

· 基础医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)01-0001-05

近日节律紊乱影响大鼠更年期综合征的心理生理学观察

黄蓉^{1,2},吴庆庆^{1,2},李光建^{1,2},祝金津^{1,2},汪萌芽¹

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

【摘要】目的:观察近日节律紊乱对更年期综合征模型大鼠的影响,以探究更年期综合征的可能心理生理学机制。**方法:**取雌性SD大鼠35只,随机分为正常组($n=7$)、假手术组($n=7$)、模型组($n=7$)、近日节律紊乱组($n=7$)、模型+近日节律紊乱组($n=7$)。采用双侧卵巢摘除术建立更年期综合征大鼠模型,以24h光照为近日节律紊乱干预。通过多通道心理生理记录技术,对更年期综合征相关核团室旁核(PaPo)和近日节律相关核团视交叉上核(SCh)的生物电活动进行同步细胞外记录和相关生理指标联合记录和分析。**结果:**①模型组、近日节律紊乱组、模型+近日节律紊乱组大鼠的PaPo放电频率高于假手术组和正常组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);②正常组大鼠的SCh放电频率低于其余4组($P<0.01$);③模型组大鼠PaPo的beta和fast振荡能量高于其余4组($P<0.05$);④假手术组大鼠SCh的delta和theta振荡能量高于其余4组($P<0.05$)。⑤仅模型+近日节律紊乱组大鼠PaPo和SCh的放电频率呈高度正相关($r=0.902, P=0.014$)。**结论:**更年期综合征模型大鼠可能涉及PaPo和SCh活动变化机制,近日节律紊乱可能通过改变PaPo和SCh的相关性而影响更年期综合征的心理生理学特征。

【关键词】更年期综合征;近日节律紊乱;室旁核;视交叉上核;心理生理学

【中图分类号】R-332;R 338.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.001

Psychophysiological observation on the effects of circadian rhythm disorder on climacteric syndrome model rats

HUANG Rong, WU Qingqing, LI Guangjian, ZHU Jinjin, WANG Mengya

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

【Abstract】Objective: To investigate the effects of circadian rhythm disorder on climacteric syndrome in rat models as well as the potential psychophysiological mechanisms. **Methods:** Thirty-five female SD rats were evenly randomized into group of normal, sham operation, model, dysrhythmia and model+ dysrhythmia. Rat models of climacteric syndrome were prepared by surgical bilateral ovarian ablation, and dysrhythmia was developed by 24-hour light. Simultaneous extracellular recordings of bioelectrical activities in the paraventricular nucleus (PaPo) and the suprachiasmatic nucleus (SCh) were maintained, and the related physiological functions were monitored. **Results:** ①The PaPo discharge frequency in model rats, dysrhythmia and model + dysrhythmia groups was higher than that of sham operation and normal groups ($P<0.05$ or $P<0.01$); ②The SCh discharge frequency was lower in normal group rats than in the other 4 groups ($P<0.01$); ③The power of beta and fast rhythm of PaPo in model rat group was higher than that of the other 4 groups ($P<0.05$); ④The power of delta and theta rhythm of SCh was lower in sham operation group than in the other 4 groups ($P<0.05$); ⑤The discharge frequency of PaPo and SCh in the model+dysrhythmia group was presented with highly positive correlation ($r=0.902, P=0.014$). **Conclusion:** Climacteric syndrome in model rats may be involved in mechanisms of PaPo and SCh activity changes, and dysrhythmia may affect the psychophysiological picture of climacteric syndrome by changing the correlation between PaPo and SCh activity.

【Key words】climacteric syndrome; circadian rhythm disorder; paraventricular nucleus; suprachiasmatic nucleus; psychophysiology

更年期综合征(climacteric syndrome, CMS)是围绝经前后妇女因卵巢功能逐渐衰退以致雌激素水平下降,引起的以植物神经功能紊乱代谢障碍为主的一系列症候群^[1]。研究表明^[2]近日节律紊乱对于女性的身心也有不良影响,但对更年期综合征的影

响未见报道。故本研究通过在体同步记录技术记录观察更年期综合征大鼠在近日节律紊乱影响下相关核团室旁核(PaPo)和视交叉上核(SCh)的电活动及各项生理指标的变化,以探讨近日节律紊乱是否对CMS模型大鼠产生影响及CMS的心理生理学机制,

基金项目:国家自然科学基金项目(31271155);皖南医学院大学生科研资助金项目(WK2016S25)

收稿日期:2019-08-29

作者简介:黄蓉(1997-),女,2015级应用心理学专业本科生,(电话)18895363756,(电子信箱)1797522409@qq.com;

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

为 CMS 治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 浙江省实验动物中心提供 35 只(257±23)g 育龄未孕雌性 SD 大鼠,随机均分为 CMS 组(模型组)、近日节律紊乱组、模型+近日节律紊乱组、假手术组和正常组。

1.2 仪器和药品 PowerLab 八通道生理信号采集系统及其 Chart Pro 分析软件(AD Instruments, Australia)、生物电放大器(美国 A-M Systems, MODEL 1800)、脑立体定位仪和保温毯系统(上海奥尔科特生物科技有限公司)、电生理屏蔽罩、防震台、20% 乌拉坦、玻璃微电极和金属参考电极等。

1.3 造模

1.3.1 模型和假手术 10% 水合氯醛(0.4 mL/100 g)腹腔注射麻醉大鼠后,背部摘除模型组和模型+近日节律紊乱组卵巢^[3];摘除假手术组卵巢周围脂肪组织^[4]。

1.3.2 近日节律紊乱^[5] 近日节律紊乱组和模型+近日节律紊乱组放于近日节律紊乱箱,白炽灯光照两周。

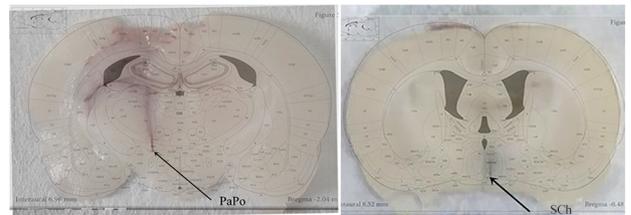
1.4 模型鉴定 吕氏美兰染色法^[6]检测各组大鼠的阴道涂片鉴定造模成功率。术后 3 d 对各组大鼠连续 5 d(早晚各 1 次)阴道脱落细胞涂片,观察有无发情迹象(观察角化上皮细胞、有核上皮细胞和白细胞 3 种细胞比例),无发情期即造模成功^[7]。

1.5 心理生理学记录与分析方法

1.5.1 外周多项生理指标的同步记录 20% 乌拉坦(1.5 g/kg)腹腔注射麻醉大鼠后将大鼠俯卧位固定在配有恒温(37℃)保温毯的脑立体定位仪上,在右前肢腕关节和左后肢踝关节上部的皮下插入针式电极,记录标准肢体 II 导联心电图,右后肢针式电极接地;在右侧腋中线第 9 肋下缘肋间外肌插入两根针式电极,记录呼吸肌肌电图。

1.5.2 细胞外脑内双核团记录及鉴定^[8] 大鼠咬合门齿杆后,插入耳杆并保持左右对称,固定头部后手术刀划开头皮,用 3% H₂O₂ 擦至颅骨前窗、人字缝显示,调节两者水平面一致。定位情况如下,PaPo, AP: -2.04 ~ -2.28 mm, ML: 0.1 ~ 1.55 mm, DV: 7.9 ~ 8.05

mm; SCh, AP: -0.48 ~ -0.60 mm, ML: 0 ~ 0.42 mm, DV: 8.9 ~ 9.3 mm^[9]。冷光源照明下,牙科钻颅开窗,弯针头挑破硬脑膜、蛛网膜和软脑膜,操作臂牵引玻璃电极(内含滂胺天蓝)紧贴脑组织,放好参考电极及接地电极,记录电极接入记录放大系统后,缓慢下至目标脑区寻到明确、合适的细胞外放电信号,双核团及外周多项生理指标信号稳定后,记录 20 min 并存盘。实验结束后,4% PFA 固定鼠脑再冠状面切片观察标记位置,鉴定记录位点(图 1)。仅将记录位点正确的样本纳入结果的统计和分析。



左:PaPo;右:SCh。

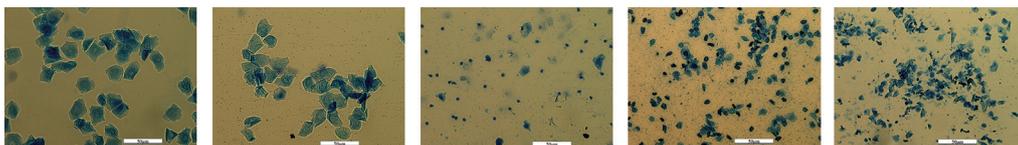
图 1 双核团定位图

1.5.3 信号采集及分析^[10-11] 用 Chart 5 软件采集、存盘各项信号,心电为低通 200 Hz、高通 10 Hz,采样频率 4 kHz,呼吸肌肌电为低通 200 Hz、高通 0.1 Hz, PaPo 和 SCh 为高通 1 Hz、低通 5000 Hz。对核团记录电信号原始数据分析放电频率。对核团放电原始数据带宽滤波得各神经振荡信号:delta(1 ~ 4 Hz), theta(4 ~ 10 Hz), beta(10 ~ 30 Hz), gamma(30 ~ 80 Hz), fast(80 ~ 200 Hz),用 FFT 功能分析各神经振荡的能量。使用直接计数法对呼吸频率进行统计。用记录一段时间内心率的平均值代表心率值。

1.5.4 统计学分析方法 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 18.0 软件进行数据的统计分析,各组数据用单因素方差分析,相关性分析用直线相关分析,并进行 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型鉴定 连续 5 d 每天上午 9 时和下午 4 时检测观察各组大鼠阴道涂片(图 2)以鉴定是否处于动情周期的动情期阶段^[12],涂片结果可知模型组未处于动情期,造模成功。



从左至右分别是正常组、假手术组、模型组、近日节律紊乱组和模型+近日节律紊乱组。

图 2 阴道涂片图(标尺:50 μm)

2.2 核团放电活动

2.2.1 核团放电活动的记录 PaPo 和 SCh 细胞外

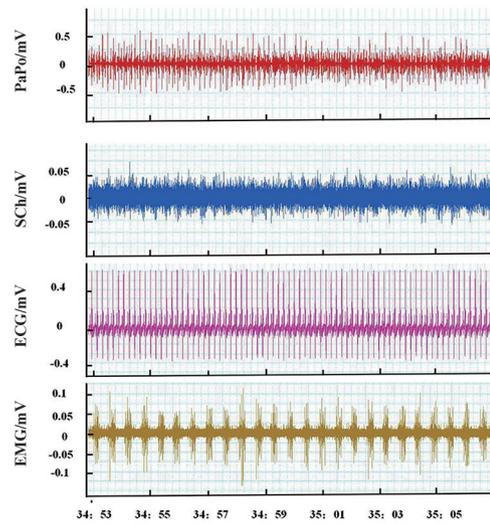
电活动、心电(ECG)、呼吸机电(EMG)记录(图3),分段进行带宽滤波则得到各神经振荡记录(图4)。

2.2.2 核团放电频率的比较 在 PaPo 放电频率上(图5),模型组、近日节律紊乱组、模型+近日节律紊乱组高于假手术组和正常组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。在 SCh 放电频率上(图5),正常组低于其余4组($P<0.01$)(图6)。

2.2.3 神经振荡能量的比较 在 PaPo 核团比较上(表1),beta 和 fast 振荡能量上模型组高于其余4组($P<0.05$)。在 SCh 核团比较上(表2),delta 和 theta 振荡能量上假手术组高于其余4组($P<0.05$)。

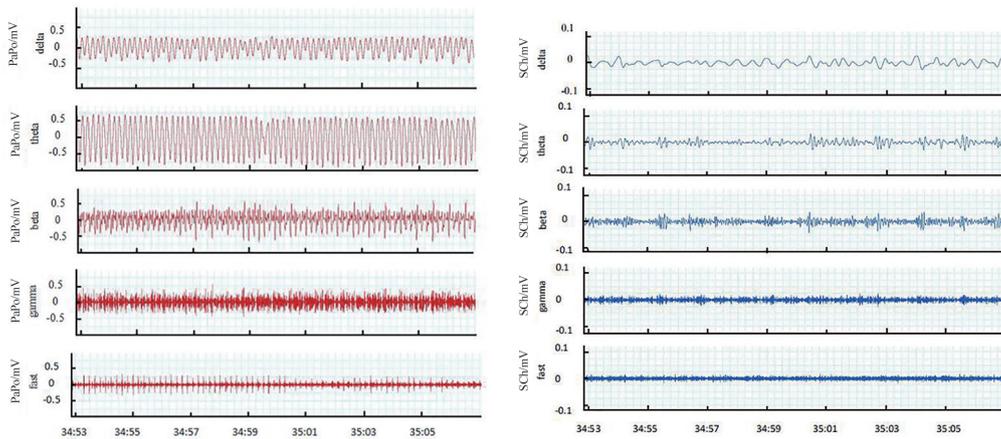
2.2.4 核团放电频率的相关性分析 对5组 PaPo 和 SCh 的放电频率进行直线相关分析(图7),模型+近日节律紊乱组 PaPo 和 SCh 呈高度正相关(图7E, $r=0.902,P=0.014$),与其余4组基础放电频率相关系数差异有统计学意义($P<0.01$),正常组基础放电频率相关系数呈弱相关或无相关(图7A, $r=0.076,P=0.342$),与其余4组基础放电频率相关系

数差异有统计学意义($P<0.01$)。



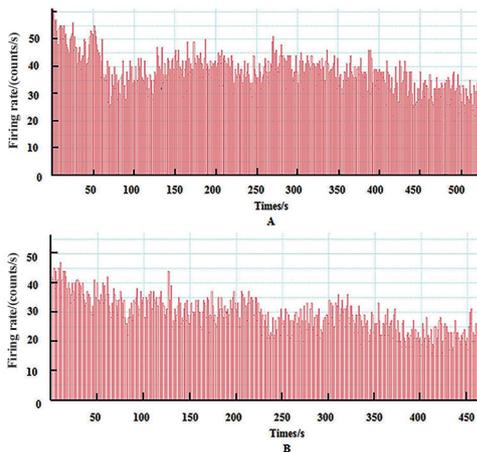
从上往下依次为 PaPo(mV)、SCh(mV)的生物电信号,ECG(mV)和EMG(mV)。

图3 近日节律紊乱组脑内双核团细胞外电活动和外周生理指标同步记录图



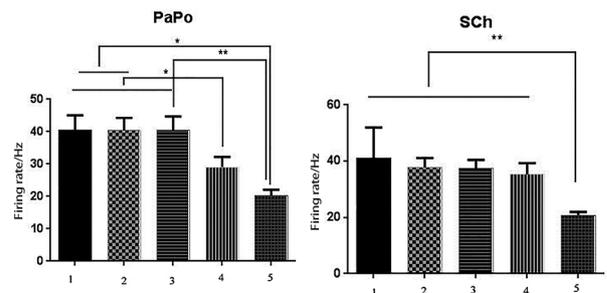
从上到下依次为 delta,theta,beta,gamma、fast 波段的神经振荡(mV)。

图4 近日节律紊乱组双核团神经振荡同步记录



A:PaPo,B:SCh,横坐标为截取的放电信号时间长度,纵坐标为放电频率。

图5 模型组双核团的放电频率直方图



1. 模型组;2. 近日节律紊乱组;3. 模型+近日节律紊乱组;4. 假手术组;5. 正常组;

$\bar{x}\pm s,n=32$,单因素方差分析: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图6 5组双核团的放电频率比较

表1 5组 PaPo 神经振荡能量的比较($\bar{x}\pm s$)

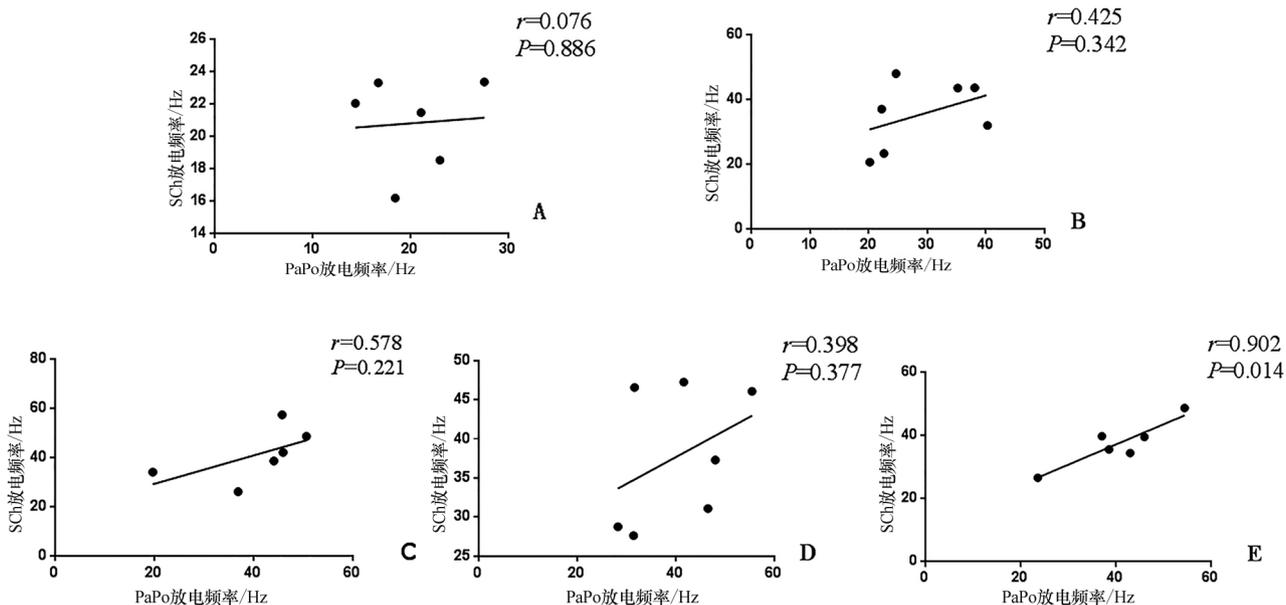
组别	n	delta	theta	beta	gamma	fast
正常组	6	802±809	420±477	510±632	2168±2482	229±227
假手术组	7	1276±2799	757±1737	1381±2438 *	5177±10839	10557±26121 *
模型组	6	2567±2410	2032±1652	7298±6808#	28586±40924	143083±214744#
近日节律紊乱组	7	1426±3386	1131±2431	1215±2624 *	1845±2671	3378±180 *
模型+近日节律紊乱组	6	903±640	423±320	758±1082 *	4203±4267	1279±1542 *
F		0.535	1.065	4.201	2.303	2.755
P		0.711	0.393	0.009	0.084	0.048

* 与模型组比较;P<0.05;#与正常组比较;P<0.05。

表2 5组 SCh 神经振荡能量的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	delta	theta	beta	gamma	fast
正常组	6	707±695	257±285	207±187	2795±355	382±521
假手术组	7	3218±2763#	1394±1350#	3542±4719	6125±8817	7024±15881
模型组	6	820±741 Δ	506±547 Δ	2026±3396	9225±13578	86065±157284
近日节律紊乱组	7	692±1003 Δ	285±379 Δ	242±282	5096±11756	414±453
模型+近日节律紊乱组	6	817±561 Δ	248±177 Δ	177±154	499±543	541±312
F		3.829	3.193	2.140	0.785	1.860
P		0.014	0.029	0.103	0.545	0.147

Δ 与假手术组比较;P<0.05;#与正常组比较;P<0.05。



A: 正常组;B:假手术组;C:模型组;D:近日节律紊乱组;E:模型+近日节律紊乱组。

图7 5组 PaPo 和 SCh 放电频率的相关性分析

2.3 外周生理指标比较 生理指标各组相似(P>0.05)。

3 讨论

研究表明室旁核是雌激素的关键核团^[13]和下

丘脑重要的神经内分泌核团。视交叉上核是生物节律中枢^[14]。研究表明促觉醒环路的成员含室旁核^[15]。室旁核放电频率结果显示,模型组和模型+近日节律紊乱组比假手术组和正常组放电频率高,即证明 CMS 模型的成功,也提示生物节律对室旁核

有一定影响。另视交叉上核放电频率结果显示,正常组低于其余4组,表明近日节律紊乱模型成功。基于手术后褪黑素分泌紊乱^[16],在结果中假手术组高于正常组,证明术后对节律有影响。双核团放电频率比较发现模型+近日节律紊乱组与近日节律紊乱组、模型组比较均无差异,说明更年期综合征和近日节律紊乱是两个独立因素,各自产生影响。

鉴于大脑在不同时空尺度的局部场电位、脑电等神经电生理活动信息的传递与交流机制的研究^[17]。故探究雌激素分泌相关脑区^[13]的神经振荡的影响中,模型组的beta和fast振荡能量显著高于其他组别。由于beta振荡主要调节运动系统中动作电位的时间同步性^[18],是抑制运动的振荡^[19]。女性更年期易发多种疾病,包含骨质疏松症^[20],其会阻碍运动,进一步佐证了模型组会增加beta振荡能量且高于其余4组。fast振荡多研究应用于癫痫疾病^[21],研究表明雌激素具有延迟癫痫发作的作用^[22],故双侧卵巢摘除后雌激素水平下降,相关脑区的fast振荡能量会高于其余4组。手术是一种应激原,因术后疼痛及并发症等原因,患者睡眠质量常受到影响^[23],delta振荡和theta振荡与睡眠相关,在探究生物节律相关脑区^[14]的神经振荡影响时,手术确实显著增加了delta和theta振荡能量。

结果显示正常组PaPo和SCh放电频率基础值之间相关性弱,与其余4组差异均有统计学意义,表明正常组在这几种条件刺激下会提高PaPo和SCh的正相关关系;模型+近日节律紊乱组PaPo和SCh放电频率基础值之间相关性强,与其余4组差异均有统计学意义,可见近日节律紊乱可能通过改变PaPo和SCh的相关性而影响CMS的心理生理学特征。但是引起PaPo和SCh相关关系发生改变的具体机制,需要进一步实验阐明。综上暗示了CMS对大鼠心理和生理方面的影响,也为进一步关注夜班人员的身心健康和CMS治疗提供理论依据,为室旁核和视交叉上核的进一步密切关系研究奠定基础。

【参考文献】

[1] 叶黎黎. 更年期综合征治疗研究进展[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(3):12-13.

[2] 杨辉,唐珊,王巧红,等. 护士职业人群昼夜节律紊乱不良结局的研究进展[J]. 护理研究,2019,33(5):816-821.

[3] 李明,吕厚辰,尹鹏滨,等. 两种卵巢切除术式建立大鼠骨质疏松模型的优势比较[J]. 解放军医学院学报,2015,36(4):383-387.

[4] 杨帆,王广义,张海玉,等. 雌激素对更年期抑郁大鼠行为的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(22):4398-4399.

[5] 管慧莲,张铭勋,姚俊,等. 近日节律紊乱对大鼠光辐射热痛觉时反应量-效关系的影响[C]//中国生理学会. 中国生理学会第24届全国会员代表大会暨生理学学术大会论文汇编. 北京:中国生理学会,2014:2.

[6] 白春霞,孙国娟,谢萍,等. 两种常用染色方法在性成熟SD大鼠阴道涂片中的比较研究[J]. 中药与临床,2015,6(5):36-38.

[7] 李瑞奇,白明,苗明三. 更年期综合征动物模型的特点及研究展望[J]. 中医学报,2012,27(6):708-710.

[8] 刘伟,汪伟伟,黄军,等. 大鼠脑内双核团电活动与多项生理指标的同步记录技术[J]. 皖南医学院学报,2013,32(5):423-429.

[9] PAXINOS G, WATSON C. The rat brain in stereotaxic coordinates [M]. 6th Edition. New York: Academic Press, 2008.

[10] 陶宜楠,郑超,秦雯,等. 心血管中枢与心血管功能的同步记录技术[J]. 皖南医学院学报,2016,35(4):311-314.

[11] BUZSAKI G, DRAGUHN A. Neuronal oscillations in cortical networks [J]. Science, 2004, 304(5679):1926-1929.

[12] 何秋明,肖尚杰,夏慧敏. 大鼠阴道涂片的观察[J]. 广州医学院学报,2007,35(4):54-56.

[13] 罗丹,张吉强. 下丘脑室旁核内雌激素受体的表达与意义[J]. 生理科学进展,2004,35(4):332-335.

[14] YU-ER, RYOSUKE ENOKI, YOSHIKI ODA, et al. Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(40):E9469-9478.

[15] 胡志安,任栓成. 丘脑在觉醒控制中的作用[J]. 第三军医大学学报,2018,40(23):2119-2121.

[16] 尹毅青. 心脏手术病人围术期生物节律与神经心理状态的临床与基础研究[D]. 中国协和医科大学,2004:18-24.

[17] ZHANG LIXIN, WANG FAQI, WANG LING, et al. Progress in the application of neural oscillations cross-frequency coupling in cognitive function research [J]. Acta Physiologica Sinica, 2017, 69(6):805-816.

[18] BUZSAKI G, LOGOTHETIS N, SINGER W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms [J]. Neuron, 2013, 80(3):751-764.

[19] 张海燕. 丘脑纹状体通路在帕金森病大鼠运动障碍中的研究[D]. 济南:山东师范大学,2019:7.

[20] 何康宏,梁博程,李旭云,等. 中药穴位敷贴治疗绝经后骨质疏松症[J]. 长春中医药大学学报,2015,31(6):1240-1242.

[21] BRAGIN A, ENGEL JJ, STABA R. High-frequency oscillations in epileptic brain [J]. Neurology, 2010, 23(2):151-156.

[22] WAHNSCHAFFE U, LOSCHER W. Lack of changes in seizure susceptibility during the estrous cycle in kindled rats [J]. Epilepsy Res, 1992, 13(3):199-204.

[23] 刘颖,王修,王慧玲. 65例原发性肝癌介入治疗术后的中医护理[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(22):143-145.

红花注射液对肺癌 A549 细胞迁移的影响及分子机制研究

乔婷婷¹,钟亮亮¹,朱宗鑫¹,胡耿维¹,潘 星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:研究红花注射液对 A549 细胞迁移的影响,并初步探讨其相关的分子机制。**方法:**体外培养肺癌细胞 A549,用不同浓度红花注射液处理 12 h,采用 MTT 法检测红花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的变化;倒置显微镜下观察红花注射液分别于 0、24、48 h 下的 A549 细胞的迁移情况;采用 Western blot 检测 NF-κB、Snail、p-GSK-3β 蛋白表达量;采用双荧光素酶报告基因系统检测红花注射液在转录水平对 Snail 的调控。**结果:**A549 细胞经红花注射液处理 12 h 后,与对照组相比,细胞的增殖率以剂量依赖性的方式增加($P<0.05$);不同浓度红花注射液作用后,细胞凋亡率增加;Western blot 显示 NF-κB、Snail、p-GSK-3β 蛋白表达量随着红花浓度的增加而降低;双荧光素酶报告基因显示 Snail 启动子活性随浓度的增加而下降,转染 NF-κB siRNA 后 Snail 启动子活性下降更明显($P<0.05$)。**结论:**红花注射液可有效抑制肺癌 A549 细胞的增殖迁移并诱导其凋亡,可能与 GSK-3β-NF-κB-Snail 通路有关。

【关键词】红花注射液;细胞增殖;迁移;NF-κB;Snail;p-GSK-3β

【中图分类号】R 734.2;R 285 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.002

Effects of safflower injection on A549 cell migration and the involved molecular mechanisms

QIAO Tingting, ZHONG Liangliang, ZHU Zongxin, HU Gengwei, PAN Xing, WU Zhihao

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

【Abstract】Objective: To observe the effect of safflower injection on migration of A549 cell line, and preliminarily investigate the corresponding molecular mechanisms. **Methods:** Human alveolar A549 cells were cultured with *in vitro* technique, and treated by diverse dose of safflower injection for 12 h. MTT assay was performed to detect the inhibitory effect on proliferation of A549 cells, and flow cytometry was used to measure the cell apoptosis in each group. Migration of A549 cells was observed at 0, 24 and 48 h, respectively using inverted microscope. Western blot was used to detect the expression of NF-κB, Snail and p-GSK-3β, and Dual-luciferase Reporter Assay System to examine the transcription factor Snail gene in promoting the repression following safflower reagent treatment. **Results:** Compared to the control group, A549 cells were inhibited in dose-dependent manner with increased dose of safflower treatment after 12 h ($P<0.05$), and the cell apoptosis tended to increase with diverse safflower dosage. Western blotting indicated that the expression of NF-κB, Snail and p-GSK-3β proteins was significantly down-regulated with added safflower reagent concentration, and dual-luciferase reporter assay revealed that the activity of Snail promoter was decreased with increased safflower dose, and the decrease was more evident following transfection with NF-κB siRNA ($P<0.05$). **Conclusion:** Safflower injection can effectively inhibit proliferation and migration as well as induce apoptosis of A549 cells via GSK-3β-NF-κB-Snail pathway.

【Key words】 safflower; cell proliferation; migration; NF-κB; Snail; p-GSK-3β

红花注射液是一种从中药红花中提取而来,其主要成分为红花醌苷、红花素、花黄色素等的复合物,临床上具有活血化瘀、改善微循环、增加组织血液灌流量等作用^[1]。临床上应用较广泛的是其从中药红花中提取制备的灭菌水溶液,其主要成分为红花黄色素,具有一定的抗肿瘤作用^[2]。但是,目前对于红花注射液的抗肿瘤作用还知之甚少,其具

体的抗肿瘤机制仍缺乏深入的探讨。因此,本文通过研究红花注射液的抗癌作用,发现其抑制肺腺癌 A549 细胞迁移,为今后的临床治疗和中药联合治疗提供了理论与实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞株 A549 细胞(人源非小细胞肺腺癌上

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:2019-08-16

作者简介:乔婷婷(1995-),女,2017 级硕士研究生,(电话)18356598132,(电子信箱)18356598132@163.com;

吴志浩,男,研究员,(电子信箱)zwu2ster@163.com,通信作者。

皮细胞系, ATCC)。

1.2 药品与试剂 红花注射液(华润三九药业有限公司,批号 17120202003,国药准字 Z51020673);NF- κ B 抗体、Snail 抗体、p-GSK-3 β 抗体、GSK-3 β 抗体购于 CST 公司; β -actin 抗体、DMSO (sigma 公司,美国);polyjet (Signa Gen 公司);小牛血清 (CIBCO 公司,美国);DMEM (HyClone 公司,美国);pRL-CMV 质粒 (Promega 公司,美国);siRNA (吉玛公司,中国);GSK-3 β 抑制剂 (Merck 公司,美国);流式凋亡试剂盒 (BD 公司,美国);丽春红染液、MTT、TEMED (碧云天公司,中国);NC 膜 (PALL 公司,美国)。

1.3 仪器 CO₂ 培养箱 (Eppendorf 公司,德国);BioTek 酶标仪 (伯腾公司,美国);流式细胞仪 (BD 公司,美国);离心机 (Eppendorf 公司,德国);4 $^{\circ}$ C 水平摇床 (New Brunswick 公司,美国);化学发光显影成像系统 (GE 公司,美国);金属浴 D1100-230V (Labnet AccuBlock 公司,美国)。

1.4 方法

1.4.1 细胞复苏 将人肺腺癌 A549 细胞从 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中取出,放在水浴锅中轻轻摇晃,待融化后 1500 r/min 离心 4 min,倒掉上清,加入含有 10% 小牛血清和抗生素的 DMEM 培养基,混匀制成细胞悬液,放置 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养。

1.4.2 MTT 比色法检测 A549 细胞的增殖抑制率

将 A549 细胞接种到 96 孔培养板中,待细胞密度长至 80% 左右,分别按以下分组:阴性对照组(加相同剂量的 DMSO 终体积为 100 μ L/孔)、红花注射液组(100、200、300、400、500 mL/L)处理培养 12 h(药物组用 DMEM 配好相应的浓度分装在不同的 EP 管里,随后打入 96 孔板,每孔终体积为 100 μ L)。后加入 5 μ g/mL 的 MTT 溶液,避光继续放至培养箱中培养,4 h 后吸去上清液,加入二甲基亚砜(DMSO) 100 μ L/孔,摇床上避光摇 15 min,用酶标仪在波长为 490 nm 处测定其吸光度 OD 值。细胞增殖抑制率计算公式:增殖抑制率(%) = (对照组值 - 药物组值) / 对照组值 \times 100%。

1.4.3 流式细胞术检测 A549 细胞凋亡 胰酶消化处于对数生长期的 A549 细胞接种于六孔板,待细胞长至 80% 时饥饿过夜,加入红花注射液(100、200 mL/L)(根据 WB 结果选取最适浓度),于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 12 h,离心收集细胞,使用 1 \times Binding Buffer 吹打细胞重悬转移至 5 mL 培养管中,同时加入 5 μ L Annexin V-FITC 和 5 μ L PI 染液,轻轻涡旋细胞悬液并在室温下(25 $^{\circ}$ C)在黑暗中孵育 15 min,最后向管中加入 400 μ L 1 \times Binding Buffer,

er,流式细胞仪分析细胞凋亡。

1.4.4 细胞划痕实验检测 A549 细胞的迁移能力 细胞接种于六孔板,待密度长至 90% 时,用枪头沿着细胞表面划出一条笔直的一线;轻轻摇动六孔板,吸去培养基,用 PBS 洗涤 5~6 次,直至脱落的细胞完全洗去,在倒置显微镜下观察细胞的划痕情况;后饥饿细胞过夜并加 100、200 mL/L 红花注射液处理。镜下分别于红花注射液处理的 0、24、48 h 观察细胞的迁移情况并拍照。用 image J 软件量化分析。

1.4.5 双荧光素酶报告基因实验 细胞接种于十二孔板,待细胞密度达到一定时,更换含有 10% 小牛血清的 DMEM 培养基,转染 Snail 启动子,5 h 后换液,48 h 后饥饿过夜,加入不同浓度红花注射液处理。12 h 后用外用 1 \times PBS 清洗两次,配制 1 \times PLB 裂解液,每孔 100 μ L,然后将 12 孔板放在摇床上晃动 20 min,4 $^{\circ}$ C,14 000 g,离心 15 min,将上清转移至新的 EP 管中,上机检测。

1.4.6 质粒 DNA 转染和 siRNA 转染 将 A549 细胞铺于六孔板中,当细胞密度达到 80% 时,更换含有血清无抗生素的培养基,转染 siRNA 和 cDNA,6 h 后更换新鲜培养基,转染 48 h 后,DMEM 饥饿 12 h 加入不同浓度的红花注射液。NF- κ B siRNA 的正义链序列为 5'GCGACAGGUGCAGA-AAGAdTdT3,反义链序列为 3'dTdTTCGCGUGUCCACGUCUUUCU5。

1.4.7 Western blot 将 A549 细胞进行铺板,贴壁长满后饥饿过夜。分别加入不同浓度(50、100、150、200、250 mL/L)的红花注射液(根据 MTT 结果,红花注射液在浓度为 300 mL/L 已达到半数致死量,故设置 300 mL/L 以下的浓度梯度),12 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 低温摇床中孵育相应一抗过夜,室温孵育相应二抗 1 h,后在 AI600 化学发光成像仪中显影。

1.5 统计学分析 所有数据均采用统计学软件 SPSS 18.0 进行分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行 q 检验和 F 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

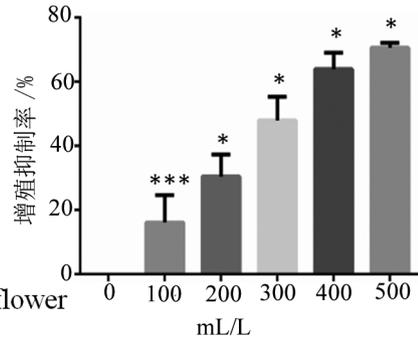
2.1 红花注射液对 A549 细胞增殖抑制率的影响

不同浓度红花注射液(100、200、300、400、500 mL/L)分别作用于 A549 细胞后,与对照组比较,各浓度的红花注射液对 A549 细胞的增殖均有抑制作用,差异具有统计学意义($F = 17.851, P < 0.05$,组间差异有统计学意义)。且红花注射液抑制作用随着浓度的提高也逐渐增强,即具有剂量依赖性(图 1)。

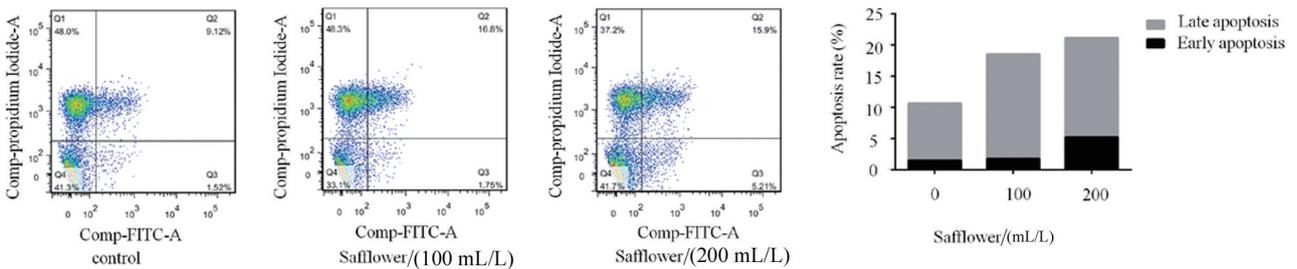
2.2 红花注射液对 A549 细胞凋亡的影响 红花注射液(100、200 mL/L)作用于 A549 细胞 12 h 后,与对照组相比,药物组随着红花注射液浓度的增加凋亡细胞数增多(图 2)($F=12.30, P<0.05$,组间差异有统计学意义)。

2.3 红花注射液对 A549 细胞迁移的影响 100、200mL/L 红花注射液作用于 A549 细胞 0、24、48 h 后于显微镜下拍照观察细胞的迁移情况,以伤口愈合面积来判定细胞的迁移能力。结果显示,对照组随着时间的增加伤口愈合面积增加,伤口逐渐变小,表示细胞的迁移能力增加,而药物组随着时间的增加伤口愈合面积较对照组减少,并且伤口愈合面积随着浓度的增加而减少,表示红花抑制 A549 细胞

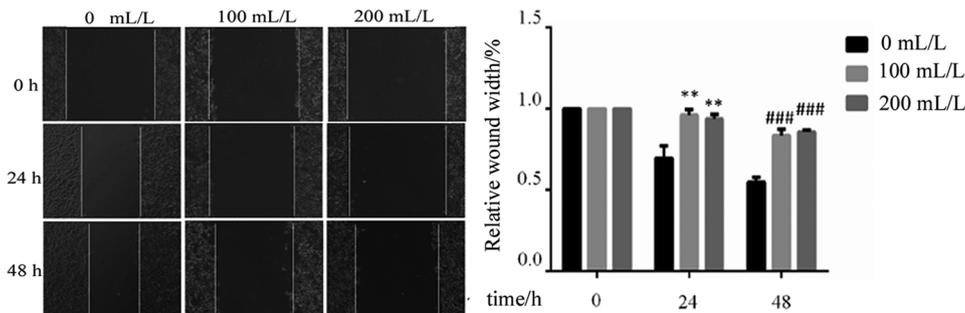
的迁移(图 3)($F=26.218, P<0.05$,组间差异有统计学意义)。



注:与 Safflower 0 mL/L 相比,*** $P<0.001$;与药物组相比,* $P<0.05$ 。
图 1 不同浓度红花注射液对 A549 细胞的浓度-抑制率曲线



注:与 Safflower 0 mL/L 相比,* $P<0.05$ 。
图 2 不同浓度红花注射液对 A549 细胞凋亡的影响



注:与 Safflower 0 mL/L 相比,** $P<0.01$,### $P<0.001$ 。
图 3 不同浓度红花注射液对 A549 细胞迁移的影响

2.4 红花注射液下调 Snail 蛋白的表达 红花注射液(0、50、100、150、200、250 mL/L)作用于肺癌 A549 细胞 12 h 后,Snail 蛋白表达均降低,并且高浓度红花注射液处理组较低浓度处理组表达更低,具有浓度依赖性(图 4)。

2.5 红花注射液在转录水平抑制 Snail 的表达 不同浓度浓度红花注射液处理 A549 细胞后,通过双荧光素酶报告基因检测,与对照组相比,随着浓度的增加,Snail 启动子活性下降,不同浓度红花注射液处理组间的比较均具有统计学差异($F=11.918, P<0.05$,组间差异有统计学意义)(图 5A)。转染 NF-

κ B siRNA 后,Snail 启动子活性下降更明显,差异具有统计学意义(图 5B)($F=10.373, P<0.05$,组间差异有统计学意义)。

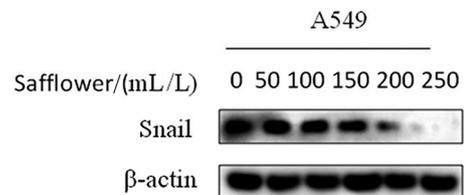
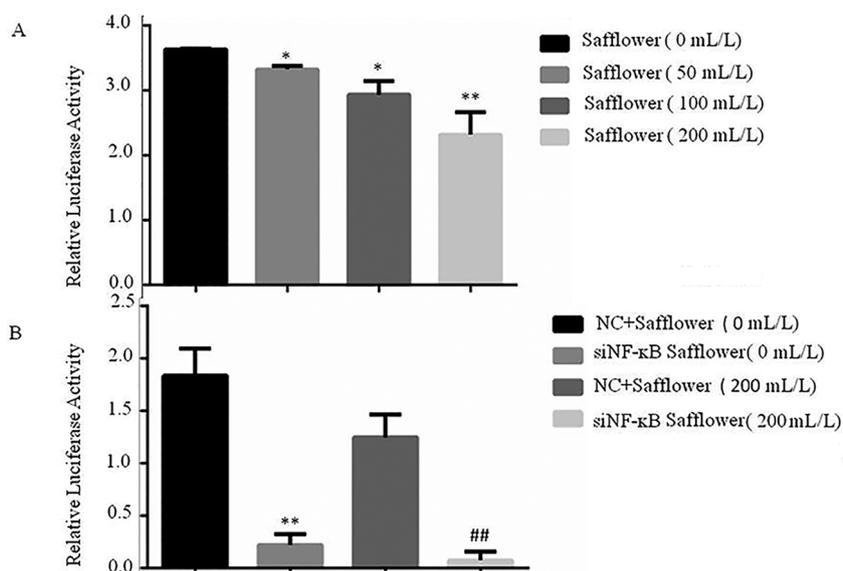


图 4 不同浓度红花注射液对 A549 细胞 Snail 蛋白表达的影响



A:与 Safflower 0 mL/L 相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; B:与 Safflower 0 mL/L 相比, * $P < 0.01$, ## $P < 0.01$ 。

图5 NF-κB 在转录水平调控 Snail 启动子活性

2.6 红花注射液通过 GSK-3β-NF-κB 下调 Snail 蛋白的表达 Western blot 结果显示不同浓度红花注射液作用 A549 细胞后, NF-κB 蛋白水平以浓度依赖性方式下降(图 6A); 转染 NF-κB siRNA 后, 结果显示 Snail 随着 NF-κB 的沉默而下降(图 6B); 应用 GSK-3β 通路抑制剂预处理 A549 细胞 1 h 后, 加入 200 mL/L 红花注射液, 与对照组相比, 单独加药组 GSK-3β 失活形式 p-GSK-3β 和 NF-κB、Snail 表达均下降, 与单独加药相比, 抑制剂处理组中 p-GSK-3β 表达上升, NF-κB、Snail 蛋白表达亦随之上升(图 6C); A549 细胞中转染 GSK-3β cDNA 并加入不同浓度红花注射液(50、100 mL/L), NF-κB 和 Snail 蛋白表达随着 GSK-3β 过表达而下降(图 6D)。

3 讨论

近年来肺癌的治疗及预后有了重大的进展, 增进了我们对肿瘤进展机制的理解, 并推动了早期检测和多模式护理的发展, 然而, 肺癌的总体治愈率和存活率仍然很低, 特别是在转移性疾病中^[3]。因此, 需要继续深入研究新药的机制以将临床益处扩大到更广泛的患者群体中。红花, 菊科植物红花的干燥管状花, 是预防和治疗心血管疾病最常用的传统药物之一^[4]。通常通过煎煮和酒精沉淀的方法制备红花注射剂^[5]。据报道, 红花注射液具有多种药理特性, 是一种活化血液循环、消散血瘀的中药, 并且在以单一或复方制剂形式的临床环境中被广泛用作抗肿瘤治疗药物^[6]。研究发现红花注射液对肝癌、胃癌和肺癌等实体肿瘤细胞均具有抑制作用, 但其具体抗癌作用机制尚不明确。本文研究结果显

示, 经不同浓度红花注射液处理后, A549 细胞增殖率和迁移受到抑制, 并且凋亡率增加。表明红花注射液通过抑制 A549 细胞增殖和迁移、促进凋亡来发挥抗癌作用, 但其具体的分子机制仍需探讨。

上皮间质-转化(EMT)是一种高度保守的过程, 其中极化的上皮细胞失去黏附和紧密连接, 成为迁移间充质细胞, 是在胚胎发生, 伤口愈合和癌症发病的背景下的一种细胞程序^[7]。已有文献鉴定了几种激活 EMT 的转录因子。然而这些 EMT 诱导转录因子中的一些通常在侵袭-转移级联开始之前很长时间以及在非侵入性肿瘤中表达^[8]。Snail 作为 EMT 中 E-钙黏蛋白表达的关键转录抑制因子, 在胚胎发育和肿瘤进展中起重要作用^[9]。EMT 中的关键分子事件是 Snail 介导的上皮标记物 E-钙黏蛋白的下调, 其导致细胞与细胞黏附的破坏以及随后获得更多的迁移和侵袭性表型^[10]。NF-κB 家族的转录调节因子促进超过 100 个靶基因的表达, 其中大多数参与宿主免疫应答^[11]。基因敲除和其他研究也确立了 NF-κB 在免疫系统个体发育中的作用, 也证明了 NF-κB 在肿瘤的发生发展中的作用^[12]。有研究表明, NF-κB 也是促进 EMT 的一个主要的转录因子^[13]。本实验通过 WB 法证明红花注射液可能通过下调 Snail 和 NF-κB 蛋白的表达来发挥其抑癌作用。根据之前的研究报道以及对 Snail 启动子上可能存在的转录因子进行分析, 发现 Snail 启动子上存在 NF-κB 转录因子的结合位点, 于是猜想红花注射液可能通过转录因子 NF-κB 在转录水平调控 Snail 的表达, 因此, 通过双荧光素酶报告基因系统检测不同浓度红花注射液对 Snail 启动子活性的影

响,结果显示红花注射液通过 NF-κB 在转录水平调控 Snail 的表达。而文献报道 NF-κB 的活性又受到 GSK-3β 激活的调节^[14-15]。因此本实验通过抑制剂

进一步确认 GSK-3β 通路参与调控 Snail 和 NF-κB 的蛋白表达。

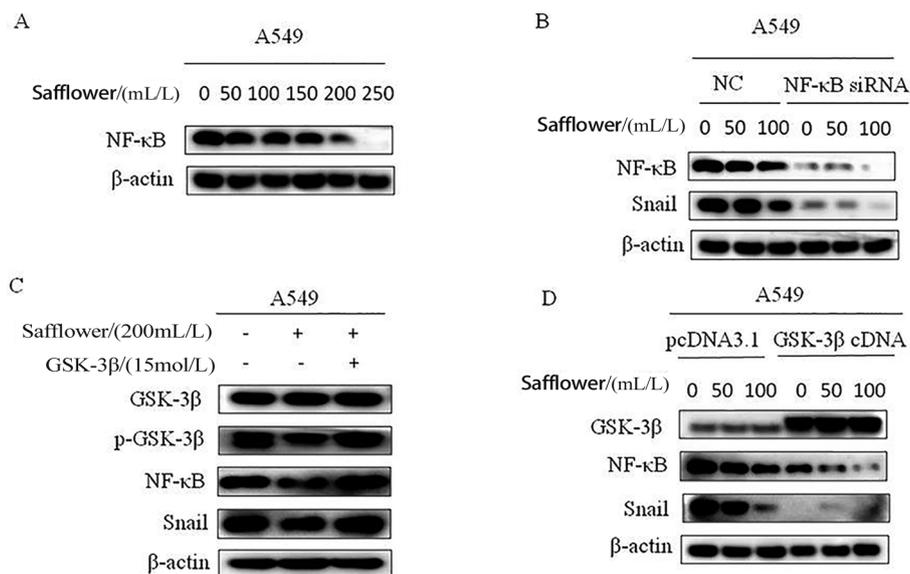


图 6 红花注射液通过 GSK-3β-NF-κB 通路下调 Snail 表达

总之,实验结果表明红花注射液能显著抑制 A549 细胞的增殖迁移并诱导凋亡,其相关的机制可能与 GSK-3β-NF-κB-Snail 通路有关。实验的下一步旨在探索:①NF-κB 在 Snail 启动子上发挥作用的具体结合位点以及定点突变予以验证。②GSK-3β 是如何调控 NF-κB 的表达,是否促进 NF-κB 的核移位而上调 Snail 启动子活性还是通过其他途径发挥作用?此外,本研究结果还需进一步的体内实验以及对正常细胞是否具有有一定的毒性加以验证,为红花注射液的临床应用奠定了实验基础。

【参考文献】

[1] 邹礼军. 红花注射液的临床应用研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2017,17(5):718-720.
 [2] 李福娟,石学魁,李玉婷,等. 红花注射液对 HepG-2 细胞 Bcl-2 和 Survivin 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(21):218-222.
 [3] HERBST RS, MORGENSZTEM D, BOSHOF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature,2018,553(7689):446-454.
 [4] SHUYAN H, HAI XI L, XU M, et al. Protective effects of purified safflower extract on myocardial ischemia in vivo and in vitro [J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology,2009,16(8):694-702.
 [5] WANG KH, LI SF, ZHAO Y, et al. In Vitro Anticoagulant Activity and Active Components of Safflower Injection [J]. Molecules, 2018,23(1):170.
 [6] FU H, WU R, LI Y, et al. Safflower Yellow prevents pulmonary metastasis of breast cancer by inhibiting tumor cell invadopodia [J].

American Journal of Chinese Medicine,2016,44(7):1-16.
 [7] AIELLO NM, BRABLETZ T, KANG Y, et al. Upholding a role for EMT in pancreatic cancer metastasis [J]. Nature, 2017, 547(7661):E7-E8.
 [8] CAMPBELL K, LEBRETON G, FRANCH-MARRO X, et al. Differential roles of the drosophila EMT-inducing transcription factors Snail and serpent in driving primary tumour growth [J]. Plos Genetics,2018,14(2):e1007167.
 [9] WANG Y, SHI J, CHAI K, et al. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis [J]. Curr Cancer Drug Targets,2013,13(9):963-972.
 [10] BAI L, YU Z, ZHANG J, et al. OLA1 contributes to epithelial-mesenchymal transition in lung cancer by modulating the GSK3β/snail/E-cadherin signaling [J]. Oncotarget,2016,7(9):10402-10413.
 [11] GHOSH S, MAY M, EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses [J]. Annual Review of Immunology,1998,16(1):225-260.
 [12] HISCOTT J, KWON H, GÉNIN PI. JCI-Hostile takeovers: viral appropriation of the NF-κB pathway [J]. Journal of Clinical Investigation,2001,107(2):143-151.
 [13] ASGAROVA A, ASGAROV K, GODET Y, et al. PD-L1 expression is regulated by both DNA methylation and NF-κB during EMT signaling in non-small cell lung carcinoma [J]. Oncoimmunology, 2018,7(5):e1423170.
 [14] BALDWIN AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB [J]. Journal of Clinical Investigation,2001,107(3):241-246.
 [15] JUNGHAN S, RABSONABSON AB. NF-kappaB activation in human prostate cancer: important mediator or epiphenomenon [J]? Journal of Cellular Biochemistry,2004,91(1):100-117.

· 基础医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)01-0011-04

糖基化终末产物对人牙龈成纤维细胞炎症因子分泌及 P65 表达的影响

柴琳, 杨艳玲, 刘润泽, 杨晓宇, 方卓然, 葛非凡, 邓超

(皖南医学院 口腔医学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究糖基化终末产物(AGEs)对人牙龈成纤维细胞炎症因子分泌的影响及其可能的机制。**方法:**用体外酶消化结合组织块法培养人牙龈成纤维细胞;将细胞分为对照组和实验组,对照组为正常培养液培养的人牙龈成纤维细胞;实验组为含 AGEs 终浓度分别为 1、5、10、20 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 培养液培养的人牙龈成纤维细胞;Real time PCR 检测炎症因子 IL-6、肿瘤坏死因子 TNF- α 、NF- κB 信号通路关键分子 P65 mRNA 的表达情况。**结果:**酶消化加组织块法培养出来的牙龈成纤维细胞大多呈长梭形,胞液丰满;Real time PCR 检测结果表明,与对照组相比,不同浓度 AGEs 刺激下的牙龈成纤维细胞 IL-6 表达量均升高,5、10、20 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 浓度 AGEs 刺激下 TNF- α 、P65 的 mRNA 表达量升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**糖基化终末产物可以导致牙龈成纤维细胞炎症因子的表达升高,其机制可能是通过激活 NF- κB 信号通路,从而影响了糖尿病患者的牙龈健康。

【关键词】糖基化终末产物;人牙龈成纤维细胞;炎症因子

【中图分类号】R 781.4 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.003

Effects of advanced glycation end products on secretion of inflammatory factors and expression of P65 in human gingival fibroblasts

CHAI Lin, YANG Yanling, LIU Runze, YANG Xiaoyu, FANG Zhuoran, GE Feifan, DENG Chao

School of Stomatology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To study the effect of advanced glycation end products(AGEs) on the secretion of inflammatory factors in human gingival fibroblasts and its possible mechanism. **Methods:** Human gingival fibroblasts were cultured *in vitro* using enzyme digestion combined with tissue block technique, and divided into control group and experimental group. Human gingival fibroblasts in the control group were cultured in conventional medium, and those in the experimental group were cultivate in 1, 5, 10 and 20 $\mu\text{L}/\text{mL}$ media with AGEs end concentration, respectively. Real time PCR was performed to detect the inflammatory factor IL-6, TNF- α and p65 mRNA expression. **Results:** Most of the gingival fibroblasts cultured by enzyme digestion and tissue block technique presented with long fusiform and full cytoplasm. The results of Real time PCR showed that mRNA expression of IL-6 as well as TNF- α and p65 mRNA expression in gingival fibroblasts stimulated by diverse dose of AGEs or by 5, 10 and 20 $\mu\text{L}/\text{mL}$ AGEs was notably increased as compared to the control group. The difference was significant($P < 0.05$). **Conclusion:** Advanced glycation end products can up-regulate the expression of inflammatory factors in gingival fibroblasts, which may be related to the activation of NF- κB signaling pathway, thus affecting the gingival health of diabetic patients.

