

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 39 No. 4 2020

- Effects of transcranial direct current stimulation on noradrenaline release in the hypothalamus of stress-induced hypertension model rats XU Xianhui, LIU Muxi, WANG Feng, *et al* (307)
- Experimental study on BMP-2 modified strontium-doped calcium phosphate in repairing bone defect of femoral epiphysis in ovariectomized rats ZHOU Maosheng, HU Xufeng, XIE Jiabing, *et al* (311)
- Dihydroartemisinin regulates the proliferation and migration of cervical cancer hela cells and its molecular mechanism LI Ranran, LU Wenrui, TAO Min, *et al* (315)
- MTHFR C677T gene polymorphism and carotidartery plaque formation and IMT in hypertensive patients LU Dasheng, ZHANG Hongxiang, WU Xiaolei, *et al* (319)
- Clinical study of pemetrexed-cisplatin or docetaxel-cisplatin combined with radiotherapy for advanced lung adenocarcinoma WEI Fang, CAI Shuhua, LÜ Donglai, *et al* (322)
- Serum sRAGE, esRAGE, cRAGE levels and coronary artery calcification in patients with stage III - V diabetic nephropathy LIU Hui, ZHAO Nengjiang, LING Ming, *et al* (326)
- Comparative study of the involved-field irradiation and elective nodal irradiation in elderly patients with esophageal squamous cell cancer WANG Hongyan, KONG Lingling, WANG Fan (330)
- Coexistent gout and rheumatoid arthritis; Report of 10 cases with literature review CHEN Lanfang, MAO Tongjun, LI Zhi (334)
- Analysis on the clinical efficacy and bleeding risks in cerebral infarction patients carrying CYP2C19 loss-of-function alleles by anti-platelet regimens CHEN Yajie, HUANG Tingting, LI Xiuyun (337)
- Pancreatic tumors; Clinicopathological analysis in 437 cases LIU Yinhu, WU Yongzhi, SONG Hong, *et al* (340)
- Observation on the clinical efficacy of Shakubilril/ valsartan in chronic heart failure and its effect on serological indexes LU Jun, YUAN Xiaolong (344)
- Clinical analysis of progressive stable decompression guided by intracranial pressure monitoring device in patients with severe craniocerebral injury WANG Liangwei, SHAO Xuefei, WU Yong, *et al* (347)
- Clinical investigation on the changes of ganglion cell inner plexiform layer thickness after retinal detachment LU Bing, ZHOU Minwen (351)
- Effect of high-flux dialysis combined with vitamin C and vitamin E on β_2 microglobulin and microinflammation in patients with diabetic nephropathy WANG Zhengxiang, DONG Xiongjun, CAO Yuhan, *et al* (354)
- Clinical study of the relationship between atrial fibrillation and serum NT-proBNP, CRP, cTn I level and echocardiography SHAO Hui, XIAO Minmin (358)
- Cox regression analysis on the factors associated with relapse of incarcerated inguinal hernia after emergency surgery WU Hao, XU Maoqi, FANG Yin, *et al* (362)
- Effects of preoperative anxiety on postoperative nausea and vomiting in women following endoscopic gynecological surgery CAO Ya, YU Jun, GUO Wenjun, *et al* (365)
- Effects of dexmedetomidine on emergency agitation and shivering in elderly patients following esophagectomy with general anesthesia ZHU Mudan, ZHAO Shihao, GAO Zongbin, *et al* (368)
- Changes of vertebral bone mineral density and intravoxel incoherent motion parameters of endplate and intervertebral disc degeneration SHAO Ying, XING Tao, WAN Qiang, *et al* (372)
- Comparison of ACR TI-RADS and ATA ultrasound models in benign and malignant thyroid nodules WANG Junli, MA Qianqing, QIANG Banghong, *et al* (376)
- Application of carotid ultrasonography in the diagnosis of acute cerebral infarction HU Haiyan, LI Guojie, LIU Biaohu, *et al* (380)
- Analysis on the health literacy status and influencing factors in type 2 diabetic patients FEI Xiaoyun, GAO Jialin, TAO Xiubin, *et al* (383)
- Analysis on the kinematic factors for falls in the elderly within community WU Shouzhi (387)
- Video self-assessment of surgical residents improves confidence and perceptions of basic microsurgical skills WU Changfan, LI Shanshan, YU Yan, *et al* (391)
- Applying integrated nursing interventions to patients with chronic suppurative otitis media undergoing tympanoplasty XU Ping, ZOU Weizhen (395)
- Perioperative care of patients undergone pelvic tumor resection with abdominal aorta balloon occlusion SHEN Qiling, CHU Yueyue, LI Lunlan, *et al* (398)
- Nursing countermeasures for the complications in patients with acute promyelocytic leukemia undergoing chemotherapy YU Haiyan, HUANG Laiquan, ZHAO Min, *et al* (402)
- Outcomes of rehabilitation nursing based on improving self-efficacy in elderly stroke patients with dysphagia CHEN Xiaomei, SUN Guizhi, WANG Fei, *et al* (405)

目 次

基础医学

- 经颅直流电刺激对应激性高血压大鼠下丘脑去甲肾上腺素释放的影响
..... 徐贤慧 刘沐熙 王 峰 等(307)
- BMP-2 修饰掺锶磷酸钙修复去卵巢大鼠股骨干骺端骨缺损实验研究
..... 周茂生 胡旭峰 谢加兵等(311)
- 双氢青蒿素调控宫颈癌 hela 细胞的增殖迁移及其分子机制 李苒苒 陆文睿 陶 敏等(315)

临床医学

- MTHFR C677T 基因多态性与高血压病患者颈动脉斑块及内膜厚度的关联性研究
..... 鲁大胜 章宏祥 吴小雷等(319)
- 培美曲塞-顺铂或多西他赛-顺铂联合放疗对晚期肺腺癌的临床研究
..... 魏 方 蔡树华 吕东来等(322)
- Ⅲ ~ V 期糖尿病肾病患者血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 水平与冠状动脉钙化的关系
..... 刘 辉 赵能江 凌 明等(326)
- 老年食管癌累及野照射与淋巴引流区预防性照射对比研究 汪红艳 孔令玲 王 凡 (330)
- 10 例痛风合并类风湿关节炎临床分析及文献复习 陈兰芳 毛桐俊 李 志 (334)
- 抗血小板治疗对脑梗死合并 CYP2C19 基因变异患者的疗效及出血风险分析
..... 陈雅洁 黄婷婷 李秀云 (337)
- 437 例胰腺肿瘤临床病理构成分析..... 刘银华 巫永志 宋 红等(340)
- 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭及其对血清学指标的影响 鲁 俊 袁小龙 (344)
- 颅内压监护装置联合渐进性稳定性减压术治疗重型颅脑损伤效果分析
..... 王良伟 邵雪非 吴 永等(347)
- 神经节细胞-内丛状层厚度在视网膜脱离术后变化的临床研究 陆 冰 周民稳 (351)
- 高通量透析联合维生素 C、E 对糖尿病肾病患者 β_2 微球蛋白及微炎症状态的影响
..... 汪正翔 董雄军 曹玉涵等(354)
- 血清 NT-proBNP、CRP、cTn I 及超声心动图与心房颤动关系的临床研究 邵 慧 肖敏敏 (358)
- 嵌顿性腹股沟疝急诊手术术后复发影响因素的 Cox 回归分析 吴 昊 徐茂奇 方 寅等(362)

麻醉医学

- 术前焦虑对妇科腔镜患者术后恶心呕吐的影响 曹 亚 喻 君 郭文俊等(365)
- 右美托咪定对老年患者食管癌手术全麻苏醒期躁动及寒战的影响 ... 朱牡丹 赵仕浩 郜宗斌等(368)

影像医学

- 椎体 DXA 骨密度及终板 IVIM 相关参数与椎间盘退变的相关性 ... 邵 颖 邢 滔 万 强等(372)
- ACR TI-RADS 与 ATA 超声模型对甲状腺良恶性结节诊断价值的比较
..... 汪珺莉 马千清 强邦红等(376)
- 颈动脉超声检查在急性脑梗死诊断中的应用 胡海燕 李国杰 刘表虎等(380)

预防医学

- 2型糖尿病患者健康素养现状与影响因素分析..... 费小芸 高家林 陶秀彬等(383)
- 社区老年人跌倒的运动学因素分析 吴寿枝 (387)

医学教育研究

- 视频自我评估在规培医师显微手术自信心和感知能力培养中的作用
..... 吴昌凡 李珊珊 余 燕等(391)

护理学

- 综合性护理干预在慢性化脓性中耳炎鼓室成形术中的应用 徐 萍 邹卫珍 (395)
- 腹主动脉球囊阻断在骶骨及骨盆肿瘤切除中的应用与康复护理 ... 沈启玲 楚月月 李伦兰等(398)
- 急性早幼粒细胞白血病化疗患者并发症的护理分析及对策 俞海燕 黄来全 赵 敏等(402)
- 提升自我效能感在老年脑卒中患者吞咽功能康复护理中的应用 ... 陈晓梅 孙桂枝 王 菲等(405)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2020-08 * n

本期执行编委 廖圣宝 储照虎 金孝岷

本期统计学审校 姚应水 金岳龙 本期英文审校 王先寅

皖南医学院学报

(双月刊 1974年创刊)

第39卷 第4期(总189期)

2020年8月出版

主管单位 安徽省教育厅
 主办单位 皖南医学院
 主 编 章 尧
 编辑出版 皖南医学院学报编辑部
 (安徽省芜湖市弋江区文昌西路22号 241002)
 电话:0553-3932553
 印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司
 发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分
 公司
 (邮发代号:26-235)
 责任编辑 徐咏军

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2020, Vol. 39, No. 4 (Sum No. 189)

Aug. 2020

Responsible Institution Education Department of Anhui Province
Sponsor Wannan Medical College
Editor in Chief ZHANG Yao
Editing and Publishing Editorial Board of Journal of Wannan Medical
 College (22 West Wenchang Road, Wuhu
 241002, Anhui China)
 Tel:86-553-3932553
Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd
Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd
 (License code:26-235)
Executive Editor XU Yongjun

经颅直流电刺激对应激性高血压大鼠下丘脑去甲肾上腺素释放的影响

徐贤慧¹, 刘沐熙¹, 王 峰², 汪萌芽¹, 黄宏平¹

(皖南医学院 1. 生理学与神经生物学教研室; 2. 法医学院实验实训中心, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨经颅直流电刺激(tDCS)治疗高血压的中枢神经系统机制。**方法:**雄性SD大鼠(180~200g)随机分为对照组和应激性高血压模型组,通过给予模型组大鼠噪声和足底电击刺激制作应激性高血压大鼠模型,采用尾部套管法检测血压,运用碳纤维电极检测技术测定大鼠电刺激蓝斑核,下丘脑内去甲肾上腺素(NE)的释放量,进一步观察麻醉状态下tDCS(正极置于左侧前额叶皮质,负极置于右侧前肢)对NE释放量的影响。**结果:**高血压模型组大鼠造模后血压升高($P<0.05$)。tDCS(tDCS 2 mA/20 min,每天2次,连续5d)使模型组1大鼠血压下降($P<0.05$),而接受假tDCS(tDCS 0 mA/20 min,每天2次,连续5d)的模型组2大鼠血压没有下降($P>0.05$)。长程tDCS(2 mA/20 min,每天2次,连续5d),或者在体tDCS(2 mA/20 min)都可使高血压模型组大鼠下丘脑NE的释放信号幅度减小($P<0.05$)。**结论:**tDCS可缓解应激性高血压模型大鼠的血压升高,这种作用与tDCS减少蓝斑到下丘脑投射系统NE的分泌有关。

【关键词】经颅直流电刺激;应激性高血压大鼠;去甲肾上腺素;下丘脑

【中图分类号】R 544.1;R-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.001

Effects of transcranial direct current stimulation on noradrenaline release in the hypothalamus of stress-induced hypertension model rats

XU Xianhui, LIU Muxi, WANG Feng, WANG Mengya, HUANG Hongping

Department of Physiology and Neurobiology, School of Humanity and Management, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on norepinephrine (NE) release in the hypothalamus of the stress-induced hypertension model rats for the central nervous system mechanism of tDCS in the treatment of hypertension. **Methods:** Sprague-Dawley (180–200 g) rats were randomly divided into hypertension model group and control group. Rat models of hypertension were developed by noise stimulation and electric foot-shock stress. Blood pressure in the rats was measured by tail cuff method. NE release at the locus coeruleus (LC) in hypothalamus following electric stimulation was recorded by carbon fiber electrode. tDCS (2mA/20min twice per day lasting for 5 days) was applied by positioning anode on left prefrontal cortex and cathode on right fore limb under anesthesia. **Results:** The blood pressure was significantly elevated in rats in the model group ($P<0.05$). Blood pressure was decreased after tDCS (2 mA/20 min twice per day lasting for 5 days) in rats from hypertension group 1 ($P<0.05$), yet had no change in rats in the hypertension model group 2 by sham tDCS (0 mA/20min twice per day lasting for 5 days). Either long-term tDCS (*in vivo* 2 mA/20 min) or short-term (2 mA/20 min) resulted in reduced NE release in hypertension rat models (both $P<0.05$). **Conclusions:** The effects of tDCS decreasing hypertension in stress-induced hypertension model rats may be related to the decrease of the NE release in the hypothalamus that receives projection from the locus coeruleus.

【Key words】transcranial direct current stimulation; stress-induced hypertension rats; norepinephrine; hypothalamus

尽管遗传是高血压发病的重要原因,但各种急、慢性心理应激也会影响机体的血压水平^[1]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性,调节大脑皮层神经元活动

的颅外刺激技术,可对血压产生影响^[2]。单胺类神经递质如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的水平失衡与高血压的发病有密切的联系^[3]。tDCS是否对高血压大鼠下丘脑内NE的释放有影响,尚未

基金项目:国家自然科学基金项目(30770674);安徽省优秀青年科技基金项目(08040106817);皖南医学院博士启动基金(201206)

收稿日期:2019-11-06

作者简介:徐贤慧(1993-),女,2017级硕士研究生(电话)17856923130,(电子信箱)2524015639@qq.com;

黄宏平,女,教授,硕士生导师,(电子信箱)huanghp@wnmc.edu.cn,通信作者。

见报道。本研究旨在探讨 tDCS 治疗高血压的中枢神经系统机制,是否与改变了应激导致高血压模型大鼠脑内 NE 的释放有关。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SPF 级 Sprague Dawley 大鼠,实验动物许可证号:SCXK(苏)2017-0007,体质量 180~200 g,由南京青龙山动物中心提供。

1.2 血压的测量 通过无创血压测量分析系统(型号:ALC-NIBP,上海奥尔科特生物科技有限公司)进行血压测量。无创血压测量分析系统能够记录到大鼠的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MBP)。在大鼠处于安静的状态下测量每组大鼠的血压,保持测量条件处于测量日当天相同的时间、地点、室温条件下,尽量避免环境因素对大鼠血压测量结果造成影响。

1.3 高血压大鼠模型的建立 按照实验室前期的实验方法^[4]有所调整,首先对购买的大鼠进行适应性饲养 1 周,按照体质量随机的原则,将大鼠进一步分为对照组(10 只)和模型组(20 只)。对纳入模型组的大鼠采用电击大鼠足底结合噪声刺激两种应激刺激,每次同时给予大鼠两种刺激,每天 2 次,刺激持续 3 h,连续刺激 20 d。造模前后血压升高的差值不小于 20 mm Hg,且与对照组差异有统计学意义,则认为造模成功。

1.4 tDCS 实验 按照实验室前期的实验方法^[5]稍作调整,将 tDCS 电极的正极置于麻醉状态下的大鼠左侧前额叶皮质,tDCS 电极的负极置于大鼠右侧前肢,通过电刺激器(型号:master-8,AMPI/以色列)给予大鼠 2 mA 恒定直流电刺激。根据不同的 tDCS 参数设置,将大鼠分为对照组(tDCS 2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)和应激性高血压模型组,应激性高血压模型组又分为 tDCS 模型组(模型组 1,tDCS 2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)和假 tDCS 模型组(模型组 2,tDCS 0 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)。观察长时程 tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)后各组大鼠之间血压及下丘脑 NE 的释放是否有组间差异。3 组大鼠均在麻醉后接受短时程 tDCS(2 mA/20 min),观察短时程 tDCS(2 mA/20 min)前后各组大鼠下丘脑 NE 的释放是否有差异。

1.5 大鼠下丘脑 NE 释放信号的检测 用 10% 的水合氯醛麻醉后,将大鼠头部固定在小动物脑立体定位仪(型号:68000,深圳市瑞沃德生命科技有限公司)上,参照大鼠脑定位图谱,以前囟(Bregma)为

坐标 0 点,自制刺激电极刺入蓝斑(A -10 mm、L ± 1.4 mm、V -7.5 mm),每 10 min 进行 1 次电刺激(1 mA,2 Hz,10 pulse)。将自制微碳纤维电极刺入下丘脑(A -1.5 mm、L ± 1.8 mm、V -4 mm),碳纤维电极记录到的 NE 释放信号可通过膜片钳放大器系统(PC-2B,华中科大仪博生命科学仪器有限公司)进行记录,分析 NE 信号的峰值。实验结束后,取大鼠脑组织,用 5% 甲醛溶液固定后,进行脑组织切片确定电极定位是否准确^[5]。

1.6 统计学分析 用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t/t' 检验和配对 t 检验;多组间数据比较采用单因素方差分析和重复测量的方差分析,多组间两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 噪声结合足底电刺激对大鼠血压的影响 结果显示,对照组造模后 SBP 指标高于造模前($P < 0.05$),而对对照组造模前后 DBP 和 MBP 指标差异无统计学意义($P > 0.05$);模型组造模后 SBP、DBP 及 MBP 指标均高于造模前($P < 0.05$)。模型组造模前后 SBP、DBP 及 MBP 上升幅度高于对照组($P < 0.05$)。造模后模型组大鼠 SBP 升高 33.3%,DBP 升高 33.3%,MBP 升高 32.0%。见表 1。

表 1 噪声结合足底电刺激对大鼠血压的影响 mmHg

组别	<i>n</i>	SBP	DBP	MBP
造模前对照组	17	112.9 ± 3.0	80.5 ± 7.1	90.1 ± 7.5
造模后对照组	17	117.0 ± 3.1	84.8 ± 6.0	95.3 ± 5.9
$\bar{d} \pm s_d$	17	4.0 ± 4.3	4.3 ± 10.4	5.2 ± 10.4
$t_{\text{配对}}$		3.840	1.705	2.056
$P_{\text{配对}}$		0.001	0.107	0.057
造模前模型组	33	116.6 ± 3.6	86.8 ± 5.9	97.2 ± 6.4
造模后模型组	33	156.4 ± 6.4	115.6 ± 7.1	127.9 ± 7.8
$\bar{d} \pm s_d$	33	39.7 ± 7.5	28.8 ± 9.9	30.8 ± 11.0
$t_{\text{配对}}$		30.626	16.691	16.051
$P_{\text{配对}}$		0.000	0.000	0.000
t		18.161	8.165	7.925
P		0.000	0.000	0.000

2.2 tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)对大鼠血压的影响 结果显示,模型组 1 和模型组 2 大鼠在 tDCS 前 SBP、DBP 及 MBP 指标均高于对照组($P < 0.05$),而模型组 1 和模型组 2 大鼠在 tDCS 前各指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。模型组 1 大鼠 tDCS 后 SBP、DBP 及 MBP 指标分别下降 26.1%、

28.4% 和 27.3% ,均低于 tDCS 前 ($P < 0.05$) ;但对对照组和模型组 2 大鼠 tDCS 前后各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。模型组 1 大鼠 tDCS 前后 SBP、

DBP 及 MBP 下降幅度高于对照组和模型组 2 ($P < 0.05$) ,对照组和模型组 2 大鼠各指标下降幅度差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,详见表 2。

表 2 各组大鼠 tDCS 前后血压变化

组别	n	SBP			DBP			MBP		
		tDCS 前	tDCS 后	$\bar{d} \pm s_d$	tDCS 前	tDCS 后	$\bar{d} \pm s_d$	tDCS 前	tDCS 后	$\bar{d} \pm s_d$
对照组	17	116.9 ± 3.1 ^a	114.8 ± 2.4	2.2 ± 3.8 ^a	84.8 ± 6.0 ^a	82.7 ± 8.7	2.1 ± 10.1 ^a	95.3 ± 5.9 ^a	92.7 ± 9.5	2.6 ± 10.7 ^a
模型组 1	16	156.7 ± 5.5 ^b	115.6 ± 3.8 [*]	41.1 ± 5.9 ^b	115.9 ± 3.8 ^b	82.6 ± 9.3 [*]	33.4 ± 9.4 ^b	128.4 ± 4.6 ^b	93.0 ± 9.9 [*]	35.4 ± 10.2 ^b
模型组 2	17	156.1 ± 7.3 ^b	157.3 ± 3.8	1.3 ± 6.7 ^a	115.2 ± 9.3 ^b	113.1 ± 6.4	2.1 ± 10.8 ^a	127.5 ± 10.1 ^b	126.1 ± 6.5	1.4 ± 10.7 ^a
$F_{\text{组别}}/P_{\text{组别}}$		525.804	0.000	$F = 289.714$	124.805	0.000	$F = 51.656$	122.406	0.000	$F = 54.871$
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$		313.595	0.000	$P = 0.000$	76.338	0.000	$P = 0.000$	78.273	0.000	$P = 0.000$
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$		289.714	0.000		51.656	0.000		54.871	0.000	

注:与 tDCS 前比较, * $P < 0.05$;多组间两两比较符号不同表示 $P < 0.05$ 。

2.3 tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)对大鼠下丘脑 NE 释放的影响 tDCS (2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)模型组 1 大鼠 NE 释放信号峰值与假 tDCS(0 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)模型组 2 大鼠相比减小 [(112.4 ± 16.4) pA, $n = 8$ vs. (278.1 ± 67.2) pA, $n = 9$, $t' = -7.163$, $P = 0.000$] (图 1)。

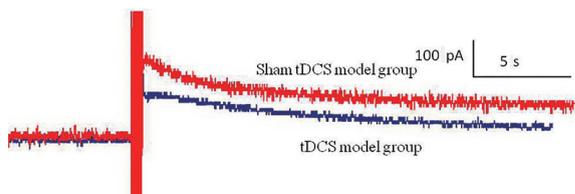


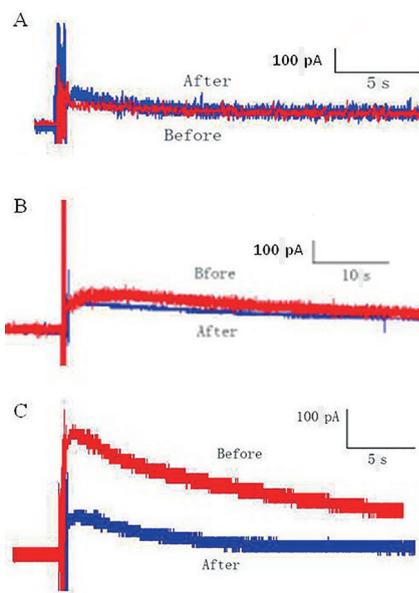
图 1 tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)减少模型组 1 大鼠 NE 的释放

2.4 在体 tDCS(2 mA/20 min)对大鼠下丘脑 NE 释放的影响 在体 tDCS(2 mA/20 min)不影响长时程 tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)对照组 [(117.0 ± 15.8) pA vs. (118.6 ± 13.2) pA, $n = 7$, $t = -0.268$, $P = 0.798$] 和模型组 1 [(112.4 ± 16.3) pA vs. (111.6 ± 12.5) pA, $n = 8$, $t = 0.109$, $P = 0.916$] 大鼠下丘脑 NE 的分泌,但使假 tDCS(0 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)模型组 2 大鼠下丘脑 NE 的分泌减小 58.6% [(278.1 ± 67.2) pA vs. (121.6 ± 13.1) pA, $n = 9$, $t = 6.838$, $P = 0.000$] (图 2)。

3 讨论

本实验以噪声结合足底电刺激制作稳定的应激性高血压动物模型。造模后,模型组 SBP、DBP、MBP 均升高超过 20 mmHg 甚至更多,这与实验室前期的研究结果一致^[4]。表明应激可导致大鼠出现高血压。以应激刺激制作高血压动物模型,可以更

好地模拟人类高血压的发病机制^[6]。



A. 对照组;B. 模型组 1;C. 模型组 2。

图 2 在体 tDCS(2 mA/20 min)对 3 组大鼠下丘脑 NE 释放的影响

tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)前后,模型组大鼠 SBP、DBP、MBP 血压降低超过 20 mmHg,说明 tDCS 可以降低高血压大鼠的血压。有研究表明 tDCS 正极刺激背外侧前额叶皮质(DLPFC)可以影响机体的血压水平^[7],刺激参数一般为 2 mA 的 tDCS 可引起血压具有临床意义的变化,一次刺激时间为 20 min,治疗疗程大多为 10 ~ 30 次^[8-9]。tDCS 的降血压效果与 tDCS 刺激的极性强度和持续时间有关^[10-11],本研究的实验结果支持这些观点。假 tDCS 前后模型组大鼠血压变化差异无统计学意义,可排除麻醉、针刺因素对血压的影响。

模型组大鼠 tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)后的 NE 信号峰值比假 tDCS 后 NE 信号峰值

降低,说明 tDCS 降低应激性高血压大鼠血压的中枢机制是减少了应激性高血压大鼠下丘脑内 NE 的释放。长时程的 tDCS 可在一定程度上改变大脑皮质的血流灌注,进而影响蓝斑释放去甲肾上腺素^[12]。模型组大鼠在接受假 tDCS 后,血压没有下降,下丘脑处 NE 的释放也高于接受 tDCS(2 mA/20 min,每天 2 次,连续 5 d)模型组大鼠,说明高血压模型大鼠的下丘脑 NE 释放信号要高于血压正常的大鼠,这与实验室前期的研究结果也是一致的^[4]。

假 tDCS 模型组大鼠在体 tDCS(2 mA/20 min)前后 NE 信号峰值下降,而对照组和模型组大鼠在体 tDCS(2 mA/20 min)前后的 NE 释放信号差异无统计学意义,说明 tDCS(2 mA/20 min)可以减少应激性高血压大鼠下丘脑处来源于蓝斑刺激诱发的 NE 的释放,但是对正常血压大鼠的下丘脑 NE 释放没有影响。tDCS 可能通过改变高血压状态下的大脑额叶皮质-蓝斑-下丘脑神经网络的突触联系,影响了蓝斑的 NE 投射系统,以及下丘脑内 NE 的释放^[13-15]。有研究表明正极置于主要运动区的 tDCS 能提高受试者的运动行为表现,说明额叶 tDCS 能调节大脑的功能^[16]。tDCS 不但可以改变中枢神经系统神经递质的释放,还可以促进大脑各个脑区的功能联系^[17-18]。

综上所述,tDCS 降低应激性高血压模型大鼠的血压水平,tDCS 的这种降血压效应与减少了应激性高血压模型大鼠蓝斑到下丘脑投射通路 NE 的分泌有关。

【参考文献】

- [1] 王婧,牛舰霏,李冠会,等. 针刺治疗原发性高血压病机制的研究概况[J]. 中国针灸,2019,39(2):224-228.
- [2] STAGG CJ, ANTAL A, NITSCHKE MA. Physiology of transcranial direct current stimulation [J]. J ECT,2018,34(3):144-152.
- [3] ESLER M. Mental stress and human cardiovascular disease [J]. Neurosci Biobehav Rev,2017,74(Pt B):269-276.
- [4] 吴军同,巩万坤,夏兆俊,等. 中枢 N-型钙离子通道对应激性高血压大鼠去甲肾上腺素释放的影响[J]. 皖南医学院学报,2016,35(2):103-107.
- [5] 刘沐熙,徐贤慧,王峰,等. 经颅直流电刺激对慢性不可预见性应激模型大鼠下丘脑去甲肾上腺素释放的影响[J]. 皖南医学院学报,2019,38(2):103-107.
- [6] BAUTISTAL E, BAJWA PK, SHAFER MM, et al. The relationship between chronic stress, hair cortisol and hypertension [J]. Int J of Cardiol Hypertens,2019,2:1-6.
- [7] COGIAMANIAN F, BRUNONI AR, BOGGIO PS, et al. Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension [J]. Med Hypotheses,2010,74(2):332-336.
- [8] SAMPAIO LA, FRAGUAS R, LOTUFO PA, et al. A systematic review of non-invasive brain stimulation therapies and cardiovascular risk: implications for the treatment of major depressive disorder [J]. Front Psychiatry,2012,3(87):1-7.
- [9] PULGAR VM. Direct electric stimulation to increase cerebrovascular function [J]. Front Syst Neurosci,2015,9(54):1-5.
- [10] NITSCHKE MA, PAULUS W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation [J]. J Physiol,2000,527(Pt 3):633-639.
- [11] JACKSON MP, RAHMAN A, LAFON B, et al. Animal models of transcranial direct current stimulation: methods and mechanisms [J]. Clin Neurophysiol,2016,127(11):3425-3454.
- [12] SHERWOOD MS, MADARIS AT, MULLENGER CR, et al. Repetitive transcranial electrical stimulation induces quantified changes in resting cerebral perfusion measured from arterial spin labeling [J]. Neural Plast,2018,5769861:1-13.
- [13] GONG WK, LÜ J, WANG F, et al. Effects of angiotensin type 2 receptor on secretion of the locus coeruleus in stress-induced hypertension rats [J]. Brain Res Bull,2015,111:62-68.
- [14] ISHIWATA T, GREENWOOD BN. Changes in thermoregulation and monoamine release in freely moving rats during cold exposure and inhibition of the ventromedial, dorsomedial, or posterior hypothalamus [J]. J Comp Physiol B,2018,188(3):541-551.
- [15] PRIETO I, SEGARRA AB, DE GASPARO M, et al. Divergent profile between hypothalamic and plasmatic aminopeptidase activities in WKY and SHR. Influence of beta-adrenergic blockade [J]. Life Sci,2018,192:9-17.
- [16] MACHADO DG, UNAL G, ANDRADE SM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on exercise performance: a systematic review and meta-analysis [J]. Brain Stimul,2019,12(3):593-605.
- [17] KIM M, KWAK YB, LEE TY, et al. Modulation of electrophysiology by transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: a systematic review [J]. Psychiatry Investig,2018,15(5):434-444.
- [18] HUANG YZ, LU MK, ANTAL A, et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: a position paper [J]. Clin Neurophysiol,2017,128(11):2318-2329.

BMP-2 修饰掺锶磷酸钙修复去卵巢大鼠股骨干骺端骨缺损实验研究

周茂生,胡旭峰,谢加兵,吴兴净,张欣

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 创伤骨科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探索骨形态发生蛋白 2(BMP-2)修饰掺锶磷酸钙(CPC)修复去卵巢大鼠股骨干骺端骨缺损疗效及可能的机制。**方法:**3 月龄雌性 Sprague Dawley 大鼠去卵巢术后 12 周后 OVX 组大鼠随机分为对照组(Con 组)、CPC 组(CPC 组)、BMP-2/CPC 组(BCPC 组)和 BMP-2/Sr/CPC 组(BSCPC 组),随后制作缺损模型并植入相应材料治疗。8 周后取双侧股骨进行微型计算机断层扫描(Micro-CT)和组织学检测。同时蛋白印迹(Western blot)检测各组大鼠缺损部位 Notch 1、CBF 1、Jagged 1 和 RUNX-2 的蛋白表达改变。**结果:**Micro-CT 和 HE 切片显示,与 Con 组相比,BSCPC 组和 BCPC 组缺损部位较多的新形成骨组织充填,缺损区被修复较多,但是可见较多的生物材料残留。与 CPC 组或 BCPC 组相比,BSCPC 组缺损部位从缺损边缘到中心均可见大量的骨组织形成,可见较多成熟骨组织,只有较少的生物材料残留。定量结果显示 CPC 组、BCPC 组和 BSCPC 组微结构参数 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 高于 Con 组,而 Tb. Sp 低于 Con 组($P<0.05$)。Western blot 检测结果显示与 Con 组比较,CPC 组、BCPC 组和 BSCPC 组 Notch 1、CBF 1、Jagged 1 和 RUNX-2 蛋白表达上调。**结论:**BMP-2 修饰 CPC 能有效修复去卵巢大鼠股骨干骺端骨缺损,且可能通过 Notch 信号通路激活和 RUNX-2 表达上调来实现的。

【关键词】骨形态发生蛋白 2;锶;磷酸钙;骨缺损;骨密度

【中图分类号】R 318.08;R-332;R 681.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.002

Experimental study on BMP-2 modified strontium-doped calcium phosphate in repairing bone defect of femoral epiphysis in ovariectomized rats

ZHOU Maosheng, HU Xufeng, XIE Jiabing, WU Xingjing, ZHANG Xin

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

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and potential mechanism of BMP-2 modified strontium-doped calcium phosphate in repairing bone defects of femoral epiphysis in ovariectomized(OVX) rats. **Methods:** Twelve female Sprague Dawley (SD) rats aged 3-month old and following OVX were randomly divided into group of OVX, control (Con group), calcium phosphate cement treatment (CPC group), BMP-2/CPC (BCPC group) and BMP-2/Sr/CPC (BSCPC group). Then the defect model was prepared and the corresponding materials were implanted to treat the defect. After 8 weeks, bilateral femurs were taken to undergo microcomputer tomography (Micro-CT) and histological examination. Western blot was performed to detect the protein expression of Notch 1, CBF 1, Jagged 1 and RUNX-2 in the defect region of rats in each group. **Results:** Micro-CT and HE sections indicated more newly formed tissues filling in the bone from the edge to the center of the detected region in rats in BSCPC group and BCPC, with much mature bone tissue yet less biomaterial residues compared to Con group. The quantitative results showed that the microstructural parameter BV/TV, Tb, Th, Tb And N were significantly higher, yet Tb and Sp were markedly lower in CPC group, BCPC and BSCPC group than in Con group (all $P<0.05$). Western blotting revealed up-regulated Notch 1, CBF 1, Jagged 1 and RUNX-2 expression in CPC, BCPC and BSCPC group compared to the Con group. **Conclusion:** BMP-2-modified strontium-doped calcium phosphate can effectively repair the bone defect of femoral epiphysis in ovariectomized rats. The potential mechanism is achieved through activation of Notch signal pathway and up-regulation of RUNX-2 expression.

【Key words】 BMP-2; strontium; calcium phosphate; bone defect; bone mineral density

骨质疏松症是一种以骨密度和骨量减少为特征的疾病,在美国、欧洲和日本危害 7500 万人,每年全世界超过 890 万人出现骨质疏松性骨折^[1]。一旦发

生骨折或缺损时超过一定体积,就需要骨移植手术进行骨修复。自体骨移植是目前广泛接受的治疗骨折和骨缺损最常用方法之一^[2]。由于自体骨移植

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2017A266)

收稿日期:2020-01-18

作者简介:周茂生(1973-),男,副主任医师,(电话)15375685411,(电子信箱)954504150@qq.com。

供区有限,同种异体骨移植可能出现排斥反应,因此人工合成材料备受关注^[3]。磷酸钙(calcium phosphate, CPC)具有良好的生物相容性、生物降解性和骨传导性,是目前应用最广泛的骨再生材料之一^[3-5]。先前的研究表明, CPC 中锶(Sr)的存在可促进生物材料的吸收性和随后的骨形成^[6];骨形态发生蛋白 2(BMP-2)由于其优异的骨诱导能力而被广泛用于促进骨修复;BMP-2 可以通过收集骨祖细胞并诱导成骨分化来促进骨修复^[7]。由于临床使用中 BMP-2 局部剂量较高,会出现一些不良反应,如异位骨化与椎管狭窄导致脊髓压迫等^[8]。本研究将 BMP-2 复合 Sr 修饰 CPC 对比研究同等剂量 BMP-2 复合 CPC 修复骨质疏松骨缺损治疗效果,验证新复合材料治疗骨质疏松骨缺损的可行性。

1 材料和方法

1.1 实验动物 50 只 3 月龄雌性 Sprague-Dawley (SD)大鼠纳入本研究,在环境温度(22 ± 1)℃和相对湿度(45 ± 50)%的条件下随意饲养,水和食物可以自由接触。自动控制明暗周期约 12 h。所有程序均经我院动物伦理委员会批准。

1.2 材料制备 CPC 和 Sr/CPC 的制备使用等摩尔 TTCP[$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$]和 DCPA(CaHPO_4)制备 CPC 前体粉末。随后按照 1 mg 粉末加入 0.2 mg BMP-2,固化剂为 0.5 mol/L 稀磷酸,在室温、100% 相对湿度条件下分别固化 24 h,制成直径 2.5 mm、高度 5 mm 样品(固化时粉、液质量比为 2:1)。分别为 CPC、BMP-2/Sr/CPC(每 1 mg 材料中含有 0.2 mg BMP-2)和 BMP-2/CPC(每 1 mg 材料中含有 0.2 mg BMP-2),具体材料制备步骤参考文献^[9]。

1.3 模型建立 双侧去卵巢手术后 12 周,将大鼠随机分为:假手术组(Sham, $n=5$)和卵巢切除模型组(OVX, $n=45$)。模型建立 12 周后,OVX 大鼠随机分为对照组(Con 组)、CPC 组(CPC 组)、BMP-2/CPC 组(BCPC 组)和 BMP-2/Sr/CPC 组(BSCPC 组),随后在大鼠股骨髁制作直径 2.5 mm、长 5 mm 圆形缺损。通过腹膜内注射 4 mL/kg 水合氯醛麻醉大鼠。在双侧股骨髁外侧进行皮肤切口,并进行股四头肌钝性解剖以暴露股骨干骺端。然后制作一个直径 2.5 mm 圆形缺损。分别植入通过注入盐水冲洗孔,以从空腔中去除骨碎片,CPC 组、BCPC 组和 BSCPC 组分别植入相对应的材料。随后使用缝线逐层缝合筋膜和皮肤。

1.4 样本的收集和检测 各组大鼠在缺损术后 8 周用过量水合氯醛将大鼠安乐死。收集双侧股骨,

清除黏附的软组织,将右股骨用冰浸在盐水中的纱布包裹。

使用乙二胺四乙酸(Sigma-Aldrich, Saint Louis, USA)将股骨样品脱钙 8 周,将脱钙的骨样品包埋在石蜡中并使用苏木素(Hematoxylin)和伊红(Eosin)染色后用显微镜(Nikon Eclipse 80i, Tokyo, Japan)检查组织切片。

使用微计算机断层扫描(Micro-CT; Y. Cheetah; YXLON International GmbH, 德国)评估骨缺损愈合的影响。使用 VG Studio 2.1 V 软件(版本 2.6)对股骨进行扫描,并对 18 μm (像素)处的管电压为 80 kV 且电流为 60 μA 的 X 射线进行成像。在 180° 的角度范围内总共获取了 450 个投影。使用基于 Feldkamp 算法(Sky Scan)的锥束重建软件重建图像切片。定义了标准化的三维关注区域,其圆柱形状为 3 mm 长和 2.5 mm 直径。获得骨小梁厚度(Tb. Th)、骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁数(Tb. N)、骨小梁分离度(Tb. Sp)来自于 Micro-CT 的 3D 渲染图像。

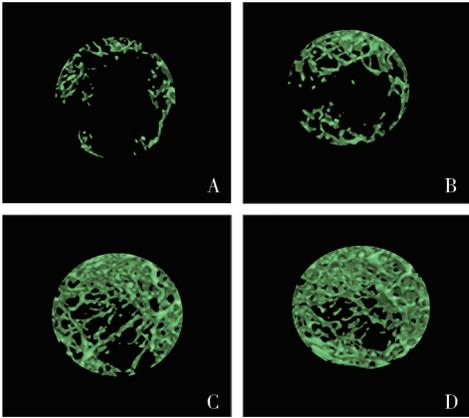
左侧股骨缺损区域在冰冷裂解缓冲液中匀浆。蛋白浓度用 BCA 蛋白分析试剂盒(Thermo Scientific)定量。用 SDS-PAGE 在 812% 聚丙烯酰胺凝胶上分离等量的总蛋白,并将其转移到硝化纤维素膜。免疫印迹与一抗包括 Notch (Ab15251)和 RUNX-2 (Ab23981); CBF 1 (Ab15345)和 Jagged 1 (Ab15341)。在 4℃ 下孵育过夜,然后与相应的二抗在室温下孵育 1 h。用 ECL-plus 试剂对斑点进行可视化,并用 Lab Image Version 2.7.1 对结果进行量化。

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

2 结果

2.1 造模结果 由于麻醉感染 OVX 组共 5 只大鼠死亡,去卵巢术后 Sham 组及 OVX 各亚组均随机选取 5 只大鼠。腰椎(L₂~L₄)的骨密度(bone mineral density, BMD)通过双能 X 射线吸收法(Lunar Prodigy Advance, GE Lunar, Madison, WI, USA)在麻醉下进行检测。Sham 和 OVX 组的 BMD 分别为(225.54 ± 28.35)mg/cm²和(162.45 ± 25.33)mg/cm²。在定量分析中,Sham 组的骨密度比 OVX 组高 27.97% ($t = 3.711, P = 0.006$);这些结果证实了去卵巢诱导骨质疏松症模型建立成功。

2.2 Micro-CT 分析 缺损区域骨小梁的三维重建结果见图 1, 骨微观参数 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 和 Tb. Sp 如表 1 所示。治疗 8 周后, CPC 组、BCPC 组和 BSCPC 组微结构参数 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 高于 Con 组, 而 Tb. Sp 低于 Con 组 ($P < 0.05$); 同时发现 CPC、BCPC 和 BSCPC 组之间的 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 和 Tb. Sp 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 BSCPC 组缺损区域具有最佳的微观参数 BV/TV、Tb. Th、Tb. N 和 Tb. Sp。



A: Con 组; B: CPC 组; C: BCPC 组; D: BSCPC 组。

图 1 治疗 8 周后各组大鼠骨缺损修复情况三维重建结果

表 1 Micro-CT 分析检测 BV/TV、Tb. N、Tb. Sp 和 Tb. Th 指标比较 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

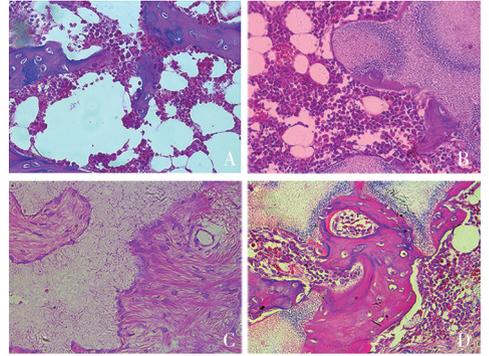
组别	BV/TV /%	Tb. N/ (1/mm)	Tb. Sp/mm	Tb. Th/ μm
Con	21.84 \pm 2.47 ^a	22.44 \pm 2.48 ^a	255.80 \pm 11.92 ^a	90.42 \pm 7.87 ^a
CPC	40.48 \pm 2.49 ^b	41.38 \pm 2.67 ^b	188.36 \pm 7.09 ^b	141.80 \pm 10.57 ^b
BCPC	44.96 \pm 1.77 ^c	52.28 \pm 2.35 ^c	160.50 \pm 8.76 ^c	194.80 \pm 10.56 ^c
BSCPC	58.60 \pm 1.52 ^d	65.94 \pm 2.08 ^d	137.76 \pm 9.22 ^d	222.08 \pm 11.95 ^d
F	260.204	291.514	147.844	159.198
P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

2.3 组织学分析 术后 8 周, Con 组缺损被薄而疏松的结缔组织填充, CPC、BCPC 和 BSCPC 组新生骨量多于 Con 组。与 Con 组相比, BSCPC 组和 BCPC 组缺损部位被较多的新形成骨组织充填, 缺损区被修复较多, 但是可见较多的生物材料残留。与 CPC 或 BCPC 组相比, BSCPC 组缺损部位从缺损边缘到中心均可见大量的骨组织形成, 可见较多成熟骨组织, 只有较少的生物材料残留 (图 2)。

2.4 蛋白印迹分析 结果显示, 与 Con 组比较, CPC 组、BCPC 组和 BSCPC 组 Notch 1、CBF 1、Jagged 1 和 RUNX-2 蛋白表达上调 ($P < 0.05$); 同时发现 CPC、BCPC 和 BSCPC 组之间的 Notch 1、CBF 1、Jag-

ged 1 和 RUNX-2 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 BSCPC 组缺损区域 Notch 1、CBF 1、Jagged 1 和 RUNX-2 表达上调最为明显。见图 3 和表 2。



A: Con 组; B: CPC 组; C: BCPC 组; D: BSCPC 组。红色箭头: 新生骨组织; 黄色箭头: 未吸收材料。

图 2 HE 分析治疗 8 周后各组大鼠骨缺损修复情况

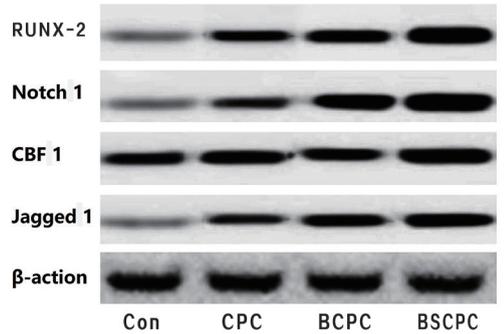


图 3 Notch 1、CBF 1、Jagged 1 和 RUNX-2 的蛋白表达检测结果

表 2 检测 Notch 1、CBF 1、Jagged 1 和 RUNX-2 的蛋白表达比较 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别	Notch 1	CBF 1	Jagged 1	RUNX-2
Con	1.01 \pm 0.05 ^a	1.00 \pm 0.05 ^a	0.99 \pm 0.06 ^a	1.01 \pm 0.06 ^a
CPC	1.68 \pm 0.06 ^b	1.68 \pm 0.08 ^b	1.65 \pm 0.08 ^b	1.68 \pm 0.06 ^b
BCPC	2.04 \pm 0.08 ^c	2.04 \pm 0.07 ^c	2.05 \pm 0.07 ^c	2.04 \pm 0.09 ^c
BSCPC	0.54 \pm 0.11 ^d	2.54 \pm 0.10 ^d	2.53 \pm 0.09 ^d	2.54 \pm 0.09 ^d
F	339.200	334.589	372.738	344.086
P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

CPC 因其抗压强度, 出色的生物相容性和骨传导性及可吸收性而在支架材料中脱颖而出。尽管具有上述优点, 但缺乏骨诱导性是 CPC 的关键缺陷之一, 这可能导致骨不连, 特别是在修复骨质疏松骨缺损方面。作为最具代表性的骨生长因子, BMP-2 已获得美国食品和药物管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 的批准, 用于治疗骨不连或者促进脊

柱融合^[10]。Sr 在元素周期表中与钙元素属于同族元素, Sr 能有效抑制破骨细胞, 同时促进成骨细胞的活性。因此, Sr 元素一直作为骨质疏松研究领域的“明星”元素; 一方面, 在成骨细胞富集的细胞中, 能增大胶原蛋白与非胶原蛋白的合成, 通过增强前成骨细胞的增殖而促进成骨细胞介导的骨形成。另一方面, 能剂量依赖地抑制前破骨细胞的分化, 从而抑制破骨细胞介导的骨吸收^[11]。

在目前的工作中, 我们通过将 Sr^{2+} 和 BMP-2 引入 CPC 来增强骨骼组织生长, 从而开发出完善的 CPC 骨骼替代材料。为了开发一系列 SCPC, 将碳酸锶 (SrCO_3) 颗粒与不同含量 (0 和 5 wt. %) 的 CPC 粉末均匀混合^[12]。虽然更高剂量的 BMP-2 可以取得更好的结果, 但是显著增加不良反应的发生率, 如逆行射精, 抗体形成, 神经根炎, 术后神经根损伤, 异位骨化, 血肿形成, 伤口愈合并发症和新发肿瘤等风险^[13]。在本研究中, 我们观察到较低剂量 BMP-2 复合 Sr 修饰 CPCP 可以改善 BMP-2 复合 CPCP 修复骨缺损效果。与 CPC 和 BCPC 组相比, BSCPC 治疗骨缺损时, 骨组织形成迅速, Mciro-CT 检测结果显示具有较高 BV/TV、Tb. N 和 Tb. Th 及较低 Tb. Sp, 这表明 BSCPC 修复骨缺损效果更佳。

研究表明 Notch 信号通路不仅影响血管内皮细胞和血管形成^[14], 而且在骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化及成骨过程中作用巨大^[15]。因此 Notch 信号通路对血管内皮细胞影响和血管的生成、以及对成骨细胞功能和在骨修复过程中都有重要的作用。RUNX-2 在骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化及成骨过程中也起到重要作用。本研究使用蛋白印迹观察 Notch 信号通路 Notch 1、CBF 1 和 Jagged 1 和 RUNX-2 表达情况, 结果发现 BSCPC 组的 RUNX-2、Notch 1、CBF 1 和 Jagged 1 蛋白表达水平高于 CPC 和 BCPC 组, 表明 BMP-2 复合 Sr 修饰 CPC 材料修复骨质疏松骨缺损可能和 Notch 信号通路激活和 RUNX-2 表达上调有关。

这项关于临界骨缺损修复的研究结果表明, 将 BMP-2 修饰掺锶 CPC 将有望快速实现骨质疏松性骨缺损修复。但具体机制和最佳组合剂量还需要进一步研究。

【参考文献】

[1] QUADE M, VATERC, SCHLOOTZ S, *et al.* Strontium enhances BMP-2 mediated bone regeneration in a femoral murine bone defect model [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, 108 (1): 174–182.

[2] THORMANN U, RAY S, SOMMER U, *et al.* Bone formation induced by strontium modified calcium phosphate cement in critical-size metaphyseal fracture defects in ovariectomized rats [J]. *Biomaterials*, 2013, 34 (34): 8589–8598.

[3] WANG Z, WANG K, LU X, *et al.* BMP-2 encapsulated polysaccharide nanoparticle modified biphasic calcium phosphate scaffolds for bone tissue regeneration [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103 (4): 1520–1532.

[4] HUANG B, TIAN Y, ZHANG W, *et al.* Strontium doping promotes bioactivity of rhBMP-2 upon calcium phosphate cement via elevated recognition and expression of BMPR-IA [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 159: 684–695.

[5] TAO ZS, ZHOU WS, HE XW, *et al.* A comparative study of zinc, magnesium, strontium-incorporated hydroxyapatite-coated titanium implants for osseointegration of osteopenic rats [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 62: 226–232.

[6] SUSMITA B, SOLAIMANS T, SHASHWATS B, *et al.* Understanding in vivo response and mechanical property variation in MgO, SrO and SiO₂ doped β -TCP [J]. *Bone*, 2011, 48 (6): 1282–1290.

[7] POLAK SJ, LEVENGOOD SK, WHEELER MB, *et al.* Analysis of the roles of microporosity and BMP-2 on multiple measures of bone regeneration and healing in calcium phosphate scaffolds [J]. *Acta biomater*, 2011, 7 (4): 1760–1771.

[8] WANGDA A, JATANA S. Neurologic impairment from ectopic bone in the lumbar canal: a potential complication of off-label PLIF/TLIF use of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) [J]. *Spine J*, 2008, 8 (6): 1011–1018.

[9] 陶周善, 周皖舒, 江云云, 等. 负载 BMP-2 掺锶磷酸钙复合材料对成骨细胞增殖及功能的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24 (7): 888–892.

[10] WU Y, HOU J, YIN M, *et al.* Enhanced healing of rabbit segmental radius defects with surface-coated calcium phosphate cement/bone morphogenetic protein-2 scaffolds [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 44: 326–335.

[11] SCAGLIONE M, FABBRI L, CASELLA F, *et al.* Strontium ranelate as an adjuvant for fracture healing: clinical, radiological, and ultrasound findings in a randomized controlled study on wrist fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27 (1): 211–218.

[12] LODE A, HEISS C, KNAPP G, *et al.* Strontium-modified premixed calcium phosphate cements for the therapy of osteoporotic bone defects [J]. *Acta Biomater*, 2018, 65: 475–485.

[13] VAVKEN J, MAMEGHANI A, VAVKEN P, *et al.* Complications and cancer rates in spine fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) [J]. *EurSpine J*, 2016, 25 (12): 3979–3989.

[14] RAMASAMY SK, KUSUMBE AP, WANG L, *et al.* Endothelial Notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone [J]. *Nature*, 2014, 507 (7492): 376–380.

[15] HILTON MJ, TU X, WU X, *et al.* Notch signaling maintains bone marrow mesenchymal progenitors by suppressing osteoblast differentiation [J]. *Nat Med*, 2008, 14 (3): 306–314.

双氢青蒿素调控宫颈癌 hela 细胞的增殖迁移及其分子机制

李苒苒^{1,2}, 陆文睿², 陶敏^{1,2}, 丁文洁^{1,2}, 王李卓³, 李硕², 何莲芝²

(1. 皖南医学院 研究生学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科, 安徽 芜湖 241001; 3. 皖南医学院 生物化学教研室, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究双氢青蒿素(DHA)对宫颈癌细胞的潜在影响。**方法:**通过 CCK8 法检测不同浓度 DHA 对宫颈癌细胞活力的影响;划痕实验检测 DHA 对宫颈癌细胞迁移能力的影响,蛋白质免疫印迹法检测不同浓度 DHA 处理宫颈癌细胞不同时间后炎症相关蛋白的改变,EdU 实验检测 DHA 处理后宫颈癌细胞增殖的变化。**结果:**随着 DHA 浓度的增加和作用时间的延长,细胞活力下降、迁移抑制以及 TNF- α /NF- κ B 信号通路相关蛋白也显著下调,同时 DHA 处理细胞后能抑制细胞的增殖。**结论:**DHA 可抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移,并呈剂量和时间依赖性,其作用机制可能与 TNF- α /NF- κ B 信号通路有关。

【关键词】双氢青蒿素;宫颈癌细胞;TNF- α /NF- κ B 信号通路

【中图分类号】R 737.33;R 285.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.003

Dihydroartemisinin regulating the proliferation and migration of cervical cancer HeLa cells and its molecular mechanism

LI Ranran, LU Wenrui, TAO Min, DING Wenjie, WANG Lizhuo, LI Shuo, HE Lianzhi

Department of Graduated School, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the potential effect of dihydroartemisinin (DHA) on cervical cancer cells. **Methods:** HeLa cell lines were obtained, and subjected to determination of the cell viability and proliferation following treatment with DHA in diverse dose by CCK8 assay. The effect of DHA on HeLa cell migration was observed using wound-healing assay. The expression of inflammation associated proteins in cervical cancer cells treated with different dose of DHA was detected by Western blot, and the changes of cervical cancer cell proliferation was observed using Cell-light EdU apollo567 in vitro kit. **Results:** The cell viability, migration and TNF- α /NF- κ B signaling pathway related proteins were significantly down-regulated following DHA treatment, and the cell proliferation was significantly inhibited. **Conclusion:** DHA can inhibit the proliferation and migration of cervical cancer cells by regulating TNF- α /NF- κ B signaling pathway, and the inhibition presents in dose-time dependent fashion.

