进行 ROC 分析。

为判断 SI、改良 SI、年龄 SI 是否和患者住院时间相关,需要对存活患者的住院时间进行分析。以 SI 的中位数作为阈值, \geq 阈值的患者作为“SI(高)组”, $<$ 阈值的患者作为“SI(低)组”。改良 SI、年龄 SI 也要以此类推分为“改良 SI(高)组”“改良 SI(低)组”和“年龄 SI(高)组”“年龄 SI(低)组”。

1.4 统计学方法 采用 OriginPro 2018 软件完成统计分析与制图。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;使用 Kaplan-Meier 法对两组住院时间进行分析,并用 log-rank 法进行统计检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 分析探讨 3 种 SI 对患者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料的比较 95 例患者中 71 例存活,24 例死亡。死亡组在年龄、SBP、DBP、MAP、ISS (≥ 25) 构成上均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而两组在性别上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 存活组和死亡组 SI、改良 SI 及年龄 SI 的比较 结果显示,死亡组的 SI (1.91 ± 0.17)、改良 SI (2.64 ± 0.37)、年龄 SI (119.87 ± 33.76) 均高于存活组 (1.66 ± 0.39 , 2.27 ± 0.58 , 84.45 ± 28.94) ($P < 0.05$)。见表 2。

表1 患者一般基线资料

		存活组	死亡组	χ^2/t	<i>P</i>
性别	男	47	17	0.175	0.675
	女	24	7		
ISS/分	≥25	36	23	15.522	0.000
	<25	35	1		
年龄/岁		51.05±13.83	62.45±15.57	3.379	0.001
SBP/mmHg		67.39±11.53	56.20±6.15	4.525	0.000
DBP/mmHg		41.63±12.12	33.70±8.90	2.941	0.004
MAP/mmHg		50.12±11.44	41.08±6.94	3.644	0.000

表2 两组SI、改良SI及年龄SI的比较

	存活组	死亡组	<i>t</i>	<i>P</i>
SI	1.66±0.39	1.91±0.17	2.965	0.003
改良SI	2.27±0.58	2.64±0.37	2.896	0.004
年龄SI	84.54±28.94	119.87±33.76	4.965	0.000

2.3 3种SI对死亡事件的预测效能 ROC分析证实SI、改良SI和年龄SI对骨盆骨折伴休克的死亡事件有较好的预测效能,曲线下面积分别为0.744(最佳cutoff为1.71,灵敏度83.33%,特异度61.97%)、0.712(最佳cutoff为2.15,灵敏度

95.83%,特异度49.29%)、0.797(最佳cutoff为101,灵敏度70.83%,特异度77.46%)(图1)。

2.4 3种SI与住院时间的相关性 SI(低)组、SI(高)组中位住院时间分别为32d、28d;改良SI(低)组、改良SI(高)组中位住院时间分别为35d、28d;年龄SI(低)组、年龄SI(高)组中位住院时间分别是30d、28d。分析显示3种SI与骨盆骨折患者的住院时间相关性差异均无统计学意义($P>0.05$)(图2)。

2.5 3种SI与ISS的相关性 结果显示,ISS与SI、改良SI、年龄SI均呈正相关($r=0.367、0.431、0.403, P<0.05$)(图3)。

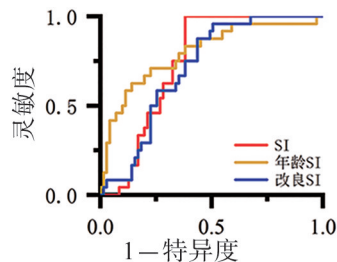


图1 3种SI的ROC分析

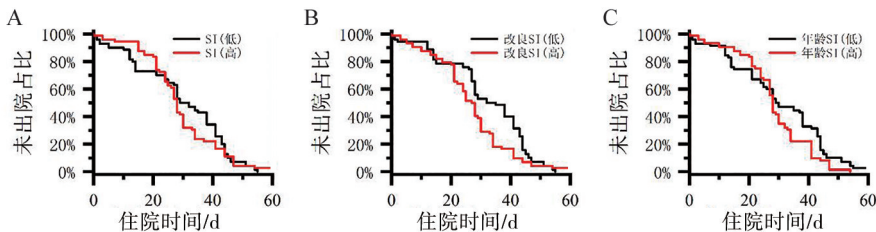
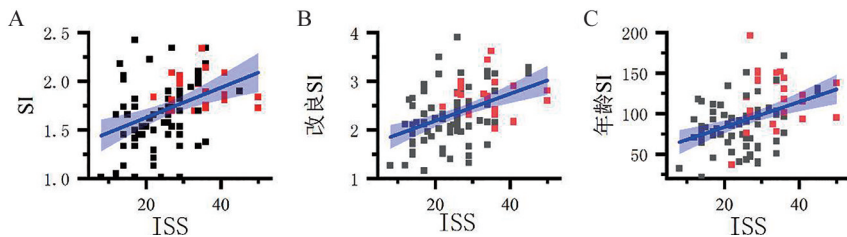


图2 3种SI与住院时间的相关性



每个点代表患者对应的值,红色表示死亡的患者,黑色表示存活的患者;蓝色线为线性拟合结果,蓝色半透明部分为拟合的置信区间。

图3 ISS与3种SI线性拟合分析

3 讨论

预测外伤患者的结局一直是引起人们极大兴趣的课题,因为及时识别严重受伤的患者可以促进适当的分诊和管理。骨盆骨折在严重创伤中占有重要地位^[7]。而当前业内常见的3种SI(SI、改良SI、年龄SI)对骨盆骨折伴休克患者的预后价值是否存在优劣目前尚无答案。为了能更好地指导临床工作,本研究对我院骨盆骨折伴休克患者进行了回顾分

析。最常用的SI已在创伤和急诊科中用于预测病死率和重大输血的需求^[8-9]。一项前瞻性研究对9860名成人创伤患者进行了分析^[10],该研究比较了SI和改良SI对医院患者病死率的预测价值;并指出改良SI<0.7或>1.3的患者具有更高的死亡概率,与HR、SBP、DBP和SI相比,改良SI对病死率有更好的预测价值。而年龄SI相比于其他SI更能反映创伤的早期影响。因为患者年龄越大对创伤的耐

受越差。Ayman 等的研究发现在骨盆骨折中 SI 可以预测病死率^[11]。但目前 SI、改良 SI、年龄 SI 对骨盆骨折伴休克患者的预后判断有无差异尚无定论。

本研究发现 SI、改良 SI 和年龄 SI 在死亡组显著上升(表 2),对死亡事件都有一定的预测价值(图 1)。SI、改良 SI 和年龄 SI 对骨盆骨折伴休克患者的死亡事件有较好的预测效能,曲线下面积分别为 0.74、0.71、0.79。年龄 SI 具有更好的曲线下面积。本研究中年龄 SI 的 cutoff 值为 101。这意味着当患者的年龄 SI ≥ 101,其病死率较高。因 SI 和改良 SI 的数据范围较小,HR、SBP 的变化也比较迅速,因此 SI 和改良 SI 可能波动较大,对预后判断实践意义有限。而年龄 SI 因为引入年龄参数,导致数据值分布更广。年纪较大的患者耐受创伤的能力也更差,这使得年龄 SI 的差异更加科学可靠。此外本研究也分析了所有存活患者的住院时间是否与 SI、改良 SI 和年龄 SI 相关。Kaplan-Meier 统计方法分析的是目标事件的发生率和时间的关系,并不一定必须是死亡事件^[12]。Catherine 等^[13]用 Kaplan-Meier 方法研究了 COVID-19 治疗过程中时间相关临床事件,如撤除机械通气时间、拔除气管插管时间、出院时间。本研究使用 Kaplan-Meier 法对这两组患者的住院时间进行分析,以出院作为目标事件,使用 log-rank 法进行统计检验。结果显示 SI、改良 SI 和年龄 SI 与存活患者的住院时间并无显著相关性(图 2)。这也是合理的,因为骨盆骨折伴休克患者多合并全身多处创伤,病情多复杂。存活组患者治疗过程中变化复杂、影响因素颇多,仅仅依靠年龄 SI 难以评估患者的创伤后疗程。

ISS 评分临床使用非常普遍,在本研究中 ISS 和 SI 存在显著的正相关性(图 3)。从图中我们可以看出死亡患者多分布在图片的右上角,也就是 SI 和 ISS 都处于较高水平。在临床工作中我们可以联合使用 ISS 和 SI 对患者预后进行评估。

本研究证明 SI、改良 SI、年龄 SI 都能预测骨盆骨折伴休克患者的死亡事件,但年龄 SI 预测效能最好,实践性也最强。当患者的年龄 SI ≥ 101 时可能预示着不良后果。对患者预后的评估也一定要考虑 ISS 评分。当 ISS 和年龄 SI 同时处于较高水平时,患者预后可能不佳。

【参考文献】

- [1] ACKER SN, ROSS JT, PARTRICK DA, *et al.* Pediatric specific shock index accurately identifies severely injured children[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2015, 50(2):331-334.
- [2] ROUSSEAU J, GRANDBASTIEN B, DORKENOO A, *et al.* Prognostic value of shock index in children with septic shock[J]. *Pediatric Emergency Care*, 2013, 29(10):1055-1059.
- [3] LINNAUS ME, NOTRICA DM, LANGLAIS CS, *et al.* Prospective validation of the shock index pediatric-adjusted (SIPA) in blunt liver and spleen trauma: an ATOMAC+ study[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2017, 52(2):340-344.
- [4] VANDEWALLE RJ, PECENY JK, DOLEJS SC, *et al.* Trends in pediatric adjusted shock index predict morbidity and mortality in children with severe blunt injuries[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2018, 53(2):362-366.
- [5] TORABI M, MOEINADDINI S, MIRAFZAL A, *et al.* Shock index, modified shock index, and age shock index for prediction of mortality in emergency severity index level 3[J]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2016, 34(11):2079-2083.
- [6] ZARZAUR BL, CROCE MA, FISCHER PE, *et al.* New vitals after injury: shock index for the young and age x shock index for the old[J]. *The Journal of Surgical Research*, 2008, 147(2):229-236.
- [7] MARTIN A, MCMASTER J, BRETHERTON C, *et al.* Pelvic and acetabular fracture care in England: current workload and future directions[J]. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2021, 103(6):420-425.
- [8] CANNON CM, BRAXTON CC, KLING-SMITH M, *et al.* Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients[J]. *The Journal of Trauma*, 2009, 67(6):1426-1430.
- [9] VANDROMME MJ, GRIFFIN RL, KERBY JD, *et al.* Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index[J]. *The Journal of Trauma*, 2011, 70(2):384-390.
- [10] SINGH A, ALI S, AGARWAL A, *et al.* Correlation of shock index and modified shock index with the outcome of adult trauma patients: a prospective study of 9860 patients[J]. *North American Journal of Medical Sciences*, 2014, 6(9):450-452.
- [11] AYMAN EM, HUSHAM A, ABDULJABBAR A, *et al.* Prognostic role of shock index in traumatic pelvic fracture: a retrospective analysis[J]. *The Journal of Surgical Research*, 2019, 243:410-418.
- [12] JASON TR, J GN, RANDAL CP, *et al.* A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves[J]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2010, 143(3):331-336.
- [13] CATHERINE LO, COLLEEN K, TANMAY SP, *et al.* Combined percutaneous tracheostomy and endoscopic gastrostomy tubes in COVID-19: a prospective series of patient outcomes[J]. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2021, 36(11):1340-1346.

腹腔镜下病灶切除术联合地诺孕素对子宫腺肌症的疗效研究

邢庭玮¹,倪观太²,刘 记²,乔 春²,罗永红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:评价腹腔镜下子宫腺肌症病灶切除术联合术后应用地诺孕素的疗效及可行性。**方法:**选取弋矶山医院 2018 年 6 月~2020 年 5 月的 42 例行腹腔镜下子宫腺肌症病灶切除术联合术后口服地诺孕素治疗子宫腺肌症患者,比较术前及术后 3、6、12 个月的痛经视觉模拟评分法(VAS)评分、月经失血图评分法(PBAC)、子宫体积、CA125、血红蛋白、不良反应发生率及复发率。**结果:**与术前比较,术后 3、6、12 个月的 VAS 评分、PBAC 评分、子宫体积、血清 CA125 及雌二醇(E₂)下降($P<0.05$),血红蛋白增高($P<0.05$);与 3 个月比较,6、12 个月 VAS 评分、PBAC 评分、血清 CA125 及 E₂下降($P<0.05$),血红蛋白增高;与 6 个月比较,12 个月 VAS 评分及 E₂下降;而患者在术前与术后 3、6、12 个月促卵泡激素(FSH)、肝功能等指标差异无统计学意义。术后 3、6、12 个月患者的不良反应主要为不规则出血、潮热,但耐受性良好,术后 1 年暂无复发病例。**结论:**腹腔镜下子宫腺肌症病灶切除术联合术后应用地诺孕素治疗是治疗子宫腺肌病的一种新的、有效且安全的保守手术方法。

【关键词】子宫腺肌症;地诺孕素;腹腔镜子宫腺肌症病灶切除术;保守手术

【中图分类号】R 713.4;R 977.12 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.010

Evaluation on the efficacy of laparoscopic excision of the lesions plus dienogest for adenomyosis

XING Tingwei, NI Guantai, LIU Ji, QIAO Chun, LUO Yonghong

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy and feasibility of laparoscopic excision of the lesions combined with dienogest in the treatment of adenomyosis. **Methods:** Forty-two patients with adenomyosis treated by laparoscopic excision of the lesions plus oral dienogest in Yijishan Hospital of Wannan Medical College were included from June 2018 to May 2020. The clinical data, including menorrhagia rated by visual analogy scale (VAS), pictorial blood loss assessment chart (PBAC), uterine volume, levels of CA125 and hemoglobin as well as incidence of adverse reaction, were compared before surgery and at the 3rd, 6th and 12th month after treatment. **Results:** Scoring on VAS and PBAC, uterine volume, and levels of serum CA125 and estradiol were significantly decreased, yet hemoglobin level was increased at the 3rd, 6th and 12th month following treatment (all $P<0.05$). Scores on VAS and PBAC as well as serum CA125 and estradiol levels were notably reduced, and hemoglobin level was elevated at the 3rd month compared to at the 6th and 12th month after surgery (all $P<0.05$). By comparison with the indicators at the 6th month, VAS scores and estradiol level were significantly decreased at the 12th month after surgery, whereas follicle stimulating hormone (FSH) and indicators for liver function remained no difference at the 3rd, 6th and 12th month following treatment. The major adverse reactions were irregular bleeding and hot flashes at month 3, 6 and 12 after operation, yet all patients had better tolerance. No relapse occurred one year after treatment. **Conclusion:** Laparoscopic adenomyectomy combined with postoperative oral dienogest is a new and effective conservative method for the treatment of adenomyosis.

【Key words】 adenomyosis; dienogest; laparoscopic adenomyectomy; conservative surgery

子宫腺肌症指当子宫内膜的腺体及间质侵入到子宫肌层时所形成的病灶,多发生于生育年龄的经

产妇,常合并子宫内膜异位症及子宫肌瘤。目前,对于子宫腺肌症的治疗分为药物治疗和手术治疗。药

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究项目(KJ2017A265);芜湖市科技计划项目(2021eg26);皖南医学院大学生科研资助基金项目(WK2021XS56)

收稿日期:2021-07-29

作者简介:邢庭玮(1995-),女,2019级硕士研究生,(电话)18654152136,(电子信箱)tanya0731@163.com;

罗永红,女,主任医师,(电子信箱)lyh690906@126.com,通信作者。

物治疗包括促性腺激素释放激素激动剂(GnRH- α)、左炔诺孕酮释放型宫内节育器(LNG-IUS)、口服避孕药,但这些药物治疗效果相对局限,并伴有副作用^[1]。手术治疗的主要方式为全子宫切除术。近年来,随着发病年龄的降低及晚育人数的增多,保留子宫的保守手术已成为一种流行的治疗方法^[2]。然而完全切除子宫腺肌症的病灶是非常困难的,残留的小病灶可能继续复发。Younes 等^[3]在研究中发现,子宫腺肌症保守手术治疗后的复发率可能高达 50%。

地诺孕素是一种人工合成的口服孕激素,其特点是对于治疗子宫腺肌症具有良好的耐受性、安全性^[4]。但对于术后的维持治疗是否有效,目前报道不多。本研究对 42 例腹腔镜下子宫腺肌症病灶切除术联合术后应用地诺孕素患者的临床资料进行分析,探索一种能够用于腺肌症的保留子宫、有效降低复发率并且控制临床症状的方法,以期提供子宫腺肌症诊疗的新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 6 月~2020 年 5 月于弋矶山医院接受腹腔镜下子宫腺肌症病灶切除术并于术后口服地诺孕素的患者 42 例,年龄 30~49(40.26 \pm 4.37)岁,病程 358~1 892(988.571 \pm 367.146) d。39 例分娩,3 例无分娩史。34 例合并贫血,17 例保守治疗失败。其中痛经 41 例,月经量过多 35 例。共有 16 例患者有既往手术史(如子宫内膜异位症、子宫肌瘤和剖宫产)。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:①B 超或 MRI 诊断为子宫腺肌症,有严重痛经或月经量过多症状;②患者本人有强烈要求保留子宫的意愿;③对本次研究药物无过敏者;④患者对本次研究均签署知情同意书且自愿参加本研究。排除标准:①有恶性肿瘤病史者;②近 3 个月内曾接受激素类药物治疗者;③合并盆腔炎、肝病或自身免疫性疾病者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤闭经 3 个月或以上者。所有患者术后病理均证实为子宫腺肌症。

1.3 治疗方法 患者于全麻下进行子宫腺肌病病灶剔除术,于术后第 1 次月经来潮的第 2 天予以口服地诺孕素 2 mg/d,至随访结束时均未停药。

1.4 观察指标 ①分别于术前及术后 3、6、12 个月使用阴道超声测定患者的子宫体积、子宫腺肌症病灶面积。②在以上时间点采用视觉模拟评分法(visual analogy scale, VAS)自我评测疼痛评分。③在以上时间点使用月经失血图评分法(pictorial blood

loss assessment chart, PBAC)^[5]评估月经量。④在以上时间点采集患者的空腹外周静脉血 1~2 mL,测定血红蛋白(Hb)及血清 CA125 含量。⑤复发定义为:术后患者的痛经和(或)子宫体积和(或)月经量过多再次达到或超过术前水平。

1.5 统计学处理 数据采用 SPSS 26.0 统计学软件进行处理分析。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组计量资料比较采用随机区组设计方差分析,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 患者手术情况 42 例患者中 9 例(21.4%)患有弥漫性子官腺肌症,33 例(78.6%)患有局灶性子官腺肌症(其中后壁子宫腺肌瘤 28 例)。所有手术均通过腹腔镜顺利完成,未转开腹。所有患者均置盆腔引流管,术中输血 1 例(2.4%)。12 例(28.6%)患者合并深部浸润型子宫内膜异位症。

2.2 患者治疗前后不同随访时间的各观察指标变化对比 结果显示,与术前比较,术后 3、6、12 个月的 VAS 评分、PBAC 评分、子宫体积、血清 CA125 及雌二醇(Estrogen, E₂)下降($P<0.05$),Hb 增高($P<0.05$);与 3 个月比较,6、12 个月 VAS 评分、PBAC 评分、血清 CA125 及 E₂下降($P<0.05$),Hb 增高;与 6 个月比较,12 个月 VAS 评分及 E₂下降;而患者术前、术后的促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、肝功能等指标差异均无统计学意义。详见表 1。

2.3 不良反应发生率及复发率 在术后 12 个月的随访观察中,42 例患者中有 21 例(50.0%)出现不规则出血症状,但随口服地诺孕素时间延长,出血量及出血频率逐步降低,7 例(16.7%)有潮热现象,2 例(4.8%)出现乳房胀痛,1 例(2.4%)出现头痛。随访期内无肝功能损伤及复发病例。

3 讨论

子宫腺肌症是一种雌激素依赖性疾病,可导致较为严重的盆腔疼痛、异常子宫出血和不孕症。目前,传统的全子宫切除术仍然是主要治疗策略。但对于希望怀孕或保留生育能力的子宫腺肌症患者而言,保守手术治疗是相对好的选择。虽然近年来保守手术技术有所提升^[6],但子宫腺肌症病灶常与周围组织界限不清且分布广泛,很难完全切除,而残留的小病灶可能会继续生长和复发。

表1 患者手术前后不同随访时间各观测指标变化

	术前	术后3个月	术后6个月	术后12个月	F	P
VAS评分	6.43±1.01	0.88±0.51 ^a	0.54±0.37 ^{ab}	0.18±0.11 ^{abc}	1 012.144	<0.001
PBAC评分	128.30±22.62	82.64±7.62 ^a	74.47±5.09 ^{ab}	69.15±10.67 ^{ab}	171.786	<0.001
子宫体积/cm ³	182.56±88.59	79.98±33.18 ^a	72.59±29.56 ^a	83.22±35.25 ^a	42.298	<0.001
血清CA125/(U/mL)	65.40±34.85	42.03±18.75 ^a	30.63±12.18 ^{ab}	25.18±9.63 ^{ab}	29.101	<0.001
Hb/(g/L)	104.92±22.56	120.61±14.72 ^a	128.72±6.41 ^{ab}	132.96±8.62 ^{ab}	28.617	<0.001
E ₂ /(pg/mL)	72.96±8.62	49.52±9.04 ^a	51.51±9.95 ^a	43.27±13.18 ^{abc}	84.964	<0.001
FSH/(IU/L)	5.95±2.36	5.94±1.79	6.74±2.32	5.78±1.69	1.952	0.125
DbiL/(μmol/L)	3.18±1.63	3.59±1.43	3.27±1.42	3.88±1.33	2.000	0.117
TbiL/(μmol/L)	12.94±5.72	12.89±5.01	11.74±5.87	13.72±5.98	0.869	0.459
ALT/(U/L)	15.29±6.99	16.05±8.45	16.79±9.00	15.50±8.83	0.281	0.839
AST/(U/L)	17.62±4.73	19.95±6.89	19.86±5.41	20.43±4.91	2.089	0.105

注:与术前相比,aP<0.05;与术后3个月相比,bP<0.05;与术后6个月相比,cP<0.05。

现已知 GnRH-2、复方口服避孕药(OCs)以及左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗能有效控制子宫腺肌症的症状,特别是疼痛症状^[7]。然而,由于与低雌激素相关的副作用,GnRH 激动剂的治疗期受限。而年龄 40 岁或以上患者需慎用低剂量 OCs,左炔诺孕酮宫内缓释系统存在穿孔、排出以及患盆腔炎的风险。有研究表明,地诺孕素有效改善了不同年龄段希望保留生育能力的子宫腺肌症患者的疼痛并有较强的安全性^[8-9]。

在本研究中,地诺孕素作为子宫腺肌症切除术后的辅助治疗,能显著抑制残余的子宫腺肌症病灶的发展。随访时绝大多数患者诉疼痛症状显著改善,甚至完全消失。而月经过多、贫血等症状也明显好转。尽管有不良反应,如较多患者出现不规则出血症状,但此症状会随治疗时间的延长而减轻,耐受性良好,患者愿意继续服用地诺孕素。另外,CA125 是检测子宫腺肌症的重要生化指标之一^[10],子宫腺肌症的病情情况及复发都与其相关。本研究发现,地诺孕素使用 3 个月后,血清 CA125 水平明显降低,且术后能维持在较低水平。

地诺孕素通过多种生物学机制直接减少子宫内膜异位病变,其诱导形成类似于妊娠期的局部内分泌环境,引起子宫内膜组织蜕膜化,随后使子宫内膜异位病变萎缩^[11]。而每日口服地诺孕素剂量为 2 mg 时,卵巢活性被有效抑制,使得 E₂ 水平维持在子宫内膜异位症治疗的雌激素窗口剂量^[12],即 30 ~ 50 pg/mL。虽然雌激素维持在较低水平,但长期服

用地诺孕素仅对骨密度产生轻微影响甚至无影响^[13-14],同时亦不刺激异位内膜生长。使用 GnRH-α 治疗的患者,6 个月后雌激素水平降低至 5.6 pg/mL,并伴有显著的骨密度降低,从而更易出现不良反应。本研究中,地诺孕素引起的最常见的不良反应为不规则阴道出血,大多数患者均可耐受,且出血量会随服药时间延长而逐渐减少。服用地诺孕素期间雌激素维持于 50 pg/mL 左右,患者较少有潮热、乳房胀痛等症状,且症状较轻,长期口服对肝功能未见影响。

众所周知,子宫腺肌症和子宫内膜异位症之间有关联较强。根据 Chapron 等^[15]的报道,子宫内膜异位症的患者常伴有局灶性子宫腺肌症。本研究中有 12 例患者同时合并深部浸润型子宫内膜异位症,服用地诺孕素治疗后效果也较为显著。随着微创技术的不断发展,腹腔镜手术治疗子宫腺肌症已成为一种公认有效的治疗方法^[16],但术后联合药物治疗十分必要。

本研究评估了腹腔镜子宫腺肌症病灶切除术联合地诺孕素的疗效、副作用及可接受性。但本研究随访时间只有 12 个月,需要大规模随机病例对照研究,包括与手术后其他保守治疗方法的比较和长期随访数据来证实我们的结果。综上所述,对于强烈要求保留子宫的子宫腺肌症患者,腹腔镜下子宫腺肌症病灶切除术联合地诺孕素治疗可以最大限度地去除腺肌症病变,显著改善症状,减小子宫体积,有效减少复发,具有较好的临床效果。

(下转第 248 页)

20 例子宫肉瘤临床诊治及预后分析

朱诚程, 马丽娟, 倪观太, 周毅惠, 汪大祝, 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:通过对子宫肉瘤患者临床资料系统分析,探讨子宫肉瘤的临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取2012年7月~2019年4月弋矶山医院收治的子宫肉瘤患者20例,对其年龄、绝经状态、临床表现、术前检查、肿瘤大小、治疗方法及术后病理、随访情况进行回顾性分析。**结果:**20例子宫肉瘤患者平均年龄(51.60±9.12)岁,2、3、5年的总体生存率分别为100.00%、88.24%、80.00%。单因素分析显示,FIGO分期、淋巴结转移是影响子宫肉瘤患者生存时间的相关因素($P<0.05$)。COX多因素分析显示,淋巴转移($HR=17.377, 95\% CI:1.807\sim 277.869$)是子宫肉瘤患者生存期的危险因素($P<0.05$)。**结论:**子宫肉瘤好发于围绝经期和绝经后女性,术前CA125>35、LDH>199 U/L、肿瘤大小≥8cm或肿瘤生长迅速可作为子宫肉瘤的鉴别指标,FIGO分期高、淋巴结阳性患者中位生存时间短。

【关键词】子宫肉瘤;诊断;治疗;预后

【中图分类号】R 737.33 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.011

Uterine sarcoma: Clinical diagnosis and prognosis in 20 cases

ZHU Chengcheng, MA Lijuan, NI Guantai, ZHOU Yihui, WANG Dazhu, SUN Qing

Departments of Gynecology & Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinicopathological characteristics of uterine sarcoma and the prognosis of patients with this neoplasm via analysis of the clinical data. **Methods:** Twenty patients of uterine sarcoma treated in our department were included from July 2012 to April 2019. The clinical data were reviewed pertinent to the patients' age, menopause status, clinical picture, preoperative examination, tumor size, treatment modality, postoperative pathological findings and follow-up results. **Results:** The average age was (51.60±9.12) years for the 20 uterine sarcoma patients. Overall survival in 2, 3 and 5 years was 100.00%, 88.24% and 80.00%, respectively. Single-factor analysis of variance showed that FIGO staging and lymph node metastasis were relevant factors affecting the survival time of patients with uterine sarcoma ($P<0.05$), and Cox multifactor analysis indicated that presence of lymph node metastasis was the risks for survival time in such patients ($HR=17.377; 95\% CI:1.807\sim 277.869; P<0.05$). **Conclusion:** Uterine sarcoma usually occurs in women during perimenopause and postmenopause. Preoperative levels of CA125>35, LDH>199 U/L, and tumor size≥8cm or rapid tumor growth can serve as indicators to differentiate uterine sarcoma from other uterine neoplasms. Median survival time appears shorter in patients with positive lymph nodes or advanced FIGO staging.

【Key words】 uterine sarcoma; diagnosis; treatment; prognosis

子宫肉瘤临床上少见,但恶性程度高,预后差。病理类型包括平滑肌肉瘤(Liomyosarcoma, LMS)、子宫内膜间质肉瘤(endometrial stromal sarcoma, ESS)、腺肉瘤(Adenosarcoma)。早期诊断困难,易复发并远处转移,对放化疗不敏感,其诊断及治疗一直是近年来探讨的热点。本研究通过对子宫肉瘤患者临床资料系统分析,探讨其临床病理特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年7月~2019年4月在弋矶山医院妇科住院诊治并有完整资料的子宫肉瘤患者20例,平均年龄(51.60±9.12)岁,已绝经6例。临床表现多为阴道不规则流血、盆腔包块、腹痛腹胀、肌瘤生长较快等。纳入标准:所有患者术后病理均明确诊断为子宫肉瘤,所有患者对本研究均知情同意,本研究已获得医院医学伦理委员会批准。

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2021F19)

收稿日期:2021-07-28

作者简介:朱诚程(1985-),女,主治医师,讲师,(电话)13855320259,(电子信箱)zccwyzdj@163.com;

孙青,女,主任医师,副教授,(电子信箱)sunqingl@126.com,通信作者。

1.2 观察指标 患者年龄、绝经状态、症状、肿瘤大小、术前 CA125、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、血小板计数(PT)、手术方式、临床分期(FIGO,2009年)、病理类型、淋巴转移情况、组织学分级、随访预后情况等列入观察指标。

1.3 方法 本研究中20例患者均手术治疗,其中4例因术后病理升级再次行补救手术。腹腔镜筋膜外子宫及双侧附件切除1例,开腹筋膜外子宫及双侧附件切除4例,腹腔镜筋膜外子宫及双侧附件切除+盆腔/腹主动脉旁淋巴结清扫11例,开腹筋膜外子宫及双侧附件切除+盆腔/腹主动脉旁淋巴结清扫4例。术后仅辅以化疗7例,放化疗1例,化疗+激素治疗1例,激素治疗1例。

1.4 随访 采用门诊及电话随访,术后2年内每3个月随访1次,以后每6个月随访1次,随访内容:妇科检查、肿瘤标志物、超声/CT/MRI等,末次随访时间为2021年6月或患者死亡。依据WHO实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1版本)进行判断,结局分为:①完全缓解(complete response,CR);②部分缓解(partial response,PR);③疾病稳定(stable disease,SD);④疾病进展(progression disease,PD)。

1.5 统计学方法 应用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例数表示。计数资料组间比较采用Fisher检验,子宫肉瘤预后影响因素分析中单因素分析采用Kaplan-Meier检验中的Log-rank检验,多因素分析采用Cox比例风险模型分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病理类型子宫肉瘤患者的临床特征比较

不同病理类型子宫肉瘤患者的临床特征比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤 ≥ 8 cm或生长迅速者8例,其中复发3例,死亡2例。术前CA125 > 35 U/mL 3例,其中常规病理示高级别子宫肉瘤1例、高级别子宫内膜间质肉瘤1例。1例LDH > 199 U/L,4例PT $\geq 298 \times 10^9$ /L。10例NLR > 2.1 ,其中高级别子宫肉瘤4例,复发3例,死亡2例。见表1。

2.2 病理结果

2.2.1 子宫肉瘤预后的单因素分析 结果显示,年龄、绝经状态、组织学分级、病理类型、肿瘤大小、CA125、LDH、NLR、PT、淋巴结是否切除与子宫肉瘤患者的预后相关性无统计学意义($P > 0.05$),FIGO分期($P = 0.013$)及淋巴结转移情况($P = 0.004$)是

影响子宫肉瘤患者生存时间的相关因素,见表2。

表1 不同病理类型子宫肉瘤患者的临床特征比较

指标	n	子宫平滑肌肉瘤	子宫内膜间质肉瘤	P
年龄/岁				
>50	9	3	6	0.370
≤50	11	7	4	
是否绝经				
是	6	3	3	1.000
否	14	7	7	
临床症状				
阴道流血	12	5	7	0.528
阴道流液	1	0	1	
腹痛腹胀/包块	5	4	1	
肿瘤大小/cm				
≥8或迅速增大	8	5	3	0.650
<8	12	5	7	
CA125/(U/L)				
≤35	17	8	9	1.000
>35	3	2	1	
LDH/(U/L)				
>199	1	1	0	1.000
≤199	19	9	10	
NLR				
>2.1	10	6	4	0.656
≤2.1	10	4	6	
PT/($\times 10^9$ /L)				
≥298	4	2	2	1.000
<298	16	9	7	
FIGO分期				
I	17	8	9	1.000
II	1	0	1	
III	1	1	0	
IV	1	1	0	
淋巴结切除				
切除	15	7	8	1.000
未切除	5	3	2	
淋巴转移				
+	1	1	0	0.467
-	14	6	8	
组织学分级				
高级别	6	4	2	0.628
低级别	14	6	8	

注:Fisher确切概率法。

表2 子宫肉瘤预后的单因素分析

临床病理特征	n	死亡例数[n(%)]	无进展生存期/月	P
年龄/岁				0.399
>50	9	1(11.1)	57.67	
≤50	11	3(27.3)	47.00	
是否绝经				0.830
是	6	1(16.7)	55.67	
否	14	3(21.4)	50.14	
病理类型				0.266
子宫平滑肌瘤	10	3(30.0)	47.40	
子宫内膜间质肉瘤	10	1(10.0)	56.20	
肿瘤大小/cm				0.820
≥8或迅速增大	8	2(25.0)	52.88	
<8	12	2(16.7)	50.08	
CA125/(U/L)				0.309
≤35	17	4(23.5)	50.29	
>35	3	0(0.0)	51.00	
LDH/(U/L)				0.589
>199	1	0(0.0)	107.00	
≤199	19	4(21.1)	48.89	
NLR				0.777
>2.1	10	2(20.0)	43.30	
≤2.1	10	2(20.0)	60.30	
PT/(×10 ⁹ /L)				0.744
≥298	4	1(25.0)	48.00	
<298	16	3(18.8)	52.75	
FIGO分期				0.013
I	17	0(0.0)	55.41	
II	1	0(0.0)	34.00	
III	1	1(100.0)	12.00	
IV	1	1(100.0)	48.00	
淋巴结切除				0.146
切除	15	4(26.7)	41.87	
未切除	5	0(0.0)	81.60	
淋巴转移				0.004
+	1	1(100.0)	12.00	
-	14	3(21.4)	57.29	
组织学分级				0.236
高级别	6	0(0.0)	39.00	
低级别	14	4(28.6)	56.94	

2.2.2 子宫肉瘤患者生存期的多因素 Cox 回归分析 15 例行盆腔/腹主动脉旁淋巴结清扫,其中 1 例(7.14%)淋巴结阳性,术后 2 年因肿瘤复发而死亡。低级别 14 例,占 70.00%;高级别 6 例,占 30.00%。I 期 17 例,II 期 1 例,III 期 1 例,IV 期 1 例。术后 1、2、3、5 年内癌肿复发率分别为 5.00%(1/20)、10.00%(2/20)、20.00%(4/20)、25.00%(5/20)。将单因素分析结果 $P < 0.10$ 的变量进行多

因素 Cox 回归分析(向前法)。结果显示,有淋巴转移($HR = 17.377, 95\% CI: 1.807 \sim 277.869$)是子宫肉瘤患者生存期的危险因素($P < 0.05$)。

2.3 子宫肉瘤患者预后情况 子宫肉瘤患者无进展生存期(51.80 ± 28.21)个月,总生存期(54.15 ± 25.87)个月。生存时间最长者 107 个月,为 1 例 LMS Ia 期患者。生存时间最短 27 个月,为 1 例 LMS IIIc 期双侧盆腔淋巴结转移患者。1 例术后 14 个月发现复发转移,15 例无进展生存期 26 ~ 107 个月。术后 5 年内死亡 4 例,20 例患者的随访时间 ≥ 2 年,17 例随访时间 ≥ 3 年,10 例随访时间 ≥ 5 年。术后 2、3、5 年的总体生存率分别为 100.00%(20/20)、88.24%(15/17)、80.00%(8/10),其中 I、II 期的 2、3、5 年生存率为 100.00%(18/18)、93.33%(14/15)、100.00%(8/8),III、IV 期的 2、3、5 年生存率为 100.00%(2/2)、50.00%(1/2)、0.00%(0/2)。

3 讨论

3.1 临床特点 子宫肉瘤恶性程度高,对放化疗不敏感,好发于围绝经期或绝经期女性,临床表现常不典型,可表现为异常阴道流血、盆腔包块等,早期诊断较困难,易漏诊误诊。年龄是子宫肉瘤诊断的预测因素之一,2017 年一项多中心回顾性研究中 81 例子宫内膜间质肉瘤及 221 例子宫平滑肌肉瘤患者的平均年龄 55 岁,绝经后女性占 59%^[1]。Hosh 等^[2]研究发现 50 岁以上女性子宫平滑肌肉瘤发病风险明显升高。国外研究^[3]发现子宫肿瘤直径 ≥ 8 cm 或生长迅速是子宫肉瘤的独立危险因素。Cho 等^[4]指出肿瘤大小 > 8 cm 可能是子宫肉瘤的预测因素之一。但 Chen 等^[5]持相反观点,提出子宫肉瘤与子宫肌瘤的肿瘤大小并无显著差异。本研究组近 7 年跟踪随访了 20 例子宫肉瘤患者,平均年龄(51.60 ± 9.12)岁,已绝经 6 例,临床表现多为月经量多、异常阴道流血。本研究中肿瘤 ≥ 8 cm 或生长迅速者 8 例(40%),复发死亡 2 例,淋巴结转移 1 例。临床上对于肿瘤直径大、生长迅速的患者应高度警惕子宫肉瘤可能。

3.2 治疗 子宫肉瘤治疗上首选手术,若术前评估不到位、手术方式选择不当,将增加其复发及转移风险。本研究中,术前误诊 2 例,其中 1 例患者因术前误诊为子宫肌瘤行腹腔镜下子宫次全切除,补充手术后 10 个月复发,术后 27 个月死亡,疾病进展可能与术中使用粉碎器、未注意无瘤原则等有关。15 例行盆腔/腹主动脉旁淋巴结清扫,其中 1 例盆腔淋巴结转移,术后 2 年因肿瘤复发而死亡。Seagle 等^[6]

研究显示早期子宫平滑肌肉瘤的淋巴结转移率仅5%~11%,清扫淋巴结对于患者未必获益。术后辅助放疗患者未必受益,尤其早期子宫肉瘤患者可不予以放疗。对于高级别、未分化或转移者,可考虑术后辅助放疗控制局部复发。激素治疗仅适用于子宫间质肉瘤或激素受体阳性的子宫平滑肌肉瘤。

3.3 预后的影响因素 子宫肉瘤患者预后差,Hosh等^[7]研究中子宫肉瘤的5年生存率最高为子宫腺肉瘤(78.7%),其次为子宫间质肉瘤(71.8%)、子宫平滑肌肉瘤(41.9%)。年龄、绝经状态、组织学类型、组织学分级、手术病理分期、淋巴结转移是影响子宫肉瘤患者总生存率的重要因素。NLR可能成为肿瘤诊断和预后的标记物之一,如上皮性卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、肝癌等^[8-9]。相关研究^[10]发现治疗前NLR水平与软组织肉瘤的预后相关,NLR ≥ 2.12 是子宫肉瘤的独立预测因素,用于子宫肉瘤的诊断优于CA125。血小板和LDH是肿瘤诊断和预后的另一预测因素,LDH升高是肿瘤预后差的指标^[11]。Ding等^[12]研究发现子宫肉瘤组织中的LDH-A和LDH-D的阳性率均显著高于子宫肌瘤。Nagai等^[13]对15例子宫肉瘤进行研究,提出LDH >279 U/L是子宫肉瘤的独立预测因素之一。也有学者提出LDH >199 U/L应高度怀疑子宫肉瘤可能^[14]。本研究中,NLR >2.1 10例,其中复发3例,死亡2例,常规病理示高级别子宫肉瘤3例;LDH >199 U/L 1例,血小板PT $\geq 298 \times 10^9$ /L 4例,其中1例死亡。FIGO分期及淋巴结转移情况是影响子宫肉瘤患者生存时间的相关因素,生存时间最长者达107个月,生存时间最短27个月,术后5年内死亡4例,总生存期(54.15 \pm 25.87)个月。淋巴结转移是子宫肉瘤患者生存期的危险因素,20例子宫肉瘤患者中,15例行盆腔/腹主动脉旁淋巴结清扫,其中有1例盆腔淋巴结转移阳性,术后2年患者因肿瘤复发而死亡。

子宫肉瘤临床少见,恶性程度高、预后差,有待于多中心、大样本的前瞻性观察及对照研究。延长患者随访时间,以获得高级别循证医学证据,寻找准确的早期诊断方法和特异性治疗手段,制定详细的个体化手术及综合治疗方案。

【参考文献】

- [1] WAIS M, TEPPERMAN E, BERNARDINI MQ, *et al.* Amulticentre retrospective review of clinical characteristics of uterine sarcoma [J]. *Jobstet Gynaecol Can*, 2017, 39:652-658.
- [2] HOSH M, ANTAR S, NAZZAL A, *et al.* Uterine sarcoma; analysis of 13,089 cases based on surveillance, epidemiology, and end results data base [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26:1098-1104.
- [3] OH J, PARK SB, PARK HJ, *et al.* Ultrasound features of uterine sarcomas [J]. *Ultrasound Q*, 2019, 35(4):376-384.
- [4] CHO HY, KIM K, KIM YB, *et al.* Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma ausing preoperative clinical characteristics [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42:313-318.
- [5] CHEN I, FIRTH B, HOPKINS L, *et al.* Clinical characteristics differentiating uterine sarcom and fibroids [J]. *JSLs*, 2018, 22:e2017.
- [6] SEAGLE BL, SOBECKI-RAUSCH J, STROHL AE, *et al.* Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: a national cancer database study [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1):61-70.
- [7] HOSH M, ANTAR S, NAZZAL A, *et al.* Uterine sarcoma; analysis of 13,089 cases based on surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(6):1098-1104.
- [8] FEST J, RUITER R, MULDER M, *et al.* The systemic immune-inflammation index associated with an increase drisk of incident cancer-apopulation-based cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146:692-698.
- [9] HUANG H, LIU Q, ZHU L, *et al.* Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9:3284.
- [10] LIU G, KW LC, SUN SR. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with soft tissue sarcoma: ameta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97:e12176.
- [11] MOMTAHAN M, EMAM F, SARI ASLANI F, *et al.* Evaluation of treatment results and prognostic factors of uterine sarcoma: a single-center experience [J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(1):84-88.
- [12] DING J, KARP JE, EMADI A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer; interplay between hemato logicand solid neoplastic clones and the immiro environments [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19:353-636.
- [13] NAGAI T, TAKAI Y, AKAHORI T, *et al.* Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass [J]. *Springer Plus*, 2014, 3:678.
- [14] NISHIGAYA Y, KOBAYASHI Y, MATSUZAWA Y, *et al.* Diagnostic value of combination serum assay of lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyo sarcoma [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(1):189-194.

硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色法检测幽门螺旋杆菌效果评价

邓士杰,喻朝霞

(安徽医科大学附属安庆市第一人民医院 病理科,安徽 安庆 246000)

【摘要】目的:探讨硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色法在幽门螺旋杆菌(Hp)检测中的价值。**方法:**选取 Hp 确诊患者 62 例,按照 Hp 感染程度分为轻、中、重度 3 组分别进行硼酸亚甲蓝染色和硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色,比较 Hp 在各组中的检出率。**结果:**重度组两种染色方法检出率均为 100%;中度组硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色检出率为 100%,硼酸亚甲蓝染色检出率为 89.47%;轻度组硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色检出率为 90.63%,硼酸亚甲蓝染色检出率为 68.75%,且硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝检出率高于硼酸亚甲蓝,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**轻度感染组中硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色效果优于硼酸亚甲蓝染色。

【关键词】幽门螺旋杆菌;检出率;硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色;硼酸亚甲蓝染色

【中图分类号】R 573.1;R 446.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.012

Evaluation on the outcomes of detecting *Helicobacter pylori* sodium borate-glacial acetic acid methylene blue staining

DENG Shijie, YU Zhaoxia

Department of Pathology, Anqing First People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing 246000, China

【Abstract】Objective: To assess the value of sodium borate-methylene blue glacial acetic acid staining method in detecting *Helicobacter pylori* (Hp) **Methods:** Sixty-two patients confirmed with Hp infection were included, and divided into three groups by the degree (mild, moderate and severe) of infection. The gastric antrum biopsies were stained by borate methylene blue and sodium borate-methylene blue glacial acetic acid, and compared for the positive rate of the two stains in three groups. **Results:** 100% of Hp infection was detected in the severe group by two stains. The positive rate was 100% and 90.63%, and 89.47% and 68.75% in moderate and mild infection group by staining with sodium borate-methylene blue glacial acetic acid and borate methylene blue, respectively. The detection rate was higher by sodium borate-methylene blue glacial acetic acid than by borate methylene blue ($P < 0.05$). **Conclusion:** Staining of the biopsy with sodium borate-methylene blue glacial acetic acid is better than that by borate methylene blue in detecting Hp infection.

【Key words】*Helicobacter pylorus*; detection rate; sodium borate-glacial acetic acid methylene blue staining; borate methylene blue staining

研究发现幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylorus*, Hp)感染与 80% 的胃溃疡和 90% 的十二指肠溃疡有关^[1],各个年龄段的人群均有感染^[2],在发展中国家感染率为 50.8%,发达国家感染率为 34.7%^[3]。我国人口众多,感染基数大,因此必须重视 Hp 的早诊早治。上级医院开展较多的是免疫组织化学法,而 Giemsa 法和硼酸亚甲蓝法仍然是基层医院较为经济可靠的检测方法^[4-5]。硼酸亚甲蓝法染色后菌体淡染呈针尖样,点状排列,需要在高倍镜下仔细观察,大量阅片后易引起视觉疲劳。如果

将硼酸钠替换硼酸配置染液同时加入 3% 冰醋酸,笔者发现菌体颜色较深,易于分辨。本研究拟对两种染色方法进行比较,探讨硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝法在 Hp 检测中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 标本选取与分组 收集安庆市第一人民医院病理科 2019 ~ 2020 年胃窦部活检 Hp 确诊标本 62 例,性别和年龄不限。根据 Giemsa 染色情况和《中国慢性胃炎共识意见 2017. 上海》^[6]将确诊标本

基金项目:中国消化道早癌医师共同成长计划科研项目(GTCZ-2020-AH-34-0008)

收稿日期:2021-09-27

作者简介:邓士杰(1987-),男,主管技师,(电话)17755607160,(电子信箱)wnmcdsj@qq.com;

喻朝霞,女,主任医师,(电子信箱)yzxblk5866@sina.com,通信作者。

分成轻度感染组(32例)、中度感染组(19例)和重度感染组(11例),每组连续切片2张,分别行硼酸亚甲蓝染色和硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色。

1.2 主要试剂及设备 亚甲基蓝(比克曼生物),硼酸与硼酸钠(国药集团),蒸馏水,冰醋酸,徕卡2235 切片机,莱卡 sp300 脱水机,奥林巴斯显微镜。

1.3 方法

1.3.1 试剂配制 硼酸亚甲蓝法:蒸馏水 400 mL 中加入硼酸 2 g,搅拌至完全溶解,加入美蓝 4 g,充分搅拌混合后过滤,盛入避光密封瓶,置于 4℃ 冰箱保存。硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝法:蒸馏水 400 mL 中加入硼酸钠 2 g,搅拌至完全溶解,加入美蓝 4 g,充分搅拌混合后过滤,盛入避光密封瓶,加入 3% 冰醋酸 5 mL,室温保存。

1.3.2 Hp 感染程度判读标准 按《中国慢性胃炎共识意见 2017. 上海》^[6] 判读 Hp,观察胃黏膜黏液层、表面上皮、小凹上皮和腺管上皮表面的 Hp。无:特殊染色片上未见 Hp;轻度:偶见或小于标本全长 1/3 有少数 Hp;中度:Hp 分布超过标本全长 1/3 而未达 2/3 或连续、薄而稀疏地存在于上皮表面;重度:Hp 成堆存在,基本分布于标本全长。

1.3.3 染色步骤 硼酸亚甲蓝法:切片脱蜡至水,硼酸亚甲蓝染液 2 min,蒸馏水洗 10 s,烘干,二甲苯透明,中性树胶封片。硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝法:切片脱蜡至水,硼酸钠亚甲蓝染液 15 s,水洗 3 s,95% 乙醇分化 2 s,水洗 3 s,快速脱水 10 s,二甲苯透明,中性树胶封片。

1.4 统计方法 采用 SPSS 18.0 进行统计学分析,计数资料用百分比表示,采用矫正配对 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种方法染色效果 图 1A 显示,硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝 400 倍镜下, Hp 呈蓝色,染色较深,菌体清晰分布于胃小凹中;图 1B 显示,硼酸亚甲蓝染色 400 倍镜下, Hp 呈淡蓝色,菌体模糊不清。

2.2 两种染色方法在不同分组中的检出率 重度组:两种染色方法检出率均为 100% (11/11)。中度组:硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色检出率为 100% (19/19);硼酸亚甲蓝染色检出率为 89.47% (17/19)。轻度组:硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝检出率为 90.63% (29/32);硼酸亚甲蓝染色检出率为 68.75% (22/32),且硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝检出率高于硼酸亚甲蓝,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

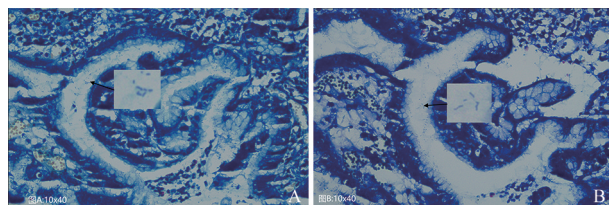


图 1 硼酸钠-冰醋酸、硼酸亚甲蓝染色(10×40)

表 1 两种染色方法在 3 组中染色情况比较

分组		硼酸亚甲蓝染色		χ^2	P	
		+	-			
轻度组 (n=32)	硼酸钠-冰醋酸	+	22	7	5.143	0.024
	亚甲蓝染色	-	0	3		
中度组 (n=19)	硼酸钠-冰醋酸	+	17	2	0.500	>0.05
	亚甲蓝染色	-	0	0		
重度组 (n=11)	硼酸钠-冰醋酸	+	11	0	-	-
	亚甲蓝染色	-	0	0		

3 讨论

Hp 检测方法较多,尿素呼气试验方法(urea breath test, UBT)快捷,适用于儿童和孕妇^[7],但是价格较贵; N^{15} -尿氮排出试验与 UBT 原理相同,易受肝肾功能^[8]和食用益生菌影响^[9]而出现假阴性结果;血清学检查具有较高的灵敏度和特异度,但 Hp 根除治疗后抗体能存在 6 个月以上^[10],因此血清学检查不能反映现症感染。组织学检测被认为是诊断 Hp 的金标准,且与胃黏膜炎症反应呈正相关^[11]。目前临床病理 Hp 检查方法使用较多的是免疫组织化学法和特殊染色法,而本研究使用硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色成本低廉,方法简单快捷,易普及。

从染色时间看,硼酸亚甲蓝染色时间 > 2 min,而硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色时间仅为 33 s,这将大大减轻技术员的工作负担。硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染液时长至少需要 15 s,尤其轻度感染菌体较少的情况下,如果时间过短染液结合不牢,经过 95% 乙醇洗脱和下一步酒精梯度脱水后使得菌体染色变淡,容易出现假阴性。硼酸亚甲蓝染液染色时长跟菌体着色深浅有关,过长的染色时间使得染液过多结合于菌体和胃黏膜表面,由于直接烘干,背景常有透明颗粒和蓝色颗粒,严重影响 Hp 的判读。硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色经 95% 酒精洗去黏膜黏液层、表面上皮、小凹上皮和腺管上皮多余染液,使得菌体清晰可辨。

Hp 中度感染组和重度感染组两种染色方法均具有较高的检出率,可能与胃黏膜内菌体数量较多,容易检出有关。轻度组中硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色检出率高于硼酸亚甲蓝染色,笔者认为可能原因

是弱碱性的硼酸钠配置的染液易与呈弱酸性的 Hp 菌体表面结合,不易被 95% 酒精洗脱使菌体更加清晰,即使胃黏膜内有少量的 Hp 菌体也容易被检出。两种检测方法在轻度感染组检出率都不同程度降低,可能原因是蜡块经过多次深切后,残存 Hp 菌体较少,使得两种染色方法的检出率下降。通过初次切片保留较多的 Hp 菌体和增加样本量来进一步观察两种染色方法在轻度感染组的染色效果,这将是我们的下一步的工作重点。

综上所述,虽然两种染色方法都能满足常规诊断需要,但是硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色无论染色时间还是染色效果均优于硼酸亚甲蓝染色,基层医院可以结合自身实际情况采用硼酸钠-冰醋酸亚甲蓝染色来提高 Hp 的检出率。

【参考文献】

[1] LINZ B, BALLOUX F, MOODLEY Y, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori* [J]. Nature, 2007, 445(7130):915-918.
 [2] TAYLOR DN, BLASER MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. Epidemiologic Reviews, 1991, 13(1):42-44.

(上接第 241 页)

【参考文献】

[1] CUCINELLA G, GRANESE R, CALAGNA G, et al. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288:821-827.
 [2] BUGGIO L, MONTI E, GATTEI U, et al. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. a comprehensive literature review[J]. Minerva Ginecol, 2018, 70(3):295-302.
 [3] YOUNES G, TULANDI T. Conservative surgery for adenomyosis and results: a systematic review[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 25:265-276.
 [4] NERIISHI K, HIRATA T, FUKUDA S, et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(8):1439-1444.
 [5] 冯力民, 夏恩兰, 丛捷, 等. 应用月经失血图评估月经血量[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(1):51-51.
 [6] CHONG GO, LEE YH, HONG DG, et al. Long-term efficacy of laparoscopic or robotic adenomyomectomy with or without medical treatment for severely symptomatic adenomyosis[J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81:346-352.
 [7] BENETTI-PINTO CL, MIRA TAA, YELA DA, et al. Pharmacological treatment for symptomatic adenomyosis: a systematic review [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2019, 41(9):564-574.
 [8] OSUGA Y, FUJIMOTO-OKABE H, HAGINO A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebocontrolled study [J]. Fertil Steril, 2017, 108(4):673-678.

[3] ZAMANI M, EBRAHIMTABAR F, ZAMANI V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(7):868-876.
 [4] 王彬. 硼酸美蓝染色法检测幽门螺旋杆菌 198 例分析[J]. 中国社区医师, 2009, 17(11):36.
 [5] 陈江, 谢勇, 吕农华, 等. Giemsa 染色对幽门螺杆菌感染的诊断价值[J]. 实用临床医学, 2003, 4(5):28.
 [6] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11):678.
 [7] WANG YK, KUO FC, LIU CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current options and developments [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(40):11221-11235.
 [8] 张莹. 胃幽门螺旋杆菌的同位素示踪检测及其影响因素[J]. 现代仪器与医疗, 2008, 14(4):6-8.
 [9] 李新贵. 益生菌类微生态制剂的临床应用[J]. 安徽医药, 2018, 22(7):1395-1397.
 [10] SABBAGH P, MOHAMMADNIA-AFROUZI M, JAVANIAN M, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(1):55-66.
 [11] 黄勇, 张晓青, 金忠芹, 等. 慢性胃炎组织病理特征和幽门螺杆菌感染与炎症程度的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14):2707-2710.
 [9] ONO N, ASANO R, NAGAI K, et al. Evaluating the safety of dienogest in women with adenomyosis: a retrospective analysis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(4):1433-1440.
 [10] ZHENG R, ZENG D, WAN TT, et al. Predisposing factors for predicting the therapeutic response of adenomyosis after uterine artery embolization: serum CA125 levels and accompanying endometriosis [J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24(6):364-371.
 [11] SASAGAWA S, SHIMIZU Y, KAMI H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile [J]. Steroids, 2008, 73(2):222-231.
 [12] BARBIERI RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis [J]. Am J Obstet Gynecol, 1992, 166(2):740-745.
 [13] MURJI A, BIBEROĞLU K, LENG J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary [J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(5):895-907.
 [14] EBERT AD, DONG L, MERZ M, et al. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the visanne study to assess safety in adolescents [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017, 30(5):560-567.
 [15] CHAPRON C, TOSTI C, MARCELLIN L, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes [J]. Hum Reprod, 2017, 32(7):1393-1401.
 [16] RAUSEI S, SAMBUCCI D, SPAMPATTI S, et al. Laparoscopic treatment of deep infiltrating endometriosis: results of the combined laparoscopic gynecologic and colorectal surgery [J]. Surg Endosc, 2015, 29(10):2904-2909.

剖宫产术中 Bakri 球囊填塞联合改良 Hayman 缝合术对前置胎盘产后出血的疗效观察

陶 丽, 苏叶舟, 张 英, 尹宗智

(安徽医科大学第一附属医院 妇产科, 安徽 合肥 230022)

【摘要】目的:比较宫腔 Bakri 球囊填塞联合改良 Hayman 缝合术与宫腔 Bakri 球囊填塞联合子宫动脉结扎术在剖宫产时治疗前置胎盘产后出血的疗效。**方法:**回顾性分析 75 例前置胎盘,按剖宫产术中不同的手术止血方法分为两组,Bakri 球囊填塞+改良 Hayman 缝合术组(BH 组)26 例;宫腔 Bakri 球囊填塞+子宫动脉结扎组(BA 组)49 例。观察两组治疗效果。**结果:**BH 组手术时间、术中及术后出血量、输血率、术后住院时间均低于 BA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**Bakri 球囊填塞联合改良 Hayman 缝合术是减少子宫下段和子宫体部出血的一种手术方法,手术时间短,操作方便,是一种可选择的治疗剖宫产术前前置胎盘产后出血的有效方法。

【关键词】Bakri 球囊;Hayman 缝合术;子宫三明治手术;前置胎盘;产后出血

【中图分类号】R 719.8;R 714.461 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.013

Outcomes of Bakri balloon tamponade plus Hayman suture in managing postpartum hemorrhage of placenta previa in cesarean section

TAO Li, SU Yezhou, ZHANG Ying, YIN Zongzhi

Department of Obstetrics & Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】Objective: To compare the efficacy of Bakri balloon tamponade combined with Hayman suture in the treatment of postpartum hemorrhage of placenta previa following cesarean section. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 75 cases of placenta previa. The cases were divided into Bakri balloon tamponade + Hayman suture hemostasis group (BH group, $n=26$) and Bakri balloon tamponade + uterine artery ligation hemostasis group (BA group, $n=49$) by the hemostasis used during cesarean section to observe the treatment effect in the two groups. **Results:** The operative time, volume of intraoperative blood loss and postsurgical bleeding, blood transfusion rate, and postoperative hospital stay were generally lower in BH group than in BA group. The difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Combined Bakri balloon tamponade with Hayman suture is a surgical method to reduce uterine lower and uterine body bleeding. This technique can be an optional treatment for postpartum hemorrhage of placenta previa during cesarean section because of its short operative time and easy performance.

【Key words】 Bakri balloon tamponade; Hayman suture; uterine sandwich; placenta previa; postpartum hemorrhage

前置胎盘是导致严重产后出血的主要原因之一,针对前置胎盘产后出血迅速有效的止血方法一直是产科界的研究热点。目前常用的止血方法有宫腔填塞、血管结扎、子宫压迫缝合、血管栓塞等。Bakri 球囊填塞(Bakri balloon tamponade)和 B-Lynch 子宫压迫缝合术(uterine compression suture, UCS)可以认为是产科历史上两个划时代的手术。1992 年 Bakri 报道球囊用于剖宫产术中前置胎盘引起的出血^[1],其原理是球囊膨胀对宫腔产生压力,压迫宫

腔创面,等待机体自身的凝血功能而形成血栓;另外球囊扩张宫腔刺激子宫肌层,反射性引起宫缩,关闭胎盘剥离面血窦及进一步止血。1997 年 B-Lynch 报道了 UCS^[2],通过缝线,从外向内压迫子宫止血,在减少严重产后出血的发生和降低子宫切除率、保持器官完整性方面发挥了重要作用^[3]。鉴于此,英国皇家妇产科学会推荐^[4]:产科医师应该熟悉至少一种子宫压迫缝合术。

前置胎盘出血通常发生在子宫下段,但也常涉

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82071679)

收稿日期:2021-07-23

作者简介:陶 丽(1973-),女,副主任医师,(电话)13965074778,(电子信箱)taoli2009@yeah.net;

张 英,女,主任医师,(电子信箱)ahyingj@163.com,通信作者。

及子宫体部,有时同时发生,有时先后发生;两个部位都需要止血。一般来说 UCS 主要用于减少子宫体部出血,而 Bakri 球囊主要用于减少子宫下段的出血。2007 年 Nelson 和 O'Brien^[5] 率先结合了这两种方法(B-Lynch 缝合+Bakri 球囊置入),介绍了标准的子宫三明治手术法帮助产科止血,具体方法如下:将 Bakri 球囊置入子宫下段,引流管至阴道脱出体外接引流袋;B-Lynch 缝合子宫,既可以压迫宫体部也可以压迫子宫下段减少出血。

目前国内采取这种子宫三明治手术法减少前置胎盘出血的报道较少,我们在临床实践中改良了标准子宫三明治法,用改良 Hayman 缝合术代替 B-Lynch 缝合,让手术更简单易行。现将安徽医科大学第一附属医院近 3 年前置胎盘剖宫产术中 Bakri 球囊联合改良 Hayman 缝合的止血方法与 Bakri 球囊+子宫动脉结扎术的病例资料作回顾性分析,比较不同手术方式的优缺点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 1 月~2020 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院产科收治的前置胎盘患者,其诊断依据为《妇产科学》第 8 版的标准。

入选患者符合以下条件:①术前诊断为前置胎盘;②经按摩子宫和宫缩剂治疗后子宫收缩仍欠佳,局部“8”字缝扎后胎盘剥离面仍持续性出血。然后行球囊填塞压迫止血,联合改良 Hayman 缝合术或子宫动脉结扎术。根据不同的止血方法,分为两组: Bakri 球囊联合子宫动脉结扎组(BA 组)49 例; Bakri 球囊+改良 Hayman 缝合组(BH 组)26 例。排除标准:①多胎妊娠和巨大儿;②出血性疾病史和药物过敏史;③合并凝血功能障碍、恶性肿瘤、严重心肺疾病;④术中出血多改行子宫切除;⑤合并子宫畸形;⑥术中子宫切口裂伤。

1.2 手术方法

1.2.1 Bakri 球囊宫腔填塞 剖宫产术中当切口两侧顶端缝合后,由无齿卵圆钳将球囊末端经宫颈管

塞入阴道,球囊端送入子宫下段,球囊末端牵出阴道外口,接一次性引流袋记录出血量,然后从球囊开关阀注射 0.9% 氯化钠液,视子宫下段出血情况、球囊引流管出血量及球囊与子宫下段宫壁贴合与否决定注水量(50~250 mL),抽出球囊内液体保留 10~20 mL,避免球囊脱落,继续间断缝合完子宫切口后再补充注入液体至原计划量,术后 24 h 取出球囊。

1.2.2 Bakri 球囊+改良 Hayman 缝合 将子宫托出腹部切口,先按照 1.2.1 方法置入 Bakri 球囊后,在子宫下段横切口水平以上 1~2 cm,子宫体的中部避开两侧血窦丰富区域,从子宫前壁进针至子宫后壁出针,左右各缝 1 针;2 针之间距离 2~3 cm;各自在子宫底部打结以纵行压迫子宫体部;再间断缝合子宫切口。

1.2.3 子宫动脉结扎术 球囊置入前,将子宫托出腹部切口,分别暴露子宫两侧欲结扎处;然后于子宫下段横切口下 1~3 cm 处进针,由前向后穿过子宫肌层,自阔韧带无血管区由后向前穿过结扎;同法处理对侧。将子宫放回腹腔后,再置入 Bakri 球囊,注水固定;间断缝合子宫切口避免刺破球囊。

1.3 观察指标 产妇一般情况(年龄、孕产次、分娩孕周、前置胎盘类型等)、新生儿体质量、术中出血量、术后出血量(指手术结束至产后 24 h 内出血量)、有无输血、手术时间、术后住院时间、术后有无发热(术后 10 d 内体温>38℃)、手术前后血红蛋白(Hb)变化。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料正态分布的数据用均数±标准差表示,组间比较行 *t* 检验。非正态分布的数据用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较用秩和检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较行卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况的比较 两组年龄、孕次、产次、分娩孕周、前置胎盘类型、新生儿体质量等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	年龄/岁	孕次	产次	孕周/周	新生儿出生体质量/g	前置胎盘类型[n(%)]		
							中央型	部分型	边缘型
BA 组	49	31.16±3.31	2(2,3)	2(2,2)	35.78±1.89	2 670.82±489.81	15(30.6)	26(53.1)	8(16.3)
BH 组	26	30.58±4.01	3(1,4)	2(1,2)	36.21±1.20	2 880.00±451.88	8(30.7)	13(50.0)	5(19.2)
χ^2		0.677	1.688	1.015	-1.200	-1.807	0.113		
P		0.500	0.100	0.316	0.234	0.075	0.945		

2.2 两组住院及手术相关指标情况比较 BH 组的手术时间、术中出血量、术后出血量、输血率及术后住院时间均少于 BA 组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$);两组手术前后的 Hb 变化及术后发热情况差异无统计学意义;两组均无术后严重并发症或切除子宫病例。见表 2。

表 2 两组住院及手术相关指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	术中出血量/mL	术后出血量/mL	Hb 变化/(g/L)	输血率/%	手术时间/min	术后住院时间/d	术后发热率/%
BA 组	49	1 500(1 000,2 500)	180(129,85)	10(3,24)	77.55	121.73±42.97	6.04±2.82	18.37
BH 组	26	975(700,1 000)	100(55,188)	22(5,30)	42.31	87.19±33.39	4.62±2.17	3.85
$t/\chi^2/Z$		-3.183	-3.392	-1.309	9.316	3.563	2.245	3.100
P		0.001	0.001	0.191	0.002	0.001	0.028	0.078

3 讨论

Bakri 球囊压迫子宫下段止血已经成为前置胎盘术中比较常用的手术方式,对产后出血及缩短手术时间上有一定优势^[6-8]。实际工作中发现球囊对子宫下段压迫作用明显,但对子宫体部的压迫作用不明显。手术后因子宫体部收缩差出血多需要再次手术的情况经常发生。此时减少或者控制子宫体部出血也是前置胎盘在剖宫产术中必须面对的挑战。研究指出在剖宫产术中发生出血时,联合应用多种止血方案的止血效果要优于单一止血方案^[9]。减少子宫体部出血的手术治疗方式多种多样,包括髂内动脉阻断、盆腔动脉介入栓塞,甚至子宫切除等^[9-10]。这些手术难度大或者需要其他设备和科室配合,并不能在基层医院普及。由于子宫动脉、卵巢动脉和阴道动脉均存在吻合支,子宫动脉结扎后,侧支循环会快速建立,从而影响减少出血的效果。研究报道单纯采取子宫动脉结扎术止血的成功率只有 83%^[11]。

标准的子宫三明治手术法是 Bakri 球囊联合 B-Lynch 子宫压迫缝合帮助产科止血,分别控制子宫下段和子宫体部出血;但 B-Lynch 缝合时进针在子宫切口下方,容易损伤球囊,从而导致球囊脱落影响使用;而且捆绑对子宫下段也有压迫,容易导致球囊脱落。近年来有一些改进方法来避免 B-Lynch 的弊端^[12]。我们采用 Bakri 球囊+改良 Hayman 缝合法,是改良子宫三明治手术方法,改良 Hayman 进针点在子宫切口上方,可以避免刺破球囊;此外因改良 Hayman 单纯针对子宫体部压迫止血,对球囊在位无影响,确保球囊压迫子宫下段减少出血,这样协作共同止血。Matsubara 等也指出在前置胎盘剖宫产术中,子宫三明治手术法的核心就是“分工协作”,针对不同部位的出血进行分别处理^[13]。本研究结果显示,与对照组相比,BH 组术中出血量少于对照

组,可能与手术时间短,缩短了子宫创面出血时间有关;术后出血量明显少于对照组,与球囊压迫子宫下段减少出血联合子宫体部捆绑减少子宫体部出血有关;输血率明显下降,可能与医生对这种联合止血方法有信心,输血的意愿也降低有关;两组术后 Hb 变化 BH 组的减少更多一些,但差异无统计学意义,可能与 BH 组输血率低,而 BA 组高的输血率减少了术后 Hb 的下降有关;BH 组手术时间与术后住院时间明显少于 BA 组,既减轻患者经济负担也更有利于康复。

基于既往的研究及临床经验,刘兴会提倡选择产后出血手术治疗的“四最原则”,即选择最快,最简单,最熟练,最小创伤的手术方式止血^[14]。本研究结果显示改良子宫三明治法是兼顾子宫下段和体部出血的确切疗法,是分工协作的手术方法。操作简单,手术时间短,术后出血少,恢复快,是“四最原则”的最佳实践,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] BAKRI YN. Uterine tamponade -drain for hemorrhage secondary to placenta previa-accreta[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1992, 37(4): 302-303.
- [2] B-LYNCH C, COKER A, LAWAL AH, et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage; an alternative to hysterectomy? Five cases reported [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1997, 104(3): 372-375.
- [3] 庄璟怡, 应豪. 产后出血手术治疗的评价[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(11): 905-907.
- [4] Royal college of obstetricians and gynaecologists. Postpartum haemorrhage, prevention and management (green-top 52) [S]. London: RCOG Press, 2009.
- [5] NELSON WL, O'BRIEN JM. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon. [J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(5): 9-10.

子午流注联合艾灸治疗子宫内膜异位症痛经

柳明月,孙晓吉,李洪芬,杨海侠,王海龙

(秦皇岛市中医医院 保健科,河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的:探究子午流注低频联合艾灸对子宫内膜异位症痛经患者疼痛程度及生存质量的影响。**方法:**选择2018年2月~2019年9月秦皇岛市中医医院接收的子宫内膜异位症痛经患者82例,按计算机随机程序生成的随机数字分为联合组(41例)与对照组(41例)。联合组给予子午流注低频联合艾灸治疗,对照组只给予子午流注低频治疗。观察两组疗效及治疗后疼痛程度、血清相关指标前列腺素E₂(PGE₂)、前列腺素F_{2α}(PGF_{2α})、糖类抗原125(CA125)及子宫内膜异位症专用生存质量评价量表(EHP-5)评分情况。**结果:**联合组治疗总有效率(92.68%)高于对照组(73.17%)(P<0.05)。两组治疗后疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、EHP-5各项评分及血清PGE₂、PGF_{2α}、CA125水平均较治疗前降低(P<0.05),且联合组治疗后各指标下降幅度均高于于对照组(P<0.05)。**结论:**子午流注低频联合艾灸治疗子宫内膜异位症痛经疗效好,能明显减轻患者疼痛,纠正血清PGE₂、PGF_{2α}、CA125水平,改善生存质量。

【关键词】子午流注治疗仪;低频;艾灸;子宫内膜异位症;痛经;疼痛程度

【中图分类号】R 246.3;R 711.71 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.014

Ziwuliuzhu low frequency treatment apparatus combined with moxibustion in the treatment of dysmenorrhea from endometriosis

LIU Mingyue, SUN Xiaojì, LI Hongfen, YANG Haixia, WANG Hailong

Department of Health Care, Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao 066000, China

【Abstract】Objective: To investigate the effects of low frequency treatment apparatus based on Ziwuliuzhu (midnight-noon ebb-flow for selection of acupoints by traditional Chinese medicine) combined with moxibustion on the pain relief and quality of life in patients with dysmenorrhea from endometriosis. **Methods:** Eighty-two patients with endometriosis dysmenorrhea treated in our hospital were included from February 2018 to September 2019, and randomized to combined treatment group (n=41) and control group (n=41) according to the number randomly generated by a computer program. Patients in the combined treatment group received Ziwuliuzhu regimen using a low frequency apparatus plus moxibustion, and those in the control group were given only low frequency treatment on Ziwuliuzhu regimen basis. The two groups were compared regarding the curative effect as well as pain degree, serum related indexes, including prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), carbohydrate antigen 125 (CA125) and scores of Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) following treatment. **Results:** The total curative effective rate was higher in the combined treatment group than in the control group (92.68% vs. 73.17%, P<0.05). Although the scores on VAS and EHP-5, and serum PGE₂, PGF_{2α} and CA125 levels were decreased in both groups after treatment (P<0.05), and the decrease in various indexes was more dominant in the combined treatment group compared to control group (P<0.05). **Conclusion:** Ziwuliuzhu low frequency apparatus combined with moxibustion can be better curative effect on dysmenorrhea from endometriosis. This regimen can significantly relieve the pain, correct the serum levels of PGE₂, PGF_{2α} and CA125, and improve the quality of life of such patients.

【Key words】Ziwuliuzhu treatment apparatus; low frequency; moxibustion; endometriosis; dysmenorrhea; pain degree

子宫内膜异位症患者临床主要表现为持续加重的痛经、盆腔疼痛、不孕等症状,其中痛经为患者最常见且突出的特征^[1-2]。目前,临床上治疗子宫内膜异位症痛经仍以激素药物治疗为主,虽疗效尚可,

但无法有效改善患者免疫功能,且长期用药不良反应较多,不利于预后^[3]。故临床上急需一种安全有效的治疗方式以治疗该疾病,减缓患者病痛。研究发现子午流注低频治疗仪用于治疗子宫内膜异位症

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201805A045)

收稿日期:2021-09-17

作者简介:柳明月(1981-),女,主管护师,(电话)13653351339,(电子信箱)hebeimingyue1981@163.com;

孙晓吉,女,副主任医师,(电子信箱)381178561@163.com,通信作者。

痛经具有一定效果,可改善患者的痛经症状,但其疗效仍有待提高^[4]。故本研究采用子午流注低频联合艾灸对子宫内膜异位症痛经患者进行治疗,评价疼痛程度及子宫内膜异位症专用生存质量评价量表(endometriosis health profile-5, EHP-5)评分,以期为临床治疗提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年2月~2019年9月在秦皇岛市中医医院妇科门诊接受诊治的82例子宫内膜异位症痛经患者,并根据计算机生成的随机数字表分为联合组和对照组各41例。两组患者临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

临床资料	对照组(n=41)	联合组(n=41)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	33.67±4.82	34.57±5.11	0.820	0.414
月经周期/d	30.02±2.46	29.57±2.29	0.857	0.394
经期/d	5.14±0.48	5.33±0.56	1.649	0.103
婚姻状况			0.734	0.391
已婚	32	35		
未婚	9	6		
病程/年	4.12±0.87	4.48±0.94	1.800	0.076
疼痛程度			1.538	0.124
轻度	10	4		
中度	23	26		
重度	8	11		
病变部位			0.544	0.461
盆腔	28	31		
卵巢	13	10		

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:①均满足《子宫内膜异位症的诊治指南》^[5]及《妇产科学》^[6]中子宫内膜异位症痛经相关的诊断标准,并经B超或MRI检查确诊患者;②均为寒凝血瘀型痛经;③入组前至少3个月内未服用过激素类药物患者;④患者精神清楚,无认知障碍,能顺利配合研究;⑤患者自愿参与研究,并签署同意书。排除标准:①原发性痛经或因其他盆腔疾病所致的痛经患者;②心、肝、肾等脏器存在功能障碍患者;③无法耐受治疗方案,中途终止治疗患者;④哺乳期、妊娠期女性。

1.3 治疗方法 对照组:只给予子午流注低频治疗。以患者就诊时间依据子午流注开穴纳甲法计算当时所开的穴位为主穴,并辨证取足三里、次髎、三阴交、中极、地机等穴位(均为双侧),用子午流注低频治疗仪进行治疗。将电极片贴于上述穴位处,接通电流,根据患者耐受情况调节仪器的输出频率、波形及强度等参数,每次治疗30 min,每日1次。以每

个月月经来潮前3 d至当月经期结束为1个疗程,连续治疗3个疗程。联合组:给予子午流注低频联合艾灸治疗。子午流注低频治疗方式与对照组一致,同时于每次子午流注低频之后予以艾灸治疗。具体如下:选取穴位为三阴交、中极、子宫、天枢、关元、血海,采用2 min回旋灸、1 min雀啄灸、2 min循经往返灸及5 min温和灸等4步法对患者进行艾灸,以灸感传至下腹部但无灼痛感为佳。每月月经来潮前3 d开始治疗,至当月经期结束为1个疗程,每日1次,连续治疗3个疗程。

1.4 观察指标 ①疗效:治疗结束后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]评估患者的治疗效果。痊愈:疼痛及盆腔包块均基本消失;显效:疼痛显著减轻,盆腔包块较治疗前缩小50%及以上;有效:疼痛有所减轻,盆腔包块较治疗前缩小30%~50%;无效:疼痛未改善,盆腔包块较治疗前缩小少于30%。总有效率=痊愈(%) + 显效(%) + 有效(%)。②疼痛程度:以疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分标准,分别评估治疗前(治疗开始前1个月月经干净)和治疗后(疗程结束后次月月经干净)两组患者的疼痛情况, VAS评分0~10分,分值越高,说明疼痛越剧烈。③血清指标检测:于治疗前和治疗后患者空腹时收集静脉血8.0 mL,离心分离上层血清,通过酶联免疫吸附实验分别检测血清前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、前列腺素F_{2α}(prostaglandin F_{2α}, PGF_{2α})、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平,实验均按照试剂盒操作说明书严格执行。④EHP-5量表分别评价患者治疗前后的生存质量。EHP-5量表共由11个条目组成,每个条目分值为0~100分,分值越高,患者生存质量越差。

1.5 统计学分析 研究数据采用SPSS 26.0统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;分类资料以 $n(\%)$ 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 两组患者疗效比较 联合组治疗总有效率(92.68%)高于对照组(73.17%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗前后疼痛程度比较 两组患者治疗前VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后VAS评分均较治疗前降低($P<0.05$),且联合组治疗后VAS评分下降幅度高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后血清相关指标比较 两组患者治疗前血清 PGE₂、PGF_{2α}、CA125 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组治疗后血清 PGE₂、PGF_{2α}、CA125 水平均较治疗前降低 ($P<0.05$), 且联合组治疗后血清 PGE₂、PGF_{2α}、CA125 水平下降幅度均高于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组治疗前后 EHP-5 各项评分比较 两组患者治疗前 EHP-5 各项评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组治疗后 EHP-5 各项评分均较治疗前降低 ($P<0.05$), 且联合组治疗后 EHP-5 中 11 个条目的评分下降幅度均高于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 2 两组疗效比较[$n(%)$]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	41	4(9.76)	17(41.46)	9(21.95)	11(26.83)	30(73.17)
联合组	41	10(24.39)	20(48.78)	8(19.51)	3(7.32)	38(92.68)
χ^2						5.513
<i>P</i>						0.019

表 3 两组治疗前后 VAS 评分比较 ($n=41, \bar{x}\pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	<i>t</i> _{配对}	<i>P</i> _{配对}
对照组	7.48±1.52	4.82±1.01	2.66±0.70	9.708	0.000
联合组	7.69±1.44	3.59±0.76	4.10±1.08	15.122	0.000
<i>t</i>	0.642		7.164		
<i>P</i>	0.523		0.000		

表 4 两组治疗前后血清相关指标比较 ($n=41, \bar{x}\pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	<i>t</i> _{配对}	<i>P</i> _{配对}
PGE ₂ /(pg/mL)	对照组	490.67±44.14	327.46±28.55	163.21±41.80	21.732	0.000
	联合组	495.23±45.67	214.57±25.88	280.66±52.63	35.917	0.000
	<i>t</i>	0.460		11.190		
	<i>P</i>	0.647		0.000		
PGF _{2α} /(pg/mL)	对照组	336.25±34.11	224.35±20.87	111.90±32.01	17.398	0.000
	联合组	340.14±35.79	166.85±17.64	173.29±44.36	28.216	0.000
	<i>t</i>	0.504		7.186		
	<i>P</i>	0.616		0.000		
CA125/(U/mL)	对照组	68.23±8.96	36.44±5.22	31.79±8.08	18.099	0.000
	联合组	69.87±9.13	26.81±4.75	43.06±10.97	26.644	0.000
	<i>t</i>	0.821		5.297		
	<i>P</i>	0.414		0.000		

表 5 两组治疗前后 EHP-5 各项评分比较 ($n=41, \bar{x}\pm s$, 分)

项目	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	<i>t</i> _{配对}	<i>P</i> _{配对}
疼痛	对照组	77.25±6.87	51.47±4.88	25.78±6.59	19.413	0.000
	联合组	78.03±7.22	43.96±5.12	34.07±8.73	24.334	0.000
	<i>t</i>	0.501		4.853		
	<i>P</i>	0.618		0.000		
工作	对照组	75.48±8.69	57.22±7.45	18.26±4.68	9.815	0.000
	联合组	76.33±8.87	45.37±6.83	30.96±7.90	15.921	0.000
	<i>t</i>	0.438		8.856		
	<i>P</i>	0.662		0.000		
照顾孩子	对照组	51.46±6.39	35.66±5.02	15.80±4.03	11.570	0.000
	联合组	51.88±6.57	25.11±4.72	26.77±6.85	19.312	0.000
	<i>t</i>	0.293		8.838		
	<i>P</i>	0.770		0.000		
性生活	对照组	72.66±7.45	56.41±6.62	16.25±4.11	10.756	0.000
	联合组	73.92±7.71	47.97±6.44	25.95±6.57	16.380	0.000
	<i>t</i>	0.753		8.015		
	<i>P</i>	0.454		0.000		
自我形象	对照组	81.14±10.25	60.12±8.25	21.02±5.40	10.548	0.000
	联合组	81.67±10.59	52.74±7.34	28.93±7.52	18.571	0.000
	<i>t</i>	0.230		5.471		
	<i>P</i>	0.818		0.000		

项目	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
控制与无力感	对照组	79.91±9.88	63.25±7.02	16.66±4.32	9.006	0.000
	联合组	78.98±9.40	51.32±6.73	27.66±7.15	14.463	0.000
	t	0.437		8.431		
	P	0.664		0.000		
情绪	对照组	77.68±8.90	54.75±6.88	22.93±5.94	12.970	0.000
	联合组	78.42±9.22	47.81±6.55	30.61±8.22	17.986	0.000
	t	0.370		4.849		
	P	0.713		0.000		
社会支持	对照组	86.25±9.60	61.78±8.02	24.47±6.89	12.361	0.000
	联合组	85.76±9.43	55.23±7.24	30.53±8.01	18.026	0.000
	t	0.233		3.673		
	P	0.816		0.000		
对医疗人员感受	对照组	52.24±6.11	32.12±5.33	20.12±5.13	16.019	0.000
	联合组	51.49±6.27	22.77±5.00	28.72±7.68	23.376	0.000
	t	0.549		5.962		
	P	0.585		0.000		
治疗效果满意度	对照组	73.45±7.23	55.67±6.17	17.78±4.74	12.731	0.000
	联合组	72.89±7.07	48.55±5.46	24.34±6.49	20.037	0.000
	t	0.355		5.227		
	P	0.724		0.000		
担心生育	对照组	48.12±5.67	36.12±4.44	12.00±3.16	11.331	0.000
	联合组	47.79±5.88	28.49±4.22	19.30±5.37	20.754	0.000
	t	0.259		7.502		
	P	0.797		0.000		

3 讨论

祖国医学认为,子宫内膜异位症多因患者肾气亏损、湿热郁阻、气滞血瘀所导致的子宫气血不畅、失于濡养,研究表明子午流注开穴法用于治疗失眠、腰椎间盘突出症、多囊卵巢综合征疗效明显^[8],子午流注配合经脉干支表达可明显改善原发性痛经患者临床症状,缓解疼痛^[9]。艾灸辅助温经养血膏可有效改善子宫内膜异位症痛经患者临床症状,减轻疼痛,改善血液流变学^[10]。本研究结果表明子午流注低频联合艾灸组治疗总有效率高于对照组,VAS评分低于对照组,EHP-5各条目得分均低于对照组,提示给予子午流注低频联合艾灸治疗可明显改善患者痛经症状,提高生存质量与治疗总有效率。

PGF_{2α}和PGE₂作为前列腺素家族的一员,可通过刺激子宫平滑肌收缩,进而减少子宫血流量,最终导致患者子宫缺血,此外还可促进酸性代谢产物在肌层堆积,降低骨盆神经末梢对外界刺激的痛阈,最终引起痛经^[11]。CA125主要分布在正常子宫内膜、羊膜细胞、胸膜、腹膜、生殖道等间皮组织细胞表面,正常生理情况下,CA125抗原仅有少量越过腹膜屏障由腹腔腔侵入血液循环,但当周围腹膜受损时,可

引起CA125抗原大量侵入到血液循环,引起外周血CA125含量升高^[12],其异常升高与子宫内膜异位症的发生有关^[13]。本研究结果表明治疗后两组血清PGE₂、PGF_{2α}、CA125水平均降低;且联合组血清PGE₂、PGF_{2α}、CA125水平均低于对照组,两种治疗方式均可降低血清PGE₂、PGF_{2α}、CA125水平,但子午流注低频联合艾灸治疗降低效果更明显,提示可能是通过下调血清PGE₂、PGF_{2α}、CA125水平,从而起到减轻疼痛的作用。

综上所述,子午流注低频联合艾灸治疗子宫内膜异位症痛经疗效好,能明显减轻患者疼痛,纠正血清PGE₂、PGF_{2α}、CA125水平,改善生存质量。但本研究样本量较少,故还需后续扩大样本量进一步深入探究。

【参考文献】

[1] HU H, CHEN L, JIN X, *et al.* Effect of herb-partitioned moxibustion on pain and quality of life in women with endometriosis: a protocol for a randomized clinical trial[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(2): 324-332.