【Key words】advanced glycosylation end products; human gingival fibroblasts; inflammatory factors

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是一类多相化合物,来源于氨基酸中还原糖和游离氨基之间的自发反应,即经典的 Maillard 反应,AGEs 也可以由多种其他反应产生,包括糖、脂类和氨基酸的氧化,以产生与蛋白质共价结合的活性醛^[1]。如果组织和循环系统中积累了过多的 AGEs,机体就会出现病理变化,AGEs 与氧化应激和

炎症有关,炎症最终会导致大多数慢性疾病,包括心血管疾病,糖尿病,慢性肾脏病(CKD)和神经退行性疾病等^[2],牙周炎症是最常见的一种口腔疾病,随着糖尿病患者体内 AGEs 的集聚,患者牙周组织周围炎症随之加剧,本实验探讨了 AGEs 对牙龈成纤维细胞的影响,通过检测 TNF- α 、IL-6 的表达,明确 AGEs 可导致牙龈成纤维细胞的炎症分泌,并通

基金项目:国家级大学生创新创业项目(201810368033);安徽省大学生创新创业项目(201810368130);皖南医学院大学生科研基金项目(WK2018S20)

收稿日期:2019-10-21

作者简介:柴琳(1970-),女,副教授,(电话)13965190969,(电子信箱)869319562@qq.com。

过对 NF-κB 信号通路 p65 关键分子的检测,探讨 NF-κB 信号通路在其中可能发挥的作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂、实验仪器 PBS (HyClone; USA); α-MEM 培养基(Gibco; USA);胎牛血清(四季青;杭州);双抗(Gibco; USA); I 型胶原酶(Solarbio; USA);胰蛋白酶(Gibco; USA); AGE-BSA (BioVision; USA); TRIzol 裂解液(Ambion; USA); 逆转录试剂盒(TIANGEN; 北京); RT-PCR 试剂盒(TIANGEN; 北京); 二氧化碳培养箱(Thermo; USA); 超净培养台(Thermo; USA); 倒置相差显微镜(OLYMPUS; Japan)。

1.2 实验方法

1.2.1 取材 牙龈组织取材于皖南医学院第一附属医院口腔颌面外科门诊因正畸拔除的患者。取材前征得患者及家属同意。要求患者无全身系统性疾病,牙龈组织健康。患者年龄 14 ~ 20 岁。

1.2.2 细胞培养 原代培养:酶消化结合组织块法培养牙龈成纤维细胞:将新鲜取出带有牙龈组织的牙齿投放在预冷的含有双抗和 PBS 比例为 1:100 的

PBS 中,2 h 内进行实验。在超净工作台中用含双抗的 PBS 溶液反复冲洗干净后转移到无菌培养皿中用手术刀轻轻刮取牙颈部的牙龈组织块。1000 r/min 离心 5 min。弃上清后,加入含 3 mg/mL I 型胶原酶 1mL,37.5℃ 每隔 5 min 振荡,消化 70 min,加入少量胎牛血清终止消化。离心后弃上清,加入 2 mL α-MEM 培养液(含 10% 胎牛血清),将其置于二氧化碳培养箱(5% CO₂, 37℃ 恒温)中孵育,每隔一天换液。

传代培养:待细胞长至瓶底 70% ~ 80% 时,PBS 冲洗 1 ~ 2 遍,加入少量 0.25% 含 EDTA 的胰酶置于 37℃ 二氧化碳恒温箱中消化 5 min,终止消化后离心去上清,进行常规传代培养。

1.3 实验分组 牙龈成纤维细胞分为正常组和实验组于六孔板中培养。正常组用含有 5% 胎牛血清的 2 mL α-MEM 培养液培养,实验组分别向培养液中加入 1、5、10 和 20 μL/mL 的 AGEs。

1.4 Real-time PCR 检测炎症因子 IL-6、TNF-α 及 P65 的表达 将正常组和对照组的牙龈成纤维细胞用 TRIzol 裂解,提取 RNA,经逆转录为 cDNA。引物设计有上海生工生物有限公司设计合成(表 1)。

表 1 引物序列

Gene	Forward primer	Reverse primer
IL-6	5'CACTGGTCTTTTGGAGTTTGAG3'	5'GGACTTTTGTACTCATCTGCAC3'
TNF-α	5'AGCTGGTGGTGCCATCAGAGG3'	5'TGGTAGGAGACGGCGATGCC3'
P65	5'GGGATGAGATCTTCTACTGTG3'	5'GTGACGATCGTCTGTATCTGG3'
β-actin	5'GGGAAATCGTGCGTGACATTAAGG3'	5'CAGGAAGGAAGGCTGGAAGAGTG3'

1.5 统计学分析 使用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。各实验数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异单因素方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人牙龈成纤维细胞的培养 用酶消化+组织块法培养的原代细胞与实验室既往实验培养的牙龈细胞形态一致,3 d 左右有牙龈细胞贴壁,胞液丰满(图 1),待细胞长到 90% 进行传代,实验选用细胞状态良好的第三代细胞作为研究对象(图 2)。

2.2 AGEs 刺激下人牙龈成纤维细胞 IL-6、TNF-α 的表达情况 分别用含 AGEs 终浓度分别为 1、5、10、20 μL/mL 培养液培养人牙龈成纤维细胞,Real time PCR 检测 IL-6、TNF-α 的 mRNA 表达情况,结果显示,AGEs 各浓度组 IL-6 的 mRNA 表达较对照组均增加(P < 0.05),TNF-α 的 mRNA 表达量在 5 ~ 20 μL/mL

浓度组也增加(P < 0.05)。见表 2、3。

2.3 AGEs 刺激下人牙龈成纤维细胞中 NF-κB 信号通路关键分子 P65 表达情况 分别检测不同 AGEs 浓度组中 NF-κB 信号通路关键分子 P65 表达情况(表 4),Real time PCR 结果显示在 5、10、20 μL/mL 浓度组,P65 表达均上调(P < 0.05);而在 1 μL/mL 浓度组 P65 表达差异无统计学意义(P > 0.05)。

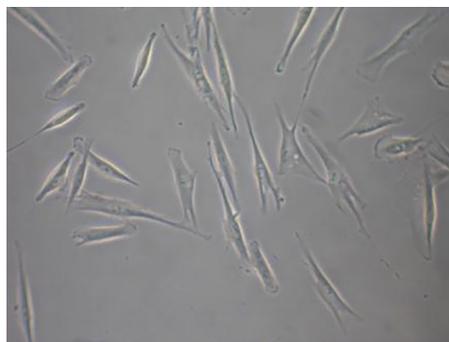


图 1 原代培养的牙龈成纤维细胞

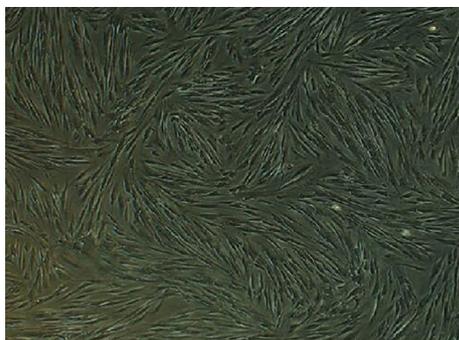


图2 第三代牙龈成纤维细胞

表2 不同浓度 AGEs 作用后人牙龈成纤维细胞 IL-6 mRNA 的表达情况($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	AGEs 浓度/($\mu\text{L}/\text{mL}$)	IL-6 表达情况
对照组	0	1.000 \pm 0.003
实验组	1	2.235 \pm 0.111 *
	5	5.400 \pm 0.226 *
	10	5.411 \pm 0.161 *
	20	7.239 \pm 0.127 *
<i>F</i>		931.918
<i>P</i>		0.000

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。

表3 不同浓度 AGEs 作用后人牙龈成纤维细胞 TNF- α mRNA 的表达情况($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	AGEs 浓度/($\mu\text{L}/\text{mL}$)	TNF- α 表达情况
对照组	0	1.003 \pm 0.051
实验组	1	1.202 \pm 0.120
	5	5.434 \pm 0.233 *
	10	7.660 \pm 0.200 *
	20	7.454 \pm 0.190 *
<i>F</i>		1081.368
<i>P</i>		0.000

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。

表4 不同浓度 AGEs 刺激下 P65 表达情况($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	AGEs 浓度/($\mu\text{L}/\text{mL}$)	P65 表达情况
对照组	0	1.002 \pm 0.028
实验组	1	1.176 \pm 0.060
	5	2.464 \pm 0.131 *
	10	3.128 \pm 0.157 *
	20	4.955 \pm 0.152 *
<i>F</i>		563.051
<i>P</i>		0.000

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。

3 讨论

近年来有临床及基础对照研究表明,糖尿病和牙周炎互相影响^[3-4],在局部刺激因素相似的情况下,有糖尿病者的牙周病发生率及严重程度均大于无糖

尿病者;而经过完善牙周治疗的患者,其血糖水平的控制要优于未进行牙周治疗组^[5]。糖基化终末产物与其细胞受体作用的加强可导致牙龈成纤维细胞的凋亡^[6],糖基化终末产物是单核-巨噬细胞的趋化物质,有研究表明 AGEs 可激活糖尿病肾病的炎症途径^[7]。

本实验中我们分别用不同浓度的 AGEs (1、5、10、20 $\mu\text{L}/\text{mL}$)刺激人牙龈成纤维细胞,实验结果发现在不同浓度的 AGEs 刺激下人牙龈成纤维细胞中 IL-6 的表达水平均上升,在 1 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 组 TNF- α 的表达水平没有差异,但随着浓度的增加, TNF- α 的表达水平也上调,实验结果表明糖基化终末产物刺激了人牙龈成纤维细胞炎症因子的分泌。本实验检测了 NF- κB 信号通路关键分子 P65 表达情况, NF- κB (nuclear factor-kappaB)是在 1986 年从 B 淋巴细胞核的提取物中检测到的一种核蛋白因子,存在于几乎所有的细胞液中。大量的研究表明 NF- κB 信号通路炎症密切相关^[8-10],当 TNF- α 、IL-6、脂多糖等较强的诱导剂存在时, P65 起到了转录激活的作用, NF- κB 激活后,进入细胞核,进而促进相关炎症因子的转录。实验检测到在 5、10、20 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 浓度的 AGEs 刺激下, P65 的表达水平上调,而在 1 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 组 P65 的表达没有改变,提示随着体内 AGEs 浓度的积累, NF- κB 信号通路被激活,从而进一步加剧了炎症反应。

本研究基于人牙龈成纤维细胞,糖基化终末产物 (AGEs) 以及牙龈炎的研究背景,探索人牙龈成纤维细胞在 AGEs 刺激下炎症因子的分泌情况,并对其中可能的信号通路进行探讨,明确了 AGEs 刺激下人牙龈成纤维细胞释放大量炎症因子 TNF- α 和 IL-6,从而激活了 NF- κB 信号通路,导致牙龈炎症的易感性增加,从而解释临床上糖尿病患者牙龈炎多发的原因。

【参考文献】

[1] JAIME URIBARRI, MARIA DOLORES DEL CASTILLO, MARIA PIA DE LA MAZA, *et al.* Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease [J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(4):461-473.

[2] VLASSARA H, URIBARRI J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both [J]? *Curr Diab Rep*, 2014, 14:453.

[3] BASCINES-MARTINES A, MUNOZ-CORCUER M, BASCONES-IL-UNDAIN J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship [J]. *Med Clin (Barc)*, 2015, 145(1):31-35.

[4] NASCIMENTO GG, LEITE FRM, VESTERGAARD P, *et al.* Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(7):653-667.

[5] D'AIUTO F, GKRIANAS N, BHOWRUTH D, *et al.* Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(12):954-965.

槐耳颗粒抑制肺腺癌细胞增殖和迁移的机制研究

吴迪¹,吴雨琼^{2a},乔轶才^{2b},孙一航^{2a},王潞¹,吴志浩^{2c}

(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 a. 临床医学院;b. 影像学院; c. 医学生物学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究槐耳颗粒对肺腺癌细胞系 A549 和 H1299 增殖和迁移的作用及机制。**方法:**通过 MTT 和细胞划痕实验探究不同浓度槐耳对 A549、H1299 细胞生长和迁移的抑制作用,并计算抑制率;运用流式细胞术检测细胞凋亡状态;运用 Western blot 检测不同浓度槐耳对两种细胞系中 EMT 相关蛋白表达水平的影响。**结果:**MTT 表明随着槐耳浓度升高,A549 和 H1299 的增殖抑制率均上升($P<0.05$);流式细胞术结果显示槐耳能诱导两种细胞发生凋亡;细胞划痕实验结果表明,肿瘤细胞的迁移随槐耳浓度的升高而抑制($P<0.05$);Western blot 表明,上皮细胞标记蛋白 E-cadherin 表达增高,间充质细胞标记蛋白 N-cadherin、Vimentin 及 Snail 表达减少。**结论:**槐耳能有效抑制肺癌细胞的增殖,促进细胞凋亡,并通过 Snail 通路抑制 EMT 的发生,从而阻碍肿瘤细胞的迁移。

【关键词】槐耳颗粒;肺腺癌;上皮-间质转化

【中图分类号】R 734.2;R 285 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.004

Inhibitory effect of Huaier granules on proliferation and migration of lung adenocarcinoma cells

WU Di, WU Yuqiong, QIAO Yicai, SUN Yihang, WANG Lu, WU Zhihao

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

【Abstract】Objective: To investigate the effects and mechanisms of Huaier granules on proliferation and migration of lung adenocarcinoma cell lines A549 and H1299. **Methods:** MTT assay and cell scratch assay were performed to observe the inhibitory effects of different concentration of Huaier granules on the growth and migration of A549 and H1299 cells through calculation of the inhibition rate. Flow cytometry was used to detect the cellular apoptosis, and Western blot was carried out to detect epithelial-mesenchymal transition(EMT)-related protein expression levels in the two cell lines following different dose of Huaier granules treatment. **Results:** MTT assay indicated that the growth of A549 and H1299 cells was inhibited with Huaier dose($P<0.05$), and flow cytometry demonstrated that Huaier granules could promote the apoptosis of lung cancer cells. Scratch assay revealed that migration ability of the tumor cells was significantly checked after Huaier granules treatment($P<0.05$), and Western blotting indicated increased epithelial marker protein E-cadherin expression, yet down-regulated mesenchymal cell marker protein N-cadherin, Vimentin and Snail levels. **Conclusion:** Huaier granules can effectively inhibit the proliferation of lung cancer cells, and promote the cellular apoptosis. The mechanism is associated with migration potential of tumor cells inhibited by Huaier granules through Snail pathway.

【Key words】Huaier granules; lung adenocarcinoma; epithelial-mesenchymal transition

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)

收稿日期:2019-06-30

作者简介:吴迪(1992-),女,2017级硕士研究生,(电话)15551272269,(电子信箱)wdkitty68@163.com;

王潞,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)lucyyjs@163.com,通信作者;

吴志浩,男,研究员,硕士生导师,(电子信箱)zwu2ster@163.com,通信作者。

[6] LI DX, DENG TZ, LV J, *et al.* Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2014, 47 (12):1036-1043.

[7] SERBAN AI, STANCA L, GEICU OI, *et al.* AGEs-induced IL-6 synthesis precedes RAGE up-regulation in HEK 293 cells: An alternative inflammatory mechanism [J]? *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9):20100-20117.

[8] SU CM, HOU GG, WANG CH, *et al.* Potential multifunctional agents with anti-hepatoma and anti-inflammation properties by inhibiting NF-κB activation [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34 (1):1287-1297.

[9] WANG Y, LIU J, CHEN X, *et al.* Dysfunctional endothelial-derived microparticles promote inflammatory macrophage formation via NF-κB and IL-1β signal pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (1): 476-486.

[10] ZHANG A, ZHANG X, TAN X, *et al.* Resveratrol rescued the TNF-α-induced impairments of osteogenesis of bone-marrow derived mesenchymal stem cells and inhibited the TNF-α-activated NF-κB signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26 (2):409-415.

肺癌是世界上最常诊断的癌症(占总病例数11.6%)且居癌症死亡首位(占癌症总死亡人数的18.4%)^[1]。肺癌的常规治疗包括手术、放疗和化疗。大多数患者对化疗毒性和高昂的价格难以承受,需寻找成本相对低廉或无毒的药物^[2]。槐耳(Huaier, HE)作为传统中药,其抗癌作用近年来引起了全世界的兴趣^[3]。临床应用已证实其抗癌效果,对肝癌、乳腺癌、卵巢癌等肿瘤具有一定的疗效。上皮-间充质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是癌症转移的关键步骤,它是一个动态过程,可以降低组织的黏附能力,驱使细胞运动的发生^[4]。E-cadherin表达降低是EMT的发生标志,Snail是第一个被发现和最重要的E-cadherin转录抑制因子^[5]。本研究对槐耳颗粒抑制肺腺癌细胞的增殖和迁移作用进行了探讨,为以后的临床治疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系 人非小细胞肺癌细胞系A549、H1299,获赠于中国科学院细胞库。

1.1.2 主要试剂及仪器 金克槐耳颗粒(启东盖天力药业有限公司,批号:Z20000109,规格:20 g×6袋/盒),DMEM培养基(Hyclone),小牛血清(GIBCO),1.5 mol/L Tris-HCl(pH=8.8)、1 mol/L Tris-HCl(pH=6.8)、APS、TEMED(Beyotime),NC膜(PALL),四甲基偶氮噻唑蓝(MTT)、DMSO、丽春红(Sigma),细胞培养箱(Eppendorf),低温水平摇床(New Brunswick),电泳仪、小型垂直电泳槽(Bio Rad),金属浴D1100-230V(Labnet AccuBlock),化学发光显影成像系统(GE),BioTek酶标仪(伯腾公司),流式细胞术试剂盒、流式细胞仪(BD),抗体 β -actin(Sigma),抗体Snail、Vimentin、N-cadherin、E-cadherin、兔抗、鼠抗(CST)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 细胞H1299和A549在37℃、5%CO₂的培养箱中培养。用10%小牛血清的培养基每1~2 d换液。在细胞对数生长期时用0.25%的胰酶消化,用于目的实验。细胞经槐耳处理前,行过夜饥饿。

1.2.2 槐耳溶液配制 电子天平称槐耳颗粒1g,溶于50 mL DMEM培养基中,配成20 mg/mL浓度药液。37℃磁力搅拌器上搅拌2~3 h,充分溶解后,用0.22 μ m滤过滤器过滤,4℃备用,使用时用培养基稀释。

1.2.3 MTT实验 细胞接种于96孔板中,长至80%~90%密度,加入0、2、4、6、8、10 mg/mL的槐耳处理24或48 h,各样本设4组复孔,另设空白对照和细胞对照。加入新配制的0.5 mg/mL MTT溶液200 μ L/孔,处理3~4 d后吸去上清,加入二甲基亚砜(DMSO)150 μ L/孔,摇床避光震荡10 min。酶标仪测定490 nm处吸光度。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×100%计算每组抑制率。

1.2.4 Annexin V-FITC/PI双染细胞流式术 细胞均匀铺在6孔板中,长至80%~90%,饥饿过夜,给予槐耳(0、10 mg/mL)孵育24 h。收集旧的培养液,PBS洗3次,0.25%胰酶(不含EDTA)消化3 min,加培养基,吹打成悬液,2000 r/min×5 min离心,弃上清,预冷的PBS洗2次,离心后弃上清,调整每管细胞密度为(1~5)×10⁵个。加入100 μ L Binding Buffer/管后,加5 μ L FITC/管,混匀,再加入5 μ L PI/管,混匀,最后再加400 μ L Binding Buffer/管。室温下避光反应5~15 min。1 h内用流式细胞仪检测。并用Flowjo7.6软件分析。

1.2.5 细胞划痕实验 6孔板中细胞密度达80%~90%时,用灭菌的200 μ L无核酸酶枪头划一条均匀的直线,PBS洗去漂浮细胞。分别加入0、5、10 mg/mL的槐耳,倒置显微镜100倍放大率下观察细胞的迁移情况并拍照(时间0 h)。将细胞进一步与DMEM一起孵育24或48 h并再次拍照。计数迁移至0 h伤口区域的细胞数。划痕伤口宽度=各时间段伤口面积/0 h伤口面积×100%。

1.2.6 Western blot实验 六孔板中细胞密度达80%~90%时,饥饿过夜。加入0、2、4、6、8、10 mg/mL的槐耳处理24 h后,蛋白收样。取1×Laemmli sample buffer,放入100℃金属浴中,煮2~5 min。取6孔板,1×PBS洗细胞,每孔加80 μ L 1×Laemmli sample buffer,将收集的蛋白产物于100℃金属浴中加热8 min后,80V电泳分离蛋白,转膜。丽春红染色后,封闭1 h,4℃孵一抗过夜。次日,洗一抗3次,5 min/次,室温孵二抗2 h,洗二抗3次,5 min/次,曝光,Image J分析灰度值。按上述方法提取蛋白样品进行三次独立实验。

1.2.7 乳酸实验 六孔板中细胞长至80%~90%时,饥饿过夜。用0、2、4、6、8、10 mg/mL的槐耳处理24 h,加入终浓度为0、10、20 mmol/L的乳酸,处理3 h后收样。

1.2.8 统计学分析 采用SPSS 18.0软件分析。

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析,多组间两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 槐耳颗粒能抑制肺腺癌细胞增殖 MTT 结果显示 A549 中,24 h $IC_{50} = 7.6 \text{ mg/mL}$,48 h $IC_{50} =$

6.41 mg/mL;H1299 中,24 h $IC_{50} = 7.54 \text{ mg/mL}$,48 h $IC_{50} = 7.01 \text{ mg/mL}$ 。A549 的增殖抑制率随槐耳浓度的升高而升高,除 2 mg/mL 组外,48 h 的抑制率均高于 24 h。H1299 中,24 h 时除浓度 8 mg/mL 与 6 mg/mL 组比无意义外,其余抑制率随浓度的升高而升高;当浓度为 6 mg/mL 至更高时,48 h 抑制率均高于 24 h(见表 1)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 A549 和 H1299 中槐耳处理 24 h 和 48 h 时对细胞增殖的影响($n=3$)

HE/ (mg/mL)	A549		t	P	H1299		t	P
	24 h	48 h			24 h	48 h		
0	0.00±0.00	0.00±0.00	-	-	0.00±0.00	0.00±0.00	-	-
2	25.86±2.07 ^a	27.30±1.07 ^a	1.069	0.345	20.37±1.54 ^a	15.97±1.92 ^a	3.096	0.036
4	34.31±1.16 ^b	41.81±2.15 ^b	5.371	0.006	28.50±0.81 ^b	25.15±2.69 ^b	2.065	0.108
6	38.67±1.25 ^c	48.61±0.29 ^c	13.420	0.000	38.33±0.62 ^c	46.82±1.28 ^c	10.340	0.001
8	48.24±1.16 ^d	58.00±1.58 ^d	8.624	0.001	41.30±1.71	54.28±1.83 ^d	8.976	0.001
10	62.84±2.79 ^e	73.40±1.45 ^e	5.817	0.004	54.33±1.91 ^e	66.09±1.56 ^e	8.260	0.001
F	500.800	1125.000			642.800	620.500		
P	0.000	0.000			0.000	0.000		

注:2 与 0 比较,^a $P < 0.05$;4 与 2 比较,^b $P < 0.05$;6 与 4 比较,^c $P < 0.05$;8 与 6 比较,^d $P < 0.05$;10 与 8 比较,^e $P < 0.05$ 。

2.2 槐耳可促进肺腺癌细胞凋亡 与对照组相比,槐耳组早调、晚调及总凋亡细胞数增加(见图 1 和表 2),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 槐耳对肿瘤细胞的迁移有抑制作用 划痕结果显示,迁移细胞数随着时间的延长而增加。与对照组相比,同时间段槐耳组的细胞迁移被显著抑制,且 10 mg/mL 组比 5 mg/mL 组效果更明显(见图 2、表

3), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.4 槐耳能抑制肿瘤细胞 EMT 蛋白的表达 Western blot 结果显示,与对照组相比,槐耳组上皮标记蛋白 E-cadherin 表达增高,间充质标记蛋白 N-cadherin、Vimentin 及 EMT 核心蛋白 Snail 表达量均降低(见图 3 和表 4、5)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 A549 和 H1299 细胞中槐耳组与对照组相比凋亡细胞数变化($n=3$)

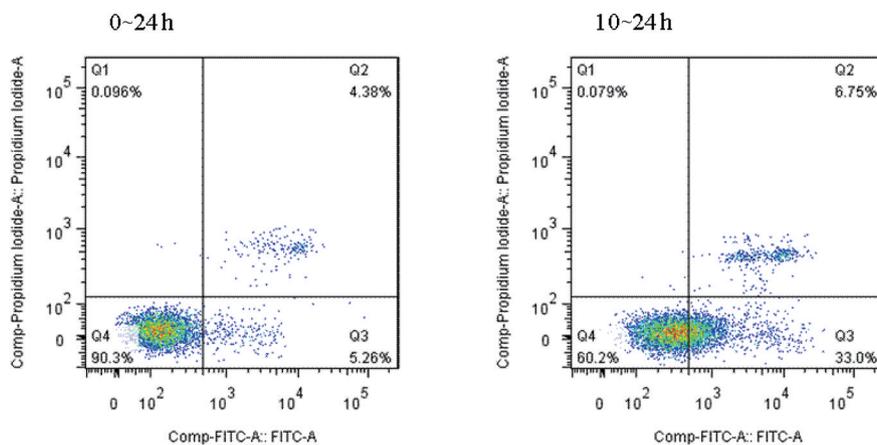
	A549		t	P	H1299		t	P
	对照	HE/(10 mg/mL)			对照	HE/(10 mg/mL)		
早调	4.38±0.24	6.75±0.50	7.401	0.002	7.70±0.95	16.70±0.61	13.810	0.000
晚调	5.26±0.79	33.00±1.28	31.940	0.000	6.64±0.83	41.80±1.65	32.970	0.000
凋亡总数	9.64±1.03	39.75±1.77	25.470	0.000	14.34±1.77	58.50±2.26	26.640	0.000

表 3 A549 和 H1299 细胞中槐耳对迁移的影响($n=3$)

	A549			F	P	H1299			F	P
	mg/mL					mg/mL				
	0	5	10			0	5	10		
0 h	100±0.00	100±0.00	100±0.00	-	-	100±0.00	100±0.00	100±0.00	-	-
24 h	80.07±1.52 ^a	91.77±1.11 ^{ac}	96.73±0.64 ^{ad}	166.600	0.000	58.83±3.05 ^a	76.70±1.44 ^{ac}	90.70±1.05 ^{ad}	184.000	0.000
48 h	62.27±1.54 ^b	87.00±0.67 ^{bc}	93.13±0.92 ^{bd}	655.100	0.000	41.20±3.75 ^b	65.90±2.06 ^{bc}	82.17±1.35 ^{bd}	190.300	0.000
F	684.800	231.500	84.610			350.700	432.700	244.700		
P	0.000	0.000	0.000			0.000	0.000	0.000		

注:24 h 与 0 h 比,^a $P < 0.05$,48 h 与 24 h 比,^b $P < 0.05$;浓度(mg/mL)5 与 0 组比,^c $P < 0.05$,10 与 5 组比,^d $P < 0.05$ 。

A549



H1299

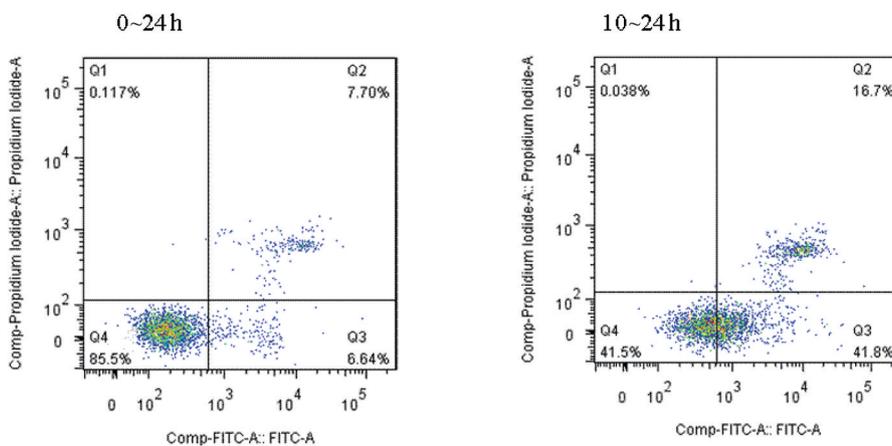


图1 流式细胞术检测槐耳处理后对肺癌细胞 A549 和 H1299 凋亡的影响

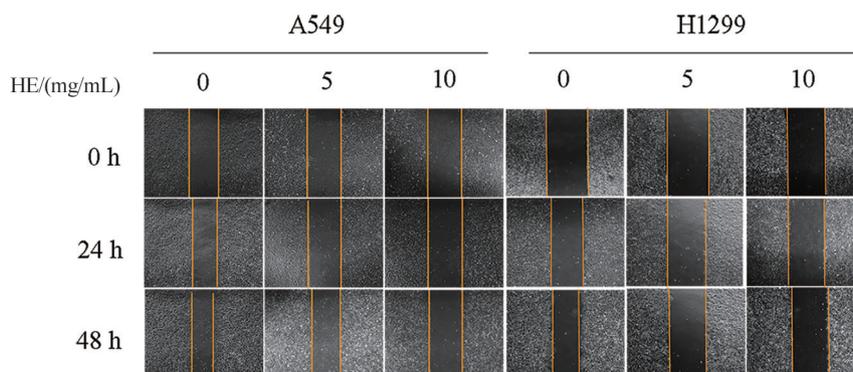


图2 在10×10倍倒置显微镜下划痕结果

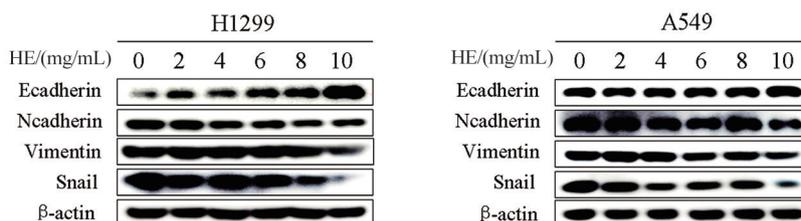


图3 不同浓度槐耳处理细胞 24 h 的 Western blot 结果

表4 A549 细胞中不同浓度槐耳处理后各蛋白表达量变化(n=3)

HE	0	2	4	6	8	10	F	P
E-Cadherin	0.79±0.01	0.81±0.01	0.86±0.01	0.94±0.03	0.96±0.04	1.04±0.01	17.350	0.000
N-Cadherin	1.85±0.06	1.66±0.03	1.56±0.02	1.33±0.10	1.25±0.09	0.85±0.02	31.280	0.000
Vimentin	1.10±0.08	1.07±0.05	0.99±0.03	0.74±0.02	0.72±0.05	0.62±0.01	19.260	0.000
Snail	1.19±0.04	1.09±0.01	0.72±0.04	0.65±0.02	0.61±0.07	0.34±0.02	68.810	0.000

表5 H1299 细胞中不同浓度槐耳处理后各蛋白表达量变化(n=3)

HE	0	2	4	6	8	10	F	P
E-Cadherin	0.33±0.03	0.45±0.06	0.55±0.03	0.71±0.02	0.90±0.03	1.29±0.03	89.260	0.000
N-Cadherin	1.12±0.03	1.04±0.04	0.77±0.03	0.71±0.02	0.58±0.02	0.55±0.09	27.670	0.000
Vimentin	1.29±0.02	1.28±0.02	1.14±0.03	1.10±0.03	1.03±0.05	0.92±0.01	28.30	0.000
Snail	1.22±0.06	1.18±0.06	1.14±0.06	0.99±0.08	0.78±0.06	0.33±0.05	31.710	0.000

2.5 槐耳能抑制乳酸诱导的细胞内源性 Snail 表达增多 Western blot 结果表明,无槐耳作用时,除 H1299 中乳酸 20 mmol/L 与 10 mmol/L 比较无意

义外,内源性 Snail 表达均随乳酸浓度升高而增加。而槐耳能有效抑制这种升高的内源性 Snail 表达(见图 4 和表 5)。P<0.05 为差异有统计学意义。

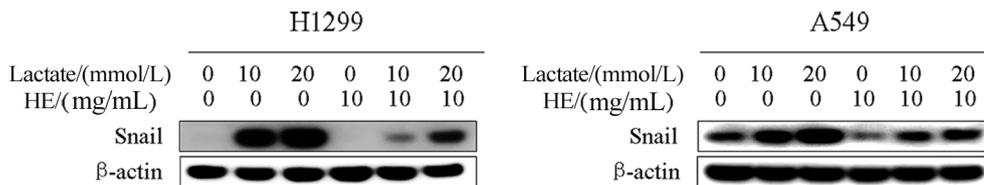


图4 Western blot 结果显示槐耳颗粒能够抑制乳酸诱导的内源性 Snail 蛋白表达

表6 H1299 和 A549 细胞中乳酸条件下槐耳对 Snail 蛋白的影响(n=3)

乳酸/ (mmol/L)	H1299				A549			
	HE (0 mg/mL)	HE (10 mg/mL)	t	P	HE (0 mg/mL)	HE (10 mg/mL)	t	P
0	0.71±0.04	0.59±0.02	4.648	0.010	0.58±0.04	0.45±0.02	5.106	0.007
10	1.62±0.03 ^a	0.76±0.04 ^a	29.790	0.000	0.85±0.02 ^a	0.63±0.01 ^a	19.070	0.000
20	1.69±0.03	1.12±0.08 ^b	11.560	0.003	1.10±0.02 ^b	0.68±0.02 ^b	30.190	0.000
F	791.200	78.460			320.000	133.200		
P	0.000	0.000			0.000	0.000		

注:10 与 0 组比较,aP<0.05;20 与 10 组比较,bP<0.05。

3 讨论

肺癌是我国癌症死亡的主要原因,且病死率随着年龄的增长而递增^[6]。它分为两大类:小细胞肺癌(SCLC, 占有所有肺癌的 15%)和非小细胞肺癌(NSCLC, 占有所有肺癌的 85%)。NSCLC 可进一步分为鳞状细胞癌(SCC),大细胞癌(LCC)和腺癌(AC)^[7-8]。由于其具有侵袭性生物学特性且缺乏有效筛查方案,NSCLC 患者在诊断时基本已达晚期。肿瘤的治疗方法诸多,但治疗效果差强人意,且副作用较大。因此,生物学科学迫切需要开发副作用小、耐药性低的新型抗癌剂以满足癌症患者的

治疗需求^[9]。槐耳是一种药用真菌,作为中药已应用了约 1600 年。大量临床应用表明,槐耳具有良好的抗肿瘤作用,其有效成分主要为多糖蛋白(PS-T)^[10],然而其抗肿瘤的机制尚不明确。EMT 与肿瘤的发生、发展、转移密切相关。有数据显示超过 90% 的癌症死亡与肿瘤转移的发生有密切联系^[11]。转录因子 Snail 作为 C₂H₂ 型的一类锌指蛋白,主要通过 SNAG 结构域和共抑制子 C 端结合蛋白组成转录抑制区域,实现对基因表达的抑制,在 EMT 过程中发挥重要的调控作用。Snail 蛋白水平与病理性肿瘤分期和组织学分级呈正相关,在侵袭和转移中具有重要作用,并且沉默该基因可能是肿瘤中潜在

的治疗靶点^[12]。我们知道细胞增殖是癌症发生、发展中不可或缺的过程,本研究中,我们通过 MTT 实验证实了槐耳能有效抑制 A549 及 H1299 细胞的增殖,与之前研究相符。流式细胞术结果也揭示槐耳能明显诱导肺腺癌细胞凋亡,我们可对此进一步深入研究,探讨其凋亡通路。同时,我们所进行的体外划痕测定实验,表明槐耳可能作为肺癌治疗的有效抗转移剂。接着,为探讨其作用机制,我们运用 Western blot 证明了槐耳可通过 Snail 抑制 EMT 发生过程进而影响肺癌细胞的迁移,同时乳酸实验也进一步证实了这一点。虽然本实验证明了槐耳具有抗癌潜力,为槐耳颗粒在肺部肿瘤治疗上提供一定的科学依据,开辟了更有效的抗癌治疗选择,但仍存在一些局限性,我们目前无法得到关于槐耳在人体中的吸收、分布、代谢和排泄的信息,后期应进一步开展相关临床研究,使得其作为一种前瞻性抗癌候选药物在治疗恶性肿瘤方面发挥益处。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] PAN MH, HO CT. Chemopreventive effects of natural dietary compounds on cancer development [J]. *Chemical Society Reviews*, 2008, 37(11):2558-2574.
- [3] SONG X, LI Y, ZHANG H, *et al.* The anticancer effect of Huaier (Review) [J]. *Oncology Reports*, 2015, 34(1):12-21.
- [4] KUDO-SAITO C, SHIRAKO H, TAKEUCHI T, *et al.* Cancer metastasis is accelerated through immuno suppression during Snail-induced EMT of cancer cells [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):195-206.
- [5] WU Y, ZHOU BP. Snail; More than EMT [J]. *Cell Adhesion & Migration*, 2010, 4(2):199-203.
- [6] HONG QY, WU GM, QIAN GS, *et al.* Prevention and management of lung cancer in China [J]. *Cancer*, 2015, 121(17):3080-3088.
- [7] INAMURA K. Update on immunohistochemistry for the diagnosis of lung cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(3):72.
- [8] YOUSEF M, TSIANI E. Metformin in lung cancer: review of in vitro and in vivo animal studies [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(5):45.
- [9] KANNAIYAN R, SHANMUGAM MK, SETHI G. Molecular targets of celastrol derived from thunder of god vine: Potential role in the treatment of inflammatory disorders and cancer [J]. *Cancer letters*, 2011, 303(1):9-20.
- [10] YANG A, FAN H, ZHAO Y, *et al.* Huaier aqueous extract inhibits proliferation and metastasis of tuberous sclerosis complex cell models through downregulation of JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways [J]. *Oncology Reports*, 2016, 36(3):1491-1498.
- [11] GRINSHUPUN A, BEN-PORATH I, PERETZ T, *et al.* Tumor, metastasis and what's in between [J]. *Harefuah*, 2013, 152(1):30-33, 58, 59.
- [12] MIKAMI S, KATSUBE K, OYA M, *et al.* Expression of Snail and Slug in renal cell carcinoma: E-cadherin repressor Snail is associated with cancer invasion and prognosis [J]. *Laboratory investigation*, 2011, 91(10):1443-1458.

雌激素相关受体 α 、 β 在结直肠癌中的表达及其与临床病理特征的关系

夏亚斌, 胡昊, 金岩, 黄晓旭, 许力, 胡凯峰

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

【摘要】目的:通过检测雌激素相关受体 α 、 β (ERR α 和 ERR β) 在结直肠癌患者癌及癌旁组织中的表达, 探讨其表达与结直肠癌临床病理特征以及预后的关系。**方法:**选取 200 例经手术证实的结直肠癌患者, 取其癌组织以及癌旁组织, 利用免疫组化染色检测 ERR α 和 ERR β 的蛋白表达, 检测两者的表达情况; 同时提取 30 例结直肠癌患者癌及癌旁组织总 mRNA, 利用 RT-PCR 方法检测 ERR α 和 ERR β 的表达; 分析患者的 ERR α 和 ERR β 表达情况与临床病理资料、患者 3 年生存情况的相关性。**结果:**结直肠癌患者 ERR α 、ERR β mRNA 及蛋白水平表达在癌组织中高于其在癌旁组织中的表达, 且两者的表达与肿瘤浸润深度(T 分期)、淋巴结转移(N 分期)、TNM 分期及肿瘤分化程度相关(P 均 < 0.05), 生存期 < 3 年的患者, ERR α 和 ERR β 的表达高于生存期 ≥ 3 年的患者($P < 0.05$)。**结论:**ERR α 和 ERR β 在结直肠癌患者中存在高表达, 两者在结直肠癌患者病情进展评估及预后判断中具有一定的临床价值。

【关键词】结直肠癌; 雌激素相关受体 α ; 雌激素相关受体 β ; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】R 735.35; R 735.37 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.005

Estrogen-related receptor α and β expression and clinicopathological features in colorectal cancer

XIA Yabin, HU Hao, JING Yan, HUANG Xiaoxu, XU Li, HU Kaifeng

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

【Abstract】Objective: To investigate estrogen-related receptors alpha and beta (ERR α and ERR β) expression in colorectal cancer and adjacent tissues and the relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of this neoplasm. **Methods:** Cancerous and adjacent tissues were obtained from 200 patients surgically confirmed as colorectal cancer, and measured of their ERR α and ERR β expression with immunohistochemical staining. Then ERR α and ERR β expression level was compared between the two tissues. Total mRNA was extracted from the cancerous and adjacent tissues of 30 colorectal cancer patients, and detected using reverse transcriptase PCR (RT-PCR) for ERR α and ERR β expression. Finally, ERR α and ERR β expression and pathological information were analyzed in all patients to observe the 3-year survival. **Results:** The expression of ERR α and ERR β in colorectal cancer tissues was significantly up-regulated than that in adjacent tissues, and remarkably correlated with the depth of invasion (T stage), lymph node metastasis (N stage), TNM stage and tumor differentiation degree ($P < 0.05$). ERR α and ERR β expression level was significantly higher in patients with a survival period of less than 3 years than that in those of over 3 years ($P < 0.05$). **Conclusion:** ERR α and ERR β are highly expressed in patients with colorectal cancer, suggesting that the two receptors may have certain clinical value in evaluating the condition and prognosis of such patients.

【Key words】colorectal cancer; ERR α ; ERR β ; clinicopathological features; prognosis

结直肠癌 (colorectal cancer) 是消化道肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一, 在癌症相关死亡疾病中排名第 4 位^[1]。近年来, 随着饮食结构以及习惯的改变, 结直肠癌的发病率呈显著上升趋势, 且发病年龄呈下降趋势^[2-4]。结直肠癌的发病机制复杂多样, 涉

和表观遗传变化^[5-6]。目前国内外针对肿瘤相关基因及因子分子的研究日益深入, 旨在最终通过基因及因子分子的检测、调控来预防、治疗肿瘤^[7]。雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR) 主要包括 α 、 β 、 γ 三种亚型, 即 ERR α 、ERR β 和 ERR γ ^[8], 有研究表明 ERR 在控制细胞能量平衡、新陈代谢、

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81602240)

收稿日期: 2019-09-17

作者简介: 夏亚斌 (1971-), 男, 主任医师, 副教授, (电话) 18805536006, (电子信箱) 77278431@qq.com。

生长和发育方面存在不同作用,并与肿瘤的发生发展密切相关^[9]。如高效 ERR α 反向激动剂在三阴性乳腺癌治疗中发挥着有效作用^[10]。同时 ERR 在前列腺癌等多种癌症中高表达,可以有效地对患者的病情进行评估以及预测^[11],但尚缺乏大样本病例研究证实其在结直肠癌中的表达情况及其临床意义,本研究通过检测雌激素相关受体 α 、 β (ERR α 和 ERR β) 在 200 例结直肠癌患者组织中的表达,分析其表达在病情评估以及预后判断中的意义。

1 材料与方法

1.1 材料 选取 2014 年 1 月~2016 年 1 月在弋矶山医院胃肠外科经手术、病理证实为结直肠癌的患者共 200 例,分别取癌组织及癌旁组织;30 对配对癌和癌旁组织标本提取组织总 RNA。结直肠癌病例具备完整的临床病理资料及随访数据。所有患者术前均未接受放、化疗及相关的抗肿瘤治疗。

1.2 免疫组织化学法 采用免疫组织化学法检测患者癌及癌旁组织中 ERR α 和 ERR β 的蛋白表达情况。用于免疫组织化学染色的 ERR α 多克隆抗体、ERR β 多克隆抗体购自美国 Abcam 公司,免疫组织化学试剂盒购自 Santa Cruz 公司。所有组织蜡块按 4 μ m 厚度进行切片。癌及癌旁组织免疫化学染色

过程:脱蜡水化→抗原修复→去内源性酶→抗原封闭→ERR α 及 ERR β 一抗孵育→二抗孵育→发色→苏木精复染→脱水、封片、镜检→结果判定。针对染色的强度以及染色的范围进行打分,强度及范围各分为 0 分、1 分、2 分、3 分(强度无染色记 0 分,淡黄色颗粒记 1 分,黄色颗粒记 2 分,棕黄色颗粒记 3 分)。染色细胞比例评分:阳性染色细胞数<25% 记 0 分,25%~50% 记 1 分,51%~75% 记 2 分, \geq 76% 记 3 分)。综合两个分数之积进行评分,0~3 分认定为低表达,4~9 分认定为高表达。由病理科高年资医师按照盲法进行计数并打分。收集患者肿瘤组织中的染色评分结果以及患者的临床数据,分析 ERR α 和 ERR β 表达与结直肠癌临床病理特征(肿瘤浸润深度、远处转移、血管浸润、TNM 分期及肿瘤分化程度)以及患者生存情况的关系。

1.3 RT-PCR 按 Trizol 试剂说明书提取各患者癌及癌旁组织总 RNA,检测其纯度及浓度。选取 Oligo dT 为引物合成 cDNA 链,然后用 RT-PCR 方法检测 ERR α 和 ERR β 的 mRNA 表达,逆转录反应体系为 20 μ L,PCR 反应体系 10 μ L。反应条件:分别 95 $^{\circ}$ C 变性 10 s,95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 变性 31 s,操作循环 40 次。内参 18 s,每个样本至少重复 3 次。ERR α 和 ERR β 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	前引物	后引物
ERR α	TGCGGTACAGTGTAAGTGGG	GAAACCGGGCTATCTGCTCG
ERR β	CGAGAGCTACACGTTACACGG	GGGTGTCGAGGGAAAAATAG
18s	CGCCGCTAGAGGTGAAATTC	TTGGCAAATGCTTTTCGCTC

1.4 统计学方法 所有数据结果采用 SPSS 20.0 统计学软件分析,计量数据采用均数 \pm 标准差表示,采用 *t* 检验;计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ERR α 和 ERR β mRNA 水平在结直肠癌患者癌组织中呈高表达 本研究采用 RT-PCR 法分别检测 30 对患者癌及癌旁组织 mRNA 的表达,发现 ERR α (癌旁组织平均值:6.613 \pm 0.3168;癌组织平均值:12.33 \pm 0.8014; $t = 6.63$)和 ERR β (癌旁组织平均值:4.547 \pm 0.3115;癌组织平均值:9.77 \pm 0.4372; $t = 9.73$)在癌组织的表达高于癌旁组织($P < 0.01$,见图 1),说明结直肠癌患者癌组织中 ERR α 和 ERR β 存在高表达。

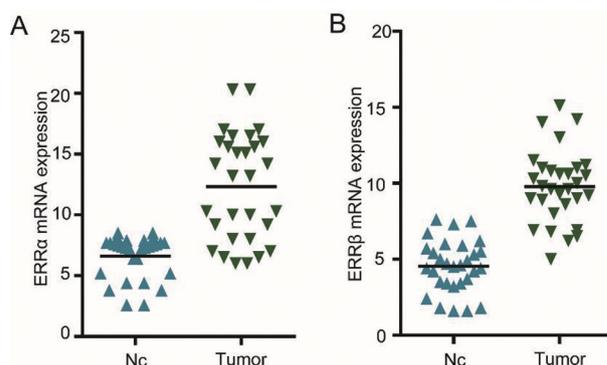


图 1 肠癌组织中 ERR α 和 ERR β 均存在高表达

2.2 ERR α 和 ERR β 蛋白水平在结直肠癌患者癌组织中呈高表达 根据免疫组化结果对癌及癌旁组织中 ERR α 和 ERR β 的表达高低情况进行统计,发现在结直肠癌组织中 ERR α 和 ERR β 蛋白高表达率高于其在癌旁组织中的表达情况,两组差异有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 结肠癌及癌旁组织中 ERR α 、ERR β 蛋白高表达率比较[$n(\%)$]

组别($n=200$)	ERR α	ERR β
癌组织	120(60)	112(56)
癌旁组织	58(29)	62(31)
χ^2	38.91	25.43
P	0.000	0.000

表 3 ERR α 表达高低与结直肠癌临床病理资料的关系

项目	ERR α 的表达		χ^2	P
	低表达 ($n=80$)	高表达 ($n=120$)		
年龄/岁				
>60	41	63		
≤ 60	39	57	0.008	0.98
性别				
男性	51	84		
女性	29	36	0.59	0.44
肿瘤直径				
≤ 5 cm	73	109		
>5 cm	7	11	0.14	0.87
组织分级				
高分化	2	2		
中分化	31	22		
低分化	47	96	10.35	0.005
T 分期				
T ₁	16	6		
T ₂	17	17		
T ₃	14	41		
T ₄	33	56	16.4	0.001
N 分期				
N ₀	35	28		
N ₁	10	22		
N ₂	18	25		
N ₃	17	45	11.52	0.01
TNM 分期				
I ~ II 期	51	41		
III ~ IV 期	29	79	15.74	<0.001
远处转移				
否	79	116		
是	1	4	0.21	0.64

2.3 患者 ERR α 和 ERR β 的表达与肿瘤临床、病理特征的关系 本研究对 200 例结直肠癌患者组织的免疫组化结果结合临床病理资料进行分析,发现

ERR α 和 ERR β 蛋白表达与结直肠癌患者的肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移等临床特征均有相关。两者与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移、血管浸润、TNM 分期及肿瘤分化程度有关($P < 0.05$)。结果表明,肿瘤 ERR α 和 ERR β 蛋白与肿瘤浸润深度(T 分期)、淋巴结转移(N 分期)、TNM 分期及肿瘤分化程度差异有统计学意义,与年龄、性别等无相关性(见表 3、4)。

表 4 ERR β 表达高低与结直肠癌临床病理资料的关系

项目	ERR β 的表达		χ^2	P
	低表达 ($n=88$)	高表达 ($n=112$)		
年龄/岁				
>60	39	65		
≤ 60	49	47	0.73	0.32
性别				
男性	55	80		
女性	33	32	1.43	0.23
肿瘤直径				
≤ 5 cm	80	102		
>5 cm	8	10	0.11	0.91
组织分级				
好	2	2		
中	35	18		
差	51	92	8.47	0.012
T 分期				
T ₁	16	8		
T ₂	20	14		
T ₃	17	38		
T ₄	35	54	12.16	0.008
N 分期				
N ₀	33	30		
N ₁	13	20		
N ₂	21	22		
N ₃	21	41	4.56	0.047
TNM 分期				
I ~ II 期	54	38		
III ~ IV 期	34	74	14.89	<0.001
远处转移				
否	86	109		
是	2	3	0.17	0.84

2.4 ERR α 和 ERR β 表达与患者生存的关系 结合患者预后资料进行分析,发现生存时间<3 年的患者,其 ERR α 和 ERR β 高表达率高于生存时间 ≥ 3 年的患者($P < 0.05$)(见表 5)。

表5 不同生存年份组患者 ERR α 、ERR β 蛋白高表达率比较[n(%)]

组别(按生存时间)	ERR α	ERR β
≥ 3 年组(n=200)	42(21)	41(20.5)
< 3 年组(n=200)	78(39)	71(35.5)
χ^2	6.68	5.54
P	0.023	0.031

3 讨论

ERR 被发现是一类与雌激素受体密切相关的核受体,同时也是重要的转录因子,参与人类细胞生物学层面行为的多个过程。研究表明 ERR 在代谢和癌症等疾病的共同通路上发挥着至关重要的作用^[12]。越来越多的研究表明,ERR 的异常表达在多种肿瘤的发生发展中具有重要意义。

ERR α 和 ERR β 是 ERR 中两个最为重要的亚型。ERR α 作为一种位点特异性转录调节因子,被证明通过直接蛋白质-蛋白质接触与雌激素相互作用^[13]。目前在肿瘤的研究中获得广泛的关注,如有研究发现 ERR α 促进三阴性乳腺癌细胞以及膀胱癌的发生发展^[14-15]。ERR β 是一种与雌激素受体相似的蛋白质,其异常表达在乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中具有着重要意义^[16]。以往对 ERR 的研究较多集中在与内分泌相关的肿瘤,但 ERR 在消化系统恶性肿瘤,特别在结直肠癌的发生发展、转移等恶性生物学行为中可能也发挥重要调控作用。

目前 ERR α 和 ERR β 在结直肠癌中的研究国内外文献均有报道,如刘海宏等发现结肠癌组织中 ERR α 和 ERR β 蛋白表达高于癌旁组织,同时其阳性表达与肿瘤浸润深度、远处转移、血管浸润、TNM 分期及肿瘤分化程度密切相关^[17]。但此研究仅限于结肠癌,纳入统计的 ERR α 和 ERR β 免疫组化病例仅为 44 例与 45 例,在说服力上存在一定不足。Ding 等检测了 ERR $\alpha/\beta/\gamma$ 在结直肠癌细胞中的表达,发现只有 ERR α 存在着显著高表达,ERR α 通过上调 IL-8 的表达,可促进结直肠癌细胞的增殖和迁移^[18]。但此项研究只是在细胞生物学角度阐述了 ERR 在细胞中的作用,缺乏组织水平的验证及临床资料的分析。

本研究收集有完整临床相关资料的 200 例结直肠癌患者癌及癌旁组织,并通过 30 对患者的癌组织与癌旁组织 ERR α 和 ERR β mRNA 表达的比较,发

现 ERR α 和 ERR β 在癌组织中表达明显升高。免疫组化检测结果也同样表明 ERR α 和 ERR β 的表达在癌组织明显高于癌旁组织。我们结合临床病理资料进行分析,发现 ERR α 和 ERR β 的表达与结直肠癌组织分级、淋巴结转移以及 TMN 分期等有一定相关性。这说明 ERR 的表达与结直肠癌细胞的恶性行为密切相关,肿瘤的恶性程度越高,分期越晚,侵袭行为越强,ERR α 和 ERR β 蛋白及 mRNA 的表达也越高。同时,本研究就 ERR α 和 ERR β 的表达与患者的 3 年生存期进行分析,发现两者的表达越高,3 年的生存率越低,说明 ERR α 和 ERR β 的表达与患者的预后呈负相关。

综上所述,本实验通过检测大样本的结直肠癌患者癌及癌旁组织的表达,证实雌激素相关受体 ERR α 和 ERR β 在结直肠癌患者癌组织中存在高表达,其表达与结直肠癌的发生、发展以及预后密切相关,联合检测 ERR α 和 ERR β 在结直肠癌中的表达有助于评估肿瘤的恶性程度、进展程度以及患者的预后判断,可能成为结直肠癌分子治疗的潜在的生物学靶点。

【参考文献】

- [1] MÁRMOL I, SÁNCHEZ-DE-DIEGO C, PRADILLA DIESTE A, et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 65-67.
- [2] ARAN V, VICTORINO AP, THULER LC, et al. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality [J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 15(3): 195-203.
- [3] CONNELL LC, MOTA JM, BRAGHIROLI MI, et al. The rising incidence of younger patients with colorectal cancer: questions about screening, biology, and treatment [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(4): 23.
- [4] CECCHINI S, AZZONI C, BOTTARELLI L, et al. Surgical treatment of multiple sporadic colorectal carcinoma [J]. Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis, 2017, 88(1): 39-44.
- [5] LIU L, WONG CC, GONG B, et al. Functional significance and therapeutic implication of ring-type E3 ligases in colorectal cancer [J]. Oncogene, 2018, 37(2): 148-159.
- [6] VIDAL J, MUINELO L, DALMASES A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients [J]. Annals of Oncology, 2017, 28(6): 1325-1332.
- [7] DIENSTMANN R, VERMEULEN L, GUINNEY J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer [J]. Nature Reviews Cancer, 2017, 17(2): 79-92.

甲磺酸阿帕替尼在晚期消化系统恶性肿瘤中的疗效与安全性

叶 斌,张 玲,胡 俊,刘 飞,施秀华,王银华

(芜湖市第二人民医院 肿瘤科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨甲磺酸阿帕替尼在晚期消化系统恶性肿瘤治疗中的疗效和安全性。**方法:**回顾性分析我院2017年6月~2019年6月收治的24例接受阿帕替尼治疗的晚期消化系统肿瘤患者,分别接受甲磺酸阿帕替尼单药($n=14$)或联合化疗($n=10$)治疗。比较两组近期疗效、毒副反应发生率;观察患者的无进展生存期(PFS)。**结果:**治疗4周后24例可评价疗效的患者中,获部分缓解(PR)6例、稳定(SD)15例、进展(PD)3例,有效率(RR)为25%(6/24),疾病控制率(DCR)为87.5%(21/24)。治疗8周后22例可评价疗效的患者中,获PR4例、SD12例、PD6例,RR为18.2%(4/22),DCR为72.7%(16/22)。24例患者的中位PFS为3.5个月,结果表明:患者PFS及近期疗效与性别、年龄、肿瘤原发部位、是否联合化疗无统计学意义($P>0.05$)。毒副反应以1~2级为主,高血压、手足综合征及蛋白尿发生率较高,分别为29.2%、16.7%、12.5%。**结论:**甲磺酸阿帕替尼用于多线治疗失败晚期消化系统恶性肿瘤中能获得较高的近期疗效,毒性大多可控。

【关键词】甲磺酸阿帕替尼;消化系统恶性肿瘤;临床疗效;毒副反应

【中图分类号】R 735;R 979.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.006

基金项目:安徽省自然科学基金项目(150805QH185)

收稿日期:2019-06-25

作者简介:叶 斌(1986-),女,主治医师,硕士,(电话)18055317475,(电子信箱)vilson1987@163.com;

王银华,男,副主任医师,(电子信箱)125663961@qq.com,通信作者。

[8] ZHANG L, WONG J, VANACKER JM. The estrogen-related receptors (ERRs): potential targets against bone loss [J]. Cellular and Molecular Life Sciences; CMLS, 2016, 73(20):3781-3787.

[9] RANHOTRA HS. The estrogen-related receptors in metabolism and cancer: newer insights [J]. Journal of Receptor and Signal Transduction Research, 2018, 38(2):95-100.

[10] CASABURI I, CHIMENTO A, DE LUCA A, et al. Cholesterol as an endogenous estrogen agonist: a new perspective to cancer treatment [J]. Frontiers in Endocrinology, 2018, 9:525.

[11] XU Z, WANG Y, XIAO ZG, et al. Nuclear receptor ERRalpha and transcription factor ERG form a reciprocal loop in the regulation of TMPRSS2; ERG fusion gene in prostate cancer [J]. Oncogene, 2018, 37(48):6259-6274.

[12] KOVALENKO EV, MAZINA MY, KRASNOV AN, et al. The Drosophila nuclear receptors EcR and ERR jointly regulate the expression of genes involved in carbohydrate metabolism [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2019, 112:103184.

[13] XIA H, DUFOUR CR, GIGUERE V. ERRalpha as a bridge between transcription and function: role in liver metabolism and disease [J]. Frontiers in Endocrinology, 2019, 10:206.