【Key words】 dihydroartemisinin; cervical cancer cells; TNF- α /NF- κ B signaling pathway

宫颈癌是全世界女性发病的第四大常见癌症^[1], 现已成为严重威胁女性生命健康的疾病之一, 目前宫颈癌的治疗以手术为主, 放化疗为辅。晚期宫颈癌的治疗效果较差, 多以放化疗为主要手段; 但是, 抗癌药物带来的如骨髓抑制、胃肠道毒性和肾脏损害等副作用仍然是目前需要解决的关键问题。因此, 开发研究植物类抗癌药物成为目前的研究热点。传承数千年的药用植物因其副作用少成为临床药物开发的首选。青蒿素^[2]是一种有效的抗疟药, 是从传统中草药青蒿中分离来的, 而双氢青蒿素

(dihydroartemisinin, DHA) 是青蒿素衍生物的主要活性代谢物, 展示出青蒿素衍生物中最强的抗癌作用^[3-4], 研究表明 DHA 可以抑制肿瘤细胞的增殖, 促进其凋亡^[5], 在本研究中, 我们发现 DHA 影响了 hela 细胞的增殖和迁移, 并初步探讨其对 TNF- α /NF- κ B 信号通路的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 hela 细胞: 中国科学院上海细胞生物研究所; DHA、Cell Counting Kit-8 (CCK8)、100 U/mL

基金项目: 皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019F10)

收稿日期: 2019-11-11

作者简介: 李苒苒(1992-), 女, 2017 级硕士研究生, (电话)15155396089, (电子信箱)1291071434@qq.com;

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

青霉素-0.1 mg/mL 链霉素(美国 Solarbio);DMEM 培养液、胎牛血清(韩国 Biosharp); Cell-Light EdU Apollo567 In Vitro Ki(广州锐博);TNF- α 、TNFR1 及 TNFR2(Proteintech); β -actin(Sigma);NF- κ B p65(Cell Signaling Technology)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 hela 细胞在添加 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素-0.1 mg/mL 链霉素的 DMEM 培养基中,置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO $_2$ 条件培养箱中促进生殖传代,待细胞生长至约 90% 时,用 0.25% 胰酶消化传代后继续培养,取对数生长期的细胞进行实验。

1.2.2 CCK8 法检测细胞活力 取对数生长期的 hela 细胞密度为 3 \times 10 4 /mL 接种于 96 孔板培养, DHA 用 DMEM 培养液稀释成浓度为 0、10、20、30、40、60 μ mol/L,分成 6 组处理细胞,每组 4 个复孔,分别于培养 12、24、36 h 时加入 10% 的 CCK8 试剂,后继续培养 2 h,酶标仪检测 450 nm 处的吸光度,计算半抑制浓度 IC $_{50}$ 。

1.2.3 细胞划痕实验 以每孔 2 \times 10 5 /mL 的密度将 hela 接种于六孔板中,当细胞密度达到 100% 时,以消毒的 200 μ L 枪头对准无菌直尺于六孔板中垂直划数条泳道,用 PBS 清洗 3 次,分为对照组(DMEM 培养液)和实验组(20 μ mol/L DHA),分别于培养 12、24、36 h 时拍照,每组取 3 处测量划痕位置的宽度(即划痕面积),计算细胞的迁移率=(0 h 划痕面积-某时间点划痕面积)/0 h 划痕面积 \times 100%。

1.2.4 蛋白质免疫印迹法 分为对照组、实验组(20 及 30 μ mol/L DHA),分别干预细胞 36 h 后提取细胞蛋白:经药物处理后的贴壁细胞,弃培养液,PBS 洗涤 3 次,加入适量的蛋白裂解液裂解,后收集裂解的细胞至 1.5 mL EP 管,使用细胞破碎仪破碎

细胞,继续置于冰上静置 30 min,随后 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 15 min,取上清,即为细胞总蛋白。按照蛋白 80 μ g/孔上样,电泳,转膜,封闭,孵育一抗于 4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜,次日 1 \times TBST 洗涤一抗,共 3 次,每次 10 min,后二抗室温孵育 2 h,1 \times TBST 洗涤,每次 10 min,共 3 次,曝光,Image J 分析灰度值。

1.2.5 EdU 细胞增殖检测 细胞干预 36 h 后,将 hela 细胞于 EdU 培养基(50 μ mol/L)中孵育 2 h,然后根据 Ribobio 的 Cell-Light EdU 细胞增殖试剂盒的实验说明书,将细胞在 4% 多聚甲醛中固定 10 min,用 0.5% Triton-X-100 增强稳定性,并用 Apollo $^{\text{®}}$ 荧光染料染色。然后即可在荧光倒置显微镜上观察拍照。

1.2.6 统计学处理 用 SPSS 19.0 软件处理数据进行统计学分析,作图使用 Graphpad 软件,计量资料用均数 \pm 标准差表示,两组间比较用 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCK8 检测 DHA 对 hela 细胞活力的影响 干预 12、24 和 36 h 后,不同浓度 DHA 处理的 hela 细胞存活率呈逐渐降低趋势,在 12 h 时变化趋势相对不明显,而处理 24 和 36 h 的细胞活力随着 DHA 浓度的增加而降低(表 1)。该结果表明 DHA 对 hela 细胞的作用呈现出剂量和时间依赖性,计算出细胞处理 24 及 36 h 的半抑制浓度(IC $_{50}$)分别为:28.48 μ mol/L(95% CI:25.17 ~ 32.24 μ mol/L);22.44 μ mol/L(95% CI:14.18 ~ 35.52 μ mol/L)。根据结果我们选择 20 μ mol/L DHA 处理细胞 36 h 进行后续 EdU 实验。

表 1 不同浓度组 DHA 对 hela 细胞活力的影响($\bar{x}\pm s, n=4$)

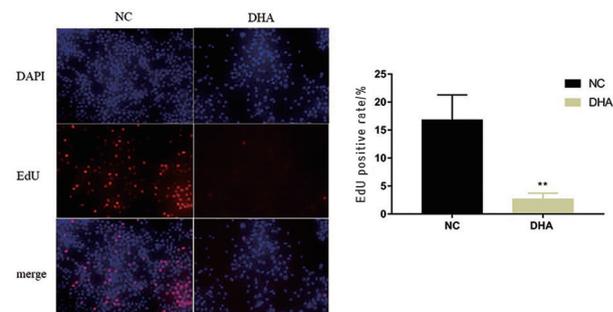
组别	0 h	12 h	24 h	36 h	F	P
0 μ mol/L	0.403 \pm 0.045	0.553 \pm 0.051	0.992 \pm 0.107	1.448 \pm 0.097	104.4	<0.01
10 μ mol/L	0.402 \pm 0.038	0.534 \pm 0.066	0.787 \pm 0.035	1.311 \pm 0.074	153.8	<0.01
20 μ mol/L	0.417 \pm 0.043	0.521 \pm 0.073	0.704 \pm 0.074	0.826 \pm 0.036	28.57	<0.01
30 μ mol/L	0.437 \pm 0.042	0.508 \pm 0.052	0.482 \pm 0.058	0.589 \pm 0.132	4.004	<0.05
40 μ mol/L	0.405 \pm 0.034	0.435 \pm 0.015	0.38 \pm 0.062	0.362 \pm 0.044	25.61	<0.01
60 μ mol/L	0.425 \pm 0.025	0.329 \pm 0.026	0.286 \pm 0.030	0.287 \pm 0.021	18.46	<0.01

2.2 EdU 实验检测 DHA 对 hela 细胞增殖的影响

EdU 实验结果显示,与对照组相比,DHA 处理后可见 hela 细胞明显的核皱缩,细胞核轮廓不清(图 1),细胞增殖率差异具有统计学意义(*P*=0.0058, <0.01)。

2.3 DHA 抑制 hela 细胞的迁移

选取 20 μ mol/L DHA 处理 hela 细胞进行细胞划痕实验(图 2),结果表明,DHA 处理后的 hela 细胞较对照组的创口愈合速度更慢(表 2),表明 DHA 可以抑制 hela 细胞的迁移。



NC组:正常培养的hela细胞;DHA组:使用20 μmol/L的DHA处理36 h,使用荧光显微镜观察细胞增殖(20×)。

图1 DHA对hela细胞增殖的影响

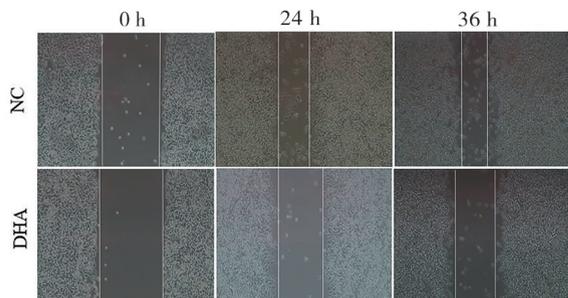


图2 细胞划痕实验检测DHA对hela细胞迁移能力的影响

表3 DHA对细胞中炎症相关因子的影响(n=4)

组别	TNF-α	TNFR1	TNFR2	NF-κB p65
0 μmol/L	2.354±0.206	2.713±0.178	1.756±0.179	3.514±0.132
20 μmol/L	1.156±0.069	1.172±0.158	1.099±0.136	1.261±0.194
30 μmol/L	0.716±0.708	0.923±0.129	0.473±0.141	0.723±0.108
F	41.21	38.34	17.47	97.77
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

宫颈癌是一种高发的恶性肿瘤,是严重威胁女性健康的重要疾病^[6]。宫颈癌细胞侵袭能力强,发生扩散和转移的中晚期患者手术效果差,顺铂、卡铂、紫杉醇等常用化疗药物的药物毒性大,副作用严重。近年来,中医药所带来的抗肿瘤效果受到了广泛的关注,作为FDA批准的青蒿素衍生物的抗癌药,DHA可以通过调节氧化还原稳态而成为一种有效的抗癌药物^[7]。目前已有的关于DHA的抗癌治疗研究包括肝癌^[8]、胆囊癌^[9]、乳腺癌^[10]等。有研究表明,DHA可用于治疗人乳头瘤病毒感染导致的上皮内病变,包括一系列发展成赘生物的病变^[11],作用机制包括诱导细胞凋亡^[5],抑制血管生成并增强了对放射线和抗癌药的敏感性^[12]。但对于DHA在治疗宫颈癌中的具体机制尚无定论性的研究。本研究中,我们研究了DHA对hela细胞的影响及其

表2 两组hela细胞的迁移情况(n=3)

组别	0 h	24 h	36 h	F	P
NC	0.838±0.222	60.87±2.876	72.65±3.955	443.4	<0.01
DHA	2.481±0.655	31.00±6.359	37.54±3.632	23.5	<0.01

2.4 蛋白质免疫印迹法检测DHA对hela细胞TNF-α/NF-κB信号通路相关蛋白的影响 以20 μmol/L和30 μmol/L DHA刺激hela细胞36 h,结果显示,细胞中炎症因子TNF-α、TNFR1、TNFR2在药物处理组表达降低,与此同时NF-κB的表达在药物处理后也降低(图3),差异均有统计学意义(表3)。

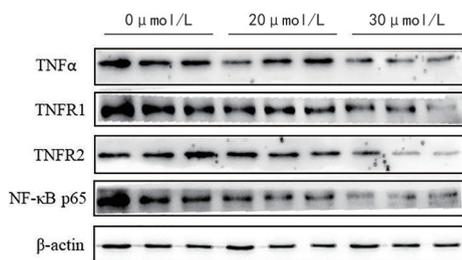


图3 蛋白质免疫印迹法检测DHA对hela细胞的影响

可能机制,首先通过CCK8实验发现随着DHA浓度升高,细胞存活率不断下降,延长DHA的作用时间后存活细胞也不断减少,说明DHA抑制了hela细胞的增殖并呈剂量和时间依赖性,随后EdU实验发现DHA处理后细胞核发生皱缩,增殖细胞数量明显减少,实验结果进一步验证了DHA明显抑制了hela细胞的增殖,划痕实验结果表明DHA抑制了hela细胞的迁移。

宫颈癌的发生发展主要与宫颈人乳头瘤病毒感染导致慢性炎症从而诱导强烈的免疫机制有关^[13],包括吞噬作用、淋巴细胞浸润、感染的角质形成细胞触发多种促炎细胞因子所产生^[14],TNF-α是参与调节肿瘤微环境的多效性细胞因子,主要通过两个不同的受体TNF-α受体I(TNFR1)和TNF-α受体II(TNFR2)的结合而发挥生物学功能诱导细胞凋亡或细胞死亡。TNFR1具有细胞内死亡结构域,

大多数信号是由 TNFR1 传递的^[15], TNFR2 则通过调节性 T 细胞发挥作用参与宫颈癌的发生及进展^[16]。TNF- α 通过多种途径与其受体相互作用, 包括通过以核因子 κ B (NF- κ B) 依赖的方式诱导编码抗凋亡分子的基因表达从而促进恶性细胞的增殖^[17]。本实验发现 TNF- α 、TNFR1、TNFR2、NF- κ B 在实验组表达均降低, 且差异均具有统计学意义, 因此认为 DHA 抑制细胞的增殖与 TNF- α /NF- κ B 有关, NF- κ B 是一种重要的核转录调节因子, 主要以 p65 和 p50 两个亚基组成的异源二聚体形式存在, 当细胞受到炎症因子如 TNF- α 刺激时, 二聚体进入细胞核内并与相应靶基因上特定的序列结合, 参与转录调控, 对炎症反应起到放大作用^[18]。闫锡钊等^[19]研究指出宫颈组织癌变过程中 TNF- α 和 TNFR1 表达增强, 而其作为激活经典炎症途径 NF- κ B 的上游信号, 可导致宫颈局部组织的持续性炎症微环境, 并促进癌细胞的增殖。因此, 结合本实验结果, 推测 TNF- α /NF- κ B 信号通路影响了 DHA 对宫颈癌的作用, 炎症机制可能为其主要参与途径, 进一步深入研究在宫颈癌细胞中 DHA 对 TNF- α /NF- κ B 信号通路的影响可能为宫颈癌的防治带来新的方向。

【参考文献】

- [1] VU M, YU J, AWOLUDE OA, *et al.* Cervical cancer worldwide [J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(5):457-465.
- [2] 刘静明, 倪慕云, 樊菊芬, 等. 青蒿素 (Artemisinin) 的结构和反应 [J]. *化学学报*, 1979, 37(2):54-68.
- [3] PACCEZ JD, DUNCAN K, SEKAR D, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits prostate cancer via JARID2/miR-7/miR-34a-dependent downregulation of Axl [J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(3):14.
- [4] CHEN GQ, BENTHANI FA, WU J, *et al.* Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2020, 27(1):242-254.
- [5] ZHU H, LIAO SD, SHI JJ, *et al.* DJ-1 mediates the resistance of cancer cells to dihydroartemisinin through reactive oxygen species removal [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2014, 71(1):121-132.
- [6] COHEN PAUL A, JHINGRAN ANJUA, OAKNIN ANA, *et al.* Cervical cancer [J]. *The Lancet*, 2019, 393(10167):169-182.
- [7] TRACHOOTHAM D, ALEXANDRE J, HUANG P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach [J]? *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(7):579-591.
- [8] SHI X, WANG L, REN L, *et al.* Dihydroartemisinin, an antimalarial drug, induces absent in melanoma 2 inflammasome activation and autophagy in human hepatocellular carcinoma HepG2215 cells [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5):1413-1425.
- [9] ZHANG F, MA Q, XU Z, *et al.* Correction to: dihydroartemisinin inhibits TCTP-dependent metastasis in gallbladder cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):385.
- [10] YAO Y, GUO Q, CAO Y, *et al.* Artemisinin derivatives inactivate cancer-associated fibroblasts through suppressing TGF- β signaling in breast cancer [J]. *J. Exp. Clin. Cancer Res*, 2018, 37(1):282.
- [11] DISBROW GL, BAEGE AC, KIERPIEC KA, *et al.* Dihydroartemisinin is cytotoxic to papillomavirus-expressing epithelial cells in vitro and in vivo [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10854-10861.
- [12] TAI X, CAI XB, ZHANG Z, *et al.* and inhibition of tumor cell viability by combined dihydroartemisinin and doxorubicin treatment, and the underlying mechanism [J]. *Oncology Letters*, 2016, 12(5):3701-3706.
- [13] GILLISON ML, CASTELLSAGUE X, CHATURVEDI A, *et al.* Euprogin roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3):497-507.
- [14] DANILIDIS A, KOUTSOS J, OIKONOMOU Z, *et al.* Cytokines of cervical mucosa and human papilloma virus infection of the cervix: a descriptive study [J]. *Acta Cytol*, 2016, 60(1):58.
- [15] ARNOTT CH, SCOTT KA, MOORE RJ, *et al.* Expression of both TNF-alpha receptor subtypes is essential for optimal skin tumour development [J]. *Oncogene*, 2004, 23(10):1902-1910.
- [16] ZHANG T, JIAO J, JIAO X, *et al.* Aberrant frequency of TNFR2 Treg and related cytokines in patients with CIN and cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(4):5073-5083.
- [17] LUO JL, MAEDA SHIN, HSU LC, *et al.* Inhibition of NF-kappaB in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNFalpha to TRAIL-mediated tumor regression [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(3):297-305.
- [18] HAYDEN MS, GHOSH S. Shared principles in NF-kappaB signaling [J]. *Cell*, 2008, 132(3):344-62.
- [19] 闫锡钊, 马冬, 张丽杰, 等. TNF- α 和 TNFR1 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义 [J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(6):497-501.

MTHFR C677T 基因多态性与高血压病患者颈动脉斑块及内膜厚度的关联性研究

鲁大胜^{1,2}, 章宏祥^{1,2}, 吴小雷^{1,2}, 汪娟^{1,2}, 贺常萍^{1,2}, 杨凌飞^{1,2}

(1. 皖南医学院第二附属医院 心内科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院 血管性疾病研究中心, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T 基因多态性与高血压病患者颈动脉硬化的关系。**方法:**选取2019年12月~2020年2月就诊的高血压病患者86例,进行MTHFR C677T 基因多态性检测及颈动脉超声检查,按照颈动脉超声检查结果分为斑块组(56例)及对照组(30例),按照基因型分为基因突变组(CT/TT)及野生纯合子组(CC)。**结果:**MTHFR C677T CC、CT、TT 基因型在对照组的分布频率分别为50.0%、40.0%及10.0%;在斑块组的分布频率为19.6%、64.3%及16.1%,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示突变基因型是发生斑块的独立危险因素($OR:5.171, 95\% CI:1.717\sim 15.572, P=0.003$)。基因突变组比野生纯合子组颈动脉内-中膜厚度(IMT)增厚[(0.84 ± 0.24) mm vs. (0.71 ± 0.16) mm, $P<0.05$],且IMT与MTHFR C677T 的基因型呈正相关($r_s=0.266, P=0.013$)。**结论:**高血压病患者的MTHFR C677T 基因突变与颈动脉粥样硬化斑块形成及颈动脉IMT增加相关。MTHFR C677T 基因突变是颈动脉斑块形成的独立危险因素之一。

【关键词】高血压病;亚甲基四氢叶酸还原酶;C677T 基因多态性;颈动脉硬化斑块

【中图分类号】R 544.1; R 743.33 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.004

MTHFR C677T gene polymorphism and carotid artery plaque formation and IMT in hypertensive patients

LU Dasheng, ZHANG Hongxiang, WU Xiaolei, WANG Juan, HE Changping, YANG Lingfei

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

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism and carotid atherosclerosis in patients with hypertension. **Methods:** Eighty-six hypertensive patients undergoing diagnosis in our department were enrolled from December 2019 to February 2020, and subjected to MTHFR C677T genotyping and carotid artery ultrasound examination. Then the patients were allocated to plaque group ($n=56$) and control group ($n=30$) by the ultrasonic findings. CT/TT genotypes were defined as gene mutation group (GM) and CC as wild type (WT) by MTHFR C677T genotyping. **Results:** Genotype CC, CT and TT were 50.0%, 40.0% and 10.0%; and 19.6%, 64.3% and 16.1%, respectively for the control group and plaque group (all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that gene mutation was an independent risk factor for carotid artery plaque ($OR=5.171, 95\% CI:1.717\sim 15.572, P=0.003$). Moreover, the carotid intima media thickness (IMT) was significantly increased in GM than that in WT group [(0.84 ± 0.24) mm vs. (0.71 ± 0.16) mm, $P=0.012$], and IMT was positively related to MTHFR C677T genotyping ($r_s=0.266, P=0.013$). **Conclusion:** In hypertensive patients, the gene mutation of MTHFR C677T is significantly associated with the increased risk of carotid artery plaque and elevated IMT.

【Key words】hypertension; methylenetetrahydrofolate reductase; C677T gene polymorphism; carotid atherosclerosis

高血压病是常见的心血管疾病,随着生活节奏及人口老年化的加快,高血压病的发病率、患病率呈逐年上涨的趋势,在全球的发病率达10%^[1]。有报道指出到2025年全球将有16亿高血压病患者^[2]。高血压刺激血管壁且损伤血管内皮,引起动脉粥样

硬化,最终可导致严重心脑血管并发症。对于早期动脉粥样硬化的防治是减少高血压病靶器官损害的关键环节。目前已有多项研究证实患者血清同型半胱氨酸水平(homocysteine, Hcy)与颈动脉粥样硬化、高血压病及脑梗死发生呈正相关^[3-4]。N₅, N₁₀-

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81800445)

收稿日期:2020-2-27

作者简介:鲁大胜(1985-),男,主治医师,硕士,(电话)18055360619,(电子信箱)ldsls@126.com;

杨凌飞,男,主任医师,(电子信箱)yanglf_888@126.com,通信作者。

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是Hcy在体内代谢转化的关键酶之一, MTHFR C677T基因突变, 即胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)置换, CT或TT基因型频率增加可导致体内叶酸代谢异常, 引起高同型半胱氨酸血症^[5]。而高血压病与高Hcy共同作用可加剧血管病变。本研究通过检测高血压病患者MTHFR C677T基因多态性及颈动脉超声, 探讨MTHFR C677T基因突变与高血压病患者颈动脉硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年12月~2020年2月在皖南医学院第二附属医院就诊的高血压病患者86例, 平均年龄(65.1±11.5)岁, 其中男性49例(57.0%), 女性37例(43.0%)。纳入标准: 符合原发性高血压病诊断, 排除既往有颈动脉内膜剥脱术或支架安装术者, 以及近期服用叶酸制剂者。本研究经医院伦理委员会批准, 并征得患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料采集 住院期间通过病史采集患者的基本信息, 包括糖尿病病史、吸烟史、性别及年龄等。

1.2.2 标本采集及基因测定 住院期间采集患者外周静脉血, 送至我院药剂科, 然后运用荧光染色原位杂交分析技术对样本进行MTHFR C677T基因多

表1 对照组与斑块组的基线资料比较

	<i>n</i>	男性[<i>n</i> (%)]	年龄/岁	吸烟[<i>n</i> (%)]	糖尿病[<i>n</i> (%)]	载脂蛋白 a1/b
对照组	30	20(66.7)	59.0±11.5	11(36.7)	3(10.0)	1.98±0.66
斑块组	56	29(51.8)	68.4±10.2	15(26.8)	11(19.6)	2.16±0.94
χ^2/t	-	1.765	3.895	0.904	1.333	0.932
<i>P</i>	-	0.184	0.000	0.342	0.248	0.354

2.2 颈动脉斑块组与对照组MTHFR C677T CC、CT、TT基因型频率比较 MTHFR C677T CC、CT、TT基因型在对照组的分布频率分别为50.0%、40.0%及10.0%; 在斑块组的分布频率为19.6%、64.3%及16.1%。结果显示, 将携带缺陷基因T的CT及TT合并为基因突变型, 而CC基因型作为野生纯合子型, 则对照组野生纯合子型、基因突变型各占50.0%; 斑块组野生纯合子型占19.6%, 基因突变型占80.4%, 两者在两组分布差异有统计学意义($\chi^2=8.535, P=0.003$)。校正了年龄混杂因素后, Logistic回归显示基因突变型($OR=5.171, 95\% CI: 1.717 \sim 15.572$)是发生斑块的独立危险因素。

2.3 MTHFR C677T基因突变与颈动脉IMT及Hcy

态性检测, 具体操作依照试剂说明书逐项进行。

1.2.3 颈动脉超声检查 所有患者均接受颈动脉超声检测, 由两名高年资超声科医师采用GE彩色多普勒超声诊断仪完成检查。分别测量双侧颈总动脉近端至远端、颈内外动脉分叉处, 颈内动脉及颈外动脉近端至远端内-中膜厚度, 检查指标包括颈动脉内-中膜厚度(intima media thickness, IMT)以及是否有斑块形成, 测量3次, 取平均值^[6]。以双侧IMT平均值作为该样本最终值纳入统计。

1.2.4 血液生化检查 入院第2天采集患者外周静脉血送至检验科, 检测患者血脂、肾功能、血糖等生化指标。

1.3 统计学方法 使用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本*t*检验; 计数资料以例数或百分数, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman秩相关性分析, 多变量分析采用logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉斑块组与对照组的基线资料比较 将86例患者按照颈动脉超声检查结果分为斑块组及正常对照组。斑块组患者平均年龄大于对照组患者($P<0.05$), 两组在性别、糖尿病病史、吸烟史及载脂蛋白 a1/b上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

关系 基因突变组(CT/TT)的平均IMT大于野生纯合子组(CC), 差异有统计学意义($P<0.05$); 而基因突变组与野生纯合子组的性别组成、年龄、吸烟史、糖尿病史以及载脂蛋白 a1/b差异无统计学意义($P>0.05$), 见表2。相关性分析显示, IMT与MTHFR C677T的基因型呈正相关($r_s=0.266, P=0.013$)。

本研究共有52名患者同时完成叶酸MTHFR C677T基因及血Hcy检测。携带T基因的基因突变组($n=37$)平均Hcy水平(18.80 ± 15.81) $\mu\text{mol/L}$ 高于未携带T基因的野生纯合子组[$n=15, (12.37 \pm 4.17) \mu\text{mol/L}$], 但差异无统计学意义($t=1.543, P=0.129$)。

表2 基因突变组与野生纯合子组的临床资料比较

	n	男性[n(%)]	年龄/岁	吸烟[n(%)]	糖尿病[n(%)]	载脂蛋白 a1/b	IMT/mm
基因突变组	60	34(56.7)	65.2±11.6	16(26.7)	9(15.0)	2.12±0.90	0.84±0.24
野生纯合子组	26	15(57.7)	64.8±11.5	10(38.5)	5(19.2)	2.06±0.76	0.71±0.16
χ^2/t	-	0.008	0.151	1.196	0.029	0.298	2.567
P	-	0.930	0.881	0.274	0.865	0.766	0.012

3 讨论

Hcy水平与高血压病、冠心病、缺血性脑卒中等心脑血管病变密切相关。高血压合并高同型半胱氨酸的患者更易出现早期颈部动脉粥样硬化^[7]。因此,对高同型半胱氨酸的预防至关重要。Hcy在体内的代谢受到叶酸代谢的影响,而MTHFR C677T基因突变会导致叶酸代谢异常,进而可增加血Hcy水平,引发心脑血管事件^[8]。本研究把颈部动脉粥样硬化与MTHFR C677T基因突变相关联,探讨MTHFR C677T基因突变与颈部动脉粥样硬化以及颈动脉IMT的关系。本研究中颈动脉斑块组的患者年龄高于正常组,这符合动脉硬化发展的自身规律。但两组间在其他高危因素方面,如糖尿病病史、吸烟史以及载脂蛋白水平等差异无统计学意义。组间卡方分析显示斑块组的患者携带MTHFR C677T缺陷基因T的比例更高,多因素分析在校正了年龄等混杂因素后,仍显示MTHFR C677T基因突变是发生颈动脉粥样斑块的独立危险因素。

本研究的结果与既往研究基本一致。邹宏丽等^[9]研究显示MTHFR C677T基因多态性,特别是TT基因型与高血压病患者颈动脉粥样斑块形成有关,且MTHFR C677T基因突变是通过高Hcy发挥其促动脉硬化作用。本研究不仅说明了MTHFR C677T基因多态性与颈动脉斑块形成的关系,同时也评估了颈动脉IMT与MTHFR C677T基因突变的相关性。与之前研究不同的是,在本研究中,尽管有升高趋势,但未观测到MTHFR C677T基因突变与Hcy水平的显著相关性。造成这一结果的原因可能为:①最终纳入分析的样本量较少,因此未能得到统计学显著性;②人体内Hcy的水平受到叶酸摄入的影响^[10-11]。虽然本研究未纳入近期服用叶酸制剂的患者,但并不能排除食物中叶酸摄入的差异。因此,即使携带T缺陷基因,但如果患者近期饮食结构富含叶酸,则即时Hcy水平可能并不升高。因此Hcy的水平具有一定的波动性,而MTHFR C677T基因突变则相对来说可更稳定地预测患者的疾病风险。

综上所述,高血压病患者的MTHFR C677T基

因突变与其颈动脉粥样硬化斑块形成及颈动脉IMT增加相关。MTHFR C677T基因突变是颈动脉斑块形成的独立危险因素之一。

【参考文献】

- [1] 王翔,侯志辉,安云强,等.采用冠状动脉CTA探究血压对主动脉根部及升主动脉的影响[J].国际医学放射学杂志,2019,42(3):274-278.
- [2] LIM SS,VOS T,FLAXMAN AD,et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions,1990-2010; a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2010 [J]. Lancet, 2012,380(9859):2224-2260.
- [3] 莫志怀,陈瑶,王俊峰,等.高血压合并急性脑梗死患者血清细胞因子及同型半胱氨酸与脑梗死的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(3):4-7.
- [4] PIAZZOLLA G,CANDIGLIOTA M,FANELLI M,et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome [J]. Diabetology & Metabolic Syndrome,2019,11(1):87.
- [5] WANG F,SUI X,XU N,et al. The relationship between plasma homocysteine levels and MTHFR gene variation, age, and sex in northeast China [J]. Nigerian Journal of Clinical Practice,2019,22(3):380.
- [6] 叶胜,杨凌飞,周家砚,等.颈动脉粥样硬化与冠心病的相关性研究及危险因素分析[J].皖南医学院学报,2015,34(3):232-235.
- [7] ZHANG Z,FANG X,HUA Y,et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and hypertension on the presence of early carotid artery atherosclerosis [J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases,2016,25(5):1254-1262.
- [8] 朱娟娟,唐吉斌.亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析的临床应用[J].分子诊断与治疗杂志,2018,10(6):361-366.
- [9] 邹宏丽,宋玉强,李培媛.亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因多态性与原发性高血压病患者颈动脉粥样斑块形成的相关性研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(13):1858-1861.
- [10] ZHAO M,WANG X,HE M,et al. Homocysteine and stroke risk: modifying effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and folic acid intervention [J]. Stroke,2017,48(5):1183-1190.
- [11] HOLMES MV,NEWCOMBE P,HUBACEK JA,et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials [J]. The Lancet,2011,378(9791):584-594.

培美曲塞-顺铂或多西他赛-顺铂联合放疗对晚期肺腺癌的临床研究

魏方¹,蔡树华¹,吕东来¹,钱立庭²

(1. 中国人民解放军 联勤保障部队第 901 医院 肿瘤五科,安徽 合肥 230031;2. 中国科技大学附属第一医院 安徽省立医院 放疗科,安徽 合肥 230031)

【摘要】目的:探讨培美曲塞-顺铂或多西他赛-顺铂联合放疗对晚期肺腺癌的临床治疗效果及其预后的影响因素。**方法:**选取 2016 年 1 月~2018 年 1 月 60 例经病理学确诊为晚期非小细胞肺腺癌的患者,按随机分配的原则分为 AP 组($n=30$,培美曲塞-顺铂)和 DP 组($n=30$,多西他赛-顺铂),同时联合放疗;观察近期疗效,即完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);中位生存时间(MST)、总生存率(OS)和不良反应发生率。**结果:**①两组 CR、PR、SD、PD 近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$);②与 DP 组比较,AP 组中位 OS 更长,差异有统计学意义($P<0.05$);③单因素分析显示性别、远处转移情况、Hb 等 3 项指标均与预后密切相关($P<0.05$);④多因素 COX 回归显示女性、AP 方案和高 Hb 水平是晚期肺腺癌患者预后的有利影响因素($P<0.05$);⑤与 DP 组比较,AP 组 3~4 级白细胞减少症发生率更高,但 3~4 级贫血及 3~4 级血小板减少症发生率更低,差异有统计学意义($P<0.05$),其他不良反应两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**培美曲塞-顺铂联合胸部放疗对晚期肺腺癌是一种潜在的治疗选择,具有可接受的毒性和较高的总生存率。

【关键词】晚期肺腺癌;同步放疗;培美曲塞;多西他赛;顺铂

【中图分类号】R 734.2;R 979.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.005

Clinical study of pemetrexed-cisplatin or docetaxel-cisplatin combined with radiotherapy for advanced lung adenocarcinoma

WEI Fang, CAI Shuhua, LÜ Donglai, QIAN Liting

The Fifth Department of Oncology, No. 901 Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Service, Hefei 230031, China

【Abstract】Objective: To explore the clinical effect of pemetrexed-cisplatin or docetaxel-cisplatin combined radiotherapy on advanced lung adenocarcinoma and the prognostic factors of advanced lung adenocarcinoma. **Methods:** Sixty patients with pathologically confirmed advanced non-small cell lung adenocarcinoma admitted to our hospital were included from January 2016 to January 2018, and randomly divided into AP ($n=30$, treated by pemetrexed-cisplatin) and DP group ($n=30$, treated with docetaxel-cisplatin) on radiotherapy basis. Short-term effect observation consisted of complete response (CR), partial response (PR), stability (SD), and progress (PD); median survival time (MST), overall survival (OS) and incidence of adverse reactions. **Results:** ①There was no significant difference in the short-term efficacy regarding CR, PR, SD and PD between groups ($P>0.05$); ②Median OS was longer in AP group than in DP group ($P<0.05$); ③Univariate analysis showed that gender, distant metastasis, Hb and other three indicators were closely related to the prognosis ($P<0.05$); ④Multivariate COX regression analysis showed that women, AP regimen and high Hb level were factors favorable to the prognosis of patients with advanced lung adenocarcinoma ($P<0.05$); ⑤Compared with the DP group, the AP group had a higher incidence of grade 3 to 4 leukopenia, but the incidence of grade 3 to 4 anemia and grade 3 to 4 thrombocytopenia was lower. The difference was significant ($P<0.05$), yet there was no significant difference in other adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Pemetrexed-cisplatin combined with chest radiotherapy is a potential treatment option for advanced lung adenocarcinoma, with acceptable toxicity and high overall survival rate.

【Key words】 advanced lung adenocarcinoma; concurrent chemoradiotherapy; pemetrexed; docetaxel; cisplatin

研究表明约 60% 的非小细胞肺癌 (nonsmall-cell lung cancer, NSCLC) 的患者有远处转移。铂类化疗的有效率约为 30%, 其中位生存时间 8~10 个月, 不同化疗方案具有相似的疗效。近年来的研究

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.19088-52)

收稿日期: 2020-01-17

作者简介: 魏方 (1983-), 女, 主治医师, (电话) 13966753772, (电子信箱) yhwf12206@163.com;

钱立庭, 男, 主任医师, (电子信箱) money2004@sina.com, 通信作者。

表明,原发性肿瘤的状态与总生存率(overall survival, OS)有关^[1],晚期肺癌联合放疗其总生存率提高^[2-3],研究表明培美曲塞-顺铂与多西他赛-顺铂治疗非同质性 NSCLC 两组疗效相似^[4]。然而,目前还没有同时使用胸部放疗(Intensity-modulated radiation therapy, IMRT)与培美曲塞联合顺铂或多西他赛联合顺铂治疗晚期肺腺癌患者的研究。胸部放射治疗可降低重症肺炎和心脏病的发生率^[5]。因此,本研究进行胸部放疗与培美曲塞-顺铂或多西他赛-顺铂治疗晚期肺腺癌患者,观察其疗效及不良反应,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中国人民解放军联勤保障部队第901医院2016年1月~2018年1月收治的60例经病理学确诊为晚期非小细胞肺腺癌患者,随机分为培美曲塞-顺铂组(AP组, $n=30$)和多西他赛-顺铂组(DP组, $n=30$)。纳入标准:①组织学或细胞学证实的肺腺癌;②新诊断的晚期肺腺癌;③既往无抗癌治疗;④Kaofsky评分(KPS) ≥ 70 分;⑤无放疗或化疗禁忌证;⑥转移性疾病 ≤ 3 个器官;⑦EGFR突变未知或野生型。主要排除标准:①胸部手术史;②妊娠或哺乳期;③既往恶性肿瘤或其他恶性疾病;④胸腔及心包积液者。本研究经本院伦理审查委员会审查通过,并获得所有患者的知情同意。

1.2 预处理评估 患者均行纤维支气管镜检查 and 胸部CT增强扫描,评估原发肿瘤范围和局部淋巴结状况。采用骨显像、腹部增强CT和头部磁共振成像(MRI)检测远处转移;治疗开始前2周内完成评估。

1.3 治疗方案 患者被随机分为AP(Pem-Cis)组与DP(Doc-Cis)组。AP组:第1天静脉滴注培美曲塞 500 mg/m^2 ,第2天静脉滴注顺铂 75 mg/m^2 ;DP组:第1天静脉注射多西他赛 65 mg/m^2 ,第2天静脉滴注顺铂 75 mg/m^2 。每3周给药1次,最多6个周期。

通过IMRT技术实现对原发肿瘤的辐射,肿瘤总体积(GTV)包括胸部原发肿瘤+阳性淋巴结(短轴 $>1\text{ cm}$, PET/CT标准摄取值 ≥ 2.5);临床靶体积(CTV)定义为GTV加上 0.8 cm 的边缘;计划靶体

积(PTV)定义为CTV加上 $0.5\sim 1.0\text{ cm}$ 的边缘。总的肺容量接受 20 Gy 的百分比保持在 32% ,最大点剂量至 50 Gy ,平均食管剂量为 35 Gy 的个体治疗计划。对原发性肿瘤采用后程加速超分割放射治疗:第1个疗程为 2.0 Gy ,每周5d,总剂量 40 Gy ;然后每天两次,每次 1.50 Gy 。PTV的规定剂量 $60\sim 70\text{ Gy}$ 。每两个化疗周期评估疗效,治疗结束后1个月,进行胸部和腹部CT扫描及头部MRI检查,评估肿瘤情况。3、6、12个月各复查1次,共2年。6、12个月分别行骨显像1次,持续2年。

1.4 观察指标 治疗相关的急性毒性按照美国国家癌症研究所3.0版的不良事件的通用术语标准进行评分。观察近期疗效:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定疾病(SD)和进行性疾病(PD),根据RECIST系统的反应评估观察两组的中位生存时间(median survival time, MST)、总生存率(OS)。

1.5 统计分析 使用SPSS 18.0进行研究资料分析。正态资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 t 检验;偏态资料以中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。分类资料以例数或百分数描述,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法或秩和检验。生存等时间队列资料建立Kaplan-Meier乘积限生存曲线模型,组间生存率比较为Logrank检验;预后影响因素的综合分析采用多因素COX比例风险回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 两组患者临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 近期疗效比较 AP组完全缓解 3.3% ($1/30$),部分缓解 63.3% ($19/30$),稳定 23.4% ($7/30$),进展 10.0% ($3/30$);DP组分别为 3.3% ($1/30$)、 66.7% ($20/30$)、 20% ($6/30$)和 10.0% ($3/30$);两组近期疗效资料比较,差异无统计学意义($Z = 0.219, P = 0.827$)。

2.3 长期疗效比较 AP组中位生存时间(MST)为20个月(95% CI: $14\sim 25$ 月),DP组为12个月(95% CI: $10.5\sim 13.5$ 月)。AP组的OS长于DP组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2和图1。

表1 两组患者临床资料比较[n(%),M(P₂₅~P₇₅)]

		AP组	DP组	χ^2/Z	P
性别	男	17(56.6)	18(60.0)	0.069	0.793
	女	13(43.4)	12(40.0)		
年龄/岁	<60	21(70.0)	18(60.0)	0.659	0.417
	≥60	9(30.0)	12(40.0)		
KPS	<80	2(6.7)	1(3.3)	0.000	1.000
	≥80	28(93.3)	29(96.7)		
T分期	T ₁₋₂	7(23.3)	12(40.0)	1.926	0.165
	T ₃₋₄	23(76.7)	18(60.0)		
N分期	N ₀₋₁	3(10.0)	6(20.0)	0.523	0.470
	N ₂₋₃	27(90.0)	24(80.0)		
化疗周期数	<4	13(43.4)	11(36.7)	0.278	0.598
	≥4	17(56.6)	19(63.3)		
EGFR 突变状态	未知	25(83.3)	28(93.3)	0.647	0.421
	野生型	5(16.7)	2(6.7)		
PET-CT 检查	是	25(83.3)	26(86.7)	0.000	1.000
	否	5(16.7)	4(13.3)		
远处转移情况	单器官	16(53.3)	13(43.4)	0.601	0.438
	2~3个器官	14(46.7)	17(56.6)		
转移瘤的放疗	是	12(40.0)	13(43.4)	0.069	0.793
	否	18(60.0)	17(56.6)		
GTV/cm ³		242.6 (76.9~862.3)	198.3 (71.2~630.0)	0.893	0.372
肺平均照射剂量/Gy		2084 (1164~2472)	2033 (1325~2498)	1.131	0.258
全肺体积 20/%		32 (21~33)	31 (19~33)	0.545	0.586
食管平均照射剂量/Gy		3179 (1176~5366)	3375 (1401~4938)	0.338	0.735
食管体积 60/%		25 (18~51)	23 (17.5~45.5)	0.651	0.515

表2 两组患者长期疗效比较

组别	n	生存率[n(%)]			中位生存时间(95% CI)/月	Logrank 检验	
		1年	2年	3年		χ^2	P
AP组	30	22(73.3)	8(26.7)	5(16.7)	20(14~25)	3.977	0.046
DP组	30	16(53.3)	5(16.7)	4(13.3)	12(10.5~13.5)		

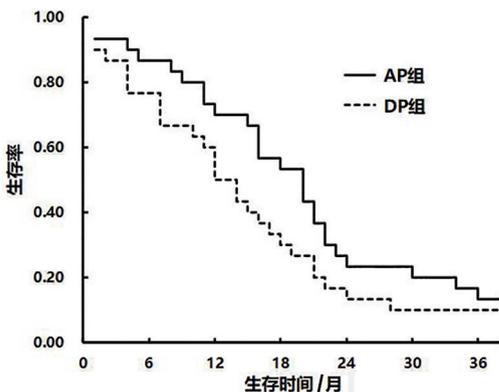


图1 两组患者 OS 生存曲线

2.4 预后影响因素分析-单因素分析 结果显示,性别、远处转移情况、Hb 水平 3 个指标均与预后密切相关($P<0.05$)。年龄、KPS、T、N、WBC、PLT、转移灶放射治疗、肿瘤体积、方案等指标差异无统计

学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.5 预后影响因素分析-多因素分析 以预后为应变量(赋值 1=死亡,0=生存, t =生存期),以前述单因素分析(表 3)中 $P<0.10$ 的指标/因素为自变量建立 COX 比例风险回归模型(后退法)。结果显示,女性($HR=0.510,95\% CI:0.287\sim0.906$)、AP 方案($HR=0.866,95\% CI:0.759\sim0.988$)和高 Hb 水平($HR=0.507,95\% CI:0.318\sim0.807$)是晚期肺癌患者预后的有利影响因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 并发症情况比较 与 DP 组比较,AP 组 3~4 级白细胞减少症发生率更高,AP 组 3~4 级的贫血发生率、血小板减少症发生率均更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。其他不良反应两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表3 3年总生存率的单因素分析结果

特征	n	生存组 (9例)	死亡组 (51例)	χ^2	P
性别	男	35	2	33	4.067 0.044
	女	25	7	18	
年龄/岁	<60	39	4	35	1.047 0.306
	≥60	21	5	16	
KPS	<80	3	1	2	0.391*
	≥80	57	8	49	
T分期	T ₁₋₂	29	8	21	1.400 0.237
	T ₃₋₄	31	1	30	
N分期	N ₀₋₁	9	2	7	0.023 0.879
	N ₂₋₃	51	7	44	
远处转移情况	单器官	29	1	28	4.252 0.039
	2~3个器官	31	8	23	
WBC情况	0~2级	27	5	22	0.107 0.744
	3~4级	33	4	29	
Hb水平	0~2级	45	0	45	27.233 0.000
	3~4级	15	9	6	
PLT情况	0~2级	44	4	40	2.948 0.086
	3~4级	16	5	11	
转移灶放射治疗	是	27	7	20	3.170 0.075
GTV/cm ³	否	33	2	31	0.523 0.470
	≥220	30	6	24	
方案	<220	30	3	27	0.131 0.718
	AP	30	5	25	
	DP	30	4	26	

注: * Fisher确切概率法。

表4 所有患者总生存率预测因素的多元分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2 值	P	HR	HR 95% CI
性别	-0.673	0.293	5.268	0.021	0.510	0.287~0.906
方案	-0.144	0.067	4.592	0.032	0.866	0.759~0.988
Hb水平	-0.679	0.237	8.198	0.004	0.507	0.318~0.807

性别:1=女,0=男;方案:1=AP,0=DP;Hb水平:1代表≥135 g/L,0代表<135 g/L。

表5 两组患者的不良反应发生率[n(%)]

不良反应	AP组	DP组	χ^2	P
白细胞	0~2级	11(36.7)	16(53.3)	1.684 0.194
	3~4级	19(63.3)	14(46.7)	
白细胞减少症	0~2级	11(36.7)	20(66.7)	5.406 0.020
	3~4级	19(63.3)	10(33.3)	
贫血	0~2级	27(90.0)	18(60.0)	7.200 0.007
	3~4级	3(10.0)	12(40.0)	
血小板减少症	0~2级	26(86.7)	18(60.0)	5.455 0.020
	3~4级	4(13.3)	12(40.0)	
食管炎	0~2级	27(90.0)	26(86.7)	0.000 1.000
	3级	3(10.0)	4(13.3)	
肺炎	0~1级	27(90.0)	28(93.3)	0.000 1.000
	2级	3(10.0)	2(6.7)	
胃肠道反应	0~2级	26(86.7)	28(93.3)	0.185 0.667
	3级	4(13.3)	2(6.7)	

3 讨论

本研究共纳入70例,排除10例(AP组有5例因个人原因或疾病进展退出;DP组有5例因4级血液毒性或远处转移而退出),完成的共60例,每组各完成30例。

既往研究表明对晚期非小细胞肺癌进行放化疗治疗患者效果较好^[6]。本研究结果表明,Pem-Cis和Doc-Cis方案产生相似治疗效果,但采用Pem-Cis的OS和PFS更长。有学者对晚期NSCLC研究显示,Pem-Cis治疗其1年生存率约50%;本研究中,Pem-Cis和Doc-Cis对晚期肺腺癌近期疗效没有差异,两组患者均达到了预期1年生存率70%和50%的标准,AP组患者的生存率较DP组显著提高,可能是本研究对原发性肿瘤联合使用放疗,同时EGFR突变的肺腺癌患者接受培美曲塞治疗有更好的应答率和更长的OS。对无EGFR或ALK突变且PD-L1肿瘤比例评分≥50%的晚期NSCLC患者,与单纯化疗相比,培美曲塞联合Pembrolizumab单抗,可在无EGFR或ALK突变的转移性非均质NSCLC患者中产生良好的OS和PFS^[7-8]。多因素COX分析显示,女性患者及Hb高水平对OS的预测更好,是预后的有利影响因素。可能是女性NSCLC患者的预后优势主要是由于吸烟状况在性别中分布不均所致^[9];Hb水平决定了患者对放疗的灵敏度,低Hb水平可能会影响组织的氧合,导致放疗灵敏度降低。

在本研究中,急性放射性肺炎和食管炎的发病率两组间相似,无3~5级放射性肺炎,2级发生率不到10%。在血液毒性方面,与DP组比较,AP组3~4级白细胞减少症发生率更高,但3~4级贫血及3~4级血小板减少症发生率更低,两组的血液毒性反应都在可接受范围内。结果与以往学者的研究基本相似^[10-11]。

本研究的不足之处是样本量较小,研究结果具有局限性;未进行培美曲塞维持治疗,因其不是标准的治疗。因此,需要大样本量进一步继续研究。

综上所述,培美曲塞-顺铂联合胸部同步放疗对晚期肺腺癌是一种潜在的治疗选择,具有可接受的毒性和较高的总生存率。

【参考文献】

[1] SU S, HU Y, OUYANG W, et al. Might radiation therapy in addition to chemotherapy improve overall survival of patients with non-oligometastatic stage IV non-small cell lung cancer? Secondary analysis of two prospective studies [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 908.

Ⅲ ~ V 期糖尿病肾病患者血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 水平与冠状动脉钙化的关系

刘 辉¹,赵能江²,凌 明¹,龚为红¹,刘玉婷¹,晋泽军¹,刘红景¹

(1. 芜湖市第五人民医院 内分泌科,安徽 芜湖 241000;2. 厦门大学附属第一医院 中医科,福建 厦门 361000)

【摘要】目的:通过检测糖尿病肾病患者血清可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)、内源性分泌型晚期糖基化终末产物受体(esRAGE)、裂解型晚期糖基化终末产物受体(cRAGE),探讨其与冠状动脉钙化严重程度的相关性。**方法:**选取2017年2月~2019年6月住院的糖尿病肾病患者53例,其中Ⅲ期18例,Ⅳ期17例,Ⅴ期18例。检测患者血清sRAGE、esRAGE、cRAGE水平,并评估其与冠状动脉钙化严重程度的相关性。**结果:**Ⅳ和Ⅴ期糖尿病肾病患者血清sRAGE、esRAGE和cRAGE水平均高于Ⅲ期患者($P<0.05$),Ⅴ期糖尿病肾病患者sRAGE、esRAGE和cRAGE和冠状动脉钙化积分(CACS)水平亦高于Ⅳ期患者($P<0.05$)。糖尿病肾病患者血清sRAGE($r=0.961$)、esRAGE($r=0.931$)、cRAGE($r=0.964$)水平与CACS均呈正相关($P<0.05$)。**结论:**早期联合检测sRAGE、esRAGE、cRAGE可能成为评估糖尿病肾病患者病情严重程度的重要指标之一,也是预测其发生冠状动脉疾病等心血管事件的重要指标之一。

【关键词】糖尿病肾病;晚期糖基化终末产物受体;冠状动脉;钙化积分

【中图分类号】R 735.9;R 361.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.006

基金项目:第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发[2017]29号)

收稿日期:2020-01-22

作者简介:刘 辉(1983-),男,主治医师,(电话)18009637298,(电子信箱)48581356@qq.com。

[2] CONIBEAR J, CHIA B, NGAI Y, *et al.* Study protocol for the SARON trial: a multicentre, randomised controlled phase III trial comparing the addition of stereotactic ablative radiotherapy and radical radiotherapy with standard chemotherapy alone for oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. *BMJ Open*, 2018, 17(8): e020690.

[3] YEN YC, HSU HL, CHANG JH, *et al.* Efficacy of thoracic radiotherapy in patients with stage III B-IV epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas who received and responded to tyrosine kinase inhibitor treatment [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(1): 52-60.

[4] PARK CK, OH IJ, KIM KS, *et al.* Randomized phase III study of docetaxel plus cisplatin versus pemetrexed plus cisplatin as first-line treatment of nonsquamous non-small-cell lung cancer: a TRAIL trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(4): e289-e296.

[5] CHUN SG, HU C, CHOY H, *et al.* Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 56-62.

[6] KOSHY M, MALIK R, MAHMOOD U, *et al.* Comparative effectiveness of aggressive locoregional therapy in metastatic lung cancer: associations between high-dose thoracic radiation therapy and/or chemoradiation therapy and survival in a large population-based cohort [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93: S68.

[7] NOVELLO S, SCAGLIOTTI G, DE CASTRO G JR, *et al.* An open-label, multicenter, randomized, phase II study of cisplatin and pemetrexed with or without cixutumumab (IMC-A12) as a first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 383-389.

[8] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON AG, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.

[9] 徐秋萍, 何斐, 刘志强, 等. 性别对非小细胞肺癌预后的影响分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(2): 244-247.

[10] YUAN Z, FROMM A, AHMED KA, *et al.* Radiotherapy rescue of a nivolumab-refractory immune response in a patient with PD-L1-negative metastatic squamous cell carcinoma of the lung [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(9): e135-e136.

[11] SEGAWA Y, KIURA K, TAKIGAWA N, *et al.* Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3299-3306.

Serum sRAGE, esRAGE, cRAGE levels and coronary artery calcification in patients with stage III-V diabetic nephropathy

LIU Hui, ZHAO Nengjiang, LING Ming, GONG Weihong, LIU Yuting, JIN Zejun, LIU Hongjing

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

[Abstract] Objective: To investigate the association of serum soluble advanced glycation end product receptor (sRAGE), endogenous secretory advanced glycation end product receptor (esRAGE) and cleavage advanced glycation end product receptor (cRAGE) with the severity of coronary artery calcification in patients with diabetic nephropathy. **Methods:** A total of 53 diabetic nephropathy patients, including 18 at stage III, 17 at stage IV, and 18 at stage V, admitted to our hospital were enrolled from February 2017 to June 2019. Serum levels of sRAGE, esRAGE and cRAGE were measured in all patients, and evaluated for the association with the severity of coronary artery calcification. **Results:** Serum sRAGE, esRAGE and cRAGE levels were higher in patients at stage IV and V diabetic nephropathy than in those at stage III ($P < 0.05$), and level sRAGE, esRAGE, cRAGE and coronary artery calcification score (CACS) were higher in patients at stage V than those at stage IV ($P < 0.05$). Serum levels of sRAGE ($r = 0.961$), esRAGE ($r = 0.931$) and cRAGE ($r = 0.964$) were positively correlated with CACS in diabetic nephropathy patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Early detected sRAGE, esRAGE and cRAGE levels may serve as important indicators for assessing the severity of diabetic nephropathy, and those indicators are also helpful in predicting cardiovascular events such as coronary artery disease.

[Key words] diabetic nephropathy; advanced glycation end product receptor; coronary artery; calcification scores

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 在糖尿病慢性并发症中最为常见,其主要临床特征是尿蛋白排泄进行性增加,肾小球滤过率降低,最终进展为终末期肾衰竭^[1]。研究发现,介导糖尿病肾病患者心血管疾病风险增加的主要因素可能包括晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 大量形成、氧自由基堆积、肾素-血管紧张素系统过度激活等^[2]。其中,AGEs 可加速动脉粥样硬化的进程,且在心血管疾病和糖尿病肾病中起着重要作用,AGEs 的受体为 RAGE (receptor for advanced glycosylation end products), RAGE 有三种残缺结构,分别为可溶性晚期糖基化终末产物受体 (soluble receptor for advanced glycosylation end products, sRAGE)、内源性分泌型晚期糖基化终末产物受体 (endogenous secretory receptor for advanced glycosylation end products, esRAGE) 和裂解型晚期糖基化终末产物受体 (cleaved receptor for advanced glycosylation end products, cRAGE), 与动脉粥样硬化等心脑血管疾病具有密切的相关性^[3-4]。研究已证实冠状动脉钙化与冠状动脉粥样硬化斑块的形态密切相关,是动脉粥样硬化的敏感标志之一,目前已成为无创诊断冠心病的重要指标^[5]。因此,本文拟通过对糖尿病肾病患者中血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 的水平检测,探讨冠状动脉钙化严重程度与它们的关联性,进一步明确上述指标检测能否作为评估糖尿病肾病患者发生冠状动脉疾病等心血管事件的重要指标之一,为临床早期预防、干预糖尿病肾病患者并发心血管事件提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取芜湖市第五人民医院 2017 年 2 月~2019 年 6 月于内分泌科住院的 DN 患者。纳入标准:①符合 2014 年糖尿病肾病防治专家共识糖尿病肾病诊断标准^[6],大量蛋白尿;糖尿病视网膜病变合并任何一期慢性肾病;在 10 年病程以上的 I 型糖尿病患者中出现微量白蛋白尿;②Mogensen 分期 III~IV 期;③糖尿病病史>5 年;④既往无高血压及肾脏病史。排除标准:①有恶性肿瘤;②有糖尿病急性并发症;③有感染性疾病;④有严重的心脏疾病;⑤有精神或神经系统疾病。本研究共纳入患者 53 例,III 期 18 例,IV 期 17 例,V 期 18 例。根据患者处于 DN 的 III、IV、V 期不同分期分为 3 组。本研究经过医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 检测方法 DN 患者空腹抽静脉血 3 mL,3000 r/min 离心 10 min,收集血清,血清 sRAGE、esRAGE 的含量使用酶联免疫吸附测定法进行测定,前两者的浓度之差为 cRAGE 的浓度,所有操作步骤均按照试剂盒 (上海江莱生物科技有限公司, JL20445-96T) 说明书流程完成。24 h 尿微量白蛋白和肌酐由我院检验科采用 beckman AU 2007 全自动生化分析仪检测。

1.3 冠状动脉钙化积分 (coronary artery calcification, CACS) 检测 所有患者均在我院放射影像科进行飞利浦 Brilliance 64 排螺旋 CT 检测,使用 Agaston 积分法分析平扫图像,应用 Siemens CaScoring 软件分析检测 CACS。所有血管 (冠状动脉左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉、主动脉瓣环和基底部分、升主动脉壁和二尖瓣环) CACS 相加的和为该患者的冠状动脉 Agaston 评分即总 CACS。

1.4 肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)计算方法 eGFR 值采用美国肾病基金会推荐的 Cockcroft-Gault 公式^[7], $eGFR = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} \times 88.4 \div (72 \times Cr)$ (女性 $\times 0.85$)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间两两比较采用 *q* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用例数表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法。DN 患者血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 水平与 CACS 的相关性分析采用 Pearson 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 3组患者一般资料比较

	Ⅲ期	Ⅳ期	V期	F	P
性别(男/女)	10/8	8/9	9/9		0.941 [△]
年龄/岁	64.33±6.32	63.82±5.91	63.63±8.65	0.047	0.954
病程/年	7.90±0.50	10.60±0.95*	11.47±1.01**#	86.293	0.000
肾小球滤过率	106.56±7.31	38.45±3.38*	10.48±1.93**#	1899.772	0.000
24 h 尿微量白蛋白/(mg/24 h)	567.89±50.39	1242.71±62.88*	2291.94±94.63**#	2624.662	0.000
肌酐/(μmol/L)	69.49±7.83	190.94±12.39*	791.45±20.82**#	12315.534	0.000

注:△Fisher 确切概率法。与Ⅲ期比较,* $P < 0.05$;与Ⅳ期比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 Ⅲ、Ⅳ、V期 DN 患者血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 含量和 CACS 的比较 如表 2 所示,Ⅳ和 V 期患者血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 和 CACS 水平均高于Ⅲ期患者($P < 0.05$),V 期患者 sRAGE、esRAGE、cRAGE 和 CACS 水平亦高于Ⅳ期患者($P < 0.05$)。

表2 3组患者 CACS 和血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 含量的比较

	Ⅲ期	Ⅳ期	V期	F	P
sRAGE/(μg/L)	0.59±0.03	0.84±0.06*	1.31±0.16**#	236.436	0.000
esRAGE/(μg/L)	0.27±0.03	0.37±0.04*	0.54±0.07**#	134.912	0.000
cRAGE/(μg/L)	0.38±0.01	0.61±0.04*	1.00±0.12**#	324.651	0.000
CACS/分	58.24±9.52	92.07±5.89*	236.38±11.09**#	1915.883	0.000

注:与Ⅲ期比较,* $P < 0.05$;与Ⅳ期比较,# $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料 3 组患者在年龄和性别上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。Ⅳ期和 V 期患者病程均长于Ⅲ期患者($P < 0.05$),V 期患者病程亦长于Ⅳ期患者($P < 0.05$);Ⅳ期和 V 期患者 24 h 尿微量白蛋白和肌酐水平均高于Ⅲ期患者($P < 0.05$),V 期患者 24 h 尿微量白蛋白和肌酐水平亦高于Ⅳ期患者($P < 0.05$);Ⅳ期和 V 期患者 eGFR 水平均低于Ⅲ期患者($P < 0.05$),V 期患者 eGFR 水平亦低于Ⅳ期患者($P < 0.05$)。

2.3 DN 患者 CACS 与血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 含量相关性的比较 结果显示,DN 患者血清 sRAGE($r = 0.961$)、esRAGE($r = 0.931$)、cRAGE($r = 0.964$)水平与 CACS 均呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

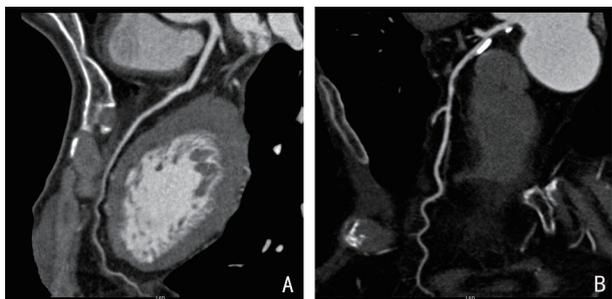
2.4 典型病例冠状动脉 CT 特征 详见图 1。

A:正常患者 CT 左冠前降支,未发现前降支有钙化表现;B:冠状动脉钙化积分较高患者 CT 左冠前降支,可以发现明显钙化表现。

图1 典型病例影像学特征

3 讨论

研究证实,动脉粥样硬化尤其冠状动脉的内膜钙化是糖尿病、慢性肾病等多种疾病进展后的共同病理过程,也是造成上述疾病患者发生急性心肌梗死、充血性心力衰竭、动脉夹层和经皮冠状动脉介入治疗失败的重要原因,具有十分重要的临床意义和研究价值^[8-9]。因此,寻找并探索能够预测 DN 患者发生冠状动脉钙化的指标,对 DN 患者早期预防心血管事件、改善疾病预后具有重要的临床意义。RAGE 为晚期糖基化终末产物的一种跨膜信号转导受体,表达于细胞膜表面。sRAGE、esRAGE、cRAGE 是 RAGE 的残缺结构,能抑制 RAGE 诱导细胞信号



转导途径,可以在患者血清中监测到^[10-11]。Yu等^[12]研究发现 AGEs 不仅能直接对肾脏产生有害作用,还可结合细胞表面的 RAGE,然后激活相关信号转导通路,诱导并大量表达黏附分子和炎症介质,加速氧化应激反应,从而激活 RAS 系统,造成内皮细胞功能紊乱,促使冠状动脉粥样硬化形成,进而在动脉粥样硬化、糖尿病、慢性肾病及其他多种疾病的发生发展中发挥重要作用^[13-14]。鉴于 AGEs 在 DN 病程中发挥的重要作用,对 DN 患者检查 AGEs 及其受体浓度可在一定程度上反映肾脏病变的情况。AGEs 及其受体是否也能够反映 DN 患者冠状动脉钙化的情况呢?目前国内尚无文献报道不同分期 DN 患者血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 的水平,并探讨冠状动脉钙化严重程度与上述指标的相关性。本研究发现,随着 DN 患者病情进展,血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 的含量逐渐升高;且伴随 RAGEs 含量的升高,糖尿病患者的 CACS 也逐渐升高,呈显著正相关。原因可能在于,在长期持续的高血糖状态下,随着糖尿病、DN 的进程,AGEs 的特异性受体 RAGE 的表达会上调,机体内源性和外源性的 AGEs 与 RAGEs 结合后进一步干扰细胞内糖脂代谢紊乱,激活多种信号转导通路,启动巨噬细胞源性泡沫细胞的程序性死亡,在糖脂代谢紊乱、细胞凋亡等共存的机体环境下,进一步促进血管钙化的级联反应^[14-15]。

因此,一经确诊 DN 后,早期联合检测患者血清 sRAGE、esRAGE、cRAGE 的表达水平,能预测冠状动脉粥样硬化形成及冠状动脉钙化程度的早期可能性,从而预测 DN 患者并发冠状动脉粥样硬化及其引发的冠心病等心血管事件的可能性,为早期预防及治疗 DN 患者并发心血管疾病提供一定的临床依据。此外,针对 AGEs 及其与 RAGE 结合后产生的一系列血管钙化级联反应,进行靶向药物研发,并寻找优化的干预治疗策略,将有可能给临床预防和治疗 DN 并发心血管并发症提供新视界和新方向。

【参考文献】

[1] YANG HL, LIAN D, ZHANG X, *et al.* Key genes and signaling pathways contribute to the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2019, 13(2): 87-97.