基于 CT 影像组学特征的机器学习模型预测早期急性胰腺炎进展的价值

范海云¹,陈基明¹,陈亮亮¹,羊琦²,吴莉莉¹,周慧¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 医学影像中心;2. 消化内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨基于平扫及增强 CT 影像组学特征的机器学习模型预测早期急性胰腺炎(AP)进展的价值。**方法:**回顾性分析 2013 年 11 月~2021 年 1 月弋矶山医院 104 例 AP 患者资料,其中进展期 40 例,非进展期 64 例。随机将患者按 7:3 的比例分为训练组和验证组。对胰腺实质全部层面进行手动勾画 ROI 并进行三维融合,采用 AK 软件提取纹理特征,使用最小冗余最大相关(mRMR)和最小绝对值收敛和选择算子(LASSO)回归分析筛选出最佳纹理特征。采用多因素 Logistic 回归(LR)、随机森林(RF)、支持向量机(SVM)三种方法建立影像组学预测模型。利用受试者工作特征(ROC)曲线评价不同模型的预测效能。**结果:**基于平扫、动脉、静脉、延迟及四期联合序列构建的 LR 模型在训练组中的曲线下面积(AUC)分别为 0.83、0.84、0.78、0.86、0.85,在验证组中分别为 0.76、0.79、0.79、0.84、0.78;基于延迟期的 12 个最佳特征构建的 RF 和 SVM 模型在训练组中的 AUC 分别为 0.78、0.84,在验证组中的 AUC 分别为 0.72、0.77。**结论:**基于延迟期 CT 图像的影像组学特征构建的 LR 模型预测早期 AP 患者病情进展具有较高的价值。

【关键词】急性胰腺炎;影像组学;机器学习

【中图分类号】R 576;R 445.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.015

Predicting progression of early acute pancreatitis by machine learning model based on CT radiomics

FAN Haiyun, CHEN Jiming, CHEN Liangliang, YANG Qi, WU Lili, ZHOU Hui

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

【Abstract】Objective: To assess the value of machine learning model based on plain and enhanced CT image radiomic for predicting progression of early acute pancreatitis (AP). **Methods:** The image data were retrospectively analyzed in 104 cases confirmed as AP in our hospital between November 2013 and January 2021. Of the 104 cases, 40 were in progression, and 64 in non-progression. All cases were randomized to training group and verification group by ration of 7:3. Manual ROI mapping was performed on all levels of pancreas on CT images, and constructed via 3D fusion. AK software was used to extract texture features. Minimum redundancy maximum correlation (mRMR), minimum absolute value convergence and selection operator (LASSO) regression analysis were used to determine the optimal texture feature. Multiple factor logistic regression (LR), random forest (RF) and support vector machine (SVM) were used to establish the prediction model of radiomics. Receiver operating characteristic (ROC) curve was developed to evaluate the prediction efficiency by diverse model. **Results:** AUC of LR model based on plain, arterial, venous, delayed and combined phase in the training group was 0.83, 0.84, 0.78, 0.86 and 0.85; and in the verification group was 0.76, 0.79, 0.79, 0.84 and 0.78, respectively. AUC for RF and SVM model based on the 12 optimal features in delayed phase was 0.78 and 0.84 in the training group, and 0.72 and 0.77 in the verification group, respectively. **Conclusion:** LR model of CT radiomics features generated at delayed phase has higher value for predicting progression of early acute pancreatitis.

【Key words】 acute pancreatitis; radiomics; machine learning

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统最常见的疾病之一,发病率逐年增高^[1]。大多数轻症患者预后良好,而重症患者常引发器官功能衰竭,病死率可达 28%~69%^[2]。因此,在 AP 早期阶段

准确预测疾病进展,并进行密切监测和及时干预,能够有效改善患者的预后^[3]。临床表现及实验室检查难以预测 AP 进展^[4]。CT 是诊断 AP 并发症及评估患者预后最常用的影像学方法,然而在早期阶段,

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2020F26)

收稿日期:2021-08-25

作者简介:范海云(1996-),女,2019 级硕士研究生,(电话)18895381375,(电子信箱)362588685@qq.com;

陈基明,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)yjsyyejm@126.com,通信作者。

对胰腺坏死检出率不高,导致病重程度被低估^[5]。影像组学通过计算机算法高通量地从常规影像图像中提取大量数据,检测到肉眼无法识别的细微变化,故能对疾病的异质性进行全面量化分析,辅助临床诊断、治疗等工作^[6-7]。机器学习通过数据属性定义数据,利用临床数据和特定算法来预测各种结局指标并构建模型^[8],对不同算法进行比较,能够提高临床预测效能^[9]。本研究利用 CT 平扫及增强图像进行影像组学分析,并利用多种机器学习算法构建预测模型,旨在探讨影像组学特征的机器学习模型预测早期 AP 进展的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2013 年 11 月~2021 年 1 月弋矶山医院 104 例根据新修订的亚特兰大分类诊断为 AP 患者的资料。根据是否出现新的并发症及局部并发症的加重,将 AP 患者分为进展期与非进展期。其中进展期 40 例,男 24 例,女 16 例,平均年龄(51.38±16.15)岁;非进展期 64 例,男 26 例,女 38 例,平均年龄(49.41±16.60)岁。采用完全随机方法将患者按 7:3 的比例分为训练组 73 例和验证组 31 例。纳入标准:①首次发病入院;②发病 1 周内接受 CT 平扫及增强检查;③有 CT 或 MRI 复查。排除标准:①图像不全或质量不佳者;②自身免疫性胰腺炎、胰腺肿瘤或创伤者;③胰腺边界不清难以勾画 ROI 者。局部并发症包括:急性胰腺周围积液、急性坏死性积聚、胰腺假性囊肿、包裹性和感染性胰腺坏死、静脉血栓、假性动脉瘤;全身并发症包括:全身炎症反应综合征、器官功能衰竭;局部并发症的加重包括:急性胰腺周围积液增多、急性坏死性积聚范围增大。

1.2 检查方法 采用飞利浦 64 排螺旋 CT 机行上腹部或全腹部 MSCT 平扫及增强扫描,患者取仰卧位,屏气下进行扫描,扫描参数:管电压为 120 kV,管电流为 220 mA,层厚 5 mm,层间 5 mm,DFOV 为 30 cm×30 cm。经右肘前静脉注射造影剂碘化醇 1.5 mL/kg,注射速率为 2.5 mL/s,分别采集注射后动脉期 25 s、静脉期 60~70 s 和延迟期 3 min 图像。

1.3 特征提取、筛选及影像组学标签的建立 将所有患者的 CT 平扫及三期增强图像导入 ITK-SNP 软件,由两名放射科医师沿胰腺边缘逐层手动勾画 ROI(包括胰腺坏死并尽量避开大血管及胆总管),并合成三维容积感兴趣区(VOI),再将勾画的图像导入 AK 软件。通过提取影像组学特征及滤波变换获取图像信息(包括一阶特征、形态特征、灰度共生

矩阵特征及小波变换等)。用组内相关系数(ICC)评估观察者的一致性,并保留一致性较好(ICC>0.80)的特征,依次使用最小冗余最大相关(mRMR)和最小绝对值收敛和选择算子(LASSO)回归进行降维,获取最优影像组学特征。分别构建各期影像的组学标签,计算每个患者的标签得分(Rad-score)。

1.4 统计分析 使用 SPSS 26.0 软件、R 语言软件和 MedCalc 软件进行统计学分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布者用 M 表示。分别采用 Logistic 回归(LR)、随机森林(RF)及支持向量机(SVM)构建预测模型。使用 Hosmer-Lemeshow 检验评价校准曲线的一致性,计算曲线下面积(AUC),通过 DeLong 检验比较多个模型间 AUC。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影像组学特征提取的一致性 两名医师测量组间 ICC 为 0.851(95% CI: 0.705~0.923, $P < 0.05$), $ICC > 0.80$ 说明一致性较好。

2.2 影像组学特征的提取 从平扫、动脉、静脉及延迟期每个序列图像各获得 1 316 个纹理特征,4 期序列联合提取 5 264 个纹理特征,通过 mRMR 去除冗余和不相干特征后保留 15 个有效特征,用 LASSO 回归对特征进一步降维,各期分别最终获得 12、11、10、12、13 个最优特征(图 1)。

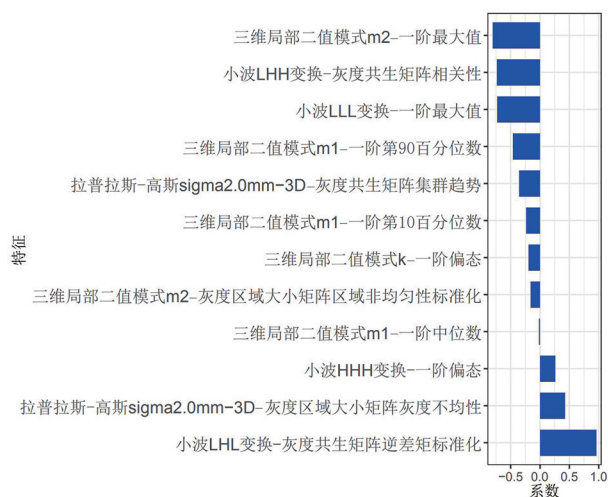


图 1 延迟序列影像组学标签的纹理特征及权重

2.3 预测模型的建立及效能评估 基于平扫、动脉、静脉、延迟及四期联合筛选出的最优特征用多因素 Logistic 方法建立 5 个 LR 模型。经 ROC 曲线分析,延迟期序列影像组学标签在训练组和验证组间均有相对更好的预测效能(AUC 分别为 0.86、0.84)

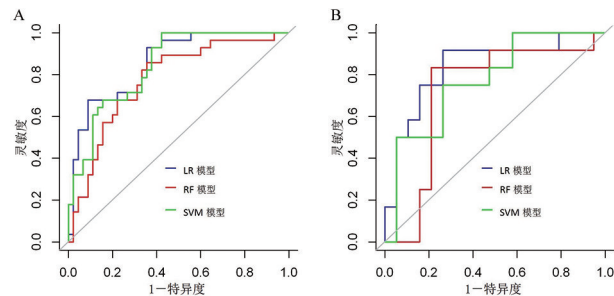
(表 1),经 DeLong 检验各序列 LR 模型间在训练组和验证组中差异均无统计学意义($P>0.05$)。延迟期 LR 模型训练组和验证组经 Hosmer-Lemeshow 检验都显示了良好的拟合效果(训练组 $\chi^2 = 6.773, P = 0.561$,验证组 $\chi^2 = 9.735, P = 0.284$)。基于延迟期特征构建 RF 和 SVM 模型,不同机器学习模型预测

AP 进展的诊断效能及 ROC 曲线见表 1 和图 2。经 DeLong 检验 LR 模型与 RF 模型间在验证组中差异有统计学意义($Z = 2.402, P = 0.016$),在训练组中差异无统计学意义($P>0.05$);其余延迟期机器学习模型间在训练组和验证组中差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 临床模型、影像组学标签及影像组学预测模型 ROC 结果

模型	训练组 (n=73)						验证组 (n=31)					
	AUC (95% CI)	准确性 (95% CI)	特异 度/%	灵敏 度/%	PPV	NPV	AUC (95% CI)	准确性 (95% CI)	特异 度/%	灵敏 度/%	PPV	NPV
C-LR 模型	0.83 (0.74 ~ 0.93)	0.78 (0.67 ~ 0.86)	82.22	71.43	0.71	0.82	0.76 (0.57 ~ 0.96)	0.84 (0.67 ~ 0.93)	89.47	75.00	0.81	0.84
A-LR 模型	0.84 (0.75 ~ 0.93)	0.75 (0.64 ~ 0.84)	60.00	100.00	0.61	1.00	0.79 (0.63 ~ 0.94)	0.74 (0.57 ~ 0.87)	63.16	91.67	0.61	0.74
V-LR 模型	0.78 (0.67 ~ 0.89)	0.76 (0.64 ~ 0.84)	75.56	75.00	0.66	0.83	0.79 (0.61 ~ 0.96)	0.80 (0.63 ~ 0.91)	89.47	66.67	0.79	0.80
D-LR 模型	0.86 (0.77 ~ 0.94)	0.82 (0.72 ~ 0.89)	91.11	67.86	0.82	0.82	0.84 (0.69 ~ 0.99)	0.81 (0.63 ~ 0.91)	73.68	91.67	0.69	0.81
F-LR 模型	0.85 (0.75 ~ 0.95)	0.85 (0.75 ~ 0.92)	88.89	78.57	0.82	0.87	0.78 (0.62 ~ 0.94)	0.77 (0.60 ~ 0.89)	78.95	75.00	0.69	0.77
D-RF 模型	0.78 (0.67 ~ 0.88)	0.72 (0.61 ~ 0.82)	64.44	85.71	0.60	0.88	0.72 (0.52 ~ 0.92)	0.81 (0.63 ~ 0.91)	78.95	83.33	0.71	0.81
D-SVM 模型	0.84 (0.75 ~ 0.93)	0.74 (0.63 ~ 0.83)	57.78	100.00	0.60	1.00	0.77 (0.60 ~ 0.94)	0.74 (0.57 ~ 0.87)	73.68	75.00	0.65	0.82

注:C、A、V、D、F 分别为平扫期、动脉期、静脉期、延迟期、四期联合序列;PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值。



A. 训练组;B. 验证组。

图 2 延迟期不同机器预测模型 ROC 曲线

3 讨论

早期准确判断病情演变方向,对可能进展为重症 AP 的患者及时采取针对性治疗,能够有效改善患者预后。为有效探索早期、准确、简便预测 AP 进展的方法,本研究基于平扫及增强 CT 影像组学特征不同机器学习模型预测 AP 进展,结果显示延迟序列 LR 模型具有较高的诊断效能(在训练组和验证组中,AUC 分别为 0.86、0.84,准确性分别为 0.82、0.81)。

研究中延迟期 LR 模型的预测效能在训练组和验证组中略高于其他几期序列模型。与平扫相比,延迟期扫描可以提供反映病灶的血供及血流灌注等更加丰富的信息,能够有效显示胰腺小范围坏死、出血情况,可提供更全面地反映病变的异质性的特征。延迟期共筛选出 12 个最有价值的纹理特征,其中 6 个纹理特征由局部二值模式变换获得,其能有效提取图像的纹理信息,保留像素空间位置关系,且具有旋转不变性和灰度不变性等显著优点^[10],可以有效反映 CT 检查图像局部信息的不变性。另外 4 个纹理特征是经小波滤波分解获得,且权重较重,小波变换在许多领域都得到了成功应用^[11-12],通过小波变换把图像信号分解成不同子带,针对不同子带应用不同的算法来增强不同频率范围内的图像分量,突出不同尺度下的近似和细节,小波变换系数能提供病变边缘轮廓信息,具有重要影像解析能力,较其他特征价值高^[13]。

机器学习算法在预测 AP 进展的应用价值:本研究探索性采用多种机器学习算法构建预测模型,结果显示 LR 和 SVM 模型均有较好的预测价值(训练组 AUC 分别为 0.86、0.84,验证组 AUC 分别为

延迟序列 LR 模型筛选的纹理特征分析:本研

0.84/0.77), 优于 RF 模型; LR 模型无论在训练组还是验证组均具有很好的预测效能。传统 LR 实现简单、快速, 模型可解释性好^[14]; SVM 最大的优点是仅需少量样本便能取得很好的效果, 且在处理高维度和非线性数据上有优势, 泛化能力较强^[15]。

本研究的局限性: ①样本量较小且为单中心回顾性研究, 有待于大样本、多中心研究进一步补充; ②只探讨了影像组学标签模型的预测效能, 下一步将加入临床及影像资料进行深入研究; ③手动勾画 ROI 受个人主观因素影响。

综上所述, 基于延迟期 CT 图像的影像组学特征构建的 LR 模型能够有效预测 AP 进展, 实现个体化精准医学。

【参考文献】

- [1] PETROV MS, YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [J]. *Nature Reviews*, 2019, 16(3): 175-184.
- [2] 李小彦, 王小波, 刘秀峰, 等. 重症急性胰腺炎患者器官功能衰竭的患病率及其危险因素分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(2): 156-159.
- [3] TAN JW, ZHANG XQ, GENG CM, *et al.* Development of the national early warning score-calcium model for predicting adverse outcomes in patients with acute pancreatitis[J]. *Journal of Emergency Nursing*, 2020, 46(2): 171-179.
- [4] CHAUHAN S, FORSMARK CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(2): 443-445.
- [5] PORTER KK, ZAHEER A, KAMEL IR, *et al.* ACR appropriateness

criteria acute pancreatitis-s[J]. *Journal of the American College of Radiology*, 2019, 16(11): 316-330.

- [6] MAYERHOEFER ME, MATERKA A, LANGS G, *et al.* Introduction to Radiomics[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 488-495.
- [7] GILLIES RJ, KINAHAN PE, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [8] KENDALE S, KULKARNI P, ROSENBERG AD, *et al.* Supervised machine-learning predictive analytics for prediction of postinduction hypotension[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(4): 675-688.
- [9] LEE CK, HOFER I, GABEL E, *et al.* Development and validation of a deep neural network model for prediction of postoperative in-hospital mortality[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(4): 649-662.
- [10] HEGENBART S, UHL A. A scale-and orientation-adaptive extension of local binary patterns for texture classification[J]. *Pattern Recognit*, 2015, 48(8): 2633-2644.
- [11] 沈莎莎, 韩丹, 赵伦, 等. 基于甲状腺乳头状癌结节 CT 静脉期图像小波纹理分析预测中央组淋巴结转移的可行性研究[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(11): 946-951.
- [12] 蓝文婷, 冯湛, 张艳, 等. 多模态 MRI 影像组学随机森林模型预测术前大脑胶质瘤 IDH1 基因表达类型效能的初步探讨[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(10): 864-870.
- [13] ATTO AM, BERTHOUMIEU Y, BOLON P. 2-D wavelet packet spectrum for texture analysis [J]. *IEEE Trans Image Process*, 2013, 22(6): 2495-2500.
- [14] 赖胜圣, 刘虔铨, 余丽玲, 等. 基于 SFS-SVM 的乳腺癌预测模型的构建[J]. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(7): 826-829.
- [15] HOSMER DW, HOSMER T, LE CESSIE S, *et al.* A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model[J]. *Stat Med*, 1997, 16(9): 965-980.

(上接第 251 页)

- [6] 曾成英, 万波, 郭遂群, 等. Bakri 球囊填塞与 B-Lynch 缝合治疗剖宫产术后出血的疗效比较[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(6): 472-474.
- [7] SOYAMA H, MIYAMOTO M, SASA H, *et al.* Effect of routine rapid insertion of Bakri balloon tamponade on reducing hemorrhage from placenta previa during and after cesarean section [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296(3): 469-474.
- [8] MAHER MA, ABDELAZIZ A. Comparison between two management protocols for postpartum hemorrhage during cesarean section in placenta previa: balloon protocol versus non-balloon protocol [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(3): 447-455.
- [9] 尹宗智. 剖宫产手术中并发产后出血保守治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(2): 156-161.

- [10] 罗方媛, 陈锰, 张力, 等. 难治性产后出血的五种止血手术疗效的比较及止血失败原因分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(9): 641-645.
- [11] 童巧李, 赵小伟, 吴爱华. 双侧子宫动脉结扎术联合水囊压迫治疗前置胎盘剖宫产术中及产后出血的临床价值分析[J]. *浙江医学*, 2018, 40(2): 166-168.
- [12] MATSUBARA S, KUWATA T, BABA Y, *et al.* A novel 'uterine sandwich' for haemorrhage at caesarean section for placenta previa [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014, 54: 283-286.
- [13] MATSUBARA S, TAKAHASHI H. Uterine sandwich suture: the concept of "role sharing" is important [J]. *Cureus*, 2020, 12(11): e11492.
- [14] 刘兴会. 基于大数据的产后出血临床处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(1): 33-37.

肿块型胆管细胞癌与单发肝转移瘤的 MRI 鉴别诊断

凌生泉¹, 俞咏梅¹, 周运锋¹, 裴仁产², 陈鹏飞¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 医学影像中心;2. 介入科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨 MRI 对肿块型胆管细胞癌(IMCC)与单发肝转移瘤(IHM)的鉴别诊断价值。**方法:**收集弋矶山医院 2012 年 12 月~2020 年 9 月临床及影像资料完整的 IMCC 患者 49 例和 IHM 患者 58 例。观察并记录两组病灶一般资料及 MRI 平扫特征、强化特征和伴随征象,采用 *t* 检验、 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法分析病灶特征差异;将上述结果中 $P < 0.10$ 的特征变量纳入多因素 Logistic 回归分析并建立模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价鉴别诊断价值。**结果:**IMCC 组患者病灶最长径,位于肝左叶、边界不清晰、形态不规则、动脉期断环征、肝包膜皱缩、肝内胆管扩张、肝内胆管结石及瘤周卫星灶征象占比均高于 IHM 组患者($P < 0.05$),且两组患者在强化方式上差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析(向前法)显示,肝内胆管扩张、肝包膜皱缩、动脉期断环征及强化方式 b 和 c 是鉴别 IMCC 与 IHM 的重要特征($P < 0.05$),ROC 曲线表明联合以上特征建立的模型鉴别价值较高,AUC 值 0.964(95% CI: 0.928 ~ 1.000, $P < 0.001$),灵敏度和特异度为 95.9%、91.4%。**结论:**IMCC 与 IHM 的 MRI 征象互有异同,建立 MRI 征象的 Logistic 回归模型对鉴别诊断 IMCC 与 IHM 有重要价值。

【关键词】胆管细胞癌;转移瘤;磁共振成像;鉴别诊断

【中图分类号】R 445.2;R 730.4;R 735 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.016

Differential diagnosis of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma and isolated hepatic metastasis by MRI

LING Shengquan, YU Yongmei, ZHOU Yunfeng, PEI Rengguang, CHEN Pengfei

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

【Abstract】Objective: To investigate the value of magnetic resonance imaging (MRI) in differential diagnosis of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma (IMCC) and isolated hepatic metastasis (IHM). **Methods:** Forty-nine IMCC and 58 IHM patients with complete clinical and imaging data were included in our hospital between December 2012 and September 2020. The general data, property at plain and enhanced MRI scanning, and accompanying signs were observed and recorded, and the differences of MRI properties were analyzed with *t*-test, χ^2 test and Fisher's exact probability between the two groups. Then the characteristic variables with $P < 0.01$ from the above statistics were included in the multivariate logistic regression model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of differential diagnosis. **Results:** The proportion was higher in IMCC patients than that in IHM patients with respect to the longest diameter of the lesion, location in the left lobe of liver, unclear boundary of the lesion, irregular lesion shape, "broken ring" sign in arterial phase, incidence of hepatic capsule retraction and intrahepatic biliary ductal dilatation, presence of calculi within the intrahepatic bile duct, and peritumoral satellite lesions (all $P < 0.05$), and the difference was significant in the enhancement mode between groups ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis (forward method) showed that intrahepatic biliary ductal dilatation, hepatic capsule retraction, "broken ring" sign in arterial phase and enhancement mode (b and c) were important characteristics for differentiating IMCC from IHM ($P < 0.05$). ROC curve showed that the model established by the combined features aforementioned had higher value for differential diagnosis of IMCC and IHM, with AUC value of 0.964 (95% CI: 0.928 - 1.000, respectively, $P < 0.001$), and sensitivity by 95.9% and specificity by 91.4%. **Conclusion:** MRI signs are different and homogenous in IMCC and IHM. Logistic regression model established on MRI signs basis can be greatly valuable in differentiating IMCC from IHM.

【Key words】 cholangiocarcinoma; metastatic tumor; MRI; differential diagnosis

肝内胆管癌与转移瘤是肝脏常见恶性肿瘤,其中肿块型胆管细胞癌(intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma, IMCC)与首诊原发肿瘤史不明

的单发肝转移瘤(isolated hepatic metastases, IHM)在临床症状及影像表现上有很多重叠^[1],容易混淆,但两种肿瘤的临床治疗方式及预后不同^[2-3]。

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y21033)

收稿日期:2021-09-02

作者简介:凌生泉(1991-),男,2019 级硕士研究生,(电话)18055991687,(电子信箱)974475904@qq.com;

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

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是肝脏疾病的常见辅助检查,本研究旨在比较 IMCC 与 IHM 的 MRI 特征并构建 Logistic 回归模型鉴别诊断,帮助临床选择最佳治疗方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2012 年 12 月~2020 年 9 月就诊弋矶山医院,临床及影像学资料完整的 IMCC 患者 49 例和 IHM 患者 58 例为研究对象。IMCC 组男 34 例,女 15 例,年龄(61.14±10.42)岁;IHM 组男 46 例,女 12 例,年龄(62.57±9.96)岁。纳入标准:①经手术或穿刺病理证实为 IMCC;②转移瘤为单发,经手术、穿刺病理或 MRI 随访证实;③所有患者在取得病理前进行过 MRI 平扫加增强检查,且未经手术和放化疗。排除标准:①无法明确原发灶;②伪影较大,图像质量不佳。

1.2 MRI 检查方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MRI 扫描仪,8 通道腹部线圈。检查前 8 h 禁食,仰卧位,扫描范围从膈顶到肝脏下缘。扫描序列及参数如下,轴位 LAVAT1WI:TR 2.5 ms,TE 1.15 ms,FOV:40.0 cm×24.8 cm,矩阵 224×256,层厚 5 mm;轴位 T2WI 压脂:TR 11 250 ms,TE 86.3 ms,FOV:40.0 cm×24.8 cm,矩阵 224×320,层厚 6 mm。DWI:单次激发 SE-EPI;b=800 s/m²,TR 12 000 ms,TE 54.5 ms,FOV:40 cm×30 cm,矩阵 130×96,层厚 6 mm,层间隔 2。经肘静脉注射对比剂(Gd-DTPA)0.1 mL/kg,注射速度 2 mL/s,随即用 20 mL 生理盐水以相同流速冲洗。注射后动脉期(25 s)、门静脉期(50 s)和延迟期(180 s)采用轴位 LAVAT1WI 序列行全肝扫描,参数同上。

1.3 MRI 图像分析 由两名 10 年以上腹部 MRI 诊断经验的放射科医生采用盲法独立阅片,意见分歧时经讨论达成一致。主要观察并记录以下内容:①一般资料及 MRI 平扫特征:位置、最长径、形态、边界及 T1WI、T2WI、DWI 病灶信号、靶环征(DWI 图像病灶边缘为高信号,中央为低或稍低信号);②强化特征,主要分为 3 种强化方式:a. 动脉期环状强化,静脉期与动脉期相仿,延迟期强化程度减低;b. 动脉期环状强化和(或)内部不均匀强化,静脉期及延迟期向中心扩展,渐进性强化;c. 动脉期肿瘤整体呈不均匀强化,延迟期强化程度减低,呈等或低信号,其内见少许条索样强化;③动脉期断环征(病灶动脉期强化环不连续);④伴随征象:肝内胆管扩张、肝包膜皱缩、肝内胆管结石、瘤周卫星灶、门静脉及分支受侵或癌栓形成。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}±s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料用例数表示,采用 χ^2 检验;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型,同时采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)反映诊断价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶一般资料及 MRI 平扫特征和强化特征 两组患者性别、年龄、T2WI 信号、DWI 信号及靶环征差异均无统计学意义(*P* > 0.05);IMCC 组患者病灶最长径,位于肝左叶、边界不清晰、形态不规则、动脉期断环征占比均高于 IHM 组(*P* < 0.05);两组患者在强化方式上差异有统计学意义(*P* < 0.05),其中 IMCC 组以强化方式 b 多见, IHM 组以强化方式 a 多见。见表 1、2。

表 1 两组病灶一般资料及 MRI 平扫特征比较

	IMCC 组	IHM 组	χ^2/t	<i>P</i>	
性别(男/女)	34/15	46/12	1.386	0.239	
年龄/岁	61.14±10.42	62.57±9.96	0.722	0.472	
位置	左叶	35	16	20.466	0.000
	右叶	14	42		
最长径	5.82±2.32	3.27±1.95	6.188	0.000	
边界	清晰	23	44	9.492	0.002
	不清晰	26	14		
形态	不规则	45	22	32.972	0.000
	类圆形	4	36		

表 2 两组病灶 MRI 平扫信号及强化特征比较

组别	T2WI 信号		DWI 信号		靶环征	强化方式			动脉期断环征
	均匀高	不均匀高	均匀高	不均匀高		强化方式 a	强化方式 b	强化方式 c	
IMCC 组	13	36	14	35	17	5	37	7	21
IHM 组	11	47	20	38	22	41	13	4	5
χ^2	0.874		0.428		0.120	40.038			16.925
<i>P</i>	0.350		0.513		0.729	0.000			0.000

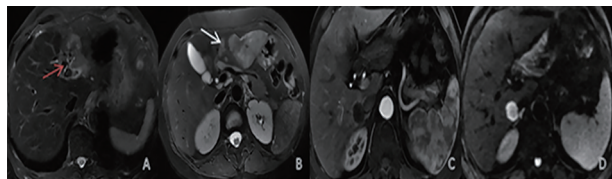
2.2 伴随征象 IMCC 组患者肝包膜皱缩、肝内胆管扩张、肝内胆管结石及瘤周卫星灶征象占比均高于 IHM 组(*P* < 0.05);两组患者门静脉及分支受侵或癌栓形成差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。部分病例 MRI 表现见图 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,按照 *P* < 0.10 的标准,共有位置、最长径、边界等 10 个变量进入多因素 Logistic 回归模型(向前法)。结果显示,肝内胆管扩张、肝包膜皱缩、动脉期断环征及强化方式 b 和 c 是鉴别 IMCC 与 IHM 的重要特

征($P < 0.05$)。ROC 曲线表明联合以上特征鉴别诊断 IMCC 与 IHM 价值较高 ($AUC = 0.964, 95\% CI: 0.928 \sim 1.000, P < 0.001$), 灵敏度及特异度分别为 95.9%、91.4%。见表 4、图 2。

表 3 两组病灶伴随征象结果比较

组别	肝包膜皱缩	肝内胆管扩张	肝内胆管管结石	瘤周卫星灶	门静脉及分支受侵或癌栓形成
IMCC 组	28	34	9	22	3
IHM 组	1	3	1	6	0
χ^2	41.288	48.416	6.830	16.413	1.752
P	0.000	0.000	0.009	0.000	0.186



A、B 为不同患者肝左叶 IMCC 的 T2WI 图。A. 病灶邻近肝包膜皱缩, 伴肝内胆管扩张, 肝内胆管管结石 (红色箭头); B. 瘤周卫星灶 (白色箭头)。C、D 为同一患者肝右叶直肠癌肝转移瘤 MRI 图。C. 动脉期见病灶环形强化; D. DWI 靶环征。

图 1 IMCC 与 IHM 的 MRI 特征

表 4 两组病灶特征的多因素 Logistic 回归分析结果

参数	B	$S. E.$	$Wald \chi^2$	P	OR	$95\% CI$
肝内胆管扩张	4.092	1.021	16.050	0.000	59.839	8.084 ~ 442.945
肝包膜皱缩	4.084	1.414	8.341	0.004	59.412	3.716 ~ 949.924
动脉期断环征	3.143	0.970	10.489	0.001	23.172	3.459 ~ 155.243
强化方式 a					1.000	
强化方式 b	2.076	0.891	5.426	0.020	7.972	1.390 ~ 45.724
强化方式 c	2.247	1.135	3.918	0.048	9.459	1.022 ~ 87.524
Constant	-4.291	0.954	20.219	0.000	0.014	

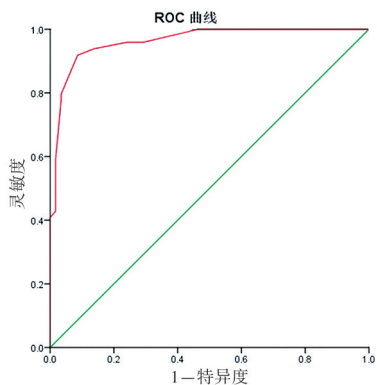


图 2 基于 MRI 特征的多因素 Logistic 回归分析的 ROC 曲线

3 讨论

肝内胆管癌是肝脏第二常见的原发性恶性肿瘤, 根据形态分为 3 种, 肿块型、管周浸润型和管内生长型, 肿块型最多见^[4]。肝转移瘤是肝脏常见恶性肿瘤之一, 常见原发肿瘤为消化道恶性肿瘤^[5]。有明确病史且多发的肝转移瘤诊断容易, 但对于原发恶性肿瘤史不明的 IHM, 其与 IMCC 的临床表现相似, 均缺乏特异性, 且影像学表现有很多重叠, 仅凭单一征象鉴别较困难。本研究通过联合多个 MRI 征象建立 Logsitic 回归模型可提高鉴别诊断两者的准确性, 具有临床实用价值。

经多因素 Logsitic 回归分析显示肝内胆管扩张、肝包膜皱缩、动脉期断环征及强化方式 b 和 c 是鉴别 IMCC 与 IHM 重要征象。肝内胆管扩张的 OR 值为 59.839, 说明肝内胆管扩张在鉴别 IMCC 与 IHM 中价值最高, 其次是肝包膜皱缩、动脉期断环征、强化方式 c 及强化方式 b。联合上述特征构建的 Logsitic 回归模型 AUC 值为 0.964 (95% CI: 0.928 ~ 1.000, $P < 0.001$), 灵敏度及特异度为 95.9%、91.4%。说明模型对 IMCC 与 IHM 有较高的鉴别诊断价值。

IMCC 来源于二级胆管及分支的上皮细胞, 肝左叶较右叶好发, 原因是肝左叶胆管较迂曲, 易出现胆汁淤积, 引起胆管炎、胆管结石, 长期刺激诱发胆管癌。IMCC 常伴肝内胆管扩张, 本研究占 69.39% (34/49) 与既往研究相似^[6]; 该特征与肿瘤生长和压迫有关, 见于病灶内和周围, 胆管走行迂曲, 管壁不规则增厚毛糙, 局部胆管可见截断。IHM 肿瘤细胞常经肝动脉或门静脉入肝^[7], 正常肝右叶血流量约为左叶的 2 倍, 右叶好发。肿瘤细胞沿血管壁分布, 呈膨胀性生长^[8], 当肿块压迫邻近肝内胆管, 引起扩张, 其胆管走行自然, 管壁光滑, 多在肿块边缘。既往研究表明肝包膜皱缩是 IMCC 重要征象, 与 IMCC 内致密纤维组织牵拉回缩有关, 或由局限性胆汁淤积性肝硬化、肝萎缩所致^[9], 本研究占 57.14% (28/49) 与以往研究相似。少数长在肝脏边缘的转移瘤由于原发恶性肿瘤纤维组织增生亦可引起肝包膜皱缩, 如乳腺癌和类癌等。既往研究也表明动脉期断环征是 IMCC 较特征性征象^[10], 由于 IMCC 边缘的肿瘤细胞生长不一致, 局部肿瘤细胞环过薄, 增强时显示不清, 形成视觉上的动脉期断环征, 本组占 42.86% (21/49)。肝转移瘤周边肿瘤细胞分布较均匀, 且单发肝转移瘤较小, 动脉期多表现连续的环形强化, 部分较大病灶亦可见局部中断。

IMCC 的强化方式与肿瘤细胞所占比例、分布、

纤维组织含量及肿瘤内出血坏死范围有关^[11],以强化方式 b 多见,对应病理为肿瘤细胞主要分布于边缘,中心部分为增生纤维组织,造影剂在纤维组织中扩散速度慢,存留时间长,表现为向中心渐进性强化。强化方式 c 对应病理是病灶内肿瘤细胞分布广泛且所占比例较高,纤维成分含量较少。IHM 强化方式与原发恶性肿瘤的来源、转移途径及肝脏血供有关^[12],以强化方式 a 多见,由于转移瘤周边由肿瘤细胞、周围受压肝组织和血管增生构成,因此多表现为动静脉期环形强化,延迟期强化减低。部分 IMCC 强化方式与转移瘤相似,易出现误诊,原因是肿瘤边缘细胞密集,其中心纤维组织较少,坏死较多,血供差。

综上所述,利用 Logsitic 回归分析发现肝内胆管扩张、肝包膜皱缩、动脉期断环征及强化方式 b 和 c 是鉴别 IMCC 与 IHM 的重要 MRI 征象。在临床工作中运用 Logsitic 回归模型鉴别诊断 IMCC 与 IHM 有重要价值,可为临床制定治疗方案提供客观依据。

【参考文献】

- [1] QIAN HZ, LI SH, JI M, *et al.* MRI characteristics for the differential diagnosis of benign and malignant small solitary hypovascular hepatic nodules [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28: 749-756.
- [2] GURO H, KIM JW, CHOI YR, *et al.* Multidisciplinary management

of intrahepatic cholangiocarcinoma: current approaches [J]. *Surg Oncol*, 2017, 26: 146-152.

- [3] 朱德祥, 任黎, 许剑民. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(1): 1-11.
- [4] BRIDGEWATER J, GALLE PR, KHAN SA, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 1268-1289.
- [5] CANTISANI V, GRAZHDANI H, FIORAVANTI C, *et al.* Liver metastases: contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 9998-10007.
- [6] 元燕, 郭静, 周秀会, 等. 肝内胆管细胞癌与不典型肝脓肿的 CT 和 MRI 鉴别诊断 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(8): 1433-1436.
- [7] 覃夏丽, 黄仲奎, 陈钺地, 等. 单发性肝转移瘤的 CT 与 MRI 特征分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(9): 1677-1680.
- [8] 李珊玫, 高知玲, 吕茜婷, 等. 基于磁共振成像源性肝转移瘤影像特征分析 [J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(12): 1833-1838.
- [9] 衡海艳, 丁雪, 陈光强, 等. 肿块型肝内胆管细胞癌 CT 和 MRI 影像学特征分析 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(8): 1316-1319.
- [10] 李炳荣, 肖扬锐, 罗项超, 等. 肝内胆管细胞癌与不典型肝脓肿的 MRI 鉴别诊断 [J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(5): 370-374.
- [11] 陈枫, 赵大伟, 文硕, 等. 肝内肿块型胆管癌的 CT、MRI 动态增强表现以及与病理分化程度的关系 [J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(11): 843-847.
- [12] 任美吉, 李莉, 赵晶, 等. 肝转移瘤的 CT 表现与病理特点分析 [J]. *北京医学*, 2017, 39(12): 1205-1208.

(上接第 255 页)

- [2] VERCELLINI P, DONATI A, OTTOLINI F, *et al.* A stepped-care approach to symptomatic endometriosis management: a participatory research initiative [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(6): 1086-1096.
- [3] 曹军民, 李娟芳, 崔宇红, 等. 子宫内膜异位症痛经发病机制及中西医治疗研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(2): 117-119.
- [4] 陈秋霞, 骆赞韵, 郑嘉尧. 子午流注开穴法治疗子宫内膜异位症痛经的临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(23): 5339-5342.
- [5] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(3): 161-169.
- [6] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 394.
- [7] 筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 243-253.