[14] MA JH, QI J, LIN SQ, et al. STAT3 targets ERR-alpha to promote epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion in triple negative breast cancer cells [J]. Molecular Cancer Research: MCR, 2019, 17(11):2184-2195.

[15] YE X, GUO J, ZHANG H, et al. The enhanced expression of estrogen-related receptor alpha in human bladder cancer tissues and the effects of estrogen-related receptor alpha knockdown on bladder cancer cells [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(8):13841-13852.

[16] LU Y, LI J, CHENG J, et al. Messenger RNA profile analysis deciphers new Esrrb responsive genes in prostate cancer cells [J]. BMC Molecular Biology, 2015, 16:21.

[17] 刘海宏, 石刚, 张睿. 结肠癌组织中 ERRα 和 ERRβ 的表达水平及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(2):37-41.

[18] DING S, TANG Z, JIANG Y, et al. IL-8 is involved in estrogen-related receptor alpha-regulated proliferation and migration of colorectal cancer cells [J]. Digestive Diseases and Sciences, 2017, 62(12):3438-3446.

Clinical efficacy and safety of apatinib mesylate for advanced digestive system malignancies

YE Bin, ZHANG Ling, HU Jun, LIU Fei, SHI Xiuhua, WANG Yinhu

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

[Abstract] Objective: To observe the clinical efficacy and safety of apatinib mesylate in the treatment of advanced digestive system malignancies.

Methods: Retrospective studies were performed in 24 cases of advanced gastrointestinal cancer treated with either apatinib mesylate ($n=14$) or combined chemotherapy ($n=10$) in our hospital between June 2017 and June 2019. The two groups were compared regarding the short-term efficacy and incidence of toxic side effects, and observed on the progression-free survival (PFS). **Results:** After 4 weeks of treatment, partial remission (PR) was seen in 6 cases, stable disease (SD) in 15, and progression disease (PD) in 3 by evaluable curative effect. The response rate (RR) was 25% (6/24), and disease control rate (DCR) was 87.5% (21/24). Of the 22 case with evaluable efficacy following 8 weeks of treatment, four were in PR, 12 in SD and 6 in PD. The RR was 18.2% (4/22), and the DCR 72.7% (16/22). The median PFS was 3.5 months for the 24 patients, and difference was insignificant in PFS, short-term efficacy, gender, age, primary tumor site, and whether patients had received combined chemotherapy or not ($P>0.05$). The toxic side effects were primarily in grade 1 to 2, and associated with incidences of hypertension (29.2%), hand-foot syndrome (16.7%) and proteinuria (12.5%). **Conclusion:** Apatinib mesylate can achieve higher short-term efficacy in advanced gastrointestinal malignant tumors with multi-line therapy failure, and the toxicity is mostly controllable.

[Key words] apatinib mesylate; digestive system malignancy; clinical efficacy; toxic side effects

化疗是治疗晚期消化系统肿瘤的重要手段之一,但由于化疗药物的不良反应及耐药性,导致其在晚期肿瘤中治疗效果不是很好。由于恶性肿瘤细胞增殖和迁移的关键在于血管生成,如何采取有效的药物抑制血管生成对改善患者预后具有重要的意义。甲磺酸阿帕替尼(mesylate apatinib)是一种新型的口服制剂,由我国自主研发,能抑制肿瘤血管生成,切断肿瘤所需的营养,抑制、杀死恶性肿瘤^[1-2]。阿帕替尼目前已被批准用于晚期胃腺癌的三线治疗。此外,阿帕替尼治疗其他恶性肿瘤的疗效也陆续得到一系列临床研究的证实^[3-5],但目前有关阿帕替尼治疗其他晚期消化系统恶性肿瘤疗效及安全性的相关报道较少。因此本文选取了芜湖市第二人民医院收治的晚期恶性消化系统肿瘤患者为对象,探讨阿帕替尼在晚期消化系统恶性肿瘤治疗中的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析我院2017年6月~2019年6月收治的24例接受阿帕替尼治疗的晚期消化系统肿瘤患者作为对象,男18例,女6例,年龄41~79岁,平均(56.83±5.77)岁。纳入标准:①均经病理组织检查确诊;②肿瘤分期均为IV期,且均接受二线及以上化疗;③患者预计生存期>3个月,且患者至少存在1个以上可测量病灶;④所有纳入研究对象均自愿接受阿帕替尼治疗,均签署相关知情同意书。排除标准:①合并凝血异常、精神异常及伴有自身免疫疾病者;②有化疗或分子靶向治疗相关禁忌证的患者;见表1。

表1 24例患者基线资料

	临床参数	n (%)
性别	男	18(75)
	女	6(25)
年龄/岁	≤60	12(50)
	>60	12(50)
ECOG评分	0~1	19(79.2)
	2分	5(20.8)
肿瘤原发部位	胃癌	10(41.7)
	肝癌	5(20.8)
	肠癌	7(29.2)
	食管癌	2(8.3)

1.2 治疗方法 所有患者入院后评估身体状况,给予阿帕替尼单药或联合化疗,其中阿帕替尼单药治疗组14例(58.3%),卡培他滨片联合阿帕替尼治疗组6例(25%),替吉奥联合阿帕替尼治疗组4例(16.7%)。联合化疗组:卡培他滨1.5g,每天2次,21d为1个周期;替吉奥40mg,每天2次,21d为1个周期。对于伴有严重高血压、手足综合征者或无法耐受治疗者,降低阿帕替尼剂量至250mg/d,以2~4周评价毒性,4~8周评价近期疗效,持续用药至进展或不良反应不能耐受。

1.3 疗效标准及毒副反应 ①疗效标准。参考RECIST 1.1标准分别从完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)对患者近期疗效进行评估。客观缓解率(objective response rate, ORR)=

CR 率+PR 率。疾病控制率 (disease control rate, DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。②毒副反应。参考 NCI CTC4.0 版标准从 0~4 级对患者毒副反应进行评估。

1.4 随访 利用电话随访方式对患者进行随访,随访时间到 2019 年 6 月 30 日。所有患者随访期间均无失访。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计数资料行 Fisher 确切概率法,计量资料行 *t* 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗耐受性分析 24 例患者中 2 例无法耐受药物毒副反应,未达到 8 周疗效评估时间,其余患者均遵医嘱完成治疗。

2.2 近期疗效 治疗 4 周后 24 例患者均可评价疗效,无 CR 病例,PR 6 例、SD 15 例、PD 3 例,ORR 为 25% (6/24),DCR 为 87.5% (21/24)。4 周后疾病进展的 3 例患者更换治疗方案,治疗 8 周后 22 例可评价疗效的患者中,获 PR 4 例、SD 12 例、PD 6 例,RR 为 18.2% (4/22),DCR 为 72.7% (16/22),见表 2。阿帕替尼单药治疗和联合化疗 4 周和 8 周后疗效的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 24 例恶性消化系统肿瘤患者近期疗效评价

治疗时间	联合用药	病例数	CR	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%
4 周	否	14	0	3	9	2	21.4(3/14)	85.7(12/14)
	是	10	0	3	6	1	30.0(3/10)	90.0(9/10)
	<i>P</i>						0.665	1.000
8 周	否	12	0	2	7	3	16.7(2/12)	75.0(9/12)
	是	10	0	2	5	3	20.0(2/10)	70.0(7/10)
	<i>P</i>						1.000	1.000

注:Fisher 确切概率法。

2.3 远期疗效 所有患者中位随访时间为 10 个月,表明:24 例患者的中位无进展生存期 (PFS) 为 3.5 个月(95% CI:2.44~4.56)。患者 PFS 与性别、年龄、肿瘤原发部位、是否联合化疗无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1 和表 3。

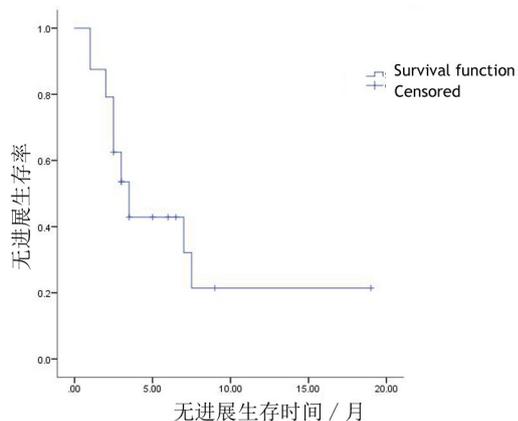


图 1 入组患者 PFS 曲线

2.4 安全性分析 阿帕替尼单药或联合化疗组中高血压及手足综合征的发生率较高,分别为 7 例(29.2%)和 4 例(16.7%),蛋白尿 3 例(12.5%),乏力 2 例(8.3%),腹泻 2 例(8.3%),骨髓抑制 3 例(12.5%)。发生 3~4 级手足综合征 1 例,3~4 级蛋白尿 1 例。剩余患者出现不同程度 3 级以下毒

副反应,并均能耐受。两治疗组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

表 3 24 例晚期消化道系统恶性肿瘤 PFS 影响单因素分析

临床病理参数	中位 PFS/月	<i>P</i>
肿瘤原发部位		
胃癌	2.3	0.705
肝癌	3.5	
肠癌	3	
食管癌	4.3	
年龄/岁		
≤60	3.5	0.231
>60	3.0	
性别		
男	2.8	0.917
女	3.0	
是否联合化疗		
是	3.0	0.185
否	3.0	
ECOG 评分		
0~1	3.5	0.776
2	2.8	

表4 阿帕替尼单药或联合化疗毒副反应分析[n(%)]

不良反应	方案		合计	P
	单药治疗	联合用药		
手足综合征				0.239
未发生	10(71.43)	10(100.00)	20(83.33)	
1~2级	3(21.43)	0(0.00)	3(12.50)	
3~4级	1(7.14)	0(0.00)	1(4.17)	
高血压病	4(28.57)	3(30.00)	7(29.17)	1.000
乏力	1(7.14)	1(10.00)	2(8.33)	1.000
蛋白尿				1.000
未发生	12(85.71)	9(90.00)	21(87.5)	
1~2级	1(7.14)	1(10.00)	2(8.33)	
3~4级	1(7.14)	0(0.00)	1(4.17)	
骨髓抑制	1(7.14)	2(20)	3(12.5)	0.550
腹泻	0(0.00)	2(20.00)	2(8.33)	0.163

注:Fisher确切概率法。

3 讨论

消化系统恶性肿瘤是临床上常见的疾病,随着人们不良生活习惯及生活环境污染等因素,导致消化系统患者发病率呈增加趋势。早期消化系统肿瘤主要以外科手术切除,然后根据术后分型分期选择相应的辅助治疗^[6]。化疗、放疗为晚期消化系统恶性肿瘤患者常用的治疗方法,虽能杀死恶性肿瘤,但化疗、放疗均具有明显的毒副反应^[7],且临床推荐药物治疗效果有限,导致患者5年生存率较低。

随着对肿瘤的分子机制研究的不断深入,发现肿瘤组织的生长离不开其内部新生血管的营养支持^[8]。甲磺酸阿帕替尼为小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过与VEGFR-2结合,竞争性抑制VEGF与VEGFR-2结合及VEGFR-2磷酸化,从而抑制肿瘤血管生成,达到抑制肿瘤生长的目的及发挥其抗肿瘤作用,同时还可抑制血小板衍生生长因子受体b、c-kit、Ret以及c-src等酪氨酸激酶^[9-10]。阿帕替尼已被批准用于晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌治疗^[11]。同时其在肺癌、乳腺癌及妇科恶性肿瘤等恶性肿瘤方面也表现出较好的疗效。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼用于二线及以上治

疗失败晚期消化系统恶性肿瘤中能获得较高的近期疗效,同时大部分患者均可耐受不良反应,具有较高的安全性,可以作为多线治疗失败的晚期消化系统恶性肿瘤患者的一种有效的治疗选择。但是,本研究中亦存在诸多局限性,一方面实验中纳入患者数相对较少,需要大样本量进一步验证;另一方面对患者完成数据统计、分析时,可能存在人为误差,均需要进一步分析与研究。

【参考文献】

- [1] 秦叔逵,李进.阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2015,20(9):841-847.
- [2] 余仔军,侯和磊,张晓春.靶向VEGF/VEGFR通路治疗胃癌的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2016,21(6):564-568.
- [3] 张香梅,何明,陈新,等.阿帕替尼在进展期恶性肿瘤治疗中的研究进展[J].广东医学,2017,38(s2):168-170.
- [4] ZHANG H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. Drug Des Devel Ther,2015,9(11):6075-6081.
- [5] LI J,ZHAO X,CHEN L,et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies [J]. BMC Cancer,2010,10:529.
- [6] 唐瑶,涂水平.消化道肿瘤免疫治疗进展[J].胃肠病学,2016,21(7):385-391.
- [7] 孙培培,张龙,张泰,等.单药阿帕替尼治疗二线及二线以上化疗失败的晚期大肠癌患者疗效分析[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(7):646-649.
- [8] JAYSON GC,KERBEL R,ELLIS LM,et al. Antiangiogenic therapy in oncology:current status and future directions [J]. Lancet,2016,18(3):322-323.
- [9] GENG R,LI J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. Expert Opin Pharmacother,2015,16(1):117-122.
- [10] FENARA N,ADAMIS AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy [J]. Nat Rev Drug Discov,2016(5):32-36.
- [11] LI J,QIN S,XU J,et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro esophageal junction [J]. J Clin Oncol,2016,34(13):1448-1454.

阿帕替尼单药对照吉西他滨单药治疗二线及以上化疗失败的晚期卵巢癌的临床观察

刘 飞^{1a}, 庄翠侠^{1b}, 叶 斌^{1a}, 赵文英², 胡 俊^{1a}, 祁清华^{1a}, 王银华^{1a}

(1. 芜湖市第二人民医院 a. 肿瘤放疗一科; b. 全科医学科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨阿帕替尼单药对照吉西他滨单药治疗晚期卵巢癌的疗效及安全性。**方法:**回顾性分析芜湖市第二人民医院2017年1月~2019年5月接受阿帕替尼单药和吉西他滨单药治疗卵巢癌患者各20例,参照RECIST 1.1版与NCI-CTC 4.0版标准,结合统计学处理结果对两组患者疗效和不良反应进行分析比较。**结果:**阿帕替尼组和吉西他滨组的客观缓解率(ORR)分别为22.2%、10.5%;疾病控制率(DCR)分别为72.2%和47.3%,两者间差异无统计学意义($P>0.05$)。阿帕替尼较吉西他滨提高了患者的无进展生存和总生存,差异有统计学意义($P<0.05$)。阿帕替尼组常见不良反应包括高血压、手足综合征、蛋白尿,大部分患者症状较轻,均可耐受;吉西他滨组主要表现为粒细胞和血小板减少。**结论:**对于多线治疗失败的晚期卵巢癌患者,尤其是对那些体力评分低,不能耐受联合治疗的患者,阿帕替尼具有一定的疗效,且安全性较好,因此阿帕替尼可作为上述患者的一种挽救性治疗手段。

【关键词】阿帕替尼;吉西他滨;卵巢癌

【中图分类号】R 979.1;R 737.31 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.007

Clinical observation on single apatinib versus gemcitabine for advanced ovarian cancer patients with failed second-line chemotherapy

LIU Fei, ZHUANG Cuixia, YE Bin, ZHAO Wenyong, HU Jun, QI Qinghua, WANG Yinhu

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

【Abstract】Objective: To investigate the curative effect and safety of single apatinib and gemcitabine in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 40 cases of advanced ovarian cancer treated with single apatinib and gemcitabine in Wuhu No. 2 People's hospital between January 2017 and May 2019. The efficacy and adverse reactions of the two groups were compared according to the criteria of RECIST 1.1 and NCI-CTC 4.0. **Results:** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in apatinib group and gemcitabine group were 22.2% vs. 10.5% and 72.2% vs. 47.3%, respectively, with no significant difference ($P>0.05$), yet apatinib better improved the progression-free survival and overall survival of patients than gemcitabine ($P<0.05$). Common adverse reactions of apatinib were involved in hypertension, hand-foot syndrome and proteinuria, and most patients had mild symptoms which could be tolerable. Major manifestations by gemcitabine included granulocytopenia and thrombocytopenia. **Conclusion:** For advanced gynecological malignant tumors that were failed in multiline therapy, apatinib, which has a certain curative effect and better security, can be used as a salvage treatment, especially for those patients with low physical score and intolerance of combined therapy.

【Key words】 apatinib; gemcitabine; ovarian cancer

近年来,妇科肿瘤的发病率在逐年增加,并有年轻化趋势,卵巢癌连同宫颈癌和子宫内膜癌被合称为妇科三大恶性肿瘤。根据最新的国家癌症中心发

布的数据,卵巢癌在女性恶性肿瘤发病率中位于第11位^[1],严重威胁着女性患者的生命健康。对于晚期卵巢癌主要以全身化疗为主,辅以局部治疗,虽然

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085MH202)

收稿日期:2019-08-20

作者简介:刘 飞(1986-),男,主治医师,硕士,(电话)18055316696,(电子信箱)lf503@163.com;

王银华,男,副主任医师,(电子信箱)125663961@qq.com,通信作者。

很多晚期患者最初受益于满意的局部治疗联合以铂类为基础的化疗,但仍有近 90% 的患者会复发,并最终死亡^[2]。目前对于晚期卵巢癌多线治疗后病情进展的患者,尚没有标准治疗方案,当前可选药物包括脂质体阿霉素、依托泊苷、拓扑替康以及吉西他滨等。多线治疗后的妇科肿瘤多存在药物耐药情况,研究报道^[3]吉西他滨不受铂类耐药影响,也不易受到典型的多药耐药性的影响,因此可用于多种实体瘤多线耐药后的治疗。阿帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,主要作用于血管内皮细胞生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2),可通过抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用^[4]。基础实验及临床研究发现阿帕替尼能够抑制宫颈癌细胞生长,并且对于复发卵巢癌有一定疗效^[5-6]。本文以晚期卵巢癌患者为研究对象,探讨阿帕替尼单药和吉西他滨单药在治疗晚期卵巢癌方面的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病历资料 通过病历系统调阅芜湖市第二人民医院 2017 年 1 月~2019 年 5 月收治的经病理组织学确诊,以及影像学检查结合 FIGO 分期判定为 IV 期卵巢癌患者。同时满足以下条件:二线以上常规方案化疗后出现病情进展;具有 CT 或 MRI 等影像学可测量的病灶;三大常规检查、肝肾功能及心电图基本正常;KPS 评分 70 分及以上;预计生存期 3 个月及以上;治疗前均知情同意。经筛选共有 40 例患者入组,根据治疗方案分成阿帕替尼组和吉西他滨组。具体见表 1。

表 1 患者一般资料分析

特征	阿帕替尼组 (n=20)	吉西他滨组 (n=20)
平均年龄/岁	56.5	58
体力评分		
>80	9	10
≤80	11	10
治疗		
二线	2	4
三线	18	16
转移部位		
肺	5	4
肝脏	4	2
盆腔	9	10
其他(骨)	8	7
肿瘤标记物		
正常	6	2
异常	14	18

1.2 方法 阿帕替尼组 16 例患者起始予以 500 mg/d 口服,4 例给予 250 mg/d 口服。吉西他滨组,

1000 mg/m² 静脉输注第 1、8 天,每 21 d 重复 1 次。以 3~4 周评价毒性,6~8 周评价疗效,持续用药至病情进展或者不良反应不能耐受,或患者决定退出治疗。

1.3 疗效评价 根据观察方法,每 6~8 周进行疗效评价,参照实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.1 标准进行疗效评价,分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD),计算客观缓解率 (objective response rate, ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 × 100%。

1.4 不良反应评价 应用国际肿瘤化疗药物不良反应-通用不良反应术语标准版 4.0 (NCI-CTC4.0) 标准对治疗过程中出现的不良反应进行分级,分为 0~4 级。

1.5 随访 通过门诊及电话对患者进行随访,随访内容包括疾病状态、毒副反应、服药情况及相关检查结果,全组末次随访时间为 2019 年 7 月。无进展生存期 (progression-free survival, PFS): 为药物治疗开始时间至发生疾病进展或任何原因死亡的时间。总生存期 (overall survival, OS): 为药物治疗开始时间至因任何原因引起患者死亡的时间或末次随访时间。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 18.0 和 Graphpad prism 7 版统计软件进行数据分析。计量资料用中位数表示;分类资料以例数和率 (%) 表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法或秩和检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况 阿帕替尼组 20 例患者中有 2 例因不良反应不能耐受而被排除,其余 18 例均满足疗效评价要求,且完成 6 周以上的阿帕替尼单药治疗。吉西他滨组患者中仅有 1 例患者因严重血小板减少,改换其他治疗方案。具体见表 2。

表 2 药物剂量情况

	具体药物使用情况	
	阿帕替尼组	吉西他滨组
初始剂量调整	4	1
后续剂量调整	2	3
治疗间隔延长	0	2
不良反应停药	2	1

2.2 近期疗效 分别对 2 组患者进行近期疗效评价,阿帕替尼组:CR 0 例,PR 4 例,SD 9 例和 PD 5

例,ORR 和 DCR 分别为 22.2% 和 72.2%。吉西他滨组:CR 0 例,PR 2 例,SD 7 例和 PD 10 例,ORR 和

DCR 分别为 10.5% 和 47.3%。两组 ORR 和 DCR 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 患者疗效评价(n/%)

	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
阿帕替尼组	18	0	4	9	5	22.2	72.2
吉西他滨组	19	0	2	7	10	10.5	47.4
P						0.405	0.184

注:Fisher 确切概率法。

2.3 生存分析 两组患者均按要求完成随访,随访时间为 1~15 个月,中位随访 8 个月。至末次随访时间,阿帕替尼组中位 PFS 为 5 个月,中位 OS 为 10 个月;而吉西他滨组中位 PFS 为 3 个月,中位 OS 为 9 个月,两组差异具有统计学意义($P<0.05$),具体见图 1、2。

2.4 不良反应 阿帕替尼组常见不良反应包括高血压、手足综合征、蛋白尿、乏力,有 1 例患者出现罕见的头发变白。而吉西他滨组患者常见不良反应为骨髓抑制,差异具有统计学意义。剂量及周期调整方面,阿帕替尼组治疗过程中共有 2 例患者因不良反应无法耐受而停药,其中 1 例给予单药阿帕替尼(500 mg/d)治疗 10 d 左右,出现 3 级高血压及头痛后自行停药;另 1 例给予单药阿帕替尼(250 mg/d)治疗 15 d 左右出现 3 级蛋白尿,患者肾功能不全加重停药。有 2 例患者阿帕替尼治疗过程中因不良反应重而调整治疗剂量,2 例患者起始剂量为 500 mg/d,因出现 3 级口腔溃疡、皮肤反应及高血压减量至 250 mg/d,经过对症处理好转继续服药。阿帕替尼组未发生 4 级毒副反应。吉西他滨组 1 例患者因 IV 骨髓抑制,停止后续治疗,改换其他治疗方案,2 例患者因血小板

减少及粒细胞减少,推迟治疗时间。见表 4。

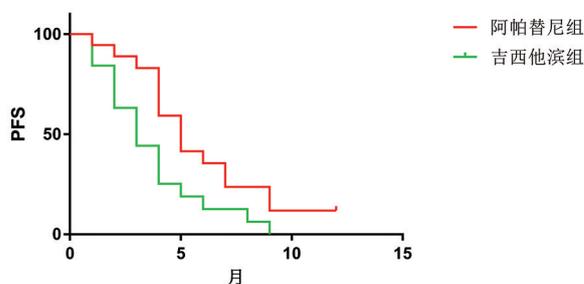


图 1 两组患者无进展生存曲线

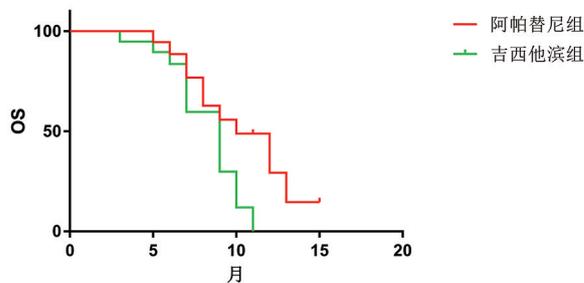


图 2 两组患者总生存曲线

表 4 不良反应发生情况

不良反应	阿帕替尼组				吉西他滨组				Z	P
	1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级		
手足综合征	0	6	2	0	0	0	0	0	3.220	0.001
高血压	8	6	2	0	0	0	0	0	5.154	0.000
蛋白尿	0	2	1	0	1	0	0	0	1.184	0.236
乏力	1	2	0	0	1	1	0	0	0.563	0.574
恶心呕吐	1	0	0	0	4	2	0	0	2.028	0.043
肝功能异常	1	0	0	0	1	1	2	0	1.432	0.152
中性粒细胞减少	1	1	0	0	2	9	2	1	3.863	0.000
贫血	1	3	0	0	7	8	1	0	3.312	0.001
血小板减少	1	0	0	0	8	4	1	0	3.873	0.000

3 讨论

肿瘤转移是恶性肿瘤导致患者死亡的最主要原因之一。在我国,妇科恶性肿瘤因发病率高而严重

影响女性健康。多数卵巢癌因早期症状不典型,确诊时已属晚期,因此针对晚期卵巢癌的药物疗效与安全性的研究存在现实意义。

晚期妇科肿瘤主要以化疗为主,对于二线治疗

后病情进展的患者可选择单药治疗。吉西他滨(gemcitabine)作为细胞周期特异性药物,主要通过抑制核苷酸代谢,影响细胞DNA合成,导致细胞G1/S期阻滞,从而起抗肿瘤作用;吉西他滨单药治疗复发卵巢癌,尤其是铂类耐药或紫杉醇治疗进展者,总有效率约14%~22%^[7]。一项Ⅲ期临床试验比较了吉西他滨与脂质体阿霉素在曾接受过紫杉类药物及铂类耐药的卵巢癌病人的疗效,研究入组的195例患者,结果显示吉西他滨组ORR 6.1%,PFS 3.6个月,OS 12.7个月;并提出GEM可以作为脂质体阿霉素替代方案,用于铂类耐药卵巢癌患者的治疗^[8]。上述研究提示GEM可用于晚期卵巢癌的治疗。

VEGF/VEGFR是一类细胞膜酪氨酸激酶配/受体,通路激活后可促进肿瘤细胞增殖,促进血管生成,从而抑制肿瘤细胞的凋亡,直接或间接地促进肿瘤的转移,因此,抑制VEGF/VEGFR信号通路成为晚期恶性肿瘤治疗新靶点^[9]。阿帕替尼作为国产新型小分子抗血管生成药物,主要通过竞争性结合VEGFR2胞内酪氨酸ATP结合位点,抑制其磷酸化,阻断信号通路传导,抑制血管内皮细胞的增殖、迁移,达到抑制肿瘤新生血管形成的作用^[4]。目前已被中国临床肿瘤学会指南(cSCO)推荐用于晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌,以及食管癌的二线治疗。一项研究^[10]报道,入组多种晚期恶性实体瘤常规化疗失败的患者(包括卵巢癌),阿帕替尼治疗均显示出一定的临床效果。2018年一项Ⅱ期前瞻性研究^[11]报道阿帕替尼联合VP16治疗铂类耐药复发性卵巢癌时,联合方案的ORR达54.3%,在PFS方面,联合治疗约8.1个月,但入组的患者中,早期和中期患者约占78%,Ⅳ期患者仅8例。在单药治疗方面,2017年ESMO会议上中国一项研究报告显示单药阿帕替尼治疗宫颈癌和卵巢癌的中位PFS达到了8个月和5个月,ORR分别为46.2%和53.3%,DCR分别为100%和73.3%。另一项Ⅱ期研究报告^[6],在复发卵巢癌中,单药阿帕替尼ORR为41.4%,DCR为68.9%,中位PFS 5.1个月,中位OS 14.5个月。从既往数据看阿帕替尼在晚期卵巢癌中无论是单药治疗,还是与其他药物联合均能使患者获益。

但是对于两者单药之间的比较研究较少,因此本研究回顾性分析了两种药物在晚期卵巢癌中单药治疗的疗效。通过研究发现阿帕替尼单药治疗多线化疗失败的卵巢癌ORR和DCR分别为22.2%和72.2%,这与成远等^[12]报道类似(其ORR和DCR分别为27.3%和81.8%);而吉西他滨组的ORR和DCR分别为10.5%和47.3%,两者间经统计学分

析无差异,提示两药单药治疗在晚期卵巢癌近期疗效方面无明显差异。本研究中吉西他滨组的中位PFS为3个月,中位OS为9个月;研究结果与Mutch D等报道相近^[8]。阿帕替尼组中位PFS 5个月,中位OS 10个月,较吉西他滨组相比,差异有统计学意义,提示阿帕替尼相比于GEM能一定程度上改善患者生存;但与Miao等^[6]研究相比,OS低于其14.5个月;对于两者之间的差异,我们比较患者基本情况发现,Miao的实验中入组人群中ⅢA~ⅢC患者约占总数86.2%,Ⅳ期患者仅占13.8%,并且患者KPS评分>80分;而本研究入组患者多数合并肝脏、肺以及骨转移,病情较晚;同时患者体力状态评分较低,多数患者不能接受联合化疗;另外该研究中约85%为3线及以上治疗的患者;上述情况提示在体力评分高和分期较早时使用阿帕替尼有可能使患者更受益,当然上述观点只是基于两项研究结果的一种推断,需要大样本、多中心联合研究,统计学分析进一步证实。

本研究中阿帕替尼最常见的不良反应是高血压、手足综合征和蛋白尿。这与先前阿帕替尼在治疗转移性胃癌和乳腺癌的报告相似^[13-14]。其中高血压发生率较高,是本试验中减少剂量和停止治疗的最主要原因。1例因3级高血压自行停药;其余高血压者患者通过使用血管紧张素受体阻滞剂,或联合钙拮抗剂,均能很好控制。而吉西他滨组主要以血液学毒性为主,这也是导致患者延期治疗及退出治疗的主要原因。阿帕替尼组未观察到4级不良反应,而吉西他滨组1例因Ⅳ度骨髓抑制停止治疗。从药物毒副作用看,不排除阿帕替尼相比于GEM在一定程度上能延长患者PFS和OS,可能与血液系统毒副作用相对较轻有关;GEM组患者贫血、粒细胞减少以及血小板减少副作用发生率明显高于阿帕替尼组,直接影响了患者生活质量和生存期;而阿帕替尼主要毒副作用为高血压及蛋白尿,上述不良反应对患者机体的损害是一个长期慢性的过程,且相比于骨髓抑制导致的三系减少而言,治疗难度较小,患者因心理可承受而依从性更高,有利于患者配合治疗及其心理健康。

总之,晚期卵巢癌是不可治愈的,阿帕替尼作为一种新型的国产口服抗血管生成类药物,不良反应可控,可以被患者接受,尤其是对于临床多线治疗失败的卵巢癌较吉西他滨单药组,显示了初步疗效,可作为临床的一种选择。但由于本研究病例数较少,且属于回顾性研究,故阿帕替尼的确切疗效和正确的治疗顺序仍需要大样本的临床研究去证实。

(下转第35页)

结构化教育在 2 型糖尿病患者中的临床效果评价

赵咏莉,何春玲,姚新明,高荣梅,陈月平,费小芸,陈敬涛,殷芳

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨结构化教育在 2 型糖尿病患者中的临床效果。**方法:**选取 2 型糖尿病患者 60 例,按照随机数表法将研究对象分配到常规教育组和结构化教育组各 30 例,比较两组患者健康教育前后血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)及自我管理效能总评分及各单项评分。**结果:**12 周后两组空腹血糖及 HbA1c 较基线降低($P<0.05$),两组间空腹血糖和 HbA1c 差异无统计学意义($P>0.05$),但结构化教育组 HbA1c 达标率($HbA1c<7%$)更高($P<0.05$)。12 周后结构化教育组自我管理效能总评分及三个单项评分(饮食管理、运动管理、足部护理)均高于常规教育组($P<0.05$)。**结论:**对 2 型糖尿病患者实施结构化教育可以提高自我管理效能,其临床效果优于常规教育组。

【关键词】2 型糖尿病;结构化教育;自我管理效能

【中图分类号】R 587.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.008

Evaluation on the clinical outcomes of structured education for patients with type 2 diabetes

ZHAO Yongli, HE Chunling, YAO Xinming, GAO Rongmei, CHEN Yueping, FEI Xiaoyun, CHEN Jingtao, YIN Fang

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

【Abstract】Objective: To assess the clinical effects of structured educational program in patients with type 2 diabetes. **Methods:** Sixty patients with type 2 diabetes were equally divided into conventional education group and structured education group by random digital table. The two groups were compared concerning the changes of blood glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels as well as self-administration efficacy scores before and following health education. **Results:** Fasting blood glucose and HbA1c levels were significantly decreased in the two groups compared to the baseline 12 weeks after education ($P<0.05$), yet remained insignificant between groups ($P>0.05$). The standard rate of HbA1c ($HbA1c<7%$) was higher in the structured education group ($P<0.05$), and patients received structured educational program had significantly higher total scoring on self-administration efficiency and the three individual component (diet management, sport management, and foot care) than those given conventional education model ($P<0.05$). **Conclusion:** Structured educational program can improve the self-administration efficacy, and lead to better clinical outcomes in patients with type 2 diabetes than conventional education model.

【Key words】 type 2 diabetes; structured education; self-administration efficacy

糖尿病是当前严重威胁人类健康的疾病之一,WHO 预测到 2035 年,糖尿病患者人数将由目前的 3.8 亿增至 5.92 亿^[1]。2013 年中国健康教育中心对我国糖尿病患者自我管理行为现状开展了专项调查,结果显示 74.8% 糖尿病患者自我管理行为不达标^[2]。2014 年内分泌协会教育管理组重要的任务就是把行为改变作为糖尿病教育的一个主攻方向。目前国内尚无统一的糖尿病教育模式,国内外糖尿病防治指南均推荐糖尿病结构化课程为优先选

择^[3-4]。糖尿病结构化教育是针对 2 型糖尿病患者治疗和管理需要,是一种有计划的、分阶段进行的、能与个体知识水平及文化背景相适应的、内容全面能够满足个体生理与心理需求的健康教育项目^[5]。糖尿病教育是糖尿病治疗的重要组成部分,本研究采用结构化教育,以患者为中心,医(护)患双方互动为模式教学,发挥患者的主观能动性,取得了较为满意的效果,为国内糖尿病患者教育提供了新的理论支持和实践经验。

基金项目:安徽高校人文社会科学研究项目(SK2018A0196)

收稿日期:2019-08-14

作者简介:赵咏莉(1973-),女,主任医师,副教授,(电话)13956186522,(电子信箱)13956186522@163.com;

姚新明,男,副主任医师,副教授,(电子信箱)yxm6965@sina.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2018年10月~2019年3月在我科住院的2型糖尿病患者,纳入标准:①诊断符合2013年版《中国糖尿病防治指南》中2型糖尿病诊断标准;②排除合并各种急慢性并发症、感染、创伤等应激因素;③具有较好的阅读能力、理解和沟通能力,能够积极配合教育实施和跟踪随访者。共纳入2型糖尿病患者60例,男37例,女23例,年龄15~81(49.6±12.5)岁,病程3月~18年。

1.2 研究方法

1.2.1 分组及建立健康档案 由糖尿病专科护士对入选糖尿病患者建立健康档案,进行基线评估,内容包括一般情况、既往史、家族史、教育史、体格检查、化验结果、并发症筛查结果、生活方式等。按照随机数表法将入选的2型糖尿病患者分配到常规教育组和结构化教育组,每组30例。两组患者均接受内分泌科医师的规范化治疗。本研究经弋矶山医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2.2 教育方法

1.2.2.1 常规教育组 实施常规护理及糖尿病知识教育,采用集体授课的形式,内容涉及糖尿病饮食、运动治疗、胰岛素注射、低血糖防治和血糖监测。

1.2.2.2 结构化教育组 结构化教育课程总体目标是使2型糖尿病患者掌握糖尿病所需知识和技能,提高自我效能,改善自我行为,树立战胜疾病的信心。内分泌科医师及糖尿病专科护士采用小组授课的形式进行糖尿病健康教育,学习以问题为中心,医(护)患双方互动为模式教学。课程内容包括:①认识糖尿病;②饮食和运动;③口服降糖药物;④胰岛素治疗和胰岛素注射技术;⑤低血糖防治和血糖监测;⑥糖尿病慢性并发症的防治;⑦足部护理;⑧出院指导。

1.2.3 效果评价

1.2.3.1 血糖控制 收集糖尿病患者基线时空腹血糖、早餐后2h血糖及糖化血红蛋白(HbA1c),健康教育后12周空腹血糖和HbA1c控制情况,以HbA1c<7%(高压液相色谱法)作为血糖控制达标。

1.2.3.2 糖尿病自我效能量表(DMSES) 糖尿病患者自我管理效果的重要评价指标之一是患者的自我效能^[6]。糖尿病自我效能量表是目前评估糖尿病患者自我管理行为使用最为广泛的工具之一^[7]。该量表由20个条目组成,内容包括饮食管理(10个条目)、运动管理(2个条目)、自我检测(5个条目)、按嘱服药(2个条目)和足部护理(1个条目),每个条目分为0~10分11个等级评分,分值为0~200分,分数越高代表自我效能越高。得分指标=量表的实际得分/该量表的可能最高得分×100%,将自我效能分为高、中、低3个水平,其中>80%为高水平,40%~80%为中等水平,<40%为低水平。量表在糖尿病患者入院时及健康教育后12周分别填写,以观察健康教育前后患者自我效能的变化。

1.2.3.3 跟踪和随访 患者出院后第12周进行门诊随访,测定空腹血糖和HbA1c,随访期间每月一次的电话随访,帮助患者解决目前存在的问题和进行用药指导,培养其自我管理行为。

1.3 统计学方法 所有数据均采用SPSS 18.0软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料的比较 两组间年龄、病程、空腹血糖、早餐后2h血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)差异无统计学意义($P>0.05$),表明两组具有可比性,见表1。

表1 两组间一般临床资料的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	病程/年	FPG/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)	HbA1c/%
常规教育组	30	49.2±13.4	5.2±4.8	10.7±3.4	17.0±4.8	9.8±1.9
结构化教育组	30	50.0±11.6	4.6±3.9	11.5±4.7	16.9±5.9	9.9±1.9
<i>t</i>		0.236	0.599	0.791	0.049	0.349
<i>P</i>		0.814	0.551	0.432	0.961	0.729

2.2 两组治疗前后空腹血糖、HbA1c及达标率的比较 两组治疗12周后空腹血糖和HbA1c较基线降低($P<0.05$),两组间空腹血糖和HbA1c差异无统计学意义($P>0.05$),但结构化教育组HbA1c达标率(HbA1c<7%)更高($P<0.05$),见表2。

2.3 两组治疗前后自我效能评分的比较 两组患

者基线时自我管理效能总评分及各单项评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗12周后两组自我管理效能总评分及4个单项评分(饮食管理、运动管理、自我检测、足部护理)高于基线水平($P<0.05$),结构化教育组自我效能总评分及3个单项评分(饮食管理、运动管理、足部护理)高于常规教育组($P<0.05$)。

接受健康教育治疗 12 周后常规教育组和结构化教育组患者自我效能总评分分别为(132.5±13.9)分和(146.2±16.4)分,得分指标分别为 66.3% 和

73.1%,其单项得分指标中按嘱服药最高(分别为 84% 和 83.5%),运动管理得分指标最低(分别为 57.5% 和 62.5%),见表 3。

表 2 两组治疗前后空腹血糖、糖化血红蛋白及达标率的比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	FPG/(mmol/L)		$\bar{d}\pm S_d$	$t_{\text{配对}}$	P	HbA1c 达标率%		$\bar{d}\pm S_d$	$t_{\text{配对}}$	P	HbA1c 达标率
	基线	12 周				基线	12 周				
常规教育组	10.7±3.4	7.0±0.6	3.1±3.1	6.560	0.000	9.8±1.9	7.0±0.7	2.8±1.8	8.452	0.000	40.0(12/30)
结构化教育组	11.5±4.7	6.4±0.8	5.1±4.6	6.007	0.000	9.9±1.9	6.7±0.6	3.2±1.9	9.161	0.000	66.7(20/30)
t/χ^2	0.791		1.384			0.349		0.992			4.286
P	0.432		0.172			0.729		0.360			0.038

表 3 两组治疗前后自我效能评分的比较

项目	分组	n	基线	12 周	$\bar{d}\pm S_d$	$t_{\text{配对}}$	P
自我效能总评分	常规教育组	30	112.8±21.5	132.5±13.9	19.6±20.9	5.149	0.000
	结构化教育组	30	114.6±17.1	146.2±16.4	31.6±20.4	8.489	0.000
t			0.359		2.241		
P			0.721		0.029		
饮食管理评分	常规教育组	30	59.7±15.7	68.6±13.2	8.9±18.4	2.657	0.013
	结构化教育组	30	57.6±11.7	75.1±11.0	17.5±13.9	6.927	0.000
t			0.587		2.044		
P			0.560		0.046		
运动管理评分	常规教育组	30	9.8±2.4	11.5±2.9	1.7±1.2	7.901	0.000
	结构化教育组	30	10.2±2.5	12.5±2.4	2.3±1.1	11.689	0.000
t			0.685		2.023		
P			0.496		0.048		
自我检测总评分	常规教育组	30	23.2±6.5	29.1±5.5	5.9±7.3	4.416	0.000
	结构化教育组	30	25.8±8.3	33.5±8.0	7.7±11.9	3.554	0.001
t			1.335		0.732		
P			0.187		0.467		
按嘱服药评分	常规教育组	30	15.9±2.2	16.8±1.8	0.9±3.0	1.632	0.114
	结构化教育组	30	15.7±2.8	16.7±2.6	1.1±4.1	1.427	0.164
t			0.305		0.179		
P			0.761		0.858		
足部护理评分	常规教育组	30	5.0±1.5	6.5±1.6	1.5±0.9	7.862	0.000
	结构化教育组	30	5.4±1.4	8.3±1.0	2.9±1.3	12.517	0.000
t			1.068		4.860		
P			0.290		0.000		

3 讨论

当前慢性病的管理不再以治愈为目的,而是为了提高慢性病患者的自我管理能力和[8]。糖尿病教育正在从传统的传授式教育向以患者为中心的主动参与方向改变。

本研究中结构化教育采用小组授课方式,以患者为中心,医(护)患双方互动为模式教学,课程内容全面,发挥患者的主观能动性,积极鼓励患者制定切实可行的行为改变目标。在实施健康教育的同时予以规范化治疗,观察指标为空腹血糖、HbA1c 和 HbA1c 达标率,HbA1c 可以反映近 3 个月内的平均血糖水平,同时俞璇等[9] 研究发现空腹血糖与 HbA1c 检测值呈正相关,因此监测 HbA1c 避免了仅

检测空腹血糖带来的局限性。12 周后发现两组空腹血糖和 HbA1c 较基线明显降低($P<0.05$),两组间空腹血糖和 HbA1c 差异无统计学意义($P>0.05$),但结构化教育组 HbA1c 达标率和常规教育组相比差异有统计学意义($P<0.05$),提示结构化教育可以有效提高患者主观能动性,提高自我效能,有利于长期血糖控制,与国外报道[10-11] 结果一致。本研究中发现实施健康教育后结构化教育组自我效能总评分及 3 个单项评分(饮食管理、运动管理、足部护理)均高于常规教育组($P<0.05$),表明结构化教育模式集中体现了糖尿病教育中的授权理论,让患者承担管理自身的责任,促进其行为的改变,提高了自我管理的能力。接受健康教育治疗 12 周后常规教育组和结构化教育组患者自我效能总评分分别为(132.5±13.

9)分和(146.2±16.4)分,得分指标分别为66.3%和73.1%,表明患者的自我效能整体处于中等水平,尚需要进一步提高。结构化教育组单项得分指标中按嘱服药最高(分别为84%和83.5%),Srinath KM报道^[12]糖尿病患者服用药物依从性良好(92.5%),表明应用降糖药物后能有效控制血糖和改善症状,增加患者信心,从而提高了患者的自我效能。运动管理得分指标最低(分别为57.5%和62.5%),在糖尿病的基础治疗中运动治疗需要患者长期坚持,在糖尿病管理中是较为困难的,通过结构化教育可以促进患者行为改变提高运动的依从性。Gagliardino等^[13]报道,非胰岛素治疗2型糖尿病患者接受结构化教育后,用于糖尿病、高血压及高血脂的药物年花费减少62%,表明结构化教育具有成本效果优势,从长期效果来看可以减少糖尿病患者医疗费用,节约医疗成本。

综上所述,本研究结果表明实施结构化教育可有效控制2型糖尿病患者血糖,提高其自我管理效能,减少并发症以及提高患者生活质量。

【参考文献】

- [1] POPKIN BM. Nutrition transition and the global diabetes epidemic [J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(9):64
- [2] 李莉,李英华,聂雪琼,等.我国6省糖尿病患者自我管理行为调查[J]. *中国健康教育*, 2014, 30(1):16-19
- [3] HAAS L, MARYNIUK M, BECK J, et al. National standards for diabetes self-management education and support [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(suppl 1):S144-153.

(上接第31页)

【参考文献】

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-27.
- [2] 赵慧慧,杜泽清,渠冉,等.卵巢癌免疫治疗的研究进展[J]. *河北医药*, 2019, 41(1):273-277.
- [3] BOOKMAN MA. Gemcitabine monotherapy in recurrent ovarian cancer; from the bench to the clinic [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15 (Suppl 1):12-17.
- [4] ZHANG H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(11):6075-6081.
- [5] QIU H, LI J, LIU Q, et al. Apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor, suppresses tumor growth in cervical cancer and synergizes with Paclitaxel [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(10):1235-1244.
- [6] MIAO M, DENG G, LUO S, et al. A phase II study of apatinib in patients with recurrent epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2):286-290.
- [7] 康马飞.吉西他滨治疗卵巢癌研究进展[J]. *现代肿瘤学*, 2008, 16(11):2007-2010.
- [8] MUTCH DG, ORLANDO M, GOSS T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin

- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
 - [5] CAROLI M, JACKIE B, MORJORIE C, et al. National standards for diabetes self-management education [J]. *Diabetes Care*, 2012, 25(1):140-147.
 - [6] NEFS G, SPEIGHT J, POUWER F, et al. Type D personality, sub-optimal health behaviors and emotional distress in adults with diabetes; results from diabetes miles-the Netherlands [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(1):94-105.
 - [7] 姜莹莹,董文兰,毛凡,等.我国六省份社区糖尿病患者自我管理小组患者自我血糖监测水平及自我效能评价[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(8):710-714.
 - [8] 王玉亮,李丽平,高俊岭,等.社区糖尿病患者自我效能及影响因素分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(1):29-32.
 - [9] 俞璇,张莺莺,欧成举,等.糖化血红蛋白检测在2型糖尿病诊断中的临床价值及其影响因素[J]. *皖南医学院学报*, 2017, 36(2):157-158.
 - [10] PEREZ-ESCAMILLA R, DAMIO G, CHHABRA J, et al. Impact of a community health workers-led structured program on blood glucose control among latinos with type 2 diabetes; the DIALBEST trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2):197-205.
 - [11] RUSDIANA, SAVIRA M, AMELIA R. The effect of diabetes self-management education on HbA1c level and fasting blood sugar in type 2 diabetes mellitus patients in primary health care in Binjai City of North Sumatera, Indonesia [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(4):715-718.
 - [12] SRINATH KM, BASAVEGOWDA M, THARUNI NS. Diabetic self care practices in rural Mysuru, Southern Karnataka, India-A need for diabetes self management educational (DSME) program [J]. *Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 1):181-186.
 - [13] GAGLIARDINO J, ETCHEGOYEN G. A model educational program for people with type 2 diabetes; A cooperative Latin American implementation study (PEDNID-LA) [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(6):1001-1007.
-
- in patients with platinum-resistant ovarian cancer. [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19):2811-2818.
 - [9] 杜文静,董信芳,刘大江,等.贝伐单抗治疗晚期妇科恶性肿瘤[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(2):1-5.
 - [10] 傅敬忠,徐冠军,李金高,等.甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤的疗效观察[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(2):343-345.
 - [11] LAN CY, WANG Y, XIONG Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum refractory ovarian cancer(AEROC): a phase 2, single-arm, prospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):1239-1246.
 - [12] 成远,华海清,耿海云,等.阿帕替尼为主的方案多线治疗晚期妇科恶性肿瘤的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(14):2266-2271.
 - [13] LI J, QIN S, XU J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroe-sophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1448-1454.
 - [14] HU X, CAO J, HU W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:820.

阿帕替尼二线治疗晚期胃癌的疗效和安全性研究

何 杨,朱益平,彭玉珍,吉兆宁

(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)

【摘要】目的:观察甲磺酸阿帕替尼(Apatinib)二线治疗晚期胃癌的疗效和安全性。**方法:**回顾性分析弋矶山医院经一线化疗后进展的晚期胃癌患者46例,设为实验组和对照组,其中实验组(阿帕替尼组)24例,对照组(化疗组)22例。均接受至少2周期的治疗,评价临床疗效及生存分析,观察毒副反应。**结果:**两组对比RR($\chi^2=0.033, P=0.875$)和DCR($\chi^2=0.763, P=0.382$),差异无统计学意义;实验组PFS对比对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.195, P=0.041$);毒副反应方面对照组白细胞减少、神经毒性、呕吐、脱发发生率高于实验组($P<0.05$)。**结论:**阿帕替尼二线治疗晚期胃癌的近期疗效及mOS和化疗对照组相当,mPFS延长,且毒副反应可耐受。

【关键词】甲磺酸阿帕替尼;化疗;晚期胃癌

【中图分类号】R 979.1;R 735.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.009

Evaluating the efficacy and safety of apatinib as second-line treatment for advanced gastric cancer

HE Yang, ZHU Yiping, PENG Yuzhen, JI Zhaoning

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

【Abstract】Objective: To evaluate clinical effect and safety of apatinib as second-line target treatment for advanced gastric cancer. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 46 cases of advanced gastric cancer with advanced disease following first-line chemotherapy. The patients were randomly divided into observational group ($n=24$, treated with apatinib) and control group ($n=22$, treated with chemotherapy agent), and received at least two courses of medication. Then the two groups were subjected to evaluation of clinical efficacies, survival and incidence of adverse reactions. **Results:** The difference was insignificant in response rate (RR) and disease control rate (DCR) ($\chi^2=0.033, P=0.875; \chi^2=0.763, P=0.382$, respectively), yet significant in progression-free survival (PFS) between groups ($\chi^2=4.195, P=0.041$). Control group had higher incidences of aleucocytosis, neurotoxicity, vomiting and alopecic than the observational group ($P<0.05$). **Conclusion:** Apatinib as second-line treatment for advanced gastric cancer can lead to similar short-term effect with chemotherapy by median overall survival (mOS) and prolonged median PFS. The toxicity is maintained within acceptable limit.