- [2] RABBANI N, THORNALLEY PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 803-813.
- [3] REICHERT S, TRIEBERTU, SANTOS AN, *et al.* Soluble form of receptor for advanced glycation end products and incidence of new cardiovascular events among patients with cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266: 234-239.
- [4] YAMAGISHI SI, MATSUI T. Role of hyperglycemia-induced advanced glycation end product (AGE) accumulation in atherosclerosis [J]. *Ann Vasc Dis*, 2018, 11(3): 253-258.
- [5] ANENI EC, OSONDU CU, DE LA CRUZ J, *et al.* Lipoprotein subfractions by ion-mobility analysis and its association with subclinical coronary atherosclerosis in high-risk individuals [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(1): 50-63.
- [6] 蔡晓凌,陈莉明,陈楠,等. 糖尿病肾病防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 11(6): 792-798.
- [7] COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. *Nephron*, 1976, 16(1): 31-41.
- [8] SANKARALINGGAMS, IBRAHIM A, RAHMAN MDM, *et al.* Role of Methylglyoxal in diabetic cardiovascular and kidney diseases: insights from basic science for application into clinical practice [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(26): 3072-3083.
- [9] SOLIMAN AR, SADEK KM, THABET KK, *et al.* The role of matrix metalloproteinases 2 in atherosclerosis of patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019, 30(2): 387-393.
- [10] 周静,李飞,高峰,等. esRAGE 及 sRAGE 与冠心病并发糖尿病患者支架内再狭窄的相关性[J]. *岭南心血管病杂志*, 2018, 24(6): 621-625.
- [11] 陈跃武,刘先霞,陈卫卫,等. 慢性心力衰竭患者血清 S100B 蛋白表达与 RAGE 水平的相关性研究及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(20): 68-71.
- [12] YU J, WU H, LIU ZY, *et al.* Advanced glycation end products induce the apoptosis of and inflammation in mouse podocytes through CXCL9-mediated JAK2/STAT3 pathway activation [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1185-1193.
- [13] VOLPE CMO, VILLAR-DELFINO PH, DOS ANJOS PMF, *et al.* Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 119.
- [14] PRADEEP SR, SRINIVASAN K. Alleviation of oxidative stress-mediated nephropathy by dietary fenugreek (*trigonella foenum-graecum*) seeds and onion (*allium cepa*) in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9(1): 134-148.
- [15] SHARMA I, TUPE RS, WALLNER AK, *et al.* Contribution of myo-inositol oxygenase in age; RAGE-mediated renal tubulointerstitial injury in the context of diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(1): F107-F121.

老年食管癌累及野照射与淋巴引流区预防性照射对比研究

汪红艳,孔令玲,王 凡

(安徽医科大学第一附属医院 肿瘤放疗科,安徽 合肥 230022)

【摘要】目的:比较累及野照射(IFI)和选择性淋巴引流区预防性照射(ENI)治疗老年食管癌的疗效及副反应,为老年食管癌患者放疗靶区勾画提供参考。**方法:**回顾性分析安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科126例年龄 ≥ 70 岁的食管癌患者资料,其中男性90例,女性36例;全组中位随访时间20个月。分析比较两种照射方法治疗的患者疗效、副作用及失败模式等。**结果:**采用IFI者79例(62.7%),采用ENI者47例(37.3%)。ENI组和IFI组的1、2、3年总生存率(OS)分别为82.0%、40.7%、31.7%和68.7%、39.2%、16.9%,差异无统计学意义($P>0.05$);IFI组中位无进展生存期(PFS)(10个月)与ENI组(13个月)间差异无统计学意义($P>0.05$)。IFI组发生放射性食管炎者低于ENI组($P<0.05$),而两组发生放射性肺炎者差异无统计学意义($P>0.05$)。IFI组患者野内复发率(32.9%)、远处转移率(24.1%)、野内复发同时合并远处转移率(6.3%)与ENI组(40.4%、34.0%和10.6%)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**老年食管癌患者两种照射方法疗效相似,IFI组放射性食管炎发生率更低,可能更适合 ≥ 70 岁的老年食管癌患者。

【关键词】食管癌;放射疗法;累及野照射;选择性淋巴引流区预防照射

【中图分类号】R 735.1;R 815.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.007

Comparative study of the involved-field irradiation and elective nodal irradiation in elderly patients with esophageal squamous cell cancer

WANG Hongyan, KONG Lingling, WANG Fan

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】Objective: To determine an appropriate target delineation model for elderly patients with esophageal squamous cell cancer (ESCC) via retrospectively comparing the efficacy and side effects of the involved-field irradiation (IFI) and the elective nodal irradiation (ENI). **Methods:** The clinical data were obtained from elderly ESCC patients ≥ 70 years old (90 males and 36 females; median follow-up: 20 months) admitted to our hospital, whose tumors were unresectable or who were unwilling to undergo surgery and retrospectively analyzed regarding the efficacy, side effects and the factors affecting prognosis between and IFI group and ENI group. **Results:** A total of 126 eligible cases were included, 79 (62.7%) of whom received IFI and 47 (37.3%) ENI. The 1-year, 2-year and 3-year overall survival rates were 82.0%, 40.7% and 31.7% in the ENI group, 68.7%, 39.2% and 16.9% in IFI group, respectively. The difference was insignificant between groups ($P>0.05$). The progression-free survival between IFI (10 months) and ENI (13 months) group had no significant difference ($P>0.05$). Radioactive esophagitis was much less serious in patients in the IFI group than those in the ENI group ($P<0.05$), yet the difference was insignificant in the severity of radioactive pneumonia between the two groups ($P>0.05$). There was also no significant difference between IFI group and ENI group concerning the ratio of field recurrence, distant metastasis and field recurrence plus distant metastasis (32.9%, 24.1% and 6.3% vs. 40.4%, 34.0% and 10.6%, respectively) ($P>0.05$). **Conclusion:** The efficacy of IFI is similar to that of ENI in the treatment of elderly ESCC patients, yet the former has significantly lower radiation esophagitis effects, suggesting that involved-field radiotherapy may be preferable for elderly ESCC patients aged 70 year or over.

【Key words】 esophageal squamous cell cancer; radiotherapy; involved-field irradiation; elective nodal irradiation

食管癌是我国高发恶性肿瘤之一,其发病率和病死率分居我国恶性肿瘤发病率和病死率的第六位和第四位^[1]。随着人口老龄化的进一步加快,老年

食管癌患者也日趋增多,考虑老年患者体能下降,可能存在高血压、心脏病、糖尿病等合并症,多数国内外临床研究将 ≥ 70 岁以上患者排除在外,因此老年

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2016A341);安徽省质量工程项目(2019jyxm0994)

收稿日期:2020-01-08

作者简介:汪红艳(1982-),女,副主任医师,副教授,博士,(电话)13955181406,(电子信箱)whhy5000@163.com。

食管癌放射治疗缺乏指南推荐。

近年来,食管癌靶区勾画模式各家单位并不统一,争议主要有以下两种:累及野照射(involved-field irradiation,IFI)和选择性淋巴结引流区预防性照射(elective nodal irradiation,ENI),两种照射方法各有利弊,对于老年食管癌放疗靶区勾画尚缺乏高级别证据,有观点认为 ENI 可提高局部控制率和延长总生存率;另有研究表明,IFI 对于局部晚期食管癌在总生存、无进展生存、局部控制率等方面不劣于美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)的研究结果,并且副反应相对 ENI 照射更低^[2-4]。因此,笔者通过回顾性分析≥70岁食管癌患者两种射野方法的疗效和副作用,比较两种靶区勾画方法的优缺点。

1 资料和方法

1.1 临床资料 收集2010年1月~2015年6月在安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗中心就诊的初治≥70岁老年食管鳞癌患者共126例,中位年龄75(70~92)岁,进行放疗或化放疗综合治疗。所有患者皆经胃镜病理确诊鳞状细胞癌,并排除其他脏器转移,KPS评分>70分,无严重内科疾病。

1.2 治疗方法 对于病期偏早,一般情况较好的患者接受同步放化疗或单纯放疗,方案为含顺铂两药方案,PF方案:顺铂20 mg/m² d1~3+氟尿嘧啶500 mg/m² d1~3,每4周为1个疗程,根据患者身体状况可执行2~4个疗程;TP方案:紫杉醇175 mg/m² d1+顺铂20 mg/m² d1~3;个别年龄较大患者接受口服替吉奥单药化疗。因是回顾性分析,故化疗方案不完全一致,但皆为食管癌一线方案,同步放化疗两组基本均等,无选择偏倚;照射剂量DT50~66Gy,25~35次,5~7周。两组对于高龄、合并症多、病灶较长患者接受单纯放射治疗,照射剂量DT50~60 Gy,25~30次,5~6周。IFI组放疗方法:CTV包括原发灶上下外扩3 cm、周围外扩0.8~1.0 cm及肿大淋巴结累及区;ENI组放疗方法:CTV包括原发灶上下外扩3 cm、周围外扩0.8~1.0 cm及本段食管的区域淋巴结引流区域。胸上段区域淋巴结包括:锁骨上淋巴引流区、食管旁、2区、4区、5区、7区。胸中段食管癌区域淋巴结包括食管旁、2区、4区、5区、7区。胸下段食管癌区域淋巴结包括食管旁、4区、5区、7区和胃左、贲门旁淋巴引流区。勾画CTV时按解剖界限进行适当修改。两组PTV为CTV上下外扩1 cm,周围外扩0.5 cm。

1.3 随访及疗效观察 对全组患者进行治疗后随访,中位随访时间20个月,随访时间3~60个月,失

访9例,随访率93%。急慢性毒副反应参照RTOG分级标准。观察指标包括中位生存时间、总生存率(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)及放射副反应(包括放射性食管炎、放射性肺炎、放疗失败模式等)。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。运用 χ^2 检验比较不同分组的食管癌临床资料特点,运用非参数检验比较两组放疗副反应差异,运用Kaplan-Meier法计算不同分组患者的OS和PFS。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年食管癌患者一般临床资料 结果显示,两组患者在性别、年龄、病灶长度、T分期、N分期及肿瘤部位上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 126例老年食管癌患者一般临床资料

因素	ENI组 (n=47)	IFI组 (n=79)	χ^2	P	
性别	男	31	59	1.099	0.294
	女	16	20		
年龄/岁	<80	37	58	0.447	0.504
	≥80	10	21		
病灶长度/cm	<5	32	59	0.640	0.424
	≥5	15	20		
T分期	T1~T2	20	27	0.884	0.347
	T3~T4	27	52		
N分期	N0	20	23	2.368	0.124
	N+	27	56		
肿瘤部位	上段	14	14	2.636	0.268
	中段	21	44		
	下段	12	21		

2.2 治疗疗效 接受IFI治疗共79例患者,中位生存期为15个月,1年、2年、3年OS分别为68.7%、39.2%、16.9%;接受ENI治疗共47例患者,中位生存期为20个月,1年、2年、3年OS分别为82.0%、40.7%、31.7%;两组OS间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.166, P=0.141$),详见图1。IFI组中位PFS为10个月,略低于ENI组的13个月,但两组PFS比较差异无统计学意义($\chi^2=0.003, P=0.954$),详见图2。

2.3 毒副作用 食管癌放化疗过程中主要的毒副作用为血液学毒性、放射性肺炎和放射性食管炎。IFI组患者发生放射性食管炎毒副作用程度低于ENI组,差异有统计学意义($P<0.05$);ENI组和IFI组患者发生放射性肺炎毒副作用程度差异无统计学意义($P>0.05$);两组均未出现严重的白细胞下降、

贫血、血小板下降等副反应。详见表 2。

0.05)。见表 3。

表 3 两组患者失败模式比较[n(%)]

失败模式	ENI 组 (n=47)	IFI 组 (n=79)	χ^2	P
野内复发	19(40.4)	26(32.9)	0.725	0.395
远处转移	16(34.0)	19(24.1)	1.467	0.226
野内复发合并远处转移	5(10.6)	5(6.3)	0.275	0.600

3 讨论

随着各项研究及临床数据的不断推进,食管癌放疗疗效已取得显著提高,但放疗的射野大小与病死率有很强的关联,这可能会抵消部分放疗的总体获益^[5]。食管癌的特点是淋巴结转移率高,其扩散模式并不总是可预测,同步放化疗不论对于术前还是不能手术局部进展期食管癌治疗都起着重要的作用。然而,目前并没有国际通用精确的临床靶区(CTV)勾画方法,对于照射体积,存在不同临床实践。理论上除了大体病灶的临床靶区给予一定的剂量,对未受累的局部区域淋巴结也给予一定的照射剂量是符合逻辑的;然后,由于正常组织耐受剂量的限制,该照射方法存在争议。一些研究者使用 IFN 方法来减少治疗相关的毒性,影响食管癌生存的主要因素还是原发灶复发和远处转移。有证据表明,使用 ENI 照射可以预防或延迟局部淋巴结复发,而不是提高生存率。

Yamashita^[6]回顾性分析 239 例食管癌患者,采用同步放化疗,对比 ENI 和 IFN 两种靶区勾画方法的疗效和副反应,ENI 组 120 例,IFN 组 119 例,3 年的局控率分别是 44% 和 55% ($P=0.039$),3 年总生存率 34.8% 对比 51.6% ($P=0.087$)。IFN 组显示高级别远期毒性风险为 8%,低于 ENI 组的 16% ($P=0.047$)。IFN 组并未增加初始未勾画导致孤立淋巴结转移的风险,ENI 组 27.5% 对比 IFN 组 13.4%,且 IFN 照射降低了食管毒性反应,该结果与本研究结论类似。在另一项 IFN 研究中,Zhao 等^[7]报道中位生存期和 PFS 为 30 个月分别为 17 个月,1 年、3 年和 5 年的 OS 和 PFS 分别为 77%、56%、41% 和 77%、55%、36%。对于 75 岁及以上的患者,Uno 等^[8]证明他们也可以从 IFN 联合化疗中获益,22 例患者中有 6 例患者获得 CR(27.3%),中位生存时间为 9 个月,1 年的 OS 为 39%。这些数据都可与 ENI 的结果相媲美。Liu 等^[9]回顾性分析 ENI 在颈段和上段食管癌中的价值,发现 8% 的 IFI 组发生野外淋巴结转移,而 ENI 组是 10%,ENI 并未带来更好的总生存和淋巴结转移控制率。尽管 ENI 可能

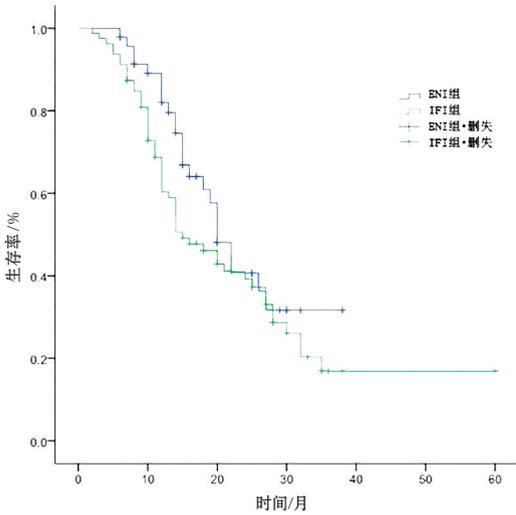


图 1 ENI 组和 IFI 组 OS 比较

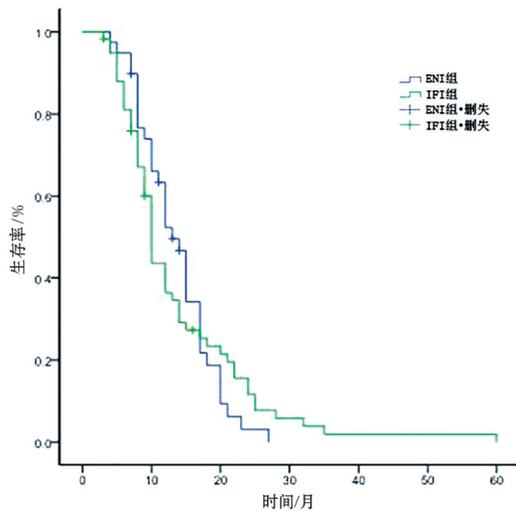


图 2 ENI 组和 IFI 组 FPS 比较

表 2 两组患者放射性副反应比较

	ENI 组 (n=47)	IFI 组 (n=79)	Z	P
放射性食管炎				
1 级	14	41	2.579	0.010
2 级	23	30		
3 级	10	8		
放射性肺炎				
0 级	9	14	0.753	0.451
1~2 级	30	59		
3~4 级	8	6		

2.4 失败模式 截止随访结束,全组患者失访 9 例,死亡 77 例,40 例患者存活。IFI 组患者野内复发率为 32.9%、远处转移率 24.1%、野内复发同时合并远处转移率为 6.3%,与 ENI 组(40.4%、34.0% 和 10.6%) 比较差异均无统计学意义 ($P>$

推迟所照射区颈部淋巴结转移,但没有减少区域淋巴结失败。Hsu 等^[10]回顾性分析新辅助同步放化疗中 ENI 的价值,研究发现非 ENI 照射组更容易发生 M_{1a} 的转移(颈部或者腹部),3 年的远转发生率 ENI 组 11% 对比对照组 3% ($P=0.05$)。Kaneko 等^[11]对有明显食管狭窄的食管癌患者采用扩大野照射,结果发现发生 3 级及以上白细胞下降、贫血、血小板下降、食管炎的反应的分别是 30%、33%、14%、25%。Zhao 等^[7]报道 IFN 照射发生 3 级近期毒性反应和远期毒性反应分别是 9% 和 6%,没有出现 4 级、5 级的近期或远期毒性反应。Ma 等^[12]认为 IFN 照射降低了血液学毒性、感染和呕吐,使得患者更能耐受同步放化疗。上述研究还发现原发部位复发和远处转移比区域淋巴结复发更影响 OS,而 IFN 较 ENI 降低了治疗毒性。本研究发现,仅有 10.1% 的 IFI 组患者发生 ≥ 3 级放射性食管炎,而 ENI 组为 21.3%,两组放射性食管炎总体比较有统计学意义 ($P=0.010$)。仅有 7.6% 的 IFI 组患者发生 ≥ 3 级放射性肺炎,相比 ENI 组的 17.0%,两组总体放射性肺炎比较无统计学意义 ($P=0.451$)。2018 年的一篇 meta 分析^[13]认为 IFN 照射缩小照射体积,明显降低治疗相关毒性可能转化为长期的生存获益;在局控率和生存率方面无明显差异。Jing 等^[14]观察到与 ENI 相比,IFI 在 OS 方面无差异,建议年龄 ≥ 70 岁患者优先考虑 IFI,与本研究结论基本类似。

综上所述,这些数据表明,IFN 对于老年食管鳞癌患者是安全可行的,更多的证据期待未来的前瞻性随机对照研究。

【参考文献】

[1] 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(1):5-13.

[2] YAMASHITA H, OKUMA K, WAKUI R, *et al.* Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma—a retrospective analysis. Radiotherapy and oncology [J]. Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2011, 98(2):255-260.

[3] BUTTON MR, MORGAN CA, CROYDON ES, *et al.* Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy [J]. International Journal of Radiation Oncology, Biolo-

gy, Physics, 2009, 73(3):818-823.

[4] ROCHIGNEUX P, RESBEUT M, ROUSSEAU F, *et al.* Radio (chemo)therapy in elderly patients with esophageal cancer: a feasible treatment with an outcome consistent with younger patients [J]. Frontiers in Oncology, 2014, 4:100-107.

[5] ILLIDGE T, SPECHT L, YAHALOM J, *et al.* Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 89(1):49-58.

[6] HIDEOMI YAMASHITA, AKIHIRO HAGA, RYOUSUKE TAKENAKA, *et al.* Ryousuke takenaka efficacy and feasibility of ambulatory treatment-based monthly nedaplatin plus S-1 in definitive or salvage concurrent chemoradiotherapy for early, advanced, and relapsed esophageal cancer [J]. Radiation Oncology, 2016, 11:4-11.

[7] ZHAO KL, MA JB, LIU G, *et al.* Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010, 76(2):446-451.

[8] UNO T, ISOBE K, KAWAKAMI H, *et al.* Efficacy and toxicities of concurrent chemoradiation for elderly patients with esophageal cancer [J]. Anticancer Res, 2004, 24(4):2483-2486.

[9] LIU MN, ZHAO KL, CHEN Y, *et al.* Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis [J]. Radiation Oncology, 2014, 9(1):232-238.

[10] HSU FM, LEE JM, HUANG PM, *et al.* Retrospective analysis of outcome differences in preoperative concurrent chemoradiation with or without elective nodal irradiation for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(4):593-599.

[11] KANEKO K, ITO H, KONISHI K, *et al.* Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus [J]. Br J Cancer, 2003, 88(1):18-24.

[12] MA JB, SONG YP, YU JM, *et al.* Feasibility of involved-field conformal radiotherapy for cervical and upper-thoracic esophageal cancer [J]. Onkologie, 2011, 34(11):599-604.

[13] WANG X, MIAO C, CHEN Z, *et al.* Can involved-field irradiation replace elective nodal irradiation in chemoradiotherapy for esophageal cancer? a systematic review and meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:2087-2095.

[14] JING W, ZHU H, GUO H, *et al.* Feasibility of elective nodal irradiation (ENI) ad involved field irradiation (IFI) in radiotherapy for the elderly patients (aged ≥ 70 years) with esophageal squamous cell cancer: a retrospective analysis from a single institute [J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0143007.

10 例痛风合并类风湿关节炎临床分析及文献复习

陈兰芳,毛桐俊,李志

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

【摘要】目的:追踪研究类风湿关节炎(RA)和痛风并存的发病情况,了解其临床特征及诊治方法。**方法:**收集2006年8月~2019年7月RA和痛风并存的病例,并纳入同时符合1987年美国风湿病协会修订的RA分类标准和1977年美国风湿病协会痛风诊断标准的病例,回顾性分析病例的一般资料、合并疾病、实验室检查及影像资料。**结果:**有10例患者符合以上诊断标准,均为男性,年龄25~77岁,8例(80%)患者痛风发病在前,9例(90%)患者血尿酸升高,7例(70%)患者类风湿因子阳性,4例患者双源CT显示有尿酸盐结晶,1例患者皮下结节证实为痛风石,大部分病例有不同程度的类风湿关节炎或痛风性骨破坏,但是有3例无影像学改变。**结论:**虽然以往的观念认为RA很少和痛风并存,但是这样的病例确实存在,研究这类患者有助于我们更好地认识这类疾病,早期诊断,早期合理治疗。

【关键词】类风湿关节炎;痛风;临床分析;文献复习

【中图分类号】R 593.22;R 589.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.008

Coexistent gout and rheumatoid arthritis: Report of 10 cases with literature review

CHEN Lanfang, MAO Tongjun, LI Zhi

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

【Abstract】Objective: To follow case series of patients with coexistent rheumatoid arthritis and gout to understand its clinical characteristics and diagnosis and treatment methods. **Methods:** Retrospective analysis was performed in patients with coexistent gout and rheumatoid arthritis, admitted to and treated in our hospital between August 2006 and July 2019, regarding the general demographic information, comorbidities, laboratory findings and imaging data. The inclusion criteria were complied with the 1987 ARA Revised Classification Criteria for RA and 1977 ARA Classification Criteria for Gout. **Results:** Ten cases were met with the above two diagnostic criteria. All patients were males, aged from 25 to 77 years. Gout was initially diagnosed before development of RA in 8(80%) patients. Elevated blood uric acid was seen in 9(90%), and positive rheumatoid factor was identified in 7(70%) patients. Dual-energy CT revealed urate crystal in 4 patients. Subcutaneous nodules in one patients were confirmed gout stones. Bone erosion associated with RA or gout was seen in most cases, yet unchanged imaging was found in 3 cases. **Conclusion:** Rheumatoid arthritis and gout do coexist in the same patient, which is contrary to previous consensus. Further and wide investigation on such cases may contribute to better recognition, early diagnosis and planning of rational treatment options.

【Key words】 rheumatoid arthritis; gout; clinical analysis; literature review

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以对称性、侵蚀性多关节炎为主要临床表现的全身性自身免疫性疾病,RA的全球发病率约为0.5%~1%,男女患病比约为1:2~3^[1]。中国RA的发病率约0.42%,男女患病率比为1:4^[2-3]。而痛风是由于血尿酸持续升高,尿酸盐沉积于骨关节、肾脏和皮下等部位,引起急、慢性炎症和组织损伤,痛风的发病率约为3%,且逐年升高^[4-5]。RA和痛风均是风湿科

常见的炎性关节病,但两者很少同时并存,在以往的文献中仅有一些病例报道;有研究表明,RA患者确实有合并痛风的可能,但是发病率低于正常人群^[6]。以往的研究报道中RA和痛风并存患者在临床特点、影像学改变、实验室检查方面均不完全一致,为了更好地掌握这类患者的诊治方法,本研究收集了弋矶山医院风湿免疫科2006年8月~2019年7月RA合并痛风的病例,分析这些病例的临床资

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019F20)

收稿日期:2020-03-26

作者简介:陈兰芳(1982-),女,主治医师,(电话)18130347966,(电子信箱)chenlanfang2005@hotmail.com。

料、实验室指标及影像学改变,以提高人们对这类疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集弋矶山医院风湿免疫科 2006 年 8 月~2019 年 7 月住院的 RA 合并痛风的患者病例,回顾性分析以下指标:RA 发病年龄、痛风发病年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、血尿酸、血肌酐、类风湿因子、抗 CCP 抗体及关节影像学资料。

1.2 诊断标准 RA 符合 1987 年美国风湿病协会修订的分类标准。痛风符合 1977 年美国风湿病协会痛风诊断标准。

2 结果

2006 年 8 月~2019 年 7 月我们诊断 RA 合并痛风共 17 例,其中 7 例患者不符合以上的诊断标准或者临床资料不完整被排除,最终纳入研究的患者共 10 例(见表 1),全部为男性患者,年龄 25~77 岁,RA 发病年龄为 25~72 岁,痛风发病年龄为 22

~77 岁,8 例患者先诊断痛风,之后再诊断 RA,仅 2 例患者先诊断 RA,后诊断痛风。痛风病程 2 个月~10 年,中位病程为 24 个月,而 RA 的病程为 1 个月~6 年,中位病程为 2.5 个月。5 例患者有饮酒史,4 例患者有抽烟史,1 例患者有慢性肾病,2 例患者有高血压病史,3 例患者肥胖。10 例患者均无糖尿病。

9 例患者血尿酸升高,仅 1 例患者尿酸正常,但既往有多次尿酸升高,血尿酸平均(635.57±295.21)μmol/L,1 例患者血肌酐升高,血肌酐平均(94.12±63.13)μmol/L。7 例患者类风湿因子阳性,平均(239.12±475.89)IU/mL,4 例患者抗 CCP 抗体阳性,平均(494.9±762.9)RU/mL,且这 4 例患者同时类风湿因子阳性。4 例患者双源 CT 可见尿酸盐结晶,1 例患者大腿皮下结节活检证实有尿酸盐结晶,其余 5 例患者符合 1977 年 ARA 的痛风诊断标准。10 例患者中有 4 例患者出现类风湿关节炎骨侵蚀、关节间隙狭窄或关节融合的放射学改变,有 5 例患者 X 线出现痛风的穿凿样破坏,其中病例 3 和 10 同时出现类风湿关节炎和痛风的放射学改变(见表 2)。

表 1 RA 合并痛风患者一般资料及合并症

病例	性别	年龄/岁	首次诊断	吸烟	饮酒	糖尿病	慢性肾病	高血压	肥胖
1	男	77	RA	无	无	无	无	无	无
2	男	48	痛风	无	无	无	无	有	无
3	男	68	痛风	有	有	无	无	无	无
4	男	52	RA	无	有	无	无	无	无
5	男	25	痛风	无	无	无	无	无	有
6	男	48	痛风	有	有	无	无	有	有
7	男	53	RA	无	无	无	无	无	无
8	男	62	痛风	有	有	无	无	无	有
9	男	68	痛风	有	有	无	无	无	无
10	男	50	痛风	无	无	无	有	无	无

表 2 RA 合并痛风患者相关临床资料

病例	RA 病程/ 月	痛风病程/ 月	类风湿因子/ (IU/mL)	抗 CCP 抗体/ (RU/mL)	血尿酸/ (μmol/L)	血肌酐/ (μmol/L)	放射学改变
1	60	6	7.9	6	204.2	84.7	腕关节可见骨侵蚀,间隙狭窄,无穿凿样,虫蚀样骨质缺损
2	2	24	148	1600	700	66.3	双足可见穿凿样骨质缺损
3	12	120	8.4	15	643.6	102.9	同时可见关节间隙狭窄和穿凿样骨质缺损
4	2	24	70.6	1600	446	72.9	双足可见穿凿样骨质缺损
5	3	36	1560	13	600.9	74.2	无明显骨破坏
6	2	3	206	1600	598.5	73.3	无明显骨破坏
7	72	2	25.3	69	472.5	74.9	腕关节间隙狭窄,部分融合
8	1	120	4	14	724	70	双侧第一跖趾关节穿凿样骨质缺损
9	1	9	324	18	609	52	无骨破坏
10	60	120	37	12	1357	270	双腕融合,双第一跖趾关节穿凿样骨质缺损

3 讨论

RA 是慢性炎症性自身免疫病,与环境、基因、

感染等多种因素有关,基本病理改变是滑膜炎、血管翳形成,从而导致关节肿痛、软骨破坏、关节强直。

而痛风的发病机制和病理改变与 RA 不一样,主要是由于长期高尿酸血症,导致尿酸盐结晶沉积在关节及其他组织中,趋化中性粒细胞并导致各种炎症介质释放,引起关节炎,甚至关节破坏,属于代谢性疾病。以往的观点认为,两者很少合并存在,但原因并不清楚。一方面可能是由于诊断带来的挑战,虽然 RA 和痛风在临床表现、实验室检查及影像学方面有很多不同,但是两者也有一些容易混淆的地方,比如痛风同样也可以出现多关节炎,双手小关节受累,痛风石和类风湿结节有时不也易鉴别^[7]。另一方面,有研究认为尿酸盐晶体可以阻止 T 细胞和 B 细胞活化,并且它们还具有抗氧化和抗吞噬特性,这可能有助于降低共存的 RA 发生率^[8],而 IL-6 有促进尿酸排泄从而降低血尿酸水平的作用,这可能是 RA 患者较少出现痛风的原因之一^[9]。但是到目前为止,RA 和痛风很少并存的真正原因仍不清楚。本研究回顾性分析了 13 年的病例,仅仅发现 10 例患者同时符合 RA 和痛风的诊断标准,进一步表明 RA 合并痛风的病例确实较少。国内外痛风合并 RA 的研究也以病例报道为主。2011 年劳丹华报道了 5 例痛风合并 RA,这 5 例患者均为男性,RA 发病在前,痛风发病在后,无肾脏损害^[10]。本研究的 10 例患者也均为男性,但与之不同的是只有 2 例患者 RA 发病在前,其余 8 例均为痛风发病在前。2008 年来自台湾的研究总结了 8 例 RA 合并痛风的病例,研究发现大部分患者为老年男性,6 例患者痛风发病早于 RA^[11],仅 3 例类风湿因子阳性,且大多数患者伴有糖尿病、高血压或者慢性肾病。与 RA 比较,痛风合并 RA 患者年龄更大,类风湿因子阳性率更低,血尿酸和肌酐水平更高,且两者之间差异有统计学意义;而两者之间关节肿痛数目差异无统计学意义。本研究 10 例患者有 7 例类风湿因子阳性,大部分患者有烟酒嗜好,但无 1 例合并糖尿病,仅 2 例合并高血压,1 例合并慢性肾病,3 例患者肥胖。2013 年来自梅奥诊所的研究发现,813 例 RA 患者只有 22 例患者合并有痛风,6 例患者痛风先于 RA 出现,14 例患者类风湿因子阳性^[6]。2017 年 Oлару 等报道了 13 例痛风合并 RA,这 13 例患者也多为老年男性,但均合并高血压、糖尿病或者慢性肾病中的一种疾病,放射学改变以痛风特征性改变为主,有 5 例患者没有明显放射学改变或者改变轻微^[7]。而本研究的 10 例患者中 7 例患者有不同程度的放射学改变,3 例患者放射学改变阴性,而且放射学改变是否出现与患者 RA 和痛风病程密切相关,病程越长,放射学改变越明显,这也是符合疾病发展规律的。

综上所述,RA 合并痛风的确较少见,国内外的文献均为病例报道或者回顾性的病例分析,最多的也只有 22 例患者。目前仍然没有针对 RA 合并痛风的诊疗指南,因此在诊断时需要非常谨慎。既往的研究报道一致认为这些患者多为老年男性,往往合并有高血压、糖尿病、慢性肾病或者肥胖中的一种,但是并不能得出这些疾病是 RA 合并痛风的危险因素,大多数患者血尿酸阳性,放射学改变可轻可重;不一致的是可以痛风发病在前,也可以 RA 发病在前,类风湿因子阳性率有高有低。我们的研究与之前的研究结果部分一致,进一步提醒人们 RA 和痛风共存的可能,有利于人们早期识别这类疾病并提供更加精准的治疗措施。但是由于病例数少,以上研究均不能代表这类疾病的全貌,而且不同人种、地域也存在差异,因此需要更多更深入地研究。

【参考文献】

- [1] SMOLEN JS, ALETAHA D, MEINNES LB. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2016, 388: 2023-2038.
- [2] 周云杉, 王秀茹, 媛媛, 等. 全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(8): 526-532.
- [3] JIN S, LI M, FANG Y, *et al.* Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 251-258.
- [4] DEHLIN M, DRIVELEGKA P, SIGURDARDOTTIR V, *et al.* Incidence and prevalence of gout in Western Sweden [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 164-170.
- [5] LIU R, HAN C, WU D, *et al.* Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 11(10): 456-467.
- [6] JEBAKUMAR A, UDAYAKUMAR PD, CROWSON CS, *et al.* Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study [J]. *Int J Clin Rheumatol*, 2013, 8: 433-437.
- [7] OLARU L, SOONG L, DHILLON S, *et al.* Coexistent rheumatoid arthritis and gout: a case series and review of the literature [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(12): 2835-2838.
- [8] MARTINEZ-CORDERO E, BESSUDO-BABANI A, TREVINO PEREZ SC, *et al.* Concomitant gout and rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(8): 1307-1311.
- [9] CHOE JY, LEE GH, KIM SK. Radiographic bone damage in chronic gout is negatively associated with the inflammatory cytokines soluble interleukin 6 receptor and osteoprotegerin [J]. *Rheumatol*, 2011, 38(3): 485-491.
- [10] 劳丹华. 类风湿关节炎合并痛风 5 例分析 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(14): 1236-1238.
- [11] KUO CF, TSAI WP, LIOU LB. Rare copresent rheumatoid arthritis and gout; comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review [J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(2): 231-235.

· 临床医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)04-0337-04

抗血小板治疗对脑梗死合并 CYP2C19 基因变异患者的疗效及出血风险分析

陈雅洁,黄婷婷,李秀云

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察脑梗死患者 CYP2C19 基因变异率,在基因变异患者中进行三种抗血小板药物治疗方案的临床疗效观察及出血风险分析。**方法:**对 353 例脑梗死患者入院后予以 CYP2C19 基因检测,根据测定结果分为快代谢(EM)型、中间代谢(IM)型和慢代谢(PM)型;IM 型和 PM 型即为 CYP2C19 基因变异患者。将 IM 型和 PM 型患者随机分为单用阿司匹林组、阿司匹林+氯吡格雷组、阿司匹林+西洛他唑组。3 组患者均连续治疗 12 个月,比较 CYP2C19 基因变异患者其他两种药物治疗组与阿司匹林+氯吡格雷组间主要心脑血管不良事件(MACCE)发生率及出血事件发生率。**结果:**对于 187 例 CYP2C19 基因变异患者,单用阿司匹林组和阿司匹林+氯吡格雷组 MACCE 发生率均高于阿司匹林+西洛他唑组($P<0.05$);而单用阿司匹林组和阿司匹林+氯吡格雷组 MACCE 发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。阿司匹林+氯吡格雷组出血事件发生率高于单用阿司匹林组,其他组间出血事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**CYP2C19 基因变异在脑梗死患者中较为常见(53.0%),阿司匹林及西洛他唑联用治疗效果可能更好。

【关键词】CYP2C19;脑梗死;抗血小板治疗;氯吡格雷

【中图分类号】R 743.3;R 973 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.009

Analysis on the clinical efficacy and bleeding risks in cerebral infarction patients carrying CYP2C19 loss-of-function alleles by anti-platelet regimens

CHEN Yajie, HUANG Tingting, LI Xiuyun

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

【Abstract】Objective: To observe the CYP2C19 mutant alleles in patients with cerebral infarction, and evaluate the clinical efficacy and bleeding risks in such patients treated with three individual anti-platelet protocol. **Methods:** 353 cerebral infarction patients underwent determination of CYP2C19 genotype after admission, and were divided into extensive metaboliser (EM), intermediate metaboliser (IM) and poor metaboliser (PM) group by the laboratory findings. IM and PM genotype were defined as CYP2C19 loss-of-function (LOF). Then the patients with IM and PM mutant alleles were randomized into three groups to receive single aspirin, aspirin plus clopidogrel or aspirin plus cilostazol for 12 consecutive months, followed by comparison of the incidence of major cardiovascular and cerebrovascular adverse events (MACCE) and bleeding events between the aspirin plus clopidogrel group and the other two groups. **Results:** Of the 187 patients with CYP2C19 LOF alleles, the incidence of MACCE was higher in the aspirin group and aspirin plus clopidogrel group than in the aspirin plus cilostazol group ($P<0.05$), yet the difference was insignificant in incidence of MACCE between the aspirin group and aspirin plus clopidogrel group ($P>0.05$). Patients in the aspirin plus clopidogrel group had higher bleeding risks than those in the aspirin group, whereas the bleed event was not statistically different between other two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** CYP2C19 mutant alleles are common in cerebral infarction patients, for whom aspirin combined with cilostazol may lead to better therapeutic effects.

【Key words】CYP2C19; cerebral infarction; anti-platelet therapy; clopidogrel

氯吡格雷是临床常用抗血小板聚集药物,但通过临床观察发现并不是所有病人都能从氯吡格雷药物治疗中获益,药物使用过程中仍可能出现心血

管不良事件,即通常所说的“氯吡格雷抵抗”现象。氯吡格雷作为药物前体,其在体外不具有活性,需要在肝脏内经 CYP450 生物酶作用下转化产生活性代

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2017F02)

收稿日期:2019-09-17

作者简介:陈雅洁(1985-),女,主治医师,(电话)18755369598,(电子信箱)chenyajie0708@sina.com。

谢产物而发挥作用,CYP2C19 是 CYP450 药物代谢酶系中的关键酶,其有个体差异和种族差异^[1-2]。多个试验证实,野生型 CYP2C19 * 1 的突变基因 CYP2C19 * 2 或 CYP2C19 * 3 与氯吡格雷抵抗现象的出现密切相关^[3-6]。本研究中我们以 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 作为我们的目的基因,在 CYP2C19 基因变异的脑梗死患者中,观察不同的抗血小板聚集用药方案的临床疗效及出血风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入组弋矶山医院神经内科脑梗死患者共 353 例,均经头颅 CT 或 MRI 证实。排除标准:急慢性血液系统疾病或血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;家族或个人出血史;入选前 1 周内行有外科手术史;消化道溃疡急性期及 4 周内行有出血疾病史;伴有严重的肝、肾功能损害;合并感染、肿瘤或免疫系统疾病;阿司匹林、氯吡格雷或西洛他唑过敏者。

1.2 基因测定 收集患者相关临床资料(性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史及烟酒嗜好),并进行 CYP2C19 基因检测,检测 CYP2C19 * 2 (681G>A)、CYP2C19 * 3 (636G>A) 两个位点。根据测定结果,分为:①快代谢(extensive metaboliser, EM)型,CYP2C19 * 2 及 * 3 位点均为野生型即 CYP2C19 * 1 * 1;②中间代谢(intermediate metaboliser, IM)型,有一个位点为突变型,另一位点为野生型,即 CYP2C19 * 1 * 2、CYP2C19 * 1 * 3;③慢代谢(poor metaboliser, PM)型:CYP2C19 * 2 及 * 3 位点均为突变型,即 CYP2C19 * 2/* 2、CYP2C19 * 2/* 3、CYP2C19 * 3/* 3。IM 和 PM 型即我们的研究对象

CYP2C19 基因变异患者。

1.3 分组及随访 将筛选出的 CYP2C19 基因变异患者(IM 型+PM 型)随机分为单用阿司匹林组(100 mg/d,商品名拜阿司匹林,德国拜耳医药保健有限公司产品);阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷[75 mg/d,商品名波立维,赛诺菲(杭州)制药有限公司产品]组;阿司匹林(100 mg/d)+西洛他唑(200 mg/d,分两次口服,商品名培达,浙江大家制药有限公司产品)组。3 组患者均连续治疗及随访 12 个月,分别比较其他两组与阿司匹林+氯吡格雷组间主要心脑血管不良事件(major cardiovascular and cerebrovascular adverse events, MACCE)发生率及出血事件发生率差异,MACCE 发生情况(包括心脑血管源性死亡、严重心律失常、急性心力衰竭、心肌梗死、再发脑梗死、短暂性脑缺血发作、心绞痛、支架内血栓)、出血情况(包括颅内出血、消化道出血、皮肤瘀点、牙龈出血、血尿、鼻衄)。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS 18.0 软件包进行统计分析。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;分类变量以百分比表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19 基因变异的发生率 CYP2C19 基因变异在脑梗死患者中比较常见,为 53.0% (187 例),其中 IM 型 37.8% (133 例),PM 型 15.2% (54 例)。

2.2 CYP2C19 基因变异患者一般资料比较 3 组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

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

分组	n	年龄/岁	男性	高血压病史	2 型糖尿病病史	吸烟史	饮酒史
单用阿司匹林组	64	65.94±9.64	48(75.0)	44(68.8)	12(18.8)	15(23.4)	12(18.8)
阿司匹林+氯吡格雷组	61	63.95±10.78	45(73.8)	44(72.1)	18(29.5)	11(18.0)	11(18.0)
阿司匹林+西洛他唑组	62	65.61±13.01	43(69.4)	41(66.1)	11(17.7)	11(17.7)	6(9.7)
F/ χ^2		0.558	0.556	0.520	3.060	0.819	2.419
P		0.573	0.757	0.771	0.217	0.664	0.298

2.3 CYP2C19 基因变异患者三种不同治疗方案比较 结果显示,单用阿司匹林组 MACCE 发生 11 例(急性心衰 1 例,心绞痛 1 例,短暂性脑缺血发作 1 例,再发脑梗死 8 例),发生牙龈出血 1 例;阿司匹林+氯吡格雷组 MACCE 发生 10 例(冠脉支架内血栓形成 1 例,心绞痛 2 例,心肌梗死 1 例,再发脑梗死 6 例),出血事件发生 8 例(消化道出血 1 例,血尿 1 例,皮肤瘀点瘀斑 1 例,牙龈出血 5 例);阿司匹林+西洛他唑组 MACCE 发生 2 例(短暂性脑缺血发作 1

例,再发脑梗死 1 例),出血事件发生 7 例(皮肤瘀点瘀斑 1 例,鼻衄 1 例,牙龈出血 5 例)。单用阿司匹林组和阿司匹林+氯吡格雷组 MACCE 发生率均高于阿司匹林+西洛他唑组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而单用阿司匹林组和阿司匹林+氯吡格雷组 MACCE 发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。阿司匹林+氯吡格雷组出血事件发生率高于单用阿司匹林组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他组间出血事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表2 3组 MACCE 发生率和出血事件发生率比较[n(%)]

分组	n	MACCE	出血事件
单用阿司匹林组	64	11(17.2) ^a	1(1.6) ^a
阿司匹林+氯吡格雷组	61	10(16.4) ^a	8(13.1) ^b
阿司匹林+西洛他唑组	62	2(3.2) ^b	7(11.3) ^{ab}
χ^2		7.098	6.213
P		0.029	0.045

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 氯吡格雷抵抗的原因 氯吡格雷是噻吩吡啶类抗血小板药,在小肠经药物转运体协调下吸收入血,后经肝脏 CYP450 药物代谢酶处理成为活性代谢产物,并与血小板膜中的 P2Y12 受体相结合,使得 P2Y12 受体与二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)的结合受阻,从而使得 ADP 介导的纤维蛋白原与血小板糖蛋白 GP II b / III a 受体结合减少,影响血小板的激活和聚集。故从整个药物作用过程中看,产生氯吡格雷抵抗的环节可能有:①药物吸收影响。如 P 糖蛋白、ABCB1^[7]、ABCC3 等药物转运体基因影响。②肝脏药物代谢过程的影响。如肝药酶基因(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6、CYP3A4^[8]、CYP3A5^[9-10]、PONI^[11] 酶等)的多态性及其他药物对肝药酶结合位点的竞争作用。③药物与 P2Y12 受体结合过程的影响。如 P2Y12 受体^[12]、ADP 受体基因的多态性等原因等。总的来说,氯吡格雷抵抗是受多基因共同影响的结果^[13]。

从肝脏对氯吡格雷代谢过程来看,氯吡格雷首先在肝脏被 CYP1A2、CYP2C19 及 CYP2B6 等肝药酶代谢成中间体,后又被 CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 等肝药酶代谢成活性产物 R-130964。CYP2C19 基因是细胞色素 P450 药物代谢酶系中的关键酶,参与了以上两个代谢过程。多个试验已证实 CYP2C19 基因变异对氯吡格雷抗血小板作用产生较大的影响,使得 IM、PM 型患者药物使用过程中临床不良事件增多^[4,14]。

3.2 药物效果评价标准的选用 本研究对 CYP2C19 基因变异患者进行三种临床常用抗血小板治疗方案药效比较。由于不同种类抗血小板药物,其药物代谢途径及作用途径不同,如阿司匹林主要通过环氧化酶(cyclooxygenase, COX)中的 COX-1 活性部位发生不可逆的乙酰化,导致 COX 失活,继而阻断了花生四烯酸(arachidonic acid,AA)转化为血栓烷 A2(thromboxane A2, TXA2)的途径,抑制血小板聚集;西洛他唑主要通过抑制由 ADP、胶

原、AA、肾上腺素、凝血酶导致的血小板聚集;氯吡格雷的抗血小板作用主要通过 ADP 途径介导。而临床上大部分实验室检测血小板聚集方法,受到诱导剂的限制,且实验环境与体内环境差别较大,故本研究选择 MACCE 的发生率作为药物作用的评价标准。

3.3 三种抗血小板治疗方案的药效及出血风险比较

3.3.1 单用阿司匹林组与阿司匹林+氯吡格雷组比较 这是临床上最为常用的两种抗血小板聚集的用药方案,通过试验对比发现,CYP2C19 基因变异患者单用阿司匹林组与阿司匹林+氯吡格雷联用组 MACCE 发生率无统计学差异,而阿司匹林+氯吡格雷联用出血事件更多。故对于 CYP2C19 基因变异患者,氯吡格雷的使用并未增加药物效果,该类患者可能无法从阿司匹林+氯吡格雷联合使用中获益,故临床应谨慎使用。

3.3.2 阿司匹林+氯吡格雷组与阿司匹林+西洛他唑组比较 对于 CYP2C19 基因变异患者,阿司匹林+西洛他唑药物组 MACCE 发生率较阿司匹林+氯吡格雷组低,两组出血事件发生率差异无统计学意义。故考虑阿司匹林+西洛他唑药物组药效可能更好。从药理作用上看,西洛他唑主要被肝微粒体中细胞色素 P450 的同功酶 CYP3A4 代谢、其次被 CYP2D6、CYP2C19 所代谢,通过抑制 ADP、肾上腺素、胶原及 AA 诱导的血小板初期、二期聚集和释放反应而起到抗血小板聚集作用。由于西洛他唑抗血小板聚集作用途径较为多样化,且 CYP2C19 并非其主要的代谢作用酶,故可能对 CYP2C19 基因变异患者起到更好的抗血小板聚集作用。西洛他唑在一定程度上可以改善氯吡格雷抵抗患者临床预后,这亦在多个试验中证实^[15-17]。

2010 年,美国食品药品监督管理局(FDA)就 CYP2C19 基因变异对氯吡格雷的作用效果的影响提出过黑框警告。但对于这类患者如何选用治疗方案,仍缺乏指南指导及专家共识。本研究拟对这类患者的个体化用药进行探索,但由于研究时间较短,样本量有限,故还需要大型多中心临床试验进行验证。

近年来医学已由原来的“概率论”到现在越来越关注到个体的基因差异,针对不同种族差异及个体差异的患者采用不同方案的个体化治疗或将成为未来的研究热点和发展趋势。

(下转第 343 页)

437 例胰腺肿瘤临床病理构成分析

刘银华¹, 巫永志¹, 宋红¹, 王素芬¹, 李佳嘉¹, 徐国祥¹, 蒋彬², 王小明²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 病理科;2. 肝胆外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:研究初次手术切除胰腺肿瘤的病理类型构成,为胰腺肿瘤的早期防治提供临床参考。**方法:**收集弋矶山医院2012年1月~2019年12月所有胰腺肿瘤初次手术切除的标本。经HE染色、免疫组化(Envision 二步法)辅助诊断、阅片,排除转移性胰腺肿瘤,获得原发于胰腺的肿瘤共437例,分析性别、年龄及病理分型,并与其他研究进行比较。**结果:**437例胰腺肿瘤中导管腺癌304例(69.6%),黏液性囊性肿瘤24例(5.5%),浆液性囊性肿瘤22例(5.0%),实性假乳头状肿瘤17例(3.9%),神经内分泌肿瘤20例(4.6%),腺泡囊性变11例(2.5%),上皮内瘤变8例(1.8%),神经内分泌癌5例(1.1%),导管内乳头状黏液性肿瘤3例(0.7%),腺泡细胞癌3例(0.7%),肉瘤样癌3例(0.7%),混合型神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤3例(0.7%),其他类型14例(3.2%)。其中以导管腺癌最为常见,其余较多见的类型依次为黏液性囊腺肿瘤、浆液性囊腺肿瘤、神经内分泌肿瘤、实性假乳头状肿瘤,余下类型例数均较少。男性243例,女性194例,男女性别比为1.25:1,男性更为多见。年龄20~84岁,中位年龄63岁。**结论:**胰腺肿瘤的病理类型最常见的为导管腺癌,男性较女性更为多见,各型在不同地域的分布具有差异性。

【关键词】胰腺肿瘤;病理;流行病学

【中图分类号】R 735.9;R 361.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.010

Pancreatic tumors: Clinicopathological analysis in 437 cases

LIU Yinhua, WU Yongzhi, SONG Hong, WANG Sufen, LI Jiajia, XU Guoxiang, JIANG Bin, WANG Xiaoming

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

【Abstract】Objective: To investigate the pathological types of pancreatic tumors by primary surgical resection for clinical evidence in prevention and treatment of this neoplasm in early stage. **Methods:** The specimens were obtained from all patients of pancreatic tumors undergone primary surgical resection in our hospital between January 2012 and December 2019, and subjected to differentiation diagnosis by reviewing the histological sections after HE staining and immunohistochemistry(EnVision Detection System, two-step procedures) to exclude metastatic pancreatic tumors. Finally, a total of 437 primary tumors of the pancreas were identified, and analyzed regarding the genders, age and pathological types. And the findings were compared with other studies.

Results: In the 437 cases of pancreatic tumors, 304 were ductal adenocarcinoma(69.6%), 24 mucinous cystic neoplasm(5.5%), 22 serous neoplasia(5.0%), 17 solid pseudopapillary neoplasm(3.9%), 20 neuroendocrine neoplasms(4.6%), 11 acinar cystic transformation(2.5%), 8 intraepithelial neoplasia(1.8%), 5 neuroendocrine carcinoma(1.1%), 3 intraductal papillary mucinous neoplasm(0.7%), 3 acinar cell carcinoma(0.7%), 3 sarcomatoid carcinoma(0.7%), 3 MiNETs(0.7%), and 14 other types(3.2%). Ductal adenocarcinoma was the most common type, followed by acinar cystic transformation, serous neoplasia, neuroendocrine neoplasm and solid pseudopapillary neoplasm. The remaining types were uncommon. 243 of the patients were males, and 194 females, with a male to female ratio being 1.25:1. The patient's age ranged from 20 to 84 years, with a median age of 63 years. **Conclusion:** Pancreatic tumor is dominated by ductal adenocarcinoma, with more prevalence in males than females, yet pathological type varies a lot in population from different regions.

【Key words】pancreatic neoplasm; pathology; epidemiology

胰腺癌是发达国家癌症死亡的主要原因之一,也是恶性度极高的消化系统肿瘤之一。在美国,根

基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0250);弋矶山医院科研能力“高峰”培育计划项目(GF2019G19);安徽省中央引导地方科技发展专项(YDZX2018340004899)

收稿日期:2020-02-03

作者简介:刘银华(1976-),男,副主任医师,副教授,(电话)13955382632,(电子信箱)lyh96014@sina.com;

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

据美国癌症协会最新的数据,胰腺癌导致的肿瘤患者死亡数排名第4位^[1]。近年来,随着我国居民生活方式的改变,胰腺癌的发病率及病死率都有所上升。由于胰腺的解剖位置特殊,此部位发生的肿瘤,对周围器官影响较大,且病理分类较复杂,因此不易做到早期诊断与治疗,严重影响了患者的预后生存。广义上所有肿瘤均可发生于胰腺,包括软组织间叶源性肿瘤,狭义上主要为外分泌和内分泌胰腺肿瘤^[2]。2019年《消化系统肿瘤 WHO 分类》第5版已发布,相比于2010年的第4版,新版反映了过去的10年中消化系统肿瘤的最新进展。而且目前依据新版对于胰腺肿瘤的病理分类分析尚未见报道,因此本研究收集2012年1月~2019年12月初次手术切除的有完整病理资料的胰腺肿瘤患者437例组织标本,进行重新阅片并依据新分类标准进行分类,从而探讨皖南地区胰腺肿瘤的病理分类特征及流行病学特点,为胰腺肿瘤早期诊断、早期治疗及预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料及方法 收集弋矶山医院2012年1月~2019年12月初次手术并经病理诊断为胰腺肿瘤患者442例,并由2位高年资副主任及以上医生进行阅片,其中5例胰腺转移性肿瘤予以排除,获得原发性具有完整临床病理资料的胰腺肿瘤437例。抗体EMA、CgA、Syn、CD56、NSE、PR、CD10、CD99、Vim、Ki-67等及EnVision二步法试剂盒均购自福州迈新生物技术有限公司。阅片参照2019年《消化系统肿瘤 WHO 分类》第5版进行分类,并参考以上免疫组织化学指标检测结果辅助诊断。HE染色、免疫组织化学(Envision二步法)按常规步骤操作^[3]。

1.2 统计学方法 应用SPSS 18.0软件进行分析,分类资料用例数和百分数表示,两组或多组率或构成比的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 437例胰腺肿瘤病理类型构成比 导管腺癌304例(69.6%),黏液性囊性肿瘤24例(5.5%),浆液性囊性肿瘤22例(5.0%),神经内分泌肿瘤20例(4.6%),实性假乳头状肿瘤17例(3.9%),腺泡囊性变11例(2.5%),上皮内瘤变8例(1.8%),神经内分泌癌5例(1.1%),导管内乳头状黏液性肿瘤3例(0.7%),腺泡细胞癌3例(0.7%),肉瘤样

癌3例(0.7%),混合型神经内分泌肿瘤-神经内分泌肿瘤3例(0.7%),其他类型14例(3.2%)。其中神经内分泌肿瘤20例中G1期14例(3.25%),G2期5例(1.1%),G3期1例(0.2%)。2.2 437例胰腺肿瘤病理类型与性别分布 437例胰腺肿瘤患者中,男性243例(55.6%),女性194例(44.65%),男女比为1.25:1。不同胰腺肿瘤类型男女构成差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 437例胰腺肿瘤病理类型与性别分布构成比[n(%)]

病理分型	男	女	合计
导管腺癌	189(62.2)	115(37.8)	304(69.5)
实性-假乳头状瘤	6(35.3)	11(64.7)	17(3.9)
浆液性囊性肿瘤	6(27.3)	16(72.7)	22(5.0)
黏液性囊性肿瘤	7(29.2)	17(70.8)	24(5.5)
神经内分泌肿瘤	9(45.0)	11(55.0)	20(4.6)
腺泡囊性变	5(45.5)	6(54.5)	11(2.5)
导管内乳头状黏液性肿瘤	2(66.7)	1(33.3)	3(0.7)
神经内分泌癌	3(60.0)	2(40.0)	5(1.1)
腺泡细胞癌	3(100.0)	0(0.0)	3(0.7)
上皮类瘤变	4(50.0)	4(50.0)	8(1.8)
肉瘤样癌	1(33.3)	2(66.7)	3(0.7)
混合型神经内分泌肿瘤-非神经内分泌肿瘤	3(100.0)	0(0.0)	3(0.7)
其他类型	5(35.7)	9(64.3)	14(3.2)

注:Fisher确切概率法, $P=0.001$ 。

2.3 437例胰腺肿瘤患者年龄和性别分布 437例胰腺肿瘤患者年龄20~84岁,中位年龄为63岁。男性和女性均以60~69岁组别为主,男性中位年龄为63岁,女性中位年龄为62岁。40岁以上胰腺肿瘤患者男性占比(57.6%)高于女性(42.4%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 437例胰腺肿瘤患者年龄和性别分布构成比[n(%)]

组别(年龄/岁)	男	女	合计
20~	0(0.0)	7(100.0)	7
30~	3(23.1)	10(76.9)	13
40~	32(59.3)	22(40.7)	54
50~	54(54.0)	46(46.0)	100
60~	98(57.0)	74(43.0)	172
70~	50(59.5)	34(40.5)	84
≥80	6(85.7)	1(14.3)	7

注:Fisher确切概率法, $P=0.005$ 。

2.4 本研究病理类型构成与其他研究统计数据比较 本研究胰腺肿瘤病理类型构成与其他研究者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其中导管腺癌的构成比介于其他研究者中间,浆液性囊性肿瘤略高于其他研究者。见表3。

表3 本研究病理类型构成与其他研究统计数据比较[n(%)]

	导管腺癌	黏液性 囊腺肿瘤	浆液性 囊性肿瘤	实性假乳头 状肿瘤	神经内分泌 肿瘤	导管内乳头状 黏液性肿瘤	其他类型
本研究	304(69.6)	24(5.5)	22(5.0)	17(3.9)	20(4.6)	3(0.7)	47(10.8)
张敏等 ^[8]	30(42.9)	12(17.1)	3(4.3)	17(24.3)	4(5.7)	2(2.9)	2(2.9)
黄敏等 ^[9]	104(84.6)	4(3.3)	3(2.4)	0(0.0)	5(4.1)	1(0.8)	6(4.9)

注:Fisher 确切概率法,P=0.000。

2.5 437 例胰腺肿瘤患者不同年份男女性别构成对比 结果显示,2012 ~ 2019 年中各年的患者数依次为 32 例、46 例、37 例、53 例、65 例、66 例、77 例和 61 例,且 2015 ~ 2019 年患者较之前有所增加,但性别间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.851, P = 0.898$)。见表 4。

表4 437 例胰腺肿瘤患者各年份性别构成[n(%)]

年份	男	女	合计
2012	16(50.0)	16(50.0)	32
2013	26(56.5)	20(43.5)	46
2014	23(62.2)	14(37.8)	37
2015	26(49.1)	27(50.9)	53
2016	34(52.3)	31(47.7)	65
2017	39(59.1)	27(40.9)	66
2018	45(58.4)	32(41.6)	77
2019	34(55.7)	27(44.3)	61

3 讨论

随着我国人口老年化及饮食结构的改变,近年来胰腺肿瘤发病率呈上升趋势,而胰腺肿瘤的类型及良恶性一直是临床诊治的重点与难点之一^[4]。随着医学腔镜技术的发展,越来越多的微创技术应用于胰腺肿瘤切除术,所以胰腺肿瘤早期发现与类型判断对术式选择尤为重要^[5]。依据新版胰腺肿瘤病理学分类进行诊断,是提高胰腺肿瘤早期诊断正确率的必要措施,而目前国内报道较少,本研究采用单一中心 8 年的数据回顾性分析病理分类,对临床诊治本地区胰腺肿瘤有着重要的参考意义。

我国前期报道的胰腺肿瘤的病理类型分布各不相同(见表 3)。本研究中患者以导管腺癌最为多见,和国内外报道类似^[6-8],但比例不同^[9-10],提示不同的地域虽然病理类型均以导管腺癌多见,但分布上有差异性。胰腺癌目前有相应的肿瘤标志物,而且特异性较好,比如 CA199、CEA、CA125 等,对大多胰腺癌能够比较准确协助诊断和判断预后^[11]。而目前尚无筛查除胰腺癌之外其他胰腺肿瘤的有效标志物,主要依靠影像学检查。因此研究其临床病理特征、流行病学发病特点,对于临床的早期发现有重要意义。值得注意的是,本研究显示胰腺肿瘤发

病年龄为 20 ~ 84 岁,中位年龄 63 岁,说明发病年龄的范围较广,恶性肿瘤主要集中于中老年人,良性肿瘤及神经内分泌肿瘤主要集中于 45 岁及以下年轻人,20 岁以下青少年及儿童患者罕见,可能与 20 岁以下无酗酒及抽烟史,且饮食习惯等相对规律有关,也有可能是因为本研究样本量不足,仍需增加病例数进一步对比研究。

本研究还提示男性和女性患者的中位年龄分别是 62 岁、63 岁的中老年人,提示胰腺肿瘤发生可能与衰老有关,具体机制还有待进一步研究。同时提示该年龄段是高发人群,对于 60 岁及以上年龄段的中老年人,应加强健康宣教,完善胰腺疾病相关检查,争取胰腺肿瘤早期预防、早期诊断以及早期治疗,提高胰腺肿瘤治愈率。

本研究结果显示 2015 ~ 2019 年患者较之前有所增加,但无统计学意义,可能与样本量较小有关,但也可能与居民健康意识提高,积极参加健康体检有关。

本研究发现 40 岁以下女性发病的例数高于男性,而 40 岁以上男性的发病例数高于女性,是否雌激素在这其中起着一定的作用,是我们下一步研究的方向。

近年来,胰腺肿瘤已成为威胁人类生命健康的重大公共卫生问题^[12],全面分析和积极探讨胰腺肿瘤的临床病理分类特征,有助于皖南地区相关部门更好地进行胰腺肿瘤的相关研究及临床诊治,为预防胰腺肿瘤发生、发展提供流行病学数据。

【参考文献】

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

[2] 陈杰. 胰腺肿瘤的病理诊断和鉴别诊断[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(1): 45-49.