- [8] 黄蓉, 王玲, 刘新琼, 等. STAT3 基因多态性与子宫内膜异位症合并不孕 GnRH- α 治疗效果的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(3): 545-548.
- [9] 邓海珊, 雷江, 徐凤宜. 子午流注配合经脉干支表达对原发性痛经的治疗干预 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(12): 2638-2641.
- [10] 梁欢, 李玲, 崔佑萍. 艾灸辅助温经养血膏治疗子宫内膜异位症痛经患者的效果及对 PGF2 α 、OT 水平、血液流变学的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(12): 2867-2870.
- [11] 孙萃, 魏郁清, 王森, 等. 补肾序贯结合活血化瘀方治疗子宫内膜异位症所致痛经的临床疗效及对 CA125、PGF-(20r)、OT 的影响 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(11): 2263-2266, 2270.
- [12] 史凤磊, 周震, 孙为鹏. 桂枝茯苓丸联合美洛昔康对子宫内膜异位症痛经患者 T 淋巴细胞亚群及血清 PGE2、CA125 水平变化的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(2): 256-258.
- [13] 韩倩, 时光, 赵瑞华. 血清 CA125 在子宫内膜异位症的临床应用价值 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(1): 94-96.

NRP1 和 TGF-β1 在涎腺腺样囊性癌组织中的表达与意义

杨永超,安 峰,王钟华

(河北北方学院附属第一医院 口腔科,河北 张家口 075000)

【摘要】目的:检测 NRP1、TGF-β1 在涎腺腺样囊性癌(SACC)组织的表达水平,分析 NRP1、TGF-β1 与 SACC 的癌变机制可能存在的相关性。**方法:**以免疫组化 SABC 法分别检测 NRP1 和 TGF-β1 在 51 例 SACC 组织、20 例涎腺正常组织中的表达水平。**结果:**在 SACC 组织中,NRP1 和 TGF-β1 的阳性细胞表达率(62.7% 和 58.8%)均高于涎腺正常组织(35.0% 和 30.0%)($P < 0.05$)。NRP1 和 TGF-β1 在 SACC 组织中的表达水平与肿瘤的组织学类型、临床分期、肿瘤细胞是否侵犯到颈部淋巴结以及是否侵犯到周围神经有关($P < 0.05$),而与患者的性别、患病年龄相关性无统计学意义($P > 0.05$)。NRP1 和 TGF-β1 在 SACC 组织中的表达呈正相关($r_s = 0.344, P = 0.014$)。**结论:**NRP1、TGF-β1 与 SACC 的病情发展相关。

【关键词】涎腺腺样囊性癌;NRP1;TGF-β1;免疫组化

【中图分类号】R 739.87;R 392.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.017

NRP1/TGF-β1 expression and its significance in salivary adenoid cystic carcinoma

YANG Yongchao, AN Feng, WANG Zhonghua

Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Hebei North College, Zhangjiakou 075000, China

【Abstract】Objective: To detect neuropilin 1 (NRP1) and transforming growth factorβ1 (TGF-β1) expression in the tissues of salivary adenoid cystic carcinoma(SACC), and analyze the potential mechanism of NRP1 and TGF-β1 in SACC. **Methods:** Immunohistochemistry was used to measure the expression of NRP1 and TGF-β1 in the tissues of SACC cases and in normal salivary tissues from 20 volunteers. **Results:** The positive rates of NRP1 and TGF-β1 were significantly higher in SACC tissues (62.7% and 58.8%) than in normal salivary tissues(35.0% and 30.0%) ($P < 0.05$). NRP1 and TGF-β1 expression in SACC was closely related with the histological grade, clinical stage, presence or absence of metastasis to cervical lymph node and invasion into the peripheral nerves($P < 0.05$), yet not associated with patient's gender or age at diagnosis($P > 0.05$). NRP1 and TGF-β1 were in positive correlation with SACC($r_s = 0.344, P = 0.014$). **Conclusion:** Present findings suggest that NRP1 and TGF-β1 are involved in the progression of SACC.

【Key words】salivary adenoid cystic carcinoma;neuropilin 1;transforming growth factor β1;immunohistochemistry

涎腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)是口腔颌面部涎腺中常见的一种恶性肿瘤,恶性程度及发生率均较高,其发病率仅低于黏液表皮样癌,肿瘤的发病部位最常见的是上颌部的小涎腺,其次是腮腺和下颌下腺;临床上如发现舌下腺肿瘤发生恶变,应首先考虑为 SACC。SACC 具有两个显著的肿瘤生物学特征:①血行转移高而淋巴结转移低;②神经侵袭率极高。相关报道 SACC 的血行转移率高达 40%,肺部是 SACC 血行转移最主要的目标器官;临床上发现 SACC 的颈部淋巴结转移率较低^[1]。对于 SACC 患者而言,其血行转移、神经侵犯的生物学特征对癌症患者的功能保留及远期预

后极为不利。国内外大量学者一直从相关基因、血管生成方向致力于 SACC 生物学特征的研究。

NRP1 是 Neuropilin 蛋白家族中的重要成员之一,是一种调控胚胎组织发育以及肿瘤进展的跨膜糖蛋白,研究发现 NRP1 被上调时,可调节肿瘤微环境,并以此促进肿瘤细胞不断进行有丝分裂,具有刺激肿瘤不断生长并发生浸润,促进周围血管生成等生物学特征。TGF-β1(transforming growth factor β1)是转化生长因子 β 家族中重要成员之一,在上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤细胞转移浸润和逃避免疫控制过程中通过多种信号通路发挥重要作用。本研究应用免疫组化 SABC

基金项目:张家口市市级科技计划自筹经费项目(2021054D)

收稿日期:2021-06-08

作者简介:杨永超(1990-),男,住院医师,(电话)15530391776,(电子信箱)yangyc926492@163.com;

安 峰,男,主任医师,教授,(电子信箱)kq126@126.com,通信作者。

技术检测 NRP1 和 TGF- β 1 在 SACC 组织中、涎腺正常组织中的表达水平,分析两者与 SACC 之间的关系,并研究两者之间是否存在相关性,探寻其在 SACC 发生发展中可能存在的机制。

1 材料及方法

1.1 材料

1.1.1 实验组的标本采集 收集 2013 年 6 月 ~ 2020 年 12 月于河北北方学院附属第一医院住院行手术切除治疗的 51 例患者的标本蜡块。所有标本术后均经常规病理诊断为 SACC。所收集病例的临床资料详实且术前 3 个月内未接受相关抗癌治疗(放射、化学、靶向治疗等)。对标本按照性别、年龄(38 ~ 75 岁,中位年龄 55 岁)、组织学(2005 年制定的病理学分类标准)、临床分期(AJCC 唾液腺癌 TNM 分类分期,2017)、颈淋巴结情况、神经系统情况进行分类,其中:男 27 例,女 24 例;年龄 \leq 55 岁 26 例, $>$ 55 岁 25 例;管状/筛孔型 30 例,实性型 21 例;I ~ II 期 24 例, III ~ IV 期 27 例;侵犯颈淋巴结 14 例,未侵犯颈淋巴结 37 例;侵犯周围神经 22 例,未侵犯周围神经 29 例。

1.1.2 对照组的标本采集 取手术中切除的 20 例涎腺正常组织作为本实验的对照标本。

1.2 试剂 兔抗人 NRP1 亲和抗体(武汉青木生物技术有限公司),兔抗人 TGF- β 1 亲和抗体(上海雅吉科技有限公司),SABC 检测试剂盒、DAB 试剂(武汉博士德生物工程有限公司)。

1.3 免疫组化 所有组织标本均以 4 μ m 的标准厚度,制作出实验切片。实验切片先进行脱蜡至水,然后热修复法行抗原修复:放入枸橼酸盐缓冲液中加热。修复完成后用 PBS 缓冲液冲洗 5 min,共 2 次。一抗 NRP1(1:200)、TGF- β 1(1:100),SABC 法染色,苏木精复染、脱水封片。

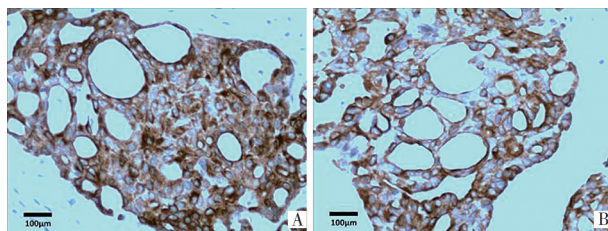
1.4 结果判定 根据免疫反应评分法^[2](immunoreaktiven score, IRS)对本次实验结果进行综合评分。首先统计每张染色切片中阳性细胞的个数及总细胞数,计算其阳性率(以 PP 表示,数据采用百分制);然后依据细胞颜色判断实验切片中细胞的染色强度(以 SI 表示),两者相乘计算出最终得分($IRS = PP \times SI$)。用 200 倍的高倍镜头在每个实验切片中任意选取 10 个不连续视野,计算出阳性细胞百分比,多次实验取平均值:无阳性细胞 PP 计 0 分, $0 < PP \leq 10\%$ 、 $11\% \leq PP < 50\%$ 、 $50\% \leq PP < 80\%$ 、 $PP \geq 80\%$, 分别计 1、2、3、4 分。无明显染色 SI 计 0 分,染色呈浅棕黄色、棕黄色、棕褐色,分别计 1、2、3 分。 $IRS >$

3 表示高表达, ≤ 3 表示低表达。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。NRP1、TGF- β 1 在各组别间的表达采用 χ^2 检验,NRP1、TGF- β 1 间关联性采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NRP1、TGF- β 1 在 SACC 及涎腺正常组织中的表达 NRP1、TGF- β 1 在 SACC 及涎腺正常组织的阳性表达产物主要集中于细胞的胞质和胞膜中。见图 1。



A. NRP1; B. TGF- β 1。

图 1 NRP1、TGF- β 1 在 SACC 组织中的表达($\times 200$)

2.2 NRP1、TGF- β 1 在 SACC 组织中的表达情况及与临床病理因素之间的关联 SACC 组织中 NRP1、TGF- β 1 的阳性细胞表达率高于涎腺正常组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NRP1、TGF- β 1 在 SACC 组织中的表达水平与患者性别、年龄相关性无统计学意义($P > 0.05$);与肿瘤的组织学类型、临床分期、肿瘤细胞是否侵犯到颈部淋巴结以及是否侵犯到周围神经有关($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 SACC 组织中 NRP1 和 TGF- β 1 关联性 结果显示,NRP1 和 TGF- β 1 在 SACC 组织中的表达呈正相关($P < 0.05$),见表 2。

3 讨论

NRP1 是神经纤毛蛋白同源物中的一种多功能跨膜蛋白,研究发现,NRP1 对神经元和心血管系统的发育至关重要。NRP1 在癌症中可与血管相关因子作用,可与血管内皮生长因子 A 直接作用形成复合物 VEGFA,进而促进肿瘤细胞的生长和侵袭,促使肿瘤恶化^[3];还可与血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)作用,增强肿瘤增殖区域的血管生成。在口腔癌症中,沈耀川等^[4]使用两种方法证实抑制 NRP1 功能后,舌癌 TCaSil3 细胞的增殖能力均显著降低,而凋亡率则显著增加。本研究发现 NRP1 在 SACC 组织内的阳性率(62.7%)高于口腔涎腺正常组织(35.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$),提示

NRP1 可能促进 SACC 的发生。在 SACC 中 NRP1 与年龄、性别相关性均无统计学意义($P>0.05$)。在本实验中我们可以发现,NRP1 与组织学类型、临床

分期、有无颈淋巴结转移以及有无神经侵犯均相关($P<0.05$),提示 SACC 中的 NRP1 可能促进了肿瘤的恶化程度。

表1 SACC 组织及涎腺正常组织中 NRP1、TGF-β1 的表达情况及与临床病理因素之间的关联[n(%)]

组别	n	NRP1		χ^2	P	TGF-β1		χ^2	P
		高表达	低表达			高表达	低表达		
组织类型	SACC 组织	51	32(62.7)	4.467	0.035	30(58.8)	4.775	0.029	
	涎腺正常组织	20	7(35.0)			6(30.0)			
性别	男	27	19(70.4)	1.427	0.232	18(66.7)	1.457	0.227	
	女	24	13(54.2)			12(50.0)			
年龄/岁	≤55	26	14(53.8)	1.797	0.180	13(50.0)	1.705	0.192	
	>55	25	18(72.0)			17(68.0)			
组织学类型	管状/筛孔型	30	15(50.0)	5.063	0.024	14(46.7)	4.445	0.035	
	实性型	21	17(81.0)			16(76.2)			
临床分期	I ~ II	24	11(45.8)	5.547	0.019	10(41.7)	5.509	0.019	
	III ~ IV	27	21(77.8)			20(74.1)			
颈淋巴结转移	有	14	12(85.7)	4.355	0.037	12(85.7)	5.761	0.016	
	无	37	20(54.1)			18(48.6)			
神经侵犯	有	22	19(86.4)	9.233	0.002	18(81.8)	8.446	0.004	
	无	29	13(44.8)			12(41.4)			

表2 NRP1、TGF-β1 在 SACC 中的表达关系

TGF-β1	NRP1		r_s	P
	高表达	低表达		
高表达	23	7	0.344	0.014
低表达	9	12		

TGF-β1 是 TGF-β 超家族中重要的亚型,在人体发育、病变过程中广泛地参与许多生物过程,主要作用包含调节各个阶段的胚层生长发育;促进细胞外基质合成、上皮组织细胞分裂增长;改变机体免疫应答等^[5]。研究发现在肿瘤的恶变、侵袭机制中 TGF-β1 发挥着截然不同的两种作用:在肿瘤早期形成阶段,TGF-β1 可作为肿瘤生长的抑制因子,遏制癌前上皮细胞的有丝分裂,减小增殖;随着肿瘤细胞数量的逐渐增长,肿瘤细胞的细胞遗传和 DNA 甲基化也随之发生改变,TGF-β1 逐渐失去对肿瘤细胞的抑制作用,当抑制作用无法抵制肿瘤细胞增长时,肿瘤细胞进入优势生长阶段;在肿瘤的最后阶段,TGF-β1 反而可通过多种信号传导,促使病变细胞发生从上皮状态向间质状态转换,可使肿瘤组织的病变细胞转移速度加快,周围血管内皮细胞激活、增殖等,为肿瘤增殖、浸润及转移提供有利的生长环境,最终 TGF-β1 变成肿瘤癌变过程中的促进因子。本研究表明,TGF-β1 在 SACC 组织内的阳性率(58.8%)高于口腔涎腺正常组织(30.0%),差异有统计学意义($P<0.05$),提示 TGF-β1 与 SACC 的发

生相关。本次研究我们在 SACC 中还发现,TGF-β1 与年龄、性别相关性无统计学意义($P>0.05$);与组织学类型、临床分期、有无颈淋巴结转移以及有无神经侵犯均相关($P<0.05$),表明 TGF-β1 与 SACC 的恶化、转移密切相关,提示其可作为判断病情进展的依据。

综合本实验 SACC 组织中 NRP1 和 TGF-β1 的表达关系发现:两者在 SACC 组织中的表达呈正相关。有研究认为:在肿瘤细胞获得侵袭及转移的生物过程中,当肿瘤细胞的连接与极性丧失,获得高迁移能力时,肿瘤开始发生 EMT;然而在 EMT 过程中,TGF-β1 被认为是最有效的协调因子之一;NRP1 是一种多功能的共受体,具有结合不同蛋白家族的能力,在 EMT 过程中 NRP1 可调节其相关的信号通路。因此,推测 NRP1 可结合并激活潜在形式的 TGF-β1,可作为 TGF-β1 的受体,在多种细胞中已被证明 NRP1 增强 TGF-β1 的诱导反应能力^[6]。另有研究发现:TGF-β1 在肿瘤快速增殖过程中,通过多种信号传导促进肿瘤增殖区域的血管形成,因此相关学者关注到 TGF-β1 与血管内皮生长因子(VEGF)有着密切的联系^[7]。目前认为 VEGF 是一种促进血管快速生长的因子,能够刺激血管内皮细胞增殖、形成新生血管。当 VEGF 在肿瘤组织中表达活跃时,血管通透性增强,导致肿瘤细胞向远处组织侵袭、转移^[8]。已发现 TGF-β1 能促进 VEGF 的表达^[9];

(下转第 270 页)

下腔静脉横切面内径形变指数预测老年患者全麻诱导后低血压的价值

黄昌云,姚卫东,陈永权,曹 亚

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨采用超声测量下腔静脉(IVC)横切面的内径及内径形变指数(SCI),预测老年患者全麻诱导后低血压的价值。**方法:**择期全麻手术老年患者105例,根据全麻诱导后血压结果分为低血压组和非低血压组。诱导前分别测量呼气末IVC横切面的长径(LD_{呼气})、短径(SD_{呼气})以及吸气末IVC横切面的长径(LD_{吸气})、短径(SD_{吸气}),并计算呼气末IVC内径形变指数(SCI_{呼气})和吸气末IVC内径形变指数(SCI_{吸气})。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析SCI预测低血压的价值。**结果:**最终纳入90例患者,37例(41%)发生麻醉诱导后低血压。低血压组SCI_{吸气}高于非低血压组($P<0.001$),而SD_{吸气}小于非低血压组($P<0.001$)。SCI_{吸气}预测全麻诱导后低血压的曲线下面积(AUC)为0.861,其灵敏度和特异度分别为86.49%、94.34%。SD_{吸气}预测全麻诱导后低血压的AUC为0.813,其灵敏度和特异度分别为72.97%、86.79%。**结论:**全麻诱导前超声测量SCI_{吸气}、SD_{吸气}可用于预测老年患者全麻诱导后低血压的发生。

【关键词】低血压;全身麻醉;下腔静脉;内径形变指数

【中图分类号】R 614.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.018

Value of shape change index of inferior vena cava in predicting hypotension in elderly patients after general anesthesia induction

HUANG Changyun, YAO Weidong, CHEN Yongquan, CAO Ya

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

【Abstract】Objective: To assess the value of shape change index(SCI) of internal diameter of inferior vena cava (IVC) measured on transverse section plane by ultrasonography in predicting hypotension in elderly patients following general anesthesia induction. **Methods:** 105 elderly patients undergoing elective surgery were divided into hypotensive group and non-hypotensive group according to their blood pressure after anesthesia induction. IVC were measured by ultrasonography on transversal plane for the length diameter (LD_{expiration}; LD_{inspiration}) and short diameter (SD_{expiration}; SD_{inspiration}) at the end of inspiration and expiration, respectively before induction, and SCI of IVC at the end of expiration and inspiration (SCI_{expiration}; SCI_{inspiration}) was calculated. Then receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of SCI in predicting hypotension. **Results:** Of the 90 patients finally included, hypotension developed in 37 (41%) after induction. SCI at inspiration was much higher than in hypotensive group than in non-hypotensive group ($P<0.001$), and SD at inspiration was significantly shorter in the non-hypotension group ($P<0.001$). The area under AUC curve of SCI_{inspiration} for predicting hypotension was 0.861, and its sensitivity and specificity were 86.49% and 94.34%, respectively. The AUC of SD_{inspiration} for predicting hypotension was 0.813, with sensitivity and specificity being respectively 72.97% and 86.79%. **Conclusion:** SCI and SD at the end of inspiration measured by ultrasonography can be used to predict the occurrence of hypotension in elderly patients after induction of general anesthesia.

【Key words】 hypotension; general anesthesia; inferior vena cava; shape change index

全麻诱导后低血压非常常见,发生率约为30%~70%,尤多见于老年患者,严重心律失常及心跳骤停都与此时低血压有密切关系^[1]。因此,早期识别并减少老年患者全麻诱导后低血压非常必要。然而目前早期识别高风险的麻醉诱导后低血压患者仍缺

乏有效手段^[2]。有研究^[3]发现超声可测量下腔静脉(inferior vena cava, IVC)横切面的内径以及内径形变指数(shape change index, SCI),而且与容量状态密切相关。本研究通过超声测量IVC横切面的内径及其SCI,旨在明确全麻诱导前IVC形变是否

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2016F35)

收稿日期:2021-07-23

作者简介:黄昌云(1986-),男,主治医师,(电话)13721203135,(电子信箱)hcy145494@sina.cn;

曹 亚,女,副主任医师,(电子信箱)cyjyslove@126.com,通信作者。

能预测麻醉诱导后低血压的发生,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性观察性研究,中国注册临床试验伦理委员会批准(ChiECRCT20200025),所有受试者签署书面知情同意书。研究选择弋矶山医院2020年1月~2021年6月择期行全麻手术老年患者105例,ASA分级I~III级,年龄65~79岁,体质量指数17~29 kg/m²。排除标准:严重心衰、心脏瓣膜疾病;呼吸系统疾病如胸腔积液患者;严重外周血管疾病;腹内压增加患者;近期使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)类药物者;超声无法辨别IVC图像患者;诱导前实施神经阻滞患者。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 患者术前均常规禁饮禁食8h,入麻醉手术室,生命体征监护仪监测HR、SpO₂、MAP。在麻醉诱导前经超声测量IVC,之后静脉内依次给予咪达唑仑0.02~0.04 mg/kg、舒芬太尼0.3~0.5 μg/kg(推注时间约60s)、丙泊酚1.5~2.0 mg/kg,顺阿曲库铵0.15~0.2 mg/kg,常规全身麻醉诱导,术中根据Narcotrend指数值调节药物剂量维持麻醉深度。记录平静状态下诱导前的HR_{基础}、SpO₂、MAP_{基础},以及诱导后的MAP_{诱导}。低血压定义^[4]为麻醉诱导后至手术开始前MAP较诱导前基线值下降20%及以上或MAP<60 mmHg。若患者发生低血压,给予小剂量升压药物维持血压。

1.2.2 超声指标及测量 所有患者检查前去枕仰卧位,于诱导前采用CX50超声诊断仪(Philips公司,美国),探头选择S5-1相控阵探头,频率2.5~3.5 MHz,将探头置于剑突下,首先显示离右心房口近1~3 cm近端的IVC纵切面图像,上述部位保持与腹壁垂直并顺时针旋转90°,显示IVC横切面图像同时用频谱多普勒区别腹主动脉和IVC。嘱患者平静呼吸,于每个呼吸周期的吸气末期和呼气末期冻结超声图像。分别测量呼气末IVC横切面的长径(LD_{呼气})、短径(SD_{呼气})以及吸气末IVC横切面的长径(LD_{吸气})、短径(SD_{吸气}),并分别计算呼气末IVC内径形变指数(SCI_{呼气})和吸气末IVC的内径形变指数(SCI_{吸气}),LD为测量IVC横切面最长的内径,SD为测量垂直于LD的内径,SCI为LD与SD的比值。所有操作由接受过超声培训的麻醉医生完成,每个指标分别测量3次,取平均值。

1.3 观察指标 记录麻醉诱导前的HR_{基础}、SpO₂、

MAP_{基础}、LD_{呼气}、SD_{呼气}、SCI_{呼气}、LD_{吸气}、SD_{吸气}、SCI_{吸气}。观察并记录麻醉诱导后低血压发生情况;绘制ROC曲线评估IVC各参数预测全麻诱导后低血压的价值,并确定其临界值。

1.4 统计分析 采用SPSS 18.0及MedCalc 12.7软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;分类资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,曲线下面积(AUC)的比较采用Z检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 本研究纳入105例患者,其中15例患者因IVC图像显示不清被排除。最终纳入90例患者的资料进行分析,依据全麻诱导后是否出现低血压将患者分为低血压组(37例)和非低血压组(53例)。37例(41%)发生麻醉诱导后低血压。两组患者术前性别、年龄,体质量指数(BMI)、ASA分级,以及术前HR、SpO₂、MAP等基础值差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者术前一般资料的比较

一般资料	低血压组 (n=37)	非低血压组 (n=53)	t/ χ^2 /Z	P
性别(男/女)	20/17	28/25	0.013	0.909
年龄/岁	70.02±4.31	70.36±3.72	0.400	0.690
BMI/(kg/m ²)	22.14±2.65	21.59±2.45	1.013	0.314
HR _{基础} /(次/分钟)	80.30±12.36	79.83±11.43	0.186	0.853
MAP _{基础} /mmHg	79.41±9.02	80.92±7.47	0.866	0.389
SpO ₂ /%	97.84±1.48	97.42±1.82	1.161	0.249
ASA分级(I/II/III)	5/20/12	7/30/16	0.156	0.876
丙泊酚诱导用量/mg	107.51±17.27	105.15±16.29	0.660	0.511

2.2 超声测量IVC参数的比较 自主呼吸时,麻醉诱导前低血压组SCI_{吸气}高于非低血压组($P < 0.001$),SD_{吸气}小于非低血压组($P < 0.001$);两组的IVC横切面参数LD_{吸气}、LD_{呼气}、SD_{呼气}、SCI_{呼气}比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 全麻诱导后低血压的ROC曲线分析 IVC预测全麻诱导后低血压时,SCI_{吸气}和SD_{吸气}的ROC曲线AUC分别为0.861、0.813,优于LD_{吸气}、LD_{呼气}、SD_{呼气}、SCI_{呼气}($P < 0.01$);SCI_{吸气}和SD_{吸气}的AUC比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SCI_{吸气}取最佳临界值2.316时,其灵敏度和特异度分别为86.49%、94.34%;SD_{吸气}取最佳临界值0.864 cm时,其灵敏度和特异度分别为72.97%、86.79%(表3,图1)。

表2 两组麻醉诱导前超声测量 IVC 横切面相关参数比较

指标	低血压组 (n=37)	非低血压组 (n=53)	t	P
LD _{吸气} /cm	2.02±0.74	2.00±0.48	0.156	0.877
SD _{吸气} /cm	0.82±0.36	1.10±0.28	4.147	<0.001
SCI _{吸气}	2.54±0.55	1.86±0.43	6.576	<0.001
LD _{呼气} /cm	2.07±0.68	2.05±0.64	0.142	0.887
SD _{呼气} /cm	1.16±0.43	1.24±0.34	0.984	0.328
SCI _{呼气}	1.87±0.53	1.71±0.51	1.441	0.153

表3 各参数预测全麻诱导后低血压的 ROC 曲线分析

参数	临界值	灵敏度/ 度/%	特异 度/%	约登 指数	AUC	95% 可信区间
SCI _{吸气}	2.316	86.49	94.34	0.808	0.861	0.772 ~ 0.925
SD _{吸气}	0.864	72.97	86.79	0.598	0.813	0.717 ~ 0.887
LD _{吸气}	1.920	56.76	62.26	0.190	0.537	0.429 ~ 0.643
LD _{呼气}	2.020	56.76	52.83	0.096	0.506	0.399 ~ 0.613
SD _{呼气}	0.800	29.73	94.34	0.241	0.564	0.455 ~ 0.668
SCI _{呼气}	1.417	83.78	37.74	0.215	0.594	0.485 ~ 0.696

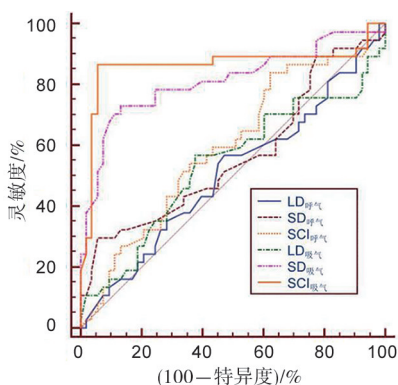


图1 各参数预测麻醉诱导后低血压的 ROC 曲线分析

3 讨论

全麻诱导后低血压仍然是麻醉医生普遍关注的问题,基于术前定义的低血压标准^[4],本研究显示全麻诱导后低血压发生率为 41%,与以往报道^[1]基本一致。老年患者因术前低容量状态和代偿反应受损低血压更为常见,寻找一种早期预测诱导期低血压的评估手段至关重要。临床上常使用纵切面下腔静脉塌陷指数(IVC-CI)来预测低血压^[5],但是获取 IVC 的纵切面存在取样线可能不在血管正中而出现测量数据偏差,其实 IVC 横切面也可以用于评估血容量^[6]。同样利用 M 超测量 IVC 横切面直径及其塌陷指数来预测丙泊酚诱导后的低血压,IVC-CI ≥ 50% 时预测的灵敏度为 66.67%,特异度为 77.27%^[7]。本研究通过二维 B 超测量下腔静脉横切面 SCI,作为 IVC 纵切面测量的补充,可为临床提供一种新的方法来预测全麻诱导后低血压的发生。

本研究发现自主呼吸患者吸气时,低血压组 SD_{吸气} 明显缩短,而 SCI_{吸气} 明显增加,低血压时下腔静脉横切面在吸气时塌陷明显。先前的研究结果^[8]表明胃肠道老年手术患者术前 SD 内径越小和 SCI 越大,中心静脉压越低,与术前禁饮禁食时间长、胃肠道准备所导致的血容量不足有关,本研究结果提示低血压组老年患者可能存在相对的血容量下降,更容易出现诱导后低血压,麻醉诱导时要加以重视。越高的 SCI_{吸气} 和越小的 SD_{吸气},全麻诱导后低血压的风险越大,这与文献阐述更高的 IVC-CI 和更小的 IVC 直径的患者易于发生全麻诱导后的低血压^[9] 结论一致。

全麻诱导后低血压的危险因素包括高龄、男性、高 ASA 分级、低术前收缩压、丙泊酚麻醉等^[10],本研究术前两组患者年龄、性别、ASA 分级、基础 MAP、丙泊酚诱导用量等方面差异无统计学意义,但是吸气时低血压组 SCI 更大,提示术前 IVC 的形变指数是全麻诱导后低血压发生的重要影响因素,老年患者低血压的原因可能是丙泊酚的扩血管作用与术前禁食导致的容量不足有关。本研究中吸气状态下,尽管 LD_{吸气} 无明显改变,但是低血压组 SD_{吸气} 明显降低,它们的比值 SCI_{吸气} 明显增大,提示下腔静脉塌陷,形变变大,临床工作中通过三维超声发现下腔静脉的形变更多依赖于 SD 和 SCI 而非 LD^[11]。吸气时胸廓内压下降,IVC 回流至右心房的血量增加,横切面上观察到 SD_{吸气} 减小,SCI_{吸气} 值增大,血管越塌陷;呼气时相反,SD 增大,SCI 比值越接近 1,横切面 IVC 呈椭圆形,形态未发生明显改变。吸气状态下 SD 和 SCI 更能反映 IVC 实际变形情况。ROC 曲线结果也表明 SCI_{吸气}、SD_{吸气} 预测麻醉诱导后低血压时,AUC 均>0.7,具有一定的准确性。当患者全麻诱导前 SCI_{吸气}>2.316 时,诱导后发生低血压的可能性增加,AUC 为 0.861,灵敏度为 86.49%,特异度为 94.34%,这与 Zhang 等^[12]研究采用术前超声纵切面测量 IVC-CI 预测全麻诱导后低血压结果相似,当临界值为 43% 时,AUC 为 0.90,灵敏度为 78.6%,特异度为 91.7%。由此可见,SCI_{吸气}、SD_{吸气} 均可预测全麻诱导后低血压的发生,两者均具有相对较高的灵敏度和特异度,在临床具有一定参考价值。

本研究的不足之处在于:首先,本研究样本量较小,而且麻醉诱导后低血压的发生率是否与患者合并高血压以及使用降压药有关,未对患者进行分层;其次,本研究只是一个初步的探讨,没有对 IVC 横、纵切面的相关性进行比较,从而得出横切面的优势。总之,全麻诱导前超声测量吸气末下腔静脉横切面

SCI_{吸气}、SD_{吸气}可用于预测老年患者全麻诱导后低血压的发生。

【参考文献】

[1] 李旭泽,赵志芳,马淑贤,等. 脉搏氧灌注指数预测老年全麻诱导期低血压的临床价值[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(36):3999-4003.

[2] OKAMURA K,NOMURA T,MIZUNO Y, et al. Pre-anesthetic ultrasonographic assessment of the internal jugular vein for prediction of hypotension during the induction of general anesthesia[J]. Journal of Anesthesia,2019,33(5):612-619.

[3] 张青,刘大为,王小亭,等. 超声观测不同部位下腔静脉内径形变指数的研究初探[J]. 中华内科杂志,2015,54(6):491-495.

[4] SALMASI V,MAHESHWARI K,YANG D, et al. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis[J]. Anesthesiology,2017,126(1):47-65.

[5] SZABO M,BOZO A,DARVAS K, et al. Role of inferior vena cava collapsibility index in the prediction of hypotension associated with general anesthesia; an observational study[J]. BMC Anesthesiology,2019,124(3):580-589.

[6] FINNERTY NM,PANCHAL AR,BOULGER C, et al. Inferior vena cava measurement with ultrasound; what is the best view and best mode [J]? Western Journal of Emergency Medicine,2017,18

(3):496-501.

[7] AU AK,STEINBERG D,THOM C, et al. Ultrasound measurement of inferior vena cava collapse predicts propofol-induced hypotension [J]. American Journal of Emergency Medicine,2016,34(6):1125-1128.

[8] 黄昌云,韩晓雨,方攀攀,等. 超声测量下腔静脉内径快速评估老年患者术前血容量的价值[J]. 临床麻醉学杂志,2018,34(12):14-17.

[9] PURUSHOTHAMAN S,RAJAN S,KUMAR L, et al. Ultrasound measurement of inferior vena cava collapsibility as a tool to predict propofol-induced hypotension [J]. Anesth Essays Res,2020,14(2):199-202.

[10] SUDFELD S,BRECHNITZ S,WAGNER JY, et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia[J]. British Journal of Anaesthesia,2017,119(1):57-64.

[11] SEO Y,LIDA N,YAMAMOTO M, et al. Estimation of central venous pressure using the ratio of short to long diameter from cross-sectional images of the inferior vena cava[J]. Journal of the American Society of Echocardiography Official Publication of the American Society of Echocardiography,2017,30(5):461-467.

[12] ZHANG J,CRITCHLEY LA. Inferior vena cava ultrasonography before general anesthesia can predict hypotension after induction[J]. Anesthesiology,2016,124(3):580-589.

(上接第266页)

而血管内皮细胞中可以检测到 NRP1 的表达,NRP1 结合 VEGFA,可促进血管生成^[10],由此研究推测,NRP1 可与 TGF-β1 相互作用,促进肿瘤的高血行转移率。最终我们可以推测得出 NRP1 可能通过一种或者多种路径与 TGF-β1 共同作用,本研究结果也证实此推测,在 SACC 组织中 NRP1 可能与 TGF-β1 共同作用,促进肿瘤血管形成,加速了肿瘤的发展。本实验在 SACC 中研究两者的关系可为指导肿瘤的预后、治疗提供相关依据。

【参考文献】

[1] MIN R,SIYI L,WENJUN Y, et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis;a preliminary study of 62 cases[J]. International journal of oral and maxillofacial surgery,2012,41(8):952-957.

[2] REMMELE W,STEGNER HE. Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen strogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe[J]. Der Pathologe,1987,8(3):138-140.

[3] LIN SD,ZHONG LP,HE J, et al. Targeting neuropilin-1 interac-

tions is a promising anti-tumor strategy[J]. 中华医学杂志(英文版),2021,134(5):508-517.

[4] 沈耀川,郑歆,余巧龙,等. Neuropilin-1 对人舌鳞状细胞癌 TCa8113 增殖、迁移能力、细胞凋亡及对化疗药物敏感性的影响[J]. 山西医科大学学报,2019,50(7):960-965.

[5] COLAK S,DIJKE PT. Targeting TGF-β signaling in cancer[J]. Trends in Cancer,2017,3(1):56.

[6] 刘想梅,徐卫国. Neuropilins 在肿瘤中的多功能作用机制[J]. 岭南现代临床外科,2020,20(4):540-544.

[7] SHAO K,XI L,ZHEN C, et al. Knockdown of NEAT1 exerts suppressive effects on diabetic retinopathy progression via inactivating TGF-β1 and VEGF signaling pathways [J]. Journal of cellular physiology,2020,235(12):9361-9369.

[8] SALEM Y,MOHAMED,HANAN LOTFY, et al. Role of VEGF, CD105, and CD31 in the prognosis of colorectal cancer cases[J]. Journal of Gastrointestinal Cancer,2019,50(1):23-34.

[9] LUO H,ZHANG Y,ZHANG Z, et al. The protection of MSCs from apoptosis in nerve regeneration by TGFβ1 through reducing inflammation and promoting VEGF-dependent angiogenesis[J]. Biomaterials,2012,33(17):4277-4287.

[10] 倪前伟. Neuropilins 在涎腺腺样囊性癌高血行转移中作用及普萘洛尔对腺样囊性癌的作用研究[D]. 西安:空军军医大学,2018.

高校大学生安全感影响因素及与社会支持的关系

余亮^{1a},文育锋^{1b},陈哲平²,王金峰³,陈筠^{1a},章秋辞^{1a},孔燕⁴

(1. 皖南医学院 a. 人文与管理学院;b. 公共卫生学院,安徽 芜湖 241002;2. 山东大学第二医院 麻醉科,山东 济南 250014;3. 铜陵市疾病预防控制中心 计免科,安徽 铜陵 244002;4. 中国科学技术大学 人文与社会科学学院,安徽 合肥 230000)

【摘要】目的:探究高校大学生安全感影响因素及与社会支持的关系。**方法:**采用抽样调查的方法,对548名高校大学生进行问卷调查,分析大学生安全感的影响因素及与社会支持的关系。**结果:**一年级大学生心理安全总分高于二、三年级大学生($P<0.05$),母亲职业为自由职业者/个体经营者安全感得分高于母亲职业为科技/金融/财务/医务人员者($P<0.05$),长期与父母分开家庭类型大学生安全感得分高于单亲家庭/再婚家庭类型($P<0.05$),城镇大学生人际安全感得分低于农村大学生($P<0.05$),无熬夜、无心理咨询现象大学生心理安全总分均高于有熬夜者、有咨询者($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,高年级大学生心理安全感得分低($P<0.05$),无熬夜、无心理咨询大学生心理安全感得分高($P<0.05$);高年级大学生人际安全感因子得分低($P<0.05$);无熬夜、无心理咨询大学生确定控制感因子得分高($P<0.05$)。大学生心理安全总分、人际安全感因子和确定控制感因子得分均与社会支持总分、主观支持、客观支持和支持利用度因子得分呈正相关($P<0.05$)。**结论:**学校和社会应该加强大学生心理健康教育。父母应对子女进行必要的关怀和心理疏导,并给予积极的支持;作为大学生,要避免多次熬夜,进行积极的自我疏导,同时提高自己的知识水平和专业技能,避免过高就业压力的产生,以获得更高安全感。

【关键词】大学生;安全感;社会支持

【中图分类号】G 444;B 844.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.019

Investigation on the factors affecting sense of security and its relationship with social support in college students

YU Liang, WEN Yufeng, CHEN Zheping, WANG Jinpeng, CHEN Yun, ZHANG Qiuci, KONG Yan

School of Humanities and Management, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China

【Abstract】Objective: To investigate the influencing factors of sense of security and its relationship with social support in college students. **Methods:** 548 college students were sampled and undergone questionnaire response for the sense of security, and the potential relationship of security sense with social support was analyzed. **Results:** Freshmen scored higher on the sense of security than those of sophomores and juniors ($P<0.05$). Students with mothers' profession being freelancer/self-employment scored higher on the sense of security than those whose mothers were scientific workers, financiers/financial staff or medical staff ($P<0.05$). The scoring on the sense of security was higher in students living separately with the parents for long period of time than in those from single-parent families or remarried families ($P<0.05$), yet lower in students from urban areas than in those from areas ($P<0.05$). Students without habit of staying-up late or history of psychological consultation had higher scores than those with habit of burning midnight oil ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that the scores on the sense of security were lower in students of higher grade ($P<0.05$), yet higher in those without recurrent stay-up or history of psychological consultation ($P<0.05$). Senior students scored lower on the factors of interpersonal security ($P<0.05$), and students without habit of staying-up later or history of psychological consultation score higher on the factors determining the sense of control ($P<0.05$). The total scores on psychological security, and factors of interpersonal security and determining the sense of control were positively correlated with the total scores on factors of social support, subjective and objective support as well as the content of support utilization in the college students ($P<0.05$). **Conclusion:** School authorities and society should provide intensive mental health education for college students, and parents should give indispensable care and psychological counseling as well as active support to their children. Additionally, college students should refrain themselves from recurrent staying-up

基金项目:安徽高校人文社会科学重点研究基地项目(SK2015A123);安徽省“三全育人”试点省建设暨高校思想政治工作能力提升项目思想政治工作创新项目(sztsh-2020-5-19)

收稿日期:2021-07-16

作者简介:余亮(1981-),男,副教授,(电话)15955398909,(电子信箱)wytwyf@163.com;

孔燕,女,教授,(电子信箱)kongyan@ustc.edu.cn,通信作者。

late, learn to practice active self-counseling, improve their knowledge and professional skills, and be unaffected by the excessive pressure from employment so as to enjoy higher sense of security.