【Key words】 apatinib mesylate; chemotherapy; advanced gastric cancer

胃癌作为常见恶性肿瘤之一,在我国的发病率和病死率居高不下。据流行病学报道^[1],我国胃癌每年新发病例超42万例,早期胃癌仅占10%,化疗是进展期胃癌的主要治疗手段,但目前尚不能获得满意的临床疗效,在治疗过程中常会出现病情进展恶化,一线化疗效果欠佳。甲磺酸阿帕替尼(Apatinib)是我国自主研发的靶向治疗胃癌的新药,属于小分子血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,临床应用中无需进行相关基因检测,也是晚期胃癌一线标准化治疗失败后,被临床验证有效的分子靶向药

物。现将自2016年6月~2018年1月在弋矶山医院使用的病例情况与同期二线方案化疗对比分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 选取我院2016年6月~2018年1月经一线治疗失败的晚期胃癌患者46例,入选标准:均经病理学确诊为胃癌,至少存在一个可评价病灶,影像学等辅助检查证实为无法手术切除或者术后复发转移;血常规、肝肾功能及心电图基本正常;

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2017A262)

收稿日期:2019-06-20

作者简介:何 杨(1976-),女,副主任医师,(电话)0553-5739060,(电子信箱)562253261@qq.com;

吉兆宁,男,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)jzning@tom.com,通信作者。

预计生存期≥3个月; ECOG评分≤2分。实验组排除难以控制的高血压及出血倾向的患者。实验组(阿帕替尼组)24例,对照组(化疗组)22例。两组

的一般资料比较具有可比性,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床特征

临床病理参数	对照组 (n=22)	实验组 (n=24)	t/ χ^2	P
性别			$\chi^2 = 0.262$	0.609
男	16	19		
女	6	5		
年龄/岁	41~71	32~73	$t = 0.090$	0.682
中位年龄/岁	59	58		
ECOG评分				
0~1	5	5	$\chi^2 = 0.024$	0.876
2	17	19		
病理类型			$\chi^2 = 5.209$	0.075
腺癌	16	18		
印戒细胞癌	4	3		
其他类型	2	3		
分化程度			$\chi^2 = 0.464$	0.793
中分化	4	6		
中-低分化	5	4		
低分化	13	14		
根治术史			$\chi^2 = 0.271$	0.603
有	14	17		
无	8	7		
复发转移部位			$\chi^2 = 1.803$	0.937
残胃、吻合口	4	4		
淋巴结	12	16		
肝脏	8	10		
网膜	7	5		
骨	3	2		
卵巢	2	1		
其他	4	3		
转移部位			$\chi^2 = 0.012$	0.913
单个	7	8		
多个	15	16		

1.2 方法 化疗组根据患者的 ECOG 评分采用含紫杉类、氟尿嘧啶类、铂类或伊立替康的单药或双药联合方案,具体用法用量参照 NCCN 指南。甲磺酸阿帕替尼片(商品名:艾坦,江苏恒瑞医药股份有限公司)850 mg(如出现 3~4 级不良反应,减量至 750 mg/次后再次出现 3~4 级不良反应,减量至 500 mg/次,如不能耐受则终止治疗),每日 1 次口服,维持至疾病进展或难以耐受毒副作用;28 d 为 1 周期。每治疗 2 周期后评价疗效。

1.3 评价标准 疗效评价采用 RECIST1.1 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾

病进展(PD)。以 CR+PR 计为有效率(response rate, RR),CR+PR+SD 计为疾病控制率(disease control rate, DCR);无进展生存期(PFS)指从对肿瘤进行二线治疗始至肿瘤出现继发进展的时间跨度;总生存期(overall survival, OS)指二线治疗开始到患者死亡或未次随访时间。不良反应按照 NCI-CTC 2.0 标准分为 0~4 级。

1.4 随访 采取门诊复查及电话方式随访。随访内容包括血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、B 超、胸片、CT、MRI 等。随访日期截止到 2019 年 4 月 30 日,尚生存或失访的病例列为截尾数据。

1.5 统计学分析 用 SPSS 25.0 软件作统计分析, 临床资料采用 χ^2 检验和 t 检验, 不良反应采用秩和检验, PFS 及 OS 分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 46 例患者均完成至少 2 周期治疗。对照组 RR 22.7%, DCR 45.4%; 实验组 RR 25.0%, DCR 58.3%; 两组的 RR ($\chi^2 = 0.033, P = 0.875$) 和 DCR ($\chi^2 = 0.763, P = 0.382$) 比较差异无统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者有效率和疾病控制率比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)	DCR(%)
化疗组	22	0	5	5	12	22.7	45.4
阿帕替尼组	24	0	6	8	10	25.0	58.3

2.2 远期疗效 随访截止时间为 2019 年 4 月 30 日, 对照组无存活病例, 实验组尚有 1 例存活。对照组中位 PFS 5.8 个月(95% CI: 3.502 ~ 8.098 个月), 实验组中位 PFS 7.0 个月(95% CI: 5.440 ~ 8.560 个月), 两组中位 PFS ($\chi^2 = 4.165, P = 0.041$) 比较有统计学意义(图 1)。

对照组中位 OS 10.3 个月(95% CI: 8.308 ~ 12.292 个月), 实验组中位 OS 11.6 个月(95% CI: 8.863 ~ 17.481 个月), 两组中位 OS ($\chi^2 = 0.791, P = 0.374$) 比较差异无统计学意义(图 2)。

表 3 两组患者不良反应比较

毒副反应	对照组					实验组					Z	P
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
白细胞减少	3	4	8	5	2	16	4	4	0	0	4.067	0.000
血红蛋白减少	10	8	4	0	0	11	9	3	1	0	0.024	0.981
血小板减少	9	8	4	1	0	6	7	7	3	1	1.688	0.091
肝功能异常	16	4	2	0	0	16	5	3	0	0	0.462	0.644
手足综合征	8	10	3	1	0	10	4	6	3	1	0.728	0.466
神经毒性	11	8	3	0	0	22	2	0	0	0	3.154	0.002
心脏毒性	16	5	1	0	0	15	7	2	0	0	0.762	0.446
高血压	12	7	3	0	0	11	8	4	1	0	0.721	0.471
蛋白尿	19	3	0	0	0	15	7	2	0	0	1.896	0.058
口腔炎	17	3	2	0	0	16	5	2	1	0	0.793	0.428
呕吐	8	10	4	0	0	16	8	0	0	0	2.363	0.018
腹泻	12	5	5	0	0	18	4	2	0	0	1.538	0.124
脱发	1	4	17	0	0	22	2	0	0	0	5.988	0.000

3 讨论

根据 CSCO 指南推荐, 根治术后出现复发转移,

2.3 毒副反应 两组方案的不良反应表现为骨髓抑制, 神经毒性, 高血压、蛋白尿、手足综合征, 脱发等等。对照组白细胞减少、外周神经毒性、呕吐、脱发的发生率高于实验组($P < 0.05$), 见表 3。

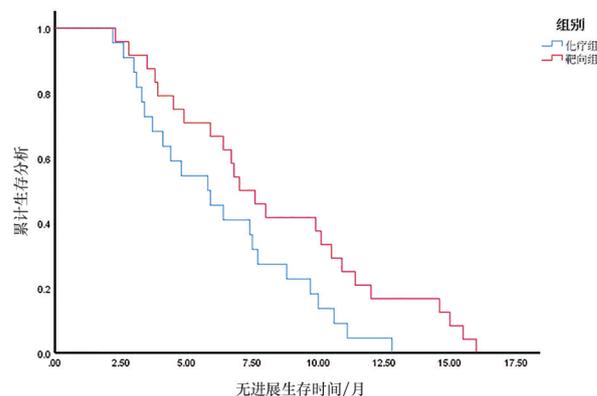


图 1 两组患者无进展生存时间比较

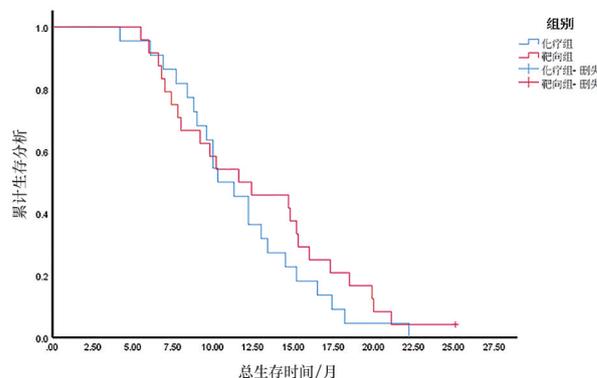


图 2 两组患者总生存时间比较

以及就诊时已丧失手术机会的局部晚期或伴转移病灶的胃癌患者应采取化疗为主的综合治疗, 一般选择氟尿嘧啶类、铂类、紫杉类等药物^[2]。但是相当

一部分上述患者,常常在经过一线化疗后仍然出现病情进展。考虑到晚期胃癌患者的一般体力状况相对欠佳以及对化疗药物敏感性降低,故在再次选择化疗药物的时候要兼顾疗效和安全性。研究表明,二线化疗方案的有效率只有20%左右,效果不甚理想,分子靶向药物作为一种新的治疗手段,在晚期胃癌的治疗方面显示出新的前景^[3]。

甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的用于治疗晚期胃癌的小分子靶向药物,于2014年12月13日经国家食品药品监督管理局批准上市,它属于小分子血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,它可通过高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点,阻断下游信号转导,干扰酪氨酸激酶的合成,抑制肿瘤组织新血管的生成,达到治疗肿瘤的目的^[4-5]。

本研究收集了本院收治的46例经一线化疗方案治疗失败的晚期胃癌患者,其中36例ECOG评分=2,二线化疗不良反应耐受性相对较差。经与患者及家属沟通后,其中24例二线治疗予以口服阿帕替尼,对比22例常规二线化疗的具有相似临床资料患者,研究结果显示实验组的RR和DCR分别是25.0%和58.3%,DCR高于一项阿帕替尼Ⅲ期临床研究结果报道^[6](DCR=42.05%),可能由于该Ⅲ期临床研究选用的都是经二线及以上治疗失败的患者,病情相对较晚,疗效欠佳。安徽省立医院姚艺玮等^[7]以阿帕替尼治疗经二线及以上化疗失败的30例晚期胃癌患者,疗效评价无完全缓解,3例部分缓解,14例病情稳定,13例进展。疾病缓解率10.0%,DCR为56.7%,与本研究相近。本研究中对照组RR22.7%,DCR45.4%,和近年来国内其他研究结果相似^[8-9]。结论为实验组和对照组的两组的RR($\chi^2=0.033, P=0.875$)和DCR($\chi^2=0.763, P=0.382$)比较无统计学意义。

国内王博等^[10]研究阿帕替尼治疗晚期胃癌患者的中位PFS为3.76个月,但其中二线以上治疗失败患者占研究人数的68.3%。李森等^[11]以阿帕替尼联合SOX方案对比SOX方案二线治疗晚期胃癌,观察到联合组mPFS显著长于化疗组(7.2个月vs4.4个月, $P<0.05$),联合组中位OS为14.4个月,化疗组OS为10.5个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。另一项研究纳入一线化疗失败的晚期胃癌患者60例,分为观察组与对照组各30例。对照组采用多西他赛联合顺铂方案治疗,观察组口服阿帕替尼治疗。结果为观察组ORR76.67%,高于对

照组ORR40.00%;观察组患者3个月生存率为73.33%(22/30)高于对照组的46.67%(14/30);12个月生存率46.67%(14/30)亦高于对照组的16.67%(5/30),观察组生存时间(20.86±5.34)个月较对照组的(12.65±3.19)个月延长,以上差异均具有统计学意义($P<0.05$)^[12]。本研究入组病例均为一线失败的患者,实验组mPFS7.0个月,较对照组mPFS5.8个月延长($P=0.041$)。对照组mOS对比实验组mOS(10.3个月vs11.6个月, $P=0.374$),两组mOS比较差异无统计学意义,但截至随访时间结束,阿帕替尼组尚有1例患者存活,且行为能力尚佳。

在不良反应方面,阿帕替尼常见的不良反应包括血压升高、蛋白尿、手足综合征以及出血等。在本研究中,对照组呕吐、手足综合征、白细胞减少、神经毒性及脱发的发生率高于实验组($P<0.05$),以上均为常见化疗副反应。骨髓抑制方面阿帕替尼对白细胞及血红蛋白的影响不大,但值得注意的是,两组患者治疗后血小板减少虽然无统计学差异,但研究组发生率较高,达75.0%,有4例患者出现Ⅲ~Ⅳ度血小板减少,其中3例均合并Ⅱ~Ⅲ度口腔炎,提示口腔炎的发生可能与血小板减少发生率有一定关联性,具体原因及机制有待进一步研究。以上患者经药物减量以及治疗后均可缓解耐受。提示患者在口服阿帕替尼治疗时需定期复查血常规,关注血小板情况,及时给予对症处理。

综上所述,本研究中患者接受阿帕替尼治疗的临床疗效和安全性较好,无需对应靶点基因检测,现已进入多省市医保目录,一般家庭经济均可承受,故对于一线化疗失败的晚期胃癌患者,可考虑予以甲磺酸阿帕替尼治疗。

【参考文献】

- [1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等.中国胃癌流行病学现状[J].中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
- [2] WANG J, XU R, LI J. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer [J]. Gastric cancer, 2016, 19(1):234-244.
- [3] 罗会芹,何义富.晚期胃癌靶向治疗进展[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(5):455-460.
- [4] LI J, QIN S, XU J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26):3219-3225.

预置导丝在预防胆道镜诊疗中窦道重度形成不良并发症中的应用

代俭华,陈龙江,陈光彬,孙礼侠,刘昌阔,刘丹峰

(芜湖市第二人民医院 肝胆外科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:总结分析预置导丝方法在窦道重度形成不良高危患者行胆道镜诊疗中的临床意义和作用。**方法:**收集 2014 年 1 月~2018 年 12 月行胆道镜诊疗的具有窦道形成不良的高危因素患者 84 例及其相关的临床资料,予以预置导丝方法完成诊疗,统计分析预置导丝方法在预防窦道重度形成不良并发症中的可行性、疗效及安全性。**结果:**共 8 例患者出现拔 T 管后胆道镜探查见窦道连续性不存在,其中 7 例成功沿预置导丝再次置管,另有 1 例在沿导丝进镜操作过程中导丝弹出,反复重置失败,最终接受急诊手术治疗。**结论:**在窦道重度形成不良的高危患者胆道镜检查中预置导丝能够安全、有效地提高拔 T 管胆漏后的再次置管成功率,从而降低患者的再手术率。

【关键词】窦道形成不良;胆道镜;导丝

【中图分类号】R 657.4;R 575.7 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.010

Presetting guide wire to prevent severely inadequate sinus tract formation in choledochoscopy

DAI Jianhua, CHEN Longjiang, CHEN Guangbin, SUN Lixia, LIU Changkuo, LIU Danfeng

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

【Abstract】Objective: To summarize the clinical significance and effects by presetting guide wire to manage severely inadequate sinus tract formation in choledochoscopy in high-risk patients. **Methods:** Clinical data were collected in 84 high-risk patients undergone choledochoscopy between January 2014 and December 2018. Guide wire was preset during examination and treatment. Feasibility, effects and safety in preventing severe poor sinus tract related complications were statistically analyzed. **Results:** Severely inadequate sinus tract formation was seen in 8 patients in choledochoscopy after removal of T-tube. Of the 8 cases, T-tube was successfully reset in 7 along the preset guide wire, failure insertion of the T-tube occurred in another one due to unexpectedly shooting of the wire, though several attempts were made, this patient had to be referred to emergency surgery. **Conclusion:** Presetting guide wire can safely and effectively increase the successful rate of resetting tubes choledochoscopy in high-risk patients, and reduce severely inadequate sinus tract formation and incidence of re-operation.

【Key words】inadequate sinus tract formation; choledochoscope; guide wire

基金项目:安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QK051)

收稿日期:2019-07-24

作者简介:代俭华(1979-),男,副主任医师,(电话)18055317008,(电子信箱)540070321@qq.com;

刘丹峰,男,主任医师,教授,(电子信箱)ldfx007@163.com,通信作者。

[5] LI J, QIN S, XU J, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1448-1454.

[6] QIN SK. Phase III study of Apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15Suppl):a4003.

[7] 姚艺玮,何义富,胡冰,等.阿帕替尼治疗晚期胃癌临床观察[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(6):389-393.

[8] 任萍,胡春艳. DP 和 IP 方案二线治疗氟尿嘧啶类药物化疗失败的进展期胃癌疗效比较[J].*实用癌症杂志*, 2017, 32(6):992-995.

[9] 沈玲,罗波.晚期胃癌二线使用 EOX 和 FOLFIRI 方案化疗的疗效及安全性评价[J].*西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(4):546-550.

[10] 王博,宋丽杰,牛鹏云,等.阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后[J].*世界华人消化杂志*, 2016, 24(5):759-764.

[11] 李森,晋国权,陈蓉,等.甲磺酸阿帕替尼联合 SOX 方案二线治疗晚期胃癌的近期疗效及安全性[J].*中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(9):736-741.

[12] 陈守华,季从飞,田思源,等.一线化疗失败的晚期胃癌患者实施阿帕替尼治疗的效果观察[J].*中国实用医药*, 2019, 14(6):72-73.

胆道镜是目前肝胆外科领域一项重要的技术,在处理胆道术后残余结石、胆道狭窄等方面发挥着不可替代的作用^[1]。纤维胆道镜操作相对安全可行。T管引流术后窦道主要并发症为窦道形成不良,主要包括窦道缺如、壁薄、不完整等。窦道形成不良偶有发生,但在高危人群当中发生率较高,一般采取延长置管时间来避免。窦道形成不良在术前基本无法辨识,对于窦道轻度不完整,一般均亦可在胆道镜下再次置管成功,但对于窦道重度形成不良而言,一旦发生后果严重,一般均需再次手术治疗或者 ERC 下支架治疗,常不被患者所理解,极易引起医患纠纷。我科近年来,通过对胆道术后窦道缺如高危患者行胆道镜检查术前预置导丝技术,比较满意地预防了窦道形成不良所带来的严重并发症的进一步发生,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2014~2018年于芜湖市第二人民医院术后常规行胆道镜检查的患者共2461例,收集其中具有窦道形成不良高风险患者84例采取预置导丝方法,距手术时间至少6~8周,其中男性39例,女性45例,年龄45~87岁,中位年龄61岁。该类患者均具有窦道形成不全的一个或多个高危因素:控制不理想的长期糖尿病患者、长期营养不良、既往曾行大网膜切除术、长期服用糖皮质激素、年龄>85岁、慢性肾功能不全、合并有恶性肿瘤、以及腹腔镜胆道探查手术。

1.2 主要器械和治疗方法

1.2.1 主要器械 日本Olympus(CHF-P60)纤维胆道镜、取石网篮、斑马导丝、各种型号导尿管。

1.2.2 操作方法 术前评估胆道残余结石情况并确定窦道形成不全高危患者,常规消毒铺巾,于拔出T管前顺T管腔预先置入导丝一根至胆管内,然后固定导丝并拔除T管;沿窦道置入胆道镜,顺导丝方向缓慢进镜,观察窦道情况;如窦道完整,则拔除导丝按常规方法完成胆道镜检查及治疗;如胆道镜下发现窦道部分形成,一般较容易取石和再次置管;但是对于窦道完全未形成,则嘱助手确切固定导丝防止滑脱,胆道镜顺导丝方向指引下进入胆道内,探查远端胆总管,如发现末端残石存在,则用取石网篮快速取出结石,取石时网篮收紧防止结石掉入腹腔。近端胆管若胆道造影无明显梗阻则不探查,减少胆汁流入腹腔,尽快结束操作;沿导丝置入导尿管一根,型号同原T管或稍小,置入长度以尽量确保导尿管在胆管内,必要时可予以X线下造影了解管子

位置,妥善固定导尿管。

1.2.3 术后治疗 门诊治疗患者均予以门诊观察6~8h,常规禁食、水,预防感染,抑酸及液体支持治疗。重点关注患者腹部体征变化,如出现进行性加重的腹痛或弥漫型腹膜炎,则急诊住院行再次手术或ERC下胆道支架治疗。

2 结果

2.1 窦道形成情况分型 目前尚无关于T管窦道形成情况的分类及分型,本课题组根据胆道镜下窦道完整程度及连续性将其分为三型:Ⅰ型窦道连续性、完整性均较好;Ⅱ型窦道管壁部分缺失,但连续性存在;Ⅲ型窦道连续性中断或未形成窦道。本研究84例患者中,根据窦道形态,其中Ⅰ型70例、Ⅱ型6例、Ⅲ型8例;Ⅰ型、Ⅱ型在行胆道镜诊疗及重新置管均较容易时,相对风险较小。故预置导丝方法主要用于Ⅲ型,在Ⅰ型及Ⅱ型当中获益不大。

2.2 预置导丝在重度窦道形成不良中的作用 84例患者中,共有8例为Ⅲ型窦道,患者在拔出T管后出现不同程度的腹痛不适,胆道镜下观察发现窦道重度形成不良,镜下仅见漂浮的网膜和肠管,无法找见胆总管。术者即刻减慢胆道镜进水滴速,其中7例均成功顺着导丝指引方向进入胆管内并探查远端胆管;术者发现共有3例患者存在远端胆管残余结石,成功予以网篮取石;另有1例在沿导丝进镜操作过程中由于超滑导丝弹出,无法再次置入并起引导作用而导致再次置管失败,由于患方拒绝行ERCP胆管支架置入治疗,最终接受急诊手术治疗(见表1)。

退镜后,迅速沿导丝指引下再次置入相应型号的导尿管(较原T管型号略小),术后经X线下造影证实管子均成功置入胆管内。术后观察引流管引流通畅,经保守治疗后腹痛不适逐渐缓解,安全离院。

3 讨论

T管拔管后胆漏是胆道术后严重并发症,其发病率为1%~7.9%,且随时间推移呈上升趋势,而在高危人群中其发生率更高^[2-4]。目前,尽管有学者相关研究表明拔管前行螺旋CT检查、超声检查及置“新型”T管行窦道造影检查等能够在拔管前为术者提供窦道形成情况的重要判断依据^[5-7],但并未显示出明显的优越性并应用于临床。外科医师判断能否拔除T管的最主要依据仍然为术后时间这一因素。因此,拔管过程变得较为盲目,T管拔管后胆漏时有发生。而发生T管拔管后胆漏最重要的治疗措施则是通过“原窦道”再次置管引流,可快速

缓解患者症状,避免二次手术。目前,再次置管成功率各文献报道不一,尚缺乏权威的统计学数据,与术者经验与技术、窦道缺损大小、患者耐受程度等多种因素有关。黄维学等^[8]报道 20 例 T 管拔管后胆漏置管仅 2 例成功,11 例接受了再次手术治疗;罗权芳等^[9]报道的 90 例拔除 T 管后胆漏患者中,15 例

经保守治疗无效而中转手术后治愈,17 例患者因胆漏引起严重腹膜炎,急诊手术治疗,经再次手术后 1 例死亡。张新朝^[10]所报道的 16 例患者中,则有 5 例因置管失败接受了再次手术治疗。因此,在术前无法准确判断窦道情况下,如何提高出现拔管胆漏后的成功置管率具有非常重要的临床意义。

表 1 8 例窦道严重形成不良患者一般信息及处理情况

性别/年龄	高危因素	手术方式	间隔时间	胆道残余结石
1 男/72 岁	糖尿病,血糖控制不满意	LC+LCBDE+T 管引流	12 周	有,远端胆管取出 2 枚
2 女/73 岁	胃癌根治术后,长期服用糖皮质激素	开腹胆总管切开取石+T 管引流	12 周	无
3 男/65 岁	糖尿病,胃癌根治术后	开腹胆囊切除+胆总管切开取石+T 管引流	8 周	有,远端胆管取出 1 枚
4 女/44 岁	糖尿病,曾行 5 次胆道手术,营养不良	开腹胆总管切开取石+T 管引流	9 周	有,远端胆管取出 3 枚
5 女/63 岁	曾行胃癌根治术	开腹胆囊切除+胆总管切开取石+T 管引流	10 周	无
6 男/58 岁	LCBDE	LC+LCBDE+T 管引流	9 周	导丝弹出,接受急诊手术治疗
7 男/60 岁	胃癌根治术后,肾功能不全	开腹胆总管切开取石+T 管引流	8 周	无
8 男/72 岁	糖尿病,多次胆道术后	开腹胆总管切开取石+T 管引流	10 周	无

本课题组在完成大量的胆道镜诊疗例数的基础上,通过总结多年的经验和教训后发现:在窦道形成不良高风险人群中,术前预先经 T 管放置导丝,后在导丝的指引下有利于二次导管的放置,比盲目置管极大地提高了再次置管的成功率,从而很好地改善了患者窦道形成不良相关并发症的预后。整个操作过程中的注意要点主要包括:①使用的导丝头部要柔软,经 T 管置入时要预先判断深度,确保导丝已进入胆管内,必要时 X 线下确认;②操作过程中一定要固定导丝防止滑脱,一旦导丝弹出,则将很难再次置入从而起到引导作用;③对于术前高度怀疑远端胆管梗阻者,即使窦道形成未完全,也应该在预置导丝的引导下,胆道镜直视进入远端胆管,网篮快速取出远端结石,待尽量保证远端胆管通畅后,再次沿预置导丝置入合适型号的导尿管/T 管;④在远端胆管通畅的情况下,即使导管难以置入胆管内,只要顺导丝引导下导管放置到胆管瘘口附近,一般也能起到很好的引流效果。通过采用该项技术,加上术者娴熟的胆道镜操作技巧,我们大大提高了拔 T 管胆漏后的置管成功率,减少了因置管失败需再次手术患者。

综上所述,对于合并多个窦道形成不良因素的病人,应尽量延长拔管时间,在窦道形成不良的高危人群胆道镜检查术前预置导丝能够较大程度提高出

现拔 T 管胆漏后的再次置管成功率,从而降低患者的急诊再手术率。该技术成本低、适用性强、易操作、易推广、疗效显著。

【参考文献】

[1] 冯秋实,边大鹏.胆道镜技术在肝内胆管结石诊治中的价值及评价[J].中国实用外科杂志,2016,36(3):269-272.
 [2] 李可为,施维锦.拔 T 管致胆漏腹膜炎发生的原因及防治[J].肝胆胰外科杂志,2002,14(3):182-184.
 [3] 张建平,倪家连,刘鲁岳.延期 T 管拔除后胆瘘 10 例报告[J].中国普通外科杂志,2007,16(2):197-198.
 [4] SOLTANI E,BAHAR AM,DEHGHANIAN P,et al.Prevention of biliary leakage after removal of t-tube in immunocompromised patients [J].Indian Journal of Surgery,2013,77(S2):645-649.
 [5] 汪建初,王存川.128 排螺旋 CT 对胆道引流术后 T 管窦道形成的初步观察[J].中华肝胆外科杂志,2012,18(11):872-873.
 [6] 冯众一,谭文翔,郭宏伟,等.腹部超声在评估胆道术后 T 管窦道形成完整性中的应用[J].肝胆胰外科杂志,2011,23(1):62-63.
 [7] 鲁葆春,沈志宏,余建华.新型 T 管在预防腹腔镜胆道探查拔 T 管后胆漏中的应用[J].中国内镜杂志,2015(7):775-776.
 [8] 黄维学,甘进,毛席强.术后 T 管拔除致胆漏引发胆汁性腹膜炎的临床研究[J].中国实用医刊,2015,42(5):63-64.
 [9] 罗权芳,温丽芝,曾萍.90 例拔除 T 管后胆漏原因分析及护理对策[J].安徽医学,2011,32(3):359-360.
 [10] 张新朝.T 管拔除后胆漏腹膜炎 16 例分析[J].中国普通外科杂志,2003,12(2):156-157.

· 临床医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)01-0043-03

CT 扫描经皮肺穿刺活检术在疑似肺癌患者诊断中的应用

刘 飞¹,赵文英²,郑庆芳³,陈小雪¹

(1. 池州市第二人民医院 肿瘤内科,安徽 池州 247000;2. 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;3. 池州市第二人民医院 呼吸内科,安徽 池州 247000)

【摘要】目的:探讨 CT 扫描经皮肺穿刺活检术在疑似肺癌患者诊断中的应用价值。**方法:**选择 43 例疑似肺癌患者,CT 多次扫描,采用弹枪式活检枪行经皮肺穿刺活检术。观察指标:活检取材成功率、组织标本肺癌诊断准确率、术后并发症发生率以及引起并发症相关因素分析。**结果:**所有患者穿刺活检取材成功率为 100%。32 例诊断为肺癌,后期随访确诊肺癌 2 例,肺癌诊断准确率为 94.12% (32/34)。气胸发生率为 16.28% (7/43);出血 11.63% (5/43),其中肺内出血 2 例,咯血 3 例。发生气胸、出血等并发症与病灶大小、进针深度及进针次数等相关($P < 0.05$)。**结论:**CT 扫描经皮肺穿刺活检术对肺癌的诊治具有重要的应用价值,其操作简单、诊断精准、安全可控,值得推荐。

【关键词】CT 扫描;经皮肺穿刺活检术;疑似肺癌;诊断

【中图分类号】R 734.2;R 730.4 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.011

Application of percutaneous lung biopsy under CT-scan in diagnosis of suspected lung cancer

LIU Fei, ZHAO Wenyong, ZHENG Qingfang, CHEN Xiaoxue

Department of Oncology, Chizhou Second People's Hospital, Chizhou 247000, China

【Abstract】Objective: To assess the value of percutaneous lung biopsy under CT-scanning. **Methods:** Forty-three patients with suspected lung cancer were included, and underwent repeated CT-scans and percutaneous lung biopsy with a spring biopsy gun. Observation index consisted of successful biopsy, accuracy rate of tissue specimen diagnosis, incidence of postoperative complications and related factors resulting in the complications. **Results:** Biopsy was 100% success in all patients, and suggestive of lung cancer in 32. Another two patients were diagnosed as lung cancer in follow-up. The diagnostic accuracy rate of lung cancer was 94.12% (32/34). The incidence of pneumothorax and bleeding was 16.28% (7/43) and 11.63% (5/43), respectively. Bleeding in the lungs occurred in 2 cases, and hemoptysis in 3. Incidence of pneumothorax and bleeding was associated with the size of lesion, depth of biopsy needle and frequencies of biopsies ($P < 0.05$). **Conclusion:** Percutaneous lung biopsy via CT-scanning is worthy of recommendation because of its clinical value, including easy performance, accurate diagnosis and safety.

【Key words】CT-scan; percutaneous lung puncture biopsy; suspected lung cancer; diagnosis

目前肺癌发病率和病死率均明显上升,其治疗手段亦日新月异,尤其是新型靶向药物的问世,EGFR 基因突变的检测已成为肺癌精准治疗的专家共识^[1]。CT 扫描经皮肺穿刺活检术对于疑似肺癌患者的确诊是一种有效的检查方法,CT 扫描成像能够清晰地显示局部病灶的大小、密度、与周围组织的解剖关系,从而准确定位,精确计算穿刺角度及深度^[2]。本研究对 43 例行 CT 扫描经皮肺穿刺活检术的疑似肺癌患者进行回顾性分析,针对穿刺成功率、组织标本诊断的准确率、术后并发症发生率及并

发症部分影响因素进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月~2019 年 7 月池州市第二人民医院收治的 43 例疑似肺癌患者,表现有咳嗽、咳痰、或伴咯血及胸痛,部分患者无明显临床症状,全胸片或胸部 CT 明确肺部占位,且均符合以下入选条件:①经纤支镜、痰或胸水脱落细胞学等其他检查方法未能明确病变性质;②须签署知情同意书;③排除肺气肿、肺纤维化或其他心肺疾病导致

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085MH202)

收稿日期:2019-10-15

作者简介:刘 飞(1973-),男,副主任医师,(电话)18956668716,(电子信箱)707802164@qq.com;

赵文英,女,主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)zwy815@126.com,通信作者。

严重肺功能减退;④排除出血倾向,如血小板减少、使用抗凝药或其他疾病导致凝血机制异常;⑤排除不能配合的患者,如精神疾患、恶病质或无法控制的剧烈咳嗽等。男 32 例,女 11 例;年龄 41 ~ 84 岁,平均(67.48±8.74)岁。病灶部位:左肺上叶 10 例,左肺下叶 11 例,右肺上叶 8 例,右肺中下叶 14 例。病灶直径 1.30 ~ 13.24 cm,平均(4.61±2.77)cm;进针深度 1.20 ~ 5.96 cm,平均(3.46±1.22)cm。

1.2 穿刺方法 穿刺前训练患者呼吸屏气,完善常规检查,包括血常规、生化、凝血全套及心电图检查等,必要时行胸部增强 CT 扫描检查。选择合适的穿刺体位,CT 扫描确认穿刺点,测量最佳进针角度及深度,应避免重要组织,并做好体表标记。常规消毒、铺洞巾、逐层麻醉至胸膜;采用意大利普利塞产弹枪式活检枪沿穿刺点进针,到达预定位置,重复 CT 扫描确认无误后迅速激发活检枪取材,标本取出后福尔马林固定和涂片,送病理及细胞学检查。征得患者同意情况下,可改变方向多次取材。术毕再次 CT 扫描观察有无气胸、出血等并发症。

1.3 观察指标 观察 43 例疑似肺癌患者穿刺成功率、组织标本诊断准确率、术后并发症发生率及分析并发症影响因素。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 穿刺成功率 43 例患者均成功穿刺取材。其中一次性穿刺取材 31 例(占 72.09%),2 次 8 例(占 18.6%),3 次 4 例(占 9.3%)。

2.2 组织标本诊断准确率 43 例疑似肺癌患者中,诊断肺癌 32 例;其中腺癌 10 例,鳞癌 9 例,分化癌 4 例,小细胞癌 4 例,转移癌 1 例,符合恶性肿瘤细胞形态(类型不定)4 例。经病理或细胞学诊断结果与临床治疗和随访结果相比,病理或细胞学未见肿瘤细胞 11 例中 2 例后期随访中确诊为肺癌,肺癌诊断准确率为 94.12%(32/34)。

2.3 术后并发症发生率 术后并发气胸 7 例(16.28%),其中 6 例(肺组织压缩 < 40%)未作特殊处理自行吸收,1 例(肺组织压缩 \geq 40%)采用穿刺抽气后随访吸收;出血 5 例(11.63%),其中肺内出血 2 例(4.65%),咯血 3 例(6.98%),嘱静卧休息,心理照护,并给予立止血 1KU 静脉注射后好转。经皮肺穿刺术后总的并发症发生率约为 27.91%(12/43);未观察到其他严重并发症,如空气栓塞或针道种植转移等。

2.4 术后并发症影响因素分析 本研究显示气胸、出血并发症的发生与年龄、性别及穿刺部位无关($P > 0.05$);与局部病灶的直径、穿刺进针深度及反复进针次数相关($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 术后并发症影响因素分析

类别	n	气胸			出血			
		n	χ^2	P	n	χ^2	P	
年龄/岁	<70	18	2	0.130	0.719	1	0.327	0.567
	\geq 70	25	5		4			
性别	男	32	4	0.451	0.502	3	0.058	0.810
	女	11	3		2			
穿刺部位	上叶	18	4	0.228	0.633	3	0.154	0.695
	中下叶	25	3		2			
病灶直径*/cm	<5	10	5	7.887	0.005	4	6.927	0.008
	\geq 5	33	2		1			
进针深度**/cm	<3	30	1	9.263	0.002	1	4.242	0.039
	\geq 3	13	6		4			
进针次数	1	31	2	5.500	0.019	1	4.983	0.026
	\geq 2	12	5		4			

注: * 病灶直径为穿刺层面的肿瘤直径, ** 进针深度为体表至肿瘤边缘的距离。

3 讨论

随着医学影像技术的迅速发展和普及,以及人

们健康意识的增强,近年来肺部结节等病灶检出率越来越高。对于肺部局部病灶直径 \leq 3 cm 的软组织影称为结节, > 3 cm 者称为肺肿块。其中直径 < 5

mm 者定义为微小结节,直径 5 ~ 10 mm 者为小结节。根据密度的不同,又分为实性肺结节和亚实性肺结节,其中亚实性结节包含纯磨玻璃结节和部分实性结节。结节 ≤ 8 mm 者恶性肿瘤可能性相对很小,实性肺结节 > 8 mm 者采用正电子发射计算机断层显像-计算机断层扫描(PET-CT)可区分良性或恶性^[3]。但是无论是肺部结节或肿块,确诊的金标准是病理或细胞学证据。组织标本获取途径有手术开胸、胸腔镜、纤支镜、痰或胸水脱落细胞学以及经皮肺穿刺活检等多种检查方法。开胸或胸腔镜手术,创伤大,存在一定风险;对于管腔外生长或周围性病变的取材,纤支镜具有局限性^[4];痰或胸水脱落细胞学检查,虽简便易行,但取材困难,部分病例无咳痰或胸水等临床表现,且特异性不高,阳性检出率低,易漏诊。CT 扫描经皮肺穿刺活检术,创伤小,图像显影分辨率高,能够区分病灶的实性、囊性及坏死区,取材精准,阳性检出率高^[5-6]。众多文献报道,CT 扫描经皮肺穿刺活检术对肺部占位性病变的诊断准确率可达 64% ~ 97%^[7-9]。本研究对 43 例疑似肺癌行 CT 扫描经皮肺穿刺术,均成功穿刺取材,成功率为 100%。其中一次性穿刺取材者 31 例,占 72.09%;2 次 8 例,占 18.6%;3 次 43 例,占 9.3%。病理或细胞学未见肿瘤细胞 11 例中 2 例后期随访确诊为肺癌,肺癌诊断准确率为 94.12% (32/34),与文献报道基本相符。

CT 扫描经皮肺穿刺活检术是一种有创诊疗操作技术,可引起气胸、出血、空气栓塞及针道种植转移等并发症。其中,最常见的并发症为气胸和出血。赵祥玲等^[10]研究显示术后气胸发生率为 8.1%,出血发生率为 2.4%。本研究发现经皮肺穿刺术后并发气胸 7 例(16.28%);出血 5 例(11.63%),包括肺内出血 2 例(4.65%)及咯血 3 例(6.98%);无空气栓塞及针道种植转移等严重并发症的发生;术后总的并发症发生率约为 27.91%。进一步分析显示气胸、出血等并发症的发生与病灶大小、进针深度及进针次数相关($P < 0.05$)。病灶越小、进针深度越深以及进针次数多,引起气胸、出血等并发症的概率增大。病灶直径小,取材较困难,常需多次穿刺,容易损伤到病灶周围组织及胸膜。进针深度长,经过的肺组织多,肺损伤大。另外,进针角度偏移越大,肺内针的调整次数越多,也易伤及肺组织。有文献报道^[11],患者出现诸多并发症还与其伴发其他心肺疾患及操作者的熟练程度等因素有关,但本研究选择

病例前已排除相关因素,故未进一步深入研究。少量气胸,嘱患者避免活动、吸氧,气体可自行吸收;若气胸量较大,则需行胸腔穿刺闭式引流排气。绝大多数患者肺内出血或咯血等症状均较轻微,通常不需要特殊处理;严重病例,嘱静卧,予止血等对症处理。

CT 扫描经皮肺穿刺活检术对于临床疑似肺癌、无创检查难以定性诊断的病例有重要的应用价值;同时,所获取的组织标本检测 EGFR 基因的突变状况,对于靶向药物的治疗选择也有着指导意义。该操作技术创伤小、取材精准、并发症轻、安全有效。临床应用过程中,应严格掌握其适应证和禁忌证,选择合适的病例,熟练掌握操作技巧,不仅可以提高诊断准确率,还能有效降低并发症的发生。

【参考文献】

- [1] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识(2016 版)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(4): 217-220.
- [2] YANG W, JIANG H, KHAN AN, *et al.* Transthoracic needle aspiration in solitary pulmonary nodule [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(1): 76-85.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763-771.
- [4] 樊娜, 史红阳, 李维, 等. CT 引导下经胸壁肺活检在肺癌精准治疗中的临床应用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 10(5): 521-524.
- [5] 苏永强, 彭中, 唐大春, 等. CT 引导经皮肺穿刺在周围型肺癌中的临床诊断价值分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(28): 19-20.
- [6] 李云飞, 黄天银. CT 引导下经皮肺穿刺活检在肺部占位性病变诊断中的诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(10): 153-154.
- [7] 刘强, 赵建龙, 杨丽, 等. 肺部占位性病变患者 CT 引导下经皮肺穿刺活检术穿刺次数及并发症的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(11): 25-28.
- [8] 索洪祥. 探讨 CT 引导下经皮肺穿刺活检术在肺部占位性病变中的诊断价值[J]. 中国实用医药, 2017, 12(9): 47-49.
- [9] 胡煜, 信涛. CT 引导下经皮肺穿刺活检术对肺部占位性病变的临床诊断意义和安全性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(19): 3070-3072.
- [10] 赵祥玲, 张妍蓓. 经皮肺穿刺活检术在肺占位性病变中的应用[J]. 重庆医学, 2018, 47(29): 3770-3772.
- [11] 薛晶雯, 王义君, 郭静, 等. CT 引导下肺穿刺活检术后并发症相关因素分析[J]. 承德医学院学报, 2018, 35(2): 118-120.

尿毒症继发甲状旁腺功能亢进不同治疗方法的临床研究

丁磊,汪宏,耿克明,张赞辉,方芳,刘栗丽,刘鲲,罗军

(黄山市人民医院 肾内科,安徽 黄山 245000)

【摘要】目的:比较甲状旁腺手术(PTX)和西那卡塞药物治疗尿毒症继发甲状旁腺功能亢进(SHPT)的疗效及安全性。**方法:**本研究选取2017年6月~2019年1月黄山市人民医院收治的尿毒症维持透析的SHPT($iPTH > 800 \text{ pg/mL}$)且传统药物治疗无效的患者共21例,分两组,一组手术治疗,另一组药物治疗。分析两组患者治疗前后血钙、磷、血碱性磷酸酶(AKP)结果,甲状旁腺素($iPTH$)及瘙痒、骨痛、乏力等症状的变化,同时比较两组间治疗复发率。**结果:**21例患者中,PTX组8例,行甲状旁腺全切+自体前臂移植术($tPTX+AT$),手术成功率100%,半年内复发性SHPT和持续性SHPT患者共25%(各1例)。西那卡塞组13例,口服西那卡塞治疗,半年内持续性或复发性SHPT占46.15%(共6例)。两组治疗后皮肤瘙痒、骨痛及乏力均得到不同程度缓解,两组在性别构成、年龄、透析龄等方面的差异无统计学意义。两组均能降低血钙,但两组比较差异无统计学意义;两种治疗方式均能有效降低血磷、血AKP和 $iPTH$ ($P < 0.05$)。PTX组均值更低,效果更明显。复发率手术组低于西那卡塞组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**①PTX和西那卡塞均可以显著改善SHPT患者的症状;②与西那卡塞相比,PTX降低血磷、 $iPTH$ 、AKP更明显;③PTX治疗SHPT效果优于西那卡塞。

【关键词】继发性甲状旁腺功能亢进症;西那卡塞;甲状旁腺切除术;自体移植

【中图分类号】R 692.5;R 653 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.012

Clinical outcomes of different treatment methods for secondary hyperparathyroidism in uremic patients

DING Lei, WANG Hong, GENG Keming, ZHANG Yunhui, FANG Fang, LIU Lili, LIU Kun, LUO Jun

Department of Nephrology, People's Hospital of Huangshan City, Huangshan 245000, China

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and safety of parathyroidectomy (PTX) and cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in uremic patients. **Methods:** Twenty-one uremic cases of SHPT ($iPTH > 800 \text{ pg/mL}$) with conventional medication failure, admitted to and treated in our hospital, were included from June 2017 to January 2019, and divided into surgical group and medication group. Then the two groups were compared concerning the changes of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (AKP) and parathyroxine (intact parathyroid hormone, $iPTH$) levels before and after treatment, incidences of pruritus, bone pain, fatigue and other symptoms as well as recurrence rate. **Results:** In the 21 patients, 8 underwent total parathyroidectomy and autologous forearm transplantation ($tPTX+AT$), with successful rate of 100%. Recurrent SHPT (1 case) and persistent SHPT (1 case) within half a year were found in 25% of the patients following surgery, and persistent or recurrent SHPT was seen in 46.15% (6 cases) of the patients by medication. After treatment, skin pruritus, bone pain and fatigue were relieved in different degrees, yet there was no significant difference in genders, age and year to receive dialysis between the two groups. Although blood calcium was reduced in both groups, yet difference was insignificant. The two methods led to effectively reduced serum phosphorus, AKP and $iPTH$ levels ($P < 0.05$), and the decrease was more obvious in patients treated by PTX. The recurrence rate was lower in the surgical group than in the medication group, yet difference was insignificant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Both PTX and cinacalcet can significantly improve the symptoms of uremic patients with SHPT, and PTX can better improve phosphorus, $iPTH$ and AKP levels than medication, suggesting that PTX is superior to cinacalcet in the treatment of uremic patients with SHPT.

【Key words】secondary hyperparathyroidism; cinacalcet; parathyroidectomy; autologous transplantation

继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾脏病的常见,也是最严重的并发症之一^[1]。SHPT指甲状旁腺增生,引

起甲状旁腺过量地分泌 $iPTH$,出现皮肤瘙痒、肌无力、骨痛等多个系统的表现^[2]。治疗方式包括内科药物治疗、超声引导下介入微创治疗和手术治疗。

基金项目:黄山市科技计划项目(2017KN-04)

收稿日期:2019-05-26

作者简介:丁磊(1985-),男,主治医师,硕士,(电话)13955993353,(电子信箱)dlhssy@126.com。

KDIGO 及日本透析医学会指南都推荐甲状旁腺切除术 (parathyroidectomy, PTX) 作为难治性 SHPT 的治疗手段^[3-4]。

1 资料与方法

1.1 资料与方法 选取 2017 年 6 月 ~ 2019 年 1 月黄山市人民医院尿毒症维持规律性透析的 SHPT (iPTH>800 pg/mL) 且传统药物治疗无效的患者 21 例。PTX 组 8 例:行甲状旁腺全切+自体前臂移植术 (tPTX+AT)。西那卡塞组 13 例:每晚睡前口服西那卡塞 (盖平 REGPARAC 协和发酵麒麟株式会社生产,中国协和发酵麒麟制药有限公司分装,25 mg/片),起始量 25 mg/qn,最大剂量可增加至 100 mg/qn。期间监测肝功能,防止肝损害的发生^[5]。

1.2 研究指标与结果评定 观察患者基本资料:姓名、性别、年龄,治疗相关信息:开始治疗时间、治疗方式、治疗前后临床症状的改善情况以及药物的不良反应、并发症。检测清晨空腹的钙、磷、iPTH 及 AKP 血标本。比较两组患者治疗前 1 周、治疗后 1 周、1 月、3 月及 6 月的检查结果。参照 KDIGO^[6]指南换算单位后:校正血钙值 (mmol/L) = 血清钙测定值 (mmol/L) + (40 - 血清白蛋白测定值) × 0.025 (mmol/L); 本文中所提血清钙均已校正。根据 2009 年 KDIGO 指南,将血清钙 (校正后) 维持在 2.1

~ 2.5 mmol/L; 血磷维持在 0.87 ~ 1.45 mmol/L; 血清 iPTH 控制在 130 ~ 600 pg/mL, 即参考值上限的 2 ~ 9 倍^[6]; 血清 AKP 维持在 40 ~ 160 U/L。血清校正的总钙水平 < 2.1 mmol/L 被称为低钙血症。甲状旁腺是否完全切除的判断标准为手术后血清 iPTH 相较于术前应下降 ≥ 50%。术后血清 iPTH ≥ 150 pg/mL 则需考虑出现持续性 SHPT; 当手术后一周血清 iPTH ≤ 100 pg/mL, 在一周后上升, 至术后 6 月血清 iPTH ≥ 150 pg/mL, 则存在 SHPT 复发^[7-8]。

1.3 统计方法 用 SPSS 18.0 软件处理数据, 当计量资料满足正态分布或近似正态分布时, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 两组组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用重复测量的方差分析 (*q* 检验), 计数资料间的比较采用 Fisher 确切概率法。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般临床资料 PTX 组男性 4 例, 女性 4 例, 年龄 33 ~ 63 岁, 透析龄 65 ~ 163 月, 术后住院 7 ~ 31 d。西那卡塞组 13 例: 男性 5 例, 女性 8 例, 年龄 32 ~ 79 岁, 透析龄 59 ~ 169 月, 两组一般资料及治疗前 iPTH、钙、磷、AKP、白蛋白比较无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 两组病例一般资料的比较

组别	性别		年龄/岁	透析龄/月	白蛋白/(g/L)
	男	女			
PTX 组	4	4	49.50±12.63	85.75±33.01	34.16±5.43
西那卡塞组	8	5	56.85±15.38	83.54±37.26	32.48±3.26
<i>t</i>	-		1.134	0.138	0.892
<i>P</i>	0.673 ^a		0.271	0.892	0.384

注: a 为 Fisher 确切概率法。

2.2 临床症状疗效的比较 治疗前两组出现临床症状的患者比较 *P* 均 > 0.05, 无统计学意义。手术组 8 例患者中: 骨痛患者 7 例, 缓解 6 例; 皮肤瘙痒者 8 例, 症状明显改善 6 例; 肌无力患者 2 例, 其中 1 例症状明显缓解; 3 例患者不安腿症状均消失。西

那卡塞组 13 例患者中: 骨痛者 11 例, 缓解 7 例; 皮肤瘙痒者 10 例, 改善 8 例; 肌无力患者 4 例, 缓解 3 例。不安腿患者 4 例, 缓解 3 例, 见表 2、3。两种治疗方式均能不同程度改善患者临床症状, 两组之间比较差异无统计学意义。

表 2 两组患者治疗前出现临床症状的比较

组别	骨痛		瘙痒		肌无力		不安腿	
	有	无	有	无	有	无	有	无
PTX 组 (n=8)	7	1	8	0	2	6	3	5
西那卡塞组 (n=13)	11	2	10	3	4	9	4	9
<i>P</i>	1.000 ^a		0.257 ^a		1.000 ^a		1.000 ^a	

注: a 为 Fisher 确切概率法。

表3 两组患者临床症状变化情况

症状	组别	治疗效果		缓解率/%	P
		缓解	未缓解		
骨痛	PTX 组(n=7)	6	1	85.71	0.596 ^a
	西那卡塞组(n=11)	7	4	63.64	
瘙痒	PTX 组(n=8)	6	2	75.00	1.000 ^a
	西那卡塞组(n=10)	8	2	80.00	
肌无力	PTX 组(n=2)	1	1	50.00	1.000 ^a
	西那卡塞组(n=4)	3	1	75.00	
不安腿	PTX 组(n=3)	3	0	100.00	1.000 ^a
	西那卡塞组(n=4)	3	1	75.00	

注:a 为 Fisher 确切概率法。

2.3 实验室检查 两种治疗方式的得到的数据和重复测量双因素方差分析的结果如下。

2.3.1 血钙 治疗方式与时间的交互作用对血钙浓度影响差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗方法不

同对血钙无明显影响($P>0.05$); 时间对血钙的影响有统计学意义($P<0.05$), 其中 PTX 组治疗后 1 月、3 月和 6 月血钙浓度均低于治疗前 1 周, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

表4 两组患者校正后血清总钙的比较

组别	治疗前 1 周	治疗后 1 周	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 6 月
PTX 组(n=8)	2.56±0.18	2.45±0.31	2.27±0.17 ^a	2.08±0.20 ^a	2.22±0.21 ^a
西那卡塞组(n=13)	2.24±0.45	2.25±0.27	2.20±0.23	2.20±0.29	2.16±0.24
$F_{\text{分组}}=1.288; F_{\text{时间}}=5.422; F_{\text{分组} \times \text{时间}}=2.983$					
$P_{\text{分组}}=0.270; P_{\text{时间}}=0.005; P_{\text{分组} \times \text{时间}}=0.051$					

注:与治疗前 1 周比较, a $P<0.05$ 。

2.3.2 血磷 治疗方式与时间的交互作用对血磷浓度影响有统计学意义($P<0.05$), 治疗方法不同对血磷有明显影响($P<0.05$), PTX 组血磷浓度治疗后

1 周、1 月、3 月、6 月较治疗前 1 周均降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), PTX 组治疗后 1 月、3 月、6 月血磷均低于西那卡塞组($P<0.05$), 见表 5。

表5 两组患者血清磷的比较

组别	治疗前 1 周	治疗后 1 周	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 6 月
PTX 组(n=8)	2.15±0.62	0.87±0.52 ^a	0.63±0.22 ^a	0.67±0.28 ^a	0.88±0.26 ^a
西那卡塞组(n=13)	1.60±0.59	1.31±0.50	1.57±0.61 ^b	1.52±0.80 ^b	1.43±0.45 ^b
$F_{\text{分组}}=4.99; F_{\text{时间}}=19.69; F_{\text{分组} \times \text{时间}}=14.68$					
$P_{\text{分组}}=0.038; P_{\text{时间}}<0.001; P_{\text{分组} \times \text{时间}}<0.001$					

注:与治疗前 1 周比较, a $P<0.05$, 相同时间点两组间比较, b $P<0.05$ 。

2.3.3 碱性磷酸酶 治疗方式与时间的交互作用对血 AKP 浓度影响差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗方法不同对血 AKP 影响差异有统计学意义($P<0.05$), 组间比较:PTX 组在术后 1 周、术后 1 月及术后 3 月与西那卡塞组相比 AKP 升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。时间点不同对血 AKP 影响差异有统计学意义($P<0.05$), 组内比较:PTX 组治疗后 6 月血 AKP 浓度较治疗前 1 周前降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 6。

2.3.4 PTH 治疗方式与时间的交互作用对血 PTH

浓度影响差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗方法不同对 PTH 浓度影响差异有统计学意义($P<0.05$), 组间比较:PTX 组治疗后 1 周、1 月、3 月、6 月 PTH 均低于西那卡塞组($P<0.05$); 时间对血 PTH 浓度影响差异有统计学意义($P<0.05$), 组内比较:PTX 组治疗后 1 周、1 月、3 月、6 月血 PTH 浓度较治疗前 1 周前降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 西那卡塞组治疗后 1 月、3 月、6 月血 PTH 浓度较治疗前 1 周前降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表 7。

表6 两组患者碱性磷酸酶的比较

	治疗前1周	治疗后1周	治疗后1月	治疗后3月	治疗后6月
PTX组(n=8)	675.9±399.8	1407.0±1101.7	886.0±588.5	569.3±365.8	263.0±147.6 ^a
西那卡塞组(n=13)	333.8±250.1	334.6±155.4 ^b	308.0±139.1 ^b	238.9±99.8 ^b	215.1±82.2
$F_{\text{分组}} = 13.154; F_{\text{时间}} = 12.711; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 8.440$					
$P_{\text{分组}} = 0.002; P_{\text{时间}} < 0.001; P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.003$					

注:与治疗前1周比较,a $P < 0.05$,相同时间点两组间比较,b $P < 0.05$ 。

表7 两组患者甲状旁腺素的比较

	治疗前1周	治疗后1周	治疗后1月	治疗后3月	治疗后6月
PTX组(n=8)	1037.8±708.3	41.9±66.0 ^a	37.7±60.1 ^a	57.9±50.0 ^a	83.1±68.1 ^a
西那卡塞组(n=13)	923.6±371.6	756.7±297.4 ^b	619.5±212.2 ^{ab}	494.4±262.3 ^{ab}	320.5±314.6 ^{ab}
$F_{\text{分组}} = 17.178; F_{\text{时间}} = 28.694; F_{\text{分组} \times \text{时间}} = 7.729$					
$P_{\text{分组}} = 0.001; P_{\text{时间}} = 0.000; P_{\text{分组} \times \text{时间}} = 0.004$					

注:与治疗前1周比较,a $P < 0.05$,相同时间点两组间比较,b $P < 0.05$ 。

2.4 复发率的比较 PTX组6个月内复发性SHPT及持续性SHPT患者各1例,占比25%。西那卡塞组6个月内复发性SHPT及持续性SHPT患者共6例,占比46.15%。两组复发率之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 手术对难治性SHPT的影响 本研究结果表明PTX可快速并显著降低血PTH、钙、磷,显著改善症状。PTX治疗SHPT短期内效果明显。所有患者术前血清AKP均有不同程度升高,多数术后1天明显升高,1周左右达最高峰,6个月内缓慢恢复正常。手术后1周AKP升高,可能是PTH降低后抑制了破骨细胞活性,术后成骨细胞的骨重建和矿化作用增强,导致AKP上升,当成骨、破骨达到相对平衡后,AKP缓慢回落。这也说明术后1周时成骨细胞活性达到最强^[9-10]。

3.2 拟钙剂对难治性SHPT的影响 西那卡塞治疗显著降低了iPTH水平,而且未发现患者出现持续性的高血钙,但复发率偏高。日本对基于亚洲人群的研究表明西那卡塞可以明显降低PTH及钙、磷水平^[11-12],最常见的不良反应为消化道症状,表现为纳差、恶心、呕吐,部分人群可耐受,而部分人群不能耐受需停药^[5,13]。

3.3 两种治疗方式的费用 本研究中PTX的患者平均半年花费合计约1.8万元,药物治疗的患者平均半年的费用约1.5万元,经推算,大约在治疗8~9个月时手术治疗的费用将与药物治疗基本相同;8~9个月后药物组费用将会更高,这与我国中日友好医院的张凌教授的观点相一致^[13]。但本研究中,样本量较少,暂无法得出此统计学结果。

3.4 本研究的意义及不足之处 ①作为单中心研究,纳入的病例数少,结果可能会偏倚;②缺少西那卡塞与活性维生素D的对比研究,部分患者在西那卡塞药物治疗同时,仍然在同时使用骨化三醇冲击治疗,不能排除活性维生素D类药物对药物组结果的影响;③随访时间较短,对患者的心血管相关性病死率、生存率、全因病死率等的观察未能做出评价。对于长时间临床疗效的观察说服力不够。

【参考文献】

- [1] 于晓霞,刘红,常明.维持性血液透析患者继发性甲旁亢的手术治疗疗效观察[J].国际泌尿系统杂志,2015,35(2):169-172.
- [2] 李卫东,张凌,姚力,等.难治性SHPT患者行PTX的短期和长期疗效观察[J].东南大学学报(医学版),2017,36(2):221-224.
- [3] 侯金花,蒋琦,刘志红.2017KDIGO临床实践指南更新:慢性肾脏病矿物质与骨异常诊断、评估、预防和治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(5):462-466.
- [4] 马迎春,张凌.解读2012年日本成人慢性肾脏病-骨、矿物质代谢异常诊疗指南[J].中国血液净化,2014,13(3):180-184.
- [5] 王娟.西那卡塞治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进的临床疗效[D].安徽医科大学,2017:1-46.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2009,76(113):1-130.
- [7] 王海峰,张凌,姚力.三种不同甲状旁腺切除术治疗继发性甲状旁腺功能亢进425例疗效比较[J].中国血液净化,2016,9(15):455-458.
- [8] 张菊,张凌.甲状旁腺切除术后围手术期处理和长期管理[J].中国血液净化,2015,14(8):454-456.
- [9] 张建荣,耿燕秋,张承英,等.70例尿毒症继发性甲状旁腺亢进症行甲状旁腺全切术的疗效分析[J].中国血液净化,2014,13(9):617-619.

环状软骨上部分喉切除治疗 79 例喉鳞状细胞癌的疗效分析

王传喜,黄静江,马俊,刘少峰

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 耳鼻咽喉头颈外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨环状软骨上部分喉切除治疗声门型及声门上型喉鳞状细胞癌的远期疗效。**方法:**回顾性分析 2012 年 12 月~2018 年 6 月弋矶山医院耳鼻咽喉头颈外科收治的 79 例喉癌患者的临床资料,对其术后功能恢复、有无术后并发症、肿瘤复发转移及总体生存率等数据进行统计学分析,评估其治疗效果。**结果:**平均随访时间(45.24±6.84)个月(8~76 个月),声门上型 16 例,声门型 63 例。声门上型喉癌的手术方式为环状软骨舌骨固定术,其术后 1 年、3 年和 5 年总生存率分别为 100.00%、93.75% 和 81.25%,1 年、3 年和 5 年的局部控制率为 100.00%、87.50% 和 75.00%。声门型喉癌的手术方式为环状软骨舌骨会厌固定术,其术后 1 年、3 年和 5 年总生存率为 100.00%、95.24% 和 84.13%,1 年、3 年和 5 年的局部控制率为 100.00%、92.06% 和 80.95%。术后气管套管拔管率为 94.95%,平均拔管时间为(28.30±3.72)d;鼻饲管拔管率为 93.67%,平均拔管时间为(21.50±3.48)d,声门型喉癌的平均拔管时间短于声门上型喉癌患者。**结论:**环状软骨上部分喉切除术适用于声门型和声门上型喉癌,术后保留了患者的发声和呼吸功能,尽管吞咽功能短期内受到影响,其仍为部分喉切除的标准手术方案之一。

【关键词】喉肿瘤;环状软骨;环状软骨上部分喉切除术

【中图分类号】R 739.65 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.013

Supracricoid partial laryngectomy for laryngeal squamous cell carcinoma: Efficacy analysis in 79 cases

WANG Chuanxi, HUANG Jingjiang, MA Jun, LIU Shaofeng

Department of Otorhinolaryngology Head-and-Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the long-term efficacy of supracricoid partial laryngectomy (SCPL) in the treatment of laryngeal squamous cell carcinoma. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 79 cases of laryngeal carcinoma (treated in our hospital between December 2012 and June 2018) regarding the clinical data, functional recovery, postoperative complications, tumor recurrence and metastasis and overall survival rate. The therapeutic effects were evaluated through statistical data analysis. **Results:** The mean follow-up was (45.24±6.84) months (ranging from 8 to 76 months). Of the 79 cases, 16 were associated with supraglottic, and 63 with glottic type. Patients with supraglottic carcinoma underwent cricohyoidopexy (CHP). The overall survival rate by 1 year, 3 and 5 years were 100.00%, 93.75% and 81.25%, and the local control rate by 1 year, 3 and 5 years was 100%, 87.50% and 75.00%, respectively. Patients with glottic carcinoma were treated by cricohyoidoepiglottopexy (CHEP), whose overall post-operative survival rate by 1 year, 3 and 5 years was 100%, 95.24% and 84.13%, and local control rate was 100.00%, 92.06% and 80.95%, respectively. The rate of tracheal extubation was 94.95%, and the average extubation time was (28.30±3.72) days. Removal rate of nasal feeding tube was 93.67%, and the average time was (21.50±3.48) days. The average extubation time was earlier in patients with glottic laryngeal cancer than those with supraglottic laryngeal tumor. **Conclusion:** Supracricoid partial laryngectomy can be favorable to both supraglottic and glottic laryngeal carcinoma, and lead to preserved vocal and respiratory functions following surgery. Although swallowing function is affected in the short time, yet this surgical modality still remains standard procedure for partial laryngectomy.