[3] 陈冰, 苏祖兰. Ube1 与 bcl-2 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及意义[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(3): 295-299.

[4] 方小三, 王小明, 韩婷, 等. 三维可视技术指导腹腔镜胰十二指肠切除治疗胰头癌 19 例体会[J]. 中华普通外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(4): 358-361.

[5] 李方宽, 王小明, 孙卫东, 等. 腹腔镜和开腹胰十二指肠切除术的近期临床疗效对比[J]. 皖南医学院学报, 2017, 36(6): 535

-538.

- [6] GHANEH P, KLEEFF J, HALLORAN CM, *et al.* The impact of positive resection margins on survival and recurrence following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Annals of Surgery*, 2019, 269(3):520-529.
- [7] RAJ D, YANG MH, RODGERS D, *et al.* Switchable CAR-T cells mediate remission in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2019, 68(6):1052-1064.
- [8] MOHAMMAD RM, LI Y, MUQBIL I, *et al.* Targeting Rho GTPase effector p21 activated kinase 4 (PAK4) suppresses p-Bad-microRNA drug resistance axis leading to inhibition of pancreatic ductal

adenocarcinoma proliferation [J]. *Small GTPases*, 2019, 10(5):367-377.

- [9] 张敏, 姚敏, 曲珊珊, 等. 70例胰腺肿瘤的临床病理学特征分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(10):1840-1844.
- [10] 黄敏, 余跃, 高萌, 等. 胰腺癌的临床病理及免疫组织化学特点分析 [J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 17(6):642-644.
- [11] 张薇, 唐喜玉, 肖茂林, 等. 35例胰腺癌误诊原因分析 [J]. *皖南医学院学报*, 2010, 29(3):223-224.
- [12] RAWLA P, THANDRA KC, SUNKARA T. Pancreatic cancer and obesity: epidemiology, mechanism, and preventive strategies [J]. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2019, 12(4):285-291.

(上接第339页)

【参考文献】

- [1] PATEL S, ARYA V, SARAF A, *et al.* Aspirin and clopidogrel resistance in Indian patients with ischemic stroke and its associations with gene polymorphisms: a pilot study [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2019, 22(2):147-152.
- [2] MIRZAEV KB, ZELENSKAYA EM, BARBARASH OL, *et al.* CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2017, 10:107-114.
- [3] ZHUO ZL, XIAN HP, LONG Y, *et al.* Association between CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel-treated Chinese patients [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19(2):123-129.
- [4] KIRAC D, ERDEM A, AVCILAR T, *et al.* Effects of genetic factors to stent thrombosis due to clopidogrel resistance after coronary stent placement [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(1):51-55.
- [5] REHMAN KU, AKHTAR T, SABAR MF, *et al.* Allele frequency distribution of CYP2C19 *2 allelic variants associated with clopidogrel resistance in cardiac patients [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1):309-315.
- [6] ZHANG X, YAN L, WANG D, *et al.* Comparison of loading with maintenance dose of clopidogrel on platelet reactivity in Chinese with different CYP2C19 genotypes prior to percutaneous coronary intervention [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(14):2571-2577.
- [7] YANG J, ZHOU JS, ZHAO YX, *et al.* ABCB1 hypomethylation is associated with decreased antiplatelet effects of clopidogrel in Chinese ischemic stroke patients [J]. *Pharmazie*, 2015, 70(2):97-102.
- [8] YI X, LIN J, WANG Y, *et al.* Association of cytochrome P450 genetic variants with clopidogrel resistance and outcomes in acute ischemic stroke [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10):1188-1200.

- [9] ARYA V, MAHAJAN P, SARAF A, *et al.* Association of CYP2C19, CYP3A5 and GPIIb/IIIa gene polymorphisms with Aspirin and Clopidogrel resistance in a cohort of Indian patients with coronary artery disease [J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37(6):809-818.
- [10] PRIYADHARSINI R, SHEWADE DG, SUBRAJA K, *et al.* Single nucleotide polymorphism of CYP3A5 *3 contributes to clopidogrel resistance in coronary artery disease patients among Tamilian population [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11):7265-7271.
- [11] SU J, LI J, YU Q, *et al.* Association of PON1 gene promoter DNA methylation with the risk of Clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(5):e22867.
- [12] LI M, WANG H, XUAN L, *et al.* Associations between P2RY12 gene polymorphisms and risks of clopidogrel resistance and adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute coronary syndrome [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(14):e6553.
- [13] YI X, WANG Y, LIN J, *et al.* Interaction of CYP2C19, P2Y12, and GPIIIa variants associates with efficacy of clopidogrel and adverse events on patients with ischemic stroke [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(7):761-768.
- [14] SYCHEV DA, SHPRAKH VV, KITAEVA EY, *et al.* Genetic and non-genetic factors of laboratory resistance to clopidogrel in patients with ischemic stroke [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2019, 119(3. Vyp. 2):45-52.
- [15] TAJIMA H, IZUMI T, MIYACHI S, *et al.* Association between CYP2C19 genotype and the additional effect of cilostazol to clopidogrel resistance in neuroendovascular therapy [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2018, 80(2):207-215.
- [16] NAKAGAWA I, PARK HS, WADA T, *et al.* Efficacy of cilostazol-based dual antiplatelet treatment in patients undergoing carotid artery stenting [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(8):695-701.
- [17] NAKAGAWA I, WADA T, PARK HS, *et al.* Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3):761-767.

沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭及其对血清学指标的影响

鲁俊¹,袁小龙²

(皖南医学院第二附属医院 1. 急诊内科;2. 药剂科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨沙库巴曲缬沙坦对比传统血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物对慢性心力衰竭患者的临床疗效与安全性及其对血清脑尿钠肽(BNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清肌酐(SCr)水平的影响。**方法:**回顾性分析 2018 年 3 月~2019 年 6 月皖南医学院第二附属医院急诊内科收治的慢性心力衰竭患者共 100 例,分为观察组和对照组各 50 例,两组均给予常规西药等基础治疗,观察组加用沙库巴曲缬沙坦治疗,对照组加用缬沙坦治疗,连续治疗 6 个月,分别对两组患者进行 6 个月随访,对比两组患者治疗前后 6 分钟步行距离(6MWT)、左室射血分数(LVEF)以及血清 BNP、hs-CRP、SCr 水平,并记录两组发生低血压、急性肾功能异常、高钾血症、血管性水肿等不良反应情况。**结果:**①与治疗前对比,观察组治疗后 6MWT、LVEF、BNP、hs-CRP、SCr 水平均较治疗前改善($P<0.05$),且治疗后观察组上述指标改善程度优于对照组(均 $P<0.05$);②与治疗前相比,对照组 LVEF、BNP、hs-CRP 水平均较治疗前改善($P<0.05$),而 6MWT 及 SCr 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。③与治疗前相比,两组患者发生低血压、急性肾功能异常、高钾血症、血管性水肿等不良反应差异无统计学意义($P>0.05$),两组均无严重不良反应出现。**结论:**沙库巴曲缬沙坦对于慢性心力衰竭患者临床疗效肯定且安全性良好,在改善患者心脏功能、提高患者运动耐力方面较传统药物更有优势,且能更好地改善血清学相关指标,值得临床推广。

【关键词】慢性心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;血管紧张素 II 受体拮抗剂

【中图分类号】R 541.6;R 973 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.011

Observation on the clinical efficacy of shakubitril/valsartan in chronic heart failure and its effect on serological indexes

LU Jun, YUAN Xiaolong

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared to conventional angiotensin II receptor antagonist (ARB) drugs in patients with chronic heart failure and its impact on serum brain natriuretic peptide (BNP), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) serum creatinine (SCr) levels. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 100 cases of chronic heart failure treated in the Department of Emergency Medicine of our hospital between March 2018 and June 2019. The cases were equally divided into observational group and control group, and underwent Western medicine and other basic medications. Patient in the observational group received sacubitril/valsartan, and those in the control group were given simple valsartan for consecutive 6 months, with the incidence of hypotension, acute renal dysfunction, hyperkalemia, vascularity and edema as well as other adverse reactions being recorded. Then the two groups were compared concerning 6-minute walking distance(6MWT), left ventricular ejection fraction (LVEF), and serum BNP, hs-CRP and SCr indicators before and after medication. **Results:** Patients were followed up for 6 months. The findings suggested that: ①6MWT, LVEF, BNP, hs-CRP and SCr levels were improved in observational group after treatment, and the improvement in the indicators aforementioned was better in observational group than in the control group (both $P<0.05$); ② LVEF, BNP and hs-CRP levels were improved the observational group following medication ($P<0.05$), yet the difference in 6MWT and SCr level remained insignificant before and after therapy ($P>0.05$); ③There were no significant differences in incidence of hypotension, acute renal dysfunction, hyperkalemia and angioedema between groups ($P>0.05$). No serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion:** Sacubitril/valsartan is worthy of clinical recommendation for its positive clinical efficacy and good safety in patients with chronic heart failure, and superior to conventional drugs in improving patients' cardiac function and exercise endurance as well as better improving the relevant indexes of serology.

【Key words】 chronic heart failure; sacubitril/valsartan; angiotensin II receptor antagonist

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2017A248)

收稿日期:2020-02-10

作者简介:鲁俊(1983-),男,主治医师,(电话)18949578797,(电子信箱)125864768@qq.com。

慢性心力衰竭是不同病因引起的器质性心血管病的主要综合征,因心室泵血或充盈功能受损,组织、器官出现血液灌注不足,充血性心力衰竭患者同时出现肺循环和(或)体循环淤血,是临床常见的急危重症^[1]。多种因素可导致慢性心力衰竭患者病情反复或加重而不断恶化,尽管医疗技术水平不断提高,但本病仍具有较高的病死率^[2]。随着对心衰病理过程的认识,心衰药物治疗策略也发生了重大转变,从以往的改善短期血流动力学状态到现在的长期修复性策略,延缓心肌重构,提高患者生活质量,降低远期病死率。目前临床上多采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、β受体阻滞剂、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂方案,使得心衰患者从中获益^[3],但临床观察仍有不少患者病情出现反复或进一步恶化,心衰引起的5年病死率仍处于较高水平^[4]。

沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)类药物,其药理作用主要为阻滞血管紧张素Ⅱ受体和抑制脑啡肽酶^[5],起到舒张血管,促尿钠排泄,逆转、预防心血管重构并有效改善心衰症状

的作用^[6-7],本研究主要探究沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭的临床疗效与使用安全性及其对血清脑钠肽(BNP)、超敏CRP(hs-CRP)、血清肌酐(SCr)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 对象 回顾性分析2018年3月~2019年6月皖南医学院第二附属医院急诊内科收治的慢性心力衰竭患者100例临床资料,分为观察组和对照组各50例,入组患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》关于慢性心力衰竭诊断标准^[8],美国纽约心脏病协会(NY-HA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级。入组病种包括冠心病、高血压心脏病。观察组服用沙库巴曲缬沙坦,男21例,女29例,平均年龄(74.74±8.96)岁,心功能Ⅱ级17例,Ⅲ级22例,Ⅳ级11例;对照组服用缬沙坦,男18例,女32例,平均年龄(78.16±8.68)岁,心功能Ⅱ级21例,Ⅲ级16例,Ⅳ级13例,两组年龄、性别、心功能分级、一般病史比较,差异无统计学意义,见表1。

表1 入组患者基本资料

项目	年龄/岁	性别/男	心功能Ⅱ级	心功能Ⅲ级	心功能Ⅳ级	高血压	冠心病	糖尿病	房颤
观察组	74.74±8.96	21	17	22	11	34	50	14	9
对照组	78.16±8.68	18	21	16	13	38	50	8	13
χ ² /t	1.938	0.378		1.535		0.794	0	2.098	0.932
P	0.055	0.539		0.464		0.373	1.000	0.148	0.334

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:患者知情并签署知情同意书,自愿接受治疗。排除标准:①伴有严重心律失常、急性心力衰竭、心源性休克者;②对本研究所用药物有禁忌证者;③严重肝肾功能、肺功能不全或伴有其他系统严重疾病者;④近期有大型手术、严重创伤或严重感染性疾病者;⑤治疗依从性差及无法积极配合者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 两组患者常规治疗包括:低盐低脂饮食,戒烟、酒,吸氧及使用利尿剂、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂。观察组加用口服沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司,国药准字J20171054)25mg,每日2次,根据患者血压、病情、耐受情况每2周调整给药剂量,直至其最大耐受剂量(最大200mg,每日2次);对照组口服缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217)80mg,每日1次,根据患者血压、病情、耐受情况调整药物剂量(最大160mg,每日1次),两组患者定期随访6

个月。

1.3.2 6分钟步行试验测定方法 按照《6分钟步行试验指南》的方法和要求,在室内一路面平坦且长直的封闭走廊进行。安排专人防止非试验人员进入干扰,提前告知患者试验步骤及注意事项,整个试验过程中医护人员在场保证患者安全,试验前后测定患者血压、脉搏、血氧饱和度,掌握好本试验禁忌证及需立刻终止试验的指征,试验结束观察半小时后无特殊不适方可由家属陪同离开。

1.3.3 观察与对比指标 ①治疗前后6分钟步行距离(6-minute walking distance,6MWT);②治疗前后心脏彩超左室射血分数(LVEF);③采集患者清晨空腹全血测定治疗前后血清BNP、hs-CRP、SCr;④每次调整药物剂量时测定血压,定期随访时(每2周)测定血压;⑤记录所有患者用药期间出现不良反应情况。

1.4 统计学处理 本研究选择SPSS 20.0对各项数据内容进行统计学分析、处理,其中计量资料以均

数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后采用配对 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 观察组与对照组各指标的比较 观察组与对照组治疗前 6MWT、LVEF、BNP、hs-CRP、SCr 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后 6MWT、LVEF 较治疗前改善,BNP、hs-CRP、SCr 水平

较治疗前下降,差异均有统计学意义($P<0.05$),并且治疗后 6MWT、LVEF 均高于对照组,血清 BNP、hs-CRP、SCr 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗后 LVEF、血清 BNP、hs-CRP 水平较治疗前改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),而 6MWT 及 SCr 与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后各指标的比较($n=50, \bar{x}\pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	配对 t	P
6MWT/m	对照组	319.74±85.60	334.06±79.65	14.32±70.90	1.428	0.160
	观察组	320.26±76.48	375.34±100.35	55.08±125.66*	3.099	0.003
LVEF/%	对照组	44.34±7.65	51.00±9.37	6.66±11.62	4.054	0.000
	观察组	44.28±9.28	55.30±9.00	11.02±14.05*	5.545	0.000
BNP/(pg/mL)	对照组	1229.6±749.2	333.7±200.2	896.07±716.17	8.847	0.000
	观察组	1253.4±785.5	249.4±130.0	1003.61±785.25*	9.037	0.000
hs-CRP/(mg/L)	对照组	10.51±5.83	6.06±3.03	4.45±5.67	5.551	0.000
	观察组	10.75±6.19	4.83±2.62	5.92±6.62*	6.329	0.000
SCr/(μ mol/L)	对照组	114.61±34.66	106.13±31.32	8.49±44.63	1.345	0.185
	观察组	110.31±35.76	89.39±29.63	20.92±45.47*	3.254	0.002

注: * 表示与对照组比较 $P<0.05$ 。

2.2 不良反应 两组患者用药期间均未出现血管性水肿与高钾血症,发生低血压及急性肾功能异常患者在减少药物剂量后指标改善,不影响继续治疗,两组低血压、急性肾功能异常比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

慢性心力衰竭是当今严重威胁人类健康的疾病之一,是临床常见的危重症,随着病情进展,心脏代偿不能,心室收缩和(或)舒张功能下降,出现肺循环、体循环淤血,动脉系统血液循环不足,组织器官灌注减少,进而引发心源性休克、猝死等不良后果,因此心功能的准确评估对心衰患者的治疗和预后至关重要^[9]。

BNP 是一种神经激素,主要由心室肌细胞合成分泌,具有强大的利尿、扩血管和抑制肾素血管紧张素醛固酮系统(RASS 系统)等作用,BNP 的分泌量随着心室充盈压的高低而变化。相关研究表明,心力衰竭发生时室壁张力明显增大,心室肌内 BNP 分泌明显增加,其增高程度与心力衰竭的严重程度呈正比,对于心力衰竭的诊断、患者管理、临床事件风险评估及预后具有非常重要的临床价值^[10]。hs-CRP 是在肝脏合成,能与肺炎双球菌细胞壁 C 多糖起反应的急性时相反应蛋白,广泛存在于血清和

其他体液中,是炎症反应特异性指标。心力衰竭时机体处于慢性炎症状态,当患者左心室功能失调,可引起血流动力学改变,增加白介素-6(IL-6)的分泌,进而引起 CRP 水平上升,故而可将 CRP 作为慢性心力衰竭诊断的敏感性指标^[11]。

作为 ARNI 代表药物的沙库巴曲缬沙坦,由沙库巴曲和缬沙坦两部分组成,前者为脑啡肽酶抑制剂,可增加体内利钠肽、缓激肽和肾上腺髓质素及其他内源性血管活性肽水平,产生排水、排钠、扩血管作用,进而缓解心衰症状。本研究显示,使用沙库巴曲缬沙坦后,患者心功能指标 6MWT、LVEF 较治疗前明显改善且优于对照组,其临床症状明显改善,生活质量水平提高;对比传统 ARB 类药物,治疗后血清学的指标 BNP、hs-CRP、SCr 水平同样较治疗前明显改善,并且均优于对照组。与传统药物比较,该药亦未增加不良反应发生率,提示沙库巴曲缬沙坦对于慢性心力衰竭患者临床疗效肯定且安全性、耐受性良好,在改善患者心脏功能、提高患者运动耐力方面较传统药物更有优势,且能更好地改善血清学相关指标,有更好的远期效果,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] 王宙,周琳,刘洋,等.慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022-1024.

颅内压监护装置联合渐进性稳定性减压术治疗重型颅脑损伤效果分析

王良伟¹,邵雪非²,吴永¹,许勇¹,涂祝新¹,徐光斌¹,潘晶晶¹,唐琳俊¹

(1. 芜湖市第二人民医院 神经外科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:评估颅内压监护装置联合渐进性稳定性减压术对重型颅脑损伤患者的疗效。**方法:**回顾性分析芜湖市第二人民医院神经外科2018年1月~2019年4月收治的重型颅脑损伤患者50例,其中采用颅内压监护装置介导渐进性稳定性减压术为观察组,采用常规标准骨瓣减压术为对照组,对2组患者术前及术后第1、3、7、10天颅内压和格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分变化,术后6个月GOS评分进行对比。**结果:**观察组术后颅内压比对照组低,差异具有统计学意义($P<0.05$),术后观察组GCS评分高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),观察组GOS评分均比对照组高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**在颅内压监护装置辅助下采用渐进性稳定性减压术可降低患者颅内压,改善重型颅脑损伤患者预后,通过颅内压监护装置的辅助使术后治疗达到可视化、精准化和高效化,能更准确地为重型颅脑损伤患者提供诊疗方案。

【关键词】重型颅脑损伤;颅内压监护;减压术;预后**【中图分类号】**R 651.15 **【文献标志码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.012**基金项目:**安徽高校自然科学研究项目(KJ2018ZD027)**收稿日期:**2019-12-02**作者简介:**王良伟(1984-),男,主治医师,(电话)18055316762,(电子信箱)kd1232008@sina.com。

- [2] 李萍,李汶嘉,王小芹. NT-proBNP 目标导向治疗慢性心力衰竭患者近期预后及对心功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(10):1241-1243.
- [3] 张婷,郭文玲. 慢性射血分数降低性心力衰竭治疗的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(16):2458-2461.
- [4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.
- [5] GAO Y, XING C, HAO W, *et al.* The Impact of Sacubitril/Valsartan on clinical treatment and hs-cTnT and NT-ProBNP serum levels and the left ventricular function in patients with chronic heart failure [J]. *International Heart Journal*, 2020, 61(1):1-6.
- [6] DE VECCHIS R, PACCONI A, DI MAIO M. Sacubitril/Valsartan therapy for 14 months induces a marked improvement of global longitudinal strain in patients with chronic heart failure: a retrospective cohort study [J]. *Cardiology Research*, 2019, 10(5):293-302.
- [7] LIU Z, WANG J, LI Y. Efficacy of sacubitril valsartan sodium tablet for the treatment of chronic heart failure [J]. *Medicine*, 2019, 98(47):e18050.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [9] 杨萍,刘培晶,丁澍,等. hs-cTnT、sST2 联合 BNP 评估射血分数降低的慢性心力衰竭的临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版),2019,29(5):414-418.
- [10] CAO Z, JIA Y, ZHU B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(8):1820.
- [11] 刘利君,何元军,张邱兵,等. 血清 Mb、cTnT 和 hs-CRP 检测在充血性心力衰竭中的临床意义[J]. 西部医学,2019,31(12):1927-1929.

Clinical analysis of progressive stable decompression guided by intracranial pressure monitoring device in patients with severe craniocerebral injury

WANG Liangwei, SHAO Xuefei, WU Yong, XU Yong, TU Zhuxin, XU Guangbin, PAN Jingjing, TANG Linjun

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

[Abstract] Objective: To investigate the therapeutic effect of progressive stable decompression guided by intracranial pressure monitoring device on patients with severe craniocerebral injury. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 50 cases of severe craniocerebral injury admitted to and treated in the Neurosurgery Department of the Second People's Hospital of Wuhu between January 2018 and April 2019. Patients were divided into observational group (intracranial pressure decompression by monitoring device) and control group (managed by conventional standard bone flap decompression). The two groups were compared regarding the intracranial pressure and Glasgow coma scale (GCS) scores before operation, day 1, 3, 7 and 10 after operation as well as Glasgow outcome scale (GOS) scores at six month after operation. **Results:** Patients in the observational group had significantly reduced intracranial pressure, higher postoperative scoring on GCS and GOS than those in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** With the aid of intracranial pressure monitoring device, gradual stable decompression can significantly reduce the intracranial pressure of patients and improve the prognosis of patients with severe craniocerebral injury. This surgical technique can lead to visualized postoperative treatment, accurate and efficient decompression for following monitoring of the intracranial pressure in such patients.

[Key words] severe craniocerebral injury; intracranial pressure monitoring; decompression; prognosis

颅脑损伤是因为暴力直接或间接作用于头部引起颅脑组织的损伤,其根据格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)界定伤后6 h或再度昏迷的为重型颅脑损伤。重型颅脑损伤表现为意识障碍、中枢神经系统功能损伤的相关阳性体征以及脑疝等危险情况,具有较高的致死率、致残率。临床上对有手术指征的重型颅脑损伤患者进行常规开颅手术治疗,对于脑疝形成患者常规去除骨瓣来缓解患者颅内压,以达到治疗的目的,但仍有部分患者预后不佳。本研究回顾性分析芜湖市第二人民医院2018年1月~2019年4月收治手术的重型颅脑损伤患者,为临床诊疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取芜湖市第二人民医院神经外科2018年1月~2019年4月收治的50例重型颅脑损伤患者为研究对象,将采用颅内压监护装置介导渐进性稳定性减压术者设为观察组(25例),采用常规标准骨瓣减压术者设为对照组(25例)。观察组男性12例,女性13例,年龄25~59岁,平均年龄(42.20±11.27)岁,术前GCS评分4~8分,平均(5.80±1.38)分,受伤类型:急性硬膜下血肿2例,急性硬膜外血肿4例,急性硬膜外血肿伴脑挫裂伤5例,急性硬膜外、下血肿伴脑挫裂伤5例,多发脑挫裂伤伴血肿9例;对照组男性13例,女性12例,年龄27~58岁,平均年龄(44.56±9.48)岁,术前GCS评分4~8分,平均(5.52±1.26)分,受伤类型:急性硬膜下血肿3例,急性硬膜外血肿3例,急性硬膜外血肿伴脑挫裂伤5例,急性硬膜外、下血肿伴脑

挫裂伤5例,多发脑挫裂伤伴血肿3例,弥漫性轴索损伤引起弥漫性脑水肿6例。2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入和排除的标准 纳入标准:①患者均有头部外伤史,符合颅脑损伤的诊断标准^[1],根据GCS评分符合重型颅脑损伤的标准;②患者入院前均行头颅CT检查明确诊断。

排除标准:患者入院时已经出现无自主呼吸的呼吸衰竭,血压及血氧饱和度持续下降;伴有严重合并伤、休克及多器官功能衰竭,无需手术的重型颅脑损伤;其他原因如脑出血、癫痫、肿瘤引起的颅脑损伤。

1.3 手术方式

1.3.1 颅内压监护装置指导下进行渐进性稳定性减压术 患者入手术室麻醉后常规消毒铺巾,在超声探头引导下在患者主要受伤侧将有创颅内压监护探头植入脑室内,记录初始颅内压。若颅内压力高于20 cm水柱,则缓慢释放脑脊液使颅内压下降至初始颅内压的20%进行初步减压,之后再用渐进性稳定性减压的方式进行手术,在血肿最厚部位切开皮肤及(或)肌肉,充分止血,电钻钻一孔。若硬膜外血肿则可用咬骨钳扩大骨窗,使用吸引器清除部分血肿;若是硬膜下血肿,十字切开硬膜清除部分血肿及释放脑脊液,以达到进一步减压。接着按正常手术程序切开头皮、颞肌及铣刀铣大骨瓣(12 cm×15 cm),骨窗下缘平颞弓,磨平蝶骨嵴。若硬膜外血肿清除血肿后,颅内压显示高于20 cm水柱,可切开部分硬脑膜释放脑脊液进一步减压并探查。若患者硬膜下血肿或(和)伴有脑挫裂伤及脑内血肿的患者,先切开血肿部位脑膜清除部分血肿进一步减

压,再十字切开硬膜清除其余部分血肿、失活脑组织。颅内压下降明显且术前无脑疝,予以缝合硬脑膜及还纳骨瓣,若患者术前脑疝形成,或颅内压仍高于 20 cm 水柱,予以去除骨瓣及行内减压(额极、颞极切除),硬脑膜减张缝合,留置引流管,逐层缝合各层组织;患者术中出现急性脑膨出,予以术中 B 超或急诊行头颅 CT 检查,有无迟发性颅内血肿形成。

1.3.2 常规开颅手术 麻醉后常规消毒铺巾,头偏向手术部位对侧 30°~40°,在超声探头引导下在患者主要受伤侧将有创颅内压监护探头植入脑室内,记录初始颅内压,常规标准额颞顶瓣,切开皮肤、颞肌和铣开颅骨,十字剪开硬膜,清除血肿及失活脑组织。颅内压仍高于 20 cm 水柱时予以行内减压,常规硬膜修补,减张缝合常规减压缝合;若术中颅压持续升高或术前患者脑疝形成,予以丢弃骨瓣若脑疝予以去除颅骨。

1.4 术后处理 两组均常规进行抗感染、止血、降颅压、营养神经,改善通气、补液、肠内营养支持等对症支持治疗。

1.5 数据收集 收集 2 组术前及术后第 1、3、7、10 天颅内压压力值,术后第 1、14、21 天 GCS 评分值,6 个月后回访并进行 GOS 评分检查。

1.6 统计学分析 定量资料采用均数±标准差描述,定性变量采用绝对数与构成比描述。两组间术前及术后第 1、3、7、10 天颅内压压力值及术后第 1、14、21 天 GCS 评分值的差异性分析采用重复测量方差分析;两组间 GOS 评分良好率比较采用 χ^2 检验。采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颅内压变化情况分析 两组患者术前及术后 1、3、7、10 天颅内压差异有统计学意义,观察组患者颅内压低于对照组;且不同时间点间两组患者颅内压差异有统计学意义,随着时间推移,颅内压呈现下降趋势;但两组颅内压的下降趋势不同, $F_{\text{组间}}=40.056$, $P_{\text{组间}}<0.01$; $F_{\text{时间}}=698.551$, $P_{\text{时间}}<0.01$; $F_{\text{交互}}=18.625$, $P_{\text{交互}}<0.01$,见表 1。

2.2 GCS 评分变化情况分析 两组患者术后第 1、14、21 天 GCS 评分差异有统计学意义,观察组患者 GCS 评分高于对照组;且不同时间点间两组患者 GCS 评分差异有统计学意义,随着时间推移,GCS 评分呈现上升趋势;但两组间 GCS 评分的上升趋势不同, $F_{\text{组间}}=59.520$, $P_{\text{组间}}<0.01$; $F_{\text{时间}}=525.520$, $P_{\text{时间}}<0.01$; $F_{\text{交互}}=49.051$, $P_{\text{交互}}<0.01$ 见表 2。

表 1 两组患者手术前后的颅内压比较 mmHg

观察时间	分组	
	观察组	对照组
术前	33.12±2.28	33.00±1.98
术后第 1 天	24.20±1.80	26.96±1.81
术后第 3 天	25.20±1.23	28.24±1.79
术后第 7 天	18.00±1.87	22.32±1.60
术后第 10 天	16.16±1.03	17.96±1.17

表 2 两组患者术后的 GCS 评分比较

观察时间	分组	
	观察组	对照组
术后第 1 天	4.80±0.96	4.72±0.79
术后第 14 天	8.32±0.99	6.00±1.29
术后第 21 天	12.24±1.23	8.28±1.67

2.3 术后 6 个月的 GOS 评分比较 按照 GOS 评分将患者分为预后良好和差两种结局状态,其中 GOS 评分 ≥ 4 分为良好,GOS <4 分为差。观察组患者 6 个月后 16 例呈现良好的预后结局,而对照组有 4 例呈现良好的预后结局;观察组与对照组患者间预后结局的良好率差异具有统计学意义,见表 3。

表 3 两组患者术后 6 个月的 GOS 评分比较

结局	分组		χ^2	P
	观察组	对照组		
良好	16	4	12.00	<0.001
差	9	21		

3 讨论

重型颅脑损伤是颅脑损伤中常见的,也是致残率和致死率最高的疾病,伤后患者颅内出现脑内血肿,脑组织挫裂伤导致的正常脑组织受压,颅内压力增高,多数患者需行手术治疗。常规开颅手术对于需去骨瓣减压的重型颅脑损伤患者,因骨窗范围小,压力缓解不充分,可导致患者术后脑组织肿胀从骨窗疝出,静脉受压影响回流等相关问题^[2]。大骨瓣减压患者虽手术中减压充分,但患者因手术时间长,颅内压力缓解时间慢,脑动静脉功能出现失代偿,从而出现术中脑膨出,无法关颅,术后大面积脑梗死等问题^[3]。此类患者术后预后不良,致残率及致死率均高。

重型颅脑损伤后引起颅内压增高的原因包括:①原发性损伤,如颅内血肿、颅骨凹陷性骨折等;②继发性损伤,如受伤脑组织的水肿、颅内脑组织的灌注及静脉引流障碍等。当患者颅内压增高经保守治疗无效时,手术成为救治患者的最后选择方式。早期有学者发现常规减压手术过快释放压力会引起颅内血流动力学的突变,从而导致脑组织发生缺血再

灌注,增加脑血管的通透性,使脑组织肿胀进一步加重,患者的预后情况差^[4]。罗越岭等^[5]通过手术研究认为重型颅脑损伤患者脑血管调节功能异常,术中过快减压可导致颅内血液动力学的快速变化,脑组织会发生缺血再灌注损伤,对于颅内控制血管功能的重要核团(蓝斑、丘脑、下丘脑等)发生损伤可导致血管调节功能丧失,脑血管过度扩张,血流量增加进一步加重脑肿胀。而患者术中急性脑膨出可导致静脉回流受阻加重脑组织膨出,形成颅内压增高-静脉流出量减少-静脉淤积-颅内压进一步增高的恶性循环,致患者预后不良^[6]。为了解决这个问题,于林忠等通过扩大骨瓣的范围来治疗急性硬膜下血肿合并脑疝的患者,以此来改善患者脑血流循环,防止静脉回流障碍,降低患者继发脑损伤导致的脑水肿的概率^[7]。但过度的扩大骨窗范围使受压的脑组织压力释放过快,脑血容量的突然增加容易造成缺血再灌注损伤,增加了患者术中脑肿胀的风险及术后出现硬膜下积液及对侧积液的发生概率,且骨窗范围越接近中线部位,硬膜下积液发生的概率越大,对患者预后有明显的影响^[8]。为了避免上述问题的出现,部分学者通过采取逐步减压的方式来缓解因压力过快的释放导致患者出现脑组织局部膨出及脑血流动力的巨大变化导致的缺血再灌注损伤^[5],并通过改良大骨瓣减压术联合渐进性减压术的方式来缓解或控制颅内压,以降低术后并发症,改善患者预后^[9],取得了一定的效果。但由于缺乏有效的、客观的监测,不能及时地反馈患者颅内的实时情况,只能通过经验进行判断,存在不确定性。随着科技的发展,使用颅内压监护装置对重型颅脑损伤患者进行颅内压监测,使治疗更准确、更直接有效,降低了患者术后并发症的发生率,降低患者病死率,改善患者预后^[10]。有创颅内压监护装置的植入包括四个部位:硬膜外、硬膜下、脑实质内及脑室内^[11]。其中以脑室内的监测最为准确和高效,被认为是“金标准”,可监测数据,也可释放脑脊液来缓解颅内压力,能达到治疗目的^[12]。术前植入颅内压监测探头可以实时监控颅内压变化,为术中适当、合理的减压速度来控制减压提供量化支持,使颅内压逐步稳定下降^[13],本研究通过术前植入颅内压监护装置可以准确地获取颅内压的情况,再通过渐进性稳定性的减压术,可以有效减少术中恶性脑膨出、迟发性血肿及脑梗死等的发生^[14],术后监测可量化使用相关脱水药物(如甘露醇),减轻器官功能的负荷(如肾脏),达到保护患者器官功能的作用^[15]。通过数据观察分析发现观察组颅内压下降均比对照组

明显,从侧面表明了渐进性稳定性减压术可对患者脑组织起到保护作用,后期观察组的患者预后情况较对照组好,说明在颅内压监护装置监护下进行渐进性稳定性减压术在改善重型颅脑损伤患者预后方面发挥重要作用。

综上所述,术中使用颅内压监护装置辅助,使颅内压达到可视化,再结合渐进性稳定性地减压及干预,能更准确地为重型颅脑损伤患者进行手术治疗及术后积极干预,起到了保护重型颅脑损伤患者神经功能并有效改善患者预后的作用,为患者进一步的康复创造条件。

【参考文献】

- [1] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2010:395-398.
- [2] 刘洋,杨华,刘健,等. 标准大骨瓣减压术在重型颅脑损伤治疗中的意义[J]. 贵州医药,2017,41(4):404-405.
- [3] 谢树波,蔡玮,杨立业,等. 阶梯减压式去骨瓣减压术对重型颅脑损伤术后转归的影响[J]. 中国临床神经外科杂志,2017,22(7):493-495.
- [4] 何明亮,易铭佳,何永通,等. 控制性减压与常规开颅减压治疗重型颅脑损伤的临床效果比较[J]. 浙江医学,2016,38(18):1523-1525.
- [5] 罗越岭,叶党华,谭占国. 逐步减压技术在重型、特重型颅脑损伤救治中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志,2017,22(7):495-496.
- [6] 刘海兵,王守森,洪景芳,等. 重型颅脑损伤术中急性脑膨出与损伤部位的相关性分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2018,23(12):532-535.
- [7] 于林忠,嵇春峰,黄志祥. 改良标准大骨瓣活动骨瓣减压术的临床应用与研究[J]. 浙江创伤外科,2018,23(6):1090-1091.
- [8] 吴小明,罗雨,王存祖,等. 颅脑外伤去骨瓣减压术后并发硬膜下积液危险因素分析[J]. 江苏医药,2018,10(44):1179-1181.
- [9] 张向前,佟建洲,孙文栋. 改良大骨瓣减压术后渐进性减压治疗重型颅脑损伤的疗效分析[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2019,5(2):83-86.
- [10] 甘元华,温权,齐浩文,等. 有创颅内压监护在重型颅脑创伤手术后治疗中的临床意义[J]. 贵州医药,2016,40(10):1064-1065.
- [11] 丘勇,胡飞. 持续颅内压监测在神经外科中的应用进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2018,17(5):478-480.
- [12] 姚军,吴崇光,王雷平,等. 脑室型颅内压监测对重型颅脑创伤患者的疗效分析[J]. 浙江创伤外科,2017,22(5):856-858.
- [13] 杨波,丁文学,陶本章,等. 控制性减压术与标准大骨瓣减压术防治老年重型颅脑损伤并发脑梗死的对照研究[J]. 实用老年医学,2017,31(3):245-248.
- [14] 李晓斌,苏忠周. 脑室型颅内压监测在控制性阶梯式减压术中的应用[J]. 浙江创伤外科,2018,23(6):1077-1079.
- [15] 李强. 有创颅内压监护改善重型颅脑损伤患者预后的相关因素分析[J]. 中外医疗,2018,37(26):72-73,77.

神经节细胞-内丛状层厚度在视网膜脱离术后变化的临床研究

陆冰^{1,2,3},周民稳^{1,2,3}

(上海市第一人民医院 1.眼科;2.上海市眼底病重点实验室;3.国家眼部疾病临床医学研究中心,上海 200080)

【摘要】目的:观察孔源性视网膜脱离患者玻璃体切除联合硅油填充术后视网膜神经节细胞-内丛状层(GCIPL)厚度的变化情况及其与视功能的关系。**方法:**选取2016年1月~2017年12月上海市第一人民医院眼科收治的孔源性视网膜脱离、累及黄斑并接受玻璃体切割联合硅油注入手术的患者40例,对侧正常眼(40眼)作为正常对照组。所有研究对象分别进行常规眼科检查及Cirrus HD OCT检查,测量黄斑区及其各分区域的GCIPL厚度。不同组间的GCIPL厚度比较采用 t 检验,GCIPL厚度与视力的相关性分析采用Pearson相关分析。**结果:**研究组术后3个月的平均GCIPL厚度为 $(69.3 \pm 17.1) \mu\text{m}$,低于对照组的 $(78.7 \pm 9.6) \mu\text{m}$,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。研究组术后3个月平均GCIPL厚度与术后3个月的视力改变呈正相关($r = -0.425, P < 0.05$)。**结论:**孔源性视网膜脱离患者行玻璃体切除联合硅油填充术后GCIPL厚度变薄,且术后3个月的GCIPL厚度与视力改变存在相关关系,GCIPL厚度的变薄是影响患者视力预后的重要因素。

【关键词】孔源性视网膜脱离;神经节细胞-内丛状层厚度;最佳矫正视力

【中图分类号】R 774.12 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.013

Clinical investigation on the changes of ganglion cell inner plexiform layer thickness after retinal detachment

LU Bing, ZHOU Minwen

Department of Ophthalmology, Shanghai No. 1 People's Hospital, Shanghai 200080, China

【Abstract】Objective: To observe the changes of retinal ganglion cell inner plexiform layer(GCIPL) thickness and its relationship with visual function after vitrectomy combined with silicone oil filling in patients with rheumatogenous retinal detachment. **Methods:** A total of 40 patients with macula-off retinal detachment undergone vitrectomy combined with silicone oil filling in the department of ophthalmology, Shanghai General Hospital, were included from January 2016 to December 2017, and their contralateral eyes(40 eyes) were used as normal controls. All subjects underwent routine ophthalmic and Cirrus HD OCT examinations to measure the GCIPL thickness in macular area and its subareas. GCIPL thickness was compared between groups using t -test, and Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between GCIPL thickness with visual acuity. **Results:** The average GCIPL thickness was $(69.3 \pm 17.1) \mu\text{m}$ for the study group and $(78.7 \pm 9.6) \mu\text{m}$ for the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The mean GCIPL thickness in the study group was positively correlated with the change of visual acuity 3 months after surgery ($r = -0.425, P < 0.05$). **Conclusion:** The GCIPL thickness grew thinner in patients with retinal detachment following vitrectomy plus silicone oil injection, and was correlated with the change of visual acuity in 3 months after surgery. Reduced GCIPL thickness is an important factor affecting the prognosis of visual acuity in such patients.

【Key words】 rheumatogenous retinal detachment; ganglion cell inner plexiform layer; best corrected visual acuity

孔源性视网膜脱离(rheumatogenous retinal detachment, RRD)是一种严重的致盲性视网膜疾病,病变累及黄斑区后,一旦没有经过及时有效的治疗,会导致患者不可逆的视功能损害^[1]。随着显微技术的不断进步,玻璃体切除手术已被广泛应用于治

疗孔源性视网膜脱离^[2-3],虽然经过手术后视网膜解剖复位成功率达到90%以上^[4],但仍有部分患者术后的视功能恢复不够理想^[5-6]。其原因可能与术前视力、术后黄斑囊样水肿、椭圆体带的完整性等因素有关^[7-9]。为了进一步探讨影响玻璃体切除手术

基金项目:上海市自然科学基金面上项目(19ZR1440900)

收稿日期:2020-02-02

作者简介:陆冰(1989-),男,住院医师,(电话)15921913267,(电子信箱)drbinglu@126.com;

周民稳(1980-),男,副主任医师,(电子信箱)zwm8008@163.com,通信作者。

后视功能恢复的相关因素,我们应用高分辨率光学相干断层扫描(Cirrus HD OCT)检查对黄斑脱离的RRD患者手术后术眼和对侧正常眼的视网膜内层微结构改变进行定量观察,并对其与视力预后的相关性进行探讨。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月~2017年12月于上海市第一人民医院眼科收治的RRD,累及黄斑并接受玻璃体切割联合硅油注入手术的患者40例。纳入标准:①年龄35~68岁;②患眼初次发病;③具有手术指征,并行玻璃体切除联合硅油填充术。排除标准:①既往眼部外伤史;②双眼合并其他眼底疾病,如糖尿病视网膜病变、黄斑裂孔、黄斑变性、黄斑前膜等;③高度近视眼。对侧的正常眼作为对照组。

1.2 方法 所有患者均由同一位医生完成,行23G玻璃体切除联合硅油填充术。所有患者均于术前及术后3个月进行术眼及对侧眼的常规眼科检查。包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) [统计时换算为最小分辨角对数(logMAR)视力]、眼压、A超、裂隙灯下散瞳孔眼底检查及OCT检查。BCVA检查采用标准对数视力表进行,OCT检查采用德国Zeiss公司生产的Cirrus HD-OCT 5000进行检测,检测黄斑区平均神经节细胞-内丛状层(ganglion cell inner plexiform layer, GCIPL)厚度、最小GCIPL厚度及鼻上、上方、颞上、颞下、下方、鼻下不同象限GCIPL厚度情况。

1.3 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行数据统计分析。本研究中的测量指标计量资料经W检验呈正态分布。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间的GCIPL厚度比较采用t检验;相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 两组GCIPL厚度比较

组别	平均GCIPL	最小GCIPL	不同象限GCIPL					
			鼻上区域	上方区域	颞上区域	颞下区域	下方区域	鼻下区域
研究组 (术后3个月)	69.3±17.1	50.5±26.9	68.6±23.7	65.3±22.7	70.1±24.7	77.2±18.5	65.5±15.9	69.5±16.9
对照组	78.7±9.6	72.4±17.8	81.1±12.0	77.5±13.1	80.3±6.1	81.5±8.5	74.5±13.7	77.5±10.0
t	-2.197	-3.417	-2.155	-2.027	-1.897	-1.035	-2.106	-1.998
P	0.039	0.003	0.043	0.056	0.072	0.313	0.047	0.059

2.4 术后视力、眼压与术后GCIPL厚度相关性 术后3个月的BCVA与术后3个月的平均GCIPL厚度、最小GCIPL厚度相关性无统计学意义($P > 0.05$);术后3个月较基线的BCVA变化,与术后3

2 结果

2.1 一般基线资料情况 本研究共纳入患者40例,其中男性22例,女性18例,平均年龄(50.0±14.3)岁,平均视网膜脱离发病病程(3.7±3.8)周。术眼和对侧眼的基线眼压为(13.8±3.0)mmHg和(13.9±2.6)mmHg,术眼和对侧眼的等效球镜度分别为(-1.54±4.36)D和(-2.15±4.33)D,术眼和对侧眼的眼轴分别为(24.7±1.7)mm和(25.2±2.0)mm,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 术后眼压、视力变化情况 手术眼与对侧眼手术前后的眼压及其变化情况差异均无统计学意义,见表1。术眼术前的logMAR BCVA为1.26±0.45,术后3个月logMAR BCVA为0.49±0.33,术眼术后logMAR BCVA高于术前(0.77±0.44),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组手术前后眼压变化

组别	mmHg		
	术前眼压	术后眼压	眼压变化
研究组	13.8±3.0	14.1±2.1	0.33±3.5
对照组	13.9±2.6	14.2±3.0	0.30±4.0
t	-0.228	-0.093	0.033
P	0.820	0.927	0.974

2.3 两组GCIPL厚度比较 术眼硅油注入术后3个月与对侧眼的平均GCIPL厚度分别为(69.3±17.1) μ m和(78.7±9.6) μ m,研究组术后3个月的平均GCIPL厚度、最小GCIPL厚度均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),各象限GCIPL厚度比较,鼻上、下方GCIPL厚度,研究组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其余象限GCIPL厚度研究组与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

个月的平均GCIPL厚度、最小GCIPL厚度有相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后3个月的眼压与术后3个月的平均GCIPL厚度、最小GCIPL厚度相关性无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 术后3个月视力、眼压与GCIPL的相关性

		术后视力	术后视力改变	术后眼压
平均 GCIPL 厚度	<i>r</i>	-0.102	-0.425	-0.131
	<i>P</i>	0.531	0.006	0.422
最小 GCIPL 厚度	<i>r</i>	0.021	-0.336	-0.140
	<i>P</i>	0.897	0.034	0.390

3 讨论

RRD 是一种严重的视网膜疾病^[1],特征性表现为视网膜在一些诱因的作用下产生裂孔,眼内液体通过裂孔进入视网膜下间隙,引起视网膜神经上皮与视网膜色素上皮层的分离,一旦脱离累及黄斑区,不及时行手术治疗,往往会引起视力不可逆的损失。随着显微手术设备不断改进及手术技术的不断提高^[2],视网膜脱离手术后解剖复位率已经有了显著提高^[10],玻璃体切除联合硅油填充术是目前治疗 RRD 的主要手术方式。高分辨率频域 OCT 作为一种新的影像技术,具有速度快、分辨率高、无创性等优点,能够精确地反映视网膜各层结构的改变^[11]。其中 Cirrus HD-OCT 具有 GCA 算法,可以精确测量黄斑区的 GCIPL 厚度,可重复性高。

国内近期有研究报道了视网膜厚度、脉络膜厚度在视网膜脱离术后的变化情况^[12],但有关视网膜脱离术后视网膜内层 GCIPL 厚度的变化鲜有报道。本研究使用 Cirrus HD-OCT 对视网膜脱离患者行玻璃体切除联合硅油填充术后3个月与对侧健眼的 GCIPL 厚度进行比较,发现视网膜脱离患者行玻璃体切除联合硅油填充术后3个月的平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度均低于正常对照组,差异有统计学意义,表明视网膜脱离术后,应警惕内层视网膜厚度变薄的发生。这与其他研究发现视网膜脱离术后发生脉络膜厚度变薄的结论一致^[12],提示视网膜脱离术后即使解剖学上得到复位,仍应重视术后视网膜内层结构的改变。

玻璃体切除联合硅油填充术虽然作为公认的治疗视网膜脱离的手术方案,但是硅油带来的相关并发症并引起视力损害的报道也并不少见。本研究发现,硅油填充术后,不仅平均 GCIPL 厚度和最小 GCIPL 厚度低于正常对照组,鼻上、下方 GCIPL 厚度也低于正常对照组,差异有统计学意义。国内其他研究也发现,硅油填充术后3、6个月的鼻侧、上方、下方象限的神经纤维层厚度显著降低^[13],这与本研究的结论相一致,提示硅油填充术后的眼压波动可能会引起神经纤维层和 GCIPL 的变薄,并造成不可逆的损害。其他研究也表明,延长硅油填充时间会增加硅油填充眼并发症的发生率^[14]。这些结

果提示应在术后尽量避免诱发眼压升高的不良因素,在视网膜复位的情况下,合理掌握硅油取出术的时机,避免视神经进一步损伤。

既往研究认为,视网膜脱离即使通过手术介入可以达到解剖复位,但术后视力预后仍然不佳,其原因尚不完全清楚。有研究认为,视网膜脱离术后外层视网膜的损伤和视力预后相关^[7],新近研究还发现,视网膜脱离术后的视力和黄斑区无血管区面积以及血管密度相关^[15]。然而有关 RRD 患者内层视网膜的改变情况与视力预后的相关性鲜见报道。本研究进一步探索了视网膜脱离术后 GCIPL 厚度的改变与视力的相关性,结果发现,术后3个月的平均 GCIPL 厚度以及最小 GCIPL 厚度均与术后3个月的视力变化存在相关性。国内其他研究也报道了 RRD 患者术后外核层厚度越厚,视力预后越好^[16-17],与本研究的结论一致。外核层的厚度差异主要来自光感受器细胞的凋亡程度,而 GCIPL 厚度主要反映了神经节细胞、Muller 细胞的凋亡程度。本研究发现累及黄斑的 RRD 患者存在 GCIPL 的变薄,提示内层神经节细胞、Muller 细胞可能存在凋亡,且 GCIPL 厚度与预后视力存在相关性,提示对于 RRD 患者而言,在关注外层光感受器细胞损伤的同时,也应关注内层神经细胞的损伤对视力造成的影响。

本研究仍存在以下不足,如入组样本量较小且为单中心研究,会对结果的准确性有一定影响。另外,本文未纳入术前未累及黄斑区的视网膜脱离患者,视网膜脱离是否累及黄斑区从而影响内层视网膜的改变,我们将在随后的研究中作进一步分析。

综上所述,RRD 患者行玻璃体切除联合硅油填充术后 GCIPL 厚度变薄,且术后3个月的 GCIPL 厚度与视力改变存在相关关系,GCIPL 厚度的变薄是影响患者视力预后的重要因素。临床根据患者的具体情况,在硅油填充术后视网膜复位的情况下,密切关注内层神经视网膜的变化,合理掌握硅油取出术的时机,对于改善患者视力预后有着重要意义。

【参考文献】

- [1] LI JQ, WELCHOWSKI T, SCHMID M, *et al.* Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Europe—a systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmologica*, 2019, 242(2): 81-86.
- [2] SBORGIA G, NIRO A, SBORGIA L, *et al.* One-year outcomes of 27-gauge versus 25-gauge pars plana vitrectomy for uncomplicated rhegmatogenous retinal detachment repair [J]. *Int J Retina Vitreous*, 2019, 5: 13.
- [3] HOCAOGLU M, KARACORLU M, ERSOZ MG, *et al.* Vitrectomy with silicone oil tamponade for retinal detachment associated with giant retinal tears: favourable outcomes without adjuvant scleral buckling [J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(2): e271-e276.

高通量透析联合维生素 C、E 对糖尿病肾病患者 β_2 微球蛋白及微炎症状态的影响

汪正翔¹,董雄军¹,曹玉涵²,邓 婴¹,李 娟¹

(1. 芜湖市第二人民医院 肾内科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肾内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察高通量透析(HFHD)联合维生素 C、维生素 E 对糖尿病肾病患者微炎症状态及 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平的影响。**方法:**选择在芜湖市第二人民医院血液净化中心透析时间超过 1 年的 90 例患者,随机分为 A 组(普通低通量透析治疗)、B 组(HFHD 治疗)和 C 组(HFHD 联合维生素 C、维生素 E 口服治疗),每组 30 例。3 组患者在治疗前及治疗满 6 个月时(治疗后)分别检测其血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素 6(IL-6)及 β_2 -MG 水平。**结果:**A 组患者治疗前后 β_2 -MG、IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$),而 B 组、C 组患者治疗后 β_2 -MG、IL-6 水平平均较治疗前下降($P<0.05$);A 组、B 组、C 组患者治疗后 hs-CRP 水平平均较治疗前下降($P<0.05$)。B 组和 C 组患者 β_2 -MG、IL-6 和 hs-CRP 水平下降幅度高于 A 组患者($P<0.05$),C 组患者 β_2 -MG、IL-6 和 hs-CRP 水平下降幅度亦高于 B 组患者($P<0.05$)。**结论:**维生素 C、维生素 E 联合 HFHD 对糖尿病尿毒症患者的微炎症状态改善效果更显著。

【关键词】高通量透析;维生素 C;维生素 E;糖尿病;微炎症状态; β_2 微球蛋白

【中图分类号】R 977.2;R 587.1;R 692.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.014

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2017A269)

收稿日期:2020-03-16

作者简介:汪正翔(1976-),男,主治医师,(电话)18055316644,(电子信箱)wzzxx2020@163.com;

曹玉涵,女,主治医师,(电子信箱)caoyuhan@wnmc.edu.cn,通信作者。

[4] 陈再洪,涂运输,许光军,等.玻璃体切割联合眼内重硅油填充治疗复杂性视网膜脱离的效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015(3):133-135.

[5] POULSEN CD, GREEN A, GRAUSLUND J, et al. Long-term outcome of patients operated with pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Ophthalmic Res*, 2020, 63(1):25-33.

[6] BROWN K, YANNUZZI NA, CALLAWAY NF, et al. Surgical outcomes of rhegmatogenous retinal detachment in young adults ages 18-30 years [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13:2135-2141.

[7] MALOSSE L, ROUSSEAU H, BAUMANN C, et al. Prevalence and risk factors for outer retinal layer damage after macula-off retinal detachment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(5):660-665.

[8] 崔丽,姜燕荣,赵明威,等.巩膜扣带术与玻璃体切割术治疗累及黄斑的孔源性视网膜脱离后对黄斑结构改变及视力预后的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(10):926-929.

[9] CHATZIRALLI I, THEODOSSIADIS G, DIMITRIOU E, et al. Macular edema after successful pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment; factors affecting edema development and considerations for treatment [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 2:1-6.

[10] READ SP, AZIZ HA, KURIYAN A, et al. Retinal detachment surgery in a pediatric population; visual and anatomic outcomes [J]. *Retina*, 2018, 38(7):1393-1402.

[11] SHIN JW, SUNG KR, LEE GC, et al. Ganglion cell-inner plexiform layer change detected by optical coherence tomography indicates progression in advanced glaucoma [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(10):1466-1474.

[12] 冯超,邢怡桥.脉络膜脱离型视网膜脱离术后黄斑中心凹下脉络膜厚度的变化[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2018, 20(11):683-687.

[13] 姚永屿,夏鸿慧,范卫,等.硅油填充术后视神经纤维层变化的临床研究[J]. 中国医学创新, 2018, 15(14):71-74.

[14] 李秋明,李洋,陈霞,等.视网膜脱离复位术后硅油取出时机及效果临床研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2016, 34(8):797-800.

[15] TSEN CL, SHEU SJ, CHEN SC, et al. Imaging analysis with optical coherence tomography angiography after primary repair of macula-off rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(9):1847-1855.

[16] 晏红改,李骏,聂红平,等.孔源性视网膜脱离患者术后视网膜微结构改变及其与视功能的相关关系[J]. 眼科新进展, 2017, 37(12):1135-1138,1142.

[17] POTIC J, BERGIN C, GIACUZZO C, et al. Changes in visual acuity and photoreceptor density using adaptive optics after retinal detachment repair [J]. *Retina*, 2020, 40(2):376-386.

Effect of high-flux dialysis combined with vitamin C and vitamin E on β_2 microglobulin and microinflammation in patients with diabetic nephropathy

WANG Zhengxiang, DONG Xiongjun, CAO Yuhan, DENG Ying, LI Juan

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

[Abstract] Objective: To observe the effect of high-flux dialysis (HFHD) combined with vitamin C and vitamin E on microinflammation and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) levels in patients with diabetic nephropathy. **Methods:** Ninety patients undergoing hemodialysis over one year in our hospital were included, and randomly divided into group A (general low-flux dialysis), group B (HFHD) and group C (HFHD plus oral vitamin C and vitamin E) ($n=30$ for each group). Serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin 6 (IL-6), and β_2 -MG levels were measured in patients in the three groups before dialysis and following 6-month course of treatment. **Results:** The difference was insignificant in β_2 -MG and IL-6 levels before and after treatment in group A ($P>0.05$), whereas the average levels of β_2 -MG and IL-6 were significantly decreased in patients in group B and C ($P<0.05$). Level of hs-CRP was decreased in patients in group A, B and C following therapy ($P<0.05$), and decreased level of β_2 -MG, IL-6 and hs-CRP was more prominent in group B and C than in group A as well as in group C than in group B (both $P<0.05$). **Conclusion:** Combined high-flux dialysis with oral vitamin C and vitamin E is more effective in improving the micro inflammatory state in patients with diabetic uremia.