[Key words] college student; security; social support

安全感是一种主观的感受和体验^[1],根据马斯洛的定义,是指一个人摆脱恐惧和焦虑,重获信心和自我肯定,并处于相对安全的环境,满足现在和将来需要的一种感觉^[2]。国内对安全感的相关因素进行了诸多方面的研究。高佳敏的研究发现大学生安全感处于中等以上水平,且在性别和年级上有显著差异^[3],这与孙群等的研究结果一致^[4]。社会支持早在1976年由Cassel提出,是个体在社会中获得的各种主观和客观的支持^[5],社会支持作为一个重要的心理学概念,在减轻个体压力、缓解焦虑等方面有着重要作用。罗贵明的研究显示,较好的社会支持能促进大学生的发展^[6],杨萍等的研究也显示,较高得分的社会支持有积极的影响^[7]。

大学生作为一个特殊的群体,正处于迅速走向成熟但又没有真正成熟的发育阶段,连续的校园暴力和伤害大学生的行为,引起了社会的广泛关注,而社会支持可以缓解大学生压力和焦虑,在一定程度上降低了危险发生的可能,因此安全感和社会支持的研究至关重要。已有研究结果显示,拥有良好社会支持的个体往往获得较强的心理安全感,社会支持度较低的个体则拥有较低的心理安全感^[8],本研究旨在深入探究高校大学生的心理安全感影响因素及与社会支持间的关系,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究采取分层整群抽样的方法,选取芜湖三所高校大学生进行现场问卷调查。调查共发放并回收问卷560份(回收率100%),有效问卷548份(有效率97.86%)。

1.2 研究工具

1.2.1 安全感量表(security questionnaire, SQ) 由丛中(北京大学精神卫生研究所)和安莉娟(河北师范大学教科院心理系)于2003年编制,共分为人际安全感和确定控制感两个因子,其内部一致性(α 系数)分别为0.747和0.720,全量表为0.796^[9]。

1.2.2 青少年社会支持量表 由叶悦妹、戴晓阳等于2008年编制,该量表以肖水源的社会支持理论模型作为基础。包括主观支持、客观支持和支持利用度3个维度,其大学生样本内部一致性(α 系数)分别为0.845、0.814和0.874,全量表为0.906^[9]。

1.3 质量控制 本次现场调查为无记名问卷调查,

由经过培训的调查员进行。所有被调查者分开入座,保护个人隐私,避免相互干扰。回收调查表时,调查员对完成问卷的完整性进行审核。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件包进行数据分析。计量资料采用 t 检验和 F 检验(多组间两两比较采用 q 检验);多因素分析采用多元性回归分析,相关性分析采用直线相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大学生不同特征下心理安全总分及各因子得分比较 结果显示,一年级大学生心理安全总分和人际安全感因子得分均高于二、三年级大学生($P < 0.05$),母亲职业为自由职业者/个体经营者或其他心理安全总分、人际安全感因子和确定控制感因子得分均高于母亲职业为科技/金融/财务/医务人员($P < 0.05$),长期与父母分开家庭类型大学生心理安全总分和人际安全感因子得分均高于单亲家庭/再婚家庭类型($P < 0.05$),生源地为城镇大学生人际安全感因子得分低于农村大学生($P < 0.05$),无熬夜现象大学生心理安全总分和确定控制感因子得分均高于有熬夜者($P < 0.05$),无心理咨询大学生心理安全总分和确定控制感因子得分均高于有咨询者($P < 0.05$)。见表1。

2.2 大学生心理安全总分及各因子影响因素的多元回归分析 结果显示,高年级大学生心理安全的得分低($P < 0.05$),无熬夜、无心理咨询大学生心理安全的得分高($P < 0.05$);高年级大学生人际安全感因子得分低($P < 0.05$);无熬夜、无心理咨询大学生确定控制感因子得分高($P < 0.05$)。见表2。

2.3 大学生心理安全总分及各因子与社会支持的相关性分析 结果显示,大学生心理安全总分、人际安全感因子和确定控制感因子得分均与社会支持总分、主观支持、客观支持和支持利用度因子得分存在正相关($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

近年来,高校对大学生安全感进行了各个方面的研究。在国外,有学者发现安全感低容易导致负面情绪的产生,如焦虑、抑郁等^[10],在国内,也有对安全感各个影响因素的研究^[11-14]。

表1 大学生不同特征下心理安全总分及各因子得分比较

类别	分组	心理安全总分	人际安全感	确定控制感
性别	男($n=266$)	53.52±12.80	27.14±6.61	26.38±6.59
	女($n=282$)	52.71±12.46	26.79±6.50	25.91±6.37
	t	0.754	0.622	0.840
	P	0.451	0.534	0.401
	院校	医学类($n=302$)	53.02±12.49	26.78±6.54
	非医学类($n=246$)	53.21±12.78	27.19±6.57	26.02±6.65
	t	0.173	0.720	0.392
	P	0.863	0.472	0.695
年级	一年级($n=346$)	54.31±12.19 ^a	27.69±6.20 ^a	26.63±6.43
	二年级($n=141$)	51.07±13.24 ^b	25.87±6.98 ^b	25.21±6.64
	三年级($n=61$)	50.95±12.78 ^b	25.41±6.94 ^b	25.54±6.16
	F	4.362	5.900	2.726
	P	0.013	0.003	0.066
父亲文化程度	小学及以下($n=95$)	53.18±11.25	27.02±6.26	26.16±5.50
	初中($n=208$)	52.89±11.76	26.79±6.17	26.10±6.05
	高中/中专($n=138$)	53.40±13.22	27.30±6.51	26.09±7.04
	大专及以上($n=107$)	53.07±14.57	26.80±7.57	26.26±7.35
	F	0.045	0.194	0.018
	P	0.987	0.900	0.997
母亲文化程度	小学及以下($n=184$)	53.43±11.10	27.13±5.91	26.30±5.71
	初中($n=169$)	53.74±12.60	27.40±6.59	26.34±6.44
	高中/中专($n=111$)	51.66±13.37	26.29±6.68	25.37±7.00
	大专及以上($n=84$)	53.02±14.64	26.62±7.58	26.40±7.36
	F	0.671	0.755	0.662
	P	0.570	0.520	0.576
父亲职业	公务员/教师($n=63$)	52.38±11.96	26.41±6.11	25.97±6.42
	科技/金融/财务/医务人员($n=56$)	53.02±15.85	26.55±8.19	26.46±8.05
	自由职业者/个体经营者($n=161$)	53.12±12.66	26.86±6.63	26.26±6.37
	工人/企业职工($n=130$)	52.97±11.78	27.01±5.96	25.96±6.26
	无固定职业者/打工者($n=102$)	53.25±12.36	27.26±6.73	25.98±6.06
	其他($n=36$)	54.53±12.21	28.03±5.87	26.50±6.64
	F	0.138	0.374	0.102
	P	0.983	0.867	0.992
母亲职业	公务员/教师($n=58$)	52.02±13.01 ^{ab}	26.29±6.79 ^{ab}	25.72±6.54 ^{ab}
	科技/金融/财务/医务人员($n=65$)	48.80±14.79 ^a	24.71±7.74 ^a	24.09±7.40 ^a
	自由职业者/个体经营者($n=143$)	54.99±13.18 ^{bc}	27.79±6.82 ^{bc}	27.20±6.80 ^{bc}
	工人/企业职工($n=106$)	51.98±11.03 ^{ab}	26.36±5.49 ^{ab}	25.62±5.98 ^{ab}
	无固定职业者/打工者($n=130$)	53.58±11.75 ^{ab}	27.34±6.39 ^{ab}	26.25±5.80 ^{ab}
	其他($n=46$)	55.93±11.34 ^{bc}	28.76±5.42 ^{bc}	27.17±6.34 ^{bc}
	F	2.959	3.138	2.520
	P	0.012	0.008	0.029
家庭类型	核心家庭($n=398$)	53.62±12.35 ^{ab}	27.22±6.44 ^{ab}	26.40±6.32
	单亲家庭/再婚家庭($n=48$)	48.38±13.72 ^a	24.15±7.05 ^a	24.23±6.90
	三代同堂($n=88$)	52.83±12.57 ^{ab}	27.00±6.26 ^{ab}	25.83±6.82
	长期与父母分开($n=14$)	56.29±13.85 ^{bc}	29.00±7.81 ^{bc}	27.29±6.53
	F	2.813	3.675	1.829
	P	0.039	0.012	0.141

类别	分组	心理安全总分	人际安全感	确定控制感
生源地	农村(<i>n</i> =337)	53.92±12.18	27.44±6.37	26.47±6.27
	城镇(<i>n</i> =211)	51.81±13.20	26.21±6.77	25.60±6.76
	<i>t</i>	1.912	2.142	1.557
	<i>P</i>	0.056	0.033	0.120
家庭子女数	1(<i>n</i> =285)	52.75±13.33	26.70±6.89	26.06±6.79
	2(<i>n</i> =211)	53.89±11.23	27.45±5.88	26.44±5.89
	3(<i>n</i> =52)	51.85±13.86	26.46±7.21	25.38±7.02
	<i>F</i>	0.773	0.957	0.605
	<i>P</i>	0.462	0.385	0.547
家庭年收入/万元	<3(<i>n</i> =231)	53.18±12.39	26.94±6.48	26.24±6.34
	3~6(<i>n</i> =148)	52.03±12.57	26.63±6.55	25.40±6.43
	>6(<i>n</i> =169)	53.95±12.94	27.30±6.67	26.65±6.67
	<i>F</i>	0.921	0.412	1.528
	<i>P</i>	0.399	0.662	0.218
熬夜	是(<i>n</i> =358)	52.32±12.78	26.62±6.65	25.71±6.54
	否(<i>n</i> =190)	54.57±12.19	27.62±6.32	26.96±6.28
	<i>t</i>	1.993	1.701	2.160
	<i>P</i>	0.047	0.089	0.031
阅读心理方面书籍	是(<i>n</i> =266)	53.30±12.27	27.02±6.82	26.28±6.82
	否(<i>n</i> =282)	52.91±11.98	26.91±6.30	26.01±6.14
	<i>t</i>	0.361	0.205	0.496
	<i>P</i>	0.718	0.838	0.620
心理咨询	是(<i>n</i> =242)	51.82±13.22	26.35±6.83	25.47±6.78
	否(<i>n</i> =306)	54.12±12.03	27.45±6.29	26.57±6.18
	<i>t</i>	2.130	1.951	2.173
	<i>P</i>	0.034	0.052	0.030

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 $P < 0.05$ 。

表2 大学生不同特征下心理安全总分及各因子影响因素的多元回归分析

因变量	自变量	<i>B</i>	<i>S. E.</i>	<i>Beta</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
心理安全总分	年级	-2.184	0.776	-0.119	2.816	0.005
	熬夜	2.252	1.123	0.085	2.006	0.045
	心理咨询	2.124	1.075	0.084	1.976	0.049
人际安全感因子得分	年级	-1.331	0.404	-0.140	3.298	0.001
确定控制感因子得分	心理咨询	1.129	0.555	0.087	2.035	0.042
	熬夜	1.170	0.579	0.086	2.021	0.044

表3 大学生心理安全总分及各因子与社会支持的相关性分析

	社会支持总分	主观支持得分	客观支持得分	支持利用度得分
心理安全总分	0.271*	0.271*	0.290*	0.196*
人际安全感因子得分	0.285*	0.274*	0.298*	0.220*
确定控制感因子得分	0.240*	0.250*	0.264*	0.159*

注: * $P < 0.05$ 。

一年级大学生心理安全总分和人际安全感因子得分均高于二、三年级大学生,这与孟海英和张军辉等研究结果一致^[15-17]。可能原因是进入大学的新生,刚刚脱离高考的紧张气氛,心情愉悦,得分较高;而二、三年级的大学生,临近毕业,面临着就业或者考研的压力,同时还有考级考证的压力,因此安全感得分较低。长期与父母分开家庭类型大学生心理安全总分和人际安全感因子得分均高于单亲家庭/再婚家庭类型。可能原因是长期与父母分开的大学生离开父母,在父母积极的社会支持下更早适应社会和学校生活,更好地融入了社会,增强了处理事情的能力,减少了疏离感。生源地为城镇大学生人际安全感因子得分低于农村大学生,这与张军辉的结果一致^[16],而与孙群的结果相反^[4]。可能的原因是近年来,农村进行改革,经济发展速度较快,需要更多的人才,农村学生与城镇学生相比,有着更多的就业机会,面临就业的压力小,就业期望值低。

安徽某医学院在校大学生睡眠节律分型及相关因素分析

周梦洁,陈超,狄玉婷,洪艳,邹鑫,朱丽君,金岳龙,常微微

(皖南医学院 公共卫生学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:了解安徽某医学院在校大学生睡眠节律分布特征,探讨影响睡眠节律分布的因素,为指导医学生健康睡眠提供科学依据。**方法:**2020年11月在安徽省某医学院校内采用分层整群抽样,共抽取2400名大学生进行自填式问卷调查。**结果:**医学生睡眠节律夜晚型、中间型和清晨型的比例分别为59.8%(1335/2231)、37.9%(846/2231)和2.3%(50/2231)。其中绝对夜晚型和绝对清晨型所占比例分别为24.2%(540/2231)和0.09%(2/2231)。在班级中不担任职务、家庭住址为城镇、认为学习负担重、最近半学期在班级成绩较差、经常喝奶茶、每天上网时间超过3h、高年级医学生的夜晚型比例均高于其他组($P<0.05$)。**结论:**该医学院校本科生睡眠节律以夜晚型为主。认为学习负担重、经常喝奶茶、上网时间长、高年级等特征的医学生其睡眠节律分型更倾向于夜晚型。学校应关注该类特征的学生,改善昼夜节律紊乱现象的发生。

【关键词】医学生;睡眠节律;相关因素

【中图分类号】G444;R740 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.020

Typing of the sleep rhythm and analysis on the related factors in college students from a medical school in Anhui Province

ZHOU Mengjie, CHEN Chao, DI Yuting, HONG Yan, ZOU Xin, ZHU Lijun, JIN Yuelong, CHANG Weiwei

School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To understand the property of sleep rhythm distribution in medical students from a medical school in Anhui Province, and investigate the factors affecting sleep rhythm for scientific evidence to educate the students in healthy sleep. **Methods:** By stratified random sampling, we conducted a survey on 2400 college students from a medical school in Anhui Province using self-administered questionnaire in November 2020. **Results:** The proportion of evening, intermediate circadian and morning chronotype was 59.8% (1335/2231), 37.9% (846/2231) and 2.3% (50/2231), respectively, in which absolute nocturnal and absolute early morning type accounted for 24.2% (540/2231) and 0.09% (2/2231). The percentage of evening chronotype was higher in students holding no post in class, whose home was in town, holding the view of learning burden, whose academic achievement was in lower grade in the class in the last half semester, with habit of drinking milk tea, spending more than 3h per day on the Internet, and senior medical students than those in other groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Evening chronotype is dominant in the undergraduates in a medical school, and the sleep rhythm typing of medical students with a view of heavy study load, habit of frequent milk tea drinking, long time on the Internet and students of senior grade appear more inclined to night type, for which school administration should pay more attention to the students with such property in order to prevent occurrence of circadian rhythm disorders.

【Key words】 medical students; sleep rhythm; related factors

人类的睡眠/觉醒周期约为24h,这个周期被称之为昼夜节律^[1]。昼夜节律是生物在进化过程中形成的适应地球自转的生物节律之一,表现为有机体在内部生物钟控制下产生的生物化学、生理学、行为学的约为24h的循环周期生物节律,协调人体睡

眠-觉醒、体温调节、内分泌时相等活动。睡眠节律分型主要体现个体的昼夜节律,分为清晨型、中间型和夜晚型^[2]。研究表明睡眠节律类型为夜晚型的青少年容易出现睡眠不足等睡眠问题,与中间型人群相比,其抑郁症状与夜晚型呈正相关^[3]。另一项

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(202010368003);安徽省教育厅卓越公共卫生医师人才教育培养计划(2015zjh017);安徽省质量工程项目(2020jyxm2086)

收稿日期:2021-08-16

作者简介:周梦洁(2001-),女,2018级预防医学专业本科生,(电话)18656223070,(电子信箱)lily3Zhou@163.com;

常微微,女,副教授,(电子信箱)xiaowei8601@163.com,通信作者;

金岳龙,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)jinyi0803@wnmc.edu.cn,通信作者。

来自健康人群的研究发现,睡眠类型为夜晚型的人比清晨型和中间型更容易出现严重的抑郁症状^[4]。

国内外学者针对昼夜节律进行了大量的研究。但是,目前来自中国人群的研究相对较少,特别是大学生。良好的睡眠习惯和充足的睡眠时间是青少年身心健康发展的重要保证^[5],能够保证学生精力充沛地生活和学习。随着手机的日益普及、大学生的学业压力等使大学生熬夜失眠现象越来越常见,昼夜节律紊乱现象在大学生中普遍存在^[6]。医学院校大学生是个不可忽视的群体。本研究通过横断面研究调查医学生睡眠节律分型分布特点,为预防大学生睡眠节律紊乱提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究于2020年11月选取安徽皖南地区某医学院校的大一至大三年级在校学生作为研究对象,采用分层整群抽样方法,以班级为单位,进行现场问卷调查。共发放问卷2400份,回收问卷2318份(回收率96.58%),剔除不合格问卷87份,最终有效问卷2231份(有效率96.25%)。

1.2 方法 本研究采用自填式问卷,采用自行设计的《大学生睡眠情况与心理健康的相关性研究》问卷,由经过统一培训的调查员对该校医学生进行匿名问卷调查,受试对象均为自愿参与。调查内容包括①一般信息:性别、年龄、年级、家庭住址等一般资料;②行为生活方式:包括吸烟、饮酒、喝咖啡(主观回答是否喝咖啡)以及平时上网时间;其中吸烟和饮酒的定义:“最近1个月内,你真正抽过烟(并非尝试吸烟)/喝过酒(并非尝试喝酒)吗”,回答“是”分别表示吸烟和饮酒^[7];③学习相关因素:是否班干部、被调查学生根据自己实际情况客观自我报告“最近半学期在班级的学习成绩?”和“您认为目前的学习负担?”等基本问题;④睡眠昼夜节律:采用清晨型-夜晚型量表(morningness-eveningness questionnaire 19, MEQ-19)来评定医学生睡眠节律分型。该量表具有良好的信度和效度,Cronbach α 系数为0.701~0.738^[8]。该自评式量表含19个条目,总分16~86分。中文版的MEQ量表划分界点为:绝对夜晚型(16~42分)、轻度夜晚型(43~49分)、中间型(50~62分)、轻度清晨型(63~69分)和绝对清晨型(70~86分);进一步将绝对夜晚型与轻度夜晚型合并,绝对清晨型与轻度清晨型合并,根据总分划分为夜晚型(16~49分)、中间型(50~62分)和清晨型(63~86分)。

1.3 统计学处理 使用SPSS 26.0软件进行统计

分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用频数和百分比表示。采用 χ^2 检验探讨睡眠昼夜节律分型与一般人口学特征、学习相关因素和行为生活方式之间的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 2231名研究对象包括男生1004名,女生1227名;年龄16~23(19.09 \pm 1.13)岁;大一至大三年级人数分别为950、833、448名;来自农村、城镇的学生数分别为1142、1089名。2231名医学生中,睡眠节律倾向于夜晚型1335名(59.8%),倾向于中间型846名(37.9%),倾向于清晨型50名(2.3%)。其中绝对夜晚型有540名(24.2%),绝对清晨型仅有2名。

2.2 一般人口学特征与医学生睡眠昼夜节律分布特点 男生和女生、是否为独生子女其睡眠昼夜节律分布均倾向于夜晚型,其次是中间型,不同组别之间的分布差异无统计学意义($P>0.05$);677名家庭居住地为城镇的医学生自我报告中其睡眠类型为夜晚型(62.2%),高于居住地为农村的医学生,且两组在分布类型上差异有统计学意义($P<0.05$);大二、大三的学生睡眠昼夜节律分布较大一更倾向于夜晚型(分别为66.5%和67.4%),且不同年级的分布类型差异有统计学意义($P<0.001$),见表1。

表1 医学生睡眠昼夜节律分型状况[n(%)]

变量	n	夜晚型 (n=1135)	中间型 (n=846)	清晨型 (n=50)	χ^2	P
性别						
男	1004	582(58.0)	395(39.3)	27(2.7)	3.677	0.195
女	1227	753(61.4)	451(36.8)	23(1.9)		
独生子女						
是	813	512(63.0)	286(35.2)	15(1.8)	5.536	0.063
否	1418	823(58.0)	560(39.5)	35(2.5)		
家庭住址						
城镇	1089	677(62.2)	382(35.1)	30(2.8)	8.964	0.011
农村	1142	658(57.6)	464(40.6)	20(1.8)		
年级分布						
大一	950	479(50.4)	448(47.2)	23(2.4)	62.366	<0.001
大二	833	554(66.5)	260(31.2)	19(2.3)		
大三	448	302(67.4)	138(30.8)	8(1.8)		

2.3 学习相关因素与医学生睡眠昼夜节律分布特点 未担任过班级职务的学生相较于担任过(含现任班级职务)的学生,其昼夜节律更倾向夜晚型,两组分布类型差异有统计学意义($P<0.001$);在班级学习总体成绩较差的相比于中等、较好的医学生睡眠节律类型更倾向于夜晚型,且不同组别间分布类型差异有统计学意义($P<0.001$);认为目前学习负

担重的医学生夜晚型比例高于其他学生,在睡眠节律类型分布上差异有统计学意义($P<0.001$),见表2。

表2 学习相关因素下的医学生睡眠分型状况[$n(\%)$]

变量	<i>n</i>	夜晚型 (<i>n</i> =1 135)	中间型 (<i>n</i> =846)	清晨型 (<i>n</i> =50)	χ^2	<i>P</i>
班级职务						
担任	1 610	917(57.0)	658(40.9)	35(2.2)	21.414	<0.001
未担任	621	418(67.3)	188(30.3)	15(2.4)		
学习成绩						
较好	817	443(54.2)	353(43.2)	21(2.6)	32.303	<0.001
中等	1 119	677(60.5)	419(37.4)	3(2.1)		
较差	295	215(72.9)	74(25.1)	6(2.0)		
学习负担						
轻	159	87(54.7)	66(41.5)	6(3.8)	29.797	<0.001
中	1 050	576(54.9)	452(43.0)	22(2.1)		
重	1 022	672(65.8)	328(32.1)	22(2.2)		

2.4 生活习惯相关因素与医学生睡眠昼夜节律分布特点 是否吸烟、饮酒及喝咖啡的医学生睡眠昼夜节律分型中均倾向夜晚型,其次为中间型,且不同组别间分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。经常喝奶茶的医学生夜晚型比例高于不喝、很少喝奶茶的医学生,3组在睡眠昼夜节律分型上差异有统计学意义($P<0.001$)。每日上网时间超过3h的医学生,其夜晚型比例高于上网时间为1.5~3.0h的医学生,分布类型差异有统计学意义($P<0.001$),见表3。

表3 不同生活习惯下的医学生睡眠分型状况[$n(\%)$]

变量	<i>n</i>	夜晚型 (<i>n</i> =1 135)	中间型 (<i>n</i> =846)	清晨型 (<i>n</i> =50)	χ^2	<i>P</i>
吸烟						
是	134	83(61.9)	49(36.6)	2(1.5)	0.575	0.767
否	2 097	1 252(59.7)	797(38.0)	48(2.3)		
饮酒						
是	912	556(61.0)	334(36.6)	22(2.4)	1.213	0.545
否	1 319	779(59.1)	512(38.8)	28(2.1)		
喝咖啡						
是	1 386	848(61.2)	506(36.5)	32(2.3)	3.105	0.212
否	845	487(57.6)	340(40.2)	18(2.1)		
喝奶茶						
不喝	199	105(52.8)	83(41.7)	11(5.5)	37.336	<0.001
很少喝	1 249	701(56.1)	520(41.6)	28(2.2)		
经常喝	783	529(67.6)	243(31.0)	11(1.4)		
上网时间/h						
<1.5	91	49(53.8)	38(41.8)	4(4.4)	23.524	<0.001
1.5~	291	139(47.8)	143(49.1)	9(3.1)		
>3.0	1 849	1 147(62.0)	665(36.0)	37(2.0)		

3 讨论

睡眠节律影响着地球上的所有生物^[9]。近年

来,昼夜节律与睡眠之间的联系是许多研究者关注的热点。目前针对中国人群的昼夜节律的研究相对较少,尤其是医学生群体。本研究采用横断面调查,初次探讨分析医学生的睡眠节律分型及其影响因素,以期对医学生的健康睡眠提供有效的帮助。

本研究结果显示,该医学院校的大学生睡眠节律类型主要为夜晚型,占59.8%(其中绝对夜晚型占24.2%),其次是中间型(37.9%),清晨型的学生最少。有研究表明,医学生的睡眠障碍率高于非医学生^[10]。昼夜节律倾向于夜晚型是人体身心疾病和健康问题的独立危险因素,而清晨型是一个保护性的因素^[11]。因此,应关注医学生的睡眠节律分型情况,鼓励早睡早起,减少熬夜,更有利于身心健康。

为了更好地探讨影响睡眠昼夜节律分型的主要因素,本研究分析了性别、是否为独生子女等因素。研究结果显示,性别、是否为独生子女、是否吸烟、是否喝酒和是否喝咖啡,昼夜节律分型差异均无统计学意义。但不同家庭住址的医学生睡眠类型分布有差异,来自城镇的医学生更倾向于夜晚型。考虑可能因城乡建设不同造成生活作息、夜晚休闲娱乐等方面造成差异。大二、大三的学生睡眠昼夜节律分布较大一更倾向于夜晚型,分别为66.5%、67.4%,可能是由于高年级学生的学业更为繁重,接触更多的专业课程,对未来有更清晰的规划。

另外学习负担较重的学生更倾向于夜晚型(占65.8%)。这类学生往往由于熬夜学习或者压力造成睡眠问题。应关注该类学生的心理健康问题。经常喝奶茶的学生更偏向夜晚型。研究表明,31.1%的青少年表示喝奶茶后心跳会加速,71.0%出现夜不能寐现象^[12]。市面上大多数奶茶不仅糖分超标,也含有一定的咖啡因成分,可造成入睡困难。且有调查显示奶茶中的咖啡因含量远高于咖啡。每日上网时间超过3h的学生有1 849例,所占比例为82.9%。亦有研究显示,医学生的手机依赖情况比较严重^[13]。考虑医学生学习压力较大,导致对现实世界产生厌恶,从而依赖网络世界。长时间沉迷上网可影响睡眠质量,对学习、生活均有影响。

良好的睡眠对医学生十分重要。医学生背负救死扶伤的重任,学习课程较重,日常应注意劳逸结合。本研究发现医学生的睡眠分型以夜晚型为主,认为学习负担重、经常喝奶茶、上网时间长、高年级等医学生睡眠节律分型更倾向于夜晚型。学校及家庭应多关注该类特征的学生,同时给予相应干预措施,改善睡眠情况,促进医学生的身心健康发展。

【参考文献】

[1] 崔哲,郝洛西,林怡. 昼夜节律生理机制最新国际研究动态[J]. 照明工程学报,2014,25(3):4-12.

[2] 邓丽影,付晓,谢亮. 睡眠-觉醒模式自评问卷 MEQ 量表介绍[J]. 临床荟萃,2016,31(12):1381-1383.

[3] ÜZER A, YÜCENS B. Chronotype and depressive symptoms in healthy subjects; the mediating role of hopelessness and subjective sleep quality[J]. Chronobiol Int,2020,37(8):1173-1180.

[4] LI T, XIE Y, TAO S, et al. Chronotype, sleep, and depressive symptoms among chinese college students; a cross-sectional study[J]. Front Neurol,2020,11:592825.

[5] TAROKH L, SALETIN JM, CARSKADON MA. Sleep in adolescence: Physiology, cognition and mental health [J]. Neurosci Biobehav Rev,2016,70:182-188.

[6] 王艳,王文雅. 智能手机对大学生学业影响探讨[J]. 教育现代化,2019(80):334-335.

[7] KONG G, SMITH AE, MCMAHON TJ, et al. Pubertal status, sensation-seeking, impulsivity, and substance use in high school-aged boys and girls [J]. J Addict Med,2013,7(2):116-121.

[8] 张斌,郝彦利,荣润国. 清晨型与夜晚型评定量表的信度与效度[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2006,15(9):856-858.

[9] 付聪,于欢,陈云飞. 昼夜节律系统与成人昼夜节律睡眠觉醒障碍[J]. 生理科学进展,2019,50(1):35-40.

[10] 郑新源,岑东芝. 中国在校医学生与非医学生睡眠障碍率的 Meta 分析[J]. 中国校医,2021,35(1):5-7,70.

[11] TAYLOR BJ, HASLER BP. Chronotype and mental health: recent advances [J]. Curr Psychiatry Rep,2018,20(8):59.

[12] 郑罡. 奶茶成瘾对青少年的身心影响及对策分析[J]. 茶叶通讯,2021,48(2):348-352,373.

[13] 郑悦敏,那鑫,潘玥颖,等. 486 名医学生睡眠质量和手机使用情况及对反应时的影响[J]. 锦州医科大学学报,2020,41(4):90-93.

(上接第 274 页)

多元线性回归分析显示,无熬夜、无心理咨询大学生心理安全、确定控制感因子得分高。熬夜、负性的心理因素会对大学生产生诸多不稳定的因素如焦虑,导致负性情绪的产生,其安全感就越低。大学生心理安全总分、人际安全感因子和确定控制感因子得分均与社会支持总分、主观支持、客观支持和支持利用度因子得分呈正相关,这与高佳敏的结论一致^[3]。良好的社会支持,易产生积极的情绪,使得心理安全感较强。

因此,学校和社会应该加强对大学生的关怀,进行必要的心理健康教育;家庭方面,父母应进行必要的关怀和心理疏导,并给予积极的支持,在一定阶段让孩子更早地融入社会。作为大学生自己,应避免多次熬夜,进行自我疏导,处理好与同学和老师的关系,更早独立生活,获得积极的社会支持,同时努力学习,提高自己的知识水平和专业技能,避免过高就业压力的产生。

【参考文献】

[1] 张瑶. 大学生安全感综述[J]. 才智,2011(3):205.

[2] MASLOW AH, HIRSH E, STEIN M, et al. A clinically derived test for measuring psychological security-insecurity[J]. Journal of General Psychology,1945,33:21-41.

[3] 高佳敏. 大学生安全感现状及其与社会支持的关系研究[J]. 考试周刊,2018(30):9,11.

[4] 孙群,姚本先. 大学生安全感、人际信任及其关系研究[J]. 卫生软科学杂志,2009,6(2):290-293.

[5] FRANCIS T. CULLEN. Social support as an organizing concept for criminology: presidential address to the academy of criminal justice sciences[J]. Justice Quarterly,1994,11(4):527-559.

[6] 罗贵明. 大学生社会支持、自尊与孤独感的中介模型研究[J]. 宜春学院学报,2018,40(1):113-116,121.

[7] 杨萍,沈雪松,唐梅. 社会支持与青少年自我同一性的关系研究——以昭通学院为例[J]. 昭通学院学报,2015,37(5):116-119.

[8] 李佳. 大学生安全感与自我接纳、社会支持的关系研究[J]. 山西大同大学学报(自然科学版),2013,29(6):66-70.

[9] 戴晓阳. 常用心理评估量表手册[D]. 北京:人民军医出版社,2014:94-96,174-176.

[10] MILBERG A, FRIEDRICHSEN M, JAKOBSSON M, et al. Patients' sense of security during palliative care—what are the influencing factors[J]? Journal of Pain and Symptom Management,2014,48(1):45-55.

[11] 刘少锋. 贫困大学生专业心理求助态度与安全感研究[J]. 牡丹江师范学院学报(哲学社会科学版),2017(4):132-135.

[12] 李佳洁. 安全感心理机制述评[J]. 教育观察,2017,6(24):14-15.

[13] 彭文涛. 包头市大学生安全感现状分析[J]. 阴山学刊,2015,28(3):109-111.

[14] 沈智豪,刘倩华,余俊毅,等. 大学生安全感与家庭环境因素的关系[J]. 中国健康心理学杂志,2014,22(1):127-130.

[15] 孟海英,王艳芝,冯超. 大学生心理安全感相关因素分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007(39):7880-7883.

[16] 张军辉,汪海彬. 大学生心理安全感及影响因素的调查分析[J]. 安徽广播电视大学学报,2011(3):63-66.

[17] 吴志雄,施一峰. 工科院校艺术类学生自我接纳与安全感探讨[J]. 新西部(理论版),2015(14):56,28.

胃癌根治术后辅助治疗患者创伤后成长调查及影响因素分析

沈梅¹, 卞伟峰², 吴华庆¹, 蒋宗惠¹

(滁州市第一人民医院 1. 肿瘤科; 2. 护理部, 安徽 滁州 239001)

【摘要】目的:了解胃癌根治术后辅助治疗患者创伤后成长情况及其影响因素。**方法:**选取滁州市第一人民医院2018年10月~2020年9月收治的胃癌根治术后辅助治疗患者118例,采用中文版创伤后成长评定量表对术后1、3、6个月的创伤后成长情况进行调查,分析其影响因素。**结果:**患者各时刻个人力量、人生感悟、自我转变、新的可能性、与他人关系维度创伤后成长评分和总分的差异均有统计学意义($P<0.05$),术后3、6个月上述评分均高于术后1个月($P<0.05$),术后6个月上述评分均高于术后3个月($P<0.05$);年龄 >60 岁、家庭月收入 $<3\,000$ 元、家庭不和睦、无医保、无社会支持、临床分期 $>II$ a期、术后复发/转移、低/未分化的患者术后各时刻创伤后成长总分均低于年龄 ≤ 60 岁、家庭月收入 $\geq 3\,000$ 元、家庭和睦、有医保、有社会支持、临床分期I~IIa期、术后无复发/转移、中/高分化的患者($P<0.05$),住院时间 >15 d、一级护理、开放手术患者术后1个月创伤后成长总分均低于住院时间 ≤ 15 d、二级护理、微创手术患者($P<0.05$);逐步回归分析结果显示,术后复发/转移、低分化、临床分期 $>II$ a期、年龄 >60 岁、家庭不和睦、无医保是胃癌患者术后6个月创伤后成长评分的危险因素($P<0.05$)。**结论:**胃癌患者根治术后辅助治疗期间创伤后成长水平不断提升,且受多种因素影响,应采取针对性干预措施提升胃癌患者创伤后成长水平。

【关键词】胃癌根治术;辅助治疗;创伤后成长;影响因素

【中图分类号】R 735.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.021

Analysis on the factors affecting posttraumatic growth of patients with adjuvant therapy after radical gastrectomy for gastric cancer

SHEN Mei, BIAN Weifeng, WU Huaqing, JIANG Zonghui

Department of Oncology, Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou 239001, China

【Abstract】Objective: To understand the factors affecting posttraumatic growth of patients with gastric cancer during adjuvant therapy after radical gastrectomy. **Methods:** One hundred and eighteen patients undergoing adjuvant therapy following radical gastrectomy were included from October 2018 to September 2020. Posttraumatic growth assessment scale (Chinese version) was used to investigate the posttraumatic growth of the patients in month 1, 3 and 6 months after surgery, and the factors affecting posttraumatic growth were analyzed. **Results:** The difference was significantly concerning posttraumatic growth scores and total scores of personal strength, life perception, self-transformation, new possibility and relationship with others ($P<0.05$). The scoring on the components aforementioned was higher at month 3 and 6 than at month 1, and higher at month 6 than at month 3 after operation (all $P<0.05$). The scores of posttraumatic growth in individual time phase were lower in patients aged >60 years, with monthly family income <3000 RMB yuan, discord family, without medical insurance and social support, with clinical staging $>II$ a, postoperative recurrence / metastasis and low/undifferentiated neoplasm than those aged ≤ 60 years, with monthly family ≥ 3000 RMB yuan, family harmony, with medical insurance and social support, clinical staging at I-IIa, without recurrence/metastasis following operation, with moderate/high differentiation (all $P<0.05$). The total scoring on posttraumatic growth in one month after surgery was lower in patients with hospital stay >15 days, received first class nursing and treated by open surgery than those with hospital stay ≤ 15 days, received secondary class care and treated by minimally invasive surgery (all $P<0.05$). Stepwise regression analysis showed that postoperative recurrence/metastasis, low differentiation, clinical staging $>II$ a, age >60 years, family disharmony and absence of medical insurance were the risk factors for the posttraumatic growth scores in patients with gastric cancer at month 6 after surgery ($P<0.05$). **Conclusion:** The level of posttraumatic growth is constantly improving in patients of gastric cancer during adjuvant therapy after radical operation, yet affected by many factors. Our findings suggest that targeted intervention measures should be taken to improve the level of posttraumatic growth in such patients.