【Key words】 laryngeal neoplasms; cricoid cartilage; supracricoid partial laryngectomy

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2017F19)

收稿日期:2019-09-06

作者简介:王传喜(1983-),男,主治医师,(电话)15212239815,(电子信箱)15212239815@163.com;

刘少峰,男,主任医师,(电子信箱)liusf-cn@163.com,通信作者。

[10] 李朋,梁伟,姜蕾,等.手术治疗继发性甲状旁腺功能亢进 25 例临床分析[J].中国实用外科杂志,2015,35(2):205-207.

[11] FUKUMA SHINGO, KURITA NORIAKI, FUKA-GAWA MASAFUMI, et al. Impact of cinacalcet introduction on MBD management: the MBD-5D study in Japan [J]. Kidney Int Suppl (2011), 2013, 3:436-441.

[12] YAMADA SHUNSUKE, TOKUMOTO MASANORI, TANIGUCHI

MASATOMO, et al. Two years of cinacalcet hydrochloride treatment decreased parathyroid gland volume and serum parathyroid hormone level in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism [J]. Ther Apher Dial, 2015, 19: 367-77.

[13] 张凌,常靓.西那卡塞在CKD-MBD中的应用[J].临床药物治疗杂志,2017,15(4):7-10.

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤^[1],手术是最主要的治疗方法,包括全喉切除及保留喉功能的部分喉切除手术,并辅助术前或术后的放、化疗等综合治疗。随着喉功能保全治疗理念的更新,早期喉癌可采取单纯放疗、经口二氧化碳激光显微手术或开放性喉功能保全手术。晚期喉癌也强调在肿瘤根治切除的同时,最大限度地保留喉功能^[2]。

环状软骨上部分喉切除术(supracricoid partial laryngectomy, SCPL)早在1959年最先由奥地利外科医生Majer和Rieder报道,1974年由Piquet进行了改良,并在欧洲国家推广应用。Laccourreye进一步使SCPL的重建方法标准化。20世纪90年代周梁最先将该术式引入国内并开展推广^[3]。根据肿瘤原发灶的位置、范围及重建方式的不同,SCPL可分为环状软骨舌骨会厌固定术(cricohyoidoepiglottomy, CHEP)和环状软骨舌骨固定术(cricohyoedopeny, CHP)。CHEP主要用于治疗声门型喉癌,而CHP主要用于治疗声门上型喉癌。本研究针对我院2012年12月~2018年6月住院接受SCPL治疗的79例患者进行回顾性分析,评估该术式的术后功能恢复和远期肿瘤学疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共收集了2012年12月~2018年6月在弋矶山医院耳鼻咽喉头颈外科经组织病理学确诊为喉癌并进行了SCPL治疗的79例患者的临床资料。其中男性76例,女性3例,年龄43~84岁,平均年龄(64±8.21)岁,声音嘶哑为最常见的首发症状,少部分表现为咽部异物感、咽痛、咳血及颈部肿块等。通过门诊复查和电话随访获得患者的生存情况和功能恢复结果。患者性别、年龄、烟酒史、病程、TNM分期及病理类型见表1。

1.2 方法 所有患者组织病理学均证实为喉部鳞状细胞癌或高级别上皮内瘤变伴灶区癌变。患者术前接受颈部增强CT及纤维喉镜检查确定肿瘤的TNM分期,TNM分期按照2017年国际抗癌协会(UICC)分类标准。手术方式为SCPL+CHP及SCPL+CHEP,根据N分期确定是否同时行淋巴结清扫术,所有患者术前均未接受放化疗治疗。

对于肿瘤学结果,采用1年、3年和5年的总生存率和局部控制率作为研究分析的指标。术后患者气管套管和鼻饲管的拔出时间及有无术后并发症作为术后康复过程中的重要指标。

1.3 统计学分析 统计学分析使用SPSS 18.0软件完成。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t

检验;计数资料采用例数或百分数表示,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。

表1 喉癌患者的临床资料[n(%)]

	全部患者 (n=79)	声门型 (n=63)	声门上型 (n=16)
性别			
男	76(96.2)	61(96.8)	15(93.7)
女	3(3.8)	2(3.2)	1(6.3)
年龄/岁			
≥60	53(67.0)	44(69.8)	9(56.2)
<60	26(33.0)	19(31.2)	7(43.8)
是否吸烟			
吸烟	56(70.8)	47(74.6)	9(56.2)
不吸烟	23(29.2)	16(25.4)	7(43.8)
是否饮酒			
饮酒	47(59.4)	38(60.3)	9(56.2)
不饮酒	32(40.6)	25(39.7)	7(43.8)
T分期			
T1	52(65.8)	46(73.0)	6(37.5)
T2	24(30.3)	16(25.4)	8(50.0)
T3	3(3.9)	1(1.6)	2(12.5)
N分级			
N0	75(94.9)	63(100.0)	12(75.0)
N1	4(5.1)	0(0.0)	4(25.0)
M分期			
M0	79(100.0)	63(100.0)	16(100.0)
病理类型			
灶区癌变	23(29.1)	21(33.3)	2(12.5)
鳞癌I级	25(31.6)	19(30.1)	6(37.5)
鳞癌II级	31(39.3)	23(36.6)	8(50.0)

2 结果

2.1 总生存率和局部控制率 患者术后随访时间为8~76个月,平均(45.24±6.84)个月。结果显示16例声门上型喉癌的手术方式为SCPL+CHP,其术后1年、3年和5年总生存率为100.00%、93.75%和81.25%;1年、3年和5年的局部控制率为100.00%、87.50%、75.00%。63例声门型喉癌的手术方式为SCPL+CHEP,其术后1年、3年和5年总体生存率为100.00%、95.24%和84.13%;1年、3年和5年的局部控制率为100.00%、92.06%、80.95%。两组患者1年、3年和5年的总生存率和局部控制率之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 两组术后复发及并发症 7例患者在随访时间内出现肿瘤局部复发,复发时间为术后31~69

月,其中4例行全喉切除手术,3例行姑息性放疗。4例患者伴颈部淋巴结转移,N分级为N1级,其中1例术中同时行改良根治性颈清术,3例行择区域性颈清术,术后均行辅助放疗。

表3结果显示,声门上型喉癌行SCPL+CHP术

后切口感染和肺部感染并发症发生率高于声门型喉癌行SCPL+CHEP术后,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者术后切口出血和喉腔狭窄并发症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 不同类型喉癌患者术后1年、3年和5年总生存率和局部控制率比较[n(%)]

	n	总生存率			局部控制率		
		1年	3年	5年	1年	3年	5年
声门上型喉癌行SCPL+CHP术	16	16(100.00)	15(93.75)	13(81.25)	16(100.00)	14(87.50)	12(75.00)
声门型喉癌行SCPL+CHEP术	63	63(100.00)	60(95.24)	53(84.13)	63(100.00)	58(92.06)	51(80.95)
χ^2		-		0.000	-	0.007	0.033
P		-	1.000*	1.000	-	0.935	0.857

注:* Fisher确切概率法。

表3 不同类型喉癌患者术后的并发症[n(%)]

	n	切口感染	切口出血	肺部感染	喉腔狭窄
声门上型喉癌行SCPL+CHP术	16	7(43.8)	2(12.5)	4(25.0)	1(6.3)
声门型喉癌行SCPL+CHEP术	63	1(1.6)	1(1.6)	2(3.2)	3(4.8)
χ^2		20.505		5.830	
P		0.000	0.103*	0.016	1.000*

注:* Fisher确切概率法。

2.3 两组患者术后拔管和鼻饲饮食时间比较 术后气管套管拔管率为94.95%,平均拔管时间为(28.30±3.72)d;鼻饲管拔管率为93.67%,平均拔管时间为(21.50±3.48)d。结果显示,声门型喉癌行SCPL+CHEP术后气管套管拔管时间(24.62±1.57)d及鼻饲饮食时间(18.77±2.26)d均短于声门上型喉癌行SCPL+CHP术后的(32.48±1.78)d和(24.35±3.14)d,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 不同类型喉癌患者术后拔管和鼻饲饮食时间比较

	n	气管套管拔管时间/d	鼻饲饮食时间/d
声门上型喉癌行SCPL+CHP术	16	32.48±1.78	24.35±3.14
声门型喉癌行SCPL+CHEP术	63	24.62±1.57	18.77±2.26
t		17.406	8.115
P		0.000	0.000

3 讨论

根据喉的解剖学及生理学研究,喉的发声功能是基于环杓单元,包括杓状软骨、完整的环杓关节及其附着的肌肉组织、喉上和喉返神经。SCPL对喉功

能的保留正是来源于这一理论^[4]。因此,SCPL是一类功能保全性部分喉切除手术,在完整切除肿瘤的同时,保留喉的部分发声、呼吸和吞咽功能,且术后气管套管拔管率高,大多患者术后不需要永久性气管造瘘。SCPL主要适用于T1b~T3的声门上型和声门型喉癌,目前该术式在国内外已得到了广泛应用,总结相关的文献报道,其3年的总生存率为71.4%~95.7%,5年的总生存率为69%~86%^[5-6]。本研究我们选择了79例行SCPL治疗的喉癌患者,结果显示声门上型喉癌的3年和5年总体生存率为93.75%和81.25%;声门型喉癌的3年和5年总体生存率为95.24%和84.13%。

肿瘤的范围大小和切缘的安全性与局部控制率有关,大的肿瘤和阳性切缘的患者术后更容易出现原发灶的复发。Chevalier和Piquet^[7]报道了喉鳞状细胞癌患者行SCPL手术的局部控制率为97%,Laccourreye等^[8]报道了声门型喉癌术后1年、3年和5年的局部控制率为97.3%、93.5%和91.4%。本研究中声门上型喉癌的1年、3年和5年的局部控制率为100.00%、87.50%、75.00%,而声门型喉癌的1年、3年和5年的局部控制率为100.00%、92.06%、80.95%。

气管套管和鼻饲管的拔管时间是评估SCPL术后功能恢复的重要参考指标,在呼吸功能恢复方面,

气管套管拔管率和气管切开维持的时间也是评估 SCPL 手术成功的关键因素。喉腔狭窄是 SCPL 手术的并发症之一,其发生率报道不一,约 7%~29.3%^[9],影响因素主要有杓状软骨黏膜水肿、会厌向喉腔脱垂、原发肿瘤的大小、缺损的修复方式以及术后放疗等^[10]。文献报道气管套管拔管时间在术后 7~38 d,本研究中患者拔管率为 94.95%,平均拔管时间为(28.30±3.72)d。多数学者主张术后尽早堵管,鼓励患者练习残喉的呼吸及发声功能,有效防止环杓关节发生僵硬、固定,以促进吞咽功能恢复,有效减少吸入性肺部感染等并发症发生。

吞咽功能障碍是 SCPL 的常见问题,呛咳可导致多种肺部并发症,比如局灶性无症状的炎症反应及重症肺炎。吞咽功能障碍患者经过吞咽功能训练,最终大部分均能恢复经口进食,而吞咽功能恢复的一项重要指标即为鼻饲管的拔出。文献报道鼻饲管的拔管率为 92%~100%,平均拔管时间为术后 15~70 d^[11-13],本研究中患者鼻饲管拔管率为 93.67%,平均拔管时间为(21.50±3.48)d。

经典的 SCPL 包括两种术式:CHEP 和 CHP,两者的区别主要为 CHEP 保留了会厌及会厌前间隙结构。虽然手术概念相似,但术后发生误吸的机制是有差别的。对于 CHEP 来说,误吸的主要原因为会厌运动功能失常,而 CHP 是由于会厌的缺失以及残喉声门的闭合不全所致。Cho^[11]和 Gallo^[14]等报道了 CHP 患者鼻饲管的平均拔管时间明显长于 CHEP 患者。我们的研究结果显示 SCPL 中 CHP 患者的气管套管和鼻饲管的平均拔管时间要长于 CHEP 患者,差异有统计学意义。

4 结论

SCPL 适用于 T1b~T3 声门型和声门上型喉癌,术后保留了患者的发音和呼吸功能,获得了较为满意的肿瘤学和功能学效果。尽管吞咽功能短期内受到影响,但仍为部分喉切除的标准手术方案之一。绝大多数患者术后不需要永久性带管,大大提高了患者的生存质量。掌握好手术适应证、规范手术方式和术后的康复治疗是提高患者生存率的关键。

【参考文献】

- [1] JONE TM, DE M, FORAN B, *et al.* Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines [J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(S2):S75-S82.
- [2] STEUER CE, LI-DEIRY M, PARKS JR, *et al.* An update on larynx cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):31-50.
- [3] 周梁,王家东,皇甫幕三,等. Majer-Piquet 手术治疗声带癌的体会[J]. *耳鼻咽喉-头颈外科杂志*, 1994, 1(1):38-40.
- [4] LACCOUREYE H, LACCOUREYE O, WEINSTEIN G, *et al.* Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas [J]. *Laryngoscope*, 1990, 100(12):735-741.
- [5] PINAR E, IMRE A, CALLI C, *et al.* Supracricoid partial laryngectomy: analyses of oncologic and functional outcomes [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 147(6):1093-1098.
- [6] PAGE C, MORUAIRE G, MOUAWAD F, *et al.* Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy (CHEP) in the management of laryngeal carcinoma: oncologic results. A 35-year experience [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(6):1927-1932.
- [7] CHEBALIER D, PIQUET JJ. Subtotal laryngectomy with cricothyroidopexy for supraglottic carcinoma [J]. *Am J Surg*, 1994, 168(12):472-473.
- [8] LACCOUREYE O, MUSCATELLO L, LACCOUREYE L, *et al.* Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy for early glottic carcinoma classified as T1T2N0 invading the anterior commissure [J]. *Am J Otolaryngol*, 1997, 18(6):385-390.
- [9] 陶磊,周梁,吴海涛,等. 喉癌环状软骨上喉部分切除术 298 例远期疗效分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018(53):97-104.
- [10] DECOTTE A, WOISARD V, PECODANI J, *et al.* Respiratory complications after supracricoid partial laryngectomy [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267(9):1415-1421.
- [11] CHO KJ, JOO YH, SUN DI, *et al.* Supracricoid laryngectomy: oncologic validity and functional safety [J]. *Head Neck*, 2010, 267(12):1919-1925.
- [12] SANCHEZ-CUADRADO S, CASTRO A, BEMALDEZ R, *et al.* Oncological outcomes after supracricoid partial laryngectomy [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144(6):910-914.
- [13] SZYFTER W, LESZCZYNSKA M, WIERZBICKA. Outcome after supracricoid laryngectomies in the material of ENT Department, Poznan University of Medical Sciences [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(18):879-883.
- [14] GALLO A, MANCIOCCO V, SIMONELLI M, *et al.* Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 131(7):620-625.

深度水解蛋白过渡期喂养极早/非常早产儿应用的临床观察

荣道香,方姗姗,陈 信,尹淮祥,徐家丽

(蚌埠医学院第一附属医院 儿科,安徽 蚌埠 233004)

【摘要】目的:探讨深度水解蛋白在极早/非常早产儿过渡期喂养应用的临床价值。**方法:**将2018年6月1日~2019年6月30日期间在我院产科出生转入我科胎龄≤32周早产儿,采用随机数字分组的方法,分为观察组30例,喂养深度水解蛋白(eHF)和对照组30例,喂养早产儿标准配方奶(sPF),观察组给予eHF喂养至10 mL/次时改为sPF,对照组从微量喂养至营养喂养一直喂sPF。**结果:**观察组喂养不耐受(FI)低于对照组($P<0.05$),观察组在自主排便次数、胎便排尽时间、达全肠道喂养时间、恢复出生体质量时间、平均住院时间均短于对照组($P<0.05$),观察组28 d时头围、身长、体质量优于对照组($P<0.05$)。**结论:**极早/非常早产儿在过渡期喂养eHF优于sPF。

【关键字】深度水解蛋白;过渡期喂养;极早/非常早产儿;临床观察

【中图分类号】R 722.6 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.014

Clinical observation on applying extensively hydrolyzed protein formula to transitional feeding of extremely preterm/very premature infants

RONG Daoxiang, FANG Shanshan, CHEN Xin, YING Huaixiang, XU Jiali

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical value of applying extensively hydrolyzed protein formula (eHF) to transitional feeding of extremely preterm/very premature infants. **Methods:** Preterm infants aged <32 weeks, admitted to our department, were included between June 1, 2018 and June 30, 2019, and divided into observational group (eHF, $n=30$) and control group (fed with standard protein formula, sPF, $n=30$) by random digital table. Infants in the observational group were fed by eHF till dose of 10 mL, when was replaced by sPF, and those in the control group were consistently given micro feeding and nutrition using sPF. **Results:** Infants in the observational group had lower feeding intolerance as well as reduced number of spontaneous defecation, shortened time to empty fetal stools, earlier complete intestinal feeding and restored birth weight, reduced mean hospital stay, better development of head circumference, height and body weight than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Extensively hydrolyzed protein formula can be superior to standard protein for feeding of extremely preterm/very premature infants.

【Key words】 extensively hydrolyzed protein formula; transitional feeding; extremely preterm/very premature; clinical observation

近年来我国早产儿出生率逐年上升,2005年是8.1%,2019年已达9.9%^[1],2016年国家二孩政策的放开,极早/非常早产儿的出生率较前明显提高,我科收治极早/非常早产儿2016年~2018年240例,较2013年~2015年220例增加9%。早产儿出生后肠内外营养、静脉营养、并发症、喂养不耐受(feed intolerant, FI)、宫外发育迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)等临床问题越来越受到医师重视。母乳喂养是目前解决上述问题普遍共识,其次是母乳库。本研究拟观察极早/非常早产儿应

用深度水解蛋白(extensive hydrolyzed formula, eHF)过渡期喂养的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2018年6月1日~2019年6月30日蚌埠医学院第一附属医院产科转入NICU住院的60例极早/非常早产儿。将研究对象采用随机数字分组的方法,分为观察组(喂养eHF, $n=30$)和对照组(喂养早产儿标准配方奶, preterm infants feeding standard formula, sPF, $n=30$)。本研究通过

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2019A0378)

收稿日期:2019-07-24

作者简介:荣道香(1988-),男,2017级硕士研究生,(电话)15215529603,(电子信箱)1428202112@qq.com;

徐家丽,女,主任医师,(电子信箱)641323748@qq.com,通信作者。

蚌埠医学院第一附属医院临床研究伦理委员会审查,均征得早产儿监护人同意并签署书面知情同意书。

1.2 纳入标准 ①胎龄 ≤ 32 周;②年龄 < 12 h;③出生后12h内开始肠内喂养,严重窒息、NRDS、消化道出血者推迟至24h。

1.3 排除标准 ①消化道畸形、遗传代谢性疾病、染色体异常疾病等其他严重先天性异常疾病;②自动出院或提前出院。

1.4 研究方法

1.4.1 喂养方法 生后24h内微量喂养^[2],给予经口或者胃管间歇喂养,每2~3h喂养1次,每次喂奶前回抽胃内容物,了解胃残留物、残留量及性质;对于30周以上的先经口喂养,再胃管注入剩余奶量,观察组给予eHF喂养,等10mL/次时改为sPF,对照组从微量喂养至营养喂养一直喂sPF。

1.4.2 初始喂养量及加奶速度 ①出生胎龄 < 28 周,初始喂养量15mL/(kg·d),加奶速度15mL/(kg·d),②28周 \leq 出生胎龄 < 32 周,初始喂养量20mL/(kg·d),加奶速度20mL/(kg·d),达到全肠道喂养150~180mL/(kg·d)^[3]。

1.4.3 肠外营养 根据体质量、日龄、肠内营养量计算肠外营养所需液体量、热卡及各种成分,经外周静脉或者中心静脉输液泵泵入,达到全肠道喂养,停止肠外营养。

1.4.4 出院标准 出院时在室温环境下,体质量稳定增长达2000g,基础疾病已治愈或恢复期,已停用氧及吸氧等条件,全部经口喂养且能满足生理需求^[4]。

1.5 观察指标

1.5.1 比较 两组的FI、自主排便次数(d)、胎粪排尽时间(d)、恢复出生体质量时间(d)、达全肠道

喂养的时间(d)、EUGR;生长指标测量:分别测量入院时及28d时的头围(cm)、身长(cm)、体质量(kg);以及住院时间(d)、白蛋白(g/L)、前白蛋白(g/L)、总胆红素($\mu\text{mol/L}$)等。

1.5.2 FI诊断标准^[5] 符合以下6项中的任何1项即可诊断:①胃残留液 $>$ 前次喂养量的50%;②呕吐 ≥ 3 次/d;③胃残留液或呕吐液为胆汁样或咖啡渣样物;④腹胀(24h腹围增加 ≥ 1.5 cm,伴肠型),排除因nCPAP使用导致的腹胀;⑤需要禁食 > 2 次;⑥便血或大便隐血阳性,根据患儿全身情况、血液指标及腹部X线检查排除新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)。

1.5.3 生长指标测量 头围、身长1周测量1次,测量时使用硬质软尺、测量床测量工具,精确至0.1cm;体质量:1天测量1次,使用婴儿电子秤称量体质量,精确至1.0g。

1.6 NEC诊断标准参照《实用新生儿学》中NEC修正BELL分期标准^[6]。

1.7 宫内生长 宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)、EUGR;参照于中国不同胎龄新生儿出生体质量百分位参考值^[7]。

1.8 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 两组患儿基本情况比较 两组患儿一般情况比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患儿基本情况比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	n	性别 (男/女)	出生体质量 /kg	胎龄 /周	出生头围 /cm	出生身长 /cm
观察组	30	16/14	1.17 \pm 0.14	29.47 \pm 1.63	25.53 \pm 1.29	40.32 \pm 1.86
对照组	30	15/15	1.21 \pm 0.12	29.70 \pm 1.49	25.82 \pm 1.12	39.90 \pm 1.18
χ^2/t		0.067	1.158	0.578	0.925	1.038
P		0.796	0.252	0.565	0.359	0.304

组别	n	5 min Apgar 评分	NRDS	呼吸机使用	IUGR
观察组	30	7.90 \pm 1.32	16(53.33)	24(80.00)	2(6.67)
对照组	30	8.03 \pm 1.10	18(60.00)	22(73.33)	4(13.33)
χ^2/t		0.425	0.271	0.373	0.185
P		0.672	0.602	0.542	0.667

2.2 两组患儿临床资料比较 观察组喂养不耐受发生率低于对照组($P < 0.05$),观察组自主排便次

数、胎粪排尽时间、达全肠道喂养时间、恢复出生体质量时间、平均住院时间短于对照组($P < 0.05$),观

察组 28 d 时头围、身长、体质量优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组与对照组 NEC、EUGR 指标对比差

异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	n	FI	胎便排完 时间/d	恢复出生体 质量时间/d	达全肠喂养 时间/d	自主排便 次数/(次/d)	住院天数/d
观察组	30	3(10.00)	4.47±1.20	11.50±2.43	13.83±2.55	2.83±1.09	38.43±7.24
对照组	30	10(33.33)	5.60±1.28	13.97±1.94	17.00±2.70	4.17±1.02	44.23±9.85
χ^2/t		4.812	3.550	4.344	4.669	4.903	2.599
P		0.028	0.001	0.000	0.000	0.000	0.012

组别	n	28 d 头围/cm	28 d 身长/cm	28 d 体质量/kg	EUGR	NEC
观察组	30	33.13±2.14	44.11±1.65	1.86±96.43	3(10.00)	2(6.67)
对照组	30	30.63±1.39	41.82±1.71	1.67±297.51	7(23.33)	5(16.67)
χ^2/t		5.327	5.291	3.253	1.080	0.647
P		0.000	0.000	0.002	0.299	0.421

2.3 两组患儿出生后第 1 天和第 14 天部分生化指标比较 两组患儿生后第 1 天各指标水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 生后第 14 天前白蛋白、白蛋白、总胆红素水平均高于第 1 天 ($P < 0.05$), 而生后

第 14 天血红蛋白水平低于第 1 天 ($P < 0.05$); 观察组生后第 14 d 前白蛋白变化幅度高于对照组 ($P < 0.05$), 而总胆红素、血红蛋白水平变化幅度均低于对照组 ($P < 0.05$)。其他见表 3。

表 3 两组患儿出生后第 1 d 部分生化指标

组别	PA/(g/L)		$\bar{d} \pm S_d$	$t_{\text{配对}}$	P	Alb/(g/L)		$\bar{d} \pm S_d$	$t_{\text{配对}}$	P
	出生 1 d	出生 14 d				出生 1 d	出生 14 d			
观察组	100.03±19.14	122.67±18.29	22.64±11.24	11.024	0.000	29.93±4.86	32.37±3.90	2.43±4.03	3.306	0.003
对照组	98.23±17.35	113.03±17.08	14.80±15.96	5.078	0.000	28.30±5.54	30.57±4.47	2.27±4.98	2.492	0.019
t	0.382		2.109			1.214		1.662		
P	0.704		0.039			0.230		0.102		

组别	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)		$\bar{d} \pm S_d$	$t_{\text{配对}}$	P	Hb/(g/L)		$\bar{d} \pm S_d$	$t_{\text{配对}}$	P
	出生 1 d	出生 14 d				出生 1 d	出生 14 d			
观察组	63.27±10.70	115.13±21.44	51.86±22.08	12.866	0.000	164.60±14.60	136.03±8.85	28.57±10.48	14.925	0.000
对照组	67.27±10.84	131.07±27.14	63.80±31.46	11.109	0.000	162.07±12.75	130.50±9.90	31.57±10.40	16.628	0.000
t	1.438		2.524			0.716		2.284		
P	0.156		0.014			0.477		0.026		

3 讨论

随着辅助生殖技术、经济水平等综合因素的影响下,极早/非常早产儿出生率逐渐升高,其胃肠道发育的不成熟、易患严重的疾病、营养的高需求,使得早期喂养尤为重要。为促进这部分早产儿体格生长发育,减少并发症和病死率,改善远期预后的结局,选择合适的奶粉喂养,成为研究热点。这部分早产儿胃肠道发育极不成熟,胃泌素、胃动素等激素水平低,易出现 FI^[8],严重者出现 NEC,病情危重,引起 EUGR;进而影响神经系统发育和远期代谢综合征。在母乳喂养、母乳库建立困难的情况下,以往采用 sPF 喂养,sPF 有较高的热量和蛋白质,可以在短

时间内实现追赶性生长,但由于 sPF 中的蛋白质分子量较大,易致 FI,特别是小于 32 周的早产儿。Mihatsch 等的研究表明 eHF 能加速早产儿胃肠道蠕动,增加排便次数,缩短肠外营养时间,减少 FI 的发生^[9]。eHF 是将大分子的牛奶蛋白通过加热、水解、超滤的方法使其形成 80% 二肽、三肽和 20% 氨基酸构成,所包含肽中大于 95% 的分子量低于 3000 ku,非常有利于氨基酸的吸收;易璐等研究显示:eHF 可减少胃食管酸性反流的发生和呼吸暂停的发生^[10],也能减少在胃肠道中有毒物质的释放:如鸦片活性肽^[11],增加早产儿胃肠道胃泌素、胃动素的分泌^[12]。本研究显示,在住院早产儿早期应用 eHF,可降低早产儿 FI 的发生,生长发育指标检测时,两

组早产儿入院时体质量、头围、身长差异无统计学意义,28天时两组生长发育指标差异有统计学意义,且未增加 EUGR 的发生率。

本资料数据分析显示,早期应用 eHF 喂养的早产儿,黄疸消退时间明显缩短,可能因素有:①eHF 通过促进胃肠蠕动、加快肠道内胆红素排出,并能诱导肠道益生菌在肠道内定植,从而减少胆红素肠肝循环、降低血清胆红素水平^[13];②尽管两组白蛋白水平无统计学意义,但观察组白蛋白水平较对照组升高,能结合更多的胆红素,降低游离胆红素。

eHF 在能量和蛋白质含量上低于 sPF,可能会引起近期及远期并发症是临床医师关注焦点之一。Ala 和 PA 是评价儿童机体营养状况的敏感指标。PA 在肝脏内合成,半衰期短,为 1.9 d,Ala 半衰期较长,为 20~25 d,当营养状况发生改变时,其敏感性不如前白蛋白。本次研究显示早期 eHF 喂养的早产儿,可以保证其营养需求。eHF 富含谷氨酰胺,是新生儿一类必需氨基酸,早产儿更易缺乏,可能谷氨酰胺在促进胃肠道发育成熟中起到一定作用,肖勇等研究认为:谷氨酰胺可以改善早产儿的营养状态、免疫功能,提高胃肠道激素水平^[14]。

本研究显示两组患儿恢复出生体质量时间有明显差异,达全肠道喂养时间上观察组优于对照组,与罗智花等^[15]研究一致。两组早产儿入院第 2 周 eHF 组白蛋白水平与 sPF 组差异无统计学意义,预测 eHF 对于小儿远期生长可能不会产生影响;Rzehak 等^[16]研究显示:喂养 eHF、sPF、母乳,对远期生长发育指标无差异。本研究显示两组 EUHR 差异无统计学意义,与余慕雪等^[13]的多中心临床对照研究相符合。

由于本次收集病例为我院一家单位,收集病例数少、时间段仅为 1 年时间,对早产儿的远期生长发育随访数不足,缺乏多中心临床对照试验,需要在早产儿远期生长方面进行更多的研究。

通过上述研究发现:eHF 在避免极早/非常早产儿喂养不耐受,缩短胎便排尽时间、缩短恢复出生体质量时间及达全肠道喂养时间,降低胆红素水平等方面存在优势,可缩短住院时间,eHF 过渡期喂养极早/非常早产儿值得临床推广。

【参考文献】

- [1] 项怡,汤庆娅. 母乳强化剂在极低出生体质量儿母乳喂养中的应用[J]. 临床儿科杂志,2019,37(2):84-86.
- [2] MORGAN JA, YOUNG L, MCGUIRE W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis [J]. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2011, 24(3):183-189.
- [3] ROCHOW N, GERHARD FUSCH, ALEXANDRA MUHLINGHAUS, et al. A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants [J]. *Clinical Nutrition*, 2012, 31(1):124-131.
- [4] 江载芳,申昆玲,沈颖.《诸福棠实用儿科学》[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:431.
- [5] FANARO S. Feeding intolerance in the preterm infant [J]. *Early Hum Dev*, 2013, 89:S13-20.
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2012:59-60.
- [7] 朱丽,张蓉,张淑莲,等. 中国不同胎龄新生儿出生体质量曲线研制[J]. 中华儿科杂志,2015,53(2):97-103.
- [8] COROUGE M, POL S. New treatments for chronic hepatitis C virus infection [J]. *Médecine Et Maladies Infectieuses*, 2011, 41(11):579-587.
- [9] MIHATSCH WA, POHLANDT FFRANZ AR, FLOCK F. Early feeding advancement in very low-birth-weight infants with intrauterine growth retardation and increased umbilical artery resistance. [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 35(2):144-148.
- [10] 易璐,吕剑. 深度水解蛋白配方奶预防无创通气早产儿胃食管反流的临床效果[J]. 世界临床医学,2017,11(14):133-134.
- [11] MIHATSCH WA, FRANZ AR, KUHN B, et al. Hydrolysis of casein accelerates gastrointestinal transit via reduction of opioid receptor agonists released from casein in rats [J]. *Biol Neonate*, 2005, 87(3):160-163.
- [12] 顾春燕,蒋慧芬,王金秀. 深度水解蛋白配方奶喂养对极低/超低出生体质量儿生长发育的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 8(2):852-855.
- [13] 余慕雪,庄思齐,王丹华,等. 深度水解蛋白配方乳对早产儿喂养和生长影响的多中心临床对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7):684-690.
- [14] 肖勇,黄瑞文,李强,等. 谷氨酰胺与无乳糖配方奶喂养对坏死性小肠结肠炎早产儿营养状态、免疫功能及胃肠激素的影响[J]. 疑难病杂志, 2014(12):1272-1274.
- [15] 罗智花,王杨,王珊瑚. 深度水解蛋白奶粉喂养极/超低出生体质量儿的临床研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(2):110-114.
- [16] RZEHA P, SAUSENTHALER S, KOLETZKO S, et al. Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth—extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2011, 94(6 Suppl):1803S.

两种经输尿管镜碎石术治疗输尿管结石的临床疗效比较

黄少鹏,张琪,陈杨,巴正,卓栋

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 泌尿外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:比较两种经输尿管镜碎石术治疗泌尿系结石的疗效。**方法:**选取我院2017年1月~2019年1月以输尿管结石收住院的144例患者为本次实验的研究对象,分为两组,研究组和对照组各72例,研究组患者行经输尿管镜钬激光碎石术治疗,对照组患者行经输尿管镜气压弹道碎石术治疗。**结果:**研究组的平均手术时间(44.79±16.37)min、双J管留置时间(27.72±5.45)d、住院时间(7.31±3.09)d;对照组平均手术时间(40.88±16.07)min、双J管留置时间(24.19±9.78)d、住院时间(6.88±3.95)d,两组患者手术时间、住院时间差异均无统计学意义($P>0.05$),仅对照组的双J管留置时间较研究组短,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在并发症方面,两组均有术后并发症发生,研究组总发生率为5.6%,对照组总发生率为4.2%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**输尿管镜下钬激光碎石术和气压弹道碎石术均是治疗泌尿系结石安全可靠的手术方式。

【关键词】钬激光碎石术;气压弹道碎石术;泌尿系结石

【中图分类号】R 693.4 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.015

Comparative analysis of the clinical outcomes of two ureteroscopic lithotripsies in ureteral calculi

HUANG Shaopeng, ZHANG Qi, CHEN Yang, BA Zheng, ZHUO Dong

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

【Abstract】Objective: To compare the curative effect of two kinds of ureteroscopic lithotripsy in the treatment of urinary calculi. **Methods:** 114 cases of ureteral calculi, admitted to and treated in our hospital between January of 2017 and 2019, were included and divided into observational group and control group ($n=72$ for each group) to compare the clinical outcomes. **Results:** The average operative time and hospital stay were insignificant between groups [(44.79±16.37)min; (7.31±3.09)d vs. (40.88±16.07)min; (6.88±3.95)d, $P>0.05$], yet duration of indwelling double J-tube was significantly different [27.72±5.45)d vs. (24.19±9.78)d, $P<0.05$]. There was no significant difference in total incidence of complications between observational group (6%) and control group (4%) ($P>0.05$). **Conclusion:** Ureteroscopic holmium laser lithotripsy and pneumatic lithotripsy are safe and reliable procedures in the treatment of urinary calculi.

【Key words】 holmium laser lithotripsy; pneumatic lithotripsy; urinary calculi

泌尿系结石是泌尿系统的三大常见病之一,因其具有高发病率及复发率而成为全球性公共卫生性疾病。相关报道指出,全球约有10%~12%的人一生中患有泌尿系结石,而其复发率更是惊人,高达50%^[1-2]。结石患者常出现血尿、腰背部疼痛等临床不适症状,给患者的生活带来了极大的不便。目前,治疗该病的方法呈现多样性,如体外冲击波碎石术、经皮肾镜碎石术、输尿管镜碎石术及输尿管软镜碎石术等。其中,大多数输尿管结石患者多采用气

压弹道或钬激光碎石术,两种手术方式各具优劣势。本文通过收集相关数据,对两种手术方式进行探讨,将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院2017年1月~2019年1月期间以输尿管结石收住院的144例患者为本次实验的研究对象,根据患者的入院的先后顺序依次分为研究组和对照组各72例,研究组患者均行经输尿

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(1704f0804046);安徽省高校人文社会科学研究项目(SK2018A0197)

收稿日期:2019-08-26

作者简介:黄少鹏(1993-),男,2017级硕士研究生,(电话)18232154063,(电子信箱)1023605036@qq.com;

卓栋,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)whzhuo2008@sina.com,通信作者。

管镜钬激光碎石术治疗,对照组患者均行经输尿管镜气压弹道碎石术治疗。其中研究组男性患者 40 例、女性患者 32 例,平均年龄为(49.93±12.17)岁;对照组男性患者 46 例、女性患者 26 例,平均年龄为(50.25±13.71)岁。两组在年龄资料上差异无统计学意义($P>0.05$)。医生于术前已向患者及家属详细交代手术相关事宜及术后相关并发症情况,本研究中的患者及家属均表示同意及理解手术方案,并已在手术知情同意书上签字。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:经 B 超、CT 等相关影像学检查确诊为输尿管结石的患者。排除标准:存在严重基础疾病患者,如心脑血管疾病,哮喘等,合并其他疾病患者及需要同时行其他手术的患者。

1.3 方法

1.3.1 研究组方法 研究组患者均行经输尿管镜钬激光碎石术治疗。患者均取截石位,全身麻醉,输尿管镜沿尿道、结石所在侧输尿管口进入对应输尿管,找到结石,采用 200 μm 钬激光光纤,设定能量 1.0 J、频率 20 Hz、功率 20 W,将结石粉末化后,较大的结石颗粒用异物钳取出,细小的结石颗粒术后自行排出体外,确认输尿管及肾盂无较大结石碎块后留置 F5 双 J 管 1 根^[3]。

1.3.2 对照组方法 对照组患者均行经输尿管镜气压弹道碎石术治疗。患者均取截石位,全身麻醉,输尿管镜沿尿道、结石所在侧输尿管口进入对应输尿管,找到结石,采用直径 12 mm 弹道杆,启用气压为 2 个大气压,使用单个脉冲或连续脉冲方式击碎结石,直至体内结石颗粒直径<3 mm,较大的结石颗粒用异物钳取出,细小的结石颗粒术后自行排出体外,确认输尿管及肾盂无较大结石碎块后留置 F5 双 J 管 1 根^[4]。

1.4 观察指标 临床指标:手术时间、双 J 留置时间、住院时间;术后并发症:感染、输尿管狭窄、输尿管撕脱、术后肾绞痛。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例数或百分数表示,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 两组患者的临床指标 观察结果表明,两组患者的手术时间、住院时间差异无统计学意义($P>0.05$),对照组的双 J 管留置时间较研究组短,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 术后并发症 观察结果显示,研究组 72 例患者中,2 例患者出现输尿管狭窄,2 例患者出现术后肾绞痛,术后并发症的总发病率为 5.6%;对照组 72 例患者中,1 例患者出现感染,1 例患者出现输尿管撕脱,1 例出现术后肾绞痛,术后并发症的总发病率为 4.2%。两组术后总体并发症对比差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$),详见表 2。

表 1 两组患者临床指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	手术时间 /min	双 J 管留置 时间/d	住院时间 /d
钬激光组	72	44.79±16.37	27.72±5.45	7.31±3.09
气压弹道组	72	40.88±16.07	24.19±9.78	6.88±3.95
<i>t</i>		1.449	2.673	0.728
<i>P</i>		0.150	0.009	0.468

表 2 两组患者术后并发症对比[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	感染	输尿管 狭窄	输尿管 撕脱	术后 肾绞痛
钬激光组	72	0(0.0)	2(2.8)	0(0)	2(2.8)
气压弹道组	72	1(1.4)	0(0.0)	1(1.4)	1(1.4)
χ^2			0.507		0.000
<i>P</i>		1.000 *	0.476	1.000 *	1.000

注: * Fisher 确切概率法。

3 讨论

泌尿系结石是泌尿外科最常见疾病之一,肾脏及输尿管为其主要发生部位。目前,临床上对于输尿管结石大多采用钬激光碎石或气压弹道碎石。

在钬激光出现之前,气压弹道碎石术是治疗泌尿系结石主要的手术方式^[5]。气压弹道碎石的工作原理是通过压缩空气的方式产生巨大能量,利用碎石机手柄内弹道的能量驱动作用和脉冲作用将结石击碎。其优点较多,如不会出现热损伤,对皮肤黏膜的损伤作用较小,操作简便,医疗成本低等。但是气压弹道杆在碎石过程中产生大幅度震动,会使结石产生移动,这在治疗输尿管上段结石时,可能会使结石逆行进入肾盂或者肾脏,最终造成碎石不彻底甚至碎石失败^[6-7],因此,对于输尿管上段结石,气压弹道碎石术并不是一个好的选择,这是目前其最主要的缺点。随着技术的发展进步,钬激光的应用越来越多,其与气压弹道相比,主要优势在于适应证的选择更为广泛。钬激光是目前治疗结石较先进的方式,通过脉冲激光将结石和光纤末端的水气化,使水分子充分吸收钬激光释放的能量,促使其形成微小空泡将能量传至结石,达到粉碎结石的效果。它

的优点鲜明:碎石效率较高,结石发生逃逸的可能性较小,因此对于输尿管上段结石的处理上较气压弹道碎石有明显的优势;其次,其组织穿透力小,对周围组织的损伤较小等^[8-9]。但同时,由于钬激光产生一定的热能,手术中对于一些被息肉严密包裹、体积较大且质地较硬的结石,会出现长时间的热量积累,当注水速度和碎石位置没有得到很好控制时,不可避免地会对输尿管黏膜造成不同程度的热损伤,最终导致输尿管狭窄甚至闭塞等不良并发症,本次研究中出现的术后输尿管狭窄患者均使用了钬激光碎石术。查阅相关文献报道,虽然两种手术方式各具利弊,术后均可出现不良的手术并发症,但总发生率未见明显差异^[10]。

根据本次研究结果,研究组平均手术时间(44.79±16.37)min、双J管留置时间(27.72±5.45)d、住院时间(7.31±3.09)d;对照组平均手术时间(40.88±16.07)min、双J管留置时间(24.19±9.78)d、住院时间(6.88±3.95)d,两组患者手术时间、住院时间对比均无统计学意义;仅对照组的双J管留置时间较研究组短,差异具有统计学意义。在手术时间方面,根据传统经验,钬激光碎石术造成的结石移位发生率较气压弹道碎石术低,因此手术时间应相对较短,但本次研究结果却相反,可能是因为本研究并非完全的随机分组,术前充分考虑了患者的适应证而造成上述结果。在双J管留置时间方面,笔者查阅国内外相关指南及文献,对于结石术后病人双J管留置时间没有统一的标准,大多数医生根据患者手术等情况,经验性留置2周、4周或更长时间,因此具有一定的主观性;本研究的患者来源于我院泌尿外科五个不同的治疗组,可能因此出现了上述差异。在并发症方面,两组均有术后并发症发生,研究组总发生率为5.6%,对照组总发生率为4.2%。虽然结果没有统计学意义,但在输尿管狭窄这种严重并发症方面,钬激光组发生率高于气压弹道组,这与钬激光碎石术中的热量积累有关,这也是该手术方式的相对劣势。查阅相关文献发现,本次研究结果与多数研究结果相接近。如:曾传兴,史南等学者对238例行钬激光碎石、128例气压弹道碎石患者进行研究,结果表明两种手术方式相关资料对比的结果无统计学差异($P>0.05$)^[11];章荣晖对49例行钬激光碎石、49例气压弹道碎石患者进行研究,结果同样表明两种手术方式相关资料对比的结果差异无统计学意义($P>0.05$)等^[12]。

针对上述情况,笔者结合自身操作经验,总结了

几点操作经验,以减少并发症的发生率。对于患者的术前检查,做到充分而完善,明确结石的具体部位、数量、大小及梗阻情况等,这对于手术方式的选择至关重要;因输尿管空间较小,对操作要求较高,在术中要时刻保持术野的清晰,这不仅能影响手术时间,更能减少出血、感染等并发症的发生;对于钬激光碎石中产生的热量问题,要控制术中注水的速度及压力,既要保证术野的清晰,也要通过注水降低局部的温度,从而减少输尿管狭窄的发生率,同时注意结石的漂移现象^[13];在碎石过程中,不要在相同的位置长时间操作,以减少对输尿管黏膜的刺激作用。

综上所述,输尿管镜下钬激光碎石术和气压弹道碎石术均是治疗泌尿系结石安全可靠的手术方式。

【参考文献】

- [1] LÓPEZ M, HOPPE B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(1): 49-59.
- [2] TISELIUS HG. Epidemiology and medical management of stone disease [J]. *BJU Int*, 2003, 91(8): 758-767.
- [3] 李应忠,王键,业磊,等.经输尿管镜钬激光碎石与气压弹道碎石治疗输尿管结石疗效比较[J]. *中国内镜杂志*, 2013, 19(7): 779-781.
- [4] 于洋,于永刚.输尿管镜下钬激光碎石与气压弹道碎石术治疗输尿管结石的疗效比较[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 14(A01): 549.
- [5] 黄跃胜,黄海鹏,朱心葵.输尿管镜下钬激光碎石术对结石清除率术后并发症及临床疗效的影响[J]. *河北医学*, 2017, 23(1): 152-154.
- [6] 黄生强,田文俊.泌尿系结石患者行输尿管镜钬激光碎石术的治疗效果分析[J]. *浙江创伤外科*, 2016, 21(5): 937-938.
- [7] 姜海林.输尿管镜下钬激光碎石术与切开取石术治疗输尿管结石对照研究[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(10): 176-178.
- [8] 李良菊,朱泉玉,胡海燕.经输尿管镜钬激光碎石日间手术的安全及质量评价[J]. *海南医学*, 2017, 28(1): 141-142, 143.
- [9] 马宝学,王力民,马华.输尿管镜下钬激光碎石术治疗上尿路结石89例报告[J]. *宁夏医学杂志*, 2017, 39(11): 1011-1012.
- [10] MAGHSOUDI R, AMJADI M, NORIZADEH D, et al. Treatment of ureteral stones: A prospective randomized controlled trial on comparison of Ho:YAG laser and pneumatic lithotripsy [J]. *Indian J Urol*, 2008, 24(3): 352-354.
- [11] 曾传兴,史南,沈仕兴.两种经输尿管镜碎石术治疗泌尿系结石的对比分析[J]. *重庆医学*, 2013(31): 3812-3814.
- [12] 章荣晖.两种经输尿管镜碎石术治疗泌尿系结石的效果比较研究[J]. *中外医疗*, 2018, 37(22): 84-85, 88.
- [13] 马仲顺.输尿管镜钬激光碎石术治疗输尿管结石效果分析[J]. *河南外科学杂志*, 2019, 25(1): 113-114.

· 临床医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)01-0061-04

1470 nm 激光“旋切法”前列腺剜除术在预防术后尿失禁中的应用

沈亚军,王允武,周发友,高攀,张书贤

(皖南医学院第二附属医院 泌尿外科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨 1470 nm 激光“旋切法”前列腺剜除术(TUEP)在预防术后短期尿失禁中的应用效果及手术技巧。**方法:**将 120 例前列腺增生患者随机分为两组,每组 60 例,分别行 1470 nm 激光“旋切法”TUEP 术与传统 TUEP 术。60 例“旋切法”TUEP 术,另 60 例使用传统 TUEP 术。比较两组患者手术时间、术后尿失禁发生情况及恢复时间、Hb 下降值、术中出血量、术后留置尿管时间、术后住院时间、国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量评分(QOL)和最大尿流率(Q_{max})。**结果:**手术均顺利完成,术后病理为良性前列腺增生。治疗前后 IPSS、Q_{max} 及 QOL 两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在手术时间、术中出血量、Hb 下降值、术后住院时间、术后留置尿管时间上比较差异也无统计学意义($P>0.05$)。但两组术后拔除尿管 24 h 暂时性尿失禁发生率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 14.579, P = 0.000$)。采用“旋切法”TUEP 术后无暂时性尿失禁。传统 TUEP 术后暂时性尿失禁 13 例,通过盆底肌功能训练,8 例在术后 2 周时痊愈,1 例在 1 月时痊愈,2 例在 3 个月痊愈,1 例在 6 个月时痊愈,1 例术后 18 个月仍有压力性尿失禁。2 组均无包膜穿孔、大出血及术后膀胱颈狭窄发生。**结论:**“旋切法”TUEP 术疗效确切,并能有效预防术后短期尿失禁的发生。

【关键词】1470nm 激光;前列腺增生;旋切;剜除

【中图分类号】R 697.3 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.016

“Spin cutting” technique in 1470 nm laser enucleation of the prostate to prevent postoperative urinary incontinence

SHEN Yajun, WANG Yunwu, ZHOU Fayou, GAO Pan, ZHANG Shuxian

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

【Abstract】Objective: To discuss the “spin cutting” technique of transurethral enucleation of the prostate (TUEP) using 1470 nm diode laser in prevention of postoperative urinary incontinence. **Methods:** 120 patients with prostatic hyperplasia were equally randomized into two groups. Patients in one group underwent TUEP with 1470 nm diode laser by “spin cutting”, and those in another group were treated with conventional TUEP. The two groups were compared regarding operative time, postoperative urinary incontinence and recovery time, dropped hemoglobin level, intraoperative blood loss, length of catheter indwelling after operation, postoperative hospital stay, scoring on International Prostate Symptom Scale (IPSS), Quality of Life (QOL) and maximum urinary flow rate (Q_{max}). **Results:** Surgery was successfully completed in both groups, and postoperative pathology revealed that all cases were benign prostatic hyperplasia. The two groups were not significantly different in IPSS, Q_{max} and QOL before and after surgery as well as operative time, intraoperative blood loss, dropped hemoglobin level, postoperative hospital stay and indwelling catheter (all $P>0.05$), yet the difference was significant in the incidence of temporary urinary incontinence within 24 h after removal of the catheter ($\chi^2 = 14.579, P = 0.000$). Temporary urinary incontinence was free in patients treated with “spin cutting” technique, yet occurred in 13 patients by conventional TUEP, who were managed by pelvic floor muscle function training. Two patients recovered at week 2, one by 1 month, 2 by 3 months, one by 6 months following surgery. Urinary incontinence persisted till 18 months in another patient. No capsule perforation, massive hemorrhage or postoperative bladder neck stenosis occurred in either group. **Conclusion:** “Spin cutting” technique may effectively prevent short-term postoperative urinary incontinence in patients undergoing TUEP using 1470 nm diode laser.