[Key words] high-flux dialysis; vitamin C; vitamin E; diabetes; micro-inflammatory state; β_2 microglobulin

近年来有很多学者分别研究过维生素 C、维生素 E 对尿毒症透析患者微炎症状态改善的作用,而联合应用两种药物的研究较少,尿毒症透析患者中糖尿病患者逐年增多,其微炎症状态比一般透析患者更严重,故本研究针对糖尿病肾病导致的尿毒症透析患者进行研究,了解其在维生素 C 和 E 的联合作用下高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 及 β_2 微球蛋白 (β_2 microglobulin, β_2 -MG) 水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择 2016 年 1 月 ~ 2018 年 12 月在芜湖市第二人民医院血液净化中心接受血液透析

表 1 3 组患者性别、年龄、透析时间比较

	A 组 (LFHD)	B 组 (HFHD)	C 组 (HFHD+VitC+VitE)	χ^2/F	P
年龄/岁	63.13±11.35	59.45±13.78	61.74±7.31	0.835	0.437
透析时间/年	4.5(3.5~5.5)	5(3.5~6.0)	4.0(3.0~6.0)	1.291	0.524
性别(男/女)	16/14	18/12	17/13	0.271	0.873

1.2 研究方案 A 组患者进行 LFHD 治疗,使用贝尔克 514 透析器,膜材料为聚醚砜膜,超滤系数 26 mL/(h·mmHg),膜面积为 1.4 m²。B 组患者进行 HFHD 治疗,C 组患者进行 HFHD 联合维生素 C、维生素 E 治疗(维生素 C 每日两次,每次 0.1 g,维生素 E 每日两次,每次 0.1 g),B、C 组均使用费森尤斯 FX80 透析器,膜材料为聚砜膜,超滤系数 59 mL/(h·mmHg),膜面积为 1.8 m²。3 组均用贝朗 710500R 血液透析机,透析液流量 500 mL/min,血管通路为动静脉内瘘,血流量 200~300 mL/min,透析频率为每周 3 次,每次 4 h,透析器及血路管均为

治疗超过 1 年的糖尿病肾病患者 90 例,其中男 51 例,女 39 例;年龄(45.5±10.3)岁。入选前 2 周排除炎症事件,排除肿瘤、免疫性疾病、哮喘、肝功能不全以及甲亢患者,并且调整空腹血糖在 5~7 mmol/L,餐后 2 h 血糖在 9~11 mmol/L。研究期间严格控制血压血糖水平。将 90 例患者按照随机数字法分为 3 组,每组 30 例,A 组为低通量透析 (low-flux dialysis, LFHD) 对照组,B 组为高通量透析 (high-flux dialysis, HFHD) 对照组,C 组为研究组 (HFHD 联合口服维生素 C 和维生素 E 组)。本研究经医院伦理委员会审核批准通过,所有患者签署知情同意书。3 组患者在性别、年龄、透析时间等方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

一次性使用,研究时间均为 6 个月。

1.3 检测指标及方法 检测指标:hs-CRP、IL-6 及 β_2 -MG。检测方法:每组患者于入组研究时,在透析当日采血,研究满 6 个月时也于透析当日采血,均为空腹静脉血,冰冻保存送检。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。正态计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析和重复测量的方差分析,多组间两两比较采用 q 检验;非正态计量资料采用 M ($P_{25}\sim P_{75}$) 表示,多组间比较采用秩和检验。计数资料采用例数表示,多组间比较采用 χ^2 检验。 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者者治疗前后 β_2 -MG 水平比较 3组患者治疗前 β_2 -MG 水平差异无统计学意义 ($F = 2.268, P = 0.110$)。A组患者治疗前后 β_2 -MG 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而B组和C组患者治疗后 β_2 -MG 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$)。B组、C组患者 β_2 -MG 水平下降幅度均高于A组患者 ($P < 0.05$)，C组患者 β_2 -MG 水平下降幅度亦高于B组患者 ($P < 0.05$)。见表2。

2.2 3组患者治疗前后 IL-6、hs-CRP 水平比较 3组患者治疗前 IL-6、hs-CRP 水平差异均无统计学意义 ($F = 1.947$ 和 $1.221, P = 0.149$ 和 0.300)。A组患者治疗前后 IL-6 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而B组和C组患者治疗后 IL-6 水平均较治

疗前下降 ($P < 0.05$)；A组、B组和C组患者治疗后 hs-CRP 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$)。B组和C组患者 IL-6、hs-CRP 水平下降幅度高于A组患者 ($P < 0.05$)，C组患者 IL-6、hs-CRP 水平下降幅度亦高于B组患者 ($P < 0.05$)。见表3。

表2 3组患者治疗前后 β_2 -MG 水平比较 mg/L

组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$
A组	47.32±4.40	48.09±7.86	-0.77±7.42 ^a
B组	49.19±4.28	33.84±2.58*	15.35±3.84 ^b
C组	47.07±3.94	21.24±3.29*	25.83±4.64 ^c
$F_{时间} = 535.702, F_{组别} = 95.410, F_{交互} = 176.804$			$F = 176.804$
$P_{时间} = 0.000, P_{组别} = 0.000, P_{交互} = 0.000$			$P = 0.000$

注：与治疗前相比较，* $P < 0.05$ ；A、B和C组间两两比较，符号不同表示 $P < 0.05$ 。

表3 3组患者治疗前后 IL-6、hs-CRP 水平比较

组别	IL-6/(pg/mL)			hs-CRP/(mg/L)		
	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$
A组	21.64±2.14	20.73±2.08	0.91±2.59 ^a	17.88±4.07	15.63±4.03*	2.25±4.49 ^a
B组	22.16±2.06	15.13±2.18*	7.04±3.17 ^b	17.13±3.04	8.01±1.89*	9.12±3.01 ^b
C组	21.04±2.40	8.63±1.58*	12.42±2.81 ^c	18.51±3.09	5.69±1.74*	12.82±3.72 ^c
$F_{时间} = 504.224, F_{组别} = 133.277, F_{交互} = 120.816$			$F = 120.816$	$F_{时间} = 407.839, F_{组别} = 32.287, F_{交互} = 60.202$		
$P_{时间} = 0.000, P_{组别} = 0.000, P_{交互} = 0.000$			$P = 0.000$	$P_{时间} = 0.000, P_{组别} = 0.000, P_{交互} = 0.000$		

注：与治疗前相比较，* $P < 0.05$ ；A、B和C组间两两比较，符号不同表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

随着经济的发展，糖尿病患者越来越多，糖尿病的大部分并发症都很难控制，特别是合并肾衰竭后，治疗比较棘手，目前普遍采取的治疗方式是血液透析，而糖尿病肾病导致的尿毒症血透患者病死率也比普通透析患者更高，这与多种因素有关，其中主要是与糖尿病导致的并发症有关，如动脉粥样硬化甚至钙化、高血脂、内环境紊乱、心脑血管事件频发等。其次也与血液透析有关，如淀粉样变、过敏反应、炎症介质增加等，特别是糖尿病性肾衰竭患者体内普遍存在微炎症状态^[1]以及常规血液透析不能有效清除患者体内中、大分子毒素^[2]，从而导致糖尿病透析患者病死率较高^[3]，因此，为降低病死率，我们可以从减少患者糖尿病本身的并发症入手，其次就是改善透析的方式方法，提高血液透析的效率，减少透析并发症和不良反应，提高透析的生物相容性，减轻炎症反应。

许多学者研究各种方法来提高透析的效率，或者提高患者的透析耐受性，减轻透析的不良反应，其

中改善患者的微炎症状态就是一种有效途径。微炎症状态原因主要是患者血液与透析膜接触后产生的各种抗原抗体反应，其次是血液与透析液中污染的内毒素接触，或者透析用水纯度不足，以及血管穿刺等侵袭性操作；而糖尿病肾病血液透析患者因为高血糖导致的免疫功能低下以及对炎症递质的高反应性等，使他们更容易处于微炎症状态，加重了炎症反应的发展。微炎症状态时炎症因子 hs-CRP^[4]、IL-1、IL-6、TNF-alpha 等以及 β_2 -MG 因分子量大，常规血透不能清除，只有高通透量、血液滤过、血液灌流吸附才能部分清除，从而导致维持性血液透析患者体内普遍存在微炎症状态^[5]。维生素C和维生素E均属于抗氧化剂，属于常见药品，价格低廉，临床上可应用于多种疾病的辅助治疗，在人体内维生素C是一种高效的抗氧化剂，但是人类自身不能合成，必须通过食物或者药物来补充，而透析患者因为透析的丢失普遍缺少。维生素E除了抗氧化的作用同时还可以稳定细胞膜，保护T淋巴细胞，抑制血小板聚集，美容等。已经有学者^[6-7]研究表明血液透析联合

维生素 C 或者维生素 E 后对血透患者的微炎症状态改善有效果,但同时联用维生素 C 和维生素 E 的研究较少,本研究主要研究联用两种维生素后的效果,其结果显示, A 组(LFHD)治疗 6 个月后血清 hs-CRP、IL-6 基本无变化,与文献报道一致^[8]。与 A 组比较, B 组和 C 组在治疗后血清炎症因子水平均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示治疗有效;与 B 组比较, C 组患者血清炎症因子水平下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明联合维生素 C、维生素 E 后对糖尿病尿毒症患者的微炎症状态改善效果更显著。但是需要注意的是小剂量维生素 E 具有抗凝作用,大剂量时会引起血小板聚集而导致血栓形成,还有血压升高,胆固醇和甘油三酯升高等副作用,使用过程中需要监测以上指标,如果出现以上情况需要减量或者停用维生素 E。

尿毒症毒素包含几百种物质,其中 β_2 -MG 是中分子毒素的代表,其主要通过肾脏排泄,常规普通透析很难清除,同时肾衰竭时酸中毒以及微炎症反应等刺激 β_2 -MG 合成与释放,加重其蓄积。 β_2 -MG 是透析相关淀粉样变的重要病理基础,是患者死亡的危险因素之一,因此很多学者认为透析后 β_2 -MG 降低是评判透析充分性的指标之一^[9-11]。本研究结果显示, A 组 LFHD 治疗后 β_2 -MG 水平变化不大甚至略有上升,提示 LFHD 无法有效清除 β_2 -MG。而 B、C 组降低明显,提示 HFHD 能有效清除 β_2 -MG,与大量临床研究相符,在联合维生素 C 和维生素 E 后,其降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明联合两种维生素治疗后可以更明显地降低病人的 β_2 -MG。

HFHD 属于一种高效血液净化方法^[12],是在临床上进行大规模常规开展的一种技术,与血液滤过以及血液灌流相比,成本相对较低。相对于 LFHD,高通量透析器拥有较大的透析膜孔径和较高的超滤系数,对中分子毒素有较好的通透性,对血清 hs-CRP、 β_2 -MG 的清除具有更好的效果,成为近年来血液透析发展的热点^[13]。其机制之一是通过透析膜孔径增大来增加中大分子毒素的清除;机制二是 HFHD 时使用的超纯透析用水可以减轻透析对炎症细胞的活化,改善患者的微炎症状态。我们的实验结果也提示 HFHD 可有效清除糖尿病肾病血液透析患者血液中的血清 hs-CRP、 β_2 -MG 并改善炎症反

应^[14-15]。并且在联合两种维生素抗氧化应激治疗后可以更明显地降低病人的 β_2 -MG 和微炎症状态,该方法费用低,服用方便,依从性好,效果佳,值得临床大量推广。

【参考文献】

- [1] 涂晓文,涂天琪,于洁,等. 糖尿病性肾衰竭患者体内普遍存在微炎症状态[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(5):430-432.
- [2] 左力. 对高通量透析临床效果的认识[J]. 中国血液净化,2010,9(1):5.
- [3] 邹杨,洪大情,蒲蕾,等. 四川省血液透析死亡患者的流行病学调查(2011年~2016年)[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(3):225-228.
- [4] 袁苑. 血浆 C 反应蛋白水平对维持性血透患者预后的影响[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(8):118-119.
- [5] MACÍAS NÚEZ JF, GHAIS Z, BUSTAMANTE J, et al. Evaluation of oxidant-antioxidant balance in patients on maintenance hemodialysis: a comparative study of dialyzers membranes [J]. Nephron Clin Pract, 2010, 114(1): 67-73.
- [6] 鲍恩昊,朱爱国,王志宏. 维生素联系阿托伐他汀钙对血液透析患者氧化应激与微炎症状态的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(5):431-434.
- [7] 段海玲,崔向芹,王宗宝,等. 维生素 E 联合血液灌流在维持性血液透析患者中的临床应用价值[J]. 临床荟萃,2015,30(11):1288-1291.
- [8] LOCATELLI F, MARTINMALO A, HANNEDOUCHE T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3): 645-654.
- [9] 黄军悦,马志刚,薛嵘,等. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者 β_2 -微球蛋白及钙磷代谢的影响[J]. 临床荟萃,2017,30(7):575-578.
- [10] 蔡晓萍,刘斌,华佳,等. 联机血液透析滤过和高通量透析对尿毒症患者中大分子物质的清除效果[J]. 实用临床医药杂志,2014,18:182-184.
- [11] 季大玺. 高通量血液透析的可能益处[J]. 中国血液净化,2005,4(7):349-351.
- [12] 卢方平. 超高通量(中-高截)血液透析的研究进展[J]. 中国血液净化,2016,15(4):198-200.
- [13] 班遵浦. 高通量血液透析对糖尿病肾病氧化应激及微炎症状态的影响[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(6):715.
- [14] 戴贵军. 不同透析方式对尿毒症患者微炎症状态的影响分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(94):6,16.
- [15] 刘伟,刘丽芳,王玉柱. 高通量血液透析对维持性血液透析患者微炎症状态及并发症的影响[J]. 中国医刊,2017,52(3):101-103.

血清 NT-proBNP、CRP、cTn I 及超声心动图与心房颤动关系的临床研究

邵 慧,肖敏敏

(芜湖市第二人民医院 检验科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨血清脑利钠肽前体(NT-proBNP)、C反应蛋白(CRP)、肌钙蛋白 I (cTn I)及超声心动图与心房颤动的关系。**方法:**选取 2018 年 7 月~2019 年 11 月芜湖市第二人民医院住院且确诊为房颤的患者 268 例,同时选取同期住院非房颤患者 148 例作为对照,分别检测 NT-proBNP、CRP、cTn I 和超声心动图,比较两组不同指标的差异,并通过多因素 Logistic 回归分析房颤的危险因子,绘制 ROC 曲线,研究血清标志物对房颤的预测价值。**结果:**两组性别、高血压病史比较差异均无统计学意义($P>0.05$),房颤组的年龄大于非房颤组,心律不齐和冠心病病史两组差异均有统计学意义($P<0.05$),符合房颤的特征。NT-proBNP、cTn I 和 CRP 含量房颤组高于非房颤组($P<0.05$);超声心动图检查结果显示房颤组左心室舒张期内径(LVDd)、左心室收缩期内径(LVDs)、左房内径(LAD)指标均高于非房颤组($P<0.05$),而射血分数(EF)和左心室缩短分数(FS)非房颤组高于房颤组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄 ≥ 65 岁($OR=3.395$)、心律不齐($OR=36.688$)、NT-proBNP 异常($OR=21.566$)和 LAD($OR=4.197$)是房颤发生的危险因素。**结论:**结合心律、年龄、检测 NT-proBNP 和检查超声心动图,多种技术联合评估,能准确评价房颤患者左心房功能,对患者的复律治疗、远期疗效评估及预后均有重要意义。

【关键词】NT-proBNP;CRP;cTn I;超声心动图;房颤

【中图分类号】R 446.6;R 540.45;R 541.75 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.015

Clinical study of the relationship between atrial fibrillation and serum NT-proBNP, CRP, cTn I level and echocardiography

SHAO Hui, XIAO Minmin

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

【Abstract】Objective: To observe the relationship between atrial fibrillation (AF) and serum N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), cardiac troponin I (cTn I) level and echocardiography. **Methods:** 268 hospitalized patients diagnosed with AF were included in observational group between July 2019 and November 2019, and another 148 hospitalized patients without atrial fibrillation were recruited in the same period as controls. Patients in the two groups underwent measurement of NT-proBNP, CRP and cTn I levels as well as echocardiography, and compared for the difference of the indicators measured. Multivariate logistic regression model was used to analyze the risk factors of AF, and ROC curve was drawn to predict the value of serum markers for atrial fibrillation. **Results:** The difference was insignificant in gender and patient's history of hypertension between groups ($P>0.05$). The age was older in patients with AF than those without atrial fibrillation group ($P<0.05$), and arrhythmia and history of coronary heart disease were statistically different between the two groups ($P<0.05$), which was consistent with the characteristics of AF. Patients with AF had higher levels of NT-proBNP, cTn I and CRP than those without atrial fibrillation ($P<0.05$). Echocardiography showed that the indicators of left ventricular end diastolic dimension (LVDd), left ventricular end systolic dimension (LVDs) and left atrial dimension (LAD) were higher in AF group than in non-atrial fibrillation group, whereas the indicators of ejection fraction (EF) and fractional shorting (FS) were lower in patients with AF ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that age ≥ 65 year old ($OR=3.395$), arrhythmia ($OR=36.688$), LAD ($OR=4.197$) and the level of NT-proBNP ($OR=21.566$) were the risk factors for AF. **Conclusion:** Combined evaluation of the indicators, including the rhythm, age and serum NT-proBNP measurement as well as echocardiography can accurately estimate the left atrial function of patients with AF, and particularly is of great significance for cardioversion treatment, estimation of the long-term therapeutic effects and prognosis for such patients.

【Key words】NT-proBNP;CRP;cTn I;echocardiography;atrial fibrillation

基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2014AA022304)

收稿日期:2020-03-11

作者简介:邵 慧(1979-),女,主管检验师,(电话)13305533555,(电子信箱)575057941@qq.com;

肖敏敏,女,主任检验师,博士,(电子信箱)1084173819@qq.com,通信作者。

心房颤动是指心房规则有序的电活动丧失,变成快速并且无序的颤动波。房颤是临床上常见的心律失常之一,其发病率随着年龄增长而明显增高,在我国75岁以上房颤发病率达到3%,而80岁以上可高达7.5%,有报道^[1]75~84岁住院患者房颤发病率是35~64岁住院患者的15倍。房颤成为因心律失常住院患者的最常见疾病。房颤不仅是心源性血栓栓塞的主要原因,也是增高危重患者病死率的独立危险因素^[2],严重者可引起心力衰竭的发生。研究表明脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平与房颤发生有相关性^[3],C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高能增加房颤风险约31%^[4]。本研究通过分析房颤患者血清NT-proBNP、CRP和肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)水平和超声心动图左房内径、左心室内径、射血分数、左室后壁厚度等特征,进一步探讨房颤发生、发展的危险因素,对临床治疗有一定的参考意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年7月~2019年11月在芜湖市第二人民医院住院患者416例,其中确诊为房颤患者268例,无房颤的其他患者148例。入组标准:房颤组根据美国心脏病学会(ACC)、美国心脏协会(AHA)与美国心率学会(HRS)联合美国心外科学会(STS)发布的《2014年房颤病人管理指南》的诊断治疗标准的确诊的房颤患者;性别不限;年龄≥18岁;同时检查NT-proBNP、CRP和cTn I水平与超声心动图的患者。排除标准:接受规律华法林抗凝及抗血小板药物治疗的房颤者;血清标志物和超声心动图检查不全的患者。房颤组男性127例(47.4%),女性141例(52.6%),平均年龄(75.71±8.96)岁,非房颤组男性71例(48.0%),女性77例(52.0%),平均年龄(63.05±14.06)岁。房颤组在年龄上大于非房颤组($P<0.05$),而两组在性别、高血压史上差异无统计学意义($P>0.05$);房颤组在心律和冠心病史所占比例高于非房颤组($P<0.05$),见表1。

1.2 仪器与试剂 NT-proBNP,采用罗氏cobase601;试剂批号:30272403,CRP采用贝克曼IMMAGE 800,试剂批号:M806196;cTn I,采用贝克曼DXI800,试剂批号:724778。

1.3 检测指标与方法 清晨空腹状态抽取受检者静脉血3~5 mL,3000 r/min离心10 min,NT-proBNP采用电化学发光免疫检测法;CRP采用免疫比浊法检测;cTn I采用化学发光法检测,并严格按照

说明书上的内容进行检测。超声心动图检查患者左心室舒张期内径(LVDd)、左心室收缩期内径(LVDs)、左房内径(LAD)、主动脉内径(AOD)、室间隔厚度(LVSd)、左室后壁厚度(LVPWd)、射血分数(EF)、每搏输出量(SV)、左心室缩短分数(FS)。

表1 两组患者性别与既往病史分析[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

指标	房颤组 (n=268)	非房颤组 (n=148)	χ^2/t	P
年龄	75.71±8.96	63.05±14.06	11.193	0.000
年龄分层				
<65岁	19(7.1)	76(51.4)	106.003	0.000
≥65岁	249(92.9)	72(48.6)		
性别				
男性	127(47.4)	71(48.0)	0.013	0.909
女性	141(52.6)	77(52.0)		
心律				
齐	66(24.6)	141(95.3)	190.334	0.000
不齐	202(75.4)	7(4.7)		
高血压病史				
无	106(39.6)	45(30.4)	3.450	0.063
有	162(60.4)	103(69.6)		
冠心病史				
无	176(65.7)	131(88.5)	25.727	0.000
有	92(34.3)	17(11.5)		

1.4 判定标准 NT-proBNP<300 pg/mL,CRP:0~8 mg/L, cTn I <0.03 ng/mL, AOD:20~37 mm, LVDd:35~56 mm, LVDs:24~42 mm, LAD:19~40 mm, LVSd:6~11 mm, LVPWd:6~11 mm, EF:(50~75)%, SV:60~120 mL/B, FS:(34±8)%。

1.5 统计学方法 采用SAS 9.4软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}~P_{75})$ 表示,组间比较采用t检验或秩和检验;计数资料以例数/百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson或Spearman相关分析,影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 房颤组和非房颤组血清标志物含量比较 房颤组NT-proBNP、CRP和cTn I含量高于非房颤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 房颤组和非房颤组超声心动图指标比较 房颤组AOD、LVDd、LVDs、LAD指标高于非房颤组($P<0.05$),EF和FS指标低于非房颤组($P<0.05$);而两组间LVSd、LVPWd和SV指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 房颤组和非房颤组血清标志物含量比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25} \sim P_{75})$]

	<i>n</i>	NT-proBNP 对数值/ (pg/mL)	CRP/ (mg/L)	cTn I/ (ng/mL)
房颤组	268	3.26±0.49	6.27(2.95~16.28)	0.010(0.005~0.037)
非房颤组	148	2.07±0.62	2.95(1.98~4.57)	0.004(0.001~0.008)
<i>t/Z</i>		21.528	7.120	7.534
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表3 房颤组和非房颤组超声心动图指标比较

指标	AOD/mm	LVDd/mm	LVDs/mm	LAD/mm	LVSd/mm	LVPWd/mm	EF/%	SV/mL	FS/%
房颤组	30.42±3.38	48.94±6.23	33.67±6.30	46.78±7.37	9.58±1.45	9.36±1.18	58.63±8.11	65.15±14.48	31.11±5.21
非房颤组	29.49±3.07	47.26±4.84	31.22±4.94	37.70±5.17	9.55±1.87	9.18±1.29	62.70±6.43	65.42±12.26	33.76±4.40
<i>t</i>	2.750	3.051	4.385	14.679	0.187	1.489	5.623	0.201	5.509
<i>P</i>	0.006	0.002	0.000	0.000	0.852	0.137	0.000	0.841	0.000

2.3 血清标志物与超声心动图指标相关性分析

房颤患者 NT-proBNP 含量与超声心动图指标 EF、FS 呈负相关($P<0.05$),与 LAD、LVDd、LVDs 呈正相关($P<0.05$),与其他指标相关性差异无统计学意义($P>0.05$)。CRP 含量与心动图指标 EF 和 FS 呈负相关($P<0.05$),但相关强度较弱。cTn I 与超声心动图指标 EF 和 FS 呈负相关($P<0.05$),与 LAD、LVDd、LVD、LVDd、LVDs、LVPWd 和 LVSd 呈正相关($P<0.05$),但相关强度均较弱,无实际临床意义。详见表4。

2.4 房颤影响因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,按照纳入($\alpha=0.05$)与排除($\beta=0.10$)标准,共有 11 个变量进入多因素 Logistic 回归分析(Stepwise 法)。结果显示,年龄 ≥ 65 岁($OR = 3.395$)、心律不齐($OR = 36.688$)、NT-proBNP 异常

($OR = 21.566$)和 LAD($OR = 4.197$)是房颤发生的危险因素。详见表5。

表4 房颤组血清标志物与超声心动图指标关系分析

变量	NT-proBNP		CRP		cTn I	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
AOD	-0.014	0.826	-0.101	0.099	0.074	0.225
EF	-0.440	0.000	-0.220	0.000	-0.280	0.000
FS	-0.329	0.000	-0.209	0.000	-0.266	0.000
LAD	0.233	0.000	0.031	0.618	0.202	0.000
LVDd	0.241	0.000	0.001	0.993	0.171	0.005
LVDs	0.361	0.000	0.084	0.168	0.237	0.000
LVPWd	0.094	0.123	0.020	0.741	0.136	0.026
LVSd	0.099	0.105	-0.010	0.870	0.134	0.028
SV	-0.044	0.477	-0.124	0.042	-0.005	0.941

注:NT-proBNP 采用 Pearson 相关分析;CRP 和 cTn I 采用 Spearman 相关分析。

表5 房颤影响因素 Logistic 回归分析

变量	分类	β	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR 95% CI</i>
Constant		-4.3051	0.6087	50.0202	0.000		
心律	不齐/齐	3.6024	0.5363	45.1283	0.000	36.688	12.825~104.951
年龄分层	≥ 65 岁/ <65 岁	1.2223	0.5553	4.8442	0.028	3.395	1.143~10.082
NT-proBNP	异常/正常	3.0711	0.4804	40.8713	0.000	21.566	8.411~55.293
LAD	异常/正常	1.4345	0.3999	12.8662	0.000	4.197	1.917~9.192

2.5 血清标志物诊断房颤灵敏度分析 NT-proBNP 对房颤的诊断灵敏度达到 92.2%,特异度为 87.2%,cut-off 值为 534.6 pg/mL,NT-proBNP 的曲线下面积(AUC)达到 92.3 以上,对房颤的诊断具有较高的价值;CRP 对房颤的诊断特异度较好达到

87.2%,但灵敏度较差仅为 48.5%,cut-off 值为 7.72 mg/L;CRP 的曲线下面积达到 71.1;cTn I 对房颤的诊断灵敏度达到 99.3%,但特异度较差,仅为 4.7%,AUC 仅为 27.8,cut-off 值为 0.034 ng/mL。见表6。

表6 血清标志物对房颤诊断分析

指标	灵敏度/%	特异度/%	AUC(95% CI)	cut-off 值
NT-proBNP	92.2(247/268)	87.2(129/148)	92.3(89.0~95.5)	534.6 pg/mL
cTn I	99.3(266/268)	4.7(7/148)	27.8(22.4~33.1)	0.034 ng/mL
CRP	48.5(130/268)	87.2(129/148)	71.1(66.1~76.1)	7.72 mg/L

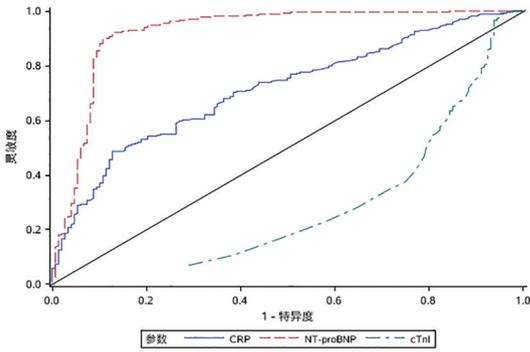


图1 血清标志物 ROC 曲线图

3 讨论

房颤是老年人群最常见的持续性心律失常,具有较高的致死率和致残率。在发达国家,房颤的发生率大约为 1.5%~2.0%,在我国的发生率高于发达国家,约为 3%,具有随着年龄增长而不断升高的趋势^[5]。心房颤动主要危害是引起左心房重构,表现为左心房增大,是导致左心房血栓形成的重要机制^[6],超声心动图具有无创、操作简单等优点,在评价房颤患者心脏结构及功能方面已得到广泛的应用。

近年来有大量的报道 NT-proBNP 升高与房颤有密切关系^[7],可能与 NT-proBNP 分泌主要来源于心房细胞有关^[8-9],同时研究表明高水平的 NT-proBNP 与房颤患者卒中及死亡有关^[10],是老年患者房颤进展的独立预测指标^[11],也是血栓事件的风险因子^[12]。以上报道与本研究结果一致,在房颤患者中 NT-proBNP 明显升高,是房颤的风险因素,对房颤的诊断有较高的灵敏度和特异度。

本研究同时考察了 CRP 和 cTn I,虽然有报道称 CRP 升高可以增加房颤的风险^[4,13],但本研究结果表明 CRP 异常并不是房颤发生的危险因素,诊断房颤的灵敏度较低;cTn I 对房颤诊断的灵敏度较高但特异度较差,单个指标检测意义不大,与多个指标联合检测,将可以进一步提高房颤诊断的价值,这可能还需要更进一步的研究。

本研究超声心动图结果显示,LVDd、LVDs、LAD 指标房颤组高于非房颤组,说明患者的心房增大,导致心肌重塑,再结合 EF 和 FS 非房颤组高于房颤组的特点,可以对房颤进行更准确的诊断,与文献报道一致^[14]。

综上所述,NT-proBNP 对房颤的诊断灵敏度和特异度均较高,临床结合心律、年龄、血清标志物 NT-proBNP 及超声心动图 LAD 等影响因素,可准确评估

房颤患者的左心房容积及功能,对提高患者的早期诊断率、促进规范治疗、改善远期预后、降低房颤患者的致残率和病死率均有重要意义。

【参考文献】

- [1] BRIFFA T, HUNG J, KNUIMAN M. Trends in incidence and prevalence of hospitalization for atrial fibrillation and associated mortality in Western Australia 1995–2010 [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 208: 19–25.
- [2] SHAVER CM, CHEN W, JANZ DR, *et al*. Atrial fibrillation is an independent predictor of mortality in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(10): 2104–2111.
- [3] CHRIST-CRAIN M, BREIDTHARDT T, STOLZ D, *et al*. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia [J]. *J Intern Med*, 2008, 264(2): 166–176.
- [4] AVILES RJ, MARTIN DO, APPERSON-HANSEN C, *et al*. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2003, 108(24): 3006–3010.
- [5] CAMM AJ, LIP GY, DE CATERINA R, *et al*. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385–1413.
- [6] 汤裕华, 顾新刚, 陈锦霞, 等. 经食道超声心动图评价的非瓣膜性房颤左心房血栓形成与脑纳肽相关性分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2018(2): 187–189.
- [7] INOUE S, MURAKAMI Y, SANO K, *et al*. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation [J]. *J Card Fail*, 2000, 6(2): 92–96.
- [8] ELLINOR PT, LOW AF, PATTON KK, *et al*. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(1): 82–86.
- [9] 杨丽, 柯福生, 黄银辉. 血浆脑钠肽水平与心房颤动的关系[J]. *医学综述*, 2014, 20(14): 2524–2526.
- [10] HIJAZI Z, OLDGREN J, ANDERSSON U, *et al*. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy [J]. *Circulation*, 2012, 125(13): 1605–1616.
- [11] PATTON KK, ELLINOR PT, HECKBERT SR, *et al*. N-terminal pro B type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation; the cardiovascular health study [J]. *Circulation*, 2009, 120(18): 1768–1774.
- [12] 何永辉, 赵建祥, 邓新桃, 等. 房颤患者血清 D-二聚体钠尿肽水平及其对血栓形成的预测作用[J]. *广西医学*, 2014, 36(12): 1754–1756.
- [13] KLEIN KLOUWENBERG PM, FRENCKEN JF, KUIPERS S, *et al*. Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. A cohort study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(2): 205–211.
- [14] 罗刚, 陈丰, 陈仁华, 等. 钆剂延迟增强 MRI 在心房颤动导管消融预后判断中的作用[J]. *当代医学*, 2015, 406(35): 28–29.

嵌顿性腹股沟疝急诊手术术后复发影响因素的 Cox 回归分析

吴昊¹,徐茂奇²,方寅¹,邹涛¹,许涛¹

(1. 芜湖市第一人民医院 急诊外科,安徽 芜湖 241000;2. 芜湖市中医医院 普外科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:构建影响嵌顿性腹股沟疝急诊术后复发的临床预测模型,探明影响嵌顿性腹股沟疝急诊术后复发的因素。**方法:**连续性收集芜湖市第一人民医院普外科2016年7月31日~2018年9月30日急诊入院的嵌顿性腹股沟疝并行手术治疗者为研究对象,出院后随访12~20个月,分析嵌顿性腹股沟疝急诊术后复发的影响因素。**结果:**单因素分析显示,年龄、BMI、吸烟占比、慢阻肺占比、植入补片占比、手术方式、手术持续时间、住院时间、术中腹膜破损占比、术后尿潴留占比、术后盆腔感染占比及血肿/浆液肿占比与嵌顿性腹股沟疝术后复发有关,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Cox回归分析显示,BMI增大($RR = 2.685, 95\% CI: 1.533 \sim 4.701$)、手术持续时间长($RR = 1.067, 95\% CI: 1.031 \sim 1.104$)、术中出现腹膜破损并发症($RR = 3.777, 95\% CI: 1.201 \sim 11.882$)和术后出现盆腔感染并发症($RR = 7.433, 95\% CI: 2.438 \sim 22.665$)是嵌顿性腹股沟疝术后复发的危险因素。**结论:**肥胖、手术时间长、术中腹膜破损及术后盆腔感染者,嵌顿性腹股沟疝急诊术后复发率高,临床医生应高度重视。

【关键词】腹股沟疝;嵌顿;复发;疝修补术

【中图分类号】R 656.21 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.016

Cox regression analysis on the factors associated with relapse of incarcerated inguinal hernia after emergency surgery

WU Hao, XU Maoqi, FANG Yin, ZOU Tao, XU Tao

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

【Abstract】Objective: To establish a clinical model for predicting the factors affecting recurrence of incarcerated inguinal hernia following emergency operation. **Methods:** Cases of incarcerated inguinal hernia undergone emergency surgery in the Department of General Surgery of Wuhu No. 1 People's Hospital were included from July 31, 2016 to September 30, 2018. All patients received follow-up for 12 to 20 months. Cox regression model was used to analyze the factors involved in relapse after operation. **Results:** Single factor analysis showed that the factors causing relapsed hernia after surgery were associated with the age, BMI, proportion of smokers, chronic obstructive pulmonary disease and implanted mesh patch, operation modality and surgical duration, days of hospital stay, ratio of intraoperative peritoneal breakage, postoperative urine retention and pelvic infection as well as ratio of incidence of hematoma/grout swelling. The difference was significant ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that increased BMI ($RR = 2.685, 95\% CI: 1.533-4.701$), operation duration ($RR = 1.067, 95\% CI: 1.031-1.104$), complicated intraoperative peritoneal breakage ($RR = 3.777, 95\% CI: 1.201-11.882$) and postoperative complications of pelvic infection ($RR = 7.433, 95\% CI: 2.438-22.665$) were risks for recurrence of incarcerated inguinal hernia. **Conclusion:** Obesity, longer operative time, incidence of intraoperative peritoneal damage and postoperative pelvic infection can result in higher relapse in patients with incarcerated inguinal hernia following emergency surgery, which should be alerted by the clinicians.

【Key words】inguinal hernia; incarceration; recurrence; herniorrhaphy

全球每年因腹股沟疝行手术治疗患者约2000万人次^[1],其中约3%为嵌顿性腹股沟疝^[2]。随着嵌顿时间延长,病死率最高可达3.19%^[2],及时手术是最为有效的处理措施。但由于各地经济水平、医疗技术参差不齐,开展术式大相径庭,手术效果亦

不尽相同,各类并发症发生率亦存在较大差异^[1,3]。近年来腹股沟疝的术后复发率一直没有得到显著的改善。相关流行病学调查资料显示世界范围内腹股沟疝总体复发率约为10%~15%^[4-5],其中初次复发率约为4.6%,而二次手术后再度复发的概率较前

基金项目:芜湖市卫生健康委员会科研和技术项目(2019-27)

收稿日期:2020-01-22

作者简介:吴昊(1981-),男,主治医师,(电话)18955372400,(电子信箱)1316592006@163.com。

次手术又增加了 1.7%, 不仅给国家造成了巨大的医疗开支, 亦加重了医疗行为的风险。

本研究中, 我们将各影响因素纳入统计模型以量化患病风险^[6], 通过构建临床研究模型, 经数据建模预测腹股沟疝后复发的风险。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 基于文献[6], 为稳定 Cox 回归模型, 本研究设定样本量不得少于协变量(潜在影响因素)×10。经调阅芜湖市第一人民医院的医院管理信息系统(hospital information system, HIS)往年相关病例资料, 我们预估搜集 26 个月(2016 年 7 月 31 日~2018 年 9 月 30 日)的样本可以满足本次 Cox 回归模型的稳定性。纳入标准: ①所有患者的临床资料完整或至少不存在关键数据缺失; ②所有患者年龄≥18 岁, 能够正常表述自身感观; ③所有患者均基于同等医疗条件下完成急诊手术。

1.1.1 诊断标准 基于 2018 年《成人腹股沟疝诊断和治疗指南》^[7], 腹股沟疝、嵌顿疝及其复发标准如下: ①典型腹股沟疝临床表现及体征、B 超/CT/MRI 等客观影像学结果、术中可见明确疝环缺损, 上述三条具备任一即可诊断为腹股沟疝; ②确诊腹股沟疝的前提下, 疝内容物不能还纳进腹腔, 即可诊断为嵌顿性腹股沟疝; ③腹股沟疝修补术中证实为腹股沟疝, 患者术后满足本部分①的诊断标准, 包括但不限于: 遗留疝、真性复发疝、新发疝, 对侧疝不包括在内。

1.1.2 排除标准 ①同时合并其他腹腔内手术的患者; ②因疝区肠管严重绞窄坏死, 被迫大范围切除坏死组织并行肠切除吻合术者; ③临床情况复杂, 无法确认为原发疝或复发疝的患者; ④既往多次腹股沟疝复发病史或其他盆腔手术史患者。

1.1.3 剔除标准 如住院期间研究对象出现如下情况, 应该剔除出研究队列: ①存在医疗纠纷的患者; ②住院期间出现病情急骤变化, 从而对结果指标产生干扰的患者; ③围手术期出现各种麻醉并发症的患者。

1.2 资料搜集 所有研究对象均根据疝嵌顿、肠管梗阻以及是否合并绞窄的情况, 选择腹股沟旁正中切口或斜切口行嵌顿疝急诊手术, 术后 1 周拆线, 提取以下资料进行分析: ①一般资料, 包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)及个人史、既往史; ②腹股沟疝的分型、持续时间, 同时结合患者既往史和患者的体质情况, 依照美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)标准进行

麻醉风险分级评判; ③其他与本次急诊手术相关的临床资料, 如术式、手术时间、麻醉方式、是否放置补片等。并于 2017 年 9 月 1 日~2019 年 11 月 1 日, 对所有研究对象进行为期≥12 个月随访。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验。预后转归影响因素分析采用多因素 Cox 回归模型(向前法)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入样本一般情况 累计纳入 149 例急诊嵌顿性腹股沟疝手术的患者为研究对象。住院期间, 2 例患者因术后反复阴囊血肿伴感染选择赴外院就诊而被剔除, 最终获取 147 例患者的临床随访资料。16 例患者于随访期内复发腹股沟疝, 被纳入观察组, 另 131 例患者被纳入对照组。

2.2 不同预后转归患者的临床资料对比 结果显示, 年龄、BMI、吸烟占比、慢阻肺占比、植入补片占比、手术方式、手术持续时间、住院日、术中腹膜破损占比、术后尿潴留占比、术后盆腔感染占比及血肿/浆液肿占比与腹股沟疝复发有关, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

2.3 影响复发风险的 Cox 回归分析 研究对象以复发/未复发为结局进行随访。根据单因素分析结果, 按照纳入($\alpha=0.05$)与排除($\beta=0.10$)标准, 共有 13 个变量进入多因素 Cox 回归模型(向前法)。结果显示, BMI 增大($RR=2.685, 95\% CI: 1.533 \sim 4.701$)、手术持续时间长($RR=1.067, 95\% CI: 1.031 \sim 1.104$)、术中出现腹膜破损并发症($RR=3.777, 95\% CI: 1.201 \sim 11.882$)和术后出现盆腔感染并发症($RR=7.433, 95\% CI: 2.438 \sim 22.665$)是腹股沟疝复发的危险因素。见表 2。

3 讨论

以往研究^[8]认为, 导致嵌顿性腹股沟疝急诊术后复发的因素包括年龄、性别、分型、嵌顿(发病)时间、疝环大小、麻醉方式、手术方式以及术者的经验等, 但又限于上述因素。查阅相关回顾性研究得知, 既往相关文献^[5, 9]研究对象主要为腹股沟疝患者, 可供借鉴的嵌顿性腹股沟疝的分析研究则相对较少。因此, 本研究在充分借鉴相关临床分析的基础上尽可能全面纳入潜在影响因素, 并进行充分随访, 力求探明影响嵌顿性腹股沟疝急诊术后复发的因素。

表1 不同预后转归患者的临床资料比较

组别	对照组 (n=131)	观察组 (n=16)	χ^2/t	P
男性病例[n(%)]	97(74.05)	11(68.75)	0.205	0.651
年龄/岁	48.60±6.24	52.56±3.85	2.477	0.014
BMI/(kg/m ²)	24.29±1.06	26.02±1.09	6.137	0.000
吸烟史[n(%)]	30(22.90)	10(62.50)	9.378	0.002
既往史[n(%)]				
慢性阻塞性肺病	6(4.58)	8(50.00)	29.069	0.000
前列腺增生	29(22.14)	3(18.75)	0.000	1.000
糖尿病	12(9.16)	2(12.50)	0.000	1.000
腹股沟疝分型[n(%)]				
斜疝	83(63.36)	10(62.50)		0.967*
直疝	22(16.79)	3(18.75)		
股疝	6(4.58)	1(6.25)		
复合疝	20(15.27)	2(12.50)		
嵌顿持续时间/h	6.30±1.44	6.94±0.98	1.730	0.086
麻醉分级:				
ASA I ~ II级[n(%)]	80(61.07)	10(62.50)	0.012	0.912
手术方式:				
植入补片修补[n(%)]	32(24.43)	10(62.50)	8.348	0.004
术中术式				
Shouldice 术	99(75.57)	6(37.50)	8.348	0.004
Kugel 术	32(24.43)	10(62.50)		
手术持续时间/min	68.80±15.78	85.31±18.30	3.883	0.000
术后住院时间/d	4.82±1.67	6.88±1.26	4.755	0.000
术中并发症[n(%)]				
疝内容物损伤	16(12.21)	3(18.75)	0.116	0.733
腹膜破损	7(5.34)	5(31.25)	9.543	0.002
术后并发症[n(%)]				
尿潴留	4(3.05)	3(18.75)		0.029*
肠梗阻	5(3.82)	2(12.50)		0.169*
盆腔感染	6(4.58)	8(50.00)	29.069	0.000
血肿/浆液肿	9(6.87)	5(31.25)	7.209	0.007

注: * Fisher 确切概率法。

表2 影响嵌顿性腹股沟疝术后复发风险的 Cox 回归分析

组别	B	S. E.	Wald χ^2	P	RR	95% CI
BMI	0.988	0.286	11.936	0.001	2.685	1.533 ~ 4.701
手术持续时间	0.065	0.017	14.085	0.000	1.067	1.031 ~ 1.104
术中腹膜破损	1.329	0.585	5.166	0.023	3.777	1.201 ~ 11.882
术后盆腔感染	2.006	0.569	12.437	0.000	7.433	2.438 ~ 22.665

本研究经 Cox 回归分析可知,最终导致嵌顿性腹股沟疝急诊术后 1 年内复发的独立影响因素为:

BMI 增大、手术持续时间长、术中出现腹膜破损并发症及术后出现盆腔感染并发症。①BMI 增大,意味着患者肥胖。肥胖患者总体呈腹壁肌肉强度减弱、胶原代谢减慢的趋势。此外,肥胖患者往往合并各类基础疾病,增加手术风险或存在手术禁忌证,影响 ASA 分级以至于失去常规手术的机会^[10];待疾病发展至嵌顿疝阶段再行急诊手术,势必增加了各类并发症的风险。②手术持续时间长的常见原因有两种:一种是手术医生的手术技术原因,另一种就是患者自身的病情原因。如果主刀医师手术技术不过硬,外加嵌顿疝术中粘连、解剖不清、操作不当等,无形中增加了术后复发风险。嵌顿疝急诊手术多数由中青年医师完成。每种手术都有“学习曲线”,在前 30 ~ 50 例患者中最为重要^[11]。El-Dhuwaib 等^[12]发现对于腹股沟疝手术患者,外科医师取得相对低而平稳的复发率,一般需要 20 例患者。如果患者病情复杂,存在严重的炎症水肿,甚至肠绞窄坏死需进行肠切除吻合手术,在嵌顿疝急诊手术中实施难度较大的 Shouldice 术或 Kugel 术是具有一定风险的,同时术后复发风险相应增加。③嵌顿性腹股沟疝术中如果出现腹膜破损,常规需要用丝线进行修补,修补后的腹膜强度较正常腹膜强度减弱,可能成为肠管等组织疝入的薄弱点。④嵌顿性腹股沟疝术后出现盆腔感染,往往需要应用抗生素进行抗感染治疗,严重患者需要切开冲洗及脓肿引流,置入补片患者甚至需要取出补片才能控制感染。本研究中对照组 6 例、观察组 8 例患者,其中对照组 5 例、观察组 6 例与置入补片有关。因此,嵌顿性腹股沟疝急诊手术应用补片应慎重。当前临床上应用最多的是聚丙烯补片,优点为生物惰性强,但易于刺激纤维组织增生,且补片空隙较大,多形核粒细胞可自由进出,不能隔绝直径 1 μm 以下的细菌。因此该补片的常见并发症有术后疼痛、异物感、肠粘连、侵袭、梗阻和痿等,导致术后复发亦不罕见。理想的生物补片应从生物体内提成,在兼具生物惰性的前提下,还需具备以下特征^[13]:对细菌不敏感、能够长时间抗压、无附加疼痛、抗张力、不增加内脏组织粘连,由此才能进一步改善本病急诊术后的复发风险。

本研究不足之处:①数据来源单一,还需要进行多中心、前瞻性的临床研究进一步证实;②术中使用补片材料单一,不同补片是否与术后复发存在相关性,尚不能明确;③样本量有限,结论可能存在一定局限性。

(下转第 375 页)

术前焦虑对妇科腔镜患者术后恶心呕吐的影响

曹亚,喻君,郭文俊,戴泽平

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨妇科腔镜手术患者术前心理状态和唾液皮质醇水平与术后恶心呕吐(PONV)的相关性。**方法:**选取妇科腔镜手术患者150例,年龄18~65岁,ASA分级I~II级。术前采用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)对患者进行心理状态评估,并采集患者唾液检测皮质醇浓度。主要观察指标为术后24h内PONV发生状况。**结果:**最终纳入研究患者121例,其中发生PONV患者56例(46.28%),PONV组患者SAS评分(52.36±3.34)及唾液皮质醇浓度(28.52±5.22)nmol/L均高于Non-PONV组[47.38±3.12和(22.65±5.85)nmol/L]($P<0.05$);唾液皮质醇浓度与患者术前SAS呈正相关($r=0.684$, $P=0.000$)。唾液皮质醇浓度增高($OR=3.352$,95% $CI:1.131\sim 12.173$)、术前轻/中度和重度焦虑($OR=1.179$,95% $CI:1.058\sim 1.408$; $OR=2.328$,95% $CI:1.019\sim 5.087$)是PONV发生风险的危险因素。**结论:**唾液皮质醇浓度与焦虑程度具有一定相关性,唾液皮质醇浓度增高及术前焦虑程度加重增加妇科腔镜手术后PONV发生风险。

【关键词】术后恶心呕吐;焦虑;唾液皮质醇

【中图分类号】R 395.1;R 713.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.017

Effects of preoperative anxiety on postoperative nausea and vomiting in women following endoscopic gynecological surgery

CAO Ya, YU Jun, GUO Wenjun, DAI Zeping

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

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between psychological state before operation and incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV) in women following laparoscopic gynecological surgery. **Methods:** One hundred and fifty patients (aged from 18 to 65 years, ASA I - II) undergoing laparoscopic gynecological surgery were included, and received evaluation of their psychological state using Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and Self-Rating depression Scale (SDS). Patients' saliva was collected, and measured of the cortisol concentration at 7:00 am on the day of surgery. The incidence of PONV within postoperative 24 hours was observed. **Results:** PONV occurred in 56 (46.28%) out of the 121 women finally included in current study. Patients with PONV had higher scoring on SAS and salivary cortisol concentration than those without PONV [(52.36±3.34 vs. 47.38±3.12; (28.52±5.22) nmol/L vs. (22.65±5.85) nmol/L, both $P<0.05$). Salivary cortisol concentration was positively related to scores on SAS ($r=0.684$, $P=0.000$). The increased concentration of salivary cortisol ($OR=3.352$, 95% $CI:1.131-12.173$), mild/moderate and severe preoperative anxiety ($OR=1.179$, 95% $CI:1.058-1.408$; $OR=2.328$, 95% $CI:1.019-5.087$) were high risk factors for PONV. **Conclusion:** The salivary cortisol concentration is correlated with the degree of anxiety. The increased concentration of salivary cortisol and level of preoperative anxiety are risks for incidence of PONV in women following endoscopic gynecological surgery.

【Key words】 postoperative nausea and vomiting; anxiety; cortisol

恶心呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV) 是手术后患者常见的不良反应。研究显示 PONV 发生率可达 25%~30%, 在高危患者中, 其比例甚至可达到 70%~80%^[1-2]。严重的 PONV 降低了患者对治疗的满意度, 延迟了患者的康复, 增加了

患者住院时间及经济负担^[3-4]。近年来人们围绕如何防治 PONV 进行了大量研究, 其中术前焦虑被认为是影响 PONV 发生的关键因素之一, 但尚缺乏足够的证据支持^[5]。女性患者为术前焦虑和 PONV 的高发人群^[6]。本研究选择妇科腹腔镜手术患者

基金项目: 弋矶山医院三新项目 (Z1618)

收稿日期: 2020-02-19

作者简介: 曹亚 (1979-), 女, 副主任医师, (电话) 13966018731, (电子信箱) cyyjslove@126.com;

戴泽平, 男, 主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) zpdai@wnmc.edu.cn, 通信作者。

作为研究对象,采用心理自评和生化检验相结合的方式评估患者术前心理焦虑状态,观察 PONV 的发生情况,进而探究患者术前心理焦虑程度与 PONV 发生的相关性,以期进一步指导临床工作,加速患者康复。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 6~12 月在弋矶山医院妇科择期行全身麻醉下腹腔镜手术患者,年龄 18~65 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I~II 级。排除以下患者:①近期服用 5-羟色胺受体阻滞剂、抗组胺药、地塞米松及苯甲酰胺类等药物;②既往有库欣综合征病史,接受内分泌药物治疗患者;③术前 24 h 内有过恶心呕吐者;④曾遭受重大变故或自然灾害,心理长期处于慢性应激或抑郁状态;⑤智力水平存在障碍,无法配合完成心理状态自测量表;⑥更改手术方式;⑦吸烟;⑧晕动症。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 患者入室后,常规开放静脉通道,心电监护监测心率、血压、脉搏血氧饱和度及呼气末 CO₂分压(PetCO₂)。予以咪达唑仑 0.02~0.04 mg/kg、舒芬太尼 0.1~2 μg/kg、依托咪酯 0.15~0.3 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.1~0.2 mg/kg 行麻醉诱导气管插管,连接麻醉机进行机械通气。麻醉维持予以丙泊酚 4~8 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 0.1~0.2 μg/(kg·min)持续泵入,顺式阿曲库铵每间隔 40 min 静脉推注 2 mg 以维持合适肌松深度。术毕前常规预防性给予患者止吐药物(5-HT₃受体拮抗剂)及舒芬太尼 1.5~2 μg/kg 和酒石酸布托啡诺 4 mg 行术后镇痛。术后观察患者 24 h 内有无发生 PONV,并将患者分为有症状组和无症状组。

1.3 观察指标 术前一天,由同一麻醉医师进行访视协助患者完成焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[7],并记录患者年龄、身高、体质量、ASA 分级等一般资料。术前晚,患者不接受任何镇静类药物,术日上午 7~8 时收集患者唾液并冷冻保存,采用 ELISA 检测患者唾液皮质醇含量。

恶心程度采用视觉模拟评分法(NVAS)判定:以 10 cm 直尺为标尺,一端表示无恶心,另一端表示极其严重的恶心,分值范围为 0~10 分。患者根据主观感受在标尺上标记恶心程度。0~1 分,无恶心;>1 分,轻度恶心;>4 分,中度恶心;>7 分,重度恶心^[8]。本研究中患者出现呕吐或恶心(NVAS 评分>1)即认为发生 PONV。

1.4 统计处理 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性分析采用直线相关分析;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。

2 结果

本研究共选择患者 150 例,排除拒绝参与试验患者 8 例,术后入重症监护病房患者 2 例及不符合纳入标准患者 19 例,最终纳入研究患者 121 例。术后发生 PONV 患者共 56 例(占 46.28%)。

2.1 PONV 发生风险的单因素分析 结果显示,两组患者在年龄、BMI、手术时间及 SDS 评分上差异无统计学意义($P>0.05$),而 PONV 组患者在 SAS 评分及唾液皮质醇浓度上均高于 Non-PONV 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 PONV 发生风险的单因素分析

指标	PONV 组 (<i>n</i> =56)	Non-PONV 组 (<i>n</i> =65)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁	39.76±8.64	42.06±8.60	1.463	0.146
BMI/(kg/m ²)	22.65±2.44	21.87±2.99	1.580	0.117
手术时间/min	121.76±28.40	119.76±32.70	0.360	0.719
SAS 评分	52.36±3.34	47.38±3.12	8.473	0.000
SDS 评分	37.65±3.19	38.72±4.07	1.619	0.108
唾液皮质醇 浓度/(nmol/L)	28.52±5.22	22.65±5.85	5.832	0.000

2.2 唾液皮质醇浓度与 SAS 评分和 SDS 评分相关性分析 结果显示,唾液皮质醇浓度与 SAS 评分呈正相关($r=0.684, P=0.000$),而与 SDS 评分相关性差异无统计学意义($r=0.141, P=0.269$)。

2.3 PONV 发生风险的多因素 Logistic 回归分析 结果显示,唾液皮质醇浓度增高($OR=3.352, 95\% CI:1.131\sim 12.173$)、轻/中度和重度焦虑($OR=1.179, 95\% CI:1.058\sim 1.408; OR=2.328, 95\% CI:1.019\sim 5.087$)是 PONV 发生风险的危险因素。见表 2。

3 讨论

对于需要接受外科手术治疗的患者,由于对手术过程的恐惧和担心,对治疗结果的担忧以及手术治疗前疾病本身的不适或疼痛所带给患者心理上的负担,其术前心理上多处于一种焦虑状态^[9]。研究表明,术前焦虑发生率为 20%~40%^[10]。这种术前焦虑状态增加心肌氧耗,减少心肌血流灌注,引起交感神经兴奋,自主神经调节系统紊乱,促进血小板活化和凝集,增强机体应激反应,对患者预后产生巨大影响^[11]。

表2 PONV 发生风险多因素 Logistic 回归分析

指标	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
唾液皮质醇异常	0.668	0.144	16.386	0.000	3.352	1.131 ~ 12.173
SAS						
正常					1.000	
轻/中度	0.176	0.067	9.223	0.011	1.179	1.058 ~ 1.408
重度	0.807	0.398	4.381	0.038	2.328	1.019 ~ 5.087
Constant	-6.325	1.627	12.469	0.000		

SAS 评分:正常 (<50 分)=0,轻/中度焦虑(50~70 分)=1,重度焦虑(>70 分)=2;唾液皮质醇浓度:正常 (<15 nmol/L)=0,异常(≥15 nmol/L)=1。

研究表明,女性、不吸烟、腹腔镜手术、阿片类药物使用、既往有 PONV 发生病史以及晕动症患者为 PONV 发生的主要高危因素^[12]。但关于术前紧张焦虑状态是否增加 PONV 发生风险仍存在争议。在本次研究中,我们统一了患者的性别及手术方式,选择统一的麻醉方案,并使用相同的预防 PONV 发生和术后疼痛的药物,以避免阿片类药物使用不同和手术方式差别大对实验结果的影响。结果表明,PONV 组术前 SAS 评分及唾液皮质醇浓度高于 Non-PONV 组,而两组间 SDS 评分差异无统计学意义,且 PONV 的发生与患者的年龄、身高、体质量、术前 SDS 评分等均无明显相关性,而与患者术前 SAS 评分相关性良好。由此可见,术前 SAS 评分能够更好地反映术前患者的短期急性应激状态,其与术前采集的唾液皮质醇浓度高度相关也支持这一观点。而 SDS 评分与 PONV 的发生无相关性,且我们得到的数据中患者无 1 例达到抑郁标准。这提示,由于 SDS 自评量表是提示患者内心抑郁状态的测评量表,可能不能很好地反映患者急性应激状态下的心理情况。

唾液中皮质醇含量与血液中皮质醇浓度密切相关,且唾液中皮质醇具有较好的稳定性,可以耐受冰冻和解冻处理^[13]。本实验中测定的患者术前 SAS 评分和唾液皮质醇含量均与患者 PONV 的发生密切相关。另外,单独对 SAS 评分和唾液皮质醇含量进行相关性分析也发现两者具有高度相关性。提示患者在急性应激状态下,唾液中皮质醇浓度会明显升高,且和患者的心理焦虑状态成正比例关系。

本研究不足之处:①唾液皮质醇应采取不同时间点,一日多采多测的方法进行;②SAS 和 SDS 量表应该加大样本量,对不同教育程度患者进行分亚组研究。

综上所述,术前患者唾液皮质醇浓度能够反映患者的心理焦虑与应激水平,唾液皮质醇浓度与焦虑程度具有相关性,术前焦虑增加妇科腔镜手术后 PONV 发生风险。

【参考文献】

- [1] TATEOSIAN VS, CHAMPAGNE K, GAN TJ. What is new in the battle against postoperative nausea and vomiting [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol,2018,32(2):137-148.
- [2] KOVAC AL. Updates in the management of postoperative nausea and vomiting [J]. Adv Anesth,2018,36(1):81-97.
- [3] FILLINGIM RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal [J]. Pain,2016,158(S1):11-18.
- [4] KNIGHT RG, WAAL-MANNING HJ, SPEARS GF. Some norms and reliability data for the state-trait anxiety inventory and the zung self-rating depression scale [J]. British Journal of Clinical Psychology,1983,22(4):245-249.
- [5] STAMENKOVIC DM, RANCIC NK, LATAS MB, et al. Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history [J]. Minerva Anestesiologica,2018,84(11):1307-1317.
- [6] RUSCH D, BECKE K, EBERHART LHJ, et al. Postoperative nausea and vomiting (PONV)-recommendations for risk assessment, prophylaxis and therapy-results of an expert panel meeting [J]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther,2011,46(3):158-170.
- [7] PRICE B. Managing patients' anxiety about planned medical interventions [J]. Nursing Standard Official Newspaper of the Royal College of Nursing,2017,31(47):53-63.
- [8] SINIKALLIO S, AALTO T, AIRAKSINEN O, et al. Depression is associated with poorer outcome of lumbar spinal stenosis surgery [J]. European Spine Journal,2007,16(7):905-912.
- [9] ALATTAS SA, SMITH T, BHATTI M, et al. Greater pre-operative anxiety, pain and poorer function predict a worse outcome of a total knee arthroplasty [J]. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy,2017,25(11):3403-3410.
- [10] ZUNG WW. A self-rating depression scale [J]. Archives of General Psychiatry,1965,12(1):63-70.
- [11] HELLER GZ, MANUGUERRA M, CHOW R. How to analyze the visual analogue scale: myths, truths and clinical relevance [J]. Scandinavian Journal of Pain,2016,13(2):67-75.
- [12] CAO X, WHITE P F, MA H. An update on the management of postoperative nausea and vomiting [J]. Journal of Anesthesia,2017,31(4):617-626.
- [13] BASTIN P, MAITER D, GRUSON D. Salivary cortisol testing: pre-analytic and analytic aspects [J]. Annales de Biologie Clinique, 2018,76(4):393-405.