【Key words】 radical gastrectomy; adjuvant therapy; posttraumatic growth; influencing factor

基金项目:滁州市科技计划项目(2019ZN007)

收稿日期:2021-09-06

作者简介:沈梅(1975-),女,主管护师,(电话)13739207650,(电子信箱)3074504046@qq.com;

卞伟峰,女,副主任护师,(电子信箱)2793827713@qq.com,通信作者。

胃癌是一种常见的消化道肿瘤,且近年来发病年龄趋向年轻化^[1]。胃癌多采用外科手术及术后辅助治疗方案,但胃癌根治术会带给患者较大的生理损伤及心理压力,严重影响患者的生存质量^[2]。癌症患者在与癌症抗争的过程中,会对生命、亲情、健康等的感悟发生改变,即为积极心理学中的创伤后成长,有研究显示^[3-4],创伤后成长可能会带来额外的积极影响,有助于提高患者对自我和疾病的认知度,从而改善患者的生活质量。本研究以创伤后成长为出发点,了解胃癌患者术后创伤后成长情况并分析其影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取滁州市第一人民医院 2018 年 10 月~2020 年 9 月收治的胃癌根治术后辅助治疗患者 118 例,纳入标准:①均符合胃癌诊断标准^[5],行胃癌根治术及术后辅助治疗;②年龄≥18 岁;③患者均知情同意。排除标准:①既往有抗肿瘤治疗史;②合并严重的肝、肺、肾、骨髓、甲状腺等功能障碍及严重影响生存质量的疾病;③半年内遭受丧偶、

离婚等重大生活事件;④伴有精神疾病或认知障碍。

1.2 调查问卷 包括一般人口学特征及创伤后成长评定量表。修订后的创伤后成长评定量表^[6]共包含 20 个条目,包括:与他人关系(3 个条目)、新可能性(4 个条目)、个人力量(3 个条目)、人生感悟(6 个条目)和自我转变(4 个条目),总分 0~100 分。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 *t* 检验;多组间比较采用随机区组设计方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用逐步回归分析法分析胃癌根治术后 6 个月患者创伤后成长的影响因素。 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 术后不同时间患者创伤后成长各维度评分和总分对比 118 例患者有 2 例于术后 6 个月内复发死亡,剔除本研究。患者术后 3、6 个月创伤后成长总分及维度评分均高于术后 1 个月($P<0.05$),且术后 6 个月创伤后成长总分及维度评分均高于术后 3 个月($P<0.05$),见表 1。

表 1 术后不同时间患者创伤后成长各维度评分和总分对比($n=116, \bar{x} \pm s$,分)

时间	与他人关系	新可能性	个人力量	人生感悟	自我转变	总分
术后 1 个月	9.17±1.83	12.28±2.44	9.28±1.85	18.05±3.60	12.72±2.54	61.50±12.29
术后 3 个月	10.95±2.18 ^a	14.44±2.88 ^a	10.83±2.16 ^a	21.39±4.27 ^a	14.39±2.87 ^a	72.00±13.38 ^a
术后 6 个月	13.28±2.65 ^{ab}	17.67±3.52 ^{ab}	13.34±2.66 ^{ab}	24.52±4.90 ^{ab}	17.23±3.44 ^{ab}	86.04±10.20 ^{ab}
<i>F</i>	97.962	95.483	96.339	65.278	68.142	121.527
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与术后 1 个月比, $aP<0.05$;与术后 3 个月比, $bP<0.05$ 。

2.2 不同一般资料患者术后各时刻创伤后成长总分对比 不同性别、文化程度、职业患者术后各时刻创伤后成长总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),年龄>60 岁、家庭月收入<3 000 元、家庭不和睦、无医保、无社会支持患者术后各时刻创伤后成长总分均低于年龄≤60 岁、家庭月收入≥3 000 元、家庭和睦、有医保、有社会支持患者($P<0.05$),见表 2;住院时间>15 d、一级护理、开放手术患者术后 1 个月的创伤后成长总分均低于住院时间≤15 d、二级护理、微创手术患者($P<0.05$),临床分期>II a 期、术后复发/转移、低/未分化患者术后各时刻的创伤后成长总分均低于临床分期 I~II a 期、术后无复发/转移、中/高分化患者($P<0.05$),术后辅助化疗患者术后各时刻的创伤后成长总分与术后同步放

化疗患者比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 术后 6 个月患者创伤后成长的影响因素 以患者术后 6 个月创伤后成长评分为因变量,将性别(男=0、女=1)、年龄(>60 岁=0,≤60 岁=1)、家庭和睦(否=0,是=1)、医保(无=0,有=1)、家庭月收入(<3 000 元=0,≥3 000 元=1)、临床分期(>II a 期=0, I~II a 期=1)、分化程度(低/未分化=0,中/高分化=1)、术后复发/转移(是=0,否=1)、社会支持(无=0,有=1)作为自变量进行逐步回归分析。结果显示,术后复发/转移、分化程度属于低分化、临床分期>II a 期、年龄>60 岁、家庭不和睦、无医保是胃癌患者术后 6 个月创伤后成长评分的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表2 不同人口学特征患者术后各时刻创伤后成长总分对比($\bar{x}\pm s$,分)

项目	n	创伤后成长总分		
		术后1个月	术后3个月	术后6个月
性别				
男	66	62.83±12.22	73.75±13.75	84.04±13.56
女	50	59.74±11.34	69.69±12.37	88.68±14.84
t		1.391	1.644	1.752
P		0.167	0.103	0.082
年龄/岁				
>60	37	54.75±8.26	64.03±10.01	77.26±13.14
≤60	79	64.66±10.05	75.73±12.19	90.15±9.26
t		5.225	5.087	6.082
P		<0.001	<0.001	<0.001
文化程度				
初中及以下	68	61.92±10.93	72.01±11.82	86.21±12.73
高中或中专	18	59.03±11.02	72.21±11.23	85.48±14.39
大专及以上	30	62.03±11.92	71.85±11.34	85.99±13.67
F		0.519	0.005	0.022
P		0.597	0.995	0.978
职业				
农民	51	60.94±10.76	72.93±11.44	86.06±12.46
工人	27	62.05±10.66	71.88±11.34	86.11±14.38
企事业单位人员	21	60.66±10.88	79.89±11.62	85.97±13.75
其他	17	63.34±10.31	72.01±11.77	85.96±14.27
F		0.281	2.450	0.001
P		0.839	0.067	1.000
家庭月收入/元				
<3 000	50	54.65±10.34	68.77±10.73	80.75±11.74
≥3 000	66	66.69±11.26	74.45±10.64	94.39±12.67
t		5.926	2.837	5.925
P		<0.001	0.005	<0.001
家庭和睦				
是	71	69.82±11.08	78.38±10.35	91.85±12.74
否	45	48.37±9.15	61.93±10.26	76.87±10.94
t		10.848	8.369	6.510
P		<0.001	<0.001	<0.001
医保				
有	91	69.61±10.55	76.07±12.08	90.05±12.10
无	25	31.98±6.33	57.19±11.22	71.44±11.96
t		16.981	7.024	6.828
P		<0.001	<0.001	<0.001
社会支持				
有	46	73.84±10.83	82.78±10.75	91.75±12.70
无	70	53.39±10.06	64.92±10.08	82.29±12.01
t		10.389	9.092	4.056
P		<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同临床指标患者术后各时刻创伤后成长总分对比($\bar{x}\pm s$,分)

项目	n	创伤后成长总分		
		术后1个月	术后3个月	术后6个月
住院时间/d				
>15	82	58.17±9.05	71.02±12.39	85.13±13.04
≤15	34	69.53±10.23	74.36±12.58	88.23±14.11
t		5.920	1.316	1.138
P		<0.001	0.191	0.258
护理等级				
一级护理	98	59.89±9.27	71.62±10.89	85.67±12.46
二级护理	18	70.27±10.36	74.07±11.25	88.05±13.64
t		4.288	0.873	0.734
P		<0.001	0.385	0.464
手术方式				
开放	85	58.66±7.93	71.83±11.44	85.03±12.37
微创	31	69.28±10.83	72.47±11.08	88.81±14.46
t		5.761	0.269	1.391
P		<0.001	0.789	0.167
临床分期				
I ~ II a 期	24	66.83±10.02	79.93±10.73	96.04±11.75
> II a 期	92	60.11±9.84	69.93±10.27	83.43±9.82
t		2.968	4.209	5.373
P		0.004	<0.001	<0.001
术后复发/转移				
是	25	55.67±10.35	64.83±11.38	77.94±8.72
否	91	63.10±10.83	73.97±11.63	88.27±11.34
t		3.066	3.496	4.220
P		0.003	0.001	<0.001
分化程度				
低/未分化	41	56.95±10.84	61.93±10.66	74.93±10.01
中/高分化	75	63.99±10.76	77.50±10.84	92.11±10.28
t		3.360	7.438	8.684
P		0.001	<0.001	<0.001
术后辅助治疗方式				
化疗	55	62.93±10.92	69.83±11.99	86.93±12.93
同步放化疗	61	60.21±10.88	73.96±11.27	85.24±12.82
t		1.342	1.912	0.706
P		0.182	0.058	0.482

表4 患者术后6个月创伤后成长的逐步回归分析

变量	B	S. E.	Beta	t	P	95% CI
术后复发/转移	6.485	1.830	0.264	3.543	0.001	2.857 ~ 10.113
分化程度	5.764	1.514	0.273	3.806	0.000	2.763 ~ 8.766
临床分期	6.131	1.710	0.246	3.585	0.001	2.741 ~ 9.521
年龄	4.096	1.535	0.189	2.669	0.009	1.055 ~ 7.138
家庭和睦	3.582	1.391	0.173	2.576	0.011	0.826 ~ 6.338
医保	3.391	1.695	0.138	2.001	0.048	0.032 ~ 6.750
Constant	68.543	1.994		34.375	0.000	

3 讨论

胃癌的主要治疗方案是采用胃癌根治术联合化疗,该方案虽可提高胃癌患者救治成功率,但胃癌根治术作为一种严重的创伤应激事件,会导致患者出现情感波动^[7]。胃癌患者在抗癌过程中虽有担心预后、恐惧病情复发及死亡等负性情绪,但同时也体验了生命中的积极变化^[8]。因此,关注胃癌根治术患者的心理障碍,并对影响患者认知行为的影响因素进行干预具有重要意义。

本研究中胃癌患者术后3、6个月个人力量、人生感悟、自我转变、新的可能性、与他人关系维度等创伤后成长评分和总分均高于术后1个月,表明胃癌根治术后辅助治疗期间创伤后成长水平不断提升。创伤后成长是指个体在与创伤性事件进行抗争的过程中所感知到的积极心理改变,使患者对自身人生观、价值观的提升,研究显示^[9],随着术后时间的延长,患者通过药物治疗、功能康复训练等方式,生理功能逐渐恢复,患者术后不良体验逐渐减低,疾病感知的负性程度逐渐下降,从而导致胃癌患者根治术后辅助治疗期间创伤后成长评分不断提高。因此,医护人员应持续关注胃癌根治术后患者的疾病感知状况,加强胃癌根治术后的延续性护理。

逐步回归分析显示,年龄>60岁、临床分期>Ⅱa期、术后复发/转移、未/低分化、家庭不睦、无医保是胃癌患者术后6个月创伤后成长评分的危险因素。创伤后成长是个体遭遇创伤性事件后尝试重新建立对其生存有益的认知导向,老年患者身体与心理承受能力均减弱,术后恢复相对缓慢,导致其容易产生消极应对情绪,对未来生活失去信心,不利于创伤后成长;另有报道显示^[9-11],家庭和睦、有医保、有社会支持、家庭月收入高有助于减轻患者的经济压力及心理压力,帮助患者术后重建自理能力,有利于增强癌症患者对抗疾病的信心,从而有助于创伤后成长的发生;Ⅰ~Ⅱa期、中高分化、术后无复发/转移表明患者病情较轻,有助于减轻患者身心负担;病情较轻的患者也能在一定程度上降低救治难度,节省治疗费用及住院时间,减轻患者经济负担,进而有效提高患者创伤后成长评分。因此医护人员在为胃癌根治术后患者提供延续性护理的同时,应根据胃癌患者不同阶段采取针对性的疾病信息支持,引导胃癌患者加强对病情及治疗过程的认知度,减少该疾病

对患者日常生活的消极影响,促进患者创伤后成长,提高患者生存质量。

综上所述,胃癌患者根治术后辅助治疗期间个人力量、人生感悟、自我转变、新的可能性、与他人关系维度等创伤后成长水平不断提升,而年龄>60岁、临床分期>Ⅱa期、术后复发/转移、未/低分化、家庭不睦、无医保是胃癌患者术后6个月创伤后成长评分的危险因素,建议在护理干预期间对该类人群加强关注以提升患者创伤后成长水平。

【参考文献】

- [1] FU M, GU J, JIANG P, *et al.* Exosomes in gastric cancer: roles, mechanisms, and applications[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):41.
- [2] OUE N, SENTANI K, SAKAMOTO N, *et al.* Molecular carcinogenesis of gastric cancer: lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(7):771-778.
- [3] LEVY K, GRANT PC, DEPNER RM, *et al.* End-of-Life dreams and visions and posttraumatic growth: a comparison study[J]. *J Palliat Med*, 2020, 23(3):319-324.
- [4] RIDER MK, NICHOLAS D, KRUCZEK T, *et al.* Posttraumatic growth following cancer: the influence of emotional intelligence, management of intrusive rumination, and goal disengagement as mediated by deliberate rumination[J]. *J Psychosoc Oncol*, 2019, 37(4):456-477.
- [5] 詹文华. 胃癌外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:64-69.
- [6] 汪际, 陈瑶, 王艳波, 等. 创伤后成长评定量表的修订及信效度分析[J]. *护理学杂志*, 2011, 26(14):26-28.
- [7] SHAN C, ZHANG Y, HAO X, *et al.* Biogenesis, functions and clinical significance of circRNAs in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):136.
- [8] BIAGIONI A, SKALAMERA I, PERI S, *et al.* Update on gastric cancer treatments and gene therapies[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(3):537-548.
- [9] ÜZAR-ÖZCETIN YS, HICDURMAZI D. Effects of an empowerment program on resilience and posttraumatic growth levels of cancer survivors: a randomized controlled feasibility trial[J]. *Cancer Nurs*, 2019, 42(6):1-13.
- [10] DAGAN Y, YAGER J. Posttraumatic growth in complex ptsd[J]. *Psychiatry*, 2019, 82(4):329-344.
- [11] YEUNG NC, CHOW TS. Coping with my own way: mediating roles of emotional expression and social support seeking in the associations between individual differences and posttraumatic growth[J]. *Health Psychol Open*, 2019, 6(1):1-8.

全程导师制在专科护理实习生带教中的应用

王和平,方芳,胡新宇,熊玫,文学芳,陈锡珊,刘秀红,查宝娣

(皖南医学院第二附属医院 护理部,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨在护理专科护生临床实习带教中应用全程导师制的效果。**方法:**选取2018年3月~2019年9月入院的215名临床专科护理实习生,根据不同带教方式分为对照组98名,实行常规带教方法;观察组117名,采用全程导师制。比较两组学生实习结束时的评判性思维量表评分、理论与操作考试成绩、带教前后全程导师的核心能力。**结果:**观察组实习生评判性思维量表总分及寻找真理、开放思想、系统化能力、认知成熟度这4个维度得分均高于对照组($P<0.05$);观察组实习生的理论及操作考试成绩均高于对照组($P<0.05$);观察组全程导师制实施后全程导师的核心能力在批判性思维和科研能力、临床护理、领导能力、人际关系及总分上均高于实施前($P<0.05$)。**结论:**专科层次护理实习生临床带教中全程导师制应用效果显著,可有效提高专科护理实习生的评判性思维能力、理论知识及临床护理操作能力,提升导师的核心能力。

【关键词】全程导师制;专科护理实习生;应用

【中图分类号】R 47-4;G 642.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.022

Application of full-course tutorial system to instruction of college nursing internships

WANG Heping, FANG Fang, HU Xinyu, XIONG Mei, WEN Xuefang, CHEN Xishan, LIU Xiuhong, ZHA Baodi

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

【Abstract】Objective: To investigate the effect of full-course tutorial system on instruction of college nursing internships. **Methods:** 215 nursing students from professional training college in their clinical nursing interns in our hospital were included from March 2018 to September 2019, and divided into control group ($n=98$, instructed by conventional practice) and observational group ($n=117$, instructed by full-course tutorial system). The two groups were compared regarding the scoring on the critical thinking scale, performance in the test of theory and nursing skills, and the core role of the tutor before and after instruction. **Results:** Students in the observational group had higher scores on the critical thinking scale, truth seeking, open-mindedness, systematic capability and cognitive maturity as well as higher scores on the theory command and better clinical nursing skills than those in the control group (all $P<0.05$). Additionally, the core role of tutor was validated by improved critical thinking and ability in scientific research, clinical nursing skills, leadership ability, interpersonal relationship and the total score after full-course instruction (all $P<0.05$). **Conclusion:** Instruction of college nursing internships by full-course tutorial system can significantly improve their critical thinking ability, command of theoretical knowledge and clinical nursing skills as well as the core role of tutors.

【Key words】 full-course tutorial system; nursing internship, professional training college; application

临床实习作为护理教育的特殊阶段,是理论联系实际,培养和提高学生批判性思维、发现问题及解决问题能力的关键环节。临床带教质量将会直接影响到护理实习生就业后的临床工作能力,并可能影响其职业生涯^[1-3]。临床带教教师工作繁忙,实习生多、轮转时间短,导致师生间缺乏有效的交流,教师难以系统全面地指导学生。同时护理专科实习生年龄小,专业知识、技能及评判性思维能力较本科生弱,进入临床心理压力、角色适应困难、自我效能

感低。如何改变护理专科带教的模式及方法,增加其归属感,提高自信心,提高学习效果非常重要。导师制起源于14世纪英国的牛津大学,应用于研究生的培养,其目的是加强对学生的学习和思想的指导,针对学生的个性差异,强调因材施教^[4],目前在医学院校研究生中应用较为广泛,但在护理专科生的临床带教中应用较少,我院自2018年以来将全程导师制应用到护理专科生临床实习带教中,取得了满意的效果。现报道如下。

基金项目:安徽省省级教学质量工程教学研究项目(2017jyxm1424)

收稿日期:2021-11-11

作者简介:王和平(1967-),女,副主任护师,(电话)18955310791,(电子信箱)whping0624@163.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象 经医院伦理委员会批准同意后,选取 2018 年 3 月~2019 年 9 月在皖南医学院第二附属医院实习的 215 名专科临床护理学生。纳入标准:①护理专科学学生;②首次进入临床实习;③女性;④签署研究知情同意书。排除标准:①非大专学生;②有过临床实习经历;③中途退出者。以整层抽样的方式将某高等专科学校学生随机分为 a、b 组,某职业技术学院学生随机分为 c、d 组。a 或 b 与 c 或 d 组成对照组 98 名,年龄 21~25(22.98±1.14)岁;观察组 117 名,年龄 20~25(23.07±1.22)岁。两组年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组 实习生按照实习轮转表进入每个临床科室时,科室指定老师对其一对一带教(简称专科导师),各科室根据教学目标及专科特点制定周教学目标实施带教。具体如下:①入科宣教,让学生知晓本科的带教路径;②第 1 周专科导师完成各项基础护理项目及专科项目操作示教;③科室每周举行小讲座 1 次、专科导师提问每个实习生 1 次(纳入学生的平时成绩);④每位同学在专科导师指导下分管 1~3 张床位,书写 1 份护理病历;⑤每组实习学生在出科前完成 1 次标准化的护理教学查房、基础理论考试、技术操作测试(基础护理加专科护理技术各 1 项),最后由科室老师集体打分鉴定。

1.2.2 观察组(专科导师+全程导师) 护理部制定全程导师的遴选标准、导师职责,按照自愿原则,成立护理专科生导师库。实习生入院后,护理部从导师库中选择 1 名老师作为该生整个实习期间的全程导师。全程导师职责:①每周与实习生电话或微信等沟通 1 次、每月面谈 1 次,了解实习生的心理状况与思想动态,必要时给予心理疏导,对实习生的困难予以力所能及的帮助,布置一定的学习任务;②定期审阅实习生的周记,要求实习生书面汇报学习情况、存在的问题及实习体会;③与各个科室专科导师无缝衔接,实时全面掌握实习生各种情况与思想动态;④参与实习生两个科的出科操作考试;⑤认真填写导师指导记录本,护理部定期检查;⑥实习结束给予实习生鉴定。为督促导师较好完成职责,实习中期、后期开展导师带教测评,及时总结反馈。

1.3 评价指标

1.3.1 评判性思维量表评分^[5] 由香港理工大学彭美慈修订的中文版评判性思维量表共 7 个方面 70 种条目,内部一致性较高,Cronbach α 系数为 0.90,内容效度为 0.89,总分 70~420 分,评分越高

预示批判性思维的能力越强。评估内容主要包括:①认知方面的成熟度;②对新鲜事物的求知欲;③对事物评判的自信心;④分析问题的能力;⑤思想开放程度;⑥系统化能力;⑦寻找事物本质、处理出现问题的态度。在学生刚入院时及实习结束时进行调查,比较两组学生最后得分及各维度得分。

1.3.2 护理理论考试 实习结束由护理部进行统一理论测试,成绩占 60%(试卷以基础护理、内外妇儿护理知识为主,客观题占 2/3、案例分析占 1/3),其中出科理论考试累计成绩占 40%。比较两组得分情况。

1.3.3 技能考核 实习结束护理部进行统一护理操作考核,成绩占 60%,其中每科出科的操作考试累计成绩平均分占 40%,比较两组得分情况。

1.3.4 全程导师的核心能力评估 依据护士核心力量表评估,该量表为自评量表^[6],包括 8 个维度:①评判性思维能力;②科研能力;③临床护理能力;④领导才能;⑤人际关系的处理;⑥法律和伦理实践能力;⑦专业发展情况;⑧教育咨询能力。58 种条目,采用 Likert 5 级评分法,“完全没有能力”到“很有能力”分别计 0~4 分。问卷总分 0~232 分,得分越高说明护士核心能力越强。该量表的信度、效度稳定,Cronbach α 总体系数为 0.891。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验和配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生评判性思维量表评分比较 观察组学生评判性思维量表总分及寻找真理、开放思想、系统化能力、认知成熟度这 4 个维度得分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组学生评判性思维量表评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	观察组(n=117)	对照组(n=98)	t	P
寻找真理	36.03±7.64	32.69±6.45	3.808	<0.001
开放思想	32.36±5.30	30.17±5.20	3.038	0.003
分析能力	32.53±5.11	32.18±4.96	0.502	0.616
系统化能力	34.40±5.17	32.63±4.77	2.587	0.010
自信心	34.84±4.67	34.18±5.81	0.915	0.361
求知欲	32.84±5.49	31.90±6.24	1.175	0.241
认知成熟度	33.30±7.23	30.46±7.61	2.802	0.006
总分	236.30±22.46	224.22±20.42	4.091	<0.001

2.2 两组学生理论考试、操作考试成绩比较 观察组学生理论考试、操作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2 两组学生理论考试、操作考试成绩比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	理论考试成绩	操作考试成绩
观察组($n=117$)	64.06±19.01	91.34±2.85
对照组($n=98$)	53.14±7.83	85.74±11.68
t	5.666	4.628
P	<0.001	<0.001

表3 观察组实施前后全程导师的核心胜任力得分比较($n=117, \bar{x}\pm s$,分)

	批判性思维和科研	临床护理	领导能力	人际关系	法律和伦理实践	专业发展	教育咨询	总分
实施前	14.74±3.65	13.15±3.40	14.56±3.14	12.28±3.27	11.87±3.43	8.99±2.52	10.76±2.68	86.36±9.26
实施后	25.25±3.85	22.78±3.25	25.27±3.59	19.85±3.32	11.77±2.91	8.80±2.53	10.72±3.23	124.43±9.19
$\bar{d}\pm s_d$	10.50±5.80	9.63±4.32	10.70±4.97	7.56±4.11	0.10±4.35	0.19±3.60	0.04±4.28	38.07±13.14
$t_{\text{配对}}$	19.597	24.116	23.309	19.911	0.255	0.565	0.108	31.329
$P_{\text{配对}}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.799	0.573	0.914	<0.001

3 讨论

3.1 在专科护理实习生带教中实施全程导师制提高实习生的评判性思维能力 从护理的角度来看,评判性思维是对临床复杂的护理问题所进行的有目的、有意义的自我调控性的判断、反思、推理及决策过程^[7]。有研究^[8]显示在实习带教中实施导师制可增强实习生职业认同感和自我效能感,并且有利于引导学生树立正确的专业价值观。本研究中,观察组带教完成后评判性思维量表评分、成绩较对照组更高($P<0.05$),提示专科层次护理实习生临床带教中全程导师制的应用效果显著,可能因为:①导师制强调以关注、鼓励学生的个性发展为核心,以师生双方的互动合作为基础,以培养学生独立思考和解决问题的能力为目标,且能够更有针对性地、更好地挖掘学生的潜能,培养学生探究和独立思考的能力^[9];②全程导师言传身教及其榜样作用可以引导学生形成积极向上的心态,充分调动其工作积极性,帮助其适应工作环境,增加自信心^[10],促使临床护理实习生以更加积极的心态全身心地投入学习和工作中,有效提升学生自我效能感。

3.2 全程导师制的实施有助于提高专科实习生的专业理论及操作水平 本研究结果显示观察组的专科学理论及操作考试成绩优于对照组($P<0.05$),分析原因:①全程导师制通过导师的积极引导,提升学生专业认同感^[11],激发其自主学习;②导师定时与学生交流、沟通,批阅学生的周记,参与学生的出科技能考核。及时发现学生的心理动态并给予引导,对其工作、生活和学习中遇到的困难,及时给予帮助,有利于增强实习生的归属感^[12],发挥其内在学习动力,激发其兴趣,从而提高学习效果;③临床导师可通过提供资源、布置任务,激发学生的学习兴趣

2.3 观察组实施前后全程导师的核心胜任力得分比较 观察组实施后全程导师的核心能力在批判性思维和科研能力、临床护理、领导能力、人际关系及总分上均高于实施前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

趣与自身潜能,为取得更好实习效果打下坚实的基础。

3.3 全程导师制的实施有助于提高带教导师的核心胜任力 全程导师制促使导师提高责任心,主动按要求对实习生进行的督导,帮助实习生在整个实习过程中更好适应,导师也会获得荣誉感,从而更加积极地教导学生。临床教学活动是个双向学习的过程,导师也可通过带教加深自己对理论知识的理解,进一步熟悉强化专业技能,自身核心胜任力也得到提高^[13]。

3.4 全程导师制有效开展的关键环节 ①完善全程导师的遴选标准,明确全程导师职责,确保导师队伍的专业素质和整体业务水平;②导师培训和激励。为保证带教质量,医院定期对带教导师进行科研、教学方面的培训,护理部每季度召开实习生及导师座谈会,开展导师测评,及时将带教中出现的问题进行梳理和反馈。每年实习结束进行优秀导师评选(与职称评定挂钩),从而提高导师的积极性。

综上所述,专科护理实习生临床带教中全程导师制的应用效果显著,可有效提升专科护理实习生的评判性思维能力、理论认知水平及临床护理操作能力,同时有助于提高带教导师的核心能力及实习生的满意度。本研究不足之处:样本量较小,时间不充足,同时对评判性思维各维度得分未进行逐一分析,难免存在误差,未来将逐步完善及扩大样本量进行进一步研究。

【参考文献】

[1] 梁春燕. PBL教学法在急诊科护理教学中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(16): 190-191.
 [2] 王欣, 赵文淑, 徐琳, 等. 以问题为导向的教学法在心内科临床实习教学中的应用[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(1): 97-99.

按靶点多模式教学形式在研究生肿瘤学靶向治疗临床教学中的效果

何 杨¹,周 珏²,盛莉莉¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤内科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 病理学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨按靶点多模式教学形式在研究生肿瘤学靶向治疗临床教学中的效果。**方法:**选取2019年9月~2021年8月在皖南医学院第一附属医院肿瘤内科轮转接受《肿瘤学》临床教学的研究生96名,每批次学生随机分入观察组48名和对照组48名,观察组采用按靶点多模式教学,对照组采用传统教学模式,从出科理论考试和教学效果评价两个方面进行教学效果分析。**结果:**观察组研究生的出科理论考试成绩高于对照组($P<0.001$),且在提高教学满意度、提高学习主动性、激发学习兴趣、提高理论水平和提高综合思维分析能力5个方面评价上均高于对照组($P<0.05$)。**结论:**以靶点为主题的多维度、多模式教学形式在肿瘤学靶向治疗临床教学中效果较好,学生考试成绩和满意度比传统教学模式高,有望进一步推广到《肿瘤学》其他章节的教学中。

【关键词】靶点;多模式教学;肿瘤学;靶向治疗;临床教学

【中图分类号】R 73-4;G 642.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.023

Outcomes of multimodal teaching according to target in instruction of postgraduates in target therapy in oncology

HE Yang, ZHOU Jue, SHENG Lili

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

【Abstract】Objective: To observe the efficacies of multimodal teaching according to target in clinical instruction of postgraduates in learning target therapy in oncology. **Methods:** Ninety-six postgraduates undergoing clinical training in Department of Oncology in our hospital were recruited from September 2019 to August 2021, and allocated to observational group and control group ($n=48$ for each group). Students in the observational group received multimodal teaching according to target, and those in the control group were given conventional instruction. Then the two groups were evaluated by end of training concerning the command of theoretical knowledge and teaching effects. **Results:** The scores on theoretical test were significantly higher in students received

基金项目: 皖南医学院教学质量与教学改革工程项目(2021jyxm34);安徽省高等学校省级质量工程项目(2020xssxkc472)

收稿日期: 2021-11-08

作者简介: 何 杨(1976-),女,副主任医师,讲师,(电话)0553-5739060,(电子信箱)hy030122@163.com;

盛莉莉,女,副主任医师,副教授,(电子信箱)13605535185@163.com,通信作者。

[3] 肖凤,胡煜辉,王霞,等. 临床医学专业 PBL 教学模式改革与实践[J]. 基础医学教育,2018,20(2):105-107.

[4] 杨四萍,林燕凤,吴小琼,等. 导师制在护理本科生临床实习中的应用[J]. 全科护理,2013,2(11):469-470.

[5] 彭美慈,王国成,陈基乐,等. 批判性思维能力测量表的信效度测试研究[J]. 中华护理杂志,2004,39(9):644-647.

[6] 汪正婷,徐绍莲,唐璐,等. 导师制带教法在护理专科实习生临床带教中的应用效果[J]. 国际护理学杂志,2019(22):3657-3660.

[7] 崔德花,王所荣,庄丽娟,等. PBL 教学法在护理综合技能训练课上提高护生的批判性思维能力[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(4):167-171.

[8] 邓秋,王留芳,李丹娜,等. 新入职本科护士实施双导师制个性化培训中期效果研究[J]. 护理学报,2020,27(16):6-9.

[9] 周林丽,王宜,徐志华,等. 全程导师制在我国住院医师规范化培训中应用的文献回顾分析[J]. 中华医学教育杂志,2019,39(6):455-460.

[10] 刘洁,王影,邓秋迎,等. 导师制带教对新护士职业软技能及同情心的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2017,23(6):118-120.

[11] 许佳敏,梁燕. 护理本科生对临床导师角色认知基于 Q 方法的研究[J]. 中国实用护理杂志,2017,33(32):2536-2541.

[12] 范葵钰,钟美容,李如妹,等. 基于焦点解决模式的导师制对神经内科新护士转型冲击的影响[J]. 护士进修杂志,2020,35(21):1978-1980.

[13] 李媛媛. 护理本科生临床实习导师制的应用对带教老师教学能力影响[J]. 护理实践与研究,2018,15(13):132-134.

multimodal teaching than those taught by conventional methodology($P<0.001$). Postgraduates in the observational group had higher satisfaction with the teaching, better learning initiative, highly stimulated learning interest, and better improved theoretical level and analytic ability in comprehensive thinking than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Teaching the target therapy in oncology curriculum on multi-dimensional and multimodal teaching method basis can improve the teaching effects, achievement in the theoretical level and satisfaction of students, and this teaching mode can be expected to be applied to teaching of other sections within the oncology curriculum.

[Key words] target; multimodal teaching; oncology; target therapy; clinical teaching

肿瘤学是研究肿瘤发生、发展和转归的临床医学分支学科,涉及诊断、治疗和预后等,是一门理论和实践性非常强的学科^[1]。近年来肿瘤学的基础、临床研究突飞猛进,教材更新的滞后性已经跟不上日新月异的知识进展。特别是进入研究生阶段,对肿瘤专业知识要求更加扎实全面,这也对研究生的肿瘤学教学工作提出了更高的要求。目前靶向治疗在肿瘤临床上已经取得了确切的疗效,临床应用也比较普及。传统的肿瘤学靶向治疗教学遵照教科书按病种授课,忽视了靶向治疗靶点的器官异质性、靶点的多样性以及具体靶向药物临床使用的注意事项。我们尝试开展以靶点为主题的授课方法,采用多维度、多模式的教学方式,旨在探索适合肿瘤学靶向治疗教学的新模式,并和传统教学模式对比评估其教学效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年9月~2021年8月在皖南医学院第一附属医院肿瘤内科轮转学习的研究生96名。每批次学生按照入学成绩和年龄性别随机均分入对照组和观察组。对照组48名,其中男生19名、女生29名,平均年龄(25.17±1.94)岁;观察组48名,其中男生21名、女生27名,平均年龄(25.81±1.76)岁。两组研究生在性别、年龄上差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 教学内容 教材采用人民卫生出版社《肿瘤学(第2版)》。两组的课时设置相同。

1.2.2 教学方法 对照组按照第四篇肿瘤治疗里的靶向治疗知识备课、制作PPT,按照课本目录遵循病种,按课时为学生授课肿瘤靶向治疗相关知识,基本以教师为主讲,课后学生有问题可以请教老师。观察组以表皮生长因子受体(EGFR)、人类表皮生长因子受体-2(Her-2/neu)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、乳腺癌易感基因(BRCA)等各个靶点为主题,采用下述多种模式教学。①翻转课堂:课前将教师提前准备好的课程相关学习材料发放给学生,要求学生课前预习,并查阅相关教材和文献资料,了解课程所涉及内容的基本知识及前沿进展。课上以老

师授课、学生提问和讨论、老师答疑的互动教学模式。②教学查房:以临床中正在使用或既往使用过靶向治疗的典型病例或疑难病例为教学切入点,由临床带教老师组织以学生为主的师生互动的以真实病例为教学内容并进行归纳总结。③多学科会诊病例讨论:教师预先选取典型病例,学生课前阅读和准备,由3~4名学生组团模拟多学科会诊模式,分别扮演肿瘤科、放疗科、外科、影像科、病理科等相关科室医师,以靶点为切入点,对预先准备好的病例各抒己见,最后学生们对病例进行总结,从基础知识、临床治疗、疾病预后以及前沿进展等各方面发表各人见解,同组学生进行补充和修正,最后由老师总结更正。④疑难与死亡病例讨论:选取接受标准靶向治疗效果不好的疑难病例,或死亡病例进行讨论。从病例的诱发因素、病理分型、治疗经过、疗效欠佳原因以及并发症等方面进行讨论,进行相关知识的整合和具体病例的分析。

1.3 教学效果考核和评价

1.3.1 出科理论考试 两组采用统一试卷闭卷形式,题型均为选择题,分为单选题、多选题和不定项选择题,总分100分。

1.3.2 教学效果评价 两组发放调查问卷收集学生对教学效果的评价。分别从提高教学满意度、提高学习主动性、激发学习兴趣、提高理论水平和提高综合思维分析能力5个方面进行答卷,评价标准为“是”或“否”。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理。计量资料采用 t 检验;计数资料采用例数表示行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出科理论考试 观察组学生的出科理论考试成绩[(86.85±4.28)分]高于对照组[(72.44±4.63)分],差异有统计学意义($t=15.853, P<0.001$)。

2.2 教学效果评价 观察组学生在提高教学满意度、提高学习主动性、激发学习兴趣、提高理论水平和提高综合思维分析能力5个方面评价均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组教学效果评价比较

评价指标	观察组 (n=48)	对照组 (n=48)	χ^2	P
提高教学满意度	41	29	7.596	0.006
提高学习主动性	42	26	12.908	0.000
激发学习兴趣	39	30	4.174	0.041
提高理论水平	40	30	5.275	0.022
提高综合思维分析能力	35	21	8.400	0.004

3 讨论

靶向治疗作为肿瘤治疗的新型手段,具有“高效低毒”的优点^[2],目前已经是临床治疗恶性肿瘤的常规手段之一。但是由于靶向药物种类多、机制复杂、不良反应差别较大、涉及病种多^[3],需要学生具备良好的分子生物学、病理学、免疫学、药理学和肿瘤学基础,是一门多学科融合的交叉学科,学生学习中普遍反映学习难度大、知识跨度广,授课结束后很难系统深入地掌握相关知识。以往传统的教学模式也难以适应当前研究生肿瘤学科教学的发展^[4]。因此,探讨如何不断完善和优化教学方式和教学内容对于促进肿瘤学靶向治疗教学尤为重要。

目前肿瘤学教学方法仍采用传统教学模式(lecture based learning, LBL)^[5],该教学方法形式单一,限制了学生的自身主观能动性,学生只能被动接受教师授课的内容,在思想上完全依赖课堂和老师,对调动学生学习主动性,培养逻辑思维能力和激发潜能都有一定的制约^[6]。

肿瘤学靶向治疗现阶段的教学方式和内容主要仍是以 LBL 教学法联合 PPT,采用传统教学模式遵照教科书按病种授课,例如按照乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌等病种的顺序,在治疗方式中授以相关的靶向治疗知识点。但是因为靶向治疗中药物靶点的了解至关重要,不同的分子、基因靶点在不同的瘤种中的突变方式、意义和治疗方案有所不同,传统教学方式难以让学生融会贯通,举一反三,常常对肿瘤学靶向治疗相关知识一知半解。

由于上述靶向治疗教学的特殊性,本研究尝试开展以靶点为主题的多维度、多模式的改良教学方式。研究结果显示改良教学模式的研究生的考试成绩高于传统教学模式($P < 0.001$);且5个维度的教学效果评价也优于传统教学模式($P < 0.05$)。结果显

示,本研究中改良教学法更能满足学生的实际学习需求,具体从翻转课堂、教学查房、疑难病例讨论、多学科会诊病例讨论以及死亡病例讨论等多形式、多途径、互动式进行肿瘤临床教学,其重点是强调理论与实践紧密联系,多学科之间相互协助融合,加强学生和教师、学生与老师之间的互动和交流^[7-8]。通过考试成绩对比发现多模式教学更能提升学生的专业水平,学生反映利用按靶点授课让整个靶向治疗知识体系形成完整的思维导向,使得原本零碎化的知识点系统化,多种形式的教学模式也更好地激发学生学习兴趣和主观能动性,学生对各个方面的教学效果评价也优于传统教学模式。

实践证明按靶点授课的多模式教学形式在肿瘤学靶向治疗的临床教学中能够最大程度调动学生的学习积极性和自主学习能力,有利于知识的连贯性、发散性和综合性,并可以提高学生表达能力、逻辑思维能力、沟通交流能力和团队协作能力。将多模式教学形式进一步推广到《肿瘤学》其他章节的教学中,有利于肿瘤学教学和临床带教水平更上一层楼,让学生的肿瘤学专业更加扎实全面。

【参考文献】

- [1] 李洪涛,刘元,陈晨,等. 探讨 Sandwich 教学法在临床肿瘤学中的教学效果[J]. 中国卫生产业,2020,17(3):159-160,163.
- [2] LEE YT, TAN YJ, OON CE. Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity[J]. Eur J Pharmacol,2018,834:188-196.
- [3] UPADHYA A, YADAV KS, MISRA A. Targeted drug therapy in non-small cell lung cancer: clinical significance and possible solutions-Part I[J]. Expert Opin Drug Deliv,2021,18(1):73-102.
- [4] 朱亮,孙国超,管又飞. 基础医学阶段系统整合教学改革在医学教育中的作用[J]. 生理学报,2020,72(6):699-706.
- [5] ZHENG A, YU X, FAN L, et al. Improving education about breast cancer for medical students in China[J]. J Cancer Educ,2020,35(5):871-875.
- [6] 刘英莲,周夏芝,岳雯,等. PBL+TBL+LBL 三联融合教学模式在中西结合妇产科学教学中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(8):6-7.
- [7] 李沂泽,孔胜男,王筱雯,等. 多中心多学科综合诊疗(mMDT)教学模式在肿瘤学临床教学中的应用[J]. 基础医学与临床,2021,41(5):763-766.
- [8] KULKARNI VT, SALGADO SM, PELLETIER SR, et al. Teaching methods used by internal medicine residents on rounds: what works [J]? Adv Med Educ Pract,2019,10:15-21.

越鞠丸对慢性不可预见性应激导致抑郁样行为模型大鼠学习记忆的影响

张芯悦¹, 梁 坤¹, 沈国晴¹, 冯清源¹, 李光建¹, 傅丹敏¹, 胡安冉¹, 汪萌芽², 黄宏平²

(皖南医学院 1. 启明星小组; 2. 生理学与神经生物学教研室, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:观察越鞠丸对慢性不可预见性应激(CUS)导致抑郁样行为模型大鼠空间学习记忆能力的影响。**方法:**28只雄性SD大鼠(160~190g)分成正常组($n=9$)、抑郁组($n=10$)和越鞠丸组($n=9$)。其中正常组大鼠不予任何处理,对其余两组进行3周的CUS刺激。通过比较正常组与抑郁组、越鞠丸组旷场和糖水偏爱实验的行为学指标差异检测模型是否制备成功,采用Y迷宫和Morris水迷宫检测大鼠的空间学习记忆能力,对越鞠丸组大鼠给药后,观察行为学指标和迷宫实验的指标差异。**结果:**①抑郁组与越鞠丸组体质量、糖水偏爱率、旷场实验得分均低于正常组($P<0.05$)。在Y迷宫实验中,抑郁组与越鞠丸组自主交替率较正常组降低,新异臂停留时间缩短、新异臂潜伏期延长($P<0.01$)。②给药21d后,越鞠丸组的旷场实验得分较抑郁组提高($P<0.05$)。在Y迷宫实验中,越鞠丸组较抑郁组自主交替率、起始臂进入次数和总进臂次数均增加($P<0.05$)。③Morris水迷宫实验中,在空间探索阶段,越鞠丸组较抑郁组穿越虚拟平台次数增加($P<0.01$),目标象限停留时间延长($P<0.05$)。**结论:**越鞠丸在缓解CUS模型大鼠抑郁样行为的同时,能改善大鼠因应激导致的空间学习记忆障碍。

【关键词】越鞠丸;抑郁症;Y迷宫;Morris水迷宫;学习记忆

【中图分类号】R 749.4;R 285.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.024

Effects of Yueju pill on the learning and memory depression-like rat models induced by chronic unpredictable stress

ZHANG Xinyue, LIANG Kun, SHEN Guoqing, FENG Qingyuan, LI Guangjian, FU Danmin, HU Anran, WANG Mengya, HUANG Hongping
Rising-Star Group, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of Yueju pill on spatial learning and memory in depression-like model rats induced by chronic unpredictable stress. **Methods:** Twenty-eight male Sprague-Dawley rats (160-190 g) were divided into normal group ($n=9$), model group ($n=10$) and Yueju pill treatment group ($n=9$). Rats in the normal group were free of any intervention, and those in another two groups were induced by chronic unpredictable stress (CUS) to develop the models. Whether the models were successfully prepared was verified using the behavioral indexes, including open field test and sugar water preference experiment, and Y-maze and Morris water maze were used to evaluate the spatial learning and memory in rats in each group. Additionally, rats in Yueju pill treatment group were observed for the difference of behavioral indicators and tested results of Y-maze and Morris water maze before and after administration of Yueju pill. **Results:** ① The body weight, percentage of sucrose preference and open-field test scores were significantly decreased in rats in model group and Yueju pill treatment group ($P<0.05$), and decreased spontaneous alternation rate, reduced novel arm stay, yet prolonged latency at the new arm were seen in rats in model group and Yueju pill treatment group in Y-maze test compared to the normal group (all $P<0.01$); ② By the 21st day of medication, rats in the Yueju pill treatment group had higher scoring in open-field test than in those in model group ($P<0.05$), and Yueju pill treatment resulted in increased spontaneous alternation rate, the number of entry original arm and total number of arms in Y-maze test ($P<0.05$); ③ In Morris water maze retention stage, the number of crossing virtual platform as well as performance time in target zone of space exploration test were increased in rats in Yueju pill treatment group ($P<0.05$). **Conclusion:** Yueju pill can improve the depression-like behavior and spatial learning and memory in model rats induced by chronic unpredictable stress.