【Key words】1470 nm laser; benign prostatic hyperplasia; spin cutting; enucleation

前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是老年男性的常见疾病,手术切除增生腺体、通畅排尿,可以提高 BPH 患者的生活质量。前列腺电切术是公认的前列腺手术“金标准”,但出血、灌

基金项目:安徽省“十三五”医疗卫生重点专科建设项目(培育专科)

收稿日期:2019-04-22

作者简介:沈亚军(1981-),男,副主任医师,(电话)13965169246,(电子信箱)syjlbl@163.com。

注液吸收及术后尿失禁等并发症发生率高,影响了治疗效果,前列腺剜除术(transurethral enucleation of the prostate, TUEP)是在前列腺电切基础上的进一步发展,该技术使增生腺体切除更彻底、出血及灌注液吸收发生率降低,但仍不能避免短期尿失禁的发生^[1]。为了预防术后短期尿失禁的发生,我们采用1470 nm 激光“旋切法”TUEP 治疗前列腺增生,术后排尿通畅,未出现短期尿失禁,效果良好,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择皖南医学院第二附属医院2016年10月~2018年6月收治的BPH病人120

例。入选标准:年龄60~87岁且均伴有不同程度的下尿路梗阻状态,B超检查前列腺体积35~125 mL。尿流率检查峰值尿流率(Q_{max}) <10 mL/s;术前血清PSA <4 ng/mL或PSA ≥ 4 ng/mL的患者,行前列腺磁共振及经直肠前列腺穿刺活检排除前列腺癌;国际前列腺症状评分(IPSS) >7 分,生活质量评分(QOL) >4 分。排除标准:凝血功能异常者;心肺功能异常不能耐受手术者。将120例病人随机分为“旋切法”TUEP组和传统TUEP组各60例,两组术前资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。患者入组前均签署知情同意书,本研究经皖南医学院第二附属医院伦理委员会批准。

表1 两组病人术前资料比较($n=60, \bar{x}\pm s$)

组别	年龄/岁	PV/mL	PSA/(ng/mL)	IPSS/分	QOL/分	$Q_{max}/(mL/s)$
传统TUEP术	73.80 \pm 7.10	72.95 \pm 19.60	3.62 \pm 1.75	23.07 \pm 3.08	4.68 \pm 0.70	7.64 \pm 1.39
“旋切法”TUEP术	73.73 \pm 7.13	76.73 \pm 19.13	3.72 \pm 1.72	23.23 \pm 3.18	4.55 \pm 0.59	7.74 \pm 1.34
<i>t</i>	0.053	1.069	0.316	0.280	1.100	0.401
<i>P</i>	0.957	0.287	0.753	0.780	0.274	0.689

1.2 手术方法 采用腰硬联合麻醉,患者取截石位,所有患者由同一组手术医师完成,设备为武汉奇致1470 nm 半导体激光,使用直出光纤,灌注液为生理盐水,配套使用德国storz电切镜鞘和激光操作手件。

1.2.1 传统TUEP术 用1470 nm 激光分别在中叶与左、右两侧叶交界处切割两条深沟沿至精阜前方,再在精阜前方横行切开两条深沟之间的腺体,并轻轻撬动腺体,找到腺体与包膜之间的界面,显露外科包膜。用镜鞘逆行撬剥剜除中叶,再分别沿外科包膜逆向撬剥两侧叶于12点处汇合,距尿道外括约肌约1.5 cm处切断腺体,推入膀胱,组织刨削器粉碎吸出腺体,检查包膜表面无活动性出血及膀胱内无残余组织,留置三腔尿管接膀胱持续冲洗。

1.2.2 “旋切法”TUEP术 首先用1470 nm 直出光纤分别在前列腺中叶与左、右两侧叶交界处切两条深沟,由膀胱颈至精阜前方,深达包膜(或贴近包膜),在精阜前方横行切开两条深沟之间的腺体,通过撬剥找到包膜界面,沿界面边撬剥边弧形旋切剜除中叶。接着在膀胱颈口顶部1点至11点间汽化前列腺组织达包膜(贴近包膜),止于尿道外括约肌前方1.5 cm处(精阜做参照物),形成一条顶部宽沟。再将窥镜退至外括约肌处,直视下由精阜前方向右至顶部1点宽沟处弧形切开前列腺尿道表面黏膜,沿此标志线向前列腺腺体深面做弧形深沟切开,至接近包膜时用镜鞘轻撬腺体,即可显露腺体与包膜的界面,沿此界面边撬剥边弧形旋切,直至完全切

除左侧叶并推入膀胱。同法向左切除前列腺右侧叶。最后将窥镜退至精阜的后方,直视下将前列腺尖部的少许残留腺体汽化修整。利用组织刨削器破碎组织后吸出,保留三腔尿管接生理盐水持续冲洗。

1.3 观察指标 患者拔除导尿管后出现尿液不自觉流出即视为存在尿失禁。比较手术时间、术后尿失禁发生情况及恢复时间、Hb下降值、术中出血量、术后留置导管时间、术后住院时间。术后1个月门诊随访,行IPSS、QOL评分和 Q_{max} 检查。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后1月两组患者基本情况比较 两组共120例患者手术均成功完成,术后1月进行随访,“旋切法”TUEP术术后患者 Q_{max} 、IPSS评分及QOL评分与传统TUEP手术间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组患者术后IPSS、QOL、 Q_{max} 的比较($n=60, \bar{x}\pm s$)

组别	IPSS/分	QOL/分	$Q_{max}/(mL/s)$
传统TUEP术	7.65 \pm 1.83	2.02 \pm 0.70	17.37 \pm 2.54
“旋切法”TUEP术	7.78 \pm 1.73	2.17 \pm 0.67	16.95 \pm 3.53
<i>t</i>	0.400	1.199	0.748
<i>P</i>	0.690	0.233	0.456

2.2 两组患者手术情况比较 传统 TUEP 手术时间 30 ~ 95 min, 平均 (60.98 ± 9.44) min, “旋切法” TUEP 手术时间 40 ~ 110 min, 平均 (63.45 ± 12.73) min, 时间稍长于传统 TUEP 术, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, 与传统 TUEP 手术相比, 使用

“旋切法” TUEP 手术后的患者在术中出血量、Hb 下降值、术后留置尿管时间、术后住院时间上差异也均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组术中无电切综合征、无膀胱穿孔等并发症, 术中无明显出血, 术后无输血。见表 3。

表 3 两组患者手术情况比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	术后住院时间/d	术后留置尿管时间/d	Hb 下降值/(g/L)
传统 TUEP 术	60.98 ± 9.44	58.37 ± 17.13	5.05 ± 1.03	2.85 ± 0.66	5.38 ± 1.52
“旋切法” TUEP 术	63.45 ± 12.73	56.70 ± 16.21	5.23 ± 1.21	3.10 ± 0.86	5.15 ± 1.30
<i>t</i>	1.207	0.548	0.877	1.786	0.891
<i>P</i>	0.230	0.584	0.382	0.077	0.375

2.3 两组患者术后尿失禁比较 传统 TUEP 术后拔除导尿管 24 h, 出现暂时性尿失禁 13 例 (经盆底肌训练, 8 例在 2 周时痊愈, 1 例在 1 月时痊愈, 2 例在 3 个月内痊愈, 1 例在 6 个月时痊愈, 1 例术后 18 个月仍有压力性尿失禁); “旋切法” TUEP 术后拔除

导尿管 24 h, 未出现暂时性尿失禁, 两组术后拔除导尿管 24 h 暂时性尿失禁发生率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.579, P = 0.000$)。两组均无包膜穿孔、大出血及术后膀胱颈口狭窄。见表 4。

表 4 两组病人术后尿失禁发生率比较

组别	<i>n</i>	拔除导尿管 24 h	拔除导尿管 2 周	拔除导尿管 1 月	拔除导尿管 3 月	拔除导尿管 6 月	拔除导尿管 18 月后
传统 TUEP 术	60	13	2	1	2	1	1
“旋切法” TUEP 术	60	0	0	0	0	0	0

3 讨论

TUEP 由于腺体剝除彻底, 几乎达到开放手术类似的效果, 能有效解除前列腺部尿路梗阻, 而且术中出血少、术后几乎无复发, 目前在前列腺手术中得到广泛开展^[2], 但暂时性尿失禁是 TUEP 术后常见的并发症, 研究发现, 经尿道双极等离子前列腺剝除术后暂时性尿失禁甚至高达 35.56%^[3], 经盆底肌功能锻炼等保守治疗 6 个月内 74.7% 的患者能恢复控尿, Hurlle 等^[4]报道 HoLEP 术后约 8.3% 患者有压力性尿失禁症状出现, 所以, TUEP 术后暂时性尿失禁的高发生率使患者的生活质量和康复信心受到一定的影响。

本次研究中, 采用“旋切法” TUEP 组的患者在手术时间、术后住院时间、术后留置尿管时间上较传统 TUEP 组稍长, 但差异无统计学意义。在术中出血量、Hb 下降值、术后 IPSS、QOL 和 Qmax 等方面差异同样无统计学意义 ($P > 0.05$)。这表明“旋切法” TUEP 是一种安全有效的手术方式。

术后尿失禁一般分为急迫性尿失禁和压力性尿失禁两大类。其中急迫性尿失禁多与不稳定性膀胱和创面水肿导致暂时性膀胱出口梗阻有关, 压力性

尿失禁与尿道固有括约肌损伤造成尿道括约肌机制功能下降有关, 严重损伤时甚至会造成永久性尿失禁^[5]。余闫宏等^[6]从力学的角度分析前列腺剝除术后暂时性尿失禁的原因, 认为剝除术中电切镜鞘对尿道括约肌可能的牵拉压迫, 造成尿道括约肌损伤导致尿失禁。他们使用传统尿道前列腺剝除术 1560 例, 其中术后发生暂时性尿失禁 95 例 (6.09%), 永久性尿失禁 8 例 (0.51%); 采用改良的保护外括约肌的分叶分部位前列腺剝除术 1210 例, 暂时性尿失禁 46 例 (3.80%), 永久性尿失禁 1 例 (0.08%), 尿失禁的发生率低于传统前列腺剝除术 ($P < 0.05$)。张运召等^[7]利用模拟实验比较经尿道前列腺剝除术与经尿道前列腺电切术对尿道括约肌牵拉长度, 实验中发现, 模拟前列腺电切术对尿道括约肌牵拉最长 1.8 cm, 经尿道前列腺剝除术对尿道括约肌牵拉最长 6.2 cm, 认为经尿道前列腺剝除术对尿道括约肌损伤大于经尿道前列腺电切术, 更容易造成术后尿失禁, 所以, 前列腺剝除术后尿道括约肌的损伤是导致暂时性尿失禁的重要原因。为了预防前列腺剝除术后短期尿失禁的发生, 我们对传统前列腺剝除术进行了改良, 由于术中使用激光弧形旋转汽化切割与撬剥相结合的剝除方法, 所以称之为“旋切

法”剝除术,我们使用该方法治疗前列腺增生 60 例,术后排尿通畅,未出现短期尿失禁,效果优于传统 TUEP。这可能与该术式的以下优点有关:①该术式在前列腺尖部腺体内切断腺体,远离外括约肌,不易造成括约肌的损伤,也避免了剝除过程中撬动腺体时腺体对括约肌的牵拉损伤;②在顶部 1 点至 11 点处汽化出一宽沟,镜鞘在撬剝剝除腺体时不需要在 12 点处汇合,大大减少了镜鞘大幅度的摆动对括约肌的牵拉损伤;③利用撬剝加旋切进一步减少了镜鞘在尿道内的摆动。

但该术式也存在一定的缺点,如不能彻底、干净地剝除增生腺体,在前列腺尖部及顶部 1 点至 11 点处可能会残留少许腺体,但不会影响治疗效果。

该术式的技术要点:①将窥镜退至精阜的后方或外括约肌的位置,直视下在精阜的前方向右至 1 点,向左至 11 点做两条弧形标志线,该标志线要位于前列腺尖部的近心端 0.5~1.0 cm,太靠外容易损伤外括约肌,太靠内前列腺组织残留过多,也影响手术操作。所以一定要仔细辨认前列腺腺体与尿道黏膜的移行分界;②该弧形标志沟切的深、浅,要视前列腺的大小而定,腺体大就切深一点,再轻轻撬动腺体,如不易撬动就再切深一点再撬,总之如深度贴近包膜轻轻撬动腺体就很容易找到包膜界面。如腺体小,弧形标志沟不要切得过深就要开始撬动腺体寻找包膜界面,否则容易损伤包膜;③该操作需用带有强大汽化切割功能的直出激光光纤容易操作,钬激光、等离子等设备可能较困难。

使用 1470 nm 激光“旋切法”TUEP 治疗前列腺增生,不仅术中解剖标记明确,切割面远离外括约肌,而且有效地降低了术中的撬剝牵拉力量和镜鞘

摆动牵拉幅度,对尿道括约肌起到很好的保护作用。

综上所述,“旋切法”TUEP 术治疗前列腺增生疗效确切,安全性良好,几乎无短期尿失禁发生,值得推广,将来有望成为一种备选术式。但本临床观察病例相对较少,随访时间较短,尚需进一步临床验证。

【参考文献】

- [1] 王永忠,刘建平,梁胜军,等. 老年人群前列腺体积与其剝除术后尿失禁发生的探讨[J]. 广州医科大学学报,2016,44(2):76-78.
- [2] 刘春晓,徐啊白,邹勇. 经尿道前列腺解剖性剝除术[J]. 现代泌尿外科杂志,2014,19(8):495-498.
- [3] 刘俊峰,刘春晓,谭朝晖,等. 经尿道双极等离子前列腺剝除术与电切术后尿失禁发生率的随机对照研究[J]. 中华男科学杂志,2014,20(2):165-168.
- [4] HURLE R, VAVASSORI I, PICCINELLI A, et al. Holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation in 155 patients with benign prostatic hyperplasia [J]. Urology, 2002,60(3):449-453.
- [5] 杨立,冯波,申吉泓,等. 前列腺电切术腔内剝除法致急性尿失禁的影响[J]. 中国内镜杂志,2010,16(10):1054-1056.
- [6] 余同宏,姜安超,齐书武,等. 前列腺剝除术导致尿失禁的力学因素浅析(附 2270 例报道)[J]. 中国男科学杂志,2016,30(1):34-37.
- [7] 张运召,王军,马圣君,等. 模型实验提示经尿道前列腺剝除术更容易造成术后尿失禁[J]. 中国继续医学教育,2015,7(14):121-122.
- [8] 邓硕,吴荣海,朱瑞龙,等. PKERP 保留前列腺尖尿道黏膜对于保留尿控功能的分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2016,8(6):350-354.
- [9] 王振龙,种铁,李和程,等. TUEB 剝除电极下经尿道等离子前列腺剝除术的安全性及有效性研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(7):607-610.

前牙美学修复中不同临时修复体作用效果的评价与比较

陶庭亮¹,徐孟丹¹,许晓波¹,张旭¹,邓超²,鲍利红¹

(1.安徽医科大学合肥口腔临床学院 合肥市口腔医院 修复科,安徽 合肥 230001;2.皖南医学院 口腔医学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:评价间接-直接法制作的临时冠在前牙美学修复中的临床效果。**方法:**选择2018年5月~2019年5月到合肥市口腔医院就诊的前牙美学修复患者共48例,根据就诊时间分为实验组和对照组,实验组采用间接-直接法制作临时修复体;对照组采用直接法流体树脂材料制作临时修复体,并详细记录。比较两组患者边缘适合性、复诊时临时修复体情况、牙龈状态的差异。**结果:**实验组在边缘适合性、复诊时临时修复体情况及牙龈状态方面均优于对照组($P<0.05$)。**结论:**采用间接-直接法制作的临时冠优于直接法,同时减轻了患者的不适,值得临床推广应用。

【关键词】临时冠;直接法;间接法;前牙美学;口腔修复

【中图分类号】R 783.3 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.017

Evaluation and comparison of the effects of different temporary restorations in anterior aesthetic restoration

TAO Tingliang, XU Mengdan, XU Xiaobo, ZHANG Xu, DENG Chao, BAO Lihong

Department of Prosthodontics, Hefei Stomatology Hospital, Hefei 230001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical effect of temporary crowns made by indirect-direct method in aesthetic restoration of anterior teeth. **Methods:** Forty-eight undergoing aesthetic prosthesis of anterior teeth were included in our hospital from May of 2018 to 2019, and divided into experimental group and control group according to the sequential visit. Teeth of patients in the experimental group were repaired using temporary crowns made by indirect-direct method, and those of patients in control group were managed by direct use of resin material. The two groups were compared regarding the edge suitability, the state of temporary prosthesis during follow-up visit and the gingival status. **Results:** The better results were seen in experimental group concerning the edge suitability, the state of temporary prosthesis during follow-up visit as well as the gingival status ($P<0.05$). **Conclusion:** The indirect-direct method is better than the direct method in preparation of the temporary crowns, which is worthy of wider clinical application.

【Key words】temporary crown; direct method; indirect method; anterior tooth aesthetics; oral repair

临时冠的制作有很多种方法,包括直接在预备后的牙体上制作的直接法和在模型上制作的间接法^[1-2]以及间接-直接法。其中直接法因为操作简单、快速,在临床上应用最为普遍,但是大量研究发现,直接法制作的临时冠在边缘精确度等方面不如间接法^[3],而间接法由于耗费椅旁时间较多限制了它在临床中的使用,间接-直接法在直接法的基础上采用口外制备模型,大大提高了操作的精准程度,但是其临床应用仍有待验证^[4]。本研究采用间接-直

接法制作临时冠,通过比较两种临时冠制作方法的边缘适合性、复诊时临时修复体情况、牙龈状态的差异,比较两种方法制作临时修复体在前牙美学修复中的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月~2019年5月至合肥市口腔医院修复科接受前牙修复治疗的48例患者,其中男26例,女22例,年龄20~65岁。所有

基金项目:合肥市科技局“借转补”项目(J2018Y02)

收稿日期:2019-09-25

作者简介:陶庭亮(1986-),男,主治医师,(电话)15256987109,(电子信箱)287621297@qq.com;

鲍利红,女,副主任医师,(电子信箱)baolihong726@163.com,通信作者。

患者均为单冠且初次修复。按照就诊先后顺序将患者分为实验组 24 例,对照组 24 例,实验组患者就诊时间 2018 年 5 ~ 11 月,其中男 13 例,女 11 例,年龄 20 ~ 65 岁,平均(34.63±13.24)岁;对照组就诊时间 2018 年 12 月 ~ 2019 年 5 月,其中男 13 例,女 11 例,年龄 26 ~ 54 岁,平均(36.33±10.53)岁;两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。以上研究经合肥市口腔医院伦理委员会批准,患者知情同意。

1.2 排除标准 ①患者曾接受过义齿修复或者种植矫治;②曾经患有精神疾病的患者。

1.3 材料与设备 对照组材料 3M ESPE Protemp™ 临时冠桥修复材料购自美国 3M 公司;实验组的临时冠材料;显影牙托粉购自美国朗齿科公司。

1.4 方法

1.4.1 直接法制作 直接法制作步骤简易流程如下:①首先用蜡片恢复牙体缺损处的牙体外形;②用藻酸盐印模材料制取印模;③口内牙体制备;④调配树脂类临时冠桥材料;⑤将材料放置在印模内;⑥直接放回口腔内就位;⑦待临时冠桥材料在口内固化后取出;⑧打磨成形并抛光。

1.4.2 间接-直接法制作 间接-直接法制作步骤简易流程如下:①制取印模并灌制石膏模型;②石膏模型上牙体预备;③在石膏模型上制作临时性修复体的雏形;④口内牙体预备;⑤内衬法口内调整临时性修复体;⑥打磨抛光。

1.5 评价指标 记录两组患者临时冠边缘适合性、复诊时临时修复体情况、牙龈状态的差异。其中边

缘适合性分为良好、较好、较差三个级别,良好:没有牙龈退缩或水肿,边缘封闭好;较好:临时冠边缘封闭一般,牙龈有一定程度水肿;较差:临时冠边缘封闭不全,牙龈萎缩或充血水肿。复诊时临时修复体情况分良好、较好、较差三个级别;牙龈状态也分为良好、较好、较差三个级别^[5]。

1.6 统计分析 采用 SPSS 18.0 统计软件分析相关数据。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,分类资料采用例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者边缘适合性比较 与对照组相比,实验组患者在边缘适合性上有明显优势($P<0.05$),见表 1。实验组临时冠制作如图 1 所示,边缘封闭良好。

表 1 两组患者的边缘适合性情况表[$n(\%)$]

组别	边缘结合性			Z	P
	良好	较好	较差		
实验组	20(83.3)	4(16.7)	0(0.0)	2.377	0.017
对照组	13(54.2)	6(25.0)	5(20.8)		

2.2 两组患者复诊时修复体情况及牙龈状态比较 实验组患者复诊时修复体情况与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$);实验组患者复诊时牙龈状态效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。实验组复诊时情况如图 2 所示,牙龈状态良好。

表 2 两组患者复诊时修复体情况及牙龈状态比较[$n(\%)$]

组别	复诊时修复体情况			牙龈情况		
	良好	较好	较差	良好	较好	较差
实验组	21(87.5)	3(12.5)	0(0.0)	21(87.5)	3(12.5)	0(0.0)
对照组	16(66.7)	7(29.2)	1(4.17)	15(62.5)	8(33.3)	1(4.17)
Z		1.737			2.014	
P		0.082			0.044	



A:临时冠内衬图;B:临时冠制作完成图。
图 1 实验组口内重衬制作的临时冠



A:复诊时临时冠;B:复诊时牙龈状况。
图 2 实验组患者复诊时临时冠及牙龈状况

3 讨论

临时冠是固定修复中重要的一个环节,作用很多^[6]。制作临时冠可以模拟修复后的效果,让患者

有一个较为初步直观的感受,为后期患者正式修复提供很好的铺垫作用^[7-8],有学者通过动物实验表明戴用临时冠对牙髓组织有保护作用^[9]。通过患者上颌前牙即刻种植后或者正畸矫正后的临时冠牙

龈塑形,取得了理想的美学效果^[10]。对于咬合不齐的患者,临时冠的制作也有助于医师更快找到患者的咬合关系。不同的临时冠制作的方法对患者取得满意的修复效果有很大影响^[11],且临时冠对牙周组织病理学变化也有一定程度的影响^[12]。研究认为临时冠桥材料修复强度受到多种因素的影响,如化学性质、混合时间、表面特性等^[13],不同的临时冠材料会对修复体的使用及美学功能产生较大的影响^[14-17],如二甲基丙烯酸酯均表现出线性弹性断裂机理,而单甲基丙烯酸酯则表现出弹塑性断裂机理^[18]。

除了制作材料的不同,临时冠的制作流程也影响到修复效果。直接制作法牙体预备后在口内直接制作,操作方法简单,患者就诊时间相对较短,但也同样是因为口内直接制作,导致单体材料对周围的牙龈组织刺激更为明显,制作后边缘适合性欠佳^[11,19]。间接法由于取模后在口外完成,边缘适合性较好,牙龈、牙髓组织刺激等相对较少,但是过程相对复杂且患者就诊时间长^[20]。因此有必要寻找更合适的方法制作临时冠。

根据本研究结果显示,间接-直接法比直接法更适合于临床应用,保留了间接法完美的边缘适合性,修复体在口内的结合状况及牙龈状态也较为理想,患者依从性更好,也得到了患者的认可,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] KALIA AJ. Mini screw orthodontic implant as temporary crown restoration to replace unilateral missing lateral incisor post-orthodontic treatment [J]. *J Oral Implantol*, 2015, 41(3): 306-309.
- [2] 吴敏节, 张相皞, 邹立东, 等. 临时冠成型术后1年牙龈稳定性的临床观察[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(6): 954-957.
- [3] 聂二民, 姜瑞, 张春元, 等. CAD/CAM 标准离体牙模型测试四种不同临时冠粘结剂的粘结强度[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(5): 770-774.
- [4] 张芄. 自凝塑料直接法与间接法制作临时冠桥的比较[J]. *口腔医学研究*, 2008, 24(6): 707-711.
- [5] 冯远华, 罗翠芬, 彭国光, 等. 美学区种植义齿临时冠修复的美学效果评价[J]. *中国口腔种植学杂志*, 2017, 22(1): 29-32.

- [6] BLASI A, ALNASSAR T, CHICHE G. Injectable technique for direct provisional restoration [J]. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 2018, 30(2): 85-88.
- [7] ABDULMOHSEN B, PARKER S, BRADEN M, *et al.* A study to investigate and compare the physicomaterial properties of experimental and commercial temporary crown and bridge materials [J]. *Dent Mater*, 2016, 32(2): 200-210.
- [8] CALVO-GUIRADO JL, ROMANOS GE, DELGADO-RUIZ RA. Infected tooth extraction, bone grafting, immediate implant placement and immediate temporary crown insertion in a patient with severe type-B hemophilia [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(3): 439-446.
- [9] 杨杨, 季娟娟, 王祥云, 等. 临时冠对牙髓组织作用的动物实验研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2009, 25(12): 723-725.
- [10] JEONG DM, CHOI B, CHOO H, *et al.* Novel application of the 2-piece orthodontic C-implant for temporary crown restoration after orthodontic treatment [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2011, 140(4): 569-579.
- [11] 牛薇. 两种不同临时冠材料的临床应用比较[J]. *临床口腔医学杂志*, 2012, 28(4): 221-223.
- [12] 杨杨, 季娟娟, 黄大海, 等. 临时冠对龈沟液量及其成分的影响[J]. *临床口腔医学杂志*, 2013, 29(4): 199-201.
- [13] BALKENHOL M, MEYER M, MICHEL K, *et al.* Effect of surface condition and storage time on the reparability of temporary crown and fixed partial denture materials [J]. *J Dent*, 2008, 36(11): 861-872.
- [14] SEELBACH P, FINGER WJ, FERGER P, *et al.* Temperature rise on dentin caused by temporary crown and fixed partial denture materials: influencing factors [J]. *J Dent*, 2010, 38(12): 964-973.
- [15] HA SR, YANG JH, LEE JB, *et al.* Comparison of polymer-based temporary crown and fixed partial denture materials by diametral tensile strength [J]. *J Adv Prosthodont*, 2010, 2(1): 14-17.
- [16] GOYMEN M, TOPCUOGLU T, TOPCUOGLU S, *et al.* Effect of different temporary crown materials and surface roughening methods on the shear bond strengths of orthodontic brackets [J]. *Photomed Laser Surg*, 2015, 33(2): 55-60.
- [17] 符志锋, 李彦. 树脂类临时冠桥材料的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2008(S1): 292-295.
- [18] BALKENHOL M, KOHLER H, ORBACH K, *et al.* Fracture toughness of cross-linked and non-cross-linked temporary crown and fixed partial denture materials [J]. *Dent Mater*, 2009, 25(7): 917-928.
- [19] 王林虎, 张昀, 郭家平, 等. 上颌前牙种植即刻修复临时冠牙龈塑形效果观察[J]. *临床口腔医学杂志*, 2018, 34(9): 554-557.
- [20] BENNANI V. Fabrication of an indirect-direct provisional fixed partial denture [J]. *J Prosthet Dent*, 2000, 84(3): 364-365.

超声引导腰方肌阻滞与腹横肌平面阻滞对剖宫产术后镇痛效果的影响

张庆兵, 吴玥, 牛居辉

(芜湖市第一人民医院 麻醉科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:比较超声引导下腰方肌阻滞(QLB)与腹横肌平面阻滞(TAPB)对剖宫产术后镇痛效果的影响。**方法:**选择腰硬联合麻醉下剖宫产患者120例,随机分为QLB组(Q组)和TAPB组(T组)两组。术毕均行静脉自控镇痛;Q组在超声引导下行双侧腰方肌阻滞,T组超声引导下行双侧腹横肌平面阻滞,观察两组患者术后4、8、12、24、48 h静息、运动VAS评分及Ramsay镇静评分;记录术后静滴缩宫素1次/日,共2次及每小时一次按摩宫底,至少4次时的VAS评分,记录术后首次按压镇痛泵时间,48 h内按压次数和镇痛泵用量;记录镇痛不良反应;随访患者满意度。**结果:**QLB组术后4、8、12、24、48 h静息及术后4 h运动VAS评分,与TAPB组没有区别,差异无统计学意义($P>0.05$);QLB组术后8、12、24、48 h运动VAS评分及2次静滴缩宫素和4次按压宫底时VAS评分低于TAPB组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后4、8、12、24、48 h Ramsay镇静评分与TAPB组没有区别,差异无统计学意义($P>0.05$);QLB组术后24、48 h镇痛泵使用量、使用自控镇痛的人数少于TAPB组,术后首次使用自控镇痛的时间比TAPB组长,患者满意度较TAPB高,差异有统计学意义($P<0.05$);QLB组术后镇痛不良反应与TAPB组没有区别,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**与TAPB相比,QLB对剖宫产术后可以提供更好的镇痛效果,并可以减少静脉镇痛泵的用量,提高患者舒适度及满意度。

【关键词】腰方肌阻滞;腹横肌平面阻滞;剖宫产;术后镇痛

【中图分类号】R 614;R 719.8 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.018

Comparing the effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block and transverse abdominis plane block on analgesia following cesarean section

ZHANG Qingbing, WU Yue, NIU Juhui

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

【Abstract】Objective: To compare analgesic effect of ultrasound-guided quadratus lumborum block (QLB) and transverse abdominis plane block (TAPB) in women after cesarean section. **Methods:** 120 women undergoing full-term cesarean section delivery by combined spinal and epidural anesthesia were randomized into QLB group (Q group) and TAPB group (T group). After operation, patient-controlled intravenous analgesia was applied to all women. Ultrasound-guided QLB was performed in women in Q group, and ultrasound-guided bilateral TAPB in those in T group. The two groups were observed on the scoring of resting and athletic VAS as well as Ramsay sedation at postoperative 4, 8, 12, 24 and 48 h. VAS scores were recorded at 1 time/day following intravenous drip of oxytocin (a total of 2 times), and minimal 4 times of massaging the fundus of uterus for 1 h. Other parameters, including the initial use of analgesia pump, massage frequencies within 48 h, pumped dose, adverse analgesic reactions and patient satisfaction by follow-up, were maintained. **Results:** The difference was insignificant in resting VAS and Ramsay at postoperative 4, 8, 12, 24 and 48 h as well as athletic VAS at postoperative 4 h between groups (both $P>0.05$), yet women in QLB group had lower scoring on athletic VAS at postoperative 8, 12, 24 and 48 h and VAS during 2 intravenous drops of oxytocin and 4 times of pressing the uterine floor as well as reduced dosage of analgesia and frequencies of the pump use at postoperative 24 and 48 h than those in the TAPB group (both $P<0.05$). QLB group had longer initial use of the analgesia pump and higher satisfaction rate than TAPB group ($P<0.05$), and the difference was insignificant between groups in adverse effects from analgesia ($P>0.05$). **Conclusion:** QLB can lead to better analgesic effect, reduce the analgesia dose, yet improve the comfort and satisfaction than TAPB in women following cesarean section.

【Key words】 quadratus lumborum block; transverse abdominal plane block; cesarean section; postoperative analgesia

基金项目:芜湖市科技局科技惠民计划(2016hm15)

收稿日期:2019-08-01

作者简介:张庆兵(1980-),男,主治医师,(电话)13365730900,(电子信箱)bingbingzqb@163.com;

牛居辉,男,主任医师,(电子信箱)249519600@qq.com,通信作者。

术后疼痛是影响剖宫产患者恢复的重要原因之一,疼痛刺激主要来自切口痛及子宫缩复痛,这些疼痛刺激给产妇快速康复带来很多不良影响,如早期活动、泌乳及进食、排气等。近年来,可视化技术使得静脉 PCA 联合区域阻滞麻醉能安全用于剖宫产术后镇痛中,腹横肌平面阻滞可以提供良好的辅助镇痛^[1],应用较为广泛;近年来腰方肌阻滞也开始用于剖宫产术后镇痛,可以增强剖宫产术后镇痛效果^[2]。本文主要观察比较腰方肌阻滞和腹横肌平面阻滞两种不同的区域阻滞对剖宫产术后镇痛的影响,为临床剖宫产术后镇痛方式选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择择期及急诊剖宫产术产妇 120 例,年龄 20 ~ 39 岁,体质量 50 ~ 80 kg, ASA 分级 I 或 II 级,无区域阻滞及椎管内麻醉禁忌症。无药物滥用及相关药物过敏史。用随机数字表法,随机分为 2 组:超声引导下腰方肌阻滞(QLB)组(Q 组)、腹横肌平面阻滞(TAPB)组(T 组),每组 60 例。本研究已获本院伦理委员会批准,并与产妇及其家属签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 入室常规监测血压、心电监护和 SpO₂,快速补充平衡液 300 ~ 500 mL。于 L_{3,4}硬膜外穿刺,穿刺成功后行蛛网膜下腔穿刺,注射重比重 0.5% 布比卡因(0.75% 布比卡因 2 mL+10% 葡萄糖注射液 1 mL) 8 ~ 12 mg(根据身高体质量适当调整);平卧,调整麻醉平面范围在 T₈ ~ T₆,常规吸氧。术中 SP<90 mmHg 或下降超过基础血压 30% 时,静脉注射去麻黄碱 5 ~ 10 mg,并快速输液。两组给予自控静脉镇痛,舒芬太尼 100 μg+氟比洛芬酯 200 mg+阿扎司琼 8 mg 用生理盐水稀释至 100 mL,负荷量 2 mL,输注速率 2 mL/h,自控剂量 0.5 mL,时间锁定 15 min。手术结束后分别实施腰方肌阻滞和腹横肌平面阻滞。术后患者 48 h 常规静滴缩宫素 20 U/(L·d);术后每小时一次宫底按摩,至少 4 次,以促进恶露排除,子宫恢复。

Q 组采用 QLB₂阻滞技术^[3];产妇侧卧位,常规

消毒,铺单,用超声仪(迈瑞)凸阵低频探头 2 ~ 5 MHz,置于腋中线髂嵴与肋弓之间,显示调整探头清晰显示腹壁肌肉与 L₄横突,可见腰方肌、腰大肌及竖脊肌结构。采用平面内进针,针尖到达腰方肌与腰大肌间隙,注射盐水 3 ~ 5 mL,通过水分离技术确认针尖位置,回抽无血,注射 0.25% 盐酸罗哌卡因(国药准字 H20052666,成都天台山制药有限公司) 30 mL;同样的方法完成对侧。

T 组实施双侧 TAPB:产妇平卧,常规消毒铺单,使用超声仪(迈瑞)高频线阵探头,频率 8 ~ 13 MHz,置于肋缘与髂嵴之间,清晰显示腹壁各层肌肉组织,在探头内采用短轴平面内法进针,穿刺至腹内斜肌、腹横肌两者后,回抽无血后,每侧注入 20 mL 的 0.25% 罗哌卡因(国药准字 H20052666,成都天台山制药有限公司)。两组操作均具有熟练超声技术的高年资麻醉医师实施。

1.3 观察指标 记录术后 4、8、12、24、48 h 的静息、运动 VAS 评分及 Ramsay 评分^[4](1 分:焦虑、烦躁;2 分:安静、合作;3 分:入睡,对指令反应敏捷;4 分:嗜睡,对刺激敏感;5 分:对刺激反应迟钝;6 分:不能唤醒);术后 2 d 常规静滴缩宫素每天 1 次,产科医师术后每小时 1 次进行宫底按摩至少 4 次,由产科医师协助记录 2 次静滴缩宫素及 4 次按压宫底时的 VAS 评分;记录镇痛泵用量、术后首次按压镇痛泵时间及按压次数;记录患者镇痛不良反应(恶心、呕吐和低血压);随访患者满意度(非常不满意:0 ~ 2,不满意:3 ~ 4,一般:5 ~ 6,满意:7 ~ 8,非常满意:9 ~ 10)。

1.4 统计分析 采用 SPSS 18.0 软件进行分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$),两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用重复测量的方差分析(SNK 法);计数资料采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 结果显示,两组一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	体质量指数/(kg/m ²)	手术时间/min	疤痕子宫比例
Q 组	60	30.5±5.2	159.8±4.3	72.0±9.2	26.3±3.4	45.4±10.4	22/60
T 组	60	29.6±4.3	160.5±4.4	71.8±9.6	26.4±3.6	48.4±11.2	25/60
<i>t</i> / χ^2		1.033	0.967	0.167	0.156	1.746	0.315
<i>P</i>		0.304	0.335	0.867	0.876	0.076	0.575

2.2 两组术后不同时间点静息 VAS 评分、运动

VAS 评分和 Ramsay 镇静评分的比较 Q 组和 T 组

均分别显示,术后 8 h 和 12 h 静息 VAS 评分均高于术后 4、24 和 48 h($P<0.05$),术后 4 h 和 24 h 静息 VAS 评分均高于术后 48 h($P<0.05$),其他时间点间静息 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);两组产妇产后在 4、8、12、24、48 h 静息时 VAS 评分上差异均无统计学意义($P>0.05$)。

Q 组中,术后 8、12 和 24 h 运动 VAS 评分均高于术后 48 h($P<0.05$),其他时间点间运动 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);T 组中,术后 8 h、12 h 和 24 h 运动 VAS 评分均高于术后 4 h 和术后

48 h($P<0.05$),其他时间点间运动 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。T 组在术后 8、12、24 和 48 h 运动 VAS 评分均高于 Q 组($P<0.05$),两组在术后 4 h 运动 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。

Q 组和 T 组均分显示,术后 24 h Ramsay 镇静评分高于术后 4、8、12 和 48 h($P<0.05$),其他时间点间 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义($P>0.05$);两组产妇在术后 4、8、12、24、48 h Ramsay 镇静评分上差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组术后不同时间点各指标的评分比较($n=60, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
静息 VAS	Q 组	1.4±0.6 ^a	2.0±0.7 ^b	1.9±0.8 ^b	1.6±0.8 ^a	1.1±0.7 ^c
	T 组	1.5±0.5 ^a	1.8±0.7 ^b	2.0±0.8 ^b	1.5±0.7 ^a	1.2±0.8 ^c
$F_{\text{组别}}=0.013, P_{\text{组别}}=0.910; F_{\text{时间}}=40.661, P_{\text{时间}}=0.000; F_{\text{组别} \times \text{时间}}=1.282, P_{\text{组别} \times \text{时间}}=0.279$						
运动 VAS	Q 组	2.3±0.8 ^{ab}	2.5±0.9 ^b	2.5±0.9 ^b	2.7±1.0 ^b	2.0±0.6 ^a
	T 组	2.6±0.8 ^a	3.1±0.9 ^b	3.1±1.0 ^b	3.1±0.7 ^b	2.4±0.8 ^a
$F_{\text{组别}}=11.337, P_{\text{组别}}=0.001; F_{\text{时间}}=43.540, P_{\text{时间}}=0.000; F_{\text{组别} \times \text{时间}}=2.139, P_{\text{组别} \times \text{时间}}=0.093$						
Ramsay 镇静	Q 组	2.6±0.7 ^a	2.6±0.6 ^a	2.5±0.6 ^a	3.0±0.5 ^b	2.7±0.5 ^a
	T 组	2.8±0.5 ^a	2.7±0.6 ^a	2.7±0.5 ^a	3.1±0.6 ^b	2.6±0.5 ^a
$F_{\text{组别}}=1.192, P_{\text{组别}}=0.277; F_{\text{时间}}=15.955, P_{\text{时间}}=0.000; F_{\text{组别} \times \text{时间}}=1.648, P_{\text{组别} \times \text{时间}}=0.164$						

注:同一组不同时间点间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

2.3 两组 2 次静滴缩宫素时 VAS 评分比较 Q 组术后 2 次静滴缩宫素时 VAS 评分(2.8±0.9) 低于 T 组(3.5±0.9) ($t=4.781, P<0.05$)。

2.4 两组宫底按摩时 VAS 评分比较 结果显示,T 组在宫底按压各时间点 VAS 评分均高于 Q 组($P<0.05$),其他各组间 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组宫底按摩时 VAS 评分比较($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	宫底按压 1st	宫底按压 2nd	宫底按压 3rd	宫底按压 4th
Q 组	3.8±1.0	3.8±0.9	3.9±0.9	3.9±0.9
T 组	4.6±1.1*	4.6±1.1*	4.6±1.0*	4.5±1.1*
$F_{\text{组别}}=16.387, P_{\text{组别}}=0.000; F_{\text{时间}}=0.366, P_{\text{时间}}=0.746;$ $F_{\text{组别} \times \text{时间}}=0.868, P_{\text{组别} \times \text{时间}}=0.444$				

注:与 Q 组比较, * $P<0.05$ 。

2.5 两组术后镇痛泵使用情况比较 Q 组术后 24 h 镇痛泵使用药量(48.3±0.5) mL 少于 T 组(48.8±1.0) mL, $t=3.464, P<0.05$, 差异有统计学意义; Q 组术后 48 h 镇痛泵使用药量(96.4±0.8) mL 少于 T 组(97.5±0.9) mL, $t=7.076, P<0.05$, 差异有统计学意义; Q 组术后使用首次压泵时间(15.1±2.3) h 长于 T 组(10.3±0.1) h, $t=16.150, P<0.05$, 差异有统

计学意义; Q 组 PCA 按压至少一次人数比例(18/60) 低于 T 组(35/60), $\chi^2=9.766, P<0.05$, 差异有统计学意义。

2.6 两组镇痛满意度及不良反应发生率比较 Q 组患者满意度评分(8.4±1.2) 高于 T 组(7.6±1.4), $t=3.361, P<0.05$, 差异有统计学意义; 两组恶心、呕吐、头晕及皮肤瘙痒的发生率分别为 31.67% (19/60)、41.67% (25/60), $\chi^2=1.292, P>0.05$, 差异无统计学意义。

3 讨论

剖宫产术后疼痛是影响产妇术后恢复及哺乳的重要因素,良好的镇痛能够减轻疼痛反应,促进术后快速康复及术后哺乳^[5]。临床传统镇痛方法主要是硬膜外镇痛及静脉镇痛,硬膜外镇痛效果较好,但是需要留置硬膜外导管,术后管理困难,产妇活动易导致导管脱出,还有运动阻滞,尿潴留等不良反应;静脉镇痛使用管理方便,但阿片类镇痛药物易发生呼吸抑制,镇静过度,恶心,呕吐等不良反应^[6]。多模式镇痛越来越多地用于临床,以提高镇痛效果,减轻不良反应。超声的应用使得精确区域阻滞在临床得到广泛应用,腹横肌平面阻滞因操作简单,在辅助剖宫产术后镇痛亦得到广泛应用。近几年,腰方肌

阻滞也开始用于剖宫产术后镇痛。

产妇术后疼痛的原因是多方面的,最主要的是切口的疼痛和子宫恢复时导致的宫缩痛,而宫缩痛在术后更为明显;而且临床发现,疤痕子宫术后宫缩痛比首次剖宫产更为明显。本研究结果表明,与TAPB相比较,QLB在产妇术后运动时及静滴缩宫素和宫底按压时疼痛评分较低,QLB组静脉镇痛泵使用量更少,患者满意度更高。两组静息时的疼痛评分及术后镇静程度无明显差异,术后并发症也无明显差异。这提示QLB对于运动及术后宫缩痛的镇痛效果要优于TAPB,减少了静脉镇痛泵用药量。两组术后镇静评分及不良反应无明显差别,证明两组在术后镇痛安全性上差异无统计学意义。

TAPB是在腹横肌与腹内斜肌之间的间隙注射局麻药,阻滞支配腹部的肌肉和皮肤的脊神经分支,主要是T₁₀~L₁脊髓神经,增强了腹壁切口的镇痛效果;但对内脏神经镇痛效果不明显^[7]。QLB是后腹壁肌(腰方肌和竖脊肌)的筋膜间隙,最早由Blanco在2007年成功实施^[8],用于腹壁成型手术。QLB的机制目前并不完全清楚,但认为胸腰筋膜在其中起主作用。胸腰椎筋膜由三层构成:前、中、后腰椎筋膜,前筋膜是横筋膜的延伸,位于腰方肌前面;中层位于竖脊肌和腰方肌之间;后层有背阔肌腱膜和深层椎板。QLB是将局麻药注射腰方肌筋膜与胸腰中筋膜之间,胸腰筋膜上有丰富的交感神经网络,其上面分布的Ruffini小体能够降低交感活性^[9];同时药物可以向椎旁间隙扩散,经椎旁间隙扩散到交感神经干周围^[10],阻断内脏神经痛。但也有研究表明,QLB药物扩散到椎旁间隙的药量很少,椎旁阻滞并不是主要作用;Blanco等研究,QLB的主要机制还是局麻药作用于胸腰筋膜^[11]。本研究表明QLB与TAPB在辅助静脉镇痛时,在患者安静时都可以提供良好的镇痛效果;但在运动时,尤其是静滴缩宫素及按压宫底时可产生明显的宫缩痛,QLB在交感神经传导的疼痛在镇痛效果要优于TAPB。

综上所述,对于剖宫产术后镇痛,QLB比TAPB

可以提供更好的镇痛效果,减少静脉镇痛药的用量,提高患者舒适度及满意度,而且安全、可靠,更适合剖宫产术后多模式镇痛。

【参考文献】

- [1] 王琳,徐铭军,魏江. 超声引导腹横肌平面阻滞对剖宫产术后镇痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2016,32(7):661-664.
- [2] 单涛,孟庆胜,石莉,等. 超声引导腰方肌阻滞对剖宫产术后镇痛效果的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(4):435-438.
- [3] BLANCO R, ANSARI T, GIRGIS E, *et al.* Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: a randomized controlled trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(11):812-818.
- [4] 曾德亮,章放香,余相地,等. 不同浓度右美托咪定混合罗哌卡因连续腰丛神经阻滞用于老年产妇髋关节置换术后镇痛效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志,2017,37(1):84-87.
- [5] FUCHS F, BENHAMOU D. Post-partum management after cesarean delivery Guidelines for clinical practice [J]. *Gynecol Obstet Bio Reprod (Paris)*, 2015, 44(10):1111-1117.
- [6] ANDZIAK M, BETA J, BARWIJUK M, *et al.* Efficacy and tolerability of intravenous morphine patient-controlled analgesia (PCA) in women undergoing cesarean delivery [J]. *Ginekol Pol*, 2015, 86(6):453-456.
- [7] ABDALLAH FW, LAFFEY JG, YLALPEM SH, *et al.* Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(5):721-735.
- [8] BLANCO R. TAP block under ultrasound guidance: the description of a "non pops" Technique [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2007, 32:130.
- [9] TESARZ J, HOHEISL U, WIEDENHÖFER B, *et al.* Sensory innervation of the thoracolumbar fascia in rats and humans [J]. *Neuroscience*, 2011, 194:302-308.
- [10] DAM M, MORIGGL B, HANSEN CK, *et al.* The pathway of injectate spread with the transmuscular quadratus lumborum block: a cadaver study [J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1):303-312.
- [11] BLANCO R, ANSARI T, RIAD W, *et al.* Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2016, 41(6):757-762.

海员培训学员心理健康状况与应对方式、心理资本的关系

韩立欣,王莹,杭荣华

(皖南医学院 心理学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:了解海员培训学员的心理健康水平、应对方式和心理资本,及心理健康与应对方式、心理资本的关系。**方法:**使用一般情况调查表、90项症状清单(SCL-90)、简易应对方式量表、心理资本量表,取得海员培训学员的目前心理健康状况、应对方式和心理资本资料。运用SPSS 18.0软件进行统计分析。**结果:**①海员培训学员 SCL-90 总分的阳性检出率为 9.31%。学员的心理状况在年龄、性别、学历上差异无统计学意义($P>0.05$);而偏执因子在婚姻状态方面差异有统计学意义($F=4.815, P<0.01$),离异或丧偶学员较已婚学员在偏执因子上得分高,已婚学员较未婚学员在偏执因子上得分高。②未婚学员倾向于选择积极应对方式,已婚和离异或丧偶学员倾向于选择消极应对方式。③海员培训学员的消极应对方式与 SCL-90 总分和躯体化因子存在正相关;积极应对方式、心理资本与 SCL-90 总分呈负相关。消极应对方式对 SCL-90 总分有正向预测作用;积极应对方式和心理资本对 SCL-90 总分有负向预测作用。**结论:**海员培训学员的婚姻状态、心理资本、应对方式是影响其心理健康的重要因素,可采取相应措施进行干预。

【关键词】海员培训学员;心理健康;应对方式;心理资本

【中图分类号】B 844.3 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.019

Mental health status, coping style and psychological capital in seafarer trainees

HAN Lixin, WANG Ying, HANG Ronghua

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

【Abstract】Objective: To investigate the mental health levels, coping style and psychological capital in maritime trainees, and understand the relationship among the three factors. **Methods:** Data on mental health status, coping style and psychological capital were obtained from seafarers undergoing training by using general questionnaire, Symptom Check-list-90 (SCL-90), simple coping style scale and psychological capital scale, and statistically analyzed with software SPSS (Ver. 18.0). **Results:** ① The detection rate of psychological problems was 9.31% in the maritime trainees, yet there was no significant difference in age, gender and educational background ($P>0.05$). The difference was significant in paranoid factors concerning marital status ($F=4.815, P<0.01$). Divorced or widowed trainees scored higher on paranoid factors than married ones, and married trainees scored higher than the unmarried; ② Unmarried trainees tended to choose positive coping styles, yet the married and the divorced or the widowed were prone to negative coping styles; ③ The negative coping styles were positively correlated with the total score of SCL-90 and somatization factors, whereas the positive coping styles and psychological capital were negatively related to total score of SCL-90. Negative coping style had positive predictive effect, yet positive coping style and psychological capital had negative predictive effect on the total scoring by SCL-90. **Conclusion:** The marital status, psychological capital and coping style are factors affecting the mental health status in maritime trainees, for whom corresponding intervention measures should be taken.

【Key words】 maritime trainees; mental health; coping style; psychological capital

海员承担着水上运输任务,这要比陆上作业承担更多的心理压力和健康风险^[1-2]。国际海事组织统计,全球 80% 的海难事故都是人为因素造成的^[3-4],海员培训学员(以下简称学员)的心理健康水平^[5]直接影响到海上人命和财产安全^[6]。

心理健康是指人的内心世界与客观环境的一种平衡关系,是自我与他人之间的一种良好的人际关系^[7]。应对方式是指个体在面对挫折和压力时所采用的认知和行为方式^[8]。心理资本是指个体在成长和发展过程中表现出来的一种积极心理

基金项目:安徽高校人文社会科学研究基金项目(SK2017A0209)

收稿日期:2019-07-07

作者简介:韩立欣(1985-),女,2017 级硕士研究生,(电话)17705192579,(电子信箱)leeshinhan@163.com;

杭荣华,女,教授,硕士生导师,(电子信箱)rhhang311@126.com,通信作者。

状态,是促进个人成长和绩效提升的心理资源^[9],它是一个既相对稳定又可以被干预的变量。已有研究表明应对方式和心理资本与健康水平具有相关性。

本研究对 451 名学员进行了问卷调查,旨在了解学员的心理健康状态和应对方式、心理资本之间的关系,为提高学员心理健康水平提供有效依据。

1 对象与方法

1.1 对象 2018 年 6 月~2019 年 1 月对江苏省某学院海航技术系短期培训学员发放心理评估调查问卷。取分层整群抽样法,将 1200 名短期培训学员,以班级为单位分层,每班 120 人,共 10 个班级,每班随机选取 48 人,共发放调查问卷 480 份,回收有效问卷 451 份,有效率 93.95%。其中包括 409 名男性和 42 名女性。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查表 共 8 个问题,包括被调查者的人口学资料(姓名、性别、年龄、出生地、婚姻状况、受教育情况、经济状况)和血压。

1.2.2 90 项症状清单(symptom checklist90, SCL-90) SCL-90 是目前国际上应用较为广泛的心理健康状况评定量表,共有 90 个题目,按 1~5 级评分。阳性筛查标准为:总分超过 160 分,或阳性项目数超过 43 项,或任一因子分超过 2 分^[10]。

1.2.3 简易应对方式问卷 问卷为自评量表,采用 0~3 多级评分。共 20 个条目,由积极应对和消极应对两个分量表组成。量表重测相关系数为 0.89,α 系数为 0.90,两个分量表的 α 系数分别为 0.89 和 0.78^[11]。

1.2.4 心理资本量表 Luthans 等编制的 24 条目的心理资本问卷(PCQ),包含自我效能、希望、乐观、韧性 4 个因子。采用 1~6 级评分,所得总分越高说明心理资本水平越高^[12]。

1.3 统计分析 采用 SPSS 18.0 对数据进行处理,一般资料采用卡方检验和 fisher 精确概率法进行统计,组间比较采用 F 检验和 q 检验,影响因素分析采用相关和多元线性逐步回归分析。

2 结果

2.1 海员培训学员心理健康的调查概况 以 SCL-90 总分≥160 分为检出标准,阳性率为 9.31%。详见表 1。

2.2 不同婚姻状态的学员 SCL-90 各因子和应对方式的比较 离异或丧偶学员在偏执因子分上高于已

婚学员($P<0.01$),已婚学员在偏执因子分上高于未婚学员($P<0.01$)。未婚学员较已婚学员更倾向于选择积极应对方式($P<0.01$),已婚学员较离异或丧偶学员更倾向于选择积极应对方式($P<0.01$)。已婚和离异或丧偶学员较未婚学员更倾向于选择消极应对方式($P<0.01$),见表 2。

表 1 海员培训学员 SCL-90 阳性分布情况

项目	总数	阳性数	阳性率/%	χ^2	P
年龄/岁					
20~30	186	20	10.75		0.084 ^a
30~40	140	14	10.00		
40~50	102	4	3.92		
50 以上	23	4	17.39		
血压					
正常	370	36	9.73	0.424	0.515
异常	81	6	7.41		
性别					
男	409	39	9.54	0.053	0.819
女	42	3	7.14		
城乡来源					
城市	88	11	12.50	1.222	0.269
农村	358	31	8.66		
文化程度					
小学	31	2	6.45		0.525 ^a
初中	235	27	11.49		
高中	87	8	9.20		
大专	89	5	5.62		
本科	9	0	0.00		
婚姻状态					
已婚	165	19	11.52		0.227 ^a
未婚	264	20	7.58		
离异	22	3	13.64		
有无子女					
有	285	26	9.12	0.033	0.856
无	166	16	9.64		
家庭月收入 ^b /元					
2000~3000	78	9	11.54		0.438 ^a
~5000	207	22	10.63		
~10000	132	8	6.07		
10000 以上	34	3	8.82		

注:a 为 fisher 精确概率法;b:家庭月收入(以江苏省为标准)低于政府规定的最低工资标准^[13]。

表2 不同婚姻状态的海员培训学员 SCL-90 各因子分和应对方式的比较

因子	婚姻状态			F	P
	未婚(n=164)	已婚(n=265)	离异或丧偶(n=22)		
躯体化	1.23±0.28	1.23±0.33	1.28±0.31	0.269	0.764
强迫症状	1.55±0.50	1.62±0.53	1.53±0.41	1.097	0.335
人际关系	1.34±0.40	1.39±0.44	1.39±0.37	0.744	0.476
抑郁	1.36±0.37	1.41±0.46	1.46±0.39	0.963	0.382
焦虑	1.31±0.37	1.33±0.40	1.45±0.43	1.301	0.273
敌对	1.20±0.27	1.24±0.40	1.37±0.39	2.377	0.094
恐惧	1.19±0.27	1.23±0.36	1.21±0.22	1.020	0.361
偏执	1.24±0.31 ^a	1.35±0.44 ^b	1.40±0.41 ^c	4.815	0.009
精神病性	1.26±0.36	1.30±0.35	1.38±0.47	1.233	0.292
积极应对	1.59±0.48 ^a	1.40±0.38 ^b	1.36±0.33 ^c	10.735	0.000
消极应对	1.72±0.47 ^a	1.92±0.42 ^b	1.92±0.30 ^c	10.747	0.000

注:两两比较,字母不同表示 $P < 0.05$ 。

2.3 海员培训学员心理资本调查概况 男性较女性心理资本得分高;年龄越大学员心理资本得分越高;城市与农村学员心理资本无明显差异;已婚学员心理资本得分高于未婚和离异或丧偶学员;学历越高心理资本得分越高。见表3。

表3 海员培训学员心理资本调查概况

项目	心理资本总均分	t/F	P
性别		3.419	0.001
男(n=409)	4.47±0.62		
女(n=42)	4.23±0.45		
年龄/岁		10.268	0.000
<25(n=186)	4.24±0.47		
25~(n=140)	4.28±0.62		
30~(n=102)	4.57±0.42		
>35(n=23)	4.99±0.68		
出生地		0.304	0.762
城市(n=88)	4.40±0.57		
农村(n=363)	4.42±0.48		
婚姻状态		11.271	0.000
未婚(n=164)	4.46±0.52		
已婚(n=265)	4.81±0.67		
离异或丧偶(n=22)	4.20±0.54		
受教育情况		15.316	0.000
小学(n=31)	4.25±0.54		
初中(n=235)	4.54±0.40		
高中(n=87)	5.03±0.30		
大专(n=89)	5.53±0.12		
本科(n=9)	5.56±0.00		

2.4 海员培训学员心理健康状况与应对方式、心理资本的相关性 学员的积极应对方式与 SCL-90 总分、人际关系敏感、抑郁、焦虑存在负相关;消极应对

方式与 SCL-90 总分和各因子分存在正相关;心理资本与 SCL-90 总分、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑、偏执存在负相关。见表4。

2.5 海员培训学员 SCL-90 总分与应对方式、心理资本的多元线性逐步回归分析 以 SCL-90 总分为因变量,以应对方式、心理资本为自变量,进入水准 $\alpha = 0.05$,剔除水准 $\beta = 0.10$,进行多元线性逐步回归分析。结果显示,学员的积极应对方式、心理资本对 SCL-90 总分有负向预测作用;学员的消极应对方式对 SCL-90 总分有正向预测作用。见表5。

3 讨论

3.1 人口学变量对心理健康的影响 海员培训学员的阳性检出率为 9.31%,明显优于全国常模^[14]。30 岁以上和初中学历的海员培训学员阳性检出率高于其他学员。这可能是因为 30 岁以上学员既是单位的中坚力量又是家庭的顶梁柱,易产生心理问题^[15]。离异或丧偶学员在偏执因子分上较已婚学员高,已婚学员较未婚学员在偏执因子上得分更高。婚姻的质量与心理健康水平显著相关^[16],离异或丧偶是重大生活应激事件,对人的心理健康产生较大影响。学校在主抓教学的同时,还要关心学员婚姻状况和子女教育情况。业余时间可在校内进行个人或团体心理辅导,帮助学员解决一般性心理问题,提高心理健康水平。

3.2 受教育程度对心理资本的影响 本研究发学历越高的学员心理资本总分越高。建议学院改进教学,让学生充分发挥学习潜能,提高学生的自信与职业认同;设立奖励机制,鼓励学员利用业余时间提升文化水平和专业技能。

表4 海员培训学员心理健康状况与心理资本、应对方式的相关性(r)

项目	SCL-90 总分	躯体化	强迫症状	人际关系敏感	抑郁	焦虑	敌对	恐怖	偏执	精神病性
积极应对	-0.224 **	-0.089	-0.091	-0.243 **	-0.169 **	-0.239 *	-0.073	0.006	-0.023	-0.017
消极应对	0.207 **	0.160 **	0.195 **	0.156 **	0.209 **	0.191 **	0.146 **	0.116 *	0.099 *	0.197 **
心理资本	-0.453 **	-0.025	-0.221 **	-0.352 **	-0.431 **	-0.481 **	-0.029	-0.019	-0.343 **	-0.019

注: * 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$ 。

表5 海员培训学员心理健康与应对方式、心理资本的回归分析

模型	未标准化系数		标准化系数	t	P
	B	标准误	Beta		
(常量)	257.693	11.846		21.754	<0.001
积极应对维度平均分	-14.980	2.860	-0.182	-5.238	<0.001
消极应对维度平均分	23.295	3.385	0.241	6.883	<0.001
心理资本总分	-1.729	0.102	-0.554	-16.967	<0.001

3.3 心理健康与应对方式、心理资本的关系 海员培训学员的积极应对方式、心理资本对心理健康总分有负向预测作用,采用积极应对方式和心理资本得分高的学员 SCL-90 总分较采用消极应对方式的学员低,心理健康状况更好。选择积极应对方式的学员更容易缓解学习和生活中的不良情绪,因而心理健康状况好。积极心理学提倡用积极的心态来面对问题^[17],应引导学员辩证地看待问题,用阳光的心态面对和解决问题;注重从积极方向培养学员,努力使每个学员发觉自己的闪光点。心理资本不仅对心理健康水平有直接影响^[18],还会间接影响应对方式^[19]。可将心理健康教育纳入日常教学中,通过普及心理学知识、举办心理学讲座、排演心理剧等活动培养和提高学员的心理资本,影响学员的应对方式,从而提升学员的心理健康水平。

心理问题的发生、发展是一个持续过程,健康体检时一般很难发现学员心理方面的问题,极易给水上作业埋下安全隐患^[20]。因此,在海员培训中,要注重预防为先,关口前移。在强化理论学习和专业训练的同时,更加关心学员的心理状态,为国际航运事业输送更多身心健康的高素质专业化人才。

【参考文献】

[1] BERGHEIM K, NIELSEN M B, MEARNES K, et al. The relationship between psychological capital, and job satisfaction, safety perceptions in the maritime industry [J]. Safety Science, 2015, 74 (12): 27-36.

[2] OLDENBURG M, HOGAN B, JENSEN H-J. Systematic review of maritime field studies about stress and strain in seafaring [J]. International Archives of Occupational & Environmental Health, 2013, 86(1): 1-15.

[3] 国际海事组织(IMO). 海事知识中心. 国际航运事实和数字贸易、安全、安保、环境方面的信息. 国际航运的作用和重要性 [EB/OL]. [2019-05-01]. [http://www.iom.org/en/knowledgeCentre/Ships and shipping facts and figures](http://www.iom.org/en/knowledgeCentre/Ships%20and%20shipping%20facts%20and%20figures).

[4] 戚发勇,王岩,李琳. 基本安全——个人与社会责任[M]. 大连:大连海事大学出版社,2015.

[5] 郑环宇. 海员心理素质对航运安全的影响[A]. 1995~2009航海技术论文选集(第2集)[C]. 中国航海学会,2010:5.

[6] 穆建华. 海上人命救助相关法律问题研究[D]. 大连海事大学,2011.

[7] 车文博. 当代西方心理学新词典[Z]. 长春:吉林人民出版社,2001.

[8] ZOEY MALPUS. Coping Styles [M]. Springer International Publishing;2019-05-11.

[9] 路桑斯. 心理资本[M]. 北京:中国轻工业出版社,2007.

[10] 王征宇. 症状自评量表(SCL-90) [J]. 上海精神医学,1984(2): 68-70.

[11] 于鹏鹏,袁璐,王东芳,等. 简易应对量表应用于医学生的信效度检验[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(1):101-106.

[12] KAUR J, SANDHU KK. Psychological capital in relation to stress among university students [J]. Indian Journal of Health and Well-being, 2016, 7(3): 323-326.

[13] 南京市人力资源和社会保障局. 关于调整南京市最低工资标准的知[EB/OL]. [2019-06-02]. <http://rsj.nanjing.gov.cn/site/njrjsj/search.html?searchWord=%E5%B7%A5%E8%B5%84%E6%A0%87%E5%87%86&siteId=45&pageSize=10>.

[14] 唐秋萍,程灶火. SCL-90 在中国的应用与分析[J]. 中国临床心理学杂志,1999,7(1):16-20.

[15] 卢绍君,王井云,田明. 博士研究生心理健康状况与社会支持、应对方式的关系研究[J]. 中国健康心理学杂志,2012,20(9):1397-1400.

[16] 郑喆,陈诗咏,杨作斌. 探讨城乡中年夫妻的婚姻质量与其心理健康水平的相关性[J]. 中国性科学,2018,27(4):136-140.