右美托咪定对老年患者食管癌手术全麻苏醒期躁动及寒战的影响

朱牡丹,赵仕浩,郜宗斌,查慧杰,王 萍,陈金保

(铜陵市人民医院 麻醉科,安徽 铜陵 244000)

【摘要】目的:探讨右美托咪定预防老年患者食管癌手术全麻苏醒期躁动及寒战的作用。**方法:**80例ASA I~III级择期行全麻食管癌手术的老年患者,随机分为右美托咪定组(D组)和对照组(C组),D组患者麻醉诱导插管前静脉泵注右美托咪定0.4 μg/kg(泵注时间为15 min),然后以0.1 μg/(kg·h)的速度持续静脉输注至手术结束前40 min,C组患者以相同的方式予以生理盐水。按照设定的时间记录患者麻醉期间血流动力学指标,观察两组患者苏醒时间、拔管时间、麻醉后监测治疗室(PACU)停留时间以及患者苏醒期的躁动行为、寒战情况和拔管时Ramesay镇静评分。**结果:**与C组比较,D组苏醒期躁动与寒战发生率减少($P<0.01$),D组拔管时间略长于C组($P<0.01$),但D组患者PACU停留时间短于C组患者($P<0.05$),Ramesay镇静评分也稍高于C组($P<0.01$)。与C组比较,D组术中麻醉镇痛药物瑞芬太尼的使用量减少($P<0.05$)。D组患者HR和MAP在插管即刻(T3)均低于C组患者($P<0.01$)。**结论:**右美托咪定可以有效预防老年患者全麻食管癌手术苏醒期躁动及寒战,并缩短患者PACU停留时间,改善患者麻醉苏醒质量。

【关键词】苏醒期躁动;寒战;老年患者;食管癌手术;右美托咪定

【中图分类号】R 614;R 735.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.018

Effects of dexmedetomidine on emergency agitation and shivering in elderly patients following esophagectomy with general anesthesia

ZHU Mudan, ZHAO Shihao, GAO Zongbin, ZHA Huijie, WANG Ping, CHEN Jinbao

Department of Anesthesia, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China

【Abstract】Objective: To observe the efficacy of the dexmedetomidine on the preventing emergency agitation and shivering in patients following esophagectomy with general anesthesia. **Methods:** 80 ASA I - III patients undergoing selective esophagectomy were included and equally randomized to group D (dexmedetomidine) and group C (controls). Patients in group D underwent 0.4 μg/kg dexmedetomidine by intravenous infusion 15 min before intubation followed by 0.1 μg/(kg·h) until 40 min before the end of the surgery, while those in group C were managed with simple saline using the same profile in group D. Hemodynamics during anesthesia was observed according to prescheduled time points. The incidence of the emergency agitation and shivering after surgery, the awakening time, extubation time, stay at postanesthesia care unit (PACU) and the Ramesay sedation scores were recorded. **Results:** Patients in group D had significantly lower incidence of the emergency agitation and shivering, slightly delayed extubation, reduced PACU stay, higher Ramesay sedation scoring, decreased intraoperative dose of remifentanyl, and lower HR and MAP immediately after intubation (T3) compared to those in group C (either $P<0.01$ or 0.05). **Conclusion:** Dexmedetomidine could effectively prevent emergency agitation and shivering and decrease the PACU stay time, as well as improve the quality of recovery from anesthesia in elderly patients undergoing esophagectomy with general anesthesia.

【Key words】 emergence agitation; shivering; elderly patients; esophagectomy; dexmedetomidine

全身麻醉后苏醒期躁动(emergence agitation, EA)是一种在麻醉苏醒后表现为兴奋、躯体躁动伴有或不伴有意识障碍的临床综合征^[1]。躁动严重的患者,容易发生呼吸及循环系统的不稳定,严重者甚至影响手术效果^[2]。尤其是行食管癌手术的患

者,因手术创伤大,持续时间长,术后疼痛剧烈,更易发生苏醒期躁动,并且常伴有术后寒战。临床上常采用镇静和(或)镇痛药物来抑制术后躁动或寒战。常用药物包括阿片类药物、咪达唑仑、异丙酚虽可在一定程度上抑制,但容易发生呼吸抑制和苏醒延迟,

基金项目:铜陵市卫生和计划生育委员会医学科研项目(卫科研[2016]1号)

收稿日期:2020-03-10

作者简介:朱牡丹(1982-),女,主治医师,(电话)13955915176,(电子信箱)120841143@qq.com;

陈金保,男,主任医师,(电子信箱)tlcjb1116@sina.com,通信作者。

限制了其在麻醉恢复期的广泛使用。近年来国内外研究显示右美托咪定可较好地预防麻醉恢复期躁动并具有抗寒战作用^[3],此外还具有可唤醒镇静、协同镇痛、抑制应激反应等作用^[4],因此理论上右美托咪定在食管癌手术患者中具有较高的优越性。本研究拟探讨术中右美托咪定对胸外科老年食管癌手术患者麻醉苏醒期躁动及寒战的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经过铜陵市人民医院伦理委员会批准并获得患者及家属的知情同意后,选择于2017年9月~2019年10月择期行胸外科食管癌包括开胸贲门癌手术的患者80例,ASA分级I~III级,年龄60~80岁,体质量指数(body mass index, BMI)18~30 kg/m²。排除标准:有精神系统及中枢神经疾病史;长期神经精神药物使用史;严重的听觉/视觉障碍;合并严重的心、肺疾病病史;严重的肝肾功能异常者;预计术中出血量≥800 mL的患者。用计算机生成随机序列,按患者入组先后顺序,顺次抽取序列的随机数字,以决定患者分为右美托咪定组(D组)和对照组(C组)。D组在麻醉诱导前给予负荷剂量右美托咪定0.4 μg/kg(泵注时间15 min),然后以0.1 μg/(kg·h)的速度持续静脉输注至手术结束前40 min;C组以0.9%生理盐水代替右美托咪定,用法、用量与D组相同。

1.2 麻醉方法 手术前要求所有患者禁水、禁食8 h,患者入手术室后开放上肢静脉补液,以醋酸钠林格液7 mL/kg进行扩容治疗,监测心率(HR)和血氧饱和度(SpO₂),选择非开胸侧手臂行桡动脉穿刺置管监测平均动脉压(MAP),麻醉前15 min按照分组分别给予盐酸右美托咪定注射液(江苏恩华药业股份有限公司生产,国药准字H20133331)或者生理盐水,药物输注方法如前文所述。麻醉诱导:静脉序贯给予咪达唑仑0.02~0.05 mg/kg,依托咪酯0.2~0.3 mg/kg,舒芬太尼0.3~0.5 μg/kg,罗库溴铵0.6~0.8 mg/kg,待脑电双频指数(bispectral index, BIS)低于60后,在可视喉镜下插入双腔气管导管,并使用纤支镜检查调整至定位合适,使用氧浓度为80%的空氧混合气体通气,设定潮气量为6~8 mL/kg,通过调节呼吸频率维持呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂) 在35~45 mmHg。麻醉维持:采用全凭静脉麻醉方法,静脉泵注瑞芬太尼8~30 μg/(kg·h),1%丙泊酚20~40 mL/h,通过维持BIS值在45~60来调整麻醉药用量,术中输液以晶体液和胶体液混合输注,术毕停用所有麻醉药物。拔管指征:待患者自主呼

吸恢复并且潮气量≥7 mL/kg,出现吞咽反射并能完成指令性的动作,自主呼吸可维持SpO₂不低于90%。

1.3 观察指标 记录手术时间、气管拔管时间(停药至拔除气管导管的时间)、麻醉后监测治疗室(PACU)停留时间。记录血流动力学指标:患者入室稳定后(T₀),15 min药物负荷剂量后(T₁)、麻醉诱导后(T₂)、插管即刻(T₃)、拔管即刻(T₄)、进入PACU时(T₅)、转出PACU(T₆)等时间点患者HR、MAP。记录各组拔管后1 min的Riker镇静/躁动评分(sedation-agitation scale, SAS),评分标准:对伤害性刺激不能响应,不能完成指令为1分;对伤害性刺激有反应,有自主运动但不能完成为2分;嗜睡,语言可唤醒,能配合简单指令为3分;安静、可唤醒、能配合完成指令为4分;身体躁动,劝导后能配合为5分;身体躁动,需要束缚并反复提示劝导为6分;身体躁动并无意识拔除各种导管,在床上辗转为7分;评分>5分为躁动。术后入PACU观察,进行Ramesay镇静评分,评分标准:烦躁、不安静为1分;安静能合作为2分;嗜睡、但能听从指令为3分;嗜睡、可唤醒为4分;嗜睡、呼之反应迟钝为5分;深睡、呼之不应为6分。记录寒战发生情况,寒战分级:0级为无寒战;1级为竖毛或(和)外周血管收缩或(和)外周青紫,但无肌颤;2级为仅一组肌群肌颤;3级为超过一组肌群肌颤但未波及全身;4级为全身的肌颤;寒战分级≥2级,定义为寒战发生。寒战持续超过1 min或出现2次及以上时给暖风机保温。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0软件行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组均数间比较采用重复测量的方差分析,多组间两两比较采用Bonferroni法;分类资料以频数表示,组间采用 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 两组患者一般情况比较 结果显示两组患者年龄、性别、ASA分级、BMI、合并疾病等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明两组患者具有可比性。见表1。

2.2 两组患者的手术麻醉及苏醒相关指标比较 结果显示,所有患者术中的手术时间及单肺通气时间属于正常范围。两组患者的手术时间及术中单肺通气时间组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后拔管时间右美托咪定组长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);PACU停留时间右美托咪定组短

于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术中麻醉镇痛药物瑞芬太尼的使用量右美托咪定组少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术中麻醉药物舒

芬太尼与丙泊酚在两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 两组患者的一般情况比较

组别	年龄/岁	性别(男/女)	ASA 分级(I / II / III)	BMI/(kg/m ²)	高血压	糖尿病	吸烟史
D组(n=40)	68.3±4.6	32/8	12/24/4	20.5±1.6	17	11	12
C组(n=40)	69.3±4.8	35/5	14/21/5	20.3±1.3	18	12	9
$t/\chi^2/Z$	0.930	0.827	0.239	0.692	0.051	0.061	0.581
<i>P</i>	0.355	0.363	0.811	0.491	0.822	0.805	0.446

表2 两组患者的手术麻醉及苏醒相关指标比较

组别	手术时间/min	单肺通气时间/min	丙泊酚/mg	瑞芬太尼/mg	舒芬太尼/ μ g	拔管时间/min	PACU 停留时间/min
D组(n=40)	224.8±74.0	147.8±22.5	1038.0±285.4	2.5±0.7	24.3±3.8	8.5±6.4	77.5±25.3
C组(n=40)	223.3±66.5	147.8±24.7	1077.0±322.0	2.8±0.7	23.6±3.2	5.5±2.5	89.2±22.8
<i>t</i>	0.099	0.010	0.573	2.227	0.941	2.733	2.162
<i>P</i>	0.922	0.993	0.568	0.029	0.349	0.008	0.034

2.3 两组患者术后躁动和寒战发生的情况 结果显示,右美托咪定组的躁动评分及躁动发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);右美托咪定组 Wrench 寒战评级及寒战发生率低于对照组,差

异有统计学意义($P<0.05$);右美托咪定组 Ramesay 镇静评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者术后躁动和寒战发生情况[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	Riker 评分	术后躁动发生率	寒战评级(0/1/2/3/4)	寒战发生率	Ramesay 评分
D组(n=40)	3.7±0.9	7(17.5)	21 / 14 / 2 / 2 / 1	5(12.5)	2.2±0.5
C组(n=40)	4.5±1.0	20(50.0)	7 / 17 / 8 / 5 / 3	16(40.0)	1.5±0.7
$\sqrt{\chi^2/Z}$	4.114	9.448	3.517	7.813	5.506
<i>P</i>	0.000	0.002	0.000	0.005	0.000

2.4 两组患者血流动力学数据的比较 与基础值 T₀ 时点比较,右美托咪定组 HR 在 T₁、T₂ 和 T₅ 时点减慢,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 HR 在 T₂ 时点减慢、T₃ 时点又增快,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,右美托咪定组 HR 在 T₁、T₂、T₃ 和 T₅ 时点降低减慢,差异有统计学意义($P<$

0.01)。与基础值 T₀ 时点比较,右美托咪定组 MAP 在 T₂ 和 T₆ 时点降低,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 MAP 在 T₂、T₅ 和 T₆ 时点降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,右美托咪定组 MAP 在 T₃ 时点降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者各时间点 HR 和 MAP 的比较

监测指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
HR/(次/分)	D组	74.0±12.2	64.0±8.3 ^{ab}	61.9±8.7 ^{ab}	69.7±14.7 ^b	69.2±14.2	63.9±13.3 ^{ab}	68.3±13.5
	C组	77.4±11.6	74.1±8.2	68.0±7.9 ^a	92.1±17.4 ^a	72.5±11.7	75.7±8.0	74.8±8.9
	<i>F</i>			$F_{时间}=21.110, F_{组间}=57.558, F_{交互}=5.724$				
	<i>P</i>			$P_{时间}=0.000, P_{组间}=0.000, P_{交互}=0.000$				
MAP/mm Hg	D组	103.3±10.7	107.5±11.5	93.1±12.6 ^a	95.7±16.9 ^b	95.6±15.4	96.0±15.4	94.7±11.7 ^a
	C组	108.5±12.5	103.5±13.4	91.7±14.7 ^a	109.8±16.3	101.8±14.4	97.9±17.4 ^a	96.7±15.0 ^a
	<i>F</i>			$F_{时间}=10.985, F_{组间}=5.359, F_{交互}=4.066$				
	<i>P</i>			$P_{时间}=0.000, P_{组间}=0.026, P_{交互}=0.004$				

注:a $P<0.05$ vs T₀, b $P<0.01$ vs C组。

3 讨论

食管癌手术创伤大,持续时间长,应激反应强烈,同时为满足良好的手术视野通常要求在麻醉期间行双腔气管导管控制通气,对于这些手术和麻醉

的刺激,无论是采用全凭静脉麻醉还是静脉吸入复合麻醉,在麻醉苏醒期仍有较多患者出现躁动、不同程度的意识障碍及寒战的发生并伴有血流动力学不稳定的情况出现^[5]。术后躁动是麻醉恢复过程中常见的并发症,尤其老年患者是术后躁动的高发人

群,如不能有效控制,严重者可导致伤口裂开,增加心脑血管意外等发生率^[6]。本研究结果显示,与对照组比较右美托咪定组患者术后躁动发生率降低,表明在全凭静脉麻醉下术中静脉输注右美托咪定可降低老年患者食管癌术后躁动的发生率,其机制可能为:右美托咪定可协同增强术中麻醉药物的镇痛作用并减少阿片药物的使用。本研究显示在右美托咪定组术中瑞芬太尼使用量小于对照组,抑制手术应激反应,减小术中血流动力学剧烈波动,抑制手术创伤导致的炎症反应^[7];此外右美托咪定的镇静作用使老年患者在麻醉苏醒期间更容易耐受胸导管和导尿管带来的疼痛不适感。

在全身麻醉期间输注右美托咪定可有效减轻双腔管气管插管和气管导管拔除所引起的应激反应。本研究结果显示,右美托咪定组患者在麻醉诱导与插管期间心率、血压未出现明显波动,其机制可能为右美托咪定可激活交感突触前 α_2 受体,通过负反馈机制调节肾上腺素的释放而发挥交感抑制作用^[8-9],减轻插管期间交感神经的兴奋性,使心率、血压更为稳定,对维持老年患者的血流动力学稳定更具意义。

本研究结果显示术后在 PACU 期间,右美托咪定组患者的术后寒战发生率降低,我们前期的研究同样显示右美托咪定可以改善椎管内麻醉术中寒战的发生率^[10]。右美托咪定可以降低寒战发生的阈值,可能是其降低寒战发生的主要机制之一^[11]。在 PACU 苏醒期间右美托咪定组患者 Ramesay 评分高于对照组,但右美托咪定组并未出现深度镇静和呼吸抑制的患者,这可能与右美托咪定可提供较为满意的镇静效果有关。本研究显示右美托咪定组患者在 PACU 的停留时间短于对照组,这可能与右美托咪定的使用减少了麻醉苏醒期躁动和寒战相关并发症有关,因为对照组患者在 PACU 观察期间需要更多的时间处理术后躁动和寒战。同时我们研究中还发现使用右美托咪定的患者术后拔管时间略有延长,我们推断是右美托咪定提供了较好的镇静效果使患者对气管导管能更好地耐受,与我们的研究相同的是,也有报道使用右美托咪定 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后,全麻术后拔管时间和 PACU 停留时间有延长^[12]。本次研究的对象是行胸外科手术的老年患者,平均手术时间为 3.7 h,术中累计右美托咪定的使用量为 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。有研究报道老年患者对右美托咪定的敏感性较高,使用时应酌情减量^[13]。本研究为小样本的单中心研究,对于该类患者还有待大样本的多中心研究,进一步探索和证实右美托咪定术中应用

的最佳剂量。

综上所述,在老年患者食道癌根治术中右美托咪定以 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量和 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续静脉输注,能减少患者苏醒期躁动和寒战的发生,缩短患者 PACU 停留时间,并可改善患者的术后镇静效果,减轻留置胸导管和导尿管带来的不适感,使老年患者在麻醉苏醒期间更平稳。

【参考文献】

- [1] 孟谦. 全身麻醉苏醒期躁动的研究进展 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2016, 38(4): 307-311.
- [2] 张俊峰, 仓静. 食管癌根治术中不同保温策略的效果及其对术后寒战的影响 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(6): 712-715.
- [3] ZHANG J, YU Y, MIAO S, *et al.* Effects of peri-operative intravenous administration of dexmedetomidine on emergence agitation after general anesthesia in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13(15): 2853-2864.
- [4] SOTTAS CE, ANDERSON BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(4): 441-451.
- [5] LOW DE, ALDERSON D, CECCONELLO I, *et al.* International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: esophagectomy complications consensus group (ECCG) [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(2): 286-294.
- [6] NEUFELD KJ, LEOUTSAKOS JM, SIEBER FE, *et al.* Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly [J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(2): 471-478.
- [7] WANG K, WU M, XU J, *et al.* Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 777-794.
- [8] TALKE P, ANDERSON BJ, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine-induced vasoconstriction in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(6): 1364-1372.
- [9] MINOURA Y, ONIMARU H, IIGAYA K, *et al.* Modulation of sympathetic preganglionic neuron activity via adrenergic receptors [J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(7): 499-505.
- [10] 朱牡丹, 王萍, 陈金保. 右美托咪定预防腰硬联合麻醉期间寒战效果的观察 [J]. 安徽医药, 2016, 20(9): 1767-1769.
- [11] SILVA-JR JM, KATAYAMA HT, NOGUEIRA FAM, *et al.* Comparison of dexmedetomidine and benzodiazepine for intraoperative sedation in elderly patients: a randomized clinical trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 44(3): 319-324.
- [12] 宋娟, 李青, 方向志, 等. 不同剂量右美托咪定对妇科腹腔镜手术患者全麻苏醒期躁动和寒战的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(5): 39-41.
- [13] WU XH, CUI F, ZHANG C, *et al.* Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: a pilot randomized controlled trial [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(5): 979-991.

椎体 DXA 骨密度及终板 IVIM 相关参数与椎间盘退变的相关性

邵颖,邢滔,万强,张爱娟,陈基明,袁权

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 影像中心,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨椎体骨密度(BMD)及终板微循环变化对椎间盘退变的影响。**方法:**收集整理2018年1月~2019年12月在弋矶山医院行常规核磁共振检查(MRI)以及DXA的患者的临床与医学影像资料。记录椎体骨密度、终板ADC;用IVIM图像获得相关参数:慢速扩散系数(D)、快速扩散系数(D*)和灌注分数(f)。行Kolmogorov-Smirnov检验及方差齐性检验,采用单因素方差分析比较相关参数的差异性,多组间两两比较采用SNK法。**结果:**骨量减少组和骨质疏松组上位和下位终板D*值均低于骨量正常组,差异有统计学意义($P<0.05$);椎间盘退变V级的椎间盘ADC值低于I级、II级和IV级,III级的上位终板D*值高于I级和IV级,V级的上位终板f均高于I~IV级,椎间盘退变V级的下位终板f高于III级,差异有统计学意义($P<0.05$);其他参数各组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**骨密度不同终板的灌注水平不同。不同退变等级的椎间盘灌注水平不同。

【关键词】椎体;椎间盘;退变;体素不相干运动

【中图分类号】R 681.53;R 445.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.019

Changes of vertebral bone mineral density and intravoxel incoherent motion parameters of endplate and intervertebral disc degeneration

SHAO Ying, XING Tao, WAN Qiang, ZHANG Aijuan, CHEN Jiming, YUANG Quan

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

【Abstract】Objective: To investigate the effect of bone mineral density (BMD) change and endplate microcirculation on intervertebral disc degeneration. **Methods:** The clinical and medical imaging data were collected from patients undergone DXA and MRI in our hospital between January 2018 and December 2019. BMD and endplate apparent diffusion coefficient (ADC) were maintained. Intravoxel incoherent motion (IVIM) images were used to estimate relevant parameters, including slow-ADC (D), fast-ADC (D*) and perfusion fraction (f). Then the parameters were subjected to Kolmogorov-Smirnov test and homogeneity of variance test. ANOVA was used to compare the differences of related parameters. Pairwise comparison was conducted between multiple groups using SNK method. **Results:** The D* values of superior and inferior endplates was lower in patients in osteopenia group and osteoporosis group than in those in normal bone mass group. The difference was significant ($P<0.05$); The ADC value of grade V disc degeneration was lower than that of grade I, II and IV, yet the upper endplate D* value of grade III was higher than that of grade I and IV. The upper end plate perfusion fraction was higher for patients with grade V condition than that with grade I-IV, whereas patients with grade V degeneration had lower perfusion fraction at inferior endplate than those with grade III. The difference was also significant ($P<0.05$). The remaining parameters were insignificant among groups ($P>0.05$). **Conclusion:** There are different perfusion levels in the endplate in patients with different BMD as well as diverse grade of degenerative disc.

【Key words】 vertebral body; intervertebral disc; degeneration; intravoxel incoherent motion

统计显示,大量中老年人存在腰痛现象^[1-2]。目前对于中老年腰痛的原因仍没有明确的结论,现普遍认为与椎间盘(inter vertebral disc, IVD)的退变有一定的关系。椎间盘退变的致病因素较多,包括年龄和遗传、脊柱受力、免疫等因素^[3-4],已证实

椎间盘退变首要因素是营养物质输送不良。椎体营养通道的受损,会导致血供减少,髓核缺乏营养,最终导致椎间盘退变。因此,研究骨性终板(subchondral bone, SB)中的毛细血管灌注和软骨终板(cartilage endplate, CEP)区域的扩散,对弄清椎间盘的退变原

基金项目:弋矶山医院三新项目(Z1916)

收稿日期:2020-04-02

作者简介:邵颖(1993-),男,2017级硕士研究生,(电话)18355356755,(电子信箱)shaoying 9310@163.com;

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

因具有重要意义。近年来体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM)-DWI 应用于在循环、骨肌、呼吸等方面^[5-6]。体素不相干运动的参数有慢速扩散系数 (slow-ADC, D)、快速扩散系数 (fast-ADC, D*) 和灌注分数 (perfusion fraction, f)。本文旨在研究在椎体骨密度及终板 IVIM 相关参数与椎间盘退变的关联。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2018年1月~2019年12月弋矶山医院患者的临床及影像资料,其中男性17例,女性23例,年龄22~75岁,平均年龄(50.5±0.9)岁。

1.1.1 纳入标准 ①无肿瘤疾病;②腰椎无外伤及手术病史;③无MR检查的相关禁忌证。

1.1.2 排除标准 ①腰椎有器质性病变;②患者配合能力差,无法坚持或长时间坚持;③图像质量不佳,影响后续观察测量。

1.2 分组 基于WHO的DXA测量诊断标准骨密度分组:骨量正常组(T>-1)、骨量减少组(-1≤T≤-2.5)和疏松组(T<-2.5);基于常规T2加权图像对椎间盘进行Pfirrmann分级(表1),分为相应的5组。

表1 传统椎间盘退变的Pfirrmann分级

分级	髓核	界限	髓核信号强度	椎间盘高度
I级	均质、亮白	清	高或等	正常
II级	不均、可有水平带	清	高或等	正常
III级	不均、黑	不清	中等	轻度减低
IV级	不均、灰或黑	消失	中或低信号	中度减低
V级	不均、黑	消失	低信号	椎间盘间隙塌陷

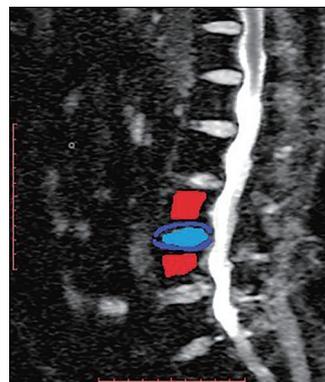
1.3 设备与方法

1.3.1 实验设备 DXA采用的是美国HOLOGIC公司的C1型双能X线骨密度仪,MRI扫描采用SIEMENS MAGNETON Avanto 1.5 T磁共振扫描系统;图像后续观察处理系统采用SIEMENS syngo MR后处理工作站以及MITK-Diffusion。

1.3.2 检查方法 DXA检查:患者仰卧于扫描床上,以扫描床的中轴线为参考线;测量部位为腰椎的L₁₋₄。扫描管电压为140/100KV,管电流为2.5mA。MRI检查:患者采用仰卧位,头先进。线圈选取脊柱线圈,矢状位参数包括①T2WI:TR 3000ms;TE 100ms;层厚4mm;层距0.4mm;FOV 30cm×30cm;②T1WI:TR 600ms,TE 11ms层厚4mm;层距0.4mm;FOV 30cm×30cm;③DWI:采用单次激发平面自旋回波序列,磁场扩散强度分别取0和1000s/mm²;TR 3000ms,TE 85ms层厚4mm,层距0.4mm;FOV 22.1mm×26mm;④IVIM-DWI:多次激发

平面自旋回波序列,磁场扩散强度梯度0、50、100、150、200、250、300、300、400、500、800、1000s/mm²,TR 2600ms,TE 83ms;层厚6mm,层距1.1mm;FOV 22.1mm×26mm。

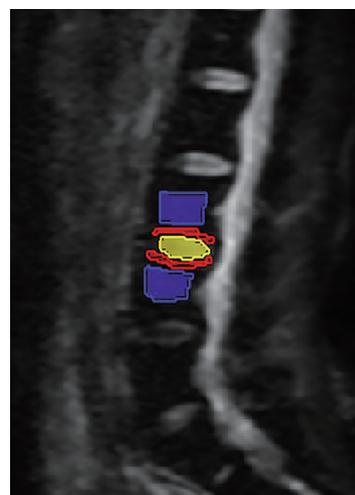
1.4 图像后处理及数据测量 在ADC图上,勾画L₁₋₄节段每个椎体、终板及椎间盘的ROI(图1)获得ADC值。



红色:L₃和L₄椎体;深蓝色:L₃下位终板和L₄上位终板;浅蓝色:L_{3/4}椎间盘。

图1 椎间、终板及椎间盘ADC勾画ROI示意图

运用MITK-Diffusion,测量范围是L₁₋₄节段,勾画椎体、终板及椎间盘的ROI(如图2所示),总共测量3次,在测量的过程中形成对应的参数。



紫色:L₃和L₄椎体;红色:L₃下位终板和L₄终板;黄色:L_{3/4}椎间盘。

图2 椎体、终板及椎间盘IVIM相关参数ROI勾画示意图

1.5 数据统计与分析 利用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用SNK法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

纳入研究的患者共40例,160个椎间盘。骨量正

常患者 8 例,骨量减少患者 15 例,骨质疏松患者 17 例。

2.1 不同椎体骨密度椎间盘 ADC、终板 ADC 及 IVIM 相关参数比较 骨量减少组和骨质疏松组上位和下位终板 D * 值均低于骨量正常组,差异有统

计学意义($P < 0.05$),而骨量减少组和骨质疏松组上位和下位终板 D * 值差异无统计学意义($P > 0.05$); 3 组间椎间盘 ADC、IVIM 的其他参数差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 不同椎体骨密度椎间盘 ADC、终板 ADC 及 IVIM 相关参数比较

	骨量正常(n=32)	骨量减少(n=60)	骨质疏松(n=68)	F	P
椎间盘 ADC	1.450±0.178	1.393±0.212	1.410±0.191	0.869	0.421
上位终板 ADC	0.419±0.090	0.430±0.091	0.413±0.091	0.552	0.577
上位终板 D	0.005±0.014	0.002±0.004	0.003±0.003	2.628	0.075
上位终板 D *	0.031±0.042 ^a	0.015±0.022 ^b	0.011±0.018 ^b	6.555	0.002
上位终板 f	0.099±0.068	0.108±0.057	0.101±0.050	0.307	0.736
下位终板 ADC	0.347±0.062	0.320±0.080	0.319±0.076	1.708	0.185
下位终板 D	0.0006±0.001	0.0006±0.001	0.0009±0.002	0.928	0.398
下位终板 D *	0.038±0.049 ^a	0.021±0.030 ^b	0.022±0.026 ^b	3.240	0.042
下位终板 f	0.087±0.050	0.082±0.048	0.092±0.059	0.548	0.579

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

2.2 不同 Pfirrmann 分级椎间盘 ADC、终板 ADC 及 IVIM 相关参数比较 椎间盘退变 V 级的椎间盘 ADC 值低于 I 级、II 级和 IV 级,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其他级别的椎间盘 ADC 值差异无统计学意义($P > 0.05$);椎间盘退变 III 级的上位终板 D * 值高于 I 级和 IV 级,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其他级别的上位终板 D * 值差异无统计学意义($P >$

0.05);椎间盘退变 V 级的上位终板 f 均高于 I ~ IV 级,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其他级别的上位终板 f 值差异无统计学意义($P > 0.05$);椎间盘退变 V 级的下位终板 f 高于 III 级,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其他级别的下位终板 f 值差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 不同 Pfirrmann 分级椎间盘 ADC、终板 ADC 及 IVIM 相关参数比较

	I 级(n=16)	II 级(n=8)	III 级(n=68)	IV 级(n=56)	V 级(n=12)	F	P
椎间盘 ADC	1.531±0.174 ^a	1.513±0.181 ^a	1.382±0.188 ^{ab}	1.430±0.208 ^a	1.267±0.089 ^b	4.506	0.002
上位终板 ADC	0.438±0.089	0.438±0.092	0.426±0.092	0.411±0.089	0.400±0.095	0.597	0.665
上位终板 D	0.006±0.004	0.005±0.004	0.002±0.003	0.004±0.011	0.002±0.003	1.402	0.236
上位终板 D *	0.008±0.003 ^{ac}	0.008±0.005 ^{bc}	0.026±0.038 ^b	0.009±0.006 ^c	0.015±0.009 ^{bc}	4.130	0.003
上位终板 f	0.105±0.044 ^a	0.098±0.044 ^a	0.082±0.047 ^a	0.113±0.058 ^a	0.175±0.051 ^b	9.341	0.000
下位终板 ADC	0.294±0.077	0.313±0.084	0.322±0.075	0.336±0.072	0.342±0.079	1.209	0.309
下位终板 D	0.0003±0.0002	0.0003±0.0001	0.0005±0.0007	0.001±0.003	0.0004±0.0003	1.883	0.116
下位终板 D *	0.017±0.016	0.029±0.034	0.029±0.035	0.023±0.034	0.021±0.040	0.604	0.660
下位终板 f	0.106±0.043 ^{ab}	0.106±0.045 ^{ab}	0.071±0.039 ^a	0.090±0.061 ^{ab}	0.131±0.070 ^b	4.741	0.001

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

本次研究表明随着椎体骨密度降低,上位和下位终板的 D * 也随之改变,差异具有统计学意义。已有研究表明在椎间盘的退变过程中,相邻的骨髓因为退变程度不同而表现为不同的信号。正常的腰椎由于脂肪和造血骨髓对信号的影响,在短和长的 TR/TE 脉冲序列上都表现中等信号^[7-8]。正常的成人在短 TR/TE 脉冲序列上,椎间盘表现出相对均匀的低信号。在长 TR/TE 序列上,正常髓核具有较高的信号和中心^[9-10]。成人椎间盘的营养物质主要由

终板-髓核途径与纤维环外周途径供给。椎体骨密度越低,终板微血管数量越少,椎间盘营养也就越少,椎间盘退变可能性越大。通椎体骨密度变化同时伴随着终板的水分子扩散的受限^[11]。

本次研究发现椎间盘退变 V 级的椎间盘 ADC 值低于 I 级、II 级和 IV 级,椎间盘退变 V 级的上位终板 f 均高于 I ~ IV 级,椎间盘退变 V 级的下位终板 f 均高于 III 级,这可能是由于退变终板的微血管数量减少,使椎间盘的血供减少,造成椎间盘代谢产物蓄积,加速髓核退变。f 值为灌注分数,代表微循环灌

注因素产生的扩散效应占总的扩散效应的比例。而 f 值有研究表明灌注分数对于样本整体的水分子扩散效能所占的比例很有限,原因是 b 值的不同,并不能很好地反映灌注情况。

本研究发现上位终板与下位终板的 ADC 和 IVIM 参数与椎间盘的退变相关不一致。Wang 等^[12]研究也发现上位终板与下位终板椎间盘的退变不是同步进行的。有研究人员研究了终板形状与腰椎间盘突出症的关系,证明同一椎间盘的上下终板前后直径的差异是椎间盘退变的独立危险因素,这可能是上位与下位终板参数不一致的原因。

本次研究的各分组内的其他参数差异无统计学意义,原因可能是患者间微循环灌注的差异并不是很显著,也有可能是因为本研究样本量较少,导致差异并不显著。

本次研究结果表明骨密度不同终板的灌注水平不同,不同退变等级的椎间盘灌注水平不同。该研究的不足之处是:①对多 b 值的选择尚未形成统一标准;②搜集的病例中可能存在选择的偏倚;③对于椎体骨髓、终板及椎间盘的 ROI 进行勾画可能存在一定的误差。

【参考文献】

- [1] LEARMAN KE, ELLIS AR, GOODE AP, *et al.* Physical therapists' clinical knowledge of multidisciplinary low back pain treatment guidelines [J]. *Physical Therapy*, 2014, 94(7): 934-946.
- [2] MAY S. Patients' attitudes and beliefs about back pain and its management after physiotherapy for low back pain [J]. *Physiotherapy Research International*, 2007, 12(3): 126-135.
- [3] 赵银霞, 李绍林, 陈佳玲, 等. 腰椎旁肌脂肪浸润与椎间盘退变

及年龄的相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(9): 1538-1541.

- [4] CANNATA F, VADALA G, AMBROSIO L, *et al.* Intervertebral disc degeneration: a focus on obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab. Res*, 2020, 36(1): 3224-3224.
- [5] KARAYAMA M, YOSHIZAWA N, SUGIYAMA M, *et al.* Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for predicting the long-term efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2020, 143(2): 47-54.
- [6] XIAO Z, LI J, LI C, *et al.* Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted mri of infiltrated marrow for predicting overall survival in newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 155-161.
- [7] XIAO Z, LI J, LI C, *et al.* Chemical shift MR imaging in the lumbar vertebra: the effect of field strength, scanner vendors and flip angles in repeatability of signal intensity index measurement [J]. *BMC Medical Imaging*, 2016, 16(1): 64-64.
- [8] FETTO JF, MARSHALL JL. Injury to the anterior cruciate ligament producing the pivot-shift sign [J]. *Journal of Bone & Joint Surgery American Volume*, 1979, 61(5): 710-714.
- [9] MAJUMDAR S. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the intervertebral disc [J]. *NMR in Biomedicine*, 2006, 19(7): 894-903.
- [10] PFIRRMANN CWA, METZDORF A, ZANETTI M, *et al.* Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 2001, 26(17): 1873-1878.
- [11] GUEHRING T, WILDE G, SUMNER M, *et al.* Notochordal intervertebral disc cells: sensitivity to nutrient deprivation [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 60(4): 1026-1034.
- [12] WANG Y, WANG H, LV F, *et al.* Asymmetry between the superior and inferior endplates is a risk factor for lumbar disc degeneration [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2018, 36(9): 2469-2475.

(上接第 364 页)

【参考文献】

- [1] 刘力克, 杨春霞, 张思霖, 等. 腹股沟斜疝病因的病例对照研究 [J]. *现代预防医学*, 1990, 32(2): 186-187.
- [2] JAANA VIRONEN. Treatment of incarcerated hernia in adults [J]. *Duodecim Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 2017, 133(9): 849-854.
- [3] 唐健雄. 老年腹股沟疝的特点和术式选择 [J]. *临床外科杂志*, 2008, 16(4): 224-226.
- [4] BALDASSARRE E, SANTACROCE C, BARONE M, *et al.* Retroperitoneal well-differentiated liposarcoma presenting as an incarcerated inguinal hernia [J]. *G Chir*, 2007, 28(8-9): 315-317.
- [5] RUIZ-JASBON F, NORRBY J, IVARSSON M L, *et al.* Inguinal hernia repair using a synthetic long-term resorbable mesh: results from a 3-year prospective safety and performance study [J]. *Hernia*, 2014, 18(5): 723-730.
- [6] 高永祥, 张晋昕. Cox 回归分析的样本量确定 [J]. *循证医学*, 2018, 18(2): 122-124.
- [7] 中华医学会外科学分会疝与腹壁外科学组, 中国医师协会外

科医师分会疝和腹壁外科医师委员会. 成人腹股沟疝诊断和治疗指南 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(7): 721-724.

- [8] 韩亚飞, 邓银田, 宋卫东, 等. 老年患者嵌顿性腹股沟疝急诊手术预后影响因素的分析 [J]. *中华普外科手术学杂志电子版*, 2017, 3(3): 262-264.
- [9] MARTINS JL, PETERLINI FL, MARTINS ECS. Neonatal acute appendicitis: a strangulated appendix in an incarcerated inguinal hernia [J]. *Pediatric Surgery International*, 2001, 17(8): 644-645.
- [10] 周林斌, 郭善禹. 无张力疝修补术治疗急性嵌顿性腹股沟疝的体会 [J]. *中华现代外科学杂志*, 2008, 5(1): 14-15.
- [11] 刘恒辰, 张新宇. 腹腔镜腹股沟疝修补术后复发疝的原因分析 [J]. *腹腔镜外科杂志*, 2019, 24(2): 157-160.
- [12] EL-DHUWAIB Y, CORLESS D, EMMETT C, *et al.* Laparoscopic versus open repair of inguinal hernia: a longitudinal cohort study [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(3): 936-945.
- [13] 王涛. 腹股沟疝腹腔镜经腹腹膜前疝修补术与开放无张力疝修补术临床对比研究 [D]. 河南: 新乡医学院, 2014.

ACR TI-RADS 与 ATA 超声模型对甲状腺良恶性结节诊断价值的比较

汪琚莉¹, 马千清¹, 强邦红¹, 何 勇¹, 张 霞²

(1. 芜湖市第二人民医院 超声医学科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 超声医学科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:比较美国放射学会(ACR)甲状腺影像报告和数据系统(TI-RADS)与美国甲状腺协会(ATA)超声模型对甲状腺良恶性结节诊断价值。**方法:**回顾性分析经手术病理证实的134例患者共160个甲状腺结节的超声图像,分别按ACR TI-RADS和ATA超声模型进行分类。**结果:**160个甲状腺结节中,结节的结构、回声、形态、边缘、局灶性强回声对于甲状腺良恶性的诊断均有统计学意义($P < 0.05$)。ACR TI-RADS及ATA超声模型鉴别甲状腺良恶性结节准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及曲线下面积(AUC)分别为76.3%、84.5%、58.0%、81.6%、63.0%、0.713;74.4%、90.9%、38.0%、76.3%、65.5%、0.645。ACR TI-RADS特异度高于ATA超声模型,差异有统计学意义($P < 0.05$);两种检测方法在灵敏度、阳性预测值、阴性预测值、准确率和AUC上差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**两种分类方法对于甲状腺良恶性结节诊断差异无统计学意义,但ACR TI-RADS特异度高于ATA超声模型。

【关键词】甲状腺结节;超声模型;甲状腺成像报告和数据系统

【中图分类号】R 736.1;R 445.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.020

Comparison of ACR TI-RADS and ATA ultrasound models in benign and malignant thyroid nodules

WANG Junli, MA Qianqing, QIANG Banghong, HE Yong, ZHANG Xia

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

【Abstract】Objective: To compare the diagnostic value of risk stratification by the American College of Radiology (ACR) thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) committee and American Thyroid Association (ATA) ultrasound model for benign and malignant thyroid nodules (TNs). **Methods:** The imaging data were reviewed in 160 TNs from 134 patients confirmed by postoperative histopathology. TNs were classified according to ACR TI-RADS and ATA ultrasound model. **Results:** Of the 160 TNs, the structure, echo, shape, edge and local strong echo of the nodules were statistically significant for the diagnosis of benign and malignant TNs (all $P < 0.05$). Accuracy, susceptibility, specificity, both positive and negative predictive value, and area under curve (AUC) of benign and malignant TNs diagnosed were 76.3%, 84.5%, 58.0%, 81.6%, 63.0 and 0.713 by ACR TI-RADS; and 74.4%, 90.9%, 38.0%, 76.3%, 65.5% and 0.645 by ATA ultrasonic model, respectively (all $P < 0.05$), yet detection by both stratifications remained insignificant pertinent to the sensitivity, positive and negative predictive value, accuracy rate and AUC ($P > 0.05$). **Conclusion:** The two classification methods have no significant difference in the diagnosis of benign and malignant TNs, whereas the specificity of ACR TI-RADS is significantly higher than that of ATA ultrasound model.

【Key words】 thyroid nodules; ultrasonic model; thyroid imaging reporting and data system

2017年美国国立综合癌症网络发布的甲状腺癌诊疗指南将其分为乳头状癌、滤泡状癌、Hürthle细胞癌、髓样癌、未分化癌5种类型,甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)约占成人甲状腺癌的60%和儿童的全部,是甲状腺癌中最常见的

病理类型^[1]。直径 ≤ 10 mm的甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid micro-carcinoma, PTMC)的增加是PTC近年来发病率上升的主要原因^[2]。PTC的预后很好,但是即使经过适当的治疗,仍有10%~20%的患者会复发,而在治疗后数年至数十年之间,

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(1704f0804048)

收稿日期:2020-02-16

作者简介:汪琚莉(1980-),女,副主任医师,(电话)18055317022,(电子信箱)1012901455@qq.com。

仍有 2%~5% 的患者会发生远处转移^[3]。PTC 病灶的大小对其预后有着重要的影响^[4]。美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)于 2015 年推出了对甲状腺结节进行分类的临床指南简称 ATA 超声模型^[3];2017 年,美国放射学会(American College of Radiology, ACR)以定量评分法建立甲状腺结节的危险分层系统,提出了最新版本的甲状腺影像报告和数据库系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)分类^[5]。两种分类方法对于直径≤10 mm 的甲状腺结节价值尚不明确,本研究回顾性分析 160 个结节(直径≤10 mm)的声像图特征及术后病理资料,比较两种分类方法对于甲状腺良恶性结节的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月~2019 年 12 月 134 例在芜湖市第二人民医院检查发现的甲状腺结节并手术的患者,共 160 个甲状腺结节,均由病理证实。男 21 例,女 113 例,年龄 24~79 岁,平均(49.55±10.20)岁,结节最大直径 3~10 mm,平均(6.56±1.86)mm。对所有结节使用两种方法进行分类。

1.2 仪器与方法 仪器选用 GE VOLUSON S8、Philip EPIQ5、Siemens AcusonS2000 等,探头频率为 7.5~13.0 MHz。测量结节的大小,并观察及记录结节的结构、回声、形态(垂直位或水平位)、边缘、局灶性强回声等。其中有多数个结节的,声像图相似者则取其最大结节进行分析;若各结节声像图特征不同,则将结节分开分析,并根据 ACR TI-RADS 及 ATA 超声模型进行分类。ACR TI-RADS 根据结节的结构、回声、形态、边缘、局灶性强回声的不同,分别赋值 0~3 分,并将结节的分值相加根据 ACR TI-RADS 评分进行分类:TR1,总分=0 分;TR2,总分=2 分;TR3,总分=3 分;TR4,总分=4~6 分;TR5,总分≥7 分。ATA 超声模型将甲状腺结节分为 5 类:①高度可疑恶性。实性低回声结节或部分囊实性结节的实性部分包含以下至少一个超声特征:边界不规则(浸润性、小分叶或毛刺)、微钙化、纵横比>1、边缘钙化中断伴软组织成分突出、甲状腺外侵犯。②中度可疑恶性。低回声实性结节,边界平滑,无微钙化、甲状腺外侵犯或纵横比>1。③低度可疑恶性。等回声或高回声实性结节,或部分囊性结节含偏心实性成分,无微钙化、边界不规则、甲状腺外侵犯或纵横比>1。④极低度可疑恶性。海绵状或部分囊实性结节无任何上述可疑的超声特征。⑤良

性。单纯性囊肿(无实性成分)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料采用例数或百分数表示,组间行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以手术后病理结果为金标准绘制 ROC 曲线,并计算灵敏度、特异度等指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者病理结果 本研究共收集 134 例患者,160 个甲状腺结节。其中甲状腺乳头状微小癌 110 个,结节性甲状腺肿 20 个,结节性甲状腺肿伴局部滤泡上皮乳头状增生 12 个,结节性甲状腺肿伴纤维化 3 个,结节性甲状腺肿伴腺瘤样结节形成 8 个,桥本甲状腺炎 2 个,纤维钙化性结节 1 个和亚急性肉芽肿性甲状腺炎 4 个。

2.2 患者甲状腺结节一般资料对比 结果显示,良性结节患者的平均年龄高于恶性结节患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者在性别、结节最大直径上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 甲状腺结节的一般资料对比

病理结果	结节数	年龄/岁	性别		最大直径/mm
			男	女	
良性($n=42$)	50	53.12±11.03	4	38	6.28±1.90
恶性($n=92$)	110	47.98±9.45	17	75	6.44±1.84
χ^2		2.769	1.750		0.505
<i>P</i>		0.006	0.186		0.164

2.3 患者甲状腺结节的超声检查特征性指标 结果显示,恶性结节在结构、回声、形态、边缘、局灶性强回声的构成比例与良性结节间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 ACR TI-RADS 分类与 ATA 超声模型诊断结果与病理结果对比 结果显示,ACR TI-RADS 分类与 ATA 超声模型诊断结果及病理检查结果均呈正相关($r_s=0.454$ 和 0.356 , $P=0.000$)。见表 3。

2.5 ACR TI-RADS 与 ATA 超声模型两种分类对于甲状腺良恶性结节判断比较 结果显示,ACR TI-RADS 判断最佳截止值为评分 7 分(TR5 类)的结节,其灵敏度 84.5%、特异度 58.0%、阳性预测值 81.6%、阴性预测值 63.0%、准确率 76.3%,曲线下面积(AUC)为 0.713;ATA 超声模型判断最佳截止值为高度可疑恶性结节,其灵敏度 90.9%、特异度 38.0%、阳性预测值 76.3%、阴性预测值 65.5%、准确率 74.4%,AUC 为 0.645。ACR TI-RADS 特异度高于 ATA 超声模型,差异有统计学意义($\chi^2 =$

4.006, $P=0.045$);两种检测方法在灵敏度、阳性预测值、阴性预测值、准确率和 AUC 上差异无统计学意义($\chi^2=2.069, P=0.150; \chi^2=1.002, P=0.317; \chi^2=$

0.047, $P=0.828; \chi^2=0.151, P=0.697; Z=0.991, P=0.294$)。见表 4 和图 1。

表 2 甲状腺结节超声特征性指标对比[n(%)]

超声特征		病理结果		χ^2	P
		良性	恶性		
结构	囊性、海绵状或囊性为主的囊实性结节	5(10.0)	0(0.0)	8.292	0.003
	实性或实性为主结节	45(90.0)	110(100.0)		
回声	高回声或等回声	6(12.0)	0(0.0)	25.859	0.001*
	低回声	41(82.0)	104(94.5)		
	极低回声	3(6.0)	6(5.5)		
形态	水平位	37(74.0)	34(30.9)	25.859	0.000
	垂直位	13(26.0)	76(69.1)		
边缘	光滑	27(54.0)	25(22.7)	25.859	0.000*
	模糊	21(42.0)	84(76.4)		
	分叶或不规则	1(2.0)	1(0.9)		
	甲状腺外侵犯	1(2.0)	0(0.0)		
局灶性强回声	无钙化或彗星尾征	31(62.0)	53(48.2)	25.859	0.025*
	粗大钙化	5(10.0)	3(2.7)		
	点状钙化	14(28.0)	51(46.4)		
	粗大及点状钙化	0(0.0)	3(2.7)		

注: * Fisher 确切概率法。

表 3 ATA 超声模型与 ACR TI-RADS 分类诊断结果与病理结果对比

分类	病理结果		恶性率/%	推荐恶性率/%
	良性 (n=50)	恶性 (n=110)		
ACR TI-RADS				
TR2(n=2)	2	0	0.0	<2
TR3(n=5)	5	0	0.0	5
TR4(n=39)	22	17	43.6	2~20
TR5(n=114)	21	93	81.6	>20
ATA				
低度可疑(n=4)	4	0	0.0	5~10
中度可疑(n=25)	15	10	40.0	10~20
高度可疑(n=131)	31	100	76.3	>70~90

表 4 ACR TI-RADS 与 ATA 超声模型分类诊断结果

分类	结节		AUC(95% CI)
	恶性 (n=110)	良性 (n=50)	
ACR TI-RADS			
恶性	93	21	0.713(0.621~0.805)
良性	17	29	
ATA			
恶性	100	31	0.645(0.546~0.743)
良性	10	19	

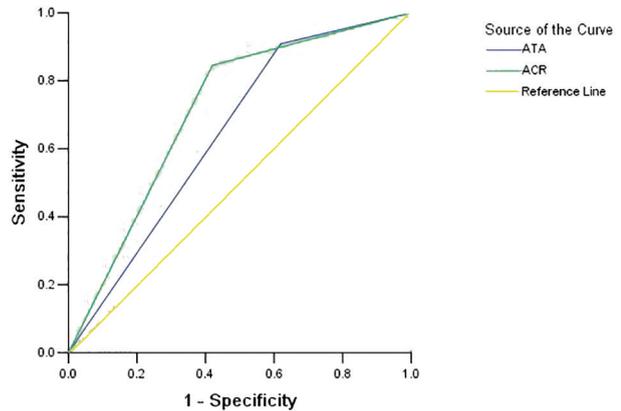


图 1 ACR TI-RADS、ATA 超声模型的 ROC 曲线比较

3 讨论

甲状腺恶性结节的复发率与结节的大小密切相关,有研究表明,直径>10 mm 的甲状腺乳头状癌复发率明显增加^[6],甲状腺乳头状癌的早期发现与诊断有着重要的意义,超声是目前甲状腺疾病首选的影像学检查方法。ATA 超声模型与 ACR TI-RADS 是目前常用的对甲状腺结节危险分层的两种方法,但对于直径≤10 mm 的甲状腺结节诊断价值尚不明确。故本研究主要比较这两种分类方法对直径≤10 mm 甲状腺结节的诊断效价。

本研究中纳入患者 134 例,160 个结节,良性结

节的平均年龄高于恶性结节的平均年龄,与 Shayganfar 等^[7] 研究结果相同,其研究发现结节的大小与恶性率呈反比,本研究中也发现良性结节的直径大于恶性结节,但差异无统计学意义($P>0.05$),可能由于本研究中结节直径均 ≤ 10 mm,在较小的结节中,结节的大小不能被作为结节良恶性的风险预测。

结节的结构、回声、形态、边缘、局灶性强回声对于甲状腺结节良恶性判断差异均有统计学意义($P<0.05$)。本研究使用 ACR TI-RADS 分类 TR2、TR3、TR4、TR5 类甲状腺结节恶性率分别为 0.0%、0.0%、43.6%、81.6%,ACR TI-RADS 相应的推荐恶性率分别为 $<2\%$ 、 5% 、 $2\% \sim 20\%$ 、 $>20\%$ 。使用 ATA 超声模型低度可疑、中度可疑、高度可疑甲状腺结节的恶性率分别为 0.0%、40.0%、76.3%,ATA 超声模型相应的推荐恶性率分别 $5\% \sim 10\%$ 、 $10\% \sim 20\%$ 、 $>70\% \sim 90\%$ 。ACR TI-RADS 分类中 TR 4 类的恶性率及 ATA 超声模型中度可疑的恶性率较推荐的明显增高,分析其原因可能因为本组是经过高度筛选过的甲状腺结节,这些结节虽小但具有高度可疑的恶性征象,所以选择外科手术治疗。

与其他研究结果相似^[8-9],ATA 超声模型最佳截止值为高度可疑恶性结节,ACR TI-RADS 最佳截止值为评分 7 分(TR5 类)的结节。有研究认为 ATA 超声模型及 ACR TI-RADS 对于甲状腺结节危险分层的效能相当^[10]。本研究中发现两种分类方法对于直径 ≤ 10 mm 甲状腺结节良恶性判断价值也相当,AUC 分别为 0.645、0.713(与付鹏等^[11] 研究结果相近),差异无统计学意义($P>0.05$)。但 ACR TI-RADS 特异度高于 ATA 超声模型($P<0.05$),两种分类方法在灵敏度、阳性预测值、阴性预测值、准确率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究中存在一些局限性,由于单纯囊性结节及囊性为主的囊实性结节恶性率极低,本研究中没有相关的手术病例,因此没有 ATA 超声模型分层为良性、极低可疑组结节以及 ACR TI-RADS 分类为 TR1、TR2 类结节。另外在 ATA 超声模型的危险分层中,有一类不确定结节,是指由于表面钙化而无法判断内部结构的结节,本研究中无此种结节,但有研究表明直径 <10 mm 的不确定结节的恶性率可高达 64.3%^[12]。

ATA 超声模型与 ACR TI-RADS 两种分类方法对于甲状腺结节良恶性判断均有一定的价值,ACR TI-RADS 对结节评分的方法能提供更客观的评价,特异度高于 ATA 超声模型。超声造影及弹性成像等新技术的发展为甲状腺结节的诊断提供了更多的

方法,减少了不必要的外科治疗。

【参考文献】

- [1] 宋创业,严丽,孟艳林,等. 甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2020,14(1):72-75.
- [2] LIM H,DEVESA SS,SOSA JA,et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States,1974-2013 [J]. *Jama*,2017,317(13):1338-1348.
- [3] HAUGEN BR,ALEXANDER EK,BIBLE KC,et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer;the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*,2016,26(1):1-133.
- [4] HWANGBO Y,KIM JM,PARK YJ,et al. Long-term recurrence of small papillary thyroid cancer and its risk factors in a Korean multicenter study [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2016,102(2):625-633.
- [5] TESSLER FN,MIDDLETON WD,GRANT EG,et al. ACR thyroid imaging,reporting and data system (TI-RADS):white paper of the ACR TI-RADS committee [J]. *Journal of the American College of Radiology*,2017,14(5):587-595.
- [6] AHN D,LEE GJ,SOHN JH,et al. Oncological impact of hypothyroidism and levothyroxine supplementation following hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Head & Neck*,2020,42(5):1004-1013.
- [7] SHAYGANFAR A,HASHEMI P,ESFAHANI M M,et al. Prediction of thyroid nodule malignancy using thyroid imaging reporting and data system (TIRADS) and nodule size [J]. *Clinical Imaging*,2020,60(2):222-227.
- [8] ZHANG WB,XU HX,ZHANG YF,et al. Comparisons of ACR TI-RADS,ATA guidelines,Kwak TI-RADS,and KTA/KSThR guidelines in malignancy risk stratification of thyroid nodules [J]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*,2020(1):1-14.
- [9] GAO L,XI X,JIANG Y,et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK-TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules [J]. *Endocrine*,2019,64(1):90-96.
- [10] HUANG BL,EBNER SA,MAKKAR JS,et al. A multidisciplinary head-to-head comparison of American College of Radiology Thyroid Imaging and Reporting Data System and American Thyroid Association Ultrasound Risk Stratification Systems [J]. *The Oncologist*,2020,25(5):398-403.
- [11] 付鹏,陈文,崔立刚,等. 2017 版美国放射学会甲状腺影像学报告与数据系统应用价值探索[J]. *北京大学学报(医学版)*,2019,51(6):1067-1070.
- [12] XIANG P,CHU X,CHEN G,et al. Nodules with nonspecific ultrasound pattern according to the 2015 American thyroid association malignancy risk stratification system;a comparison to the thyroid imaging reporting and data system (TIRADS-Na) [J]. *Medicine*,2019,98(44):e17657.

颈动脉超声检查在急性脑梗死诊断中的应用

胡海燕^{1a}, 李国杰², 刘表虎², 胡献金^{1a}, 刘维洲^{1b}

(1. 铜陵市人民医院 a. 超声科; b. 神经内科, 安徽 铜陵 244000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 超声医学科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨颈动脉超声检查在急性脑梗死筛查诊断中的应用效果。**方法:**在铜陵市人民医院 2017 年 1 月 ~ 2018 年 12 月诊断为急性脑梗死(ACI)患者中随机选取 30 例作为观察组,同期随机选取非急性脑梗死患者 30 例作为对照组。利用超声检查两组患者的颈动脉内中膜及斑块情况并进行数据分析。**结果:**ACI 组患者颈动脉内中膜增厚(86.67%)、颈动脉斑块检出率(90.00%)均高于对照组(50.00%和 26.67%)($P < 0.05$);ACI 组患者多发斑块检出率(70.37%)高于对照组(25.00%)($P = 0.039$)。ACI 组患者斑块低回声及混合性回声检出率(88.89%)高于对照组(50.00%)($P = 0.033$)。**结论:**ACI 患者中颈动脉斑块以多发斑块及不稳定性斑块多见,颈部超声检查是重要的辅助诊断方法。

【关键词】急性脑梗死;颈动脉超声;诊断;应用

【中图分类号】R 445.1;R 743.33 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.021

Application of carotid ultrasonography in the diagnosis of acute cerebral infarction

HU Haiyan, LI Guojie, LIU Biaohu, HU Xianjin, LIU Weizhou

Department of Ultrasound, Tongling People's Hospital, Tongling 244000, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect of carotid ultrasonography in the screening diagnosis of acute cerebral infarction. **Methods:** Thirty patients with acute cerebral infarction were randomly included from January 2017 to December 2018 in the observational group, and another 30 patients without acute cerebral infarction were recruited as controls. Patients in the two groups underwent ultrasonography to examine the carotid intima-media thickness and plaques, and then the data generated from the examination were analyzed and compared. **Results:** The detection rate of carotid intima-media thickness, presence of carotid plaques and multiple plaques were significantly higher in the observational than in the control group (86.67% vs. 50.00%; 90.00% vs. 26.67%; 70.37% vs. 25.00%, $P < 0.05$, $P < 0.05$, $P = 0.039$). 88.89% plaques were soft and mixed in the observational group, whereas 50.00% of those were hard in the controls. The difference was significant ($P = 0.033$). **Conclusion:** The plaques at carotid are multiple and unstable in patients with acute cerebral infarction, and carotid ultrasound can be an important auxiliary diagnosis for such condition.