【Key words】 Yueju pill; depression; Y-maze; Morris water maze; learning and memory

抑郁症又称抑郁障碍,以显著而持久的心境低落为主要临床特征^[1],是一种严重危害公众健康的疾病。研究发现,抑郁症患者常伴有认知功能损害,

主要表现为注意力、学习记忆及执行功能等障碍^[2],其中学习记忆功能是认知活动中的重要方面。近年来,许多临床工作者对中医药治疗抑郁症

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(201810368012)

收稿日期:2021-05-18

作者简介:张芯悦(1999-),女,2017级应用心理学专业本科生,(电话)15156466167,(电子信箱)2624033080@qq.com;

黄宏平,女,教授,(电子信箱)huanghp@wnmc.edu.cn,通信作者。

引发的学习记忆障碍的疗效及可能的作用机制的研究指出,抗抑郁的中药制剂在某些认知功能的改善上优于西药^[3],这可能为中医药治疗抑郁症开辟了一条新途径。抑郁症在我国中医学中属于“郁证”范畴,越鞠丸作为治疗郁证的代表方剂,在临床上还具有支持快速持久抗抑郁的作用^[4]。有研究者基于新颖物体识别范式实验,发现越鞠丸醇提物可以调节强迫游泳模型小鼠应激诱导的记忆障碍^[5],提示越鞠丸可能成为新的治疗应激诱导学习记忆障碍的潜在药物。本研究进一步探究越鞠丸对慢性不可预见性应激(chronic unpredictable stress, CUS)导致抑郁样行为模型大鼠学习记忆功能的影响,为抗抑郁中药治疗应激导致的学习记忆障碍提供实验参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物 清洁级雄性SD大鼠28只,体重160~190 g,由南京青龙山动物繁殖场提供,许可证号SCXK(苏)2017-0001。

1.2 仪器和药品 44 cm×44 cm×47 cm大鼠旷场实验箱(Panlab, USA), Y型迷宫(MG-2型迷宫刺激器)由张家港市教学实验器械厂提供, Morris水迷宫水池由实验室参照文献自制^[6], 越鞠丸购自安徽省亳州市谯城区华佗镇华佗拾遗中医馆。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及给药 将28只雄性SD大鼠(160~190 g)分为正常组($n=9$)、抑郁组($n=10$)和越鞠丸组($n=9$)。根据动物给药剂量换算公式与越鞠丸使用说明书,大鼠每日剂量为3 g/kg。将越鞠丸放入超纯水中,使用磁力搅拌器进行溶解,配置越鞠丸溶液。越鞠丸组与抑郁组造模完成后,对越鞠丸组持续21 d灌胃给药越鞠丸溶液(1 mL/100 g),正常组和抑郁组灌胃给予相同剂量的超纯水(1 mL/100 g)。

1.3.2 CUS导致抑郁样行为模型大鼠制备 根据旷场实验评分将大鼠分组^[7],选择得分高的9只大鼠作为正常组,其余随机分为抑郁组和越鞠丸组,并对其进行抑郁样行为模型制备,即孤笼饲养的同时连续3周进行CUS,包括24 h禁食、24 h禁水、24 h潮湿垫料、5 min水平摇晃、4℃冰水浴5 min、夹尾1 min、电击30 min,每种刺激不连续出现2次。

1.3.3 CUS导致抑郁样行为模型大鼠鉴定

1.3.3.1 糖水偏爱实验 在文献[8]方法上稍加变动,正式测试前训练大鼠饮用浓度为2%的糖水。训练结束后断水24 h开始测试,给予每只大鼠两瓶容量为100 mL的水壶,分别为糖水和纯净水,2 h后

对水壶余量进行称量,计算每只大鼠的糖水偏爱率。

1.3.3.2 旷场实验 依次将每只大鼠放入旷场箱,测试时长为5 min,实验人员在旁记录,当大鼠4只爪同时爬入一格中计为水平得分1分,当大鼠2只前爪同时腾空远离地面计为垂直得分1分,分别统计水平和垂直分数^[9],最后计算总得分。

1.3.4 空间学习记忆检测

1.3.4.1 Morris水迷宫实验 将水池等分成4个象限,实验前一天依次将每只大鼠放至可视平台适应15 s,结束后换成透明不可视平台,实验时将大鼠背向平台、面向池壁自4个象限的标记点随机放入,记录大鼠找到平台的时间为逃避潜伏期,连续5 d重复上述步骤。在最后一天的定位航行结束1 h后撤掉平台,将大鼠随机从任一象限标记点背向水池置入池中1次,记录大鼠1 min内到达目标象限所需的时间、在目标象限停留的时间和穿越虚拟平台的次数^[10]。

1.3.4.2 Y迷宫实验 由3条臂[42 cm×15 cm×13 cm(长×宽×高)]组成。随机将3条臂分成起始臂、其他臂与新异臂,实验前3 d关闭新异臂,训练大鼠适应环境。正式测试时,将新异臂打开,依次将大鼠自起始臂放入,记录5 min内每只大鼠进入3条臂的次数、顺序与停留时间^[11]。

1.3.5 统计分析 使用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。测量值用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 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法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁样行为模型大鼠的行为学表现及空间学习记忆能力的变化

2.1.1 大鼠经CUS刺激后的行为学表现 与正常组相比,抑郁组与越鞠丸组的体质量[抑郁组与越鞠丸组(243.09±16.99)g,正常组(385.14±20.63)g, $t=19.298, P=0.000$]、糖水偏爱率[抑郁组与越鞠丸组(0.70±0.24)%,正常组(0.87±0.05)%, $t=2.077, P=0.048$]、旷场实验总得分(抑郁组与越鞠丸组43.32±23.07,正常组76.89±13.22, $t=4.037, P=0.000$)均有下降,显示造模成功。

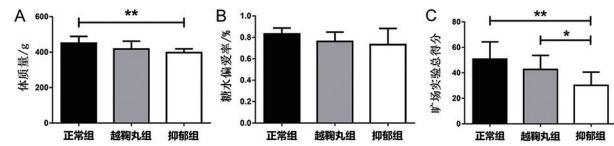
2.1.2 大鼠经CUS刺激后空间学习记忆能力的变化 在Y迷宫实验中,抑郁组、越鞠丸组与正常组相比,自主交替率降低[抑郁组与越鞠丸组(0.10±0.11)%,正常组(0.26±0.14)%, $t=3.433, P=0.002$]、新异臂停留时间缩短[抑郁组与越鞠丸组

(93.58±48.21) s, 正常组(189.78±68.36) s, $t=3.798, P=0.003$], 新异臂潜伏期延长[抑郁组与越鞠丸组(13.68±7.33) s, 正常组(7.00±4.72) s, $t=2.903, P=0.008$], 说明慢性应激刺激对大鼠的空间学习记忆能力造成损伤。

2.2 越鞠丸对抑郁样行为模型大鼠的行为学指标及空间学习记忆能力的影响

2.2.1 抑郁样行为模型大鼠给予越鞠丸 21 d 后行为学指标的变化

在旷场实验中, 越鞠丸组(42.67±11.12)与正常组总得分(50.78±13.56)均高于抑郁组(30.20±10.42) ($P<0.05$)。抑郁组的体质量[(397.29±21.57)g]较正常组[(450.93±37.86)g]降低($P<0.05$), 而 3 组在糖水偏爱率上差异无统计学意义($P>0.05$), 说明越鞠丸有一定的抗抑郁作用(图 1)。



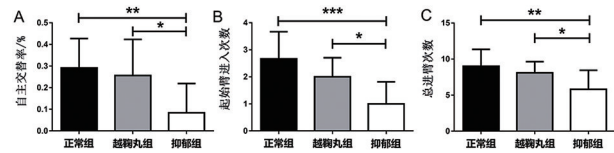
A. $F=5.483, P=0.011$; B. $F=2.277, P=0.124$; C. $F=7.454, P=0.003$. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 1 给药后 3 组大鼠的行为学表现比较

2.2.2 给药后越鞠丸组大鼠空间学习记忆能力的变化

2.2.2.1 Y 迷宫实验

越鞠丸组较抑郁组自主交替率[越鞠丸组(0.26±0.17)%, 抑郁组(0.08±0.14)%、起始臂进入次数(越鞠丸组 2.00±0.71, 抑郁组 1.00±0.82)和总进臂次数(越鞠丸组 8.11±1.54, 抑郁组 5.80±2.66)均增加($P<0.05$)。抑郁组较正常组自主交替率(0.29±0.14)%、起始臂进入次数(2.67±1.00)和总进臂次数(9.00±2.35)均降低($P<0.01$) (图 2)。

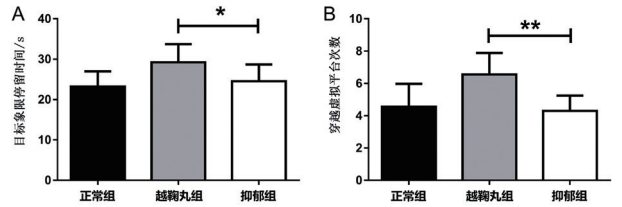


A. $F=5.533, P=0.010$; B. $F=9.325, P=0.001$; C. $F=5.175, P=0.013$. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图 2 给药后 3 组大鼠 Y 迷宫实验结果

2.2.2.2 Morris 水迷宫实验

在水迷宫空间探索阶段中, 越鞠丸组较抑郁组目标象限停留时间延长[越鞠丸组(29.22±4.49) s, 抑郁组(24.50±4.20) s, $P<0.05$], 穿越虚拟平台次数增加(越鞠丸组 6.56±1.33, 抑郁组 4.30±0.95) ($P<0.01$), 显示越鞠丸对抑郁模型大鼠的记忆能力具有改善作用(图 3)。



A. $F=5.220, P=0.013$; B. $F=9.124, P=0.001$ 。* $P<0.05$. ** $P<0.01$ 。

图 3 给药后 3 组大鼠 Morris 水迷宫实验结果

3 讨论

CUS 可较好地复制抑郁症的发病诱因^[12], 尤其是环境因素, 该模型动物的行为表现符合抑郁症患者的核心症状^[13], 同时模型可维持 3 个月, 是一种理想可靠的造模方法^[14], 因此本研究采用该方法制备抑郁模型, 并使用旷场实验和糖水偏爱实验两项行为学测试鉴定造模是否成功。本研究结果显示, 和正常组大鼠相比, 抑郁组与越鞠丸组在旷场中总活动次数减少, 与抑郁症患者动作迟缓的症状相似, 摄入糖水量的降低体现了兴趣减退的特征^[13], 同时伴有体质量明显下降, 显示造模成功。越鞠丸在临床上具有明显的抗抑郁疗效^[4], 实验中灌胃给药 21 d 后的越鞠丸组旷场总得分高于抑郁组, 表明越鞠丸能改善 CUS 所致抑郁大鼠的抑郁样行为症状^[5], 这可能依赖于越鞠丸能够激活 PKA-CREB 信号通路使新生神经元数量增加以达到抗抑郁的效果^[15]。

抑郁症的发生常伴随着认知功能障碍的出现, 其中学习记忆的损伤更为明显^[16]。慢性应激会导致大鼠产生学习记忆方面的损伤^[17], 包括空间学习记忆、工作记忆等。Y 迷宫是用于观察大鼠空间记忆能力的常见手段^[18]。本研究结果显示, 造模后抑郁组与越鞠丸组自主交替率、新异臂停留时间较正常组均减少, 新异臂潜伏期延长, 说明 CUS 刺激对大鼠的空间学习记忆功能造成了损伤。给药后越鞠丸组大鼠在 Y 迷宫测试中的自主交替率、起始臂进入次数与总进臂次数均增加, 说明越鞠丸可以缓解应激导致的空间学习记忆障碍, 与其他研究^[5,19]中发现越鞠丸可以改善学习记忆损伤的作用结果一致。

Morris 水迷宫实验是一种经典的评价动物空间学习记忆功能的方法^[18]。本研究结果显示, 越鞠丸使抑郁样行为模型大鼠在空间探索阶段中穿越虚拟平台次数增加、目标象限停留时间延长, 说明越鞠丸增强了抑郁样行为模型大鼠的空间记忆能力。

(下转第 295 页)

九转揉腹法缓解抗痨药物致胃肠道副作用的应用效果

黄碧玲¹, 蒯会芬², 李 艳¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 中医科;2. 感染性疾病科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨九转揉腹法在缓解抗痨药物致胃肠道副作用患者中的应用效果。**方法:**选取 60 例接受抗痨药物治疗并产生胃肠道副作用的肺结核患者,随机分为对照组(30 例)和观察组(30 例)。对照组采用常规护理,观察组在对照组基础上加用九转揉腹法护理,比较两组患者胃肠道副作用的程度、用药依从性、住院时间及住院费用。**结果:**两组患者随着观察天数的延长,胃肠道症状分级评分量表(GSRS)评分均增高($P<0.05$),在第 1、3 天时 GSRS 评分差异均无统计学意义($P>0.05$),而观察组在第 5、7 天时 GSRS 评分均低于对照组($P<0.05$);两组患者随着观察天数的延长,Morisky 用药依从性量表(MMAS-8)评分降低($P<0.05$),在第 1、3 天时 MMAS-8 评分差异均无统计学意义($P>0.05$),而观察组在第 5、7 天时 MMAS-8 评分均高于对照组($P<0.05$);观察组患者住院时间、住院费用均少于对照组($P<0.05$)。**结论:**九转揉腹法可缓解抗痨药物治疗后的胃肠道副作用,提高患者的用药依从性,缩短住院时间,降低住院费用,值得临床借鉴。

【关键词】九转揉腹法;抗痨药物;胃肠道副作用;用药依从性

【中图分类号】R 473.57 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.025

Applying nine-turn abdomen kneading technique to relieving gastrointestinal side effects caused by anti-tuberculosis drugs

HUANG Bilin, KUAI Hui fen, LI Yan

Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of the nine-turn abdomen kneading technique on alleviating the side effects of gastrointestinal caused by anti-tuberculosis drugs. **Methods:** Sixty pulmonary tuberculosis patients complicated with gastrointestinal adverse response due to antituberculosis drugs were randomly divided into control group ($n=30$) and observational group ($n=30$). Patients in the control group received routine nursing care, and those in the observational group were given additional nine-turn abdomen massage besides the care in the control group. Then the two groups were compared pertinent to degree of gastrointestinal side effects, medication compliance, days of hospital stay and hospitalization expense. **Results:** Gastrointestinal symptom scoring (GSRS) was significantly increased in the two groups with extended observation days ($P<0.05$), yet insignificant at day 1 and 3 ($P>0.05$), and the average GSRS was lower in observational group than in control group at day 5 and 7 ($P<0.05$). Medication compliance by MMAS-8 score was markedly reduced in the two groups with extension of observation days ($P<0.05$). MMAS-8 score was not significantly different at day 1 and 3 ($P>0.05$), whereas was higher in the observational group than in the control group at day 5 and 7 ($P<0.05$). Patients in the observational group had shorter days of hospital stay and lower hospitalization cost than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The nine-turn abdomen kneading technique can be worthy of clinical recommendation because it can counteract the gastrointestinal side effects following anti-tuberculosis drug, improve the patient's medication compliance, shorten days of hospital stay and reduce the cost of hospitalization.

【Key words】 nine-turn abdomen kneading technique; anti-tuberculosis drugs; side effects, gastrointestinal; medication compliance

结核分枝杆菌所致的结核病,临床上以肺结核最为常见,目前仍是最致命的传染病之一,严重危害到人类健康^[1]。据报道,全球每年感染结核病患者高达 1 000 万,其中我国每年新增病例约 91.8 万,男女比例约为 3.54:1^[2]。合理规范的用药方案和

治疗依从性是肺结核治愈的关键,但长期联合抗痨药物治疗会产生多种药物毒副作用,尤其是胃肠道不良反应。田晓红等^[3]发现,62.8% 肺结核药疗患者存在胃肠道副反应,是降低患者治疗依从性的重要因素。良好的治疗依从性对治愈结核病,避免与

基金项目:安徽省名中医工作室建设项目

收稿日期:2021-07-21

作者简介:黄碧玲(1977-),女,主管护师,(电话)13956159772,(电子信箱)1138544839@qq.com。

减少耐药发生至关重要^[4]。九转揉腹法是中医特色疗法,根据患者体质及阴阳虚实辨证原理,按摩腹部肝、脾、肾三脏和胃、胆、大肠、小肠、三焦、膀胱六腑,调节气血阴阳的平衡,改善胃肠道不适症状,促进脏腑机能恢复。本研究对抗痨药物引起胃肠道副作用的患者,施行九转揉腹护理,探讨其减轻胃肠道副作用、提高患者用药依从性的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月~2020年5月在弋矶山医院因肺结核住院行抗痨治疗并出现胃肠道反应的患者60例。根据入院时间先后顺序编号,按随机数字表法分为对照组与观察组,每组30例,对照组男16例,女14例,平均年龄(42.03±18.14)岁;观察组男15例,女15例,平均年龄(39.83±17.62)岁。两组患者的年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有患者均符合我国肺结核诊断标准^[5];②住院期间进行抗痨药物治疗且住院时间 ≥ 7 d;③使用抗痨药物后出现不同程度的胃肠道副作用(食欲下降、恶心、呕吐等)者;④无其他消化系统疾病。

1.2.2 排除标准 ①语言沟通障碍;②近3个月有腹部手术史及外伤出血患者;③妊娠;④内脏器官恶性肿瘤及感染患者。

1.3 研究方法 对照组按肺结核常规护理,如消毒隔离、监测生命体征、遵医嘱用药、饮食护理、心理护理,健康指导。观察组在对照组的基础上,对患者施行九转揉腹护理。具体方法为:①患者仰卧,护士立于患者右侧,双手中三指(食指、中指、无名指)并拢对接后放于鸠尾穴,按顺时针方向揉腹21圈。②由鸠尾穴顺摩而下直至关元穴,打圈揉腹21圈。③双手由关元穴向两侧分开至耻骨联合与髂嵴连线中点处,再顺摩而上,直至肋弓处后同时边按摩边移向鸠尾穴至双手交接。④双手中三指并排从鸠尾穴,由上而下缓慢推行至关元穴,共21次。⑤双手掌根重叠置于患者左上腹部,由逆时针方向围绕神阙穴揉腹21圈。⑥双手掌根重叠置于患者右上腹部,由顺时针方向围绕神阙穴揉腹21圈。⑦将右手大拇指点按患者右侧乳根穴,其余四指并拢指尖朝后贴于胸壁,左手中三指自右乳根穴下直推至患者右侧腹股沟中点,共21次。⑧护士转向患者左侧床边,将左手大拇指点按患者左侧乳根穴,其余四指并拢指尖朝后贴于胸壁,右手中三指自乳根穴下直推至左

腹股沟中点,共21次。以上8步连做7遍。⑨推毕,协助患者盘坐,指导其以两手握拳,分别放在两膝上,两足十趾稍勾曲。将上半身按顺时针的方向摇转21圈;然后再按相反方向摇转21圈。摇身幅度尽可能大,注意保护患者安全,不可摇之过急至失衡跌倒。每日3次,于餐后1~2 h进行,揉腹过程中注意观察患者反应,按揉力度以患者能耐受为宜。

1.4 观察指标

1.4.1 评估胃肠道副作用 采用中国防痨协会(2009版)^[6]胃肠道症状分级评分量表(gastrointestinal symptoms rating scales, GSRS)隔日进行评估。GSRS共有恶心、呕吐、纳差、腹痛、腹胀、腹泻、便秘等15个症状,每个症状分值0~3分。0分:无症状或症状消失;1分:轻微症状或症状显著改善;2分:中度症状或症状有所改善;3分:症状严重或症状无改善。总分0~45分,观察患者住院期间胃肠道副作用发生情况,得分越高,说明胃肠道副作用越严重。

1.4.2 抗结核用药依从性评估 采用Morisky用药依从性量表(Morisky medication adherence scale, MMAS-8)^[7],该量表共有8个条目,总分0~8分,有正向计分和反向计分,除第5题和第8题外其他6道题备选答案分别为“否”与“是”,答“否”计1分,答“是”计0分;第5题为反向计分;第8题备选答案“所有时间”“经常”“有时”“偶尔”和“从不”,分别计0、0.25、0.5、0.75、1分;得分 <6 分为依从性低,得分6~8分为依从性中等,得分8分为依从性高。得分越高,说明依从性越好。

1.4.3 住院时间与住院费用 出院时统计两组患者住院时间及住院费用。

1.5 统计学方法 采用SPSS 18.0软件处理数据。计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用随机区组设计方差分析,多组间两两比较采用LSD法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者胃肠道副作用程度比较 结果显示,两组患者随着观察天数的延长,GSRS评分增高($P<0.05$);两组患者在第1、3天时GSRS评分差异均无统计学意义($P>0.05$);而观察组在第5、7天时GSRS评分均低于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗依从性评分比较 结果显示,两组患者随着观察天数的延长,MMAS-8评分均降低($P<0.05$);两组患者在第1、3天时MMAS-8评分差异均无统计学意义($P>0.05$);而观察组在第5、7天

时 MMAS-8 评分均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者住院时间、住院费用比较 结果显

示, 观察组患者住院时间、住院费用均少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者 GSRS 评分比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	F	P
观察组	1.47 ± 0.78	6.10 ± 1.94 ^a	11.60 ± 2.59 ^{ab}	14.03 ± 2.72 ^{abc}	291.790	0.000
对照组	1.50 ± 0.78	6.33 ± 2.81 ^a	13.70 ± 4.24 ^{ab}	16.27 ± 3.75 ^{abc}	274.177	0.000
t	0.166	0.375	2.316	2.640		
P	0.869	0.709	0.024	0.011		

注: 与第 1 天比较, a $P < 0.05$; 与第 3 天比较, b $P < 0.05$; 与第 5 天比较, c $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者 MMAS-8 评分比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	F	P
观察组	7.63 ± 0.49	7.01 ± 0.61 ^a	6.38 ± 0.67 ^{ab}	6.13 ± 0.63 ^{abc}	90.129	0.000
对照组	7.63 ± 0.61	6.94 ± 0.68 ^a	5.85 ± 0.79 ^{ab}	5.48 ± 0.77 ^{abc}	96.527	0.000
t	0.000	0.399	2.768	3.583		
P	1.000	0.691	0.008	0.001		

注: 与第 1 天比较, a $P < 0.05$; 与第 3 天比较, b $P < 0.05$; 与第 5 天比较, c $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者住院时间、住院费用比较

组别	n	住院时间/d	住院费用/元
观察组	30	8.50 ± 2.46	9 607.88 ± 2 737.67
对照组	30	13.83 ± 7.91	16 336.00 ± 7 274.60
t		3.524	4.741
P		0.001	0.000

3 讨论

肺结核是一种常见的慢性传染性疾病, 具有病程久、易复发的特点, 要达到有效治疗, 必须遵循早期、适量、规律、联合及全程抗痨治疗原则。但抗痨药物最常见的胃肠道反应^[8], 会降低患者治疗依从性, 导致不规律服药甚至自行停药的发生。因此, 降低抗痨药所致胃肠道副作用是非常关键的临床问题, 目前多采用抑酸、止吐等对症处理。九转揉腹法应用于抗痨药物治疗的肺结核患者, 可以缓解抗痨药物导致的胃肠道副作用, 分析其原因有以下三点。①揉腹健脾胃。中医将肺结核归属于肺痨病, 认为其病位在肺, 与肝、脾、肾三脏关系密切, 采用揉腹法可以促进三脏的气血运行, 进而改善肺结核的相关症状; 脾胃为后天根本, 脾胃和则气血畅, 而胃肠道反应多是由于脾胃失于健运通降之职^[9]; 揉腹和脾胃以滋肝肾, 使后天营养精微布散全身滋养先天之精, 使精、气、神充足则神聚形全。②揉腹通任脉。鸠尾穴为任脉之络穴, 膏之原穴, 具有缓解心烦、心悸、胃脘部不适的作用^[10]; 神阙穴为人体保健长寿的大穴, 是人体生命最隐秘最关键的要害穴, 与脾胃

关系密切, 常用于治疗慢性腹泻、消化不良等, 该穴较为脆弱, 不适合针刺或重按, 因此常以神阙为中心进行绕脐按摩^[11]; 关元穴为小肠募穴, 具有培元固本, 补益下焦之功效, 亦可治疗小肠疾病^[12]。③揉腹调阴阳。天地本乎阴阳, 阴阳主乎动静, 动静合宜, 气血和畅, 百病不生。过动伤阴, 阳必偏胜; 过静伤阳, 阴必偏胜。揉腹之法, 以动化静, 以静运动, 合乎阴阳, 顺应五行, 发其生机。故能通和上下, 分理阴阳, 去旧生新, 充实五脏, 驱外感之诸邪, 消内生之百症。

本研究结果显示, 两组患者均随观察天数延长, GSRS 评分增高 ($P < 0.05$), 在第 1、3 天时 GSRS 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而观察组在第 5、7 天时 GSRS 评分均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者均随观察天数延长, MMAS-8 评分降低 ($P < 0.05$), 在第 1、3 天时 MMAS-8 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而观察组在第 5、7 天时 MMAS-8 评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者住院时间、住院费用均少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

九转揉腹法应用于抗痨药物治疗致胃肠道副作用的肺结核患者, 能和气血, 调阴阳, 畅脾胃, 通经脉, 增加脾胃对水谷精微的吸收, 使气血生化充足, 正气得复, 邪气得出, 促进蠕动, 减少胃肠道的不良反应; 进而提高患者用药的依从性、缩短住院时间、降低住院费用, 具有较好的经济效益和社会效益。同时九转揉腹护理法操作方便, 患者普遍容易接受, 值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] BUSSI C, GUTIERREZ MG. Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time[J]. FEMS Microbiol Rev, 2019, 43(4):341-361.
- [2] SUAREZ I, FUNGER SM, KROGER S, et al. The diagnosis and treatment of tuberculosis[J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116(43):729-735.
- [3] 田晓红. 基于心理弹性框架的肺结核患者心理适应状况分析[D]. 济南:山东大学, 2016.
- [4] BROWNE SH, UMLAUF A, TUCKER AJ, et al. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: a randomized controlled trial[J]. PLoS Med, 2019, 16(10):e1002891.
- [5] 王黎霞, 成诗明, 周林, 等. 中华人民共和国卫生行业标准肺结核诊断: WS288-2017[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7):642-652.
- [6] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中国防痨杂志,

2010, 32(4):181-198.

- [7] 张在果, 李丽. Morisky 量表在肺结核患者服药依从性中的应用探析[J]. 佳木斯职业学院学报, 2018, 34(10):396-398.
- [8] LAGHARI M, TALPUR BA, SVED SULAIMAN SA, et al. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis[J]. Int J Mycobacteriol, 2020, 9(3):281-288.
- [9] 黄志余, 李卫林, 林宪和. 中医整体观辨治耐多药肺结核化疗过程胃肠道反应的观察[J]. 光明中医, 2014(5):964-967.
- [10] 陆倩影, 柳亚平. 鸠尾穴的古代文献研究[J]. 河南中医, 2020, 40(3):466-469.
- [11] 周晓燕, 刘倩倩, 刘珍, 等. 神阙穴贴敷联合常规疗法治疗多发伤后胃肠功能障碍 40 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2021, 53(6):50-53.
- [12] 欧阳夏荔, 段浩茹, 金琪, 等. 保健灸关元穴对老年大鼠血清和肠道氧化及炎症反应的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(31):12-15, 29.

(上接第 291 页)

综上所述, 本研究发现越鞠丸在改善 CUS 大鼠抑郁样行为的同时也改善了应激导致的抑郁模型大鼠学习记忆的损伤, 提示处理抑郁情绪与学习记忆能力的神经环路有交叉共享的可能, 为未来研究治疗学习记忆障碍的抗抑郁中药提供了实验依据。

【参考文献】

- [1] 刘潇雅, 刘爽, 郭冬月, 等. 抑郁症脑电特异性研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2020, 39(3):351-361.
- [2] ROCK PL, ROISER JP, RIEDEL WJ, et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. Psychological Medicine, 2014, 44(10):2029-2040.
- [3] 陈欢, 杨来启, 吴兴曲, 等. 芪参复康胶囊对首发抑郁症患者记忆功能及事件相关电位的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(3):221-224.
- [4] 任荔, 吴颢昕, 陈刚. 越鞠丸抗抑郁研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(10):1429-1431.
- [5] 黄秀清, 赵晓华, 许健, 等. 越鞠丸醇提物调控 PKA 信号改善强迫游泳应激小鼠学习记忆障碍及抑郁样行为[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3):751-755.
- [6] VORHEES CV, WILLIAMS MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory[J]. Nature Protocols, 2006, 1(2):848-858.
- [7] 刘沐熙, 徐贤慧, 王峰, 等. 经颅直流电刺激对慢性不可预见性应激模型大鼠下丘脑去甲肾上腺素释放的影响[J]. 皖南医学院学报, 2019, 38(2):103-107.
- [8] 沈天爱, 吴霄汉, 冯佳伟, 等. 异性接触与隔离抑郁/焦虑模型雌雄大鼠同步造模法[J]. 皖南医学院学报, 2019, 38(1):9-11, 20.

- [9] 龚宇, 徐腾鹤, 钱婷婷, 等. 长期精神紧张建立抑郁症模型[J]. 实验动物科学, 2019, 36(6):23-26, 32.
- [10] 秦雯, 曲睿, 汪萌芽. 大鼠空间学习记忆能力测试的时反应量-效关系[J]. 皖南医学院学报, 2010, 29(6):462-465.
- [11] BAK J, PYEON HI, SEOK JI, et al. Effect of rotation preference on spontaneous alternation behavior on Y maze and introduction of a new analytical method, entropy of spontaneous alternation[J]. Behavioural Brain Research, 2017, 320:219-224.
- [12] HAN Y, DENG X, ZHANG Y, et al. Antidepressant-like effect of flaxseed in rats exposed to chronic unpredictable stress[J]. Brain and Behavior, 2020, 10(6):e01626.
- [13] 刘明, 闫娟娟, 周小江, 等. 开心散对慢性应激抑郁模型大鼠学习记忆的影响[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(16):2439-2443.
- [14] ANTONIUK S, BIJATA M, PONIMASKIN E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: meta-analysis of model reliability[J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2019, 99:101-116.
- [15] 马瑶, 周童, 张海楼, 等. 越鞠丸对皮质酮模型小鼠抑郁样行为和神经新生的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2):283-288.
- [16] 史华伟, 王椿野, 赵振武, 等. 抑郁症学习记忆障碍的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2):202-206.
- [17] 王万铭, 雷明. 慢性不可预见性温和性应激对小鼠学习记忆功能的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(1):58-59.
- [18] 杨玉洁, 李玉姣, 李彬彬, 等. 用于评价大小鼠学习记忆能力的迷宫实验方法比较[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12):129-134.
- [19] 王姗姗, 赵佳惠, 张训乐, 等. 越鞠丸对侧脑室注射链脲佐菌素诱导的学习记忆损伤小鼠模型的神经保护作用[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(11):1125-1130.

灌注液温度控制对经尿道绿激光前列腺剝切术患者安全性的影响

徐 静,周发友

(皖南医学院第二附属医院 手术室,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:研究灌注液温度对经尿道绿激光前列腺剝切术患者安全性的影响及护理对策。**方法:**对2019年10月~2021年4月皖南医学院第二附属医院收治的60例前列腺增生患者进行经尿道绿激光前列腺剝切手术,采用随机数字表法分成对照组和观察组,每组30例,术中分别使用室温及加温灌注液,比较两组患者术中体温、手术时间、灌注液使用量、平均动脉压、心率、舒适度评价、寒颤发生率等指标。**结果:**两组患者年龄、术前前列腺体积、手术时间、灌注液使用量比较差异无统计学意义($P>0.05$),对照组术后有8例(26.7%)发生寒颤,观察组术后1例(3.3%)发生寒颤,两组差异有统计学意义($P<0.05$),观察组心率、平均动脉压水平等血流动力学指标稳定,术中体温轻度下降,与术前体温比较差异无统计学意义($P>0.05$),对照组术中体温下降明显,与术前比较差异有统计学意义($P<0.05$),在不同手术时间节点对照组较观察组体温下降明显($P<0.05$),观察组术中舒适度高于对照组($P<0.05$)。**结论:**术中使用接近人体中心体温的37℃灌注液,可显著提高患者术中舒适度,降低术中低体温、术后寒颤的发生率,对提高围手术期安全性具有重要意义。

【关键词】前列腺增生;灌注液;温度;护理

【中图分类号】R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.026

Effect of perfusion fluid temperature control on the safety of patients undergoing transurethral prostate enucleation by green-light laser

XU Jing,ZHOU Fayou

Operating Theater,The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College,Wuhu 241000,China

【Abstract】Objective: To investigate the impact of perfusion fluid temperature on the safety and nursing countermeasures in patients undergoing transurethral enucleation of the prostate using green-light laser. **Methods:** Sixty patients with benign prostatic hyperplasia undergone transurethral enucleation by green-light laser in our hospital were included between October 2019 and April 2021, and equally randomized to two groups by random number table. Room temperature perfusion fluid or heated perfusion fluid was respectively applied to the patients in control group and observational group during operation. The two groups were compared concerning intraoperative body temperature of the patients, operative time, perfusion volume, mean arterial pressure, heart rate, patient's evaluation on the comfort experienced in operation, and incidence of chills. **Results:** There was no significant difference in the age, prostate volume, operative time and consumption of perfusion fluid between two groups ($P>0.05$), yet postoperative chills occurred in 8 patients in the control group(26.7%), and only one in the observational group(3.3%), the difference was significant($P<0.05$). Hemodynamic indexes, such as heart rate and mean arterial pressure, remained stable in the patients of observational group, although patients in this group had slightly decreased body temperature, yet the change of intraoperative body temperature was insignificant compared to preoperative body temperature ($P>0.05$). Evidently decreased body temperature during operation was seen in the control group compared to that of before operation($P<0.05$). Decrease of body temperature in different time point in surgery was dominant in patients in the control group($P<0.05$), and patients in the observational group had better comfort than those in the control group. **Conclusion:** Perfusion fluid at 37℃ that is close to the central body temperature during operation can significantly improve the patients' comfort, reduce the incidence of hypothermia and incidence of postoperative chills, which is of greatly significant to improve the perioperative safety in patients undergoing transurethral enucleation of the prostate using green-light laser.

【Key words】benign prostatic hyperplasia;perfusion fluid;temperature;nursing

近年来,随人口老龄化进程加快,老年男性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)发病率出

现增高趋势。据统计,2018年全球BPH患者已达6.12亿,前列腺腺体增生到一定程度,后尿道将造

基金名称:芜湖市科技计划项目(2019cg04)

收稿日期:2021-08-18

作者简介:徐 静(1977-),女,主管护师,(电话)18955310259,(电子信箱)767005468@qq.com;

周发友,男,主任医师,博士,(电子信箱)zhoufayou@163.com,通信作者。

成不同程度的梗阻,尿液排出受阻,临床表现为不同程度的排尿困难、尿潴留等症状,严重时可因尿液返流导致肾功能损害。BPH 不仅影响老年患者生活质量和身心健康,也是当前十分重要的公共卫生问题。经尿道手术解除梗阻、通畅排尿是当前最有效的治疗手段^[1]。在经尿道手术切除增生腺体过程中,常规使用的灌注液温度在 22℃ 左右,接近室温但低于人体正常温度,随着手术时间的延长,术中不可避免地带走大量的人体热量造成体温下降,尤其对于高龄高危患者,更容易出现低体温现象,甚至引起血流动力学波动及术后寒颤等并发症发生,增加了围手术期风险^[2]。为减少术中患者体内热量的散失,避免低体温出现,我们使用恒温箱先将灌注液加温至 37℃ 供手术过程使用,与使用室温灌注液进行比较,结果显示,使用加温灌注液,患者手术舒适度、安全性显著提高,取得了良好效果,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取皖南医学院第二附属医院 2019 年 10 月~2021 年 4 月共 60 例经临床及影像学诊断的前列腺增生患者,符合手术指征^[3],年龄 65~78 岁,采用随机数字表法分成对照组(22℃ 室温灌注液组 30 例)与观察组(37℃ 灌注液组 30 例)。本研究获医院伦理委员会批准,且所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组均采用腰硬联合麻醉,由同一组医师实施经尿道绿激光前列腺剜切手术,灌注液均为 3 L 袋装生理盐水,对照组使用 22℃ 的灌注液,观察组使用 37℃ 灌注液,手术结束后保留三腔尿管接生理盐水持续冲洗。

1.3 护理配合

1.3.1 术前访视 手术室护士术前 1 d 对患者进行访视,评估患者年龄、体质、营养、是否合并心肺疾病、精神状况等,分析术中可能引起低体温的风险因素,制定保温护理对策。焦虑、精神紧张患者对冷刺激反应的阈值低,针对患者的文化、信仰、职业背景

做好个性化心理疏导,解除患者顾虑,减轻手术过程中因情绪因素对心率、血压等的影响。

1.3.2 术中护理 提前将手术室内温度调整 24℃ 左右,患者进入手术室后,用棉被覆盖身体进行保温;通过和患者耐心交谈,进一步缓解紧张情绪,开通静脉通道,保持静脉输液通畅。术中消毒铺巾后,布类手术单外层加盖一次性无菌防渗漏手术单,保持术中干燥,减少人体热量的散失。恒温箱内准备适量 22℃ 和 37℃ 灌注液,手术开始及术中动态监测体温,全部患者均采用肛温,因肛温最接近人体体核温度,体温计要插入肛门 6 cm 以上,避免测量误差。巡回护士注意灌注液使用情况,及时添加灌注液,保持连续冲洗,记录灌注液使用量。询问患者术中舒适度或有无心慌胸闷等感受,观察心率、血压波动情况,及时向手术医师、麻醉医师报告异常情况。

1.4 观察指标 观察手术时间、灌注液使用量、体温、心率、平均动脉压、舒适度、寒颤发生率等指标。在 4 个时间点分别测定患者体温变化并记录,分别为 T0:手术开始前;T1:手术进行 30 min;T2:手术进行 60 min;T3:手术结束时。采用 Kolcaba 舒适状况量表评定患者舒适度,分值越高,患者舒适度越高,两者呈正相关关系。

1.5 统计学方法 数据处理采用 SPSS 18.0 统计学软件。定量资料描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用 t 检验;多组间比较采用重复测量的方差分析(多组间两两比较采用 LSD- t 检验)。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较 两组患者年龄、术前前列腺体积、手术时间、灌注液使用量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组患者术后寒颤发生率(3.3%)低于对照组(26.7%)($P < 0.05$),观察组手术舒适度优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床相关指标比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄/岁	前列腺体积/mL	手术时间/min	灌注液使用量/mL	术后寒颤	患者舒适度/分
对照组	30	74.3±6.5	77.8±8.3	65.8±8.6	23 083±2 064	8(26.7)	56.3±13.3
观察组	30	73.3±8.5	77.0±5.9	69.1±11.2	23 350±2 022	1(3.3)	66.7±11.5
t/χ^2		0.494	0.431	1.292	0.505	4.706	3.219
P		0.623	0.668	0.202	0.615	0.030	0.002

2.2 两组患者术中相关指标比较 两组患者术前心率、平均动脉压水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后心率、平均动脉压水平平均

别高于干预前($P < 0.05$),且观察组患者效果改善优于术后对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者术中各时间点体温比较 观察组患

者 T1 ~ T3 时间点体温均低于 T0 时间点 ($P < 0.05$), 对照组患者 T0 ~ T3 各时间点体温均呈下降趋势 ($P < 0.05$)。观察组患者 T1 ~ T3 时间点体温均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者术中血流动力学指标比较

指标	干预前	干预后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
心率/(次/分钟)					
对照组	74.1 ± 6.7	85.7 ± 6.4	11.7 ± 7.9	8.096	<0.001
观察组	72.9 ± 8.1	80.3 ± 7.9	7.4 ± 6.3	6.450	<0.001
t	0.593	2.338			
P	0.556	0.023			
平均动脉压/mmHg					
对照组	104.6 ± 4.0	115.1 ± 5.4	10.4 ± 4.1	13.997	<0.001
观察组	103.4 ± 3.6	108.2 ± 6.4	4.9 ± 5.9	4.554	<0.001
t	1.288	4.273			
P	0.203	<0.001			

表 3 两组患者术中各时间点的体温比较 $^{\circ}\text{C}$

组别	n	T0	T1	T2	T3
对照组	30	36.6 ± 0.3	36.2 ± 0.4 ^a	35.9 ± 0.5 ^{ab}	35.7 ± 0.7 ^{abc}
观察组	30	36.6 ± 0.3	36.6 ± 0.4 ^{*a}	36.5 ± 0.4 ^{*a}	36.5 ± 0.4 ^{*a}
$F_{\text{组别}} = 19.518, P_{\text{组别}} < 0.001$					
$F_{\text{时点}} = 46.563, P_{\text{时点}} < 0.001$					
$F_{\text{交互}} = 31.005, P_{\text{交互}} < 0.001$					

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 T0 比较,a $P < 0.05$;与 T1 比较,b $P < 0.05$;与 T2 比较,c $P < 0.05$ 。

3 讨论

对于前列腺增生症,目前临床常用治疗手段包括药物治疗及手术治疗,经尿道腔内手术是手术治疗的主流术式,常用的能量平台有等离子、各类激光设备等,目前几乎取代了开放手术,经尿道微创手术治疗 BPH 具有出血少、效率高、术后恢复快等优点,但无论采用何种能量平台,术中使用灌注液是完成手术的必要条件。手术过程中随着腺体的剝切,前列腺动静脉血管、淋巴管处于开放状态,如果使用 22 $^{\circ}\text{C}$ 的常温灌注液,低于人体体温的液体经破损的创面进入血液循环,降低血液温度,在持续膀胱冲洗的同时带走人体大量热量,致使体温降低。Frank 等^[4] 在一项经尿道前列腺剝除手术研究中发现,1/3 患者体温低于 35 $^{\circ}\text{C}$,认为术中使用大量室温灌注液带走人体热能是造成术中低体温的主要原因。Monga 等^[5] 研究也发现经尿道前列腺电切术患者采用室温灌注液,患者体温出现下降,并且发现灌注液温度越低,体温下降越明显。

由于老年前列腺增生患者抵抗力弱,免疫机能差^[6],术中低体温更易降低机体各系统功能。如低体温导致寒颤时,外周小静脉痉挛,机体耗氧量增加,末梢循环缺血缺氧,心脏负担加重^[7],还可引起肺血管阻力增高、血压下降、心脏传导阻滞、血栓形成等风险^[8-9]。另外,手术刺激、手术创面渗血、室温灌注液、情绪不稳定等因素对机体均是应激源。持续应激状态会导致交感活动增强并使肾上腺分泌去甲肾上腺素、肾上腺素等激素,容易造成患者血压波动、心率加快,增加潜在并发症风险^[10]。所以,正常体温是维持人体正常生理功能和内环境稳定的基本保障^[11]。经尿道绿激光前列腺剝切过程中,由于受到灌注液吸收、体表散量、膀胱持续冲洗带走人体热量、麻醉药物作用等多种因素影响,患者体温出现不同程度的下降^[12]。为了减少患者术中体内热量散失、体温下降的发生,我们在术中采用灌注液加温等积极的护理干预措施对患者体温加以维持。结果显示,两组患者年龄、术前列腺体积、手术时间、灌注液使用量比较差异无统计学意义 ($P \geq 0.05$);使用加温至 37 $^{\circ}\text{C}$ 灌注液的观察组患者术后寒颤发生率 (3.3%) 低于使用室温灌注液的对照组患者 (26.7%) ($P < 0.05$);两组患者术后心率、平均动脉压水平等血流动力学指标均分别高于干预前 ($P < 0.05$),且观察组患者效果改善优于对照组患者;观察组术中体温轻度下降,与术前体温比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),对照组术中体温较术前下降明显 ($P < 0.05$),在不同手术时间节点对照组较观察组体温下降明显 ($P < 0.05$);观察组手术舒适度优于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述,加强围手术期的体温管理,采用灌注液加温等积极的综合护理干预措施,可提高经尿道绿激光前列腺剝切术患者术中舒适度,降低术中低体温、术后寒颤的发生率,对提高围手术期安全性具有重要作用。

【参考文献】

- [1] 陈晓君,陈婧,叶木石,等. 三种术式治疗高龄高危前列腺增生的疗效比较[J]. 实用医学杂志,2019,35(23):3618-3623.
- [2] 陈慧,张小辉. 经尿道前列腺绿激光选择汽化术围手术期的护理[J]. 实用临床护理学电子杂志,2018,3(17):72-73.
- [3] 黄健. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:科学出版社,2020:225.
- [4] FRANK SM,SHIR Y,GAJA SN, et al. Core hypothermia and skin surface temperature gradients. Epidural versus general anesthesia and the effects of age[J]. Anesthesiology,1994,80(3):502-508.