[17] 彭梅. 积极心理学视野下大学员心理健康教育研究[D]. 哈尔滨:黑龙江大学,2014.

[18] 任荟竹,尹璐,李鹏. 心理资本浅述[J]. 科教导刊(中旬刊),2016(5):149-150.

[19] 徐李斌,马洪林,上官昌跃. 心理资本对疾病预防控制人员职业紧张和工作满意度间的中介作用[J]. 中国职业医学,2019,46(3):312-316.

[20] 刘清茂. 如何提高我国海船船员的素质[J]. 航海技术,2002(5):79-80.

护生实习初期逆商与心理资本和总体幸福感的相关性研究

周志庆¹,陶秀彬²,王莹莹¹,张先翠¹,刘建楠¹

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

【摘要】目的:调查护生实习初期逆商水平现状,并探讨其与心理资本、总体幸福感之间的关系。**方法:**采用整体抽样法选取弋矶山医院 191 名刚下临床的实习护生作为调查对象,采用逆商量表、心理资本量表、总体幸福感量表进行调查。**结果:**实习初期护生逆商总分为(128.68±11.52)分,心理资本总分(120.11±16.95)分,总体幸福感总分(72.97±9.97)分,均处于中等偏上水平;性别、与父母的关系、与同学的关系、学习成绩、学历对逆商的影响差异均无统计学意义;学历是影响护生心理资本的重要因素;与父母的关系、与同学的关系和学习成绩是影响护生总体幸福感的重要因素。Pearson 相关分析显示,护生逆商水平与心理资本和总体幸福感均呈正相关。**结论:**护生逆商水平处于中等偏上水平,个体差异大,部分护生的逆商水平较低。可以通过提高护生的心理资本水平和幸福感指数来提高护生的逆商水平。

【关键词】实习护生;逆商;心理资本;总体幸福感;相关性分析

【中图分类号】B 844.2;R 47 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.020

Survey on the correlation between inverse quotient and psychological capital and general well-being in nursing students at the early stage of internship

ZHOU Zhiqing,TAO Xiubin,WANG Yingying,ZHANG Xiancui,LIU Jiannan

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

【Abstract】Objective:To survey on the correlation between inverse quotient and psychological capital and general well-being in nursing students at the early stage of their internships. **Methods:**By integral sampling method,we conducted a survey on 191 nursing students at the early stage of their internships in Yijishan Hospital of Wannan Medical College using Inverse Quotient Scale,Psychological Capital Scale and Overall Well-being Scale. **Results:**The total scoring on inverse quotient(128.68±11.52),psychological capital(120.11±16.95) general happiness(72.97±9.97) were above the average for all subjects. The influence was lower on the inverse quotient concerning gender,emotion with parents,relationship with classmates,academic performance and educational background. Academic background was important factors affecting the psychological capital of the nursing students,and emotion with parents,classmate relationship and academic performance were vital roles to affect overall well-being. Pearson correlation analysis showed that the inverse quotient of nursing students was positively correlated with psychological capital and general happiness. **Conclusion:**Inverse quotient of our nursing students is generally above the average level,yet difference is significant,and partial students seem lower in inverse quotient that can be improved through boosting the psychological capital level and happiness index.

【Key words】nursing students internship;inverse quotient;psychological capital;general well-being;correlation analysis

美国学者 Paul Stolt 在 20 世纪 90 年代提出逆商的概念;逆商^[1]是指人们面对挫折、摆脱困境和解决困境的能力。逆商水平高的人往往具备坚强的意志、自信乐观和敢于克服困难等优秀品质,而逆商水平低的人往往会产生自卑、焦虑、恐慌等负面情绪^[2]。智商和情商差距在可控范围之内,的情况下,

逆商越高的人越容易取得事业上的成功。刚下临床实习的护生会遇到很多问题,如何把理论知识向临床实践技能转化,如何处理复杂的医患关系,面对以后就业的选择和就业的压力,逆商在护生处理这些问题时扮演着重要的角色。国内已有学者研究逆商与心理资本的关系^[3],但尚未有学者研究逆商与总

基金项目:安徽省人文社会科学重点研究基地开放基金项目(SJD201803)

收稿日期:2019-06-10

作者简介:周志庆(1972-),女,副主任护师,(电话)13515539221,(电子信箱)1274467404@qq.com;

陶秀彬,女,主任护师,教授,(电子信箱)yjtaoxiubin@126.com,通信作者。

体幸福感的关系,本文调查护生实习初期逆商现状以及和心理资本、总体幸福感的关系,为护理管理者提升实习初期护生逆商水平、心理资本水平和总体幸福感提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用整体抽样法选取弋矶山医院191名刚下临床的实习护生作为调查对象。

1.2 方法

1.2.1 调查工具

1.2.1.1 一般资料调查表 包括性别、与父母的关系、与同学的关系、学习成绩、学历。

1.2.1.2 逆商量表 逆商量表^[1]由Stoltz编制,由控制、归因、延伸、忍耐4个维度构成,共计40个条目,总得分40~200分,得分和逆商水平呈正相关。该量表的总表及各维度Cronbach α 均大于0.70,具有较高的信效度,在本研究中Cronbach α 的系数为0.764,具有良好的信效度。

1.2.1.3 心理资本量表 采用由张阔^[4]编制的心理资本量表,该量表由自我效能、希望、韧性、乐观4个维度构成,共计26个条目,采用Likert7级评分方法,从完全不符合到完全符合分别赋值1~7分,总分为26~182分,得分与心理资本水平呈正相关。本研究中Cronbach α 的系数为0.909,具有良好的信效度。

1.2.1.4 总体幸福感量表 总体幸福感量表^[5]由美国国立卫生统计开发,用来测量被测试者总体幸福感,该量表由国内学者段建华修订^[6],并验证具有良好的信效度。本研究采用段建华修订版,该量表由6个维度构成,分别是:对生活的满足和乐趣、对健康的担心、精力、抑郁或快乐的心境、对情感和行为的控制、松弛和紧张。得分与总体幸福感呈正相关,本研究中Cronbach α 的系数为0.715,具有良好的信效度。

1.2.2 调查方法 由护理部课题组成员对调查人员进行统一培训,调查人员向调查对象详细介绍本次调查的目的和意义,在征得护生同意后,并在护生培训期间进行问卷的发放和回收,以不记名方式填写并独立完成。共发放问卷130份,回收119份,回收率为91.5%。

1.2.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据的统计分析,符合正态分布的计量数据用均数 \pm 标准差描述。一般资料对逆商、心理资本和总体幸福感得分的影响采用 t 检验和单因素方差分析。逆商与心理资本和总体幸福感的相关性分析采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 护生逆商、心理资本及总体幸福感得分情况 护生逆商、心理资本和总体幸福感总分及各维度具体的得分见表1。

表1 实习初期护生逆商、心理资本、幸福感得分

项目	得分
逆商总分	128.68 \pm 11.52
控制	32.99 \pm 4.7
归因	32.21 \pm 3.33
延伸	32.35 \pm 4.72
忍耐	31.12 \pm 4.22
心理资本总分	120.11 \pm 16.95
自我效能	31.7 \pm 5.48
韧性	28.96 \pm 4.92
希望	29.8 \pm 5.11
乐观	29.69 \pm 5.43
幸福感总分	72.97 \pm 9.97
对生活的满足和兴趣	6.99 \pm 1.57
对健康的担心	6.99 \pm 2.54
精力	17.83 \pm 3.36
忧郁或愉快的心境	14.37 \pm 3.05
对情感和行为的控制	11.96 \pm 1.66
松弛和紧张	14.82 \pm 3.05

2.2 护生逆商水平、心理资本和总体幸福感人口统计学变量差异 本次调查研究显示,性别、与父母的关系、与同学的关系、学习成绩、学历对逆商的影响差异均无统计学意义($P>0.05$);与父母的关系、与同学的关系和学历是影响护生心理资本的重要因素($P<0.05$);与父母的关系、与同学的关系和学习成绩是影响护生总体幸福感的重要因素($P<0.05$)。具体见表2。

2.3 护生逆商水平与心理资本、总体幸福感相关分析 Pearson相关分析结果显示:护生逆商总分与总体幸福感总分、心理资本总分均呈正相关($P<0.01$);逆商总分与精力、忧郁或愉快的心境、松弛和紧张、自我效能、韧性、希望和乐观呈正相关($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。具体见表3。

3 讨论

3.1 实习初期护生逆商水平 本调查研究中护生逆商总分为(128.68 \pm 11.52)分,处于中等偏上水平,高于王丹妮^[7]对在校护理本科生的调查研究,这可能与相对在校护生而言,刚下临床实习的护生会遇到很多问题,如何把理论知识向临床实践技能转化,如何处理复杂的医患关系,以及以后就业的选

择和就业的压力,护生在不断遇到问题的过程中,不断解决问题,也是逆商逐渐提升的过程。从逆商总分来分析,护生逆商总分处于中等偏上水平,说明刚下临床实习的护生能够应对实习过程中和生活中出现的一般挫折;从逆商的各个维度来分析,控制(32.99±4.7)分,处于中等偏上水平,这说明刚下临床实习的护生在遇到困难和逆境时能较好地控制自

我,有较强的主观能动性;归因(32.21±3.33)分处于中等偏上水平,说明护生遇到一般逆境时能找出逆境的原因,并主动承担责任;延伸(32.35±4.72)分,处于中等偏上水平,说明护生能较好地觉察和评估逆境影响的范围;忍耐(31.12±4.22)分处于中等偏上水平,说明护生能较好地认识到逆境的持久性以及逆境对自己影响的持续时间。

表2 不同人口学特征护生逆商、心理资本和总体幸福感得分比较(n=191)

变量		n	逆商总分	心理资本总分	总体幸福感总分
性别	男	21	131.71±8.31	126.00±20.58	75.76±12.04
	女	170	128.30±11.81	119.38±16.37	72.62±9.67
	t		1.284	1.697	1.364
	P		0.201	0.091	0.174
与父母的关系	融洽	118	128.70±10.51	122.46±16.92	75.42±9.23
	一般	73	128.87±13.15	116.32±16.40	69.00±9.90
	t		0.980	2.467	4.545
	P		0.922	0.015	0.000
与同学的关系	融洽	72	130.54±10.72	125.09±18.15	77.39±8.84
	一般	119	128.29±11.76	117.45±15.45	70.40±9.80
	t		1.299	3.075	4.907
	P		0.196	0.002	0.000
学习成绩	良好	9	125.67±10.77	124.33±20.02	81.44±6.65 ^a
	一般	120	128.67±11.63	121.73±15.48	72.38±9.98 ^b
	差	62	129.13±11.51	116.35±18.77	72.89±9.91 ^b
	F		0.353	2.387	3.560
学历	本科	153	128.90±11.35	121.88±16.37	72.86±10.05
	专科	38	127.76±12.29	113.00±17.58	73.34±9.77
	t		0.544	2.948	-0.257
	P		0.587	0.004	0.797

注:多组间两两比较,字母完全不相同表示P<0.05。

表3 护生逆商总分及各维度得分与总体幸福感、心理资本总分及各维度得分间相关性分析(r)

项目	逆商总分	控制	归因	延伸	忍耐
总体幸福感总分	0.217 **	0.156 *	0.100	0.168 *	0.153 *
对生活的满足和兴趣	0.082	0.159 *	0.044	0.010	0.003
对健康的担心	0.002	-0.055	-0.074	0.033	0.089
精力	0.236 **	0.193 **	0.173 *	0.140	0.136
忧郁或愉快的心境	0.184 *	0.145 *	0.108	0.175 *	0.059
对情感和行为控制	0.120	0.103	0.041	0.100	0.068
松弛和紧张	0.156 *	0.060	0.044	0.132	0.178 *
心理资本总分	0.317 **	0.256 **	0.140	0.279 **	0.159 *
自我效能	0.261 **	0.192 **	0.152 *	0.277 **	0.071
韧性	0.287 **	0.238 **	0.088	0.193 **	0.233
希望	0.197 **	0.160 *	0.080	0.202 **	0.069
乐观	0.275 **	0.233 **	0.121	0.233 **	0.136

注:**P<0.01;*P<0.05。

3.2 实习初期护生心理资本水平 心理资本又称积极心理资本,是指患者在发展和成长过程中面对事物所表现出来的一种积极和乐观的心态,由自我效能、韧性、希望和乐观4个维度构成^[8]。本次调查研究中护生心理资本总分为(120.11±16.95)分,处于中等水平,低于王丹妮等^[3,9-10]研究,这可能与调查的区域差异、样本量差异以及大学所开展的课程有关;心理资本4个维度中最高得分的是自我效能,最低得分的是希望,这说明护生在对临床实习环境有较好的推测与判断,但对临床实习环境和护理发展的未来缺乏信心。心理资本总分在与父母的关系、与同学的关系、学历上差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),这与王丹妮^[3,11-12]等研究结果一致,提示家庭和学校要营造和谐的人际关系,以提高护生的心理资本。

3.3 实习初期护生总体幸福感现状 本调查研究中护生总体幸福感总分(72.97±9.97)分,处于中等偏上水平;总体幸福感总分在与父母的关系、与同学的关系、学习成绩上存在差异($P < 0.001$),这提示良好的家庭氛围、学校氛围和学习氛围是护生总体幸福感的重要影响因素。

3.4 实习初期护生逆商与心理资本和总体幸福感相关分析

3.4.1 心理资本和逆商相关分析 Pearson 相关分析显示,护生心理资本总分与逆商总分呈正相关,护生心理资本各维度与逆商总分呈现正相关。心理资本是指个体在发展和成长过程中面对事物所表现出来的一种积极和乐观的心态,由自我效能、韧性、希望和乐观4个维度构成,自我效能是指个体对自己能否完成某一工作以及完成某一工作所面临的判断进行推测和评估;韧性是指个体在面对挫折和困难时所表现出来的坚韧耐力以及抗挫折的持续性;希望、乐观是指个体面对困难、解决困难充满了乐观的态度。个体只有准确评估困难的程度,面对困难充满信心才能较好地应对工作中逆境和困难。

3.4.2 总体幸福感和逆商的相关分析 Pearson 相关分析显示,护生总体幸福感总分与逆商总分呈正相关,护生拥有较高的逆商情况下,能够以积极的态度面对挫折、摆脱困境并且战胜困难,在不断战胜困难的过程中,信心不断增加,价值不断的得到体现,长此以往,幸福感不断得到提升。

综上所述,实习初期护生逆商、心理资本、总体幸福感三者密切相关,护生逆商越高,心理资本越高,总体幸福感越高,因此医学院校及其附属医院应采取相应措施来提高护生的逆商水平、心理资本水平,从而提升护生总体幸福感。

【参考文献】

- [1] 保罗·斯托茨. AQ-逆境商数[M]. 庄安祺,译. 台北:时报文化出版有限公司,2001:9.
- [2] 陈泰中. 逆商:通向成功的挫折教育[M]. 北京:中国经济出版社,2006:16-19.
- [3] 王丹妮,吴善玉,唐欢,等. 本科护生积极心理资本与逆商的相关性研究[J]. 护理研究,2018,32(14):2313-2315.
- [4] 张阔,张赛,董颖红. 积极心理资本:测量及其与心理健康的关系[J]. 心理与行为研究,2010,8(1):58-64.
- [5] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999:86-89.
- [6] 段建华. 总体幸福感量表在我国大学生中的试用结果与分析[J]. 中国临床心理学杂志,1996(1):56-57.
- [7] 王丹妮,唐欢,王爽,等. 234名在校护生逆商现状及其影响因素分析[J]. 科技资讯,2017,15(14):245-247.
- [8] LUTHANS F, LUTHANS KW, LUTHANS BC. Positive psychological capital; beyond human and social capital[J]. Business Horizons,2004,47:45-50.
- [9] 王良纯. 大学生积极心理资本、社会支持与校园生活满意度的关系研究[D]. 昆明:云南师范大学,2014.
- [10] 宋蔚青,陈瑜. 120名实习护生专业承诺与积极心理资本水平及相关研究[J]. 护理学报,2015,22(20):71-74.
- [11] 周香德,蒋运兰,蒋川,等. 实习期护生心理资本现状调查及其影响因素[J]. 中国健康心理学杂志,2018,26(9):1429-1432.
- [12] 陈旭. 大学生心理资本提升策略研究[D]. 大连:大连理工大学,2013.

皖北地区高血压患者胆红素水平与血压变化的相关研究

朱丽君^{1a,1b}, 张晓宇², 方正美^{1a,1b}, 陈燕^{1a,1b}, 金岳龙^{1a,1b}, 姚应水^{1a,1b}

(1. 皖南医学院 a. 流行病与卫生统计学教研室; b. 慢性病防制研究所, 安徽 芜湖 241002; 2. 合肥京东方医院 临床营养科, 安徽 合肥 230000)

【摘要】目的:探讨皖北地区胆红素水平与高血压及血压水平的关系。**方法:**选取2017年3~9月流行病学调查的皖北某市人民医院体检中心人群1138例为研究对象,根据血压分为高血压组599例(服药368例,未服药231例),血压正常组539例。比较各组总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)水平差异,并对患者相关临床资料进行统计学分析。**结果:**高血压服药组、高血压未服药组与对照组在年龄、血脂、血糖、体质量指数、TBIL、DBIL和IBIL的水平存在差异($P<0.05$)。高血压服药组的TBIL、DBIL、IBIL水平均高于对照人群,尤其在女性人群中,对照组、高血压未服药组和高血压服药组DBIL的水平分别为 $(2.87\pm 2.79)\mu\text{mol/L}$ 、 $(3.22\pm 1.59)\mu\text{mol/L}$ 、 $(3.80\pm 2.26)\mu\text{mol/L}$,呈线性增长趋势($P<0.05$)。相关分析表明,TBIL、DBIL、IBIL和SBP成弱正相关,IBIL和DBP成弱正相关(均 $P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,TBIL、DBIL、IBIL水平和高血压服药组呈正关联性,且DBIL水平的增加是高血压未服药组的危险因素($P<0.05$)。**结论:**胆红素水平在高血压服药患者血清中浓度升高,且与性别有一定关联。

【关键词】胆红素;高血压;降压药

【中图分类号】R 544.1 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.021

Bilirubin level and blood pressure variation and hypertension in population in northern Anhui province

ZHU Lijun, ZHANG Xiaoyu, FANG Zhengmei, CHEN Yan, JIN Yuelong, YAO Yingshui

Department of Epidemiology and Biostatistics, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between bilirubin level and blood pressure variation and hypertension in population in northern Anhui province. **Methods:** 1138 subjects undergoing physical examination from March to September of 2017 in a hospital in north Anhui province were included, and allocated to hypertension group ($n=599$, in whom 368 were in antihypertensive medication, and 231 were left untreated), and normal blood pressure group ($n=539$, controls). The levels were compared on total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and indirect bilirubin (IBIL) among groups, and the related clinical data were statistically analyzed. **Results:** The difference was significant in age, content of blood lipid and glucose, body mass index, TBIL, DBIL and IBIL levels among antihypertensive medication group, untreated group and control group ($P<0.05$). Patients administered with antihypertensive drugs had higher levels of TBIL, DBIL and IBIL than those in control group. Stratification analysis showed that DBIL level was in linear increase among the control group, untreated group and antihypertensive medication group in females, the level was (2.87 ± 2.79) , (3.22 ± 1.59) and $(3.80\pm 2.26)\mu\text{mol/L}$, respectively ($P<0.05$). The results by correlation analysis showed that TBIL, DBIL and IBIL as well as IBIL were weakly correlated with SBP and DBP (all $P<0.05$). Logistic regression analysis indicated that levels of TBIL, DBIL and IBIL were positively correlated with those of patients administered with antihypertensive drugs, and the increase of DBIL level was a risk factor for hypertensive patients left untreated ($P<0.05$). **Conclusion:** Elevated serum bilirubin level was observed in patients undergoing antihypertensive medication, and level increase is related to genders.

【Key words】 bilirubin; hypertension; anti-hypertensive drug

中国心血管疾病负担研究^[1]显示,1990~2016年,心脑血管疾病年龄标准化患病率增长14.7%,

基金项目:国家自然科学基金项目(81874280);安徽省重点研究与开发计划(1804h08020261);安徽高校自然科学基金项目(KJ2019A0404, KJ2019A0405)

收稿日期:2019-10-11

作者简介:朱丽君(1992-),女,助教,(电话)15212293175,(电子信箱)lijunzhu730@163.com;

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

每年死于心脑血管病的人数从 251 万增至 397 万。我国心血管病现患人数 2.9 亿,其中高血压患者高达 2.45 亿,因其高患病率及多种心血管并发症,造成巨大的健康和经济负担^[2]。近年来国内外研究发现,胆红素水平与血压变化有密切联系^[3],胆红素作为内源性生理抗氧化剂,通过其抗氧化和抗炎等功能,减缓对血管内皮的损伤,从而对高血压等心血管疾病起到重要保护作用^[4]。本研究通过皖北地区人群流行病学调查,旨在分析胆红素水平与血压变化及高血压的关系,为探索高血压发病机制和特异性干预措施提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集皖北某市人民医院体检中心 2017 年 3~9 月的人群流行病学调查资料,共招募 1191 例年龄 35~75 岁人群,缺失胆红素数据 53 例,最终纳入有效样本 1138 例。其中高血压 599 例(服药人群 368 例,未服药人群 231 例),同期血压正常人群 539 例。

病例纳入标准:符合 2009 年修订版《中国高血压防治指南》诊断标准,即收缩压(SBP)≥140 mmHg 或舒张压(DBP)≥90 mmHg;或 SBP<140 mmHg 和 DBP<90 mmHg,既往有高血压史且目前正在服用降压药物,并排除继发性高血压。对照的纳入标准:无高血压疾病且未服用降压药,无严重心、脑、肾疾病及肿瘤等。所有调查对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究指标 调查内容包括人体指标测量、问卷调查和实验室指标检测。①人体指标测量:身高、体质量、SBP 和 DBP。②问卷内容:一般人口学特征、生活习惯、行为方式及病史资料等。③实验室检

测:包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、血糖(GLU)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)等生化指标。

1.2.2 人体测量及变量的定义 由医护人员测定血压、身高和体质量。测量血压前需静坐休息 5 min,统一测量坐位右臂血压。体质量指数(body mass index, BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。

烟酒史:每周至少吸烟 20 支,1 年内吸烟持续 3 个月及以上;每周饮酒至少 2 日次,1 年内持续饮酒 6 个月及以上。生化指标统一由医院的检验中心完成。

1.3 统计学方法 运用 SPSS 18.0 软件进行统计分析;符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间的比较用单因素方差分析;计数资料用百分比表示,多组间的比较用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析胆红素水平与血压水平的相关性;多元 Logistic 回归分析胆红素与高血压的关联性,双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 高血压组 599 例,平均(57.34±11.30)岁;对照组 539 例,平均(61.21±9.80)岁。进一步按照是否服用降压药物分为高血压服药组、高血压未服药组和对照组。3 组的年龄、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、GLU、BMI、TBIL、DBIL 和 IBIL 水平不同,差异均有统计学意义($P<0.05$)。胆红素水平在高血压未服药组和对照组差异无统计学意义($P>0.05$),但高血压服药组的 TBIL、DBIL、IBIL 水平均高于对照人群($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究对象的一般特征比较

变量	分组	对照组 (n=539)	高血压未服药组 (n=231)	高血压服药组 (n=368)	F/ χ^2	P
性别	男	259	119	190	1.418	0.492
	女	280	112	178		
年龄/岁		57.34±11.30	57.19±10.58*	63.74±8.36*	48.859	0.000
血压/mmHg	SBP	118.81±11.65	147.35±15.93*	148.77±20.97*	476.214	0.000
	DBP	75.47±7.92	90.82±10.69*	88.01±14.18*	228.099	0.000
TC/(mmol/L)		4.46±0.95	4.82±1.06*	4.55±1.05	10.183	0.000
TG/(mmol/L)		1.27±0.84	1.62±1.08*	1.67±1.29*	18.835	0.000
HDL-C/(mmol/L)		1.34±0.43	1.24±0.43*	1.11±0.43*	29.373	0.000
LDL-C/(mmol/L)		2.67±0.82	2.83±0.85*	2.49±0.81*	13.022	0.000
GLU/(mmol/L)		5.60±1.62	5.91±1.90*	6.07±2.35*	6.725	0.001
BMI/(kg/m ²)		22.88±2.88	24.25±3.02*	23.93±2.92*	23.382	0.000

变量	分组	对照组 (n=539)	高血压未服药组 (n=231)	高血压服药组 (n=368)	F/ χ^2	P
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)		13.58 \pm 7.35	13.94 \pm 4.56	14.83 \pm 5.86*	4.270	0.014
DBIL/($\mu\text{mol/L}$)		3.22 \pm 2.77	3.47 \pm 1.72	3.91 \pm 2.13*	9.282	0.000
IBIL/($\mu\text{mol/L}$)		10.20 \pm 4.45	10.52 \pm 3.77	10.93 \pm 4.40*	3.105	0.045
吸烟	是	160	71	131	3.679	0.159
	否	379	160	237		
饮酒	是	186	69	160	13.04	0.001
	否	353	162	208		

注:与对照组相比,* $P<0.05$ 。

2.2 不同性别3组之间胆红素水平的比较 在男性中,TBIL、DBIL、IBIL水平在3组的差异无统计学意义($P>0.05$)。在女性中,对照组、高血压未服药

组和高血压服药组 DBIL 的水平分别为(2.87 \pm 2.79) $\mu\text{mol/L}$ 、(3.22 \pm 1.59) $\mu\text{mol/L}$ 、(3.80 \pm 2.26) $\mu\text{mol/L}$,呈线性增长趋势($P<0.05$),见表2。

表2 不同性别对照组、高血压未服药组和高血压服药组的血清胆红素水平比较

分层因素	分组	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	DBIL/($\mu\text{mol/L}$)	IBIL/($\mu\text{mol/L}$)
男	对照组	13.93 \pm 7.55	3.59 \pm 2.70	10.32 \pm 5.49
	高血压未服药组	14.45 \pm 4.99	3.70 \pm 1.81	10.83 \pm 4.14
	高血压服药组	15.43 \pm 6.07	4.01 \pm 2.00	11.42 \pm 4.70
	F	2.847	1.877	2.693
	P	0.059	0.154	0.069
女	对照组	13.25 \pm 7.15	2.87 \pm 2.79	10.10 \pm 3.21
	高血压未服药组	13.40 \pm 4.00	3.22 \pm 1.59*	10.18 \pm 3.30
	高血压服药组	14.19 \pm 5.57	3.80 \pm 2.26#	10.40 \pm 4.00
	F	1.339	7.981	0.423
	P	0.263	0.000	0.655

注:与对照组相比,* $P<0.05$;与高血压未服药组相比,# $P<0.05$ 。

2.3 胆红素和血压水平的相关性分析 相关分析表明,TBIL、DBIL、IBIL和SBP成正相关。IBIL和DBP成正相关(均有 $P<0.05$),相关性较弱,见表3。

表3 胆红素与血压的相关分析

血压	TBIL		DBIL		IBIL	
	r	P	r	P	r	P
SBP	0.084	0.004	0.098	0.001	0.088	0.003
DBP	0.051	0.087	0.032	0.281	0.073	0.014

2.4 高血压影响因素的多元 Logistic 回归分析 以有无高血压及是否服用降压药物为三分类因变量(对照组=0,高血压未服药组=1,高血压服药组=2),结果显示在调整相关变量后,TBIL、IBIL水平增加与高血压服药组呈正关联性,OR(95%CI)分别为1.030(1.006~1.055)、1.046(1.011~1.081),DBIL水平的增高是高血压未服药组和高血压服药组的危险因素,OR(95%CI)分别为1.098(1.013~1.190)、1.125(1.049~1.207),见表4。

3 讨论

胆红素作为肝功能的重要指标,是体内血红素降解的主要代谢终产物,分为IBIL(非结合胆红素)和DBIL(结合胆红素),TBIL是DBIL和IBIL的总和。在本研究中,高血压服药组的TBIL、DBIL和IBIL水平高于对照组,与董雅萌^[5]的研究结果相似。另一项在苏南地区的病例对照研究也未发现TBIL、DBIL和IBIL在高血压组和对照组存在差异^[6]。此外,胆红素水平受到一些激素类药物影响。回归分析显示,TBIL、DBIL、IBIL水平增加是高血压服药组的危险因素,与几种抗高血压药物的抗氧化作用一致,如多沙唑嗪、ACE抑制剂和Ca阻滞剂等^[7-8]。复方类降压药物的服用,引起TBIL定量明显升高,以DBIL升高最显著^[9]。近年来,在临床体检中,一些高血压患者出现TBIL和IBIL偏高的情况,肝脏承担着人体的代谢功能,降压药物对肝脏有一定的损害^[10]。抗高血压药物影响了胆红素的循环水平,引起胆红素偏高。

表4 高血压影响因素的多元 Logistic 回归分析

变量	分组	OR(95% CI)		
		模型 1	模型 2	模型 3
TBIL	对照组	-	-	-
	高血压未服药组	1.012(0.985~1.040)P=0.396	1.011(0.984~1.038)P=0.435	1.017(0.988~1.047)P=0.249
	高血压服药组	1.031(1.009~1.054)P=0.006	1.023(1.001~1.046)P=0.047	1.030(1.006~1.055)P=0.016
DBIL	对照组	-	-	-
	高血压未服药组	1.069(0.989~1.155)P=0.093	1.063(0.958~1.147)P=0.115	1.098(1.013~1.190)P=0.023
	高血压服药组	1.144(1.072~1.221)P=0.000	1.094(1.024~1.168)P=0.007	1.125(1.049~1.207)P=0.001
IBIL	对照组	-	-	-
	高血压组服药组	1.019(0.982~1.058)P=0.319	1.018(0.981~1.057)P=0.341	1.023(0.983~1.064)P=0.263
	高血压服药组	1.040(1.008~1.073)P=0.014	1.034(1.001~1.067)P=0.045	1.046(1.011~1.081)P=0.009

注:以对照组为参照组。模型 1:无校正;模型 2:校正年龄及性别;模型 3:校正年龄、性别、BMI、GLU、TC、TG、吸烟、饮酒等。

英国一个小样本的研究报道,血压正常和高血压治疗患者的血清胆红素水平高于未治疗的高血压患者,而血压正常组和高血压治疗组的胆红素水平无差异^[11]。本研究女性人群中,对照组、高血压未服药组和高血压服药组 DBIL 的水平呈线性增加趋势。女性高血压患者是高胆红素的危险因素,女性人群的血胆红素与心血管危险因素密切相关^[12]。据报道,男性人群的高血压发病率高于女性,大约到 60 岁出现交叉,女性高血压的发病率高于男性^[13]。此外,男性 TBIL、DBIL 变化趋势相似,除在 41~50 岁年龄段出现一个下降趋势外,总体趋势为随年龄增加而增加;女性 TBIL、DBIL 水平在 21~40 岁均较为稳定,之后出现下降趋势,其中 DBIL 下降趋势更为明显^[14]。提示,在胆红素与高血压关系中,不同性别、年龄段具有不同的影响。本研究还发现, TBIL、DBIL 与 SBP 呈弱正相关, IBIL 与 SBP 和 DBP 均呈弱正相关,这与大部分研究报道不一致^[15]。但在 479 例广东中青年妇女人群中, IBIL 与 DBP 呈正相关^[16]。这可能与不同人群年龄存在差异、以及降压药物使用有关。本研究存在部分局限性,回忆偏倚,选择偏倚和混杂偏倚的存在往往会影响流行病学关联的结果,不同类别降压药的降压机制不同,未能研究不同类型的降压药物与胆红素水平的研究。

综上所述,胆红素水平与高血压和血压变化存在着一定关联性,但其关联受到降压药物、年龄和性别等多因素影响。值得注意的是,抗高血压药物的使用可能引起胆红素偏高。

【参考文献】

[1] LIU S, LI Y, ZENG X, et al. Burden of cardiovascular diseases in china, 1990-2016: findings from the 2016 global burden of disease study [J]. JAMA cardiology, 2019, 4(4):342-352.
 [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.

[3] KUNUTSOR SK, KIENEKER LM, BURGESS S, et al. Circulating total bilirubin and future risk of hypertension in the general population: the prevention of renal and vascular end-stage disease (prevent) prospective study and a mendelian randomization approach [J]. Journal of the American Heart Association, 2017, 6(11):e006503
 [4] KUNUTSOR SK, BAKKER SJ, GANSEVOORT RT, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2015, 35(3):716-724.
 [5] 董雅萌,李淑杏.健康体检高血压人群胆红素及血脂水平相关性分析[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2019, 21(5):355-360.
 [6] 吴秀芳,杨松,陈燕春,等.成人外周血胆红素水平与高血压的关系研究[J]. 实用老年医学, 2017, 31(3):227-231.
 [7] CHAIT A, GILMORE M, KAWAMURA M. Inhibition of low density lipoprotein oxidation in vitro by the 6- and 7-hydroxy-metabolites of doxazosin, an alpha 1-adrenergic antihypertensive agent [J]. American Journal of Hypertension, 1994, 7(2):159-167.
 [8] FERRO CJ, WEBB DJ. Endothelial dysfunction and hypertension [J]. Drugs, 1997, 53(Suppl 1):30-41.
 [9] 何风云,金玉.复方降压药所致药物性肝病 2 例[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(9):1071.
 [10] 张先俊. 药物性肝损伤 72 例分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(2):183-184.
 [11] PAPADAKIS JA, GANOTAKIS ES, JAGROOP IA, et al. Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein(a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia [J]. American Journal of Hypertension, 1999, 12(7):673-681.
 [12] 于书君,赵辉,刘颖,等.体检人群性别和血胆红素与心血管危险因素的关系[J]. 大连医科大学学报, 2018, 40(4):301-306.
 [13] BUCK CW, DONNER AP. Factors affecting the incidence of hypertension [J]. CMAJ; Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne, 1987, 136(4):357-360.
 [14] 冯磊,年士艳,徐文波,等.胆红素随年龄及性别变化趋势分析[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(4):1980-1981.
 [15] WANG L, BAUTISTA LE. Serum bilirubin and the risk of hypertension [J]. International Journal of Epidemiology, 2015, 44(1):142-152.
 [16] 廖淑萍,孙岩,施剑萍.中青年体质量异常女性胆红素与血脂及血压关系探讨[J]. 广东医学, 2010, 31(14):1859-1861.

临床医学专业学生视力现状及运动干预研究

吴扣龙¹,郭雷祥¹,朱二刚¹,金岳龙²

(皖南医学院 1. 体育教研室;2. 流行病与卫生统计学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:了解临床医学专业学生视力现状及发展趋势,对比分析体育运动对视力下降的干预效果。**方法:**采用测量法连续3年跟踪测量2016、2017、2018级入学新生的视力,测量2016级学生三学年的每学年视力,测量2017级篮球、乒乓球、武术俱乐部会员及非俱乐部会员视力,使用SPSS 18.0对数据进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验和 $\chi^2_{趋势}$ 检验。**结果:**连续3年入学新生视力不良率依次为84.31%、87.22%和89.17%,呈逐年上升趋势,2016级学生三学年内视力不良率呈上升趋势($\chi^2_{趋势}=16.719, P=0.000$),2017级俱乐部会员与非俱乐部会员一学年内视力不良发生率有差异($\chi^2=11.430, P=0.010$)。**结论:**临床医学专业学生视力不良率居高不下,防控形势严峻,运动干预能有效预防近视的发生,改善学生视力状况,缓解视力下降速度。

【关键词】临床专业学生;视力现状;运动干预

【中图分类号】R 778.11 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.022

Investigating the visual acuity status in students majoring in clinical medicine and evaluating the efficacies of exercise intervention

WU Koulong, GUO Leixiang, ZHU Ergang, JIN Yuelong

Department of Physical Education, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】objective:To understand the current status and development trend of visual acuity in students majoring in clinical medicine, and assess the outcomes of exercise intervention in delaying the visual acuity. **Methods:** Visual acuity was generally measured in 3 consecutive years in the freshmen enrolled in our college in 2016, 2017 and 2018. The changes of visual acuity were followed every academic year in students enrolled in 2016 for three years. Still, eyesight was measured in club members (students enrolled in 2017) with basketball, table tennis and martial arts, and those outside the club. The recorded data were statistically analyzed using software SPSS (Ver. 18.0), and subjected to Chi-square test and χ^2 -trend test. **Results:** Poor visual acuity was 84.31%, 87.22% and 89.17%, respectively, for students enrolled in 2016, 2017 and 2018, particularly worsened eyesight tended to increase for the students enrolled in 2016 in 3 consecutive years ($\chi^2_{trend}=16.719, P=0.000$). Incidence of visual acuity was significantly different between club members aforementioned and those outside the club in year time in students enrolled in 2017 ($\chi^2=11.430, P=0.010$). **Conclusion:** The rate of poor eyesight remains higher in students majoring in clinical medicine, which is serious in following prevention and control tasks. Yet, exercise intervention may lead to effective prevention, improvement and delay of the visual acuity.

【Key words】college students, clinical medicine; current visual acuity status; exercise intervention

近视不仅严重影响临床医学专业学生的学习和生活,更对其今后所从事的医学临床工作造成严重的影响。临床医学专业学生因学业负担繁重及不良的用眼习惯,其视力不良率和中、高度近视率均高于非临床专业学生。寻求有效的预防和干预措施,扭转临床专业学生视力不良率居高不下的现状,缓解近视发展速度,改善视力水平,对于临床医学专业学

生今后走上工作岗位,更好地服务患者、服务社会具有重要意义。体育俱乐部是一种能够把具有相同兴趣、爱好和运动技能的学生凝聚到一起从事课余训练和竞赛的体育健身平台,是课内、外一体化的课程教学模式,有着健全的组织管理。篮球、乒乓球、武术等各单项俱乐部每学年都要开展各类比赛数百场次,俱乐部会员在训练、比赛中激情奔放、热血沸腾,

基金项目:安徽省教育厅人文社科重点项目(SK2018A0193)

收稿日期:2019-09-28

作者简介:吴扣龙(1966-),男,副教授,(电话)13083219890,(电子信箱)418303722@qq.com。

既愉悦身心增强了体质,又培养了运动兴趣和习惯,学生在课余时间能够积极主动地走出教室、走出寝室、走出网络、走向操场,有效地减少了学生的视近工作时间,使视力达到改善和恢复,对学生视力下降能起到有效的干预。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取某医学院校 2016、2017、2018 年 3 年录取的临床医学专业 2160 名学生作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 测量法 ①采用“E”字型国际标准对数视力表箱进行视力测试,测试 2016、2017、2018 级新生入学视力,测试 2016 级学生连续 3 年的每学年的视力,测试 2017 级篮球、乒乓球、武术俱乐部会员和非俱乐部会员的一学年内的年前、年末视力。②评判标准:裸眼视力 ≥ 5.0 者为正常视力, <5.0 者为视力低下,近视程度根据 2014 年版高等医学院校规划教材《眼科学》^[1] 近视分类标准,将近视分为 3 类,

轻度近视: $<-3.00D$ (300 度),中度近视: $-3.00D \sim -6.00D$ (600 度);高度近视: $>-6.00D$ 。

1.2.2 实验法 选取 2017 级篮球俱乐部会员 60 人,乒乓球俱乐部会员 40 人,武术俱乐部会员 60 人,非俱乐部会员 60 人,测试大二学年初和大二学年末的视力,对比研究视力发展情况。各俱乐部会员每周参与俱乐部训练或比赛不少于 3 次,每次不少于 2 h,非俱乐部会员延续正常的学习和生活。

1.2.3 统计分析 对测试的数据采用 Excel 2016 进行数据录入,使用 SPSS 18.0 对数据进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验和 $\chi^2_{趋势}$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2016、2017、2018 级新生入学的视力测试结果对比 2016 年新生入学的视力不良率低于 2018 级新生 ($P < 0.05$),2016 级与 2017 级及 2017 级与 2018 级间新生入学的视力不良率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 2016、2017、2018 级新生入学视力测试结果

年级	n	视力正常		轻度近视		中度近视		高度近视		视力不良	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2016 级	720	113	15.69	368	51.11	144	20.0	95	13.19	607	84.31 ^a
2017 级	720	92	12.78	368	51.11	151	20.97	109	15.14	628	87.22 ^{ab}
2018 级	720	78	10.83	279	38.75	189	26.25	174	24.17	642	89.17 ^b
χ^2											7.572
P											0.023

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 $P < 0.05$ 。

2.2 2016 级学生连续 3 个学年每学年的视力测试结果对比 结果显示,大三时学生的视力不良率高于大一和大二时的视力不良率 ($P < 0.05$);且随着年

级的增高,视力不良率呈上升趋势 ($\chi^2_{趋势} = 16.719, P = 0.000$)。详见表 2。

表 2 2016 级连续三学年每学年视力测试结果 (n=720)

年级	视力正常		轻度近视		中度近视		高度近视		视力不良		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
大一学年	113	15.69	368	51.11	144	20.00	95	13.19	607	84.31 ^a	
大二学年	91	12.64	329	45.69	173	24.03	127	17.64	629	87.36 ^a	
大三学年	62	8.61	256	35.56	200	27.77	202	28.06	658	91.39 ^b	
χ^2											16.832
P											0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

2.3 2017 级俱乐部和非俱乐部会员的一学年内视力测试结果对比 结果显示,各俱乐部会员和非俱乐部会员学年初视力不良率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.194, P = 0.979$);非俱乐部会员一学年内视力变

化差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而俱乐部会员学年末视力不良率均低于学年初 ($P < 0.05$);俱乐部会员学年末视力不良率均低于非俱乐部会员学年末的视力不良率 ($\chi^2 = 11.430, P = 0.010$)。详见表 3~6。

表3 2017级非俱乐部会员一学年内视力变化情况测试结果($n=60$)

时间	视力正常		轻度近视		中度近视		高度近视		视力不良	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
学年初	9	15.00	27	45.00	14	23.33	10	16.67	51	85.00
学年末	5	8.33	23	38.33	20	33.33	12	20.00	55	91.67
χ^2										1.294
<i>P</i>										0.255

表4 2017级篮球俱乐部会员一学年内视力变化情况测试结果($n=60$)

时间	视力正常		轻度近视		中度近视		高度近视		视力不良	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
学年初	9	15.00	29	48.33	13	21.67	9	15.00	51	85.00
学年末	18	30.00	27	45.00	9	15.00	6	10.00	42	70.00
χ^2										2.871
<i>P</i>										0.049

表5 2017级乒乓球俱乐部会员一学年内视力变化情况测试结果($n=40$)

时间	视力正常		轻度近视		中度近视		高度近视		视力不良	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
学年初	5	12.50	19	47.50	9	22.50	7	17.50	35	87.50
学年末	13	32.50	18	45.0	5	12.50	4	10.00	27	67.50
χ^2										4.588
<i>P</i>										0.032

表6 2017级武术俱乐部会员一学年内视力变化情况测试结果($n=60$)

时间	视力正常		轻度近视		中度近视		高度近视		视力不良	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
学年初	8	13.33	27	45.00	15	25.00	10	16.67	52	86.67
学年末	17	28.33	24	40.00	12	20.00	7	11.67	43	71.67
χ^2										4.093
<i>P</i>										0.043

3 讨论

3.1 临床医学专业学生视力不良率呈上升趋势

某医学院校临床专业2016、2017、2018级连续3年新生入学的视力不良率依次为84.31%、87.22%和89.17%，平均视力不良率为86.90%，中、高度近视率分别为20%和13.19%、20.97%和15.14%、26.11%和24.17%。视力不良率居高不下，中、高度近视率呈逐年上升趋势。2018年第23个全国“爱眼日”的相关报道中指出，我国青少年近视发生率不断攀升，且向低龄化、高度数发展。从对2016级连续3年的视力测试结果可以看出，2016级学生三学年内视力不良率呈上升趋势($\chi^2_{趋势} = 16.719, P = 0.000$)，近视率由入学时的84.31%上升到大学三年级时的91.39%，中、高度近视率由入学时的

20%、13.19%上升到27.77%和28.1%。可见防控形势十分严峻，导致学生视力下降的主要因素有遗传、缺乏用眼卫生意识、经常熬夜用眼等^[2]，由于临床专业学生学业负担重，运动时间少，是导致学生近视的危险因素^[3]。

3.2 近视形成机制和运动干预机理 医学界对近视的诱因尚未有明确定论，大都认为是由遗传和环境等因素共同作用引起，大量研究表明环境因素起重要作用，持续近距离视近作业是导致视力不良的主要原因。由于长期视近作业引起睫状肌和眼内直肌的紧张或痉挛，在视近、视远的转换过程中睫状肌不能很好的收缩和放松，视远时物像落在视网膜的前面，视网膜上物像模糊不清，表现为近视，由于是调节过度导致，又称调节性近视(假性近视)，这种调节性近视大多是可逆的^[4]。体育运动能使眼球内部

血液循环加快,新陈代谢增强,能够有效地改变睫状肌的僵硬状态和屈光系统的调节能力,通过视远、视近使睫状肌交替完成收缩和放松,使灵敏性和准确性达到有效增强^[5],从而达到预防和治疗近视效果。在乒乓球、羽毛球、排球等隔网运动项目的运动中,双眼要时时注视着快速运行、飘忽旋转、穿梭往来的球体,眼睛在视远、视近中不停地转换,血液循环及代谢功能增强,眼疲劳得到有效恢复,视力得到良好的改善^[6]。

3.3 体育运动有助于改善学生视力,控制视力不良率进一步升高 从对2017级篮球、乒乓球、武术俱乐部和非俱乐部会员年初和年末视力测试的数据结果看出,俱乐部会员与非俱乐部会员一学年内视力不良发生率有差异($\chi^2 = 11.430, P = 0.010$)。非俱乐部会员视力是在逐渐下降的,中、高度近视人数也在不断增加,而俱乐部会员的视力得到了良好的改善,中、高度近视率均有所降低,少数轻度近视的会员视力恢复到正常。

体育运动在增强体质的同时,眼内调节肌与眼外辐辏肌群的收缩和调节能力也得到有效提高,有效缓解睫状肌的紧张和疲劳,可让视力下降得到有效的控制,部分轻度假性近视学生视力得到恢复^[7]。比如循序渐进、持之以恒的乒乓球训练,在治疗假性近视方面有一定的辅助作用。视力不良儿童通过乒乓球训练可有效地改善其视力^[8]。体育活动不仅能较好地维持现有视力水平,还能延缓近视的发展速度^[9]。通过比较篮球运动员和普通观众的视觉功能的差异时,发现篮球运动员在近点辐辏、光晕辨别等能力方面高于常人^[10]。另外体育运动还能够改变久坐伴随的视近工作状态,在身心达到有效锻炼的同时,使睫状肌达到放松和恢复,调节功能达到有效改善,可预防和控制近视的发生和发展。

某医学院校临床专业连续3年新生入学的视力不良率和中、高度近视率的调查统计结果显示临床医学专业学生视力不良率和中、高度近视率呈逐年

上升趋势,视力不良率居高不下,防控形势十分严峻。从对篮球、乒乓球、武术俱乐部和非俱乐部会员年初和年末视力测试的数据结果对比看出,俱乐部会员与非俱乐部会员一学年内视力不良发生率有差异($\chi^2 = 11.430, P = 0.010$)。非俱乐部会员视力是在逐渐下降的,中、高度近视人数也在不断增加,而俱乐部会员的视力得到了良好的改善,中、高度近视率均有所降低,少数轻度近视的会员视力恢复到正常。体育运动能有效预防近视的发生、改善学生视力状况,减缓近视加深速度,是一种切实有效的干预手段。

【参考文献】

- [1] 杨培增,范先群.眼科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:35-36.
- [2] 赵灏,李嘉璐,鲁晶晶,等.1000名大学生近视加深影响因素调查[J].中国校医,2018,32(9):673-675.
- [3] 马祥,刘欢,黄旭,等.安徽省某医学院低年级在校大学生视力现状及影响因素分析[J].长治医学院学报,2017,31(2):104-107.
- [4] 尹华敏,胥秀芳,帅明,等.体育疗法防治青少年近视的机理探讨[J].绵阳经济技术高等专科学校学报,2001(2):76-78.
- [5] 殷荣宾,孙雷,王国祥,等.应用ICF理论研究体育活动对青少年近视的影响[J].中国康复理论与实践,2018,24(10):1223-1227.
- [6] 郭德敬.不同运动项群影响大学生近视率的调查研究[J].赤峰学院学报(自然科学版),2013,29(12):135-137.
- [7] 赵青峰,袁春华.体育运动对青少年视力变化的干预效果研究[J].湖北体育科技,2011,30(2):169-171.
- [8] 张建生,李兰香.乒乓球运动对假性近视儿童视力的影响[J].通化师范学院学报,2010,31(8):54-55.
- [9] YUROVA OV, ANDJELOVA DV, CHAYKA AA. The influence of physical loads on the functional parameters of the eyes in the children and ado-lescents regularly engaged in sports activities [J]. Vopr Kurortol Fiziot-er Lech Fiz Kult, 2017, 94(3):44-48.
- [10] JESÚS V, RAIMUNDO J, DAVID C, et al. Visual function, performance, and processing of basketball players versus sedentary individuals [J]. J Sport Health Sci, 2017, 87(9):1-8.

问卷星网络平台评价系统在生物化学与分子生物学教学中的应用

颜 亮,刘海军,赵劲松,凌烈峰

(皖南医学院 生物化学与分子生物学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨基于问卷星网络平台(wjx.cn)构建形成性评价在生物化学与分子生物学教学中的应用。**方法:**基于问卷星网络平台构建线上与线下相结合的评价系统,对皖南医学院某专业2018级学生($n=296$)的生物化学和分子生物学课程进行形成性评价。**结果:**形成性评价结果显示,优秀率由第1次形成性评价的18.58%上升到第3次形成性评价的38.18%,不及格率由第1次形成性评价的61.49%下降到第3次形成性评价的17.23%。将某专业2018级与未进行形成性评价的该专业2017级学生生物化学与分子生物学期末成绩比较,2018级学生考试平均分为 (61.72 ± 12.12) 分,高于2017级学生的 (57.06 ± 14.92) 分,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**基于问卷星网络平台的形成性评价对于生物化学与分子生物学教学是一个有效的辅助手段,但体系的构成等还需进一步研究。

【关键词】问卷星;形成性评价;生物化学与分子生物学

【中图分类号】G 642.4;R-4 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.023

On-line formative assessment of the teaching outcomes in Biochemistry and Molecular Biology based on WJX questionnaire system

YAN Liang, LIU Haijun, ZHAO Jingsong, LING Liefeng

Department of Biochemistry and molecular biology Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To assess the value of supplement on-line formative assessment in Biochemistry and Molecular Biology on WJX questionnaire system (wjx.cn) basis. **Methods:** On-line and off-line evaluation systems were constructed based on WJX questionnaire platform. Students enrolled in 2018 were included ($n=296$), and underwent formative assessment on Biochemistry and Molecular Biology during curriculum. **Results:** On-line formative assessment showed that the excellent rate was significantly improved from 18.58% by the first test to 38.18% by the third one, yet the failure rate was decreased to 17.23% from 61.49%. By comparing the academic achievement by final semester, students enrolled in 2018 had higher average scores (61.72 ± 12.12) than those enrolled in 2017, taking Biochemistry and Molecular Biology as professional discipline (57.06 ± 14.92) without formative evaluation ($P<0.05$). **Conclusion:** Formative assessment based on WJX questionnaire system can be an effective supplement means in instruction of Biochemistry and Molecular Biology, yet the assessment system still needs perfecting.