【Key words】 acute cerebral infarction; carotid ultrasound; diagnosis; application

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是指脑部血液供应异常所导致的局限性脑组织缺血性坏死或软化^[1],占脑卒中疾病比率约 80%^[2],具有较高的致残率、病死率和复发率。目前临床上对脑梗死无特效药,因此早期预防尤为重要。ACI 发病因素很多,作为独立致病因素的动脉粥样硬化是 ACI 的主要原因。颈动脉是脑部供血的主要动脉^[3],在其发生病变时会影响脑部的血液供应。随着临床超声技术的不断进步和普遍使用,超声作为颈动脉病变和缺血性脑血管疾病的诊断中不可缺少的手段,其对缺血性脑血管疾病的临床治疗和早期预防都有

着十分重要的作用^[3],本研究旨在分析 ACI 患者的颈动脉超声检查特点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月 ~ 2018 年 12 月在铜陵市人民医院符合脑血管病诊断标准^[4-5]、经颅脑 MRI 或 CT 确诊的 ACI 患者 30 例受检者纳为观察组,将同期在本院实施常规检查并排除 ACI 的 30 例受检者纳为对照组。两组均排除合并存在严重心衰等患者。

基金项目:铜陵市卫生和计划生育委员会医学科研项目(卫科研[2016]5号)

收稿日期:2020-03-16

作者简介:胡海燕(1982-),女,主治医师,硕士,(电话)18756231808,(电子信箱)hhy31118@163.com。

1.2 方法 所有入选者行颈动脉超声检查,均由高年资超声医师完成。采用 Philips 公司的彩色超声检查仪 iE Elite,探头频率为 5 ~ 10 MHz。仰卧位,颈下放置软垫,充分暴露颈部,头部偏向一侧,从无名动脉开始,向颈总动脉、颈内颈外动脉扫查,横纵断面持续扫查。观察被检查者的颈动脉内中膜厚度、有无斑块、斑块大小、部位、回声等情况。

1.3 评价标准 颈动脉内中膜厚度>1.0 mm,动脉窦部内中膜厚度>1.2 mm 为内中膜增厚^[6];内中膜厚度>1.5 mm 则为斑块。对比两组受检者的检查结果。

表1 ACI组与对照组的一般资料

	平均年龄/岁	性别		高血压		高血脂		糖尿病		冠心病	
		男	女	有	无	有	无	有	无	有	无
ACI组	72.52±8.36	19	11	21	9	2	28	6	24	6	24
对照组	65.83±16.88	13	17	15	15	2	28	13	17	7	23
t/χ^2	1.945	2.411		2.500		0.000		3.774		0.098	
P	0.057	0.121		0.114		1.000		0.052		0.754	

2.2 两组颈动脉超声检查结果比较

2.2.1 两组受检者内中膜增厚检出率的对比 ACI组患者颈动脉内中膜增厚检出率(26/30, 86.67%)高于对照组(15/30, 50.00%),差异有统计学意义($\chi^2=9.320, P=0.002$)。

2.2.2 两组受检者的斑块检出率比较 ACI组患者颈动脉斑块检出率(27/30, 90.00%)高于对照组(8/30, 26.67%),差异有统计学意义($\chi^2=24.754, P=0.000$)。

2.2.3 两组多发斑块与单发斑块检出率比较 ACI组患者多发斑块检出率(70.37%)高于对照组(25.00%),差异有统计学意义($P=0.039$)。详见表2。

2.2.4 两组斑块回声比较 ACI组患者斑块低回声及混合性回声检出率(88.89%)高于对照组(50.00%),差异有统计学意义($P=0.033$)。详见表3和图1、2。

表2 两组多发和单发斑块检出率比较[n(%)]

组别	多发斑块	单发斑块	合计
ACI组	19(70.37)	8(29.63)	27
对照组	2(25.00)	6(75.00)	8
合计	21	14	35

注: Fisher 确切概率法。

表3 两组斑块回声比较[n(%)]

组别	低回声及混合性回声	高回声	合计
ACI组	24(88.89)	3(11.11)	27
对照组	4(50.00)	4(50.00)	8
合计	28	7	35

注: Fisher 确切概率法。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或率表示,两组间比较采用 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 两组一般资料比较 观察组与对照组在年龄、性别、既往高血压、糖尿病、冠心病病史、高血脂等一般资料上差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

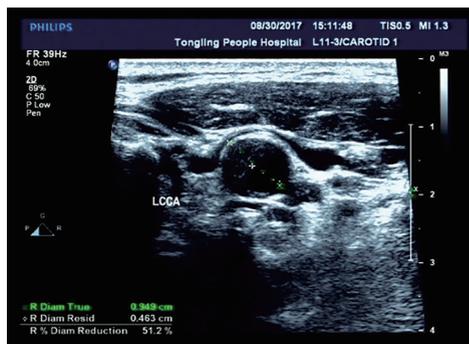


图1 ACI患者左侧颈总动脉不均质低回声斑块



图2 ACI患者左侧颈内动脉混合性回声斑块

3 讨论

脑血管疾病严重危害我国中老年人的生命健康,具有高致残率和病死率^[7]。ACI因发病急、危害大,早期检查提供有效预测信息显得尤为重要。虽然 DSA 检查是 ACI 的金标准,但其有创性,设备技术要求高,操作繁琐,在一定程度上限制了其在基层医院中推广应用,且 DSA 是通过血管腔血流信息缺

损等情况进行判断,不能直接获取斑块信息,颈部超声检查则能弥补这一缺点,其可清晰显示血管内中膜及斑块情况,同时具有操作简单、无辐射、无创、可重复性、价格低廉等优势,在颈部血管疾病检查中可作为一项简便无创的诊断筛查手段。本研究通过回顾性分析30例ACI的超声指标特点,旨在更好地为临床服务。

动脉粥样硬化是ACI的独立危险因素之一。内中膜增厚、动脉粥样硬化的血管壁在血流冲击下,内中膜容易受损,作用于暴露内膜表面的血小板启动凝血反应,发生血栓。随着病情进展,血管壁不同部位出现斑块,以颈总动脉远端、窦部、颈内动脉起始段多发,当患者颈动脉内出现较大斑块时,有很大的概率发生动脉血管狭窄甚至闭塞。同时颈部血管的高速血流冲击会使斑块破裂,破裂后的斑块又会随着血流而行至远端血管,从而发生其他血管栓塞。随着血液的流动,斑块的表面变得粗糙,粗糙的表面促使血栓形成的发生,从而导致ACI甚至死亡的发生。因而早期诊断筛查出颈部血管的内中膜增厚及斑块等异常,有助于早期对ACI的医学干预,有助于改善群体的总体预后。本研究的数据统计分析发现,ACI组的颈动脉内中膜增厚检出率、颈部斑块及多发斑块的检出率均高于对照组($P < 0.05$)。

本研究中ACI组斑块以颈动脉窦部及颈内动脉起始段多见,以低回应的软斑及混合性回声不稳定性斑块为主,与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因低回声斑块内常含有大量脂质核,易发生斑块破裂及斑块脱落成为栓子,混合性斑块内多存在脂质、胆固醇、蛋白沉积、出血及溃疡,这类斑块容易破裂出血,从而与脑血管事件的发生密切相关^[8-9]。相对于这些不稳定性斑块而言,高回声斑块内往往含丰富的纤维组织或钙化,属于稳定性斑块,与以往研究显示的低回声斑块和混合性回声斑块发生缺血性脑血管病的危险性较高、而高回声斑块出现缺血性脑血管病的危险性较低^[10-11]相符。因此对于检查发现颈部低回声及混合性回声斑块,尤其是多发的形态不规则的斑块临床应予以积极处理。

综上所述,对于超声检查出颈动脉内中膜增厚、出现斑块,尤其是多发斑块、颈动脉窦部、颈内动脉

的斑块、低回声及混合回声斑块患者,需要临床医生给予更为积极的干预治疗。由于本研究样本量较小,结果可能会存在一定的偏差,因此在后续研究中有必要增加样本量,同时需要纳入更多的其他相关因素进行综合研究。

ACI多见于老年人,近年来趋向年轻化,早发现、早诊断尤为重要,早期诊治可显著改善预后。超声检查具有方便、快捷、无创等优点,能够动态观察颈动脉血管情况,为疾病的诊断及风险评估提供了有效途径。

【参考文献】

- [1] LIU S, WU JR, ZHANG D, *et al.* Comparative efficacy of Chinese herbal injections for treating acute cerebral infarction: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):120.
- [2] JUANA M PLASENCIA MARTÍNEZ, JOSÉ M GARCIA SANTOS, MARTINE MLP, *et al.* Carotid intima-media thickness and hemodynamic parameters; reproducibility of manual measurements with Doppler ultrasound [J]. *Medical Ultrasonography*, 2015, 17(2): 167-174.
- [3] 朱宏杰. 经颅多普勒超声在缺血性脑血管疾病早期诊断中的价值分析[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(21):3262-3263.
- [4] 尹月, 王林, 王慧婕. 臭氧大自体血回输治疗急性脑梗死的临床疗效评估[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(1):93-94.
- [5] 王小燕, 蓝春勇, 钟维章, 等. 彩色多普勒超声诊断急性脑梗死患者颈动脉硬化病变价值的探讨[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(16):1406-1408.
- [6] 郝建华. 颈部血管超声在缺血性脑血管病患者中的临床应用价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(14):84-85.
- [7] 吴薇. 颈动脉彩超检测对缺血性脑血管疾病的诊断价值研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017(7):117.
- [8] TEN KATE GL, VAN DEN OORD SC, SIJBRANDS EJ, *et al.* Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis [J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2013, 57(2):539-546.
- [9] 中国卒中学会科学声明专家组. 症状性颅内动脉粥样硬化性大动脉狭窄管理规范——中国卒中学会科学声明[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(1):69-76.
- [10] 孟秀丽. 高血压病患者颈动脉粥样硬化的超声检测及临床意义[J]. *中国疗养医学*, 2010, 19(8):738-739.
- [11] 韦君丽, 张爱香. 颅外颈动脉硬化斑块与缺血性脑血管病的关系[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(16):50-51.

2型糖尿病患者健康素养现状与影响因素分析

费小芸^{1a},高家林^{1a},陶秀彬^{1b},刘欢^{1b},周志庆^{1b},侯善兵²,汪鑫²

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a. 内分泌科;b. 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:了解2型糖尿病患者健康素养状况并分析其影响因素,为开展医院健康教育提供科学依据。**方法:**采用便利抽样法,选取2019年4~10月在芜湖市某三甲医院内分泌科住院的2型糖尿病患者284例作为调查对象;采用一般资料调查表、慢性病患者健康素养问卷、慢性病自我效能量表及电子健康素养量表进行调查。**结果:**健康素养得分为(89.01±17.13)分,35.9%的患者具备健康素养;健康素养4个维度得分最高的是改善健康意愿(4.09±0.66)分;单因素方差分析显示,不同性别、自评健康状态、年龄段的患者健康素养得分差异具有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关分析结果显示,2型糖尿病患者健康素养得分与慢性病自我效能总分、电子健康素养总分呈正相关($P<0.01$);多元线性回归分析显示,男性、电子健康素养得分高、慢性病自我效能得分高是影响2型糖尿病患者健康素养的主要因素($P<0.05$)。**结论:**2型糖尿病患者健康素养有待提高,慢性病自我效能和电子健康素养可对健康素养产生重要影响。医护人员可通过提高2型糖尿病患者的慢性病自我效能和电子健康素养,来提高其健康素养,改善临床结局。

【关键词】2型糖尿病;健康素养;影响因素

【中图分类号】R 587.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.022

Analysis on the health literacy status and influencing factors in type 2 diabetic patients

FEI Xiaoyun, GAO Jialin, TAO Xiubin, LIU Huan, ZHOU Zhiqing, HOU Shanbing, WANG Xin

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

【Abstract】Objective: To understand the status of health literacy, and analyze the factors affecting the health literacy in patients of type 2 diabetes for scientific evidence to plan health education in this group on hospital basis. **Methods:** A total of 284 hospitalized type 2 diabetics were recruited in the Department of Endocrinology of a grade level-3 hospital in Wuhu city from April to June 2019, and subjected to survey using General Information Questionnaire, Health Literacy Questionnaire, Chronic Disease Self-efficacy Scale and Electronic Health Literacy Scale after convenience sampling. **Results:** Scoring on health literacy was 89.01±17.13, which indicated that 35.9% patients had acquired health literacy. Of the four components in health literacy, the highest score was the intention in health improvement (4.09±0.66). Univariate analysis of the variance showed significant differences in health literacy scores pertinent to genders, self-rated health status and age group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis indicated that health literacy scoring was positively correlated with chronic self-efficacy and e-health literacy scores ($P<0.01$). Multiple linear regression analysis suggested that men, higher scoring in electronic health literacy and self-efficacy in chronic diseases were the major factors affecting the health literacy this group of patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The health literacy of patients with type 2 diabetes needs improving, and self-efficacy of chronic diseases and electronic health literacy are important factors affecting the health literacy. Nevertheless, medical staff can be important role in improving the health literacy and clinical outcomes of patients with type 2 diabetes through boosting the chronic self-efficacy and e-health literacy of such patients.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; health literacy; influencing factors

糖尿病是我国三大慢性病之一,其患病人数快速增长^[1]。据国际糖尿病联盟(international diabetes foundation, IDF)2019年统计结果显示,中国的糖

尿病患者人数居全球第1位,数量达1.16亿,其中90%以上是2型糖尿病^[2]。糖尿病的高患病率给国家医疗卫生带来巨大支出,也对患者个人及其家

基金项目:国家自然科学基金项目(81471002);安徽高校人文社会科学研究重大项目(SK2019ZD18)

收稿日期:2020-02-01

作者简介:费小芸(1975-),女,主管护师,(电话)13500527581,(电子信箱)1215546921@qq.com;

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

庭造成严重的经济负担^[3]。20 世纪 70 年代出现健康素养概念,是指个体获取、处理和理解健康卫生信息并利用健康卫生信息作出适当的健康决策以维护和促进个体健康的能力^[4]。近年来,国内外学者越来越关注慢性病患者的健康素养。有研究表明,2 型糖尿病患者的健康素养对其自我管理、服药和治疗依从性、生活质量等健康结局具有直接的影响^[5-6]。自我效能是人们对自己某一行为能力的主观判断,它会影响个体对行为的选择和坚持,是促使 2 型糖尿病患者采取正确行为进行自我管理的一个重要因素^[7]。电子健康素养指个体从网络媒体上搜索、获取、理解和评价健康信息,并利用获得的健康信息解决自身健康问题的多维度综合能力^[8],对慢性病患者健康结局有积极作用^[9]。目前,已有 2 型糖尿病患者健康素养与自我效能的关系研究,但 2 型糖尿病患者健康素养与自我效能、电子健康素养三者的相关性研究尚未有报道。本研究旨在了解芜湖市某三甲医院 2 型糖尿病患者健康素养现状,并探讨 2 型糖尿病患者健康素养与电子健康素养和自我效能的关系,以便更好地有针对性地做好专科糖尿病患者教育,帮助患者提高健康素养水平。

1 对象与方法

1.1 对象 采用便利抽样法,选取 2019 年 4~10 月弋矶山医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者作为调查对象。纳入标准:①根据《中国 2 型糖尿病防治指南》^[10],经内分泌科主治医师诊断为 2 型糖尿病;②年龄≥18 周岁;③签署知情同意书,本着自愿原则参与本次研究。排除标准:①特殊类型的糖尿病患者;②有认知功能障碍或精神问题,不能完成问卷填写者。

1.2 研究工具

1.2.1 一般资料调查表 在文献回顾、咨询专家后设计,包括性别、年龄、病程、糖尿病家族史、自评健康状态等。

1.2.2 慢性病患者健康素养问卷 采用孙浩林等^[11]汉化的慢性病患者健康素养量表,共 24 个条目;分为信息获取能力、交流互动能力、改善健康意愿和经济支持意愿 4 个维度。采用 Likert 5 级计分法,从“完全不能=1 分”到“没有困难=5 分”,总分为 24~120 分;得分越高说明慢性病患者的健康素养越高。

1.2.3 慢性病自我效能量表 采用 Lorig 等^[12]编制的慢性病自我效能量表,共有 6 个条目,从“完全没有信心=1 分”到“完全有信心=10 分”,得分越高

说明自我效能越高。

1.2.4 电子健康素养量表 采用郭帅军等^[13]汉化的电子健康素养量表,该量表已应用于维持性透析患者电子健康素养的研究中^[14]。该量表共 8 个条目,采用 Likert 5 级计分法,从“非常不相符=1 分”到“非常相符=5 分”,得分越高说明电子健康素养越高。

1.3 调查方法 由经过统一培训的 3 名课题组成员担任调查员,调查前向患者解释本次调查的目的、意义及注意事项,让患者签署知情同意后填写调查问卷。除文化程度较低和年龄较大的患者采用一问一答的形式由调查员代填,其他均由患者本人独立填写。调查问卷填写时间 15~20 min,每份完成的问卷填写均需由调查员核查后回收并统一编号。本次调查发放问卷 310 份,回收有效问卷 284 份,问卷有效率为 96.61%。

1.4 统计学处理 计数资料以 $n(\%)$ 进行描述;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述;采用 t/F 检验;相关性采用 Pearson 相关分析;采用多元线性回归分析患者健康素养的影响因素的方程。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 型糖尿病患者一般资料 本次共调查 284 名 2 型糖尿病患者,年龄为 30~89 岁,平均(54.31±14.94)岁;男性 162 人(57.0%),女性 122 人(43.0%);有糖尿病家族史 75 人(26.4%),无糖尿病家族史 209 人(73.6%)。

2.2 2 型糖尿病患者健康素养及维度得分 2 型糖尿病患者健康素养总分为(89.01±17.13)分,参照 Jordan 教授健康素养管理量表^[15]评分标准,>96 分及以上为健康素养充足,102 名(35.9%) 2 型糖尿病患者具备健康素养。2 型糖尿病患者健康素养 4 个维度的条目得分最高的是改善健康意愿(4.09±0.66),最低的是经济支持意愿(3.51±1.00)。见表 1。

表 1 2 型糖尿病患者健康素养及维度得分 ($\bar{x} \pm s$)

健康素养维度	维度得分	条目数	条目得分
信息获取能力	32.08±8.66	9	3.56±0.96
经济支持意愿	7.01±2.01	2	3.51±1.00
交流互动能力	33.56±7.30	9	3.72±0.81
改善健康意愿	16.36±2.66	4	4.09±0.66
总健康素养	89.01±17.13	24	3.71±0.71

2.3 影响 2 型糖尿病患者健康素养的单因素分析 患病年龄段、是否有糖尿病家族史与 2 型糖尿病

患者健康素养的比较差异无统计学意义($P>0.05$),不同性别、年龄、健康状态的2型糖尿病患者健康素养总分的差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 2型糖尿病患者健康素养影响因素的单因素分析($\bar{x}\pm s$)

基本情况	项目	n	健康素养总分	F/t	P
性别	男	162	93.16±16.17	4.895	0.000
	女	122	83.49±16.88		
自评健康状态	好	80	94.41±16.83	7.918	0.000
	一般	174	87.89±16.01		
	差	30	81.10±20.29		
患病时间/年	≤1	93	89.50±16.60	1.287	0.275
	2~5	25	91.96±13.50		
	6~10	54	86.76±17.76		
	11~15	72	87.50±17.09		
	16~20	40	93.40±16.41		
年龄/岁	30~39	74	88.71±17.55	2.732	0.020
	40~49	82	87.79±18.41		
	50~59	57	85.56±15.75		
	60~69	11	86.91±14.32		
	70~79	37	94.62±13.80		
	80~89	23	97.61±11.07		
糖尿病家族史	无	209	88.14±16.91	-1.421	0.157
	有	75	91.41±17.63		
自评血糖控制情况	好	65	92.85±15.05	2.597	0.076
	一般	165	88.50±16.96		
	差	54	85.94±19.38		

2.4 2型糖尿病患者健康素养与电子健康素养、慢性病自我效能的相关性分析 Pearson 相关分析显示,2型糖尿病患者健康素养得分与电子健康素养($r=0.621$)、慢性病自我效能($r=0.071$)得分均存在正相关,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.5 2型糖尿病患者健康素养影响因素的多元线性回归分析 以2型糖尿病患者健康素养总分为因变量,以性别、年龄、健康状态、电子健康素养及慢性病自我效能得分5个因素为自变量,进行多元线性回归分析(逐步法)。结果显示,男性、电子健康素养得分高、慢性病自我效能得分高是影响2型糖尿病患者健康素养的主要因素。见表3。

表3 2型糖尿病患者健康素养影响因素的多元线性回归分析($n=284$)

自变量	B	S.E	Beta	t	P
性别	3.290	1.383	0.095	2.379	0.018
慢性病自我效能	0.704	0.062	0.487	11.296	0.000
电子健康素养	0.655	0.077	0.375	8.496	0.000
Constant	38.181	2.998		12.735	0.000

3 讨论

2014年美国糖尿病协会在《糖尿病诊疗指南》中将提高糖尿病患者健康素养作为糖尿病整体治疗的重要部分,并首次在糖尿病患者医疗决策中纳入健康素养^[16]。糖尿病患者的健康素养在一定程度上可反映疾病防治知识水平和糖尿病自我管理能力的提高,提高糖尿病患者的健康素养对有效控制病情的恶化,预防并发症以及提高生活质量具有重要意义。

本次调查结果显示,2型糖尿病患者健康素养得分为(89.01±17.13)分,条目均分为(3.71±0.71)分,处于中等水平;得分明显高于戴燕铃^[17]的研究结果(83.10±9.79)分。可能是由于戴燕铃开展研究时间较本研究早,并且随着我国“健康中国”建设的稳步推进,全民健康素养得到一定的提升。从2型糖尿病患者健康素养各维度均分看,改善健康意愿维度的得分最高,这与张坤鹏^[18]的研究结果一致。改善健康意愿是指患者投入时间、精力来改善自身健康的程度^[11],2型糖尿病患者改善健康意愿维度的得分高,说明2型糖尿病患者对自身健康的重视程度增加,有利于2型糖尿病患者健康结局的改善。本次调查中仅35.9%的2型糖尿病患者具备健康素养,这与国内相关研究结果一致^[18-19]。说明2型糖尿病患者健康素养有待提高,提示有必要在内分泌科、社区等场所开展糖尿病健康教育,以提高2型糖尿病患者的健康素养;其次针对低健康素养的2型糖尿病患者,医生可以通过与其进行简单易懂的糖尿病相关知识交流,提高其自我管理水平和改善健康状况^[20]。

本研究结果显示,性别是影响2型糖尿病患者健康素养的重要因素;男性健康素养水平明显高于女性,这与国内相关研究结果有差异^[21]。这可能因为男性的文化程度和社会化较女性高,2型糖尿病患者健康素养的性别差异不能明确,仍有待进一步研究。在临床医护人员应注重女性2型糖尿病患者的健康教育,制订相应宣传教育内容和采取喜闻乐见的方式。本研究发现,2型糖尿病患者自我效能与健康素养水平呈正相关,这与戴燕铃对2型糖尿病患者的研究结果一致^[17]。自我效能理论表明,个体的自我效能与行为是相互作用、相互影响、相互促进的关系^[7]。当2型糖尿病患者的自我效能越高,其学习糖尿病防治知识的积极性和主动性就越好,尽可能获取较广泛的糖尿病知识以对自己的疾病做出健康决策;从而提高其糖尿病健康素养水平。这也提示临床医护人员在临床护理工作中,增强2型糖尿病患者应对疾病及其并发症的自信心,从而促

使其获得较高的自我效能;积极主动地接受医护人员的健康教育、学习糖尿病防治知识和医院社区开展的健康教育活动,进而帮助2型糖尿病患者提高其健康素养水平。

本研究结果显示,2型糖尿病患者的电子健康素养水平对其健康素养有正向预测作用,即电子健康素养水平越高,2型糖尿病患者的健康素养水平越好。本研究在国内提出研究2型糖尿病患者的电子健康素养水平与健康素养的关系,既往未见报道。Norman 2006年首次提出电子健康素养概念,指个体从互联网等媒介上搜寻、处理和理解健康卫生信息并利用健康卫生信息做出健康决策的综合能力^[8]。有研究表明,互联网已是患者获取疾病相关电子健康信息的来源;个体在电子健康信息搜寻过程中还会仔细审核信息的准确性^[19]。这提示内分泌科要积极利用APP、微信群、QQ群等电子平台开展基于互联网的2型糖尿病患者的健康教育和健康促进活动。由资深慢性病医疗护理专家组成糖尿病的健康管理小组,定期在本病区患者的网络平台上发布有关2型糖尿病的健康知识、图片、视频等,开展2型糖尿病的电子健康教育培训以提高电子健康素养,这将有助于提高患者的健康素养,对改善2型糖尿病患者的临床结局具有重要意义^[20]。

总之,芜湖市2型糖尿病的健康素养偏低,应进一步加强健康教育和综合干预工作。对健康素养影响因素的分析,提示医务人员可以从自我效能、电子健康素养等因素入手,并根据患者的性别采取更有针对性的措施,帮助患者提高健康素养水平。

【参考文献】

- [1] CHAN JCN, CHOW EYK, LUK AOY. Diabetes in China and the Western Pacific Region [M]// Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities. Berlin: Springer International Publishing, 2017.
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019 [EB/OL]. [2020-01-28]. <http://www.diabetesatlas.org>.
- [3] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES JD, HUANG Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128: 40-50.
- [4] SIMONDS SK. Health education: facing issues of policy, ethics, and social justice [J]. Health Educ Monogr, 1984, 6 (suppl 1): 18-27.
- [5] 叶伟, 陈济安, 程欣, 等. 重庆市沙坪坝区居民糖尿病健康素养及影响因素研究 [J]. 中国健康教育, 2017, 33 (5): 466-469, 473.
- [6] TSENG HM, LIAO SF, WEN YP, et al. Stages of change concept of the transtheoretical model for healthy eating links health literacy and diabetes knowledge to glycemic control in people with type2 diabetes [J]. Prim Care Diabetes, 2017, 11 (1): 29-36.
- [7] JONES F, RIAZI A. Self-efficacy and self-management after stroke: a systematic review [J]. Disability and Rehabilitation, 2011, 33 (10): 14.
- [8] NORMAN CD, SKINNER HA. eHealth literacy: essential skills for consumer health in a networked world [J]. J Med Internet Res, 2006, 8 (2): e9.
- [9] ELAND-DEKOK P, VAN OS-MEDENDORP H, VERGOUWE-MEIJER, et al. A systematic review of the effects of e-health on chronically ill patients [J]. Journal of Clinical Nursing, 2011 (21): 2997-3010.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (4): 292-344.
- [11] 孙浩林, 彭慧, 傅华. 《慢性病病人健康素养调查量表》的维度结构分析 [J]. 环境与职业医学, 2013, 30 (3): 171-175.
- [12] LORIG KR, SOBEL DS, RITTER PL, et al. Effect of a self-management program on patients with chronic disease [J]. Eff Clin Pract, 2001, 4 (6): 256-262.
- [13] 郭帅军, 余小鸣, 孙玉颖, 等. eHEALS 健康素养量表的汉化及适用性探索 [J]. 中国健康教育, 2013, 29 (2): 106-108, 123.
- [14] 封蕾, 庞微微, 李云姝, 等. 电子健康素养对维持性透析患者生活质量的影响 [J]. 中国血液净化, 2019, 18 (9): 611-614.
- [15] JORDAN JE, BUCHBINDER R, BRIGGS AM, et al. The health literacy management scale (He LMS): a measure of an individual's capacity to seek, understand and use health information within the healthcare setting [J]. Patient Educ Couns, 2013, 91 (2): 228-235.
- [16] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (S1): S14-S80.
- [17] 戴燕铃, 刘蔚楠, 李建珍, 等. 2型糖尿病患者健康素养与自我管理能力的关系研究 [J]. 广西中医药大学学报, 2017, 20 (3): 15-20.
- [18] 张坤鹏. 社区2型糖尿病患者健康素养与生活质量、直接医疗成本相关性研究 [D]. 河南大学, 2019.
- [19] 王蒙, 颜梦欢, 杨美娟, 等. 社区2型糖尿病患者健康素养及血糖控制的相关性研究 [J]. 健康教育与健康促进, 2016, 11 (6): 414-418.
- [20] 刘晓娜, 李锐, 夏庆华, 等. 糖尿病患者健康素养研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33 (9): 900-905.
- [21] QIN L, XU H. A cross-sectional study of the effect of health literacy on diabetes prevention and control among elderly individuals with prediabetes in rural China [J]. BMJ Open, 2016, 6 (5): e011077.

社区老年人跌倒的运动学因素分析

吴寿枝

(皖南医学院 体育教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨社区老年人跌倒的运动学因素。**方法:**选取芜湖市社区居住的60岁以上老年人155名,调查受试者人口学及常见病等基本信息,测试受试者下肢伸肌及屈肌的峰力矩、平均峰力矩、相对平均峰力矩等肌肉力量特征,以及选择反应时、“5次坐立”用时、“起立-行走”用时、视力状况等综合功能指标。**结果:**跌倒组和非跌倒组在性别、眩晕、伸肌和屈肌相对平均峰力矩、10%对比度视力、选择反应时指标上差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,女性($OR = 3.706, 95\% CI: 1.116 \sim 12.313$)和反应时延迟($OR = 69.884, 95\% CI: 22.783 \sim 214.358$)是老年人发生跌倒的危险因素。**结论:**老年女性跌倒的危险性高于男性,在人口学特征指标上老年女性是老年人跌倒的危险因素;综合功能特征方面,反应时延迟是老年人发生跌倒的危险因素。

【关键词】老年人;跌倒;运动学因素

【中图分类号】R 873;R 161.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.023

Analysis on the kinematic factors for falls in the elderly within community

WU Shouzhi

Department of Physical Education, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the kinematic factors for falls in the elderly within community. **Methods:** 155 elderly people over 60 years old living in the urban community of Wuhu were recruited and undergone a survey, including demographical information, history of common diseases, pictures of muscle strength via testing of the peak torque, average peak torque, relative average peak torque at the extensor of lower extremities and flexor muscles as well as choice stepping reaction time, time consumed by five-sitting and rising-to-resumed-walking, and vision condition. **Results:** The difference was significant in gender, incidence of vertigo, relative mean peak torque at the extensor and flexor muscles, 10% contrast vision and choice stepping reaction time between the elderly in fall group and non-fall group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that women ($OR = 3.706, 95\% CI: 1.116 \sim 12.313$) and delayed reaction time ($OR = 69.884, 95\% CI: 22.783 \sim 214.358$) were the risk factors for falls in the elderly. **Conclusion:** The risk for falls was higher in elderly women than in men by demographical characteristics, and delayed response is the risk factor for falls in the elderly considering comprehensive functional properties.

【Key words】 the elderly; falls; kinematic factors

跌倒是导致老年人伤残乃至死亡的重要因素之一。随着年龄的增长,当个体进入老年阶段后,机体的各项指标如:骨质结构、肌肉质量、记忆力、动作协调能力、平衡能力等均呈下降趋势并不断衰退^[1],这些问题都极易导致老年人发生跌倒。老年人因跌倒造成的伤害不仅给老年人带来痛苦,同时也产生大量人工和医疗费用。随着人口老龄化的加剧,这一情况日趋严重,引起了相关学者们的关注和研究。跌倒发生的因素有很多,情况较复杂。从运

动学角度看,当人体失去平衡时就容易发生跌倒,而这与人的下肢力量、步态、反应时间、平衡控制等密切相关^[2]。本研究从人体运动学视角,通过对老年人群与运动相关的指标进行对比分析,探究与老年人跌倒相关的因素,旨在为预防老年人意外跌倒提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 根据世界卫生组织将60周岁以上

基金项目:安徽高校人文社会科学研究项目(SK2017A0202)

收稿日期:2020-01-07

作者简介:吴寿枝(1972-),男,教授,(电话)0553-3932660,(电子信箱)wsz365@qq.com。

的人群定义为老年人的界定,以及我国现阶段以 60 岁以上为划分老年人的通用标准。本研究采取整群抽样,以芜湖市社区 60 岁以上的老年人作为抽样人群,所有接受测试者无明显影响测试开展和结果的创伤和病症,在经本人及家人同意并签署《知情同

意书》情况下,最终选取符合要求的受试者 155 名,将样本人群按 10 岁的年龄差进行分组,受试者的年龄、性别分布及跌倒的发生情况见表 1。在确定受试者后,对受试者的年龄、身高、体质量等基本信息进行采集、整理与分析。

表 1 受试者年龄、性别分布及跌倒发生情况($n=155$)

年龄/岁	男性			女性			合计		
	<i>n</i>	跌倒数	%	<i>n</i>	跌倒数	%	<i>n</i>	跌倒数	%
60~69	38	7	18.42	51	23	45.10	89	30	33.71
70~79	17	4	23.53	32	12	37.50	49	16	32.65
80~89	4	1	25.00	13	4	30.77	17	5	29.41
合计	59	12	20.34	96	39	40.63	155	51	32.90

1.2 研究方法

1.2.1 测试方法 使用北京泽澳医疗科技有限公司下肢力量测试仪(型号 BX-LST-100),测量受试者下肢肌肉力量;使用悦健 FYS-1 型电子反应时测试仪测试受试者反应能力;使用秒表、卷尺等仪器测试受试者“5 次坐立”用时、计时“起立-行走”等综合功能。以上测试均按规定进行,并通过手工或仪器记录测试数据。

1.2.2 数据统计 使用 SPSS 18.0 建立数据库和资料的统计分析。数值变量资料符合正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述,组间比较采用 *t* 检验。分类变量资料采用率或构成比进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验。影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.2.2 综合性功能特征比较 结果显示,两组在标准对数视力、计时“起立-行走”、“5 次坐立”试验指标对比中差异无统计学意义($P>0.05$),而两组在 10% 对比度视力和选择反应时方面差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 2 跌倒组与非跌倒组的基本信息比较

指标	跌倒组 ($n=51$)	非跌倒组 ($n=104$)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄/岁	69.71±6.03	69.32±6.26	0.368	0.714
身高/cm	158.61±5.98	159.71±7.18	0.948	0.345
体质量/kg	62.25±7.28	61.49±9.78	0.546	0.622

2 结果

2.1 老年人发生跌倒的一般情况比较

2.1.1 受试者的基本信息比较 受试者中跌倒组和非跌倒组在年龄、身高、体质量等基本信息上比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.1.2 跌倒组与非跌倒组人口学特征及常见病特征比较 在人口学特征及常见病特征方面,跌倒组和非跌倒组老年人在日常锻炼、高血压、高血脂、糖尿病、冠心病以及关节炎指标方面差异无统计学意义($P>0.05$),而两组在性别和眩晕两个指标上差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 跌倒组与非跌倒组人口学及常见病特征比较

指标	跌倒组 ($n=51$)	非跌倒组 ($n=104$)	χ^2	<i>P</i>
性别	男	12	6.812	0.009
	女	39		
日常锻炼	是	41	0.558	0.455
	否	10		
高血压	是	23	0.312	0.576
	否	28		
高血脂	是	9	0.272	0.602
	否	42		
糖尿病	是	9	0.272	0.602
	否	42		
冠心病	是	4	0.000	1.000
	否	47		
关节炎	是	18	0.023	0.880
	否	33		
眩晕	是	27	6.489	0.011
	否	24		

2.2 人体运动学特征比较

2.2.1 下肢肌肉力量特征比较 两组的伸肌峰力矩、伸肌平均峰力矩、屈肌峰力矩、屈肌平均峰力矩、屈伸肌肌力比值各项指标差异无统计学意义($P>0.05$),而两组在伸肌和屈肌的相对平均峰力矩上

表4 跌倒组与非跌倒组下肢肌肉力量特征比较

指标	跌倒组(n=51)	非跌倒组(n=104)	t	P
伸肌峰力矩/(N·m)	104.86±25.25	114.34±30.03	1.942	0.054
伸肌平均峰力矩/(N·m)	98.33±24.86	106.42±29.26	1.793	0.092
伸肌相对平均峰力矩/(N·m/kg)	153.18±35.03	167.87±43.76	2.090	0.038
屈肌峰力矩/(N·m)	39.47±6.19	41.65±7.15	1.865	0.064
屈肌平均峰力矩/(N·m)	37.90±7.07	40.13±6.83	1.882	0.062
屈肌相对平均峰力矩/(N·m/kg)	58.86±7.86	63.96±8.20	3.686	0.000
屈伸肌肌力比值/%	40.29±6.20	39.26±5.11	1.102	0.272

表5 跌倒组与非跌倒组综合性功能特征比较

指标	跌倒组(n=51)	非跌倒组(n=104)	t	P
标准对数视力	4.71±0.46	4.80±0.40	1.219	0.204
10%对比度视力	4.08±0.27	4.01±0.10	2.343	0.020
计时“起立-行走”/s	7.84±0.70	7.69±0.92	1.132	0.302
“5次坐立”试验/s	9.69±1.66	9.18±1.47	1.919	0.057
选择反应时/s	1.82±0.39	1.07±0.25	12.753	0.000

表6 老年人发生跌倒的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	S. E.	Wald	P	OR	95% CI
性别(男=1,女=2)	1.310	0.613	4.573	0.032	3.706	1.116-12.313
选择反应时	4.247	0.572	55.153	0.000	69.884	22.783-214.358
Constant	-8.849	1.512	34.254	0.000		

3 讨论

3.1 老年人发生跌倒的一般情况比较 从受试者发生跌倒的情况看,本研究155例有效样本中有51例发生过跌倒,发生率为32.90%,这一结果与国内外相关研究一致。Fuller^[3]的研究显示,美国65岁以上的社区老年居民约1/3每年跌倒1次或以上。从性别上来看,跌倒的发生存在差异,本研究数据显示,女性跌倒发生率为40.63%,男性为20.34%,女性跌倒率高于男性,这与国内外跌倒相关的研究结果一致^[3-4]。本研究的多因素分析也指出在老年人跌倒的因素中女性是老年人发生跌倒的危险因素之一。两组在年龄、身高、体质量等基本信息上比较差异无统计学意义不予讨论。

3.2 跌倒组与非跌倒组人口学特征及常见病特征比较 通过对受试者人口学特征及常见病特征比较可以看出,跌倒组与非跌倒组在性别和眩晕两项指标上差异有统计学意义(P<0.05)。以往研究跌倒的文献显示,女性跌倒率高于男性,国内外众多探讨社区居住老年人跌倒的研究均指出女性跌倒发生率要高于男性^[5],本研究亦得出跌倒发生率存在性别差异这一结论。对于这一现象,有研究指出这可能与老年女性肌肉力量下降和视野依赖性增加有关^[6]。也有学者提出不同观点, Lord 通过对比老年

2.3 老年人发生跌倒的多因素分析 以老年人是否跌倒作为因变量,根据单因素分析结果,按照纳入(α=0.05)和排除(β=0.10)标准共有11个变量进入多因素分析 Logistic 回归模型(向前法)。结果显示,女性(OR=3.706,95% CI:1.116~12.313)和反应时延迟(OR=69.884,95% CI:22.783~214.358)是老年人发生跌倒的危险因素。见表6。

人在执行快速跨步任务时的反应时间发现,老年女性的跨步反应时间长于老年男性,认为这可能是导致老年女性比老年男性更易发生跌倒的一个原因^[7]。老年人发生跌倒的多因素 Logistic 回归分析的结果亦显示,女性(OR=3.706,95% CI:1.116~12.313)是老年人跌倒的危险因素,相较于老年男性,老年女性更应该重视对跌倒的预防。有研究者指出,跌倒的发生是多种风险因素共同作用的结果:年龄、步态障碍、虚弱和疾病状态(心律不齐、高血压、体位性低血压、呼吸障碍、晕厥和眩晕)是老年人跌倒的危险因素^[8]。有证据表明,由于颈动脉窦过敏症可引起晕厥(眩晕),能够对部分老年人发生的原因不明的跌倒进行解释^[9]。因此,可以将眩晕作为预测老年人跌倒发生的敏感指标。

3.3 人体运动学特征比较

3.3.1 下肢肌肉力量特征比较 下肢肌肉力量是影响老年人体能与平衡能力的一项重要因素^[10],峰力矩是指在肌肉或肌肉群环关节运动过程中,相应的肌肉或肌肉群收缩所产生的最大力矩输出值,反映了运动过程中肌肉的最大负荷,被认为是最有临床意义的参数,具有较高的稳定性和可靠性。下肢屈伸肌的相对平均峰值力矩比是下肢屈伸肌的平衡指数,反映了肌肉的运动能力,协调性和关节稳定

性^[11]。结果显示,两组在伸肌相对平均峰力矩和屈肌相对平均峰力矩上差异有统计学意义($P < 0.05$)。有学者对老年人和年轻人的行走过程进行研究,发现两者在行走过程中所表现出的步态平衡策略截然不同,老年人会更多利用髋关节的力量而年轻人会更多利用踝关节的力量来维持行走的稳定^[12]。正因如此,当老年人在湿滑难行的地面行走时,髋关节而不是脚踝关节的运动会产生过大的剪切力并导致跌倒^[13]。也有学者指出,因老年人的下肢肌肉收缩能力下降而导致的髋关节伸展动作不充分,使其摆动腿抬高的程度低于年轻人,走路时易出现拖拽,增加跌倒的可能性^[14]。从这一层面来说,通过有针对性的训练,提高老年人下肢屈伸肌的平衡指数,有助于增强老年人下肢肌肉的运动能力、协调性和关节稳定性,对于预防跌倒的发生是有意义的。

3.3.2 综合性功能特征比较 通过对跌倒组与非跌倒组综合功能特征比较,两组间在10%对比度视力和选择反应时两项指标上差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究采用类似研究的常用方法,以选择反应时代表中老年人的反应能力。结果表明,跌倒组的选择性反应时较非跌倒组延长($P < 0.05$),且老年人发生跌倒的多因素 Logistic 回归分析的结果亦指出反应时延迟($OR = 69.884, 95\% CI: 22.783 \sim 214.358$)是老年人发生跌倒的危险因素,与多数学者的研究相互验证。相关研究显示,60岁老年人的反应时间较20岁年轻人增加了约25%,70岁以上老年人反应延迟更加明显;有跌倒史的老年人较没有跌倒史的老年人在反应时间和运动时间上都有所延长,反应也更缓慢^[15]。对此,有研究者指出,反应时间可以作为老年人跌倒的独立危险因素^[8],可见快速而适当的反应能力对于避免跌倒的重要性。有学者对老年人反应时延长的原因及其与跌倒之间的关系进行研究,发现老年人反应时间的延长是由于老年人身体晃动的增加间接引起的,并指出老年人反应时间的延长与老年人身体晃动的增加密切相关^[16-17]。但是,这种相关性随外部条件的改变,相关程度也会产生变化,当受试者站在坚硬的平坦表面上时,反应时间与身体晃动的幅度相关不显著;当受试者站在不太稳定的可变形泡沫橡胶表面上时,反应时间与身体晃动幅度之间显著相关^[17]。老年人应加强身体平衡功能和协调能力等方面的训练,增强快速反应能力,尽量避免在湿滑或不平整的路面行走,这些都有助于预防或减少跌倒的发生。

总之,老年人伤害事件的发生大多是由跌倒造成的。由于身体机能衰退,老年人对损伤的恢复速

度很慢,容易致残,对健康生活构成极大威胁^[5]。从人体运动学的视角去筛查老年人跌倒的危险因素,具有现实意义,其结果可以为老年人跌倒的预防和干预措施的制定,尤其是运动学处方的探索提供理论依据。

【参考文献】

- [1] 渡部和彦,王芸.老年人的身体平衡能力与“外部干扰适应理论”[J]. 体育科学,2014,34(2):54-59.
- [2] MANSFIELD A, WONG JS. Does perturbation-based balance training prevent falls systematic review and meta-analysis of preliminary randomized controlled trials [J]. Phys Ther, 2015, 95(5):700-709.
- [3] FULLER GF. Falls in the elderly [J]. Am Fam Phys, 2000, 61:2159-2266.
- [4] 吕箴. 老年伤害研究回顾[J]. 疾病控制杂志,1999,3:300-303.
- [5] 屈莎. 预测中老年人跌倒敏感指标和风险评价等级的研究[D]. 北京:北京体育大学,2015.
- [6] LORD SR, SAMBROOK PN, GILBERT C, et al. Postural stability, falls and fractures in the elderly: results from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study [J]. Medical Journal of Australia, 1994, 160:684-691.
- [7] LORD SR, FITZPATRICK RC. Choice stepping reaction time: a composite measure of falls risk in older people [J]. Journal of Gerontology, 2001, 56A: M627-632.
- [8] 张丽. 老年人群跌倒危险因素和康复干预效果的流行病学研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2013.
- [9] PARRY SW, KENNY RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2005, 53:74-78.
- [10] 刘善云,陈东焯,连志强,等. 核心力量练习对男性老年人下肢肌力、平衡能力与跌倒风险的干预效果[J]. 中国运动医学杂志,2015,34(12):1139-1142,1151.
- [11] 陶坚. 抗阻力练习对老年人下肢力量的影响[J]. 北京体育大学学报,2010,33(8):68-70.
- [12] STUDENSKI S, DUNCAN PW, CHANDLER J. Postural responses and effector factors in persons with unexplained falls: results and methodologic issues [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 1991, 39:229-234.
- [13] HORAK FB, SHUPERTCL, MIRKA A. Components of postural dyscontrol in the elderly: a review [J]. Neurobiology of Aging, 1989, 10:727-738.
- [14] 李汉镜. 老年人跌倒危险因素分析及运动干预研究[D]. 上海:上海体育学院,2010.
- [15] RUNGE M, SCHACHT E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions [J]. Musculoskelet Neuronal Interact, 2005, 5(2):127-134.
- [16] MEANS KM, RODELL DE, O'SULLIVAN PS. Balance, mobility, and falls among community-dwelling elderly persons: effects of a rehabilitation exercise program [J]. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2005, 84(4):238-250.
- [17] RESNICK B. Testing the effect of the WALC intervention on exercise adherence in older adults [J]. Journal of Gerontological Nursing, 2002, 28(6):40-49.

视频自我评估在规培医师显微手术自信心和感知能力培养中的作用

吴昌凡¹,李珊珊¹,余燕¹,曹笑¹,徐宏光²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1.眼科;2.脊柱外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:通过规培医师对翼状胬肉切除联合结膜移植术视频录像资料的自我评估,观察规培医师在基本显微手术技能的自信心和感知能力方面的变化。**方法:**23名规培住院医师和5名指导老师分别对提供的翼状胬肉切除联合结膜移植术视频中基本显微手术技术,进行自我评估。视频分析使用客观结构化的评估表格,分别对术中关键5项技能给予评分。规培医师需在视频自我评估前后,在同样的评估表上完成对自身显微手术技能信心评价;所有参加学员同时完成一份关于这一教学方法的问卷调查。**结果:**视频评估前后,规培医师自信心方面在5项显微技能总分提高(自我评估前 18.87 ± 5.10 vs. 自我评估后 22.00 ± 3.26 , $P < 0.05$),在低年资规培医师表现更明显(自我评估前 14.50 ± 4.67 vs. 自我评估后 21.30 ± 4.37 , $P < 0.05$),但在高年资规培医师表现无统计学意义(自我评估前 22.23 ± 1.79 vs. 自我评估后 22.54 ± 2.11 , $P > 0.05$)。在对视频中显微手术技能的感知能力方面,规培医师对显微技术评分和指导老师的综合评分差异无统计学意义[学员评估 $23.0(20.0, 25.0)$ vs. 老师评估 $23.0(23.0, 24.5)$, $P > 0.05$],但在结膜瓣制作方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。问卷调查显示视频评估教学方法受到规培医师的欢迎(赞同率91.3%~100%)。**结论:**在规培医师(尤其低年资规培医师)自信心培养中,视频自我评估教学模式是一种非常有价值的培训方法,同时也能提升和完善学员对显微手术技能的感知能力。

【关键词】视频自我评估;自信心;规培医师;显微手术技能

【中图分类号】R 395.1;R 779.62 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.024

Video self-assessment of surgical residents improves confidence and perceptions of basic microsurgical skills

WU Changfan, LI Shanshan, YU Yan, CAO Xiao, XU Hongguang

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

【Abstract】Objective: To observe the effectiveness of video self-assessment by residents on improving their confidence and perceptions of basic microsurgical skills using the video of pterygium excision combined with conjunctival autograft. **Methods:** Twenty-three residents and 5 supervisors initially watched the video of pterygium excision combined with conjunctival autograft, and then rated the micro-surgical skills of the operation based on 5 key procedures using an objective structured assessment rubric. All residents were required to complete self-confidence assessment on the five components during operation and following procedures, and supposed to finish the questionnaire on the teaching method. Finally, the data were collected, and subjected to paired Student's *t*-test or Rank sum test for statistical analysis. **Results:** Before and after the video self-assessment, the self-confidence on the 5 micro-skills was significantly improved in the residents (18.87 ± 5.10 for pre-self-assessment vs. 22.00 ± 3.26 for post-self-assessment, $P < 0.05$), and the improvement was dominant in junior residents (14.50 ± 4.67 for pre-self-assessment vs. 21.30 ± 4.37 for post-self-assessment, $P < 0.05$), yet was insignificant in senior residency (22.23 ± 1.79 for pre-self-assessment vs. 22.54 ± 2.11 for post-self-assessment, $P > 0.05$). As far as the perception of microsurgical skills was concerned, the difference remained insignificant in scores from supervisors and residents [supervisor-assessment; $23.0(23.0; 24.5)$ vs. resident-assessment; $23.0(20.0; 25.0)$, $P > 0.05$], yet there was a slight difference in the conjunctival flap fabrication ($P < 0.05$). Statistics of the questionnaire showed that all residents were favorable to the teaching method using video assessment (91.3%–100%). **Conclusion:** Video self-assessment can be a valuable teaching model for training of residents, especially in their junior residency, and improve resident confidence and perception of basic microsurgical skills.

【Key words】 video self-assessment; confidence; residents; microsurgical skills

基金项目:安徽省教育厅高校省级质量工程项目(2018yljc025)

收稿日期:2020-04-04

作者简介:吴昌凡(1971-),男,主任医师,副教授,硕士生导师,(电话)13909632351,(电子信箱)Wuchangfan2351@163.com。

能力和信心是外科医生的基本素质,能力指的是外科医生所需技术和技能的掌握,而信心指的是外科医生相信自己拥有并能够执行这些技能信念^[1]。眼科显微手术操作同样需要术者具有足够熟练的技术能力以及充分的信心水平。现有大量方法(模拟训练、wet-labs等)通过微创手术的虚拟现实模拟环境来训练显微手术技能,以便让学员更好地在现实世界进行操作^[2-3]。但目前探讨眼科规培医师显微手术信心水平的训练方法和评价体系的研究并不多。视频教学是住院医师临床技能培训的主要手段之一,被运用在众多科室中,尤其在外科手术操作技能方面^[4-5]。视频教学可分为视频学习和视频评估两类。视频评估多被用在学员操作表现的判断,以及对学员的一种反馈手段。这种视频评估学习模式是否能提高自信心水平的研究未见报道。本研究利用眼科显微手术视频,通过规培医师自我评估的教学方法,来比较学员学习前后对翼状胬肉切除联合结膜瓣移植术中基本显微技术的感知和自信能力。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取弋矶山医院眼科进行专业硕

表1 基于视频中翼状胬肉切除联合结膜瓣移植术的显微技术评分标准

分数	1分标准	3分标准	5分标准
浸润麻醉	不能独立完成结膜下浸润麻醉	需要少量指导下完成或需要尝试两次以内完成	能合理、有效地完成结膜浸润麻醉
胬肉结膜分离	不能将胬肉和结膜分离	可在指导下完成,但分离时容易出现结膜破裂	顺利完成胬肉颈部和球结膜的切口分离,效率较高
胬肉角膜分离	可以描述一种分离方法,但不能完成分离	在提示下能完成,但剥离面有少量胬肉组织残留或者剥离深浅不一致	可以轻松完成胬肉头部与角膜的剥离,剥离面干净,深度适中
结膜瓣制作	不能描述结膜瓣制作的技术	在提示下完成结膜瓣的制作,偶尔出现结膜瓣破裂、厚薄不均或者大小不合适	能安全、有效地制作较理想大小的结膜瓣
结膜瓣缝合	不会缝合结膜瓣,分不清结膜组织层次	基本能完成结膜瓣缝合,但浅层巩膜缝合效率不高,偶尔出现无效缝合	能安全有效缝合结膜瓣,能根据结膜瓣大小顺利完成结膜缝合

1.3 评估实施 在对视频评估之前,参与者完成对自身显微手术能力的自我评价,采用的是同一评价表格进行调查。1周后,给学员提供视频录像,视频评估过程中,不允许快进,但可以反复回放,完成对细节的评估。当学员完成视频评估后,被要求再次完成对自己显微手术技能的预测评估,并同时完成一份对视频评估教学模式的调查问卷。基于相同的评分体系,邀请5位高年资带教老师进一步评估,观察带教老师和学员对显微手术技能的感知差异。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间教学前后比较采用配对 t 检验或秩和检验。

士培养以及规范化培训学员23人为研究对象,视频评估学习时间选在学员入科6个月后进行,所有参加学员在医院系统培训体系已经经过模拟手术操作以及动物实验等培训后,对显微手术有一定认知的基础上进行。低年资学员(PGY \leq 2年)包括1年级学员6人,2年级4人;高年资学员(PGY $>$ 2年)包括3年级及以上13人。

1.2 视频和评估表 视频录像在手术室眼科显微镜下拍摄,手术操作由指导教师和规培医师共同完成,以增加评估者对细节的感知能力。录像给予一定的剪接,保留需要评估的每一步骤从起始到完成,整个视频时长约14 min。评估者被要求独立评估录像,并根据眼科手术技能评估表评分系统对视频中显微手术技能进行评分。采用的评估表^[6-7]依据国际通用的眼科显微手术结构评分表(包含斜视手术和白内障手术等评价)作简单删减,保留外眼手术显微技能,主要包括显微镜下结膜浸润麻醉、结膜切口和分离、胬肉和角膜分离与切除、移植结膜瓣取材和结膜瓣缝合共5项显微技术,代表显微镜下最基本的操作技能。按李克特评分设定1~5分的基础上,1分为新手,5分为专家(见表1)。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 23名规培医师视频评估前后自信心比较 5项显微技能总得分提高,在胬肉角膜分离、结膜瓣制作以及结膜缝合技术的自我评价高于评估前自信心水平。见表2。

2.2 不同年资间学员评估前后自信心水平比较 低年资规培医师自信心水平总得分提高,高年资规培医师差异无统计学意义。在低年资学员中,除浸润麻醉技术外,胬肉结膜分离、胬肉角膜分离和结膜瓣制作的自我评价高于针对视频评估前显微手术评

估评分;而在高年资学员中,所评估的5项技术差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 规培医师与带教老师对视频临床技能感知比较 规培医师对显微技术自我评估总分与指导老师的综合评估总分差异无统计学意义($P>0.05$),但规培医师在结膜瓣制作上自我评估得分低于指导老师评估得分($P<0.05$),其他4项显微技术评估得分两组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表3 不同年资间规培医师在视频评估前后自信心水平比较

项目	年资/年	教学前自我评估	教学后自我评估	$t_{\text{配对}}$	P
浸润麻醉	PGY \leq 2	3.60 \pm 1.43	4.60 \pm 0.97	-2.236	0.052
	PGY>2	5.00 \pm 0.00	5.00 \pm 0.00	-	-
胥肉结膜分离	PGY \leq 2	2.80 \pm 1.32	4.10 \pm 0.99	-3.284	0.009
	PGY>2	4.54 \pm 0.52	4.00 \pm 0.82	2.007	0.068
胥肉角膜分离	PGY \leq 2	2.30 \pm 0.67	4.00 \pm 0.94	-6.530	0.000
	PGY>2	4.23 \pm 0.73	4.54 \pm 0.52	-1.298	0.219
结膜瓣制作	PGY \leq 2	2.40 \pm 0.84	4.10 \pm 0.99	-7.965	0.000
	PGY>2	4.00 \pm 0.71	4.38 \pm 0.77	-1.594	0.137
结膜瓣缝合	PGY \leq 2	3.40 \pm 0.97	4.50 \pm 0.97	-3.973	0.003
	PGY>2	4.46 \pm 0.52	4.62 \pm 0.51	-0.805	0.436
总分	PGY \leq 2	14.50 \pm 4.67	21.30 \pm 4.37	-5.044	0.001
	PGY>2	22.23 \pm 1.79	22.54 \pm 2.11	-0.457	0.656

表4 规培医师与指导教师在视频中显微技术的感知

项目	自我评估	指导教师评估	Z	P
浸润麻醉	5.0(5.0,5.0)	5.0(4.5,5.0)	-0.670	0.503
胥肉结膜分离	4.0(3.0,5.0)	5.0(4.5,5.0)	-1.864	0.062
胥肉角膜分离	4.0(4.0,5.0)	4.0(3.5,5.0)	-0.331	0.741
结膜瓣制作	4.0(4.0,5.0)	5.0(5.0,5.0)	-2.025	0.043
结膜瓣缝合	5.0(4.0,5.0)	5.0(4.0,5.0)	-0.402	0.687
总分	23.0(20.0,25.0)	23.0(23.0,24.0)	-0.894	0.371

2.4 规培医师对视频评估教学方法评价 学员对视频评估教学模式主观感受的问卷调查结果显示,认为能提高显微手术技能自信心水平和操作积极主动性为100.0%,对能提高显微手术操作技能及学习效率、增加学习兴趣持赞同态度为91.30%。见表5。

表5 规培医师对采用视频自我评估教学模式进行显微手术自信心水平培训的评价[n(%)]

项目	赞同	中立	否定
提高操作能力	21(91.3)	2(8.7)	0(0.0)
提升操作信心	23(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
提高主动性积极性	23(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
提高学习效率	21(91.3)	2(8.7)	0(0.0)
增加学习兴趣	21(91.3)	2(8.7)	0(0.0)

3 讨论

视频自我评估是学习者通过对视频中呈现手术

表2 规培医师在视频自我评估前后自信心水平的比较

项目	教学前自我评估	教学后自我评估	$t_{\text{配对}}$	P
浸润麻醉	4.39 \pm 1.16	4.83 \pm 0.65	-2.011	0.057
胥肉结膜分离	3.78 \pm 1.28	4.04 \pm 0.88	-0.880	0.388
胥肉角膜分离	3.39 \pm 1.20	4.30 \pm 0.76	-4.041	0.001
结膜瓣制作	3.30 \pm 1.11	4.26 \pm 0.86	-4.491	0.000
结膜瓣缝合	4.00 \pm 0.90	4.57 \pm 0.73	-3.026	0.006
总分	18.87 \pm 5.10	22.00 \pm 3.26	-3.239	0.004

操作技术的自我学习和自我反思的一种学习方法,强调以学习者为中心,可增强学习者的临床技能和自信心。本研究表明,基于翼状胥肉切除联合结膜瓣移植术视频评估教学方法对于低年资的规培医师在提高显微手术基本技能的自信心上有一定效果,尤其是在胥肉和角膜分离以及结膜瓣的制作等方面;但高年资规培医师自信心水平未见明显提升。

自信心会影响个人承担任务的意愿,在住院医师临床技能培训的同时,自信心的培养也逐渐被各学科重视。Nakazato等^[8]对一年级普外科住院医师通过一天集中训练营的方式,为住院医生提供内窥镜检查、腹腔镜检查和腹部检查的学习机会,增强了住院医生的信心,同时提高一些基本的外科技能。Hossino等^[9]观察26名住院医师使用高仿真儿科模拟器的训练后,在新生儿重症监护能力自信心水平上有明显的增加,尤其在治疗和监管新生儿呼吸暂停的能力以及放置脐静脉导管的能力上。本研究通过视频自我评估,发现规培医师在翼状胥肉手术中的显微手术技能自信心水平出现类似的提高。不同的是,我们的结果显示,并不是所有评估表中的显微技能自信心水平都有提高。只有相对复杂的显微技能,经过该教学方法其自信心才有提高,这也要求我们对学员基本的技能培训要进一步提早,从而有利

于规培医师的自信心早日增强。

自信心水平提高在不同年资之间存在差异,大多研究显示在低年资住院医师中获得明显提高。Gilmer 等^[10]在关节镜训练课程中,发现 1 年级的研究生在经过课程训练后,镜下打结的信心提升较二年级研究生明显。Montgomery 等^[11]在三维打印(3Dp)骨折模型改善骨科培训生自信心的研究中发现,这种效果随着实习年资的增高而减弱。我们的数据也得到相同的结论,显示低年资住院医师在对术中基本手术技能操作的自信心得到提高,而在高年资学员并没有看到明显提升。高年资医师信心增加不明显,是因为本次视频评估课程主要是针对基础显微手术技能,对于高年资医师来说已经拥有这类技能。但我们相信只要显微技能具有适当的相对复杂性,这种教学方法将对所有级别的住院医师都有价值,这也提示对规培医师的培训要进行差异化的教学。

视频自我评估的能力是对视频中技术的一种感知能力,并不是与生俱来的,需要不断的训练和良好的反馈,这种能力在初学者和带教老师之间存在一定的差距。Hu 等^[12]对初学者进行一个关于缝合和打结等 5 项外科操作技能的视频自我评估和指导教师评估,发现学员的自我评价得分显著高于教师的评估。我们的研究中没有看到明显的认知上差异,可能源于采用的评估视频来自于指导教师完成的手术显微技能,接近于评分标准,而 Hu 等的研究中视频是学员自己训练的视频。本研究利用视频进行自我评估的教学模式被大多数规培医师接受和欢迎,但仍有一定的局限性:①本研究目的是对规培医师掌握显微基本技能的自信心加以评估,没有关注实际操作能力,应进一步观察这种信心的提高与自身能力提高是否一致。②翼状胬肉手术视频并不能完全覆盖眼科显微手术技能,尤其是内眼手术。③本研究选择的视频并非标准示教视频。但类似的研究显示对高年资住院医师而言,尽管观看未编辑的视频,也能得出较高的评分间一致性^[13]。④本研究在评估学习过程中,不能现场监控质量,可能存在不诚实的评估,这需要学员个人的积极性和主动性。

自我视频评估教学模式的训练显示了规培医师对完成眼科相关显微手术的技能信心得到增加,特别是在低年资的受训人员中。现行住院医师培训期间接触真实世界中手术操作的机会越来越少,而优

化加速微型课程将是外科教育工作者面临的持续挑战。在这种情况下,视频自我评估更加注重“以学生为中心”的理念,是一种有价值的工具,值得在各种情况下进一步研究。

【参考文献】

- [1] ELFENBEIN DM. Confidence crisis among general surgery residents: a systematic review and qualitative discourse analysis [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(12): 1166-1175.
- [2] PRINZ A, BOLZ M, FINDL O. Advantage of three dimensional animated teaching over traditional surgical videos for teaching ophthalmic surgery: a randomised study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(11): 1495-1499.
- [3] VERGMANN AS, VESTERGAARD AH, GRAUSLUND J. Virtual vitreoretinal surgery: validation of a training programme [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(1): 60-65.
- [4] GREEN JL, SURESH V, BITTAR P, et al. The utilization of video technology in surgical education: a systematic review [J]. *J Surg Res*, 2019, 235: 171-180.
- [5] THIA BC, WONG NJ, SHETH SJ. Video recording in ophthalmic surgery [J]. *Surv Ophthalmol*, 2019, 64(4): 570-578.
- [6] GOLNIK KC, MOTLEY WW, ATILLA H, et al. The ophthalmology surgical competency assessment rubric for strabismus surgery [J]. *J AAPOS*, 2012, 16(4): 318-321.
- [7] GOLNIK KC. Resident competence assessment: best practices [J]. *J Curr Ophthalmol*, 2016, 28(2): 53-54.
- [8] NAKAZATO T, CALLAHAN Z, KUCHTA K, et al. A1-day simulation-based boot camp for incoming general surgery residents improves confidence and technical skills [J]. *Surgery*, 2019, 166(4): 572-579.
- [9] HOSSINO D, HENSLEY C, LEWIS K, et al. Evaluating the use of high-fidelity simulators during mock neonatal resuscitation scenarios in trying to improve confidence in residents [J]. *SAGE Open Med*, 2018, 6(5): 1-5.
- [10] GILMER BB, GUERRERO DM, COLEMAN NW, et al. Orthopaedic residents improve confidence and knot-tying speed with a skills course [J]. *Arthroscopy*, 2015, 31(7): 1343-1348.
- [11] MONTGOMERY SJ, KOONER SS, LUDWIG TE, et al. Impact of 3D printed calcaneal models on fracture understanding and confidence in orthopedic surgery residents [J]. *J Surg Educ*, 2020, 77(2): 472-478.
- [12] HU Y, TIEMANN D, MICHAEL BRUNT L. Video self-assessment of basic suturing and knot tying skills by novice trainees [J]. *J Surg Educ*, 2013, 70(2): 279-283.
- [13] DATH D., REGEHR G, BIRCH D, et al. Toward reliable operative assessment: the reliability and feasibility of videotaped assessment of laparoscopic technical skills [J]. *Surgical Endoscopy*, 2004, 18(12): 1800-1804.