肺部超声评分在神经外科气管切开合并肺部感染患者肺部理疗中的应用

韩江英¹, 胡兵兵², 孙亮亮², 李成聪², 钱卫南², 叶雷²

(安徽医科大学第一附属医院 1. 护理部; 2. 神经外科, 安徽 合肥 230022)

【摘要】目的:对比肺部超声评分(LUS)引导下肺部理疗与常规肺部理疗对神经外科气管切开合并肺部感染患者的疗效。**方法:**选取2020年1月~2021年2月安徽医科大学第一附属医院神经外科60例气管切开合并肺部感染的患者作为研究对象,随机分成对照组和观察组各30例,对照组实施常规肺部理疗,观察组实施LUS引导下的肺部理疗。记录两组患者肺部理疗前及理疗7d后的白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血气分析、LUS评分、胸片评分、临床肺部感染评分(CPIS)、急性生理学和慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分及序贯器官衰竭评分(SOFA),并进一步分析LUS与氧合指数、胸片评分、CPIS评分、APACHE II评分、SOFA评分的相关性。**结果:**两组患者肺部理疗前基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组肺部理疗7d后的WBC、CRP、LUS评分、胸片评分、CPIS评分、APACHE II评分、SOFA评分较理疗前有所改善($P<0.05$);观察组肺部理疗7d后的WBC、CRP、PCT、PaO₂、氧合指数、LUS评分、胸片评分、CPIS评分、APACHE II评分、SOFA评分较理疗前有所改善($P<0.05$)。与对照组相比,观察组理疗后WBC、CRP、PCT、PaO₂、氧合指数、LUS评分、胸片评分、CPIS评分、APACHE II评分、SOFA评分改善较为明显($P<0.05$)。LUS与氧合指数呈负相关($r_s=-0.784, P<0.01$),与胸片评分($r_s=0.773$)、CPIS评分($r_s=0.766$)、APACHE II评分($r=0.666$)、SOFA评分($r_s=0.720$)均呈正相关($P<0.01$)。**结论:**LUS引导神经外科气管切开合并肺部感染的患者进行肺部理疗效果显著,值得在临床推广应用。

【关键词】肺部超声评分;气管切开;肺部感染;肺部理疗

【中图分类号】R 473.6; R 473.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.027

Application of lung ultrasound score in pulmonary physiotherapy for patients with tracheotomy and pulmonary infection

HAN Jiangying, HU Bingbing, SUN Liangliang, LI Chengcong, QIAN Weinan, YE Lei

Department of Nursing, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81901238);安徽省质量工程项目(2020jyxm0927);安徽医科大学第一附属医院急危重症护理专科建设项目(2020JWZZHL-07, 2020JWZZHL-09)

收稿日期:2021-05-10

作者简介:韩江英(1972-),女,副主任护师,(电话)13515603541,(电子信箱)1632870573@qq.com;

胡兵兵,女,副主任护师,(电子信箱)hbbxt001@163.com,通信作者。

- [5] MONGA M, COMEAUX B, ROBERTS JA. Effect of irrigating fluid on perioperative temperature regulation during transurethral prostatectomy[J]. *Ear Urol*, 1996, 29(1): 26-28.
- [6] 王姊娟, 杜依青, 张建, 等. 代谢综合征及其诊断指标与重度良性前列腺增生症的相关性研究[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(6): 703-709.
- [7] 徐旭, 常乐, 王倩. 脊柱手术患者手术室期间综合保温处理对低体温、应激反应及并发症的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(1): 71-75.
- [8] 孙亮, 高倩, 王广, 等. 麻醉后恢复室期间全身麻醉患者发生低体温的影响因素[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 52-56.
- [9] 马英子. 手术室保温护理对股骨头置换术患者凝血功能及低体温的影响[J]. *航空航天医学杂志*, 2020, 31(10): 1274-1275.
- [10] KAMARCK TW, LI X, WRIGHT AGC, et al. Ambulatory blood pressure reactivity as a moderator in the association between daily life psychosocial stress and carotid artery atherosclerosis[J]. *Psychosom Med*, 2018, 80(8): 774-782.
- [11] 陈雪玉, 成桂芳, 朱晓燕. 两种不同温度灌注液在经皮肾镜取石术患者中的应用[J]. *护理实践与研究*, 2012, 9(19): 129-130.
- [12] 李勇晋, 孙鑫晔. 不同温度灌注液对经皮肾镜碎石取石术患者的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2014, 35(9): 1064-1066.

[Abstract] Objective: To compare the efficacy of pulmonary physiotherapy guided by lung ultrasound score (LUS) and conventional pulmonary physiotherapy in patients undergone tracheotomy concomitant with pulmonary infection. **Methods:** Sixty patients undergoing tracheotomy concomitant with pulmonary infection, treated in our department between January 2020 and February 2021, were included, and randomized to control group and observational group ($n=30$ in each group). Patients in the control group received simple conventional pulmonary physiotherapy, and those in the observational group were given pulmonary physiotherapy under the guidance of LUS. The clinical indicators, including white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), blood gas analysis results, and scoring on lung ultrasound, chest X-ray, Clinical Pulmonary Infection Scale (CPIS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale, were maintained in the two groups before and after pulmonary physiotherapy. Then the correlation between LUS and oxygenation index, scoring on chest X-ray, CPIS, APACHE II and SOFA were further analyzed. **Results:** There was no significant difference in baseline data between the two groups of patients before pulmonary physiotherapy ($P>0.05$). Levels of WBC and CRP as well as scoring on LUS, chest X-ray, CPIS, APACHE II and SOFA were improved in the control group 7 days after pulmonary physiotherapy ($P<0.05$), and improved WBC, CRP, PCT, PaO₂, oxygenation index, scores of LUS, chest X-ray, CPIS, APACHE II and SOFA were also seen in observational group 7 days following pulmonary physiotherapy ($P<0.05$). WBC, CRP, PCT, PaO₂, oxygenation index and scoring on LUS, chest X-ray, CPIS, APACHE II and SOFA were improved more significantly in the observational group than in the control group after physiotherapy ($P<0.05$). LUS was negatively correlated with oxygenation index ($r_s = -0.784, P<0.01$), yet positively with scores of chest X-ray ($r_s = 0.773, P<0.01$), CPIS ($r_s = 0.766, P<0.01$), APACHE II ($r = 0.666, P<0.01$) and SOFA ($r_s = 0.720, P<0.01$). **Conclusion:** LUS-guided pulmonary physiotherapy has significant effect on patients undergoing neurosurgical tracheotomy concomitant with pulmonary infection, and is worthy of wider clinical recommendation.

[Key words] lung ultrasound score; tracheotomy; pulmonary infection; pulmonary physiotherapy

颅脑恢复期患者常因早期的气管切开而并发肺部感染^[1]。肺部感染后呼吸道分泌物增多, 如果不及清除会致使过多的分泌物滞留在气道或肺中, 不仅影响患者的通气及换气功能, 还会促使感染加剧^[1-2]。肺部理疗是肺部感染患者重要的辅助治疗方法, 有利于气道分泌物的清除、改善肺的顺应性^[3]。既往研究发现肺部超声评分 (lung ultrasound score, LUS) 可用于危重患者肺炎的动态监测及预后评估, 并指导临床治疗^[4]。然而, 鲜有研究评估 LUS 引导下肺部理疗治疗神经外科气管切开合并肺部感染患者的效果。因此, 本研究旨在对比 LUS 引导下的肺部理疗与常规肺部理疗对神经外科气管切开合并肺部感染患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 2 月安徽医科大学第一附属医院神经外科气管切开合并肺部感染的患者共 60 例。入选标准: ①符合 2018 年版《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》中肺炎的临床诊断标准; ②气管切开后; ③年龄 ≥ 18 岁; ④住院天数 ≥ 7 d。排除标准: ①肺部合并其他疾病患者 (如气胸、肺大泡等); ②外伤、严重胸部畸形等不能行肺部超声检查者; ③其他器官严重并发症致血流动力学或生命体征不稳定者; ④排痰过程中出现异常致无法继续排痰者; ⑤入院后 72 h 内出现循环呼吸衰竭者。依其入院先后顺序随机将患者分为对照组和观察组各 30 例。两组患者基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 如表 1 所示。本研究经过医院伦理委员会的批准, 所有患者或其近亲家属自愿参加并签署

知情同意书。

表 1 两组患者基线资料的比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

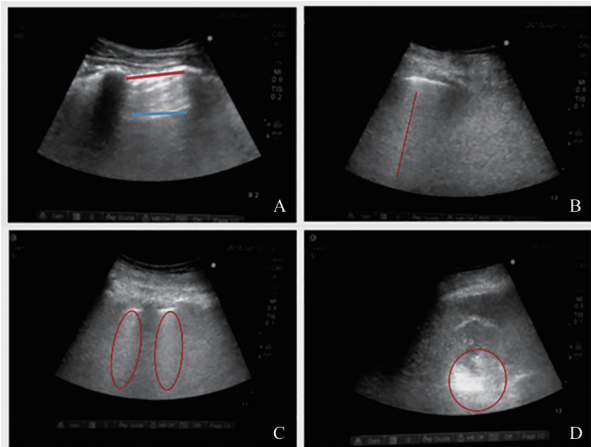
项目	观察组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	t/χ^2	P
性别			0.739	0.390
男	23(76.7)	20(66.7)		
女	7(23.3)	10(33.3)		
年龄/岁	56.43 \pm 16.07	57.93 \pm 12.61	0.402	0.689
诊断			1.541	0.763
脑外伤	8(26.6)	9(30.0)		
脑出血	14(46.7)	15(50.0)		
脑肿瘤	3(10.0)	4(13.3)		
其他	5(16.7)	2(6.7)		
痰液性状			0.317	0.573
II 度	20(66.7)	22(73.3)		
III 度	10(33.3)	8(26.7)		
吸烟史			0.077	0.781
有	10(33.3)	9(30.0)		
无	20(66.7)	21(70.0)		
体温/ $^{\circ}\text{C}$	36.53 \pm 0.25	36.60 \pm 0.30	0.938	0.352
收缩压/mmHg	128.97 \pm 12.67	131.13 \pm 10.56	0.719	0.475
舒张压/mmHg	79.90 \pm 10.63	78.17 \pm 9.03	0.681	0.499
呼吸频率 /(次/分钟)	20.30 \pm 2.61	19.83 \pm 1.88	0.794	0.430
心率/(次/分钟)	88.00 \pm 12.97	82.20 \pm 10.73	1.887	0.064

1.2 研究方法

1.2.1 肺部超声评分人员的标准化培训 选取我院神经外科 4 名主管护师接受肺部超声培训、实操和考核。所培训人员与超声专家诊断的一致性采用 Kappa 分析评定, 结果显示两者一致性为 0.706。

1.2.2 治疗方法 对照组采用常规的肺部理疗, 观察组采取 LUS 引导的肺部理疗。由专科护士管理患者并收集临床资料。由不了解患者病情并接受培训的护师负责两组患者的 LUS 评分, 指导实施肺部

理疗。肺部超声征象及评分如图 1 所示, LUS 为 12 个区评分的总和, 分值 0 ~ 36 分^[5]。同一位患者的 LUS 评分需由两名接受培训的护师评定, 当出现分歧时需与超声专家协商, 最终得出一致的诊断结论。



正常通气区(A)为肺滑动征伴 A 线或少于 2 个单独的 B 线, 记为 0 分, 红色标注胸膜线, 蓝色标注 A 线; 中度肺通气减少区(B)为多发、典型 B 线(B1 线), 记为 1 分, 红线标注 B 线; 重度肺通气减少区(C)为多发融合的 B 线(B2 线), 记为 2 分, 红色圆圈提示融合 B 线; 肺实变区(D)可见组织影像伴典型的支气管充气征, 记为 3 分, 红色圆圈提示肺实变。

图 1 肺部超声征象及评分

1.2.2.1 常规肺部理疗 护士使用振动排痰机对患者进行排痰, 排痰前按需清除患者呼吸道分泌物, 患者均取侧卧位。按照由肺底到肺尖、由外向内的原则排痰, 上、下午各 1 次, 每次 30 min, 左右侧各 15 min, 共治疗 7 d。排痰频率和节律以患者不感到疼痛为宜。

1.2.2.2 LUS 引导下的肺部理疗 LUS 评分 ≥ 2 分的肺区用记号笔标记, 排痰过程中重新分配时间。排痰前按需清除患者的呼吸道分泌物, 患者均取侧卧位, 评分为 0 ~ 1 分的肺区排痰时间可以减少或不做, 而将额外的时间增加到评分 ≥ 2 分的肺区, 但总治疗时间不变, 依然是上、下午各 1 次, 每次 30 min, 共治疗 7 d^[6]。排痰频率和节律以患者不感到疼痛为宜。

1.2.3 评价指标 ①患者的一般资料, 包括年龄、性别等。痰液性状根据患者痰液黏稠度分为 3 个等级^[7]。②患者理疗前后的白细胞计数(white blood cell count, WBC)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)及血气分析等血液监测指标。③患者理疗前后的 LUS 评分、胸片

评分、临床肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS)、急性生理学和慢性健康状况评分系统 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分及序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)。胸片评分参照殷人易等^[8]编制的肺炎胸片吸收评价量表(评分部分)。

1.2.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本的 t 检验和配对 t 检验; 非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用独立样本的秩和检验和配对符号秩和检验; 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; 相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液监测指标比较 两组患者肺部理疗前的 WBC、CRP、PCT、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、氧合指数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组肺部理疗 7 d 后的 WBC、CRP 较理疗前有所改善($P < 0.05$), PCT、 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、氧合指数理疗前后变化差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组的 WBC、CRP、PCT、 PaO_2 、氧合指数理疗后较理疗前有所改善($P < 0.05$), $PaCO_2$ 理疗前后变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比, 观察组患者理疗后 WBC、CRP、PCT、 PaO_2 、氧合指数改善较为明显($P < 0.05$), 见表 2、3。

2.2 LUS 评分、胸片评分、CPIS 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分的比较 两组患者肺部理疗前的 LUS 评分、胸片评分、CPIS 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者肺部理疗 7 d 后的 LUS 评分、胸片评分、CPIS 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分较理疗前均有所改善($P < 0.05$), 且与对照组相比, 观察组患者理疗后 LUS 评分、胸片评分、CPIS 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分改善较为明显($P < 0.05$), 见表 4。

2.3 LUS 与氧合指数、胸片评分、CPIS 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性 LUS 与氧合指数呈负相关($r_s = -0.784, P < 0.01$), 与胸片评分($r_s = 0.773$)、CPIS 评分($r_s = 0.766$)、APACHE II 评分($r_s = 0.666$)、SOFA 评分($r_s = 0.720$)均呈正相关($P < 0.01$)。

表2 患者WBC、CRP、PCT的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	组别	理疗前	理疗后	差值	Z	P
WBC/($\times 10^9/L$)	观察组	10.08(8.63,13.48)	6.71(5.38,8.22)	3.17(1.74,5.46)	4.021	<0.001
	对照组	8.97(6.85,15.65)	8.21(6.22,14.90)	1.16(-0.11,3.54)	2.581	0.010
	Z	0.495		2.203		
	P	0.620		0.028		
CRP/(mg/L)	观察组	26.71(10.10,56.74)	9.10(4.02,14.93)	15.77(3.38,37.86)	4.741	<0.001
	对照组	16.47(7.92,49.23)	15.64(6.96,41.08)	4.03(0.19,16.76)	2.581	0.010
	Z	0.384		2.609		
	P	0.701		0.009		
PCT/(ng/mL)	观察组	0.26(0.11,0.65)	0.05(0.03,0.11)	0.21(0.06,0.50)	4.364	<0.001
	对照组	0.12(0.06,0.93)	0.11(0.04,0.48)	0.03(-0.08,0.11)	1.811	0.070
	Z	1.430		3.145		
	P	0.153		0.002		

表3 患者PaO₂、PaCO₂、氧合指数的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	组别	理疗前	理疗后	差值	Z	P
PaO ₂ /mmHg	观察组	98.50(81.00,117.00)	133.00(96.50,174.25)	-21.00(-52.00,6.00)	4.413	<0.001
	对照组	99.00(80.50,118.25)	113.00(80.25,136.75)	-10.00(-30.25,17.75)	1.399	0.162
	Z	0.044		2.085		
	P	0.965		0.037		
PaCO ₂ /mmHg	观察组	36.13(31.35,40.35)	35.80(29.90,40.30)	1.65(-4.35,5.90)	1.244	0.213
	对照组	37.80(34.93,42.33)	38.74(30.83,43.00)	1.85(-4.25,7.93)	1.059	0.289
	Z	1.397		0.237		
	P	0.162		0.813		
氧合指数/mmHg	观察组	297.55(252.03,340.79)	405.65(305.53,504.68)	-77.90(-155.55,-21.60)	4.494	<0.001
	对照组	264.70(233.91,357.76)	296.90(234.15,391.53)	-23.55(-86.30,54.64)	1.368	0.171
	Z	0.954		2.713		
	P	0.340		0.007		

表4 患者LUS评分、胸片评分、CPIS评分、APACHE II评分、SOFA评分的比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

指标	组别	理疗前	理疗后	差值	t/Z	P
LUS评分	观察组	16.00±5.32	10.60±4.47	5.40±3.17	9.334	<0.001
	对照组	15.97±4.54	12.97±4.33	3.00±3.67	4.481	<0.001
	t	0.026		2.712		
	P	0.979		0.009		
胸片评分	观察组	18.00(15.00,19.00)	8.00(5.75,12.25)	9.00(5.75,11.00)	4.655	<0.001
	对照组	16.50(14.50,19.00)	12.50(7.75,15.00)	5.00(1.00,7.00)	3.983	<0.001
	Z	0.968		2.794		
	P	0.333		0.005		
CPIS评分	观察组	3.00(2.00,5.00)	1.00(1.00,2.00)	2.00(1.00,3.00)	4.743	<0.001
	对照组	4.00(3.00,5.00)	3.00(2.00,4.00)	1.00(0.00,2.00)	2.848	0.004
	Z	1.034		3.338		
	P	0.301		0.001		
APACHE II评分	观察组	15.70±5.40	10.20±3.99	5.50±3.70	8.137	<0.001
	对照组	14.47±5.98	12.97±5.19	1.50±1.87	4.392	<0.001
	t	0.838		5.282		
	P	0.405		<0.001		
SOFA评分	观察组	5.00(3.00,6.00)	3.00(0.75,4.00)	2.00(1.00,3.00)	4.136	<0.001
	对照组	5.00(3.00,6.00)	4.00(2.00,5.00)	1.00(1.00,2.00)	2.361	0.018
	Z	0.150		3.163		
	P	0.881		0.002		

3 讨论

气管切开是神经外科重症患者发生肺部感染独立且重要的危险因素^[9-10]。气管切开的患者一旦并发肺部感染,不仅会影响预后结局,还会增加经济负担^[11]。

肺部理疗通过机械的力量使呼吸道分泌物松动,帮助其排出体外,从而促进肺功能的康复和改善氧合。既往肺部理疗效果主要通过听诊和胸部 X 线片来评估和监测^[12]。但听诊在鉴别胸腔积液、肺实变和肺泡间质综合征方面评价准确率较低(分别为 61%、36% 和 55%),胸部 X 线片检查因患者体位及透视范围影响,易造成漏诊^[12-13]。

肺部超声具有床旁操作、无创、灵敏度和特异度高、辐射性少、可实时动态监测等优势,在医疗各个领域得到广泛应用^[14]。LUS 根据肺部超声征象进行评分,得分越高,反映肺部通气情况越不佳,能够在一定程度上反映病情的严重程度,对肺部疾病的诊疗亦有重要的意义。Bataille 等^[15]研究表明可以通过 B 线评分来反映 ARDS 患者病情的严重程度。李莲花等^[5]研究证明 LUS 与 ARDS 患者的严重程度和预后有关。本研究结果显示 LUS 与氧合指数呈负相关,提示 LUS 越高,患者的缺氧程度越严重;LUS 与胸片评分、CPIS 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分均呈正相关,提示患者的 LUS 越高,患者的病情危重程度越高,与李莲花等^[5]研究结果一致。因肺部通气的缺失在初期不易被发觉,LUS 与疾病严重程度的密切相关可为疾病的早期诊疗提供依据。

医护人员可通过超声征象对患者实施目标导向性的肺部理疗。本研究根据 LUS 对患者实施针对性的排痰,排痰 7 d 后,观察组患者的氧合有了明显改善、炎性指标有了明显降低,且反映患者疾病严重程度的量性评分指标有了明显改善,与张文婷等^[6]研究结果一致。LUS 简单,可操作性强,可使肺部理疗有据可依,科学严谨。

本研究存在一定局限性。首先是超声的局限性,如对肺部处于过度通气状态、肺整体情况、肺深部组织病变的探查等效果均不理想;其次是受限于单中心小样本研究效能的限制。

综上所述,LUS 在一定程度上可反映患者病情的严重程度,为肺部疾病的诊疗及临床护理工作带

来较大的帮助,其应用使肺部理疗有据可依,可明显提高患者的治疗效果。

【参考文献】

- [1] 王耀娟,房会娥,朱美琴,等. 坐位与侧卧位排痰对神经外科气管切开患者通气功能的影响研究[J]. 护理学报,2018,25(6):54-57.
- [2] 王耀娟,施景芳,周松茂,等. 神经外科气管切开患者坐位与侧卧位排痰效果比较[J]. 护理学杂志,2018,33(4):35-37.
- [3] CHEN J, ZHOU R, LI Z, *et al.* Effect of nurse-led, goal-directed lung physiotherapy on prognosis of patients with sepsis caused by *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2021,103:167-172.
- [4] 王倩倩,蔚文龙,宋先斌,等. 超声对危重病患者肺炎治疗效果的评估价值[J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(2):275-278.
- [5] 李莲花,杨倩,李黎明,等. 肺部超声评分评估急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的价值[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(7):579-584.
- [6] 张文婷,张义辉,姚豫桐,等. 肺部超声在慢性阻塞性肺疾病患者肺部体疗中的应用[J]. 中西医结合护理(中英文),2019,5(8):22-25.
- [7] 杨文霞,杨素芳,吴雪婷. 人工鼻对脑卒中患者气管切开后痰液性状及并发症的影响[J]. 护理实践与研究,2021,18(12):1873-1876.
- [8] 殷人易,李猛,徐红日,等. 肺炎胸片吸收评价量表初步编制及应用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(2):185-187.
- [9] 徐挺,陈建良,董子龙. 神经重症患者肺部感染的危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2020,19(1):54-58.
- [10] XU S, DU B, SHAN A, *et al.* The risk factors for the postoperative pulmonary infection in patients with hypertensive cerebral hemorrhage: a retrospective analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(51):e23544.
- [11] 邹田子,方萍萍. 一体化排痰护理在神经康复病区气管切开合并肺部感染患者中的应用[J]. 护士进修杂志,2019,34(17):1612-1614.
- [12] LEECH M, BISSETT B, KOT M, *et al.* Lung ultrasound for critical care physiotherapists: a narrative review[J]. *Physiother Res Int*, 2015,20(2):69-76.
- [13] SHRESTHA GS, WEERATUNGA D, BAKER K. Point-of-care lung ultrasound in critically ill patients[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2018,13(1):15-26.
- [14] 孙建华,张青,郭海凌,等. 重症超声在 ICU 患者护理评估中的应用现状及展望[J]. 中华现代护理杂志,2018,24(28):3367-3370.
- [15] BATAILLE B, RAO G, COCQUET P, *et al.* Accuracy of ultrasound B-lines score and E/Ea ratio to estimate extravascular lung water and its variations in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *J Clin Monit Comput*, 2015,29(1):169-176.

递进式目标管理对 2 型糖尿病患者自我管理行为和疾病控制的影响

解本香,方晨圆,程韵英

(皖南医学院第二附属医院 内分泌科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:观察递进式目标管理对 2 型糖尿病患者自我管理行为和疾病控制的影响,为糖尿病患者的健康教育方式提供依据。**方法:**选取 2019 年 7 月~2020 年 6 月皖南医学院第二附属医院内分泌科出院的 98 例 2 型糖尿病患者,采取随机分组法分为干预组和对照组各 49 例。对照组给予糖尿病常规延续护理;干预组在对照组基础上采用递进式目标管理,12 个月后对比两组患者自我管理能力和疾病控制情况。**结果:**12 个月后,两组患者糖尿病自我管理评分(SDSCA)均得到提高($P<0.05$);且干预组在普通饮食、特殊饮食、用药管理方面评分高于对照组($P<0.05$);两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、体质量指数等指标控制情况均得到改善($P<0.05$),且干预组 HbA1c 控制情况优于对照组($P<0.05$)。**结论:**对 2 型糖尿病患者实施递进式目标管理,可明显提升患者自护能力,提高糖尿病患者的疾病控制效果,具有临床推广价值。

【关键词】递进式目标管理;2 型糖尿病;自我管理能力

【中图分类号】R 473.58 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2022.03.028

Effects of progressive objective management on self-management behavior and disease control in patients with type 2 diabetes mellitus

XIE Benxiang, FANG Chenyuan, CHENG Yunying

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

【Abstract】Objective: To observe the impact of progressive objective management on self-management behavior and disease control in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients for evidence to provide targeted health education for such patients. **Methods:** Ninety-eight T2DM patients discharged from our department were included from July 2019 to June 2020, and equally randomized to progressive objective management group (intervention group) and conventional care group (control group). Patients in the control group received simple health guidance to continuous routine diabetes care, and those in the intervention group were given progressive objective management besides routine continuous nursing. Then the two groups were compared regarding self-management ability and disease control after 12 months. **Results:** Improved scores were seen in both groups on the Summary of Diabetes Self-Care Activities (SDSCA) scale after 12 months of intervention ($P<0.05$), yet patients in the intervention group had higher scores in general diet, specific diet and compliance with medication than those in the control group ($P<0.05$). Fasting blood glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2 hPG) and HbA1c levels as well as body mass index (BMI) were improved in the 2 groups of patients following intervention ($P<0.05$), whereas the HbA1c was better controlled in patients in the intervention group ($P<0.05$). **Conclusion:** Progressive objective management is worthy of wider clinical recommendation because it can significantly improve the self-care ability and disease control for patients of T2DM.

【Key words】progressive objective management; type 2 diabetes mellitus; self-management ability

2020 年流行病学调查数据显示,我国 2 型糖尿病患病率约 12.8%^[1],已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家。美国糖尿病协会于 2015 年提出,持续自我管理支持是促进糖尿病患者维持和管理自身健康行为的重要手段^[2]。而传统的宣教通常以口头教育为主,形式单一且无针对性。递进式目标管理是一种循序渐进的护理方法,针对患者存在问

题的现状,对影响疾病的重要环节进行实时评估,提供有针对性的递进性方案^[3]。目前,我国多位学者将递进式目标管理应用于股骨颈骨折患者自护能力训练,均取得较满意效果^[4-5],但在糖尿病自护能力的研究应用尚少有报道。本研究将递进式目标管理应用于 2 型糖尿病患者,对患者自我管理行为及疾病控制效果显著,现报道如下。

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019F40)

收稿日期:2021-08-02

作者简介:解本香(1975-),女,主管护师,(电话)18055360177,(电子信箱)benxiangxie@163.com。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年7月~2020年6月皖南医学院第二附属医院内分泌科出院的2型糖尿病患者。纳入标准:①所有患者均符合1999年世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准^[6];②年龄18~60岁,患者本人或主要照护者能熟练操作智能手机;③具备良好的认知、沟通及行为能力;④对本研究知情同意者。排除标准:①合并重要脏器严重疾病患者;②有精神疾病、认知及交流障碍的患者;③孕妇或计划妊娠者;④正在参加其他研究课题的患者。符合标准的患者共100例,随机分为递进式目标管理组(干预组)和传统护理组(对照组),干预组因微信和手机均联系不上而失访1例;对照组因工作繁忙不愿继续接受随访而失访1例,最终两组各纳入49例。两组患者年龄、性别、文化程度、病程、合并症等差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者基线资料情况 $[n, \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

一般资料	干预组	对照组	χ^2/t	P
性别				
男	29	33	0.703	0.402
女	20	16		
年龄/岁	47.06±9.24	48.84±9.87	0.919	0.360
文化程度				
初中及以下	9	12	0.620	0.733
高中及中专	15	15		
大专及以上	25	22		
病程/年	3.00 (0.00,10.00)	3.00 (0.00,8.00)	0.338	0.735
合并症				
高血压	22	23	0.041	1.521
高LDL-C	26	32	0.893	0.218

1.2 方法 对照组实施本科室常规糖尿病慢病延续护理计划,医护人员从糖尿病五驾马车入手,制定个体化饮食计划和合理的运动计划,指导正确服用降糖药,根据病情制定合理的血糖监测方案,教授其胰岛素注射、血糖仪使用及足部保健等技能。创建糖尿病慢病管理微信群,患者及照护者均入群,医护人员定期在群里分享糖尿病相关知识,及时解答患者提出的问题。出院后第1~3个月每2周电话回访1次,第4~12月每月回访1次,共15次。干预组在对照组基础上实施递进式目标管理,具体措施如下。

1.2.1 成立递进式目标管理小组 小组成员由1名护士长、1名内分泌科医生、1名营养师、2名糖尿病专科护士和2名护士共7人组成,所有成员参与方案的制定,护士长负责整个方案的总调控;医生负责评估检验结果,制定和调整治疗方案;营养师制定饮食方案;专科护士负责其他护理计划的实施和随访资料的收集;护士负责整理、记录、反馈及数据

分析等。

1.2.2 发放问卷及评估影响因素 进行一对一问卷调查,内容包括:患者及家属对饮食、运动、用药的态度与认知;日常生活习惯;口服降糖药依从性;胰岛素注射技能掌握情况;日常血糖监测情况;低血糖的急救预防知识掌握情况;足部保健方法及足病的预防等。与患者及家属深度沟通交流,帮助其分析自身管理存在的问题,确定影响因素。

1.2.3 确定个性化递进式目标并制定计划 ①小组成员与患者及家属充分沟通交流,参照中国2型糖尿病防治指南^[7],确定疾病控制总目标:空腹血糖(FPG)4.4~7.0 mmol/L,非空腹血糖<10.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)<7%,体质指数(BMI)<24.0 kg/m²。②基于目标,结合患者年龄、病程、基础疾病、并发症及问卷调查情况,制定个体化教育计划;将总目标和计划详细分为若干切实可行的小计划和小目标,以保证计划和目标分阶段递进式完成。参照专家共识^[8],制定个体化管理目标和计划:a. 改变患者的理念,强化自我管理意识,将BMI目标分为每2个月下降1 kg/m²,1年内逐步分阶段完成的小目标;b. 根据身高、体质量、活动量计算1 d总热量,3大营养物质合理搭配,制定个体化饮食处方和3餐食谱,定时定量,教会常见食物交换法;避免食用含油脂高的食物,使用控油壶控制每日食用油量为20 g;c. 选择低血糖生成指数水果,饥饿时食用黄瓜或西红柿增加饱腹感;d. 制定合理的运动方案,根据患者兴趣爱好,选择可行性运动方式,从饭后1 h开始,可选择快步走、骑自行车、慢跑等有氧运动,时间从15~20 min开始,运动频率每日1次,每周5 d,每2周延长10 min,逐步增至每次30~60 min,配合抗阻力健身运动促进减脂,并掌握运动的禁忌证;e. 家庭备便携式血糖仪,告知患者血糖控制的目标,哪些情况需要监测血糖,监测频次及低血糖的预防和急救等;f. 进行糖尿病足保健知识宣教,选择适合的鞋袜,指导正确泡脚及足部日常检查和保养。③将以上自我管理知识和行为习惯分解成详细的列表,制作成微信打卡APP小程序,患者每日通过微信打卡,每餐饮食拍照发送到微信群,小组成员随时查看患者执行情况,计划执行不到位者单独沟通提醒;每月统计,量化的指标对比计划要求,其他指标以第1个月执行情况为基数,将月执行情况与上月进行比对,有进步者即在微信群里给予充分肯定和表扬,鼓励患者的同时激励其他患者,计划目标完成者进入下个目标周期,对于未达标者,通过微信或电话积极沟通,共同分析原因,指导其解决方法或适当

调整方案,并充分发挥家属的监督作用。

1.3 观察指标

1.3.1 糖尿病代谢指标 两组患者干预前及干预12个月后FPG、餐后2h血糖(2hPG)、HbA1c、BMI。

1.3.2 糖尿病患者自我管理行为量表(SDSCA)中文版 由万巧琴等^[9]翻译,对两组患者自我管理能力进行评价。总体Cronbach α为0.62,重测信度为0.83,该量表共11个条目,普通饮食(2个条目)、特殊饮食(2个条目)、运动(2个条目)、血糖监测(2个条目)、足部保健(2个条目)、用药指导(1个条目)共6个维度。其中10个条目为正向计分,1个条目为反向计分,每个条目按照回答的相应天数而得分,0~7分8级计分,总分0~77分,得分越高,自我管理能力越优。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用独立样本/配对t检验和秩和检验;计数资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者自我管理能力比较 两组患者干预前自我管理行为得分差异均无统计学意义($P>0.05$),两组患者干预后自我管理行为得分均分别高于干预前,差异有统计学意义($P<0.05$);且干预组在普通饮食、特殊饮食及用药等维度改善程度均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组患者FPG、2hPG、HbA1c、BMI等糖代谢指标控制比较 两组患者干预前FPG、2hPG、HbA1c、BMI比较差异均无统计学意义($P>0.05$),两组患者干预后FPG、2hPG、HbA1c、BMI控制情况均较干预前改善($P<0.05$),且干预组对HbA1c指标的控制优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

3 讨论

糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病,患者自身管理水平的高低决定疾病预后。递进式目标管理是一种新型的护理干预手段,将总目标拆分为多个小目标,使目标更简单化、具体化、步骤化;患者在完成诸多小目标的同时逐渐树立对治疗的信心,提高了患者的兴趣和主观能动性^[10],且递进式目标管理是在医护人员的监督指导下,通过评估-干预-再评估的循序递进方式,为患者提供更具针对性的干预与指导,帮助患者解决了出院后遇到的诸多问题,保

障了患者安全。本研究结果显示,干预12个月后,干预组在普通饮食控制、特殊饮食管理、用药等方面的自我管理能力和优于对照组($P<0.05$),提示递进式目标管理能够提升患者的自我管理能力和自我管理能力,此结果与以往研究^[11-12]基本一致。在饮食管理方面,“管住嘴”的自我管理意识已深入人心,患者对内心所接受的理念均有较好的遵医行为;绝大多数患者认为用药是最重要的治疗措施,对病情控制效果最好最直接,因而依从性相对优。在糖代谢指标控制方面,HbA1c作为目前国际上公认的糖尿病监控达标的“金标准”,反映了近2~3个月血糖控制情况,本研究干预组HbA1c的控制情况优于对照组($P<0.05$),与付阿丹等^[13]研究结果基本一致,表明递进式目标管理能够控制糖尿病进展。

表2 两组患者干预前后糖尿病自我管理能力的比较

指标	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
普通饮食					
对照组	2.67±1.26	3.78±1.33	1.10±1.72	4.509	<0.001
干预组	2.69±1.43	4.82±1.32	2.12±1.67	8.917	<0.001
t	0.075		2.991		
P	0.941		0.004		
特殊饮食					
对照组	3.57±1.14	4.27±1.27	0.69±1.52	3.203	0.002
干预组	3.22±1.28	5.59±1.54	2.37±2.00	8.299	<0.001
t	1.419		4.672		
P	0.159		<0.001		
运动					
对照组	3.33±1.31	5.49±1.61	2.16±1.90	7.983	<0.001
干预组	3.45±1.67	6.24±1.87	2.80±2.47	7.909	<0.001
t	0.403		1.420		
P	0.688		0.159		
血糖监测					
对照组	1.59±1.14	2.24±1.22	0.65±1.32	3.474	0.001
干预组	1.37±1.24	2.59±1.27	1.22±1.56	5.501	<0.001
t	0.936		1.961		
P	0.351		0.053		
足部保健					
对照组	1.22±0.82	1.55±0.82	0.33±0.92	2.480	0.017
干预组	1.04±0.87	1.45±0.91	0.41±1.00	2.862	0.006
t	1.077		0.421		
P	0.284		0.675		
用药					
对照组	2.92±1.29	4.51±1.14	1.59±1.58	7.052	<0.001
干预组	3.08±1.74	5.51±1.08	2.43±1.94	8.779	<0.001
t	0.527		2.343		
P	0.599		0.021		

表3 两组患者干预前后糖尿病代谢指标控制比较

指标	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
FPG/(mmol/L)					
对照组	11.00±1.82	7.72±1.24	3.28±1.72	13.335	<0.001
干预组	10.45±1.82	6.93±0.99	3.52±1.86	13.236	<0.001
t	1.494		0.676		
P	0.138		0.501		
2 hPG/(mmol/L)					
对照组	18.98±3.44	12.47±2.28	6.51±3.94	11.578	<0.001
干预组	18.30±4.03	10.33±1.70	7.97±4.00	13.942	<0.001
t	0.907		1.812		
P	0.367		0.073		
HbA1c/%					
对照组	10.37±2.27	8.24±1.56	2.13±1.78	8.386	<0.001
干预组	10.35±2.46	6.66±1.12	3.68±2.22	11.629	<0.001
t	0.051		3.825		
P	0.959		<0.001		
BMI/(kg/m ²)					
对照组	25.95±2.72	24.84±2.28	1.11±1.81	4.305	<0.001
干预组	25.28±2.89	23.82±1.70	1.46±2.53	4.039	<0.001
t	1.189		0.775		
P	0.237		0.441		

本研究干预 12 个月后,两组患者在血糖监测、足部管理、运动方面对比差异无统计学意义 ($P>0.05$),可能与患者的经济条件和害怕疼痛的恐惧心理有关,也可能因干预后患者血糖逐渐趋于平稳而认为没必要频繁监测血糖,或认为监测血糖对疾病帮助并不大^[14]。在足部保健方面,因绝大多数入组患者病情较轻,体验不到足部保养对其病情带来的益处,患者也未感受过糖尿病足病给自身带来的痛苦,故对此行为依从性不高;在 FPG、2 hPG 方面比较,两组患者差异均无统计学意义 ($P>0.05$);可能的原因为 FPG、2 hPG 仅仅反映了即刻的血糖水平,有一定局限性,且本研究入组的样本量有限,结果可能存在一定的偏差。在今后的研究中要加大样本量,或增加血糖指标的统计分析次数尽可能减小差异。两组患者 BMI 对比差异无统计学意义 ($P>0.05$),可能因为微信平台的延续护理本身对患者监督力度不够,无法保证患者对计划的执行率,也可能与作为干预措施主要执行者的护士缺乏对特殊群体如超重或肥胖患者有针对性的运动指导能力有关。期待今后有更多专业的康复运动治疗师重视糖尿病,参与糖尿病康复运动指导^[15],倡导更多的医

疗机构开设糖尿病运动康复门诊,让更多的糖尿病患者获益。

【参考文献】

- [1] LI Y, TENG D, SHI X, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association; national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [2] POWER MA, BARDSLEY J, CYPRESS M, *et al.* Diabetes self management education and support in type 2 diabetes; a joint position statement of the American diabetes association, the American association of diabetes educators, and the academy of nutrition and dietetics [J]. *Diabetes Care*, 2017, 43 (1): 1372.
- [3] ALHASSAN A, ZIBLIM AR, MUNTAKA S. Survey depression on among infertile women in Ghana [J]. *BMC Womens Health*, 2014, 14: 42.
- [4] 王春艳, 任静. 递进式目标管理对股骨颈骨折患者自我效能及并发症的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48 (1): 116-118.
- [5] 李小霞, 张莹莹, 吴朝露. 递进式护理目标在老年股骨颈骨折患者术后康复训练中的应用 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2021, 27 (4): 106-108.
- [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] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (4): 292-344.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病教育与管理学组. 中国 2 型糖尿病自我管理处方专家共识 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9 (12): 740-750.
- [9] 万巧琴, 尚少梅, 来小彬, 等. 2 型糖尿病患者自我管理行为量表的信、效度研究 [J]. *中国实用护理杂志*, 2008, 24 (3): 26-27.
- [10] 钟璐颖, 罗秋双, 谢娜, 等. 递进式目标护理在股骨颈骨折后功能康复训练中的应用 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20 (4): 56-58.
- [11] 陈艳. 患者版目标管理手册在 2 型糖尿病患者血糖管理中的应用 [J]. *护理实践与研究*, 2019, 16 (12): 69-71.
- [12] 金燕, 赵红燕. 递进式护理模式对慢性化脓性中耳炎患者继发性鼓膜穿孔发生率及复诊率的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28 (14): 1581-1583.
- [13] 付阿丹, 王莉, 熊莺, 等. 基于互联网平台的 2 型糖尿病患者健康管理模式研究 [J]. *护理学杂志*, 2019, 34 (11): 1-4.
- [14] 吴佳玲, 吴荣, 程康耀, 等. 2 型糖尿病患者自我血糖监测影响因素的质性研究 [J]. *解放军护理杂志*, 2018, 35 (18): 36-39.
- [15] 陈伟, 高民, 江中立, 等. 《中国糖尿病运动治疗指南》解读 [J]. *中华医学信息导报*, 2014, 29 (2): 19.