【Key words】WJX; formative assessment; biochemistry and molecular biology

形成性评价是指通过对教学过程开展过程性和发展性评估,运用各种评估手段和方式,进而管理教学过程;提高学生自主学习的能力,着力考查学生知识的综合运用能力,进而反馈教学效果,对提高教学质量、促进学生发展有着十分重要的作用^[1-3]。生物化学与分子生物学具有专业知识量大、教学重点难点内容多、知识点之间连贯性强等特点,对于大多数学生,该门课程“不易学、不易记、理解难、考试难”^[4-5]。而现在医学院校大多以期末考试作为这

门课程的考核方式,这就导致了该门课程的教学效果较差,学生自主学习能力较差等情况^[6-7]。为提高本校生物化学与分子生物学教学质量,打造“金课”,本项目组根据学校实际情况,在安徽省质量工程项目生物化学智慧课堂的基础上,改变以往仅以期末考试为课程成绩判定的模式,在教学过程中实时监测学生学习的情况,通过加强学生的过程化学习,及时评定学生的学习情况,通过这种模式来对教学进行调节从而达到提高教学质量,打造医学院校

基金项目:安徽省教育厅专业建设项目(2015zy036);安徽省教育厅精品课程项目(2017zhkt451)

收稿日期:2019-09-10

作者简介:颜 亮(1983-),男,副教授,(电话)13721212056,(电子信箱)yane2002@126.com。

专业基础课程“金课”的目的。

1 对象与方法

1.1 基于问卷星网络平台形成性评价的构建

1.1.1 构建网络试题库级课题随机问答题库 通过构建问卷星网络平台,本项目组根据《生物化学与分子生物学》教学大纲,围绕《生物化学与分子生物学》第9版(人民卫生出版社)教材,参考执业医师考试内容,构建了网上测评试题库及课堂随机问答题库。授课教师能运用试题库,网上发布测试题目让学生参加线上测评,并可随机抽取课堂问题,让学生在手机端作答。

1.1.2 形成性评价体系内容及成绩构成 形成性评价体系基于问卷星网络平台,采取线上与线下相结合的评价体系。具体包括课堂随机问题测评、章节性测试、实验考核及线下期末考试。其中除去线下期末考试及实验考核以外,其余考核皆为形成性评价,其成绩计算公式为:随机问题测评×40%+章节性测试×60%。

1.2 基于问卷星网络平台形成性评价的实施对象

对皖南医学院某专业2018级学生的《生物化学与分子生物学》课程进行了形成性评价,共296名学生。课堂随机问题利用问卷星网络平台发布,并生成二维码,让学生扫码后当堂完成,并形成成绩,成绩计入平时成绩。章节测试通过问卷星网络平台将测试题目发布,且生成二维码,让学生扫码后当堂完成,形成成绩。

1.3 实施过程

1.3.1 课堂在线回答问题及抢答 教师上课前,通过问卷星网络平台预先在每节课所讲内容中,设置一些随堂问题。上课时随机抽取学生或者引导学生进行线上抢答,这样使得课堂教学生动、活泼,调动学生主动学习的积极性;同时也反馈了教学信息,使得教师可以根据这些结果合理设置自己的课程。

1.3.2 章节性测试 根据生物化学与分子生物学教学大纲,将生物化学与分子生物学3个篇章的内容进行3次线上测试,教师利用构建好的试题库,在

问卷星平台生成二维码,学生扫码后在设置的规定时间内答题。考试结束后,学生可以通过问卷星网络平台看到自己的成绩及错题,利于学生巩固学习的效果。测试结束后,教师也可以通过问卷星网络平台,分析学生考试结果,及时了解学生的学习情况并调整教学方案。

1.4 形成性评价效果分析 通过对某专业2017级和2018级学生的《生物化学与分子生物学》的期末考试成绩比较,评价形成性评价对《生物化学与分子生物学》学习效果的影响。

1.5 统计学分析 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示,两组间均数比较采用t检验;计数资料以百分比(%)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 调查对象基本特征 本次对某专业2018级学生的生物化学与分子生物学课程进行了形成性评价,共296名学生。男性122人,女性174人,年龄17~20岁。该专业2017级共289名学生,男性127人,女性162人,年龄17~20岁。

2.2 成效评价 开展形成性评价的某专业2018级学生3次形成性评价之间比较结果显示:生物化学与分子生物学第1次形成性评价中,学生成绩在80分以上的有55人,占总数的18.58%;59名学生成绩60~80分,占总数的19.93%;不及格学生有182人,占总数的61.49%。由于不及格率较高,授课教师及时调整了教学内容,在第2次的形成性评价中,学生成绩在80分以上的有81人,占总数的27.36%;147名学生成绩60~80分,占总数的49.66%;不及格学生有68人,占总数的22.97%,学生不及格率较第1次测试下降($P<0.01$)。在第3次形成性评价中,学生成绩在80分以上的有113人,占总数的38.18%;132名学生成绩60~80分,占总数的44.59%;不及格学生有51人,占总数17.23%,学生不及格率亦较第1次测试下降($P<0.01$),但与第2次测试无差异($P>0.05$)。见表1。

表1 某专业2018级学生生物化学与分子生物学3次形成性评价分数段统计表[n(%)]

测试	分数段			不及格比较	
	60以下	60~80	80以上	χ^2	P
第1次	182(61.49) ^a	59(19.93)	55(18.58)	153.017	0.000
第2次	68(22.97) ^b	147(49.66)	81(27.36)		
第3次	51(17.23) ^b	132(44.59)	113(38.18)		

2.3 形成性评价对期末成绩影响 开展形成性评价的某专业2018级和未开展形成性评价的该专业

2017 级学生生物化学与分子生物学期末成绩比较结果显示:2018 级学生期末考试成绩平均分为(61.72±12.12)分,2017 级学生期末考试成绩平均分为(57.06±14.92)分,两组比较差异有统计学意义($t=4.103, P=0.000$)。

2018 级学生成绩在 80 分以上的有 18(6.08%)

人;154(52.03%)人学生成绩 60~80 分;不及格学生有 124(41.89%)人。2017 级学生成绩在 80 分以上的有 19(6.57%)人;104(35.99%)人学生成绩 60~80 分;不及格学生有 166(57.44%)人。2018 级学生不及格率较 2017 级学生不及格率下降($\chi^2=14.14, P=0.000$),见表 2。

表 2 某专业 2017 级与 2018 级生物化学与分子生物学期末考试成绩分析表[$n(\%)$]

年级	分数段			不及格比较	
	60 以下	60~80	80 以上	χ^2	P
2017 级	166(57.44)	104(35.99)	19(6.57)	14.140	0.000
2018 级	124(41.89)	154(52.03)	18(6.08)		

2.4 形成性评价对实验成绩的影响 开展形成性评价的某专业 2018 级和未开展形成性评价的该专业 2017 级学生生物化学与分子生物学期末成绩比较结果显示:2018 级学生实验成绩平均分为(80.65±5.37)分,2017 级学生实验成绩平均分为(83.30±5.00)分,两组比较差异有统计学意义($t=6.174, P=0.000$)。

3 讨论

在基础医学课程中,生物化学与分子生物学由于课程内容较为抽象、有着大量较为难懂的代谢相关知识点,前后内容的连贯性较强,所以每年我校的“一张卷”形式的期末考试中,不及格率一直居高不下^[8-9]。近年来,信息技术的发展也带动了教学模式的转换,本研究以网络平台作为辅助教学的手段,基于问卷星网络平台打造了形成性评价平台,建立了多样化的考核模式及线上线下相结合的形成性评价体系。从开展形成性评价的某专业 2018 级学生和未开展形成性评价的该专业 2017 级学生的生物化学与分子生物学期末成绩比较,2018 级学生学习收益优于 2017 级学生学习收益。分析原因可能是经过形成性评价后,教师可以对学生的学习进行动态的监督及评价,一方面这样有利于教师用这些反馈结果对教学过程进行相应的调节,另一方面也有利于增强学生主动学习的能动性 & 积极性。从开展形成性评价的某专业 2018 级学生和未开展形成性评价的该专业 2017 级学生的生物化学与分子生物学实验成绩比较这一结果来分析,2017 级学生的实验成绩优于 2018 级学生。分析原因可能是经过形成性评价后,学生比较偏重理论知识的获取,在下一步的形成性评价中可以加入实验考核的题目及内容,让学生在掌握理论知识的同时,也注重实践能力的培养。这一结果也与郑凯迪等的研究相

一致^[10-11]。

本研究中 3 次形成性评价的成绩结果分析表明,第 3 次形成性评价中不及格学生比例较第 1 次形成性评价有了显著的下降,但不及格的比例为 17%,仍然处在一个较高的水平;同时优秀人数比例与第 1 次形成性评价相比有明显上升,但优秀人数比例仅占总人数的 38%。究其原因分析,可能是由于形成性评价包括众多项目及内容,教师组织并参与了形成性评价过程,必然要付出很大的时间及精力来完成形成性评价,这样就导致了教师不能兼顾每一个学生的学习过程。虽然形成性评价促进了大部分学生的学习,但也导致部分学生并没有因为形成性评价而获得学习收益,这一结果也与罗晓婷等的研究相一致^[12]。因此,教师在教学过程中要不断优化形成性评价体系,可以利用问卷星网络平台,突出学生课堂教学效果的反馈,通过反馈的结果改变课堂教学的模式及内容。同时可以分析每次形成性评价的结果,对个别学生有针对性地开展个体化教学。

近年来,信息技术的发展也带动了教学模式的转换,本课题以网络平台作为辅助教学的手段,基于问卷星网络平台打造了形成性评价平台,建立了多样化的考核模式及线上线下相结合的形成性评价体系,重点抓住学生课堂教学效果的反馈和学习能力评价。初步的实施结果表明,基于问卷星网络平台构建的形成性评价体系具有信息化程度高、组卷简单、测试方便以及便于结果分析等优点,适合在全校生物化学与分子生物教学中进行推广。在今后的教学实践中,还需进一步完善这一形成性评价体系的不足,如将实验内容引入形成性评价中,不断提高我校生物化学与分子生物学课程的教学能力。

(下转第 93 页)

项目化教学在《Java 程序设计》教学中的应用研究

杨利^{1,2}, 宛楠^{1,2}, 吴新丽^{1,2}

(皖南医学院 1. 医学信息学院; 2. 健康大数据挖掘与应用研究中心, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨项目化教学在《Java 程序设计》教学中的应用效果。**方法:**选择皖南医学院 2016 级信息管理与信息系统专业的 90 名本科学学生作为研究对象, 随机分为两组(每组 45 人), 实验组采用项目化教学, 对照组采用讲授式教学模式教学。以理论考试、上机考核和问卷调查方式对教学效果进行评价。**结果:**实验组的上机考核成绩、总评成绩(81.9±10.1、78.0±8.4)均高于对照组(68.8±13.0、71.0±10.7), 差异有统计学意义($P<0.05$); 实验组理论考试成绩(74.0±8.6)略高于对照组(73.3±10.4), 差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组对教学的评价高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**项目化教学在《Java 程序设计》教学中优于传统教学方式。

【关键字】项目化教学; Java 程序设计; 主动学习

【中图分类号】G 642.4; TP 3-4 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.024

Applying project-based teaching to instruction of Java programming

YANG Li, WAN Nan, WU Xinli

School of Medical Information, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To assess the outcomes of applying project-based teaching to instruction of Java programming. **Methods:** Ninety undergraduates majoring in information management and information system, enrolled in 2016 in our college, were included and randomized into observational group and control group ($n=45$ in each group). Students in the control group received conventional curriculum, while those in observational were instructed by project-based model. The teaching effect was evaluated by means of theory examination, computer test and questionnaire survey. **Results:** Students in the observational group had higher scoring in computer examination, overall grade and theory command as well as satisfaction with the teaching than those in the control group (81.9±10.1 vs. 78±8.4; 68.8±13 vs. 71±10.7; 74±8.6 vs. 73.3±10.4, respectively, all $P<0.05$). **Conclusion:** Project-based teaching is superior to conventional instruction in Java programming.

【Key words】 project-based teaching; Java programming; active learning

《Java 程序设计》是信息类专业的核心课程, 是一门理论与实践密切相关的综合性课程, 在计算机学科教学中具有十分重要的作用^[1]。目前大部分高校《Java 程序设计》课程采取的是“课堂”+“实验”+“作业”的教学方式: 课堂上教师主要灌输理论知识, 实验课上学生完成相应的验证性实验, 课后作业也是对相应理论知识的强化训练。这种传统的教学方法很难取得令人满意的教学效果, 主要原因在于 Java 语言架构复杂、理论知识内容繁多、对学生的动手能力要求很高、教师师资力量不足^[1-2]。

项目教学法是一种成功的教学模式, 以项目为主线、教师为引导、学生为主体, 改变了以往“教师

讲, 学生听”的被动教学模式, 创造了学生主动参与、自主协作、探索创新的新型教学模式^[3]。近年来, 项目化教学在《Java 程序设计》的教学中被广泛采用。周玉新等提出了一种基于案例驱动的创新性 Java 教学模式, 将 Java 语言的各个主要知识点贯穿于案例的各个不同阶段^[4]; 苟大鹏等从项目的策划阶段、开发阶段、考核阶段阐述了项目驱动的 Java 课程教学全过程^[5]; 乔善平等将项目化教学应用于 Java 课程的实验教学中^[6]; 张银丽等依据 CDIO (Conceive、Design、Implement、Operate) 工程教育模式的标准, 将基于 CDIO 模式的案例教学法运用于 Java 教学中^[7]; 这些都取得了很好的教学效果。

基金项目: 皖南医学院教学研究项目(2018jyxm11, 2018jyxm12, 2017jyxm09); 安徽省教学研究项目(2018jyxm1279, 2019jyxm0265)

收稿日期: 2019-07-02

作者简介: 杨利(1984-), 男, 讲师, 硕士, (电话)18356979158, (电子信箱)395157765@qq.com。

为探讨项目化教学在《Java 程序设计》教学中的应用效果,我们在信息管理与信息系统专业的《Java 程序设计》课程中尝试项目化教学模式,现将教学方法及效果总结如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择皖南医学院 2016 级信息管理与信息系统专业的 90 名本科学生为研究对象,以性别为中心使用分层随机化方法将研究对象分成实验组和对照组。分组前告知学生分组原因、分组期间的学习内容,所有学生均同意参加教学改革试验,并且知晓分组为随机方式,不能确定自己所在组。

分组理由:①随机分组^[8]可以避免选择性偏倚,保证每个研究对象有均等的机会进行分组,均衡干扰因素的影响,使得实验组和对照组的特点大致相同;②已知女生的计算机实践能力普遍弱于男生^[9],因此以性别为中心进行分层随机分组^[8],可以保证重要协变量均衡,增加实验组和对照组的可比性。

分组过程:①将研究对象按性别分为男性组(72 人)和女性组(18 人);②接着使用随机数字表将男性组分为男实验组(36 人)和男对照组(36 人)、将女性组分为女实验组(9 人)和女对照组(9 人);③合并男女实验组和对照组。

分组结果:实验组男 36 人,女 9 人,平均年龄(21.8±0.9)岁,对照组男 36 人,女 9 人,平均年龄(22.0±1.1)岁,两组年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 教学方法 实验组和对照组学习内容均为“类的特性”,所用教材均为陈国君主编的《Java 程序设计基础》(第 5 版),授课学时均为 8 学时,授课教师相同。对照组采取的是“课堂”+“实验”+“作业”的传统教学方式。实验组采用项目化教学方式,共分成 9 个小组,具体过程为:①教师给出项目名称及项目要求。②教师分析项目。教师不能给出详细的实现步骤,只能大体说明完成该项目需要利用的方法。③小组制定项目计划书。每个小组内部推选出 1 名组长,组长就项目的实施计划同小组成员展开充分讨论,给出项目实施的具体步骤和时间,教师审查项目计划书并给出相应意见。④小组任务分工。组长根据本组成员特点合理安排项目任务,明确每位成员的任务及合作形式,教师审查任务分工安排。⑤小组实施项目。小组成员根据本组的项目步骤,通过学习在规定的时间内完成自身任务。在项目的实施过程中,教师要进行阶段性的检查、监

督和辅导。⑥项目的评估。项目的评估包括小组自我评估、小组间相互评估和教师评估。⑦小组项目总结。每个小组根据项目的实施情况,对比其他小组,结合教师评估,找出项目实施过程中的优缺点并分析总结,形成项目总结报告。

1.3 教学评估 从理论知识掌握情况、实践动手能力、学生对教学的评价 3 个方面展开教学评估。以问卷的形式调查学生对教学的评价,共有 5 个教学评价等级:优秀、良好、中等、及格和不及格,采用理论考试考察学生理论知识掌握情况,通过上机表现考核学生的实践动手能力。

1.4 统计学方法 数据的统计和分析使用 SPSS 18.0 软件。理论考核和上机考核使用均数±标准差表示,实验组和对照组之间的差异使用 *t* 检验;分类资料采用 Mann-Whitney 检验,比较问卷调查各评价指标认可度的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生理论、上机考核成绩比较 综合成绩为理论考试和上机考核的平均值,结果显示:实验组上机考核、综合成绩高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),实验组理论考试成绩略高于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体成绩及分析见表 1。

表 1 两组学生理论考试、上机考核成绩比较

组别	理论考试	上机考核	综合成绩
实验组	74.0±8.6	81.9±10.1	78.0±8.4
对照组	73.3±10.4	68.8±13.0	71.0±10.7
<i>t</i>	0.348	5.338	3.452
<i>P</i>	0.729	0.000	0.001

2.2 学生对两种教学方法的评价 两组学生均对各自的教学方式进行评价,评价完成率 100%。结果显示:实验组学生评价“优秀”和“良好”的人数高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 学生对两种教学方法的评价比较

组别	优秀	良好	中等	及格	不及格	总人数
实验组	15	20	5	3	2	45
对照组	6	9	13	11	6	45
<i>Z</i>				3.871		
<i>P</i>				0.000		

3 讨论

Java 语言跟计算机技术发展密切相关,新内容

层出不穷,实用性强,对学生的理论和实践都有较高的要求。“课堂”+“实验”+“作业”的教学方式很难取得令人满意的教学效果^[10-11]。项目化教学是通过设计并实施一系列完整的项目完成教学活动。其本质上是一种基于建构主义学习理论的探究性学习模式^[12]。整个学习过程是一种生活的体验,是情境化、问题化的,是同生活相结合的,学生完全主动,在合作学习中不断解决疑难问题,并完成对知识意义的构建,而不是简单的知识复制,在这一过程中,也能够显著提高学生的语言表达、团队协作等各项综合素质能力。

实验结果显示,项目化教学相对于传统的课堂讲授在《Java 程序设计》实践教学效果明显,学生学习的主动性、创造性明显增强,师生间互动频繁,学生成绩提升明显,学生的评价也很高^[13]。在理论教学效果方面,实验组理论考试成绩略高于对照组,差异无统计学意义。总体而言,项目化教学在《Java 程序设计》优于传统教学方式。但是传统教学方式在理论教学方面仍有一定的优势,可根据教学内容,合理选择《Java 程序设计》的教学方式,对于基础语法部分,理论知识较多,宜采用传统的教学方式;对于高级应用部分,实践知识较多,宜采用项目化教学方式。

目前项目化教学在《Java 程序设计》实施中仍存在的问题^[2]。一是对教师的要求很高,教师要具备过硬理论知识、一定的企业项目经验以及相应的组织协调能力,才能设计出符合教学大纲要求、难度适中的教学项目,同时还要合理安排进度指导学生实施。二是要求学生转变传统的教学方式观念,由被动学习转为主动学习,除学习理论知识外,还要学习沟通交流技巧、语言表达方式、查询资料方

法等。虽然项目化教学对教师和学生的要求较高,但只要教师精心组织、合理安排,学生主动学习、相互协作,会达到预期的教学效果。

【参考文献】

- [1] 刘松涛. 浅谈 Java 程序设计课程教学现状及解决对策[J]. 中国科教创新导刊,2013(13):148.
 - [2] 李瑞生. Java 程序设计课程教学中遇到的问题和对策[J]. 计算机教育,2010,30(22):119-122.
 - [3] 胡庆芳. 优化课堂教学:方法与实践[M]. 北京:中国人民大学出版社,2014.
 - [4] 周玉新,魏国利,裴志利. 基于案例驱动的创新性 Java 教学模式研究[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2014,29(6):634-636.
 - [5] 尚大鹏,王巍,玄世昌. 基于项目驱动的 Java 课程教学方法研究[J]. 工业和信息化教育,2016(1):55-57.
 - [6] 乔善平,荆山,隋永平. 基于案例驱动的 Java 程序设计课程实验教学探讨[J]. 计算机教育,2018,282(6):148-151.
 - [7] 张银丽,赵斌. 基于 CDIO 模式的案例教学法在 Java 程序设计课程中的运用研究[J]. 洛阳师范学院学报,2018,37(8):64-66.
 - [8] 万霞,刘建平. 临床试验中的随机分组方法[J]. 中医杂志,2007(3):216-219.
 - [9] 徐志红,尹禄,赵生慧,等. 基于 Alice 培养女大学生计算机编程能力的教学改革探索[J]. 蚌埠学院学报,2014,3(5):124-126.
 - [10] 逯玉兰,吴丽丽,郝玉胜. 非计算机专业大学计算机课程教学方法研究与实践——以甘肃农业大学为例[J]. 甘肃高师学报,2017,22(9):61-64.
 - [11] 孙淑霞. 地方高校大学计算机基础课程改革的探索与实践[J]. 中国大学教学,2014(4):59-62.
 - [12] 刘广平,陈立文,李娜. 境外基于项目式学习的教学模式研究述评[J]. 高等建筑教育,2014,23(4):44-50.
 - [13] 姚争为,滕国栋. 高校程序设计类课程过程性评价的研究与实践[J]. 计算机教育,2015(24):86-88.
-
- (上接第 90 页)
- ## 【参考文献】
- [1] 张菡菡. 形成性评价考核在医学生物化学与分子生物学中的应用[J]. 卫生职业教育,2017,35(8):95-96.
 - [2] 李鑫,李元元,葛娟,等. 多元化“形成性评价”体系在“生物化学实验”课程的改革与实践[J]. 兵团教育学院学报,2016,26(5):66-69.
 - [3] 余和芬,丁卫,程杉. 形成性评价在医学生物化学教学中的探索[J]. 基础医学教育,2018,20(7):20-22.
 - [4] 刘小宇,卢小玲,高云,等. 优化生物化学课程考核方式,培养创新能力[J]. 基础医学教育,2012,14(10):743-745.
 - [5] 袁丽杰,梁松鹤,王志刚. 生物化学与分子生物学技术形成性考核评价体系的建立与实践[J]. 中国高等医学教育,2014(11):24-25.
 - [6] 王璞,王卫平,陈颖,等. 生物化学课程试行分阶段考核初探[J]. 生命的化学,2015,35(3):442-445.
 - [7] 宾晓芸,银联飞,李朝敢. 形成性评价在生物化学教学中的构建及应用效果初探[J]. 中国高等医学教育,2015(7):51-52.
 - [8] 王琳. 临床医学专业生物化学形成性评价改革的探索与讨论[J]. 考试周刊,2014(62):10.
 - [9] 李斌,苏燕,杨文杰,等. 医学生物化学与分子生物学课程形成性评价策略浅析[J]. 高校医学教学研究(电子版),2014,4(4):36-38.
 - [10] 郑凯迪,雷康福,毛孙忠. 形成性评价在医学生物化学教学中的应用[J]. 现代医药卫生,2017,33(1):143-144.
 - [11] 江秀娟,熊书,孙厚良. 移动教学平台在生物化学形成性评价中的应用[J]. 重庆医学,2018,47(10):421-423.
 - [12] 罗晓婷,许春鹏,陈水亲. 基于移动网络平台形成性评价在生物化学与分子生物学理论教学应用的初探[J]. 赣南医学院学报,2018,170(9):918-923.

斜外侧入路腰椎椎间融合术护理配合及临床疗效

陈慧敏¹,徐宏光²,许友¹,鲍志平¹,李淑梅¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 麻醉手术室;2. 脊柱外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨斜外侧入路椎间融合术(OLIF)治疗腰椎退行性疾病的效果及手术护理配合。**方法:**选取2018年1月~2019年3月在我院接受OLIF治疗的58例腰椎退行性疾病患者为研究对象,比较OLIF手术患者术前和术后3天VAS评分、ODI指数、脊柱生活质量评分。**结果:**在VAS评分、ODI指数、脊柱生活质量评分方面,术前分别为(4.78±1.18)分、(30.81±8.40)分、(65.31±7.65)分,术后3天随访分别为(2.14±0.86)分、(20.88±7.27)分、(52.40±9.47)分,术后VAS评分、ODI、脊柱生活质量评分方面均低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。发生15例并发症(25.9%),其中6例为术中并发症,发生率为10.3%,腰椎节段动脉损伤2例(3.4%),处理后未发生大出血;终板损伤3例(5.2%),腹膜损伤1例(1.7%);9例为术后并发症(15.5%),左侧交感神经损伤3例(5.2%),左侧大腿前侧疼痛1例(1.7%),左侧股四头肌无力2例(3.4%),融合器下沉3例(5.2%)。**结论:**OLIF治疗腰椎退行性疾病可降低患者疼痛和功能障碍,提高患者的生活质量。

【关键词】腰椎退行性疾病;斜外侧椎间融合术;护理配合;临床疗效

【中图分类号】R 473.6 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.025

Nurse cooperation and clinical efficacy in oblique lateral lumbar interbody fusion

CHEN Huimin, XU Hongguang, XU You, BAO Zhiping, LI Shumei

Anesthesia Operating Room, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical outcomes and roles of nurse cooperation in patients with lumbar degenerative disease treated by oblique lateral lumbar interbody fusion (OLLIF). **Methods:** Fifty-eight patients with lumbar degenerative disease undergoing OLLIF in our hospital were enrolled from January 20 to March 2019. The clinical data, including scoring by visual analogue scale (VAS), Oswestry Disability Index (ODI) and quality of life scale for Chinese patients with degenerative spine disease (QLS-DSD), were compared before and 3 days after OLLIF. **Results:** Scoring by VAS, ODI and QLS-DSD was 4.78±1.18, 30.81±8.40 and 65.31±7.65 before operation, and 2.14±0.86, 20.88±7.27 and 52.40±9.47 by follow-three days following surgery, respectively, which was lower after operation than before operation ($P<0.05$). Complications occurred in 15 patients (25.9%), including intraoperative complication in 6 (10.3%), lumbar segmental artery injury in 2 (3.4%), endplate injury in 3 (5.2%) and peritoneal injury in 1 (1.7%). Postoperative complications were seen another 9 patients (15.5%), in whom 3 (5.2%) were associated with left sympathetic nerve injury, 1 (1.7%) was with pain in left thigh, 2 (3.4%) were with transient left quadriceps and 3 (5.2%) with fusion cage subsidence. **Conclusion:** OLLIF can reduce the pain and improve the dysfunction and life quality of patients with lumbar degenerative diseases.

【Key words】 lumbar degenerative disease; oblique lateral interbody fusion; nurse cooperation; clinical efficacy

斜外侧入路椎间融合手术(oblique lateral interbody fusion, OLIF)是近几年被广泛运用于临床治疗腰椎退变性疾病的微创椎间融合技术;该手术入路是前外侧腹部切口,经由腰大肌和大血管间隙处理椎间隙和放置融合器^[1]。2012年Silvestre C^[2]首先报道OLIF,通过对179例OLIF分析发现,OLIF创伤小,术后恢复快,术后患者的疼痛明显轻于其他融

合手术;也可避免出现前路椎间融合术手术损伤神经丛、血管及极外侧椎间融合术损伤腰大肌等并发症;OLIF被认为是一种可行、安全有效的椎间融合入路^[3]。目前OLIF在脊柱骨科应用的时间较短,国内相关临床研究文献报道较少而且手术例数也不多^[4-6]。2018年1月~2019年3月我院开展了58例OLIF技术治疗腰椎退变性疾病,术后近期

基金项目:弋矶山医院三新项目(Z1801)

收稿日期:2019-06-28

作者简介:陈慧敏(1983-),女,主管护师,(电话)18905532766,(电子信箱)625642395@qq.com;

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

疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 经医院伦理委员会许可,选取2018年1月~2019年3月在我院接受OLIF治疗的58例腰椎退行性疾病患者进行研究。其中男性患者24例,女性患者34例。年龄40~80岁,平均年龄(63.0±11.0)岁。病程1~16年,平均病程(5.42±1.27)年。其中单节段融合41例,双节段融合15例,三节段融合2例,集中在L2/3、L3/4及L4/5。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 患者于手术室内全麻插管后选左侧向上的卧位进行手术。单节段手术在“C”型臂X线机透视定位椎间隙与椎体前、后缘,确定椎间隙后,以目标椎间隙中点向腹侧延伸4~5 cm做横行切口,双节段手术在确定中间椎体中心后,以中间椎体中心向腹侧延伸4~5 cm做横行切口,三节段手术则以中心位置取一约5 cm斜行切口。选取左侧入路,腰肌前部外侧或前腰肌入路(腰肌前路),在四个部位用胶带固定,确保患者稳稳锁定在手术台上:髂嵴下方;肩下的胸部;从手术台后、踝关节上方,绕过膝关节固定到手术台前;从胫骨固定到手术台后主刀及其他术者应从患者腹侧操作,而C-臂应放置在患者后侧。首先将腹壁肌肉进行逐层分离后,采用钝性分离的方式分离腹膜后间隙,并将腹膜后的内脏轻推至前方,反方向轻牵腰大肌,从而建立斜外侧椎间融合手术通道。为保证手术节段的精准定位,需通过X线,切除椎间盘髓核与上下终板软骨。将试模逐级安置于患者椎间隙中,当撑开至合理弧度后将同种异体颗粒骨置入椎间隙与椎间融合器中完成手术。

1.2.2 护理配合

1.2.2.1 术前访视 术前要求护理人员进行访视,通过与病患的及时互动与对话,帮助其减轻心理压力,从而使患者能以积极的心态参与手术治疗。

1.2.2.2 物品准备 如电刀、C型臂、吸引器装置、冷光源主机等;椎板包、综合包、六件衣包、皮肤撑开器附加、手套、慕丝线、刀片、贴膜、C型臂保护套、剥离棒、冷光源、导光束、OLIF附加器械。

1.2.2.3 术中配合 ①巡回护士配合方面:迎接并核对患者的手术信息。于左前臂开放外周静脉通路,要避免桡动脉处,妥善固定好并保持术中输液通畅。手术开始前30 min需使用抗生素。麻醉后给患者导尿,协助手术医生、麻醉医生对患者的体位进行调整,使其符合手术体位的要求。按照手术要求

摆放各手术仪器和器械物品,确保手术顺利进行。做好患者的安全预防措施,如用铅衣遮盖患者颈部、会阴部。提前与苏醒室联系,保证术后安全患者转运,与病房护士交接术中情况、各种管道、皮肤、血液、手术服、药物、X片等。②洗手护士配合方面:递20号刀片将皮肤切开,分离皮下组织至腹斜肌群(递可伸缩头组织解剖器),牵开皮与皮下组织(递甲状腺拉钩),将患者肌肉纤维进行钝性分离后,食指进入后腹膜间隙并将其轻推至前,然后以钝性分离的方式到横突处,在临近腰大肌前继续前行,并利用X线透视确定手术节段,使用神经剥离子经腰大肌前三分之一处,同时注意避开神经丛安放好纤维环,然后利用X线确定神经剥离子的位置,分开腰大肌(递组织解剖器),而后插入椎间隙,通过透视确认组织解剖器的位置,将定位针移除。对腰大肌进行分离(递组织解剖器与扩张器),挑选适合的透光软组织套筒帮助固定好软组织位置,同时将其牵引开以保证器械在进行手术时可以畅通无阻,利用手术台夹将套筒在钢轨上维持其位置。使用咬骨钳、剥离子与刮匙完成椎间盘切除工作,并仔细对清除情况进行观察,将上下软骨终板处理干净。利用试模对融合器型号的精确选择,协助医生将同种异体骨安置于融合器内,然后拿开试模并置入融合器,使用X线保证位置后,再递融合器进行植骨融合。如果无渗血情况出现,拿开牵开器缝合切口并进行无菌覆盖处理,如出现渗血情况则需要利用双极电凝止血技术处理后,再重复上述步骤完成手术。

1.3 观察指标 患者住院、手术时间,并发症及术中出血量等情况,评价术前和术后3天各手术疗效指标。①本组患者术前及术后视觉模拟评分^[7](visual analogue scale, VAS),其中0分为剧痛难忍,10分则表示为无痛。②本组患者术前及术后Oswestry功能障碍指数评分^[8](oswestry disability index, ODI);得分越高说明功能障碍越严重。③本组患者术前及术后脊柱生活质量表^[9],分数越高说明生活质量越差。

1.4 统计学处理 使用SPSS 18.0统计软件包进行数据分析,计数资料均以 $n(\%)$ 表示,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,手术前后数据比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各手术观察指标情况 全部患者手术时间40~90 min,平均(61.02±12.34) min;术中出血量20~60 mL,平均(40.49±15.43) mL;住院时间3~7 d,

平均(3.32±1.27)d。

2.2 各手术疗效指标比较 术前 58 例患者 VAS 评分、ODI 指数、脊柱生活量表评分分别为(4.78±1.18)分、(30.81±8.40)分、(65.31±7.65)分,术后 3 天分别为(2.14±0.86)分、(20.88±7.27)分、(52.40±9.47)分,术后 VAS 评分、ODI、脊柱生活量表评分方面均低于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体见表 1。

表 1 58 例患者手术前后 VAS、ODI、脊柱生活量表评分的比较

时间	n	VAS 评分	ODI 评分	脊柱生活量表评分
术前	58	4.78±1.18	30.81±8.40	65.31±7.65
术后 3 天	58	2.14±0.86	20.88±7.27	52.40±9.47
$t_{\text{配对}}$		20.76	13.83	11.46
P		0.000	0.000	0.000

2.3 手术并发症情况

2.3.1 术中并发症 共发生 6 例(10.3%),其中 2 例(3.4%)为节段动脉的损伤,术中予以双极电凝止血后植入钛夹夹闭血管后未出现活动性出血;终板损伤 3 例(5.2%),术中未行后路手术固定,术后予以定制胸腰支具保护下地活动,同时嘱患者以卧床为主;术中腹膜损伤 1 例(1.7%),即刻予以缝合,术后腹部未见明显异常。

2.3.2 术后并发症 共出现 9 例(15.5%),术后患者左侧交感神经损伤 3 例(5.2%),术后随访 1 月左右恢复;2 例(3.4%)出现左侧股四头肌无力,术后 1 周左右都得以恢复;1(1.7%)例出现了左大腿前外侧疼痛,5 天恢复;3 例(5.2%)出现融合器下沉,未进行二期后路手术固定,随访过程中症状缓解。

3 讨论

随着微创理念在脊柱外科手术治疗中的不断应用,特别是 OLIF 的应用,极大地提高了治疗的水平,为更多该类型疾病患者的健康恢复提供了保障^[10]。刘进平等^[11]认为 OLIF 是治疗腰椎退行性疾病的一种安全有效的微创术式,郑晓青等^[12]针对 24 例腰椎退行性疾病患者进行了研究,在采取 OLIF 治疗后,发现 VAS 评分、ODI 指数以及椎间孔高度等指标均较术前有明显改善,并指出 OLIF 治疗腰椎退行性疾病的有效性和安全性。

脊柱外科手术治疗过程中,面临的风险更多、更大,如神经损伤的风险、周围的软组织破坏的风险、使用中器械故障的风险、与植入物使用相关的风险,一旦护理配合不到位,将会埋下严重的安全隐患^[13]。因此必须要在 OLIF 的实施前后,加强护理

配合,以此提升手术的效果和安全。针对 OLIF 治疗,护理配合工作应当从对患者的术前访视开始,一要稳定患者的情绪,二要疏导患者的心理,三要提升患者的依从性,通过有效的术前方式,为手术的顺利进行奠定基础^[14]。术中配合是 OLIF 治疗腰椎退行性疾病护理配合的核心,具体可以分为巡回护士配合和洗手护士配合。术中配合时,重点要做好三方面的工作,即体位安全管理、神经电生理监测、外来医疗器械及植入物的管理。由于 OLIF 术式常取侧卧位,容易引发压疮,加强体位的安全管理,既能够减少周围神经因长时间手术造成的损伤,又可以减少压疮等并发症的出现。术中生命体征及患者反应的监测和观察意义重大。外来医疗器械及植入物的管理,也是 OLIF 术中护理配合不可忽视的一项内容,器械护理应当严格按照相关制度与流程对外来医疗器械及植入物清洗消毒灭菌,减少相关医源性感染的发生。本研究结果显示,在实施优质的护理配合,掌握 OLIF 护理配合的要点后,手术时间、术中出血量、住院时间以及并发症等指标均比较理想,手术的有效性和安全性得以保证。手术前后的 VAS 评分、ODI 指数、脊柱生活量表评分方面比较中,术后 3 天均优于术前($P < 0.05$),充分说明了术中护理配合的重要性,是提升手术治疗效果,促进患者功能恢复的重要因素。

综上所述,OLIF 是治疗腰椎退行性疾病的重要手段,加强术后护理配合会直接影响手术的整体效果和安全性,这就要求器械护士、巡回护士、洗手护士积极地配合手术的实施,确保手术顺利、安全、有效地进行。

【参考文献】

- [1] 涂计,李文甜,杨述华,等.全脊柱内镜下椎管减压结合斜外侧入路腰椎间融合术及经皮椎弓根钉治疗伴腰椎滑脱的腰椎管狭窄症[J].华中科技大学学报(医学版),2018,47(4):437-444.
- [2] SILVESTRE C, MAC-THIONG JM, HILMI R, et al. Complications and morbidities of mini-open anterior retroperitoneal lumbar interbody fusion: oblique lumbar interbody fusion in 179 patients [J]. Asian Spine J, 2012, 6(2): 89-97.
- [3] Wakita H, SHIGA Y, OHTORI S, et al. Less invasive corrective surgery using oblique lateral interbody fusion(OLIF) including L5-S1 fusion for severe lumbar kyphoscoliosis due to L4 compression fracture in a patient with Parkinson's disease: a case report [J]. BMC Res Notes, 2015, 8(2): 126.
- [4] 刘进平,王奇,冯海龙.斜外侧腰椎间融合术(OLIF)并发症的临床分析[J].中华神经外科疾病研究杂志,2017,16(6):538-541.
- [5] 张顺聪,郭惠智,莫凌,等.斜外侧椎间融合术联合后路固定治疗腰椎退变性疾病的初步评价[J].中国矫形外科杂志,2018,26(3):203-208.

· 护理学 ·

文章编号:1002-0217(2020)01-0097-03

老年核磁共振增强检查者接受全程精细化护理的效果分析

陈红¹, 翟建¹, 陶秀彬²

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

【摘要】目的:针对老年核磁共振增强检查者开展全程精细化护理,并对护理效果进行比较分析。**方法:**本中心于2019年3月确定全程精细化护理方法,培训相关护理人员,收集3月份所有213例老年核磁共振增强检查者的护理信息为对照组;在4月份全面施行全程精细化护理,收集4月份所有207例老年核磁共振增强检查患者的护理信息为观察组。比较两组患者的心率及血压异常率、焦虑评分、检查配合度、检查并发症发生率及检查时间。**结果:**观察组的心率异常率、焦虑评分、检查并发症发生率及检查时间低于对照组,检查配合度高于对照组,差异均有统计学意义。**结论:**全程精细化护理能够缓解老年核磁共振增强检查者的焦虑,减少检查并发症,缩短检查时间,提高检查配合度,整体护理效果优于传统护理。

【关键词】全程精细化护理;核磁共振增强检查;老年患者

【中图分类号】R 473.5 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.026

Applying attentive whole-process nursing for elderly patients undergoing enhanced MRI examination

CHEN Hong, ZHAI Jian, TAO Xiubin

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

【Abstract】Objective: To assess the effect of applying attentive whole-process nursing for elderly patients undergoing enhanced MRI examination. **Methods:** Attentive nursing through whole process was planned in March 2019, and related nurses were trained. Then elderly patients undergoing enhanced MRI examination in March 2019, accepted attentive whole-process nursing, were included in control group ($n=213$), and those in April were recruited in observational group ($n=207$). The two groups were compared regarding the heart rate, blood pressure, scoring on anxiety, patients' compliance, complication ratio in examination, and duration of examination. **Results:** Patients in the observational had significantly lower incidence of abnormal heart rate, scoring on anxiety, ratio of complications, and shortened duration of examination, yet higher compliance than those in the control group. **Conclusion:** Attentive nursing through whole-process may relieve the anxiety, reduce complications and examination duration, yet improve the compliance of elderly patients undergoing enhanced MRI, suggesting that this nursing is superior to conventional nursing procedure.

【Key words】attentive whole-process nursing; enhanced MRI examination; elderly patients

基金项目:芜湖市科技惠民项目(2019rks4-1)

收稿日期:2019-08-22

作者简介:陈红(1971-),女,主管护师,(电话)18715337296,(电子信箱)2924416816@qq.com。

- [6] 沈俊宏,王建,刘超,等.斜外侧腰椎间融合术治疗退变性腰椎疾病的并发症和早期临床结果[J].中国脊柱脊髓杂志,2018,28(5):397-404.
- [7] REED MD, VAN NW. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity [J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 54(3):241-244.
- [8] RUIZ FK, BOHL DD, WEBB ML, et al. Oswestry disability index is a better indicator of lumbar motion than the visual analogue scale. [J]. Spine Journal Official Journal of the North American Spine Society, 2014, 14(9):1860-1865.
- [9] 徐宏光,贾瑞平,王弘,等. 脊椎退行性疾病患者生命质量量表的编制[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2011, 4(6):441-449.
- [10] FUJIBAYASHI S, HYNES R A, OTSUKI B, et al. Effect of indirect neural decompression through oblique lateral interbody fusion for degenerative lumbar disease [J]. Spine, 2015, 40(3):E175-182.
- [11] 刘进平,冯海龙.斜外侧入路腰椎间融合术在腰椎退行性疾病中的应用[J].中华神经外科杂志,2016,32(9):918-922.
- [12] 郑晓青,顾宏林,梁国彦,等.斜向腰椎间融合术治疗腰椎退行性疾病的临床疗效[J].中国脊柱脊髓杂志,2017,27(9):817-822.
- [13] DEYO RA. Fusions urgency or lumbar degenerative disc disease: still more questions than answers [J]. Spine J, 2015, 15(2):272-274.
- [14] 潘晓虹. 腰椎融合术治疗腰椎滑脱患者的围手术期护理[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 18(4):56-57

核磁共振检查在诊断心脑血管病、胸腹腔疾病、肿瘤等方面价值很高,利用造影剂进行增强检查可显著提高疾病的诊断准确率。随着我国人口的老齡化,老年患者逐年增加,他们接受核磁共振增强检查的概率较高。由于老年人身体和心理均有衰退,对相关检查知识缺乏,且检查空间相对封闭,检查时间一般较长,机器噪声较大,因而他们在接受检查时多有焦虑、紧张,甚至恐惧,导致一些患者不能完成检查或检查图像质量不能满足诊断要求^[1-3]。本研究针对老年核磁共振增强检查者进行全程精细化护理,并对护理效果进行前后对比分析,现将研究情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 针对老年患者接受核磁共振增强检查相对复杂的问题,我科于2019年在3月份确定了全程精细化护理方法,培训相关护理人员,同时收集3月份所有60岁及以上核磁增强检查患者的护理信息,以此为对照组。在4月份全面施行全程精细化护理,按同样方法收集4月份所有60岁及以上核磁增强患者的护理信息,此为观察组。

1.2 全程精细化护理方法 ①检查前:热情接待检查者,仔细核对其身份信息及检查项目,询问有无检查禁忌症,预约检查时间,进行相应的检查前准备。告之检查前禁食4h,穿着衣物无金属配件,去除携带的所有金属物品,详细介绍检查过程、检查时间及检查中需要配合的事项。腹部检查患者进行呼吸训练,教会憋气方法。强调检查的安全性,过度紧张者可让其观摩他人受检过程。简要介绍仪器及相关设施,仔细询问药物过敏史。②检查中:协助患者去除携带的一切金属物品,并妥善保管,安置患者到检查床并保持正确舒适体位,告知患者检查过程中保持制动的重要性,如腹部检查者需再次训练呼吸,强调呼吸配合对图像质量的重要性,解释检查中会出现噪音,提供耳塞,减轻紧张情绪。选择粗直且易于固定的血管进行穿刺,告之相关注意事项,根据患者血管条件及检查需要确定造影剂输注速度,连接心电图监护仪,密切观察患者血压、心率、呼吸等体征。若注射过程中出现造影剂外渗,应停止注射并进行相应处理。针对不能配合的病重失能患者,可以全程陪同检查直至检查结束。③检查后:帮助患者缓慢下床,观察室内观察30min,观察有无造影剂过敏反应,询问并观察有无不适,确定无不适后拔除留置针,指导患者按压穿刺部位5min以上,交代检查后注意事项及取片时间,待患者完全平复后送其

离开^[4-5]。

1.3 观察指标 观察记录两组患者的血压、心率、焦虑评分、检查配合度、检查并发症及检查时间,并进行比较。根据《中国高血压防治指南2018(修订版)》的高血压标准,收缩压大于140mmHg或舒张压大于90mmHg为血压异常^[6]。心率大于100次/分钟为异常。焦虑评分采用量表(SAS),SAS量表共20个条目,每个条目按1~4分4级评分法,将20个条目得分相加即为总粗分,总粗分乘以1.25取整数部分即为标准分,按照中国常模结果,SAS标准分的分界值为50分,其中50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,70分以上为重度焦虑^[4]。检查配合度分3个等级:患者听从指示并顺利完成检查为“配合”,在护理人员帮助下能够完成检查为“较配合”,在帮助及指示下不能完成检查为“不配合”。检查并发症为围检查期发生幽闭恐惧症、造影剂外渗、坠床、搬运二次损伤等情况。检查时间为护士接待患者进入检查间到离开检查间的时间。

1.4 统计学处理 计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全程精细化护理前后的样本量比较 对照组共有213人,其中男性133人,女性80人,平均年龄(69.11±6.72)岁;全程精细化护理的观察组共207人,男性136人,女性71人,平均年龄(68.55±6.01)岁。两组的性别构成经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组患者的平均年龄经 t 检验,差异也无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 全程精细化护理前后的样本量比较

组别	n	男	女	平均年龄/岁
对照组	213	133	80	69.11±6.72
观察组	207	136	71	68.55±6.01
χ^2/t		0.484		0.142
P		>0.05		>0.05

2.2 全程精细化护理前后患者的心率、血压、焦虑情况比较 对照组的心率异常发生率为17.37%,血压异常率为20.66%,焦虑评分均值为39.55±7.02。在全程精细化护理的观察组中,心率异常率为10.62%,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);血压异常率为15.46%,与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);焦虑评分均值为29.97±

6.13,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。具体见表2。

表2 全程精细化护理前后心率、血压、焦虑评分情况比较

组别	n	心率异常		血压异常		焦虑评分
		n	%	n	%	
对照组	213	37	17.37	44	20.66	39.55±7.02
观察组	207	22	10.62	32	15.46	29.97±6.13
χ^2/t		3.953		1.914		2.256
P		<0.05		>0.05		<0.05

2.3 全程精细化护理前后患者的配合度比较 在对照组213人中,配合(158人)、较配合(35人)、不配合(20人)检查者分别占74.47%、16.43%、9.39%,在全程精细化护理的观察组207人中,配合(181人)、较配合(16人)、不配合(10人)检查者分别占87.43%、7.72%、4.83%,经卡方检验 $\chi^2=11.889, P<0.05$,两组比较差异有统计学意义。

2.4 全程精细化护理前后患者检查并发症及检查时间比较 在对照组中,检查并发症发生率为11.74%,平均检查时间为(23.49±5.18)min,在全程精细化护理的观察组中,检查并发症发生率为3.38%,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.005$),平均检查时间为(21.38±5.07)min,与对照组比较差异亦有统计学意义($P<0.05$)。具体见表3。

表3 全程精细化护理前后检查并发症、检查时间比较

组别	n	检查并发症(%)	检查时间/min
对照组	213	25(11.74)	23.49±5.18
观察组	207	7(3.38)	21.38±5.07
χ^2/t		10.412	2.150
P		<0.005	<0.05

3 讨论

老年患者在进行核磁共振造影增强检查时,由于体质、认知、心理等因素,焦虑、恐惧、以至于不能完成检查的发生率较其他年龄人群明显增加,为了

尽量减少这些情况的发生,本中心围绕检查开展了全程精细化护理,在检查前、中、后均有相应护理措施。实施1个月以来,效果明显,患者焦虑状况整体上有明显改善,在检查过程中配合度明显增加,不能完成检查的发生率显著减少,且检查时间缩短。尽管血压指标在两组中差异无统计学意义,这可能是由于老年患者血压本底值均偏高,受外界因素影响产生的变化相对较小。

本研究针对老年核磁共振增强检查者进行全程精细化护理,方法简单,程序并不复杂,无需高精尖设备,易于推广应用,在拥有核磁共振设备的医疗单位中均可结合实际开展,以方便老年患者,提高他们的核磁共振检查成功率,同时提高诊断准确率。另外,对于其他年龄的检查者,尤其是心理适应性较差的患者,也可对他们进行全程精细化护理,护理效果也可进行相应评价。

此项研究进行了420人的对比研究,其中对照组213人,全程精细化护理观察组207人,样本量中等,但并不是配对研究,而且时间相对集中在同一年的3月和4月。为了更好地评价该护理方法的效果,还需进行更长期的观察研究,同时对该护理方法进行改善、提高,更好地为患者服务,进一步提高检查质量。

【参考文献】

- [1] 董宇清.核磁共振重点关注人群针对性强化护理的实践研究[J].当代护士(专科版下旬刊),2017(9):119-121.
- [2] 胡晓娟,胡静.幽闭恐惧症患者核磁共振成像检查的护理[J].中国临床护理,2012,4(3):210.
- [3] 叶锋青.核磁共振检查7003例临床护理[J].齐鲁护理杂志,2009,15(7):38-39.
- [4] 朱英,任丽,孙进莲,等.全程精细化护理干预对降低CT增强扫描造影剂不良反应的作用[J].护理实践与研究,2017(8):16-18.
- [5] 林桂兰.全程化心理护理在磁共振增强患者检查中的应用[J].现代医用影像学,2018,27(1):297-298.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2018年修订版)[M].北京:中国医药科技出版社,2018:1-10.

加速康复外科护理理念在老年髋关节置换术患者中的应用

李 梦,赵 平

(芜湖市第一人民医院 骨科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:研究加速康复外科护理理念对老年髋关节置换术患者的应用效果。**方法:**42例行髋关节置换的老年患者,随机分为实验组及对照组各21例,实验组采用加速康复外科护理理念实施护理,对照组采用传统护理模式实施护理。观察两组患者术后24h疼痛评分、住院时间、术后髋关节Harris评分、护理满意度及术后并发症发生情况。**结果:**实验组的术后视觉模拟评分(VAS)、住院时间、术后并发症的发生率均低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组的Harris评分及护理满意度均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**采用加速康复外科护理理念对老年行髋关节置换术的患者具有减轻术后疼痛、缩短住院时间及促进髋关节功能恢复的效果,且能减少术后并发症及提高患者的住院满意度。

【关键词】加速康复外科;护理;髋关节置换术

【中图分类号】R 473.6 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.01.027

Nursing elderly patients following artificial hip joint replacement by accelerated rehabilitation

LI Meng, ZHAO Ping

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

【Abstract】Objective: To observe the effects of nursing elderly patients following artificial hip joint replacement based on current accelerated rehabilitation concept. **Methods:** Forty-two elderly patients undergoing hip joint replacement were randomly divided into the observational group and control group ($n=21$ in each group). Patients in the observational group received accelerated rehabilitation nursing, and those in the control group were provided with simple conventional nursing procedures. The two groups were observed on the 24-hour pain scoring (visual analogue scale, VAS), length of hospital stay, post-operative function of hip by Harris score, nursing satisfaction and incidences of postoperative complications. **Results:** VAS scoring at 24 h, length of hospital stay and incidences of postoperative complications were significantly lower in the observational group than in the control group ($P<0.05$), yet patients in the observational group had higher scoring on post-operative function of hip and satisfaction with the nursing than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Accelerated rehabilitation may significantly reduce the pain and hospital stay, improve early recovery of the hip function, lower post-operative complications, yet boost the satisfaction with nursing in elderly patients after artificial hip joint replacement.

【Key words】 accelerated rehabilitation, surgery; nursing; hip joint replacement

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)护理指在外科范围内采用有循证医学证据证实的安全且有效的一系列护理措施,以降低或减轻患者的心理和(或)生理的应激反应,减少并发症,缩短住院日,降低医疗费用,促进患者早日康复的一种新型护理模式^[1-2]。ERAS由Kehlet与Wilmore在2010年提出^[3],系指应用有循证医学依据的围术期的优化处理措施,以达到减少患者生理及心理应激,减少术后并发症的发生,促进患者及早快

速康复的新的医疗理念^[4-6]。我科将ERAS的护理理念应用于行髋关节置换的老年患者,观察其术后疼痛、住院时间及术后髋关节功能评分,护理满意度及术后并发症的发生情况,取得良好效果。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经我院医学伦理委员会批准,选取2017年3月~2019年6月收入我科行髋关节置换

基金项目:芜湖市科技计划项目(2017CG17)

收稿日期:2019-09-05

作者简介:李 梦(1973-),女,主管护师,(电话)18949573770,(电子信箱)1609946806@qq.com。

的老年患者 42 例,随机分为对照组和实验组。男性 19 例,女性 23 例,年龄 65 ~ 85 岁。经临床确诊有行全髋置换术指征,并对有严重心、肺、肝、肾疾病及全髋置换术禁忌症的患者予以排除。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用优质护理,术前常规宣教,心理护理,术前禁食、水 8 h,术中手术麻醉护理,术后饮食护理、遵医嘱对症镇痛、预防下肢深静脉血栓及功能锻炼及出院随访。

1.2.2 实验组 采用加速康复外科护理理念完成护理,具体如下:科室成立全髋置换加速康复外科护理小组,成员包括骨科医师、麻醉医师、康复治疗师、护士等,明确护理人员的重要性,形成以护理为主导的多学科协作模式。强调护士对 ERAS 理念及专业知识的学习,以利于更好地对患者病情的观察,而促进患者早日康复。

术前护理:①根据患者个体情况,宣教以介绍疾病相关知识,围术期注意事项及加速康复外科护理过程中的要点为主,涵盖术后早期康复训练计划,着手制定个性化的健康教育方案,以缓解患者的紧张情绪及焦虑、恐惧心理,鼓励患者积极参与,以促进患者加速康复。②术前 6 h 禁食固体食物,术前 2 h 禁饮水。一般不常规保留导尿管。③指导患者进行床上便盆使用,提前积极预防下肢深静脉血栓,包括适量饮水、必要时皮下注射低分子肝素等,积极引导患者进行呼吸训练,踝泵运动和股四头肌等长、等张收缩练习等功能锻炼。④术前 1 天予患者口服新型非甾体镇痛药塞来昔布来进行超前镇痛,以减轻患者疼痛,降低患者应激反应。

术中护理:在常规手术护理基础上,加强患者体温护理,患者非手术部位盖好保温毯,监测患者体温,术中直接接触患者的液体预热。根据患者情况优化麻醉方案以最低程度干扰患者生理功能,充分保证手术麻醉安全为宜。在维持血流动力学平稳的前提下控制性输液,根据出血情况及时运用自体血回输装置输血。

术后护理:①术后疼痛护理术后充分发挥我科无痛病房优势,采用多模式联合镇痛,积极配合麻醉医师完善对患者的术后疼痛护理,根据术后患者视觉模拟评分及时调整镇痛剂量,确保镇痛效果,减轻疼痛对肌体康复的影响。②术后饮食护理依据加速康复外科理念指导患者及早进食水、流质以促进胃肠道功能恢复。③术后训练膀胱功能,满足条件者尽早拔除导尿管及切口引流管,以减少相关感染风

险。④术后康复锻炼护理采用加速康复外科理念早期进行功能锻炼,在康复治疗师及护士指导下要求患者遵照早期、适量、适度、循序渐进的原则。早期床上康复:从开始的踝泵运动,股四头肌等长收缩训练,逐步至臀肌收缩及患者的主动曲膝、屈髋,直至患肢抬高及坐位训练,期间根据患者病情逐渐强化以锻炼下肢肌肉和关节的功能恢复为目的。术后 3 ~ 4 d 经康复治疗师及骨科医师评估,患者病情稳定,双下肢肌力 4 级以上,在护士协助指导下从坐位逐步过渡到站位,髋关节屈曲外展适应后,助行器辅助行走及步态调整康复训练。

1.3 观察指标 ①记录两组患者术后 24 h 疼痛评分,采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估两组患者疼痛程度,分值越高,表明疼痛越明显。②术后 3 个月骨科医师随访时,记录患者术后髋关节 Harris 评分,分别评价日常活动能力与步态(47 分)、疼痛(44 分)、关节活动(5 分)、关节畸形(4 分),共 0 ~ 100 分,评分 80 ~ 89 为良,90 ~ 100 为优,分别计算两组患者的优良率。③记录两组患者的术后并发症发生情况,包括感染、切口愈合延迟、下肢血栓、假体脱位等。④记录两组患者的住院时间。采用自制护理满意度调查表,总分 100 分,≥90 分为满意,<90 分为不满意,记录患者的护理满意度情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示,均数的比较采用 t 检验;计数资料率比较采用校正卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验组患者术后疼痛 VAS 评分低于对照组($P<0.05$),见表 1,实验组患者的住院时间低于对照组($P<0.05$),见表 1,实验组患者的术后 3 个月 Harris 评分高于对照组($P<0.05$),见表 1,实验组患者术后并发症的发生率低于对照组($P<0.05$),见表 2,护理满意度例数高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者术后疼痛评分、住院时间、术后 3 个月 Harris 评分比较

组别	<i>n</i>	VAS	住院时间/d	术后 3 个月 Harris
实验组	21	0.68±0.21	14.10±3.22	91.10±3.12
对照组	21	3.45±0.63	17.20±3.60	80.23±1.13
<i>t</i>		19.12	2.94	15.01
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表2 两组患者护理满意度、术后并发症发生情况比较

组别	n	护理 满意度 n(%)	术后并发症			
			感染	下肢 血栓	延迟 愈合	假体 脱位
实验组	21	21(100)	1	0	0	0
对照组	21	15(76)	1	1	4	1
校正 χ^2		4.86		3.86		
P		<0.05		<0.05		

3 讨论

随着社会的老年化发展,人工髋关节置换术在骨科手术中的比例也在不断增加。手术可以达到改变关节畸形、强化关节稳定性及功能和提高患者生活质量的目的。除手术影响患者术后的康复外,围术期应激反应的影响越小,患者康复越快,这也是加速康复外科理念作用的原理。李临博报道加速康复护理应用于老年患者股骨颈骨折围术期管理具有促进术后恢复、缩短住院时间的作用^[7]。

在老年髋关节置换患者中,采用加速康复外科的护理理念就是建立以患者为中心的一体化医护患多方协作的疾病管理模式,利用高质量全面的健康教育,充分缓解患者的紧张、焦虑及恐惧心理,改善患者对疾病的认知,具有降低术后并发症的发生及提高患者护理满意度的作用。术前缩短禁食时间、禁饮2h可减轻患者饥饿感,提高患者的耐受性,对患者术后胃肠功能的恢复有着积极作用。研究证实术前2h适量液体摄入不增加患者恶心呕吐及反流误吸的发生,并可降低胰岛素抵抗的发生,可促进患者早日康复。

本研究术后VAS评分显示实验组低于对照组且差异有统计学意义。实验组在术前开始运用超前镇痛,多模式镇痛等,既强化了镇痛效果,又减少了用药和副作用的发生,表明采用超前镇痛,多模式镇痛等加速康复外科理念确实可以达到减轻患者痛苦,减低疼痛对患者的不良影响,为患者早日进食、早期下床进行康复训练提供了保障,达到促进患者康复的目的。

行髋关节置换的老年患者因器官功能退行性改变,围术期需经历疼痛、饥饿、麻醉和手术等不良刺

激的打击易导致住院时间延长和恢复缓慢^[8]。本组研究中两组患者的住院时间与护理满意度的比较也显示及早饮食喂养,术中加强体温保护、控制输液及尽量减少各种引流管的留置与早期康复功能锻炼等一系列护理理念的运用可达到促进患者康复,缩短住院时间,提高患者住院感受的作用。本研究发现两组患者术后3个月Harris评分及术后感染、下肢深静脉血栓、术后切口延迟愈合及假体脱位等并发症的发生率比较差异有统计学意义,说明运用加速康复外科护理理念对促进患者髋关节功能的恢复及减少术后并发症上更具优势,具有促进患者康复的作用。

综上所述,加速康复外科的护理在老年患者髋关节置换术的围术期处理中相较于传统护理模式更具有广泛的运用前景,值得推广。

【参考文献】

- [1] BAI XUELI,ZHANG XIAOYU,FANG YAN, *et al.* The implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) program following pancreatic surgery in an academic medical center of China [J]. *Pancreatology*,2016,16:665-670.
- [2] 聂艳玲.快速康复外科在急腹症手术中的应用[J].*中华现代护理杂志*,2012,18(25):3004-3007.
- [3] WILLEMSSEN PJ,APPELTANS BM. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme [J]. *The British journal of Surgery*,1999,86(7):968-969.
- [4] 中国加速康复外科专家组.中国加速康复外科围术期管理专家共识(2016版)[J].*中华消化外科杂志*,2016,15(6):527-533.
- [5] 李雁,于瑜,薛慧,等.快速康复外科理念在老年人工髋关节置换患者护理中的应用[J].*中国医学创新*,2016,34(13):76-79.
- [6] RIEMEN AH,HUTCHISON JD. The multidisciplinary management of hip fractures in older patients [J]. *Orthopaedics and Trauma*,2016,30(2):117-122.
- [7] 李临博.加速康复外科护理对老年股骨颈骨折患者术后恢复及认知功能的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(1):104-107.
- [8] 李雅欣,王凌,冯德宏,等.加速康复外科理念在人工髋关节置换围术期的临床应用[J].*临床外科杂志*,2018,26(12):955-958.