综合性护理干预在慢性化脓性中耳炎鼓室成形术中的应用

徐萍,邹卫珍

(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:探讨综合性护理干预在慢性化脓性中耳炎鼓室成形术中的应用效果。**方法:**收集2018年1月~2019年12月弋矶山医院收治的慢性化脓性中耳炎患者45例,所有患者均行完壁式鼓室成形术治疗,围手术期对患者实施综合护理干预,比较患者术前及术后抑郁、生活质量、遵医行为及护理满意度等指标。**结果:**45例患者手术后18例治愈,21例显效,6例有效,有效率100%;其中2例术后第1~3天出现明显眩晕并发症,1周后症状消失;1例术后1d出现面瘫并发症,后经精心护理与及时治疗症状缓解,1个月后痊愈。患者术后抑郁得分低于术前($P<0.05$),生活质量(包括躯体功能、心理状态、情感与认知功能、社会功能4个维度)得分、遵医行为及护理满意度均优于术前($P<0.05$)。**结论:**综合性护理干预能够有效缓解患者的抑郁情绪,提升患者的生活质量和遵医行为,提高患者对护理服务的满意度,对提高临床治疗效果,改善患者预后有重要的意义。

【关键词】慢性化脓性中耳炎;完壁式鼓室成形术;综合性护理干预

【中图分类号】R 473.76 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.025

Applying integrated nursing interventions to patients with chronic suppurative otitis media undergoing tympanoplasty

XU Ping, ZOU Weizhen

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

【Abstract】Objective: To assess the effects of integrated nursing interventions in patients with chronic suppurative otitis media undergoing tympanoplasty. **Methods:** Fifty-five patients with chronic suppurative otitis media, treated by intact canal wall mastoidectomy and tympanoplasty in our hospital, were included from January 2018 to December 2019. All patients received perioperative nursing with integrated interventions, and related indicators, including incidence of depression, quality of life before and after operation, compliance with doctors and satisfaction with the nursing, were maintained and compared. **Results:** In the 45 patients, 18 were cured. Excellent effect was seen in 21, and effect in 6. The total effective rate was 100%. Vertigo was noted in 2 patients within 1 to 3 days following surgery, yet was recovered in one week period. Facial paralysis occurred in another one case at day 1 after operation, and the symptom was totally relieved in one month due to intensive nursing and timely treatment. All patients had lower postoperative scoring on depression, yet higher scoring on the quality of life (including physical function, mental state, emotional and cognitive function, and social function) as well as better compliance and satisfaction with the nursing (all $P<0.05$). **Conclusion:** Integrated nursing interventions may effectively alleviate the depressed mood of the patients, improve their quality of life, compliance and satisfaction with the nursing, especially the clinical outcomes and prognosis in patients with chronic suppurative otitis media undergoing tympanoplasty.

【Key words】 chronic suppurative otitis media; intact canal wall mastoidectomy and tympanoplasty; integrated nursing intervention

慢性化脓性中耳炎是耳鼻喉科常见疾病,患者常因长期耳部流脓并伴不同程度的听力下降,生活质量受到严重影响。完壁式鼓室成形术是经典的治疗慢性化脓性中耳炎的手术方式,可彻底清除位于中耳乳突部位的病灶,同时保留正常的组织,并重建

功能性结构,从而恢复中耳的正常功能。该术式具有创伤较小,听力保存较好等诸多优点^[1-2]。优质的围手术期护理干预可促进患者术后愈合,是手术成功的重要保障。

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y1765)

收稿日期:2020-02-11

作者简介:徐萍(1983-),女,主管护师,(电话)13505536173,(电子信箱)715360507@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月 ~ 2019 年 12 月弋矶山医院耳鼻咽喉头颈外科收治的慢性中耳炎患者 45 例,其中男 28 例,女 17 例;年龄 6 ~ 89 岁,平均(42.32±8.28)岁。双耳 9 例,单耳 36 例;其中胆酯瘤型中耳炎 19 例,单纯化脓性中耳炎 26 例。病程 7 个月 ~ 30 年,平均病程(12.74±9.85)年。均行完壁式鼓室成形术治疗,修补后的鼓膜均无穿孔表现,种植筋膜修复良好。

1.2 护理干预

1.2.1 术前护理 慢性化脓性中耳炎患者往往病史较长,一般均有长期反复的耳部流脓症状,后期多会导致一定程度的听力下降,使患者身心倍受折磨,再加上病人在术前对手术治疗缺乏认知及疗效的不确定性,术前病人大多有紧张、焦虑情绪及害怕的心理,护士应在术前主动向病人介绍手术的必要性和疾病进展的风险,让病人对手术有一个客观及正确的认识。术前要教会患者正确的洗耳、滴耳、擤鼻方法,避免分泌物经咽鼓管咽口进入中耳,导致手术效果欠佳。一般鼓室成形术后恢复需要 2 周 ~ 2 个月干耳,术前告知患者病情进展,可减少医患纠纷^[3]。术前 8 h 禁饮水,术前晚上保持足够睡眠。

1.2.2 术后护理 术后帮助患者取舒适体位,7 ~ 10 d 内应平卧或头向健侧卧位(患侧在上^[4]),术中应避免头颈部的运动幅度过大,以避免手术中重建和修复的组织再度移位^[5]。术后观察切口有无渗出,有无眩晕、头痛及面瘫等症状。麻醉清醒后 6 h 可进食半流质或软食,逐渐增加营养,以增强患者的抵抗力^[6]。术后 3 个月内禁止擤鼻及用力打喷嚏^[7]。换药是鼓室成形术后的关键环节,外耳道碘仿纱条或金霉素油膏纱条填塞,局部加压包扎,防止水入耳;保持耳部创面干燥,密切观察引流及上皮生长情况,如有异常应及时告知医生。术后应避免患耳局部受压,加压包扎应松紧合适,以免引起疼痛。多数患者术后 3 d 内感觉伤口疼痛,之后大部分患者疼痛会减轻、缓解。应根据患者疼痛规律、程度及伴发症状判断疼痛的性质,疼痛剧烈者应及时告知床位医生,必要时给予药物止痛。术后还应密切注意可能出现的各种并发症,术后出血多与手术创伤或止血不彻底有关,为损伤乙状窦壁或颈静脉球所致,应定期观察切口渗出情况,检测血压、脉搏的变化^[8];术后感染常见原因为切口渗出过多、切口积血、纱布移位,若出现耳后切口感染,需及时拆除缝线,撑开切口,彻底清理脓液,切口放置凡士林纱条引流,待感染彻底控制后二次缝合切口;眩晕是术后

最常见的并发症之一,表现为旋转性眩晕伴恶心、呕吐,甚至出现耳鸣等症状,是由于前庭、半规管损伤所导致,眩晕发作期间嘱患者闭目静养,避免快速变换体位,加强患者的生活护理;面瘫主要是面神经损伤所致,可能是术中操作时直接损伤面神经或与术后腔填塞过紧导致面神经血运障碍、局部炎症和水肿波及面神经等有关,如因填塞过紧所致,应及时松解^[9]。出现面瘫后应注意面部保暖,每天用湿热毛巾外敷,教会患者及家属正确按摩患侧面肌;保持口腔清洁,进食后及时漱口,清除食物残渣^[9]。

1.2.3 出院指导 护理人员应嘱患者养成良好的生活习惯,戒掉烟酒等不良嗜好,保持良好的心态。注意保暖,预防感冒,加强营养,坚持锻炼身体,增强身体抵抗力,以促进伤口愈合。术后 6 个月内不宜游泳及乘坐飞机^[10]。定期来院复诊。

1.3 评价指标

1.3.1 焦虑抑郁情绪评估 采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[11],该量表操作简单,能较全面准确地反映患者抑郁状态和严重程度。抑郁自评量表分别为 20 个条目,各个条目总分乘以 1.25 之后取整数部分为抑郁标准分,得分越低,抑郁和焦虑的程度越轻。

1.3.2 遵医行为的比较 遵医行为评分使用我院自制问卷对患者进行调查,内容主要以患者是否饮食、有无更换喉垫、不良习惯是否改正,以优秀、良好及差进行评价。

1.3.3 生活质量的比较 生活质量依照中国头颈癌生命质量测定量表(quality of life instruments for cancer patients-head and neck cancer, QLICP-HN)进行评定,包括心理状态、社会功能、情感与认知功能、躯体功能等方面,每项计总分 100 分,得分越高说明患者的生活质量越好。

1.3.4 护理满意度的比较 采用本院自制的护理满意度调查表进行评估,内容包括健康教育、生活指导、用药指导、出院宣教及心理护理等,每项评分标准为满意、较满意和不满意,采用问卷调查,统计满意度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件对资料进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,术前与术后比较采用配对 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。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者手术效果及并发症发生情况 45 例患者手术后 18 例治愈,21 例显效,6 例有效,有效率

100%;其中2例术后第1~3天出现明显眩晕并发症,1周后症状消失;1例术后1天出现面瘫并发症,后经精心护理与及时治疗症状缓解,1个月后痊愈。

2.2 抑郁评分情况 结果显示,患者术后抑郁评分(57.76±4.18)低于术前(61.09±3.67),差异有统计学意义($t_{\text{配对}}=4.195, P_{\text{配对}}=0.000$)。

2.3 遵医行为的比较 结果显示,患者术后遵医行为效果(91.1%)优于术前(66.7%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 患者手术前后遵医行为情况比较

组别	n	优秀	良好	差	效果/%
术前	45	17	13	15	66.7
术后	45	29	12	4	91.1
χ^2					8.073
P					0.004

2.4 生活质量评分比较 结果显示,患者术后在生活质量各维度(躯体功能、心理状态、情感及认知功能和社会功能)评分上均高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 患者手术前后生活质量评分比较

组别	n	躯体功能	心理状态	情感及认知功能	社会功能
术前	45	74.24±6.00	74.53±5.70	76.20±3.76	80.13±4.17
术后	45	81.87±6.50	80.67±5.58	78.22±3.56	84.02±3.34
$t_{\text{配对}}$		5.537	4.785	4.247	5.899
$P_{\text{配对}}$		0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 护理满意度比较 结果显示,患者术后护理满意度(95.6%)高于术前(80.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组护理满意度比较

组别	n	满意	较满意	不满意	满意度/%
术前	45	20	16	9	80.0
术后	45	28	15	2	95.6
χ^2					5.075
P					0.024

3 讨论

慢性化脓性中耳炎是耳鼻喉科最为常见的疾病之一,在所有治疗手段中,手术是最为有效的治疗措施^[12],完璧式鼓室成形术既能彻底清除病灶,又能保留正常中耳的功能,恢复患者实用听力^[13]。手术主要是完全清除炎性病变组织,同时又要保证中耳的功能得到正常恢复,所以围术期的综合护理干预至关重要,对中耳听觉功能的恢复和减低术后并发

症起到重要作用^[14]。本组45例慢性化脓性中耳炎患者,经过围术期的精心护理后,总有效率100%,本组患者的并发症发生率亦较低,2例出现明显眩晕,1例出现面瘫,后经精心护理与及时治疗痊愈。

3.1 有效缓解患者的抑郁情绪 由于头部的敏感性,绝大多数患者均在术前有不同程度的紧张和焦虑情绪,这对整个手术过程及术后功能恢复不利,所以心理护理是整个治疗过程中最为重要的一个环节^[13]。在心理护理中,重点找出患者焦虑及紧张的根本原因,主要向患者讲解手术的过程,介绍手术的安全性,以增强患者对治疗的信心,从而缓解患者紧张和抑郁的心理状态,本组45例患者的术后抑郁得分均低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 提升患者的遵医行为 慢性中耳炎手术患者经受心理及生理双重打击,部分患者会产生自暴自弃的心理,甚至对治疗有抵触情绪,不能积极配合医生治疗,从而影响治疗效果。通过医护人员的耐心沟通、鼓励,让患者树立战胜疾病的信心和乐观面对疾病的态度,可有效提高患者的遵医行为。本组患者术后遵医行为优于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),表明综合护理干预可提升患者的遵医行为。

3.3 提高患者的生活质量 慢性化脓性中耳炎患者往往病史较长,一般均有长期反复的耳部流脓的症状,后期往往会导致一定程度的听力下降,使患者躯体功能、心理状态、情感及认知功能和社会功能等发生重大变化,从而影响患者的生活质量。加强患者围术期病情的观察和护理,为患者提供心理疏导,做好出院健康宣教工作,增强患者战胜疾病的信心,使患者的生理和心理机能得到良好的康复,对提高患者术后的生活质量具有重要的意义。本组患者术后的生活质量得分均高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),表明综合护理干预能有效提高患者的生活质量。

3.4 有效提高患者对护理服务的满意度 综合护理干预增进了护患之间的信任和感情,缓解了患者的抑郁情绪,改善了患者的生活质量,提高了护理服务满意度。本组患者术后对医疗护理服务的满意度高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,综合护理干预能有效缓解患者的抑郁情绪,提升患者的遵医行为,提高患者的生活质量,从而提高患者对护理服务的满意度,是手术成功的重要保障。

(下转第401页)

腹主动脉球囊阻断在骶骨及骨盆肿瘤切除中的应用与康复护理

沈启玲¹, 楚月月¹, 李伦兰², 胡 勇¹

(安徽医科大学第一附属医院 1. 骨病骨肿瘤外科;2. 护理部,安徽 合肥 230022)

【摘要】目的:分析总结腹主动脉球囊阻断技术在骶骨、骨盆肿瘤切除手术中应用的临床效果、球囊相关并发症及围手术期护理要点。**方法:**对20例患者进行围手术期护理评估、出血量、深静脉血栓(DVT)形成、手术时间、大小便及下肢功能、伤口及球囊置入相关并发症等资料进行观测分析。**结果:**20例患者均在腹主动脉球囊阻断下顺利完成手术。通过手术治疗及良好的围手术期康复护理,疗效满意,无护理及球囊阻断相关并发症发生。**结论:**腹主动脉球囊阻断是安全有效的术中控制出血的方式,良好的围手术期康复护理对减少并发症,提高疗效有着重要作用。

【关键词】骶骨肿瘤;骨盆肿瘤;护理;腹主动脉球囊阻断

【中图分类号】R 473.73 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.026

Perioperative care of patients undergone pelvic tumor resection with abdominal aorta balloon occlusion

SHEN Qiling, CHU Yueyue, LI Lunlan, HU Yong

Department of BoneDisease & Bone Tumor, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】Objective: To investigate the complications and perioperative care of patients undergone pelvic tumor resection with transabdominal aortic balloon occlusion. **Methods:** The data, including blood loss, incidence of deep venous thrombosis(DVT), operative time, defecation and urination, function of lower limbs complications involved in the wound and inserted balloon, were maintained, for which the perioperative nursing measures were analyzed. **Results:** The surgery was successful in the 20 patients, and the curative effect was good. All patients were satisfied with the perioperative care. No complications associated with nursing or aortic balloon placement occurred. **Conclusion:** Transabdominal aortic balloon occlusion is a safe and effective way to control bleeding in pelvic tumor resection, and well-planned perioperative nursing measures can lead to reduced complications, yet improved curative effect.

【Key words】 sacral tumor; pelvic tumor; nursing; abdominal aorta balloon occlusion

骶骨、骨盆肿瘤治疗难度大,涉及腰骶神经丛、大血管及盆腔脏器等,是医护患共同面临的挑战。目前主要的治疗策略是手术切除,但是此处神经血管丰富,解剖复杂,术中出血量大,常导致手术视野不良,重要结构及肿瘤边界不清晰,手术进展缓慢,影响肿瘤切除和重要结构的分离、显露和保护,围手术期并发症增多^[1]。腹主动脉球囊阻断技术逐渐成熟并应用于创伤手术出血的控制^[2]。本研究应用腹主动脉球囊阻断技术,减少骶骨、骨盆肿瘤术中出血,使术野清晰,便于切除肿瘤,配合全面的围手术期护理,取得良好疗效。现将围手术期护理要点

及其临床疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料 2010年1月~2019年12月在安徽医科大学第一附属医院行腹主动脉球囊阻断下肿瘤切除与重建手术的骶骨或骨盆肿瘤患者20例。其中男12例,女8例;平均年龄(55.95±9.02)岁;骶骨肿瘤18例(I区6例、I+II区8例、II区4例);骨盆肿瘤2例(I+II+IV区1例、II+III区1例)。病理诊断为骶骨脊索瘤5例,骶骨神经源性肿瘤4例,骶骨骨肉瘤2例,骶骨转移性肿瘤3例,

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085MH215)

收稿日期:2020-01-04

作者简介:沈启玲(1985-),女,主管护师,(电话)13395696720,(电子信箱)1473777839@qq.com;

李伦兰,女,主任护师,教授,硕士生导师,(电子信箱)lilunlan@aliyun.com,通信作者。

骶骨浆细胞骨髓瘤 1 例,骨盆软组织肉瘤 2 例,病理不明 3 例。肿瘤切除过程均在腹主动脉球囊阻断下进行。

1.2 腹主动脉球囊置入及肿瘤切除与重建 术前血管超声测定腹主动脉内径选取合适球囊。股动脉穿刺(一般经右侧进入),置入动脉导管和导丝,将球囊置入腹主动脉相当于 L₂₋₄ 平面,仔细识别三通阀,造影剂注入球囊并透视,显示球囊及相关骨性标志,证实球囊位置准确后固定球囊导管,抽出球囊造影剂,准备手术。充分显露并保护主要血管及神经等结构后,向球囊注入生理盐水快速阻断腹主动脉,快速切除肿瘤。除单纯骶骨 II 区肿瘤 4 例未作重建外,其余均作腰-骨盆或半骨盆-髋关节重建。球囊阻断血流时间控制在 90 min 内,拔出球囊时,边按压边缓慢抽出,股动脉穿刺点按压 15 min 后用厚敷料加压包扎 24 h,穿刺侧髋部制动 12 h。

1.3 围手术期观察与护理

1.3.1 心理护理 骶骨、骨盆肿瘤患者往往担心术中损伤主要血管神经导致大小便功能障碍、下肢瘫痪,甚至危及生命;肿瘤难以切除彻底,病情复发;部分患者由于家庭关系和经济条件等,往往承受着巨大的心理压力^[3]。我们采用相应的心理护理措施,针对患者接受应激性医学操作的心理行为进行干预;运用森田疗法^[4],准确把握患者所处的围手术期一般适应综合征的不同阶段^[5],在了解患者心理特点后,应用共情心理模式^[6],实现护患双方的沟通、理解和心理传达,提高患者信心和依从性。

1.3.2 术前观察及一般护理 医护共同采集病史,关注有无出血倾向、血液高凝状态等相关病史,检查体征;检测血 D-二聚体、乳酸脱氢酶(LDH);评估穿刺部位皮肤条件及该侧髋关节能否置于中立位;术前 3 d 开始无渣饮食,聚乙二醇清洁肠道,术前一晚及术晨清洁灌肠;备血及成分血制品,如冷沉淀、单采血小板等;指导患者行腹肌舒缩运动及肛门和尿道括约肌舒缩训练:用力收缩,持续 15 s 左右,放松 5 s,15 min/次,每日 5 次,以提高术后大小便控制能力。训练床上大小便,防止术后便秘和尿潴留;指导患者练习深呼吸、咳痰、吹气球提高肺活量,必要时予以术前雾化吸入。

1.3.3 术中观察与护理 密切观察患者生命体征,开通 2~3 条静脉通路,留置导尿管,记录出入量及手术时间,保证出入量平衡;观察其呼吸和循环,确保导管及监测装置的稳定性;应用加温装置躯体保温,加温输血输液,温盐水冲洗创面,保持体温在正常范围;观察球囊置入穿刺部位情况,球囊导管口棉

垫保护,防止皮肤及动脉受压。检查球囊放置是否顺畅,固定是否牢靠。记录球囊阻断时间并提醒麻醉医师,同时记录尿量变化,防止球囊移位阻断肾动脉。确保手术时球囊充盈,充分阻断腹主动脉,以保证手术顺利进行。及时提醒手术组医生球囊阻断时间,第一次阻断在 60 min 内,放松球囊,间隔 10~15 min 后可再次阻断。快速阻断,缓慢复通为原则。

1.3.4 术后护理 严密监测生命体征,出现心率加快、血压下降应及时报告医生并查找原因;观察记录引流液颜色、性状及引流量,若引流液>100 mL/h 需立即告知医生,必要时探查止血;避免增加腹内压的动作,待肠蠕动恢复后可嘱患者流质饮食,逐渐过渡到普食,以高蛋白、高热量、高维生素饮食为主;病情平稳后,指导患者四肢功能锻炼,肺功能训练,以及会阴括约肌、肛提肌、逼尿肌舒缩训练。

球囊置入侧肢体中立位制动 12 h。肢体保暖,以防引起血管痉挛;股动脉穿刺处无菌敷料加压包扎并按压止血 20~30 min;密切观察穿刺点包扎的松紧情况,局部有无皮下及深部血肿、皮肤青紫、活动性出血;观测下肢末梢感觉、肌力、足背动脉搏动及末梢血运;观察下肢皮温、色泽,检查下肢 Homan 征、Neuhof 征等,监测血 D-二聚体、LDH,防止下肢动静脉血栓形成。

1.4 统计方法 采用 SPSS 21.0 进行统计分析,正态分布定量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;偏态分布资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,术前术后比较采用配对设计秩和检验,其余采用两独立样本秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 平均手术时间(209.45±64.12) min。单次球囊阻断时间(48.61±7.82) min,再次阻断者需间隔 10 min,球囊总阻断时间(75.00±7.07) min。术中出血(2135.00±1123.09) mL,术中输血(1858.39±923.60) mL。所有患者生命体征平稳。术后引流量(1019.39±323.60) mL。无全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发生,无深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和再灌注损伤等球囊相关并发症及护理并发症发生。

2.2 术后相关并发症 本组全部 20 例球囊阻断效果良好,无球囊破裂或血管破裂等并发症。术后血管超声提示 3 例小腿肌间静脉血栓,行常规抗凝处

理。随访 1~48 个月,1 例骶骨脊索瘤术后 22 个月复发,复发率 4.35%;单侧 S₁ 神经根切除致足下垂 1 例;单侧 S₂、S₃ 神经根切除致大小便功能错乱 2 例。

2.3 统计结果 患者术前术后 D-二聚体、LDH 水平差异无统计学意义($P>0.05$) (表 1)。使用非参数检验方法结果表明应用腹主动脉球囊阻断术后有

表 1 患者手术前后 D-二聚体及 LDH 变化

	术前	术后	Z	P
D-二聚体/($\mu\text{g/L}$)	1.03(0.35,3.16)	2.49(0.48,4.20)	3.285	0.001
LDH/(U/L)	195.00(167.75,217.00)	219.00(184.33,254.92)	1.904	0.057

表 2 有无 DVT 患者的术前 D-二聚体及 LDH 比较

DVT	术前 D-二聚体/($\mu\text{g/L}$)	术前 LDH/(U/L)	术中出血量/mL	阻断时间/min
无	0.53(0.33,2.78)	196.00(168.50,217.00)	2129.41 \pm 1122.37	48.53 \pm 8.05
有	2.89(2.95,6.38)	194.00(164.00,363.00)	2166.67 \pm 1379.61	66.67 \pm 15.27
Z/t	0.064	0.791	0.052	3.168
P	0.072	0.842	0.959	0.005

表 3 应用腹主动脉球囊行骶骨肿瘤切除术患者术后 DVT 形成的单因素分析

变量	分类	n	DVT		P
			无	有	
Caprini 分级	低危	11	11	0	0.074
(血栓分级)	中高危	9	6	3	
术中出血量/mL	<2000	7	6	1	0.064
	2 000~3000	9	8	1	
	\geq 3000	4	1	3	
球囊阻断总时间/min	<60	17	16	1	0.046
	\geq 60	3	1	2	
球囊阻断次数/次	1	18	17	1	0.016
	\geq 2	2	0	2	

3 讨论

腹主动脉球囊阻断是一种控制出血的介入技术^[7-8],该技术广泛应用于骶骨、骨盆和盆腔部位术中出血的控制^[9-10]。骶骨、骨盆区侧支循环丰富,有腰骶神经丛、大血管、盆腔脏器等重要结构,手术显露困难,出血多。既往多种止血方式,控制出血效果不确切。因肿瘤血运丰富,术中平均出血量达 2000~6000 mL,甚至超过 10 000 mL^[11],不易彻底切除肿瘤,因而局部复发率较高。腹主动脉球囊阻断是减少术中出血,利于满意切除肿瘤的一种有效方法。与传统的腹主动脉腔外阻断、动脉栓塞等技术相比,球囊导管阻断法具有微创、方便可控、止血效果显著、对血管内壁的压力均匀、并发症少等优点^[12]。但也存在动脉内膜损伤和球囊移位阻断肾动脉而引

起肾功能损害、血栓形成、假性动脉瘤、穿刺部位大出血等风险。需要高度关注围手术期的康复护理。良好的围手术期康复护理是手术成功的重要保证。骶骨、骨盆肿瘤诊治难度大、手术风险高、预后因素复杂,患者及其家属对手术疗效、手术风险、并发症和预后往往存在明显的心理应激。本组患者手术前后均出现不同程度的焦虑症状和心理障碍。因此我们对这些患者进行了适当的心理护理干预,情况得到明显改善,对患者术后身体恢复也起到了至关重要的作用。

做好围术期护理,可有效保护手术安全,减少球囊置入和球囊阻断的手术并发症^[13]。要确保置入位置准确,切忌反复粗暴操作,稳妥固定和包扎,以防球囊移位、脱落及穿刺部位大出血。术后股动脉穿刺处无菌敷料加压包扎并按压止血 20~30 min;密切观察穿刺点包扎情况,局部有无出血表现等。要特别关注术中体位的改变,正确的体位摆放利于手术操作和观察护理^[13]。安置体位既要符合手术操作的需要,又不能影响正常的呼吸循环及神经功能。体位的变化会导致呼吸和循环等生理功能的变化^[14]。注意体温护理,采取保温措施,防止低温所致的组织低氧、低灌注、脏器功能减低、延迟复苏、凝血功能障碍、易发感染及术后机能康复不良等,确保围术期安全,减少并发症发生^[15]。

腹主动脉球囊阻断术是一把双刃剑,它既能带来无血视野下的手术,也因此引发一系列问题^[16]。

腹主动脉球囊阻断术是一把双刃剑,它既能带来无血视野下的手术,也因此引发一系列问题^[16]。

股动脉穿刺置入球囊时可能会发生动脉血肿、出血、DVT、假性动脉瘤、加压部位皮肤压疮、坏死、盆腔脏器及下肢软组织缺血及再灌注损伤等。需向患者及其家属讲解股动脉穿刺术后肢体制动的意义,指导患者及护理员训练预防 DVT 等并发症的方法^[17]。术中要准确判断球囊置入位置,防止发生肾动脉阻断,置管操作要轻柔,忌反复粗暴穿刺,防止动脉内膜损伤、穿刺部位巨大血肿、下肢动静脉血栓、假性动脉瘤形成等并发症。本研究通过监测术后 D-二聚体、LDH,评估血栓风险和组织损伤反应,加上围手术期康复护理,各项观察指标显示无明显球囊阻断并发症、SIRS 和 MODS 发生。本研究结果显示,患者术后肌间静脉血栓与患者术中使用球囊阻断次数和阻断时间相关,虽然肌间静脉血栓不会引起致命并发症风险,但也应该引起我们的足够重视,尽量减少术中使用时球囊阻断的次数和时间。

【参考文献】

- [1] 姬涛,杨荣利,杜志业. 超半盆截肢治疗六例巨大骨盆髌骨肿瘤的经验总结[J]. 中华外科杂志,2018,56(2):157-160.
- [2] BEKDACHE OMAR, PARADIS TIFFANY, SHEN YU BAI HE, *et al.* Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA): a scoping review protocol concerning indications-advantages and challenges of implementation in traumatic non-compressible torso haemorrhage [J]. *BMJ Open*, 2019, 9: e027572.
- [3] 高洁,李森,刘媛,等. 肺癌患者家属应激性抑郁情绪的精准心理调节[J]. 中华保健医学杂志,2017,19(2):156-159.
- [4] 李振涛. 森田式心理疗法[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(9):851-852.
- [5] 郭卫萍. 产妇产后抑郁焦虑原因分析[J]. 中国实用医药,2014(32):242-243.
- [6] 张英兰. 共情应用于护患沟通的效果[J]. 中华护理杂志,

2010,45(12):1111-1112.

- [7] PERKINS ZANE B, LENDRUM ROBBIE A, BROHI KARIM. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: promise, practice, and progress [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22: 563-571.
- [8] BEKDACHE OMAR, PARADIS TIFFANY, BRACCO DAVID, *et al.* Intermittent use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in penetrating gunshot wound of the lower extremity [J]. *Can J Surg*, 2019, 62: E9-E12.
- [9] QIU ZHONGYUAN, HU JIFEN, WU JIANBO, *et al.* Prophylactic temporary abdominal aorta balloon occlusion in women with placenta previa accretism during late gestation [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e8681.
- [10] KONG LINGZHI, YU YALING, LI FUJIAN, *et al.* Intra-aortic balloon occlusion decreases blood loss during open reduction and internal fixation for delayed acetabular fractures: a retrospective study of 43 patients [J]. *J Invest Surg*, 2018, 33(5):1-6.
- [11] 徐懋,张耕,韦峰,等. 球囊阻断低位腹主动脉在腰骶骨肿瘤手术中的应用[J]. 中国微创外科杂志,2010,10(2):147-149.
- [12] 周家铃,黄铁刚,俞光荣. 骶骨肿瘤术中失血控制的研究进展[J]. 中华骨科杂志,2009,29(11):1076-1078.
- [13] DAVIDSON ANDERS J, RUSSO RACHEL M, REVA VIKTOR A, *et al.* The pitfalls of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: Risk factors and mitigation strategies [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84: 192-202.
- [14] 张华英,齐弘. 正确的手术体位是手术成功的重要因素[J]. 工企医刊,2011,4(3):37-38.
- [15] 刘元佳. 围手术期低体温的危害及护理预防[J]. 中国医药指南,2016,14(35):210-210.
- [16] ENGBERG MORTEN, TAUDORF MIKKEL, RASMUSSEN NILAS KAHR, *et al.* Training and assessment of competence in resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) - a systematic review [J]. *Injury*, 2019, 8: 63-70.
- [17] 姜艳华,胡惠贤,张小容,等. 循证护理在经皮股动脉穿刺脑血管造影术患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2018,24(8):102-103.

(上接第 397 页)

【参考文献】

- [1] 黄选兆,汪吉宝. 实用耳鼻咽喉科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:866.
- [2] 黄春玲,黄丽群. 中耳炎鼓室成形术围手术期的护理[J]. 右江民族学院学报,2004,26(2):289-299.
- [3] 李秀娟. 慢性化脓性中耳炎患者围手术期的护理与体会[J]. 吉林医学,2012,33(9):1985-1985.
- [4] 梁鸿飞,张建玉. 中耳鼓室成形术的护理[J]. 黑龙江护理杂志,2000,6(2):72-73.
- [5] 刘慧贤,罗春月. 鼓室成形术治疗中耳炎的护理[J]. 医学理论与实践,2012,25(7):842-843.
- [6] 高结碧,尹旺华,王兰. 慢性化脓性中耳炎患者的鼓室手术护理对策探讨[J]. 中外医疗,2013,17(40):153-154.
- [7] 陈维英. 基础护理学[M]. 3版. 南京:江苏科技出版社,1997:24.

- [8] 郭会平,白育青,李珂,等. 46 例慢性化脓性中耳炎显微外科手术病人围术期的护理[J]. 全科护理,2009,7(10):877-878.
- [9] 郑天娥,曹现宝,何海艳,等. 慢性化脓性中耳炎老年患者鼓室成形术的护理[J]. 西南国防医药,2013,23(10):1120-1121.
- [10] 王平,李银平,康喜讯. 鼓室成形术 76 例术后护理[J]. 新乡医学院学报,2001,18(2):138-139.
- [11] AMRIS K, OMEROVIC E, DANNESKIOLD B, *et al.* The validity of self-rating depression scales in patients with chronic widespread pain: a rasch analysis of the major depression inventory [J]. *Acta Rheumatol Scand*, 2016, 45(3):1-11.
- [12] 袁咏菁. 慢性化脓性中耳炎——100 例临床护理疗效分析[J]. 大家健康,2013,7(8):91-92.
- [13] 王龙英. 慢性化脓性中耳炎患者围手术期的护理[J]. 医学理论与实践,2012,25(16):2043-2044.
- [14] 荣芳. 慢性化脓性中耳炎患者围手术期的护理[J]. 吉林医学,2013,34(33):7601.

急性早幼粒细胞白血病化疗患者并发症的护理分析及对策

俞海燕^{1a}, 黄来全², 赵敏^{1a}, 王良伟^{1b}

(1. 芜湖市第二人民医院 a 血液科; b 神经外科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨急性早幼粒细胞白血病(APL)患者化疗常见并发症的发生率及护理对策。**方法:**回顾性分析芜湖市第二人民医院血液科2013年12月~2019年7月共57例APL患者化疗的病例资料,分析其并发症的发生率及护理对策。**结果:**57例患者发生维甲酸综合征3例次(5.2%)、骨髓抑制7例次(12.2%)、并发感染6例次(10.5%);化学性静脉炎发生率0%;心脏毒性2例次(3.5%);肝功能异常2例次(3.5%);过敏反应1例次(1.8%);**结论:**化疗前进行良好的医护和患者之间的沟通,动态评估患者病情变化,可有效降低患者相关并发症的发生率,出现相应并发症后的针对性护理和良好的医护配合,可提高患者对相应并发症的耐受性,缓解患者的心理压力和在治疗上建立信心,有利于改善患者疾病的预后效果。

【关键词】急性早幼粒细胞白血病;化疗;并发症;护理对策

【中图分类号】R 473.55 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.027

Nursing countermeasures for the complications in patients with acute promyelocytic leukemia undergoing chemotherapy

YU Haiyan, HUANG Laiquan, ZHAO Min, WANG Liangwei

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

【Abstract】Objective: To investigate the common complications in patients of acute promyelocytic leukemia undergoing chemotherapy and the nursing strategies. **Methods:** Retrospective analysis was performed concerning the complications and nursing measures in 57 cases of acute promyelocytic leukemia undergone chemotherapy in Hematology Department of Wuhu No. 2 People's Hospital between December 2013 and July 2019. **Results:** In the 57 cases or events, retinoic acid syndrome occurred in 3 (5.2%), myelosuppression in 7 (12.2%) and infection in 6 (10.5%). No chemical phlebitis occurred (0%). Cardiotoxicity was seen in 2 cases (3.5%), liver dysfunction in 2 (3.5%) and allergic reaction in one (1.8%). **Conclusion:** Good communication between medical providers and patients before chemotherapy, dynamic evaluation on the change of patient's condition, targeted care following occurrence of corresponding complications and better coordination of nurses with physicians can effectively improve the tolerance of patients against the related complications, relieve the mental pressure of patients and improve the prognosis of this condition.

【Key words】 acute promyelocytic leukemia; chemotherapy; complication; nursing countermeasures

目前,我国血液病的发病率呈逐渐上升趋势,对患者进行化疗是治疗的主要手段,而对于急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者早期积极的治疗和干预可能达到治愈的目的,但化疗给患者带来的一系列并发症,如维甲酸综合征、骨髓抑制、化学性静脉炎及组织坏死、心脏毒性、肝功能异常、过敏反应、感染等,均可对患者造成严重的身体负担及心理压力,导致患者对治疗上的疑虑甚至丧失信心,影响治疗效果及预后。本研究回顾性分析了57例此类化疗患者出现相应并发症

及对应的护理对策,从而为临床血液肿瘤化疗护理提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般性资料 选取芜湖市第二人民医院血液科2013年12月~2019年7月共57例APL化疗的患者病例资料,男性32例,女性25例,年龄15~65岁,平均(49.61±3.26)岁,APL的诊断标准根据中国APL诊断及治疗指南^[1-4]。

1.2 治疗方法 依据APL治疗指南,对于初诊患

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2017A263)

收稿日期:2020-01-06

作者简介:俞海燕(1977-),女,主管护师,(电话)18055317809,(电子信箱)1093135166@qq.com。

者,口服全反式维甲酸[ATRA 20 mg/(m²·d)]至完全缓解;高危初诊患者,口服维甲酸期间联用化疗,采用柔红霉素+阿糖胞苷(DA方案);一疗程诱导化疗达完全缓解者,进入巩固和维持治疗。低/中危患者采用维甲酸和亚砷酸[0.15 mg/(kg·d)]循环使用2年;高危患者早期在低/中危方案的基础上加用蒽环类和阿糖胞苷联用的化疗方案,该方案和维甲酸、亚砷酸循环使用3次,后维甲酸、亚砷酸循环使用2年。

1.3 并发症的护理

1.3.1 维甲酸综合征 又称分化综合征,是维甲酸治疗 APL 最严重的不良反应,主要表现为发热、体质量增加、身体下垂部位水肿、胸腔积液、呼吸窘迫。出现临床表现立即暂停维甲酸,给予大剂量激素、吸氧、利尿。化疗前和患者及家属进行充分沟通,告知此类病症的症状、治疗及预后,做好病人和家属的心理护理,消除其恐惧,积极配合治疗。

1.3.2 骨髓抑制 骨髓抑制是多种化疗药物的共同不良反应,主要表现为全血细胞减少,加重病人的贫血、感染和出血的风险。多数化疗药物骨髓抑制作用最强的时间是第7~14天,恢复时间为之后的5~10d,个体存在差异。化疗期间定期查血象,了解骨髓抑制情况,期间避免使用其他抑制骨髓药物,一旦出现骨髓抑制,护士一对一向病人和家属说明血常规情况,根据血象情况针对贫血、感染和出血的预防采取护理措施,吸氧、保护性隔离(使用层流床等),严密观察皮肤、消化道及颅内出血情况,协助医生正确用药。

1.3.3 化学性静脉炎及组织坏死 化疗药物输注目前大部分还使用外周静脉,因此发生化学性静脉炎的概率高,也是最常见的并发症,其主要表现是穿刺部位上方的血管及周围皮肤出现红肿、疼痛、血管变硬、色素沉着等,化疗药物若出现外渗可导致周围组织溃烂、坏死,给患者带来极大痛苦及心理负担,对治疗不利^[5]。故临床护理上对患者化疗前予以宣教,解答患者在护理上的疑问,对于化疗前有条件及有适应证的患者可使用 PICC 来降低化疗性静脉炎的发生率,减少患者的痛苦。对于使用 PICC 有禁忌证或患者不愿使用的,仍考虑外周静脉输注。若患者出现外周性静脉炎,予以积极的物理处理(硫酸镁湿敷^[6])及药物外敷(如多磺酸粘多糖乳膏、自制宁黄散^[7])等。若出现外周组织坏死等情况请相关科室(烧伤科、伤口造瘘中心等)进行联合治疗,并对患者进行积极的心理疏导和人文关怀。

1.3.4 心脏毒性 心脏毒性是化疗患者的隐匿性

的损伤,化疗前患者需完善相关心脏监测,排除既往有心脏病病史及了解患者心脏功能,当患者在治疗期间出现心脏不适、心慌、胸闷等症状时,需立刻向医生汇报,护理上予以吸氧、心电监护等相关措施,积极和患者及家属进行沟通,缓解患者及家属紧张的情绪,配合医生完善相关监测及治疗方案,直至症状改善或消失。

1.3.5 肝功能异常、过敏反应 患者入院化疗前予以完善肝肾功能的监测,情况允许方可使用化疗药物,在平时巡视和患者及家属的沟通中,多注意患者的表现及异常,若患者出现黄疸、小便量少、皮肤瘙痒、手脚麻木等情况,需及时通知临床医生,根据患者情况完善相关监测及相应处理,及时发现和沟通,改善患者及家属在对这些表现的认识和治疗的措施,使患者保持积极向上的精神面貌。

2 结果

57例患者均接受所有疗程治疗,疾病得到明显的缓解。其中发生分化综合征3例次(5.2%),骨髓抑制7例次(12.2%),并发感染6例次(10.5%);化学性静脉炎发生率0%;心脏毒性2例次(3.5%);肝功能异常2例次(3.5%);过敏反应1例次(1.8%);经积极对症处理及预见性优质护理,症状均得到缓解和痊愈。

3 讨论

3.1 维甲酸综合征 此并发症是化疗中严重的并发症之一,一旦出现,病人可能因呼吸衰竭而死亡,当出现相应的临床症状要立即处理并向病人家属解释症状出现的原因、治疗方法及预后,和家属及患者进行心理上的充分沟通,取得病人和家属的理解和配合,消除病人和家属的紧张和恐惧。由于治疗和沟通良好,3例病人症状得到了很好的控制。

3.2 骨髓抑制 骨髓抑制是多种化疗药物的不良反应,是常见的副作用之一。本组发生7例次,发生率为12.2%,并发感染6例次,发生率10.5%,因骨髓抑制可导致患者出现抵抗力下降,血红蛋白减少、血小板及白细胞降低可导致患者血液的携氧能力下降、感染、易出血或血流不止。通过对此类病人进行保护性隔离措施(如层流床),减少探视,病房安装空气消毒机,饮食予低温软食,嘱软毛刷刷牙和漱液漱口以避免牙龈出血,给予棉质柔软衣物穿戴以避免出血,清除金属物品,减少患者耗氧量,嘱患者卧床休息,吸氧等措施,对患者及家属说明解释注意事项,进行患者和家属的心理疏导。减少抵触情绪。

经过优质护理干预后,发生出血和感染例次,低于薛宁、廖云等报道的骨髓抑制感染的发生率^[8-9]。

3.3 化学性静脉炎及组织坏死 化学性静脉炎及组织坏死是化疗的最常见并发症,其发生率较高,对患者的生理及心理造成重大的影响,为了避免此类并发症的发生,化疗前可以行 PICC,已达到最大程度的保护患者静脉,但由于 PICC 存在适应证和禁忌证,非所有患者均可使用,对于未使用 PICC 的患者需予以时刻注意相关反应,输注药物部位的静脉及周边皮肤出现红肿、疼痛、血管变硬、色素沉着等改变,需予以立即使用相关药物治疗如硫酸镁湿敷、喜疗妥等对症支持治疗,改善患者症状,缓解心理压力。既往因使用钢针输液,患者由于不太了解相关风险,易导致化疗药外渗到血管周围组织,严重的可发生组织坏死,在治疗和护理上给患者造成了很大的心理压力。目前因静脉留置针的使用,化疗前的良好沟通,以及发现问题后积极处理等,此类并发症在统计患者中未有发生。

3.4 心脏毒性 化疗前对患者进行心脏功能及心血管的评估十分必要。由于化疗药物不同,对心血管的影响亦不同,化疗药可以直接导致心脏病的发生,也可以渐进性影响心脏功能,出现心脏毒性反应存在隐匿性和不典型性^[14]。我科患者在治疗 APL 时常用到蒽环类药物,此类药物可导致患者出现心脏功能损害,在使用过程和以后需定期监测肌钙蛋白 I,有监测及预警作用^[15]。在护理上要时刻关心患者的感受,进行细致观察,对于已经有心脏功能及心血管异常的患者需重点关注,时刻与家属沟通及协助观察。当患者出现心前区不适症状(心慌、胸闷、心前区绞痛等),需及时处理并及时汇报医生进行处理,保证患者的安全及降低不可逆后果的发生率。本研究中的患者在治疗时及治疗间歇期间出现心前部不适、心慌、胸闷、心脏绞痛等情况,由于及时发现和处理,使得患者在心理和生理上得到最大的照顾和安慰。虽有发生,但处理得当,避免了不良事件的发生。

3.5 肝功能异常 肝功能的异常在临床护理上需多注意留心观察,对于一些患者出现纳差、体力下降明显、黄疸、饮食差、小便明显减少等临床症状,需立即进行汇报并注意是否出现肝功能方面的问题,及时做出相应的护理方面的处理,对于常规化疗的病人入院时的肝功能监测及住院期间的监测进行对比,及时发现问题,积极解决问题。目前临床护理上对此方面的关注比较少,分析原因可能为过度依赖医生及相关监测,而非自己认真去观察和了解。从

我院的病例来看,APL 患者出现肝功能损害最多见于使用亚砷酸的患者^[16],在我科发生率为 3.5%,但早期发现、早期干预有利于肝功能的保护和及时恢复,给医生调整用药提供窗口期,增加患者对疾病、护理及治疗方面的信心,增强患护之间的信任,有利于疾病的治疗。

3.6 过敏反应 出现皮肤瘙痒、斑丘疹等予以及时汇报医生进行抗过敏治疗,而对于超敏反应的患者,生命体征出现不稳定的情况下需立即进行生命支持的抢救。本研究的患者中只有 1 例患者出现过敏反应,由于化疗前护士和患者及家属进行了充分的沟通,告知化疗时常见并发症的表现,患者及家属表示理解及知晓。当患者化疗时出现过敏反应的相关临床表现时,患者家属及时发现并汇报给护士,在医师、护士及患者家属的良好治疗配合下,患者过敏反应消失。

综上所述,化疗前进行医护与患者之间的良好沟通,可有效降低患者相关并发症的发生率,出现并发症后的精心护理和良好的医护配合,可提高患者对相应并发症的耐受性,缓解患者的心理压力和疾病治疗上建立信心,有利于改善患者疾病的预后。

【参考文献】

- [1] YAN W, ZHANG G. Molecular characteristics and clinical significance of 12 fusion genes in acute promyelocytic leukemia: a systematic review [J]. *Acta Haematol*, 2016, 136(1): 1-15.
- [2] CHEN Y, LI S, ZHOU C, *et al*. TBLR1 fuses to retinoid acid receptor α in a variant t(3;17)(q26;q21) translocation of acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 936-945.
- [3] YAO L, WEN L, WANG N, *et al*. Identification of novel recurrent-STAT3-RARA fusions in acute promyelocytic leukemia lacking t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA [J]. *Blood*, 2018, 131(8): 935-939.
- [4] 中华医学会血液学分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3): 179-183.
- [5] 徐彦, 赵致臻, 杨巍娜, 等. 硫酸镁热敷联合三黄膏治疗化疗行静脉炎的临床疗效观察[J]. *中国药房*, 2014, 25(3): 272-274.
- [6] 赵凤举. 硫酸镁湿敷预防化学性静脉炎[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(53): 220.
- [7] 缪景霞, 程首宏, 李慧, 等. 自制宁黄散外敷治疗癌症患者化学性静脉炎的效果观察[J]. *护理学报*, 2017, 24(9): 64-66.
- [8] 薛宁. 儿童急性白血病化疗后骨髓抑制期并发感染的临床研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [9] 廖云, 王文琴, 金秋, 等. 品管圈活动在降低血液病化疗患者骨髓抑制期感染发生率中的应用[J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(13): 1188-1190.
- [10] 上海市抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会. 化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识(2018年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(11): 946-960.

· 护理学 ·

文章编号:1002-0217(2020)04-0405-04

提升自我效能感在老年脑卒中患者吞咽功能康复护理中的应用

陈晓梅,孙桂枝,王菲,陶琼琼,丁书芸,张玉琴

(安徽省第二人民医院 神经内科,安徽 合肥 230041)

【摘要】目的:探讨提升自我效能感在老年脑卒中患者吞咽功能康复护理中的临床应用。**方法:**收集2017年7月~2018年6月入住神经内科,年龄 ≥ 60 岁且存在吞咽功能障碍的脑卒中患者。选择2017年7~12月接受常规吞咽康复护理的46例患者为对照组;2018年1~6月46例患者为观察组,在常规吞咽康复护理的基础上,增加自我效能的干预,称之为提升自我效能感的综合康复护理。两组干预期均为1个月,观察两组患者在干预前后的生存质量、日常生活能力、运动自我效能及吞咽功能障碍并发症的发生情况。**结果:**通过增加自我效能的干预,观察组患者的吞咽功能评分和自我效能评分高于对照组,生存质量、日常生活能力改善,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组干预后吞咽功能并发症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**提升自我效能感的综合康复护理有助于增加老年脑卒中患者的康复信心,改善其吞咽功能,提高日常生活能力及生存质量。

【关键词】自我效能;脑卒中;吞咽功能障碍;康复护理

【中图分类号】R 473.74 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.04.028

Outcomes of rehabilitation nursing based on improving self-efficacy in elderly stroke patients with dysphagia

CHEN Xiaomei, SUN Guizhi, WANG Fei, TAO Qionqiong, DING Shuyun, ZHANG Yuqin

Department of Neurology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical outcomes of rehabilitation care for elderly stroke patients with swallowing dysfunction based on improving their self-efficacies. **Methods:** Acute stroke patients aged ≥ 60 years with dysphagia, admitted to and treated in our neurology department were included from July 2017 to June 2018. Forty-six patients treated between July and December of 2017 underwent routine rehabilitation care for swallowing dysfunction (control group), and another 46 treated between January and June of 2018 were given additional intervention with the self-efficacy on the routine nursing basis (observational group). The nursing intervention was one month for both groups, and then the quality of life, ability of daily life, self-efficacy of exercise and complications of dysphagia were observed and compared before and after intervention. **Results:** By means of improving the self-efficacy, patients in observational group had higher scores on the quality of life and ability of daily life than those of the controls ($P < 0.05$), yet the incidence involved in swallowing complications was not statistically different between groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Comprehensive rehabilitation nursing by improving the self-efficacy may contribute to enhanced confidence, improved swallowing function, ability of daily life and quality of life in elderly patients with dysphagia.

【Key words】 self-efficacy; stroke; dysphagia; rehabilitation nursing

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(ZR2019B06)

收稿日期:2019-12-02

作者简介:陈晓梅(1977-),女,主管护师,(电话)13505602219,(电子信箱)woait20071107@163.com;

张玉琴,女,副主任医师,(电子信箱)276385027@qq.com,通信作者。

[11] 梁学芬. 心理护理干预对减轻肿瘤化疗患者恶心呕吐的影响[J]. 中国社区医师, 2019, 35(8): 160-162.

[12] 龚艳, 蒋建君. 急性淋巴细胞白血病患者化疗期间的口腔护理方案[J]. 中外女性健康研究, 2017, 12(7): 121-125.

[13] 陈翠芳. 基于循证理论的口腔护理干预对化疗口腔患者护理满意度的影响[J]. 实用临床护理学杂志, 2018, 3(27): 73-75.

[14] 韩尽斌, 吴宁, 花永强, 等. 肿瘤化疗药物心脏毒性的预防策略[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(1): 75-80.

[15] 詹其林, 吴福红, 丁美琪. 心肌肌钙蛋白 I 监测蒽环类药物心肌损害[J]. 上海医学, 2014, 37(1): 987-988.

[16] 马晓静, 冀林华, 耿惠, 等. 阿糖胞苷治疗白血病患者的疗效及安全性分析[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(3): 396-399.

脑卒中是急性脑血管疾病,具有高发病率、高致残率、高病死率的特点。目前,我国每年脑卒中的发病人数增加200万名以上^[1]。脑卒中患者因神经支配障碍常合并吞咽功能障碍,影响患者预后及生活质量。临床上对脑卒中患者吞咽功能障碍主要通过吞咽功能训练来改善神经支配、避免口咽部肌肉萎缩^[2-3]。脑卒中患者易产生消极和低落的情绪,训练积极性不高,因此提升康复训练的自我效能感能够增加患者训练的积极性,提高康复效果^[4]。本研究在老年脑卒中患者实施常规康复护理的基础上增加自我效能的干预,以改善其预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年7月~2018年6月入住安徽省第二人民医院神经内科,年龄 ≥ 60 岁的脑卒中患者92例,其中缺血性脑卒中84例(91.3%),出血性脑卒中8例(8.7%),所有研究对象均符合中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识(2013年版)^[5]的吞咽功能障碍的诊断标准,均知情同意。排除标准:有肿瘤病史、头颈手术史、食管胃反流疾病、其他疾病导致的吞咽障碍;伴发精神障碍者、合并痴呆者;意识模糊者。为避免两组康复护理时的干扰,将2017年7~12月收治的46名患者作为对照组,其中缺血性脑卒中41例(89.1%),出血性脑卒中5例(10.9%);2018年1~6月收治的46名患者作为观察组,其中缺血性脑卒中43例(93.5%),出血性脑卒中3例(6.5%)。

1.2 方法

1.2.1 对照组护理干预 对照组患者予常规护理及吞咽功能康复护理。其中吞咽功能康复护理包括①口腔肌肉锻炼:张口、鼓腮、吐气等动作(每日3次,5分钟/次);②舌运动功能锻炼:做多个方向的伸-卷-顶舌主动运动,若主动运动困难,则用纱布牵引舌头行被动的伸舌运动(每日3次,5分钟/次);③冷刺激训练:用预先冰冻保存的棉签对舌根、软腭、腭弓和咽后壁进行轻触(每日3次,5分钟/次);④门德尔松吞咽训练:先空吞咽3~5次,吞咽时用舌抵住上腭,屏住呼吸,喉部抬升3~5s,然后再吞咽(每日2次,5分钟/次)^[6]。

1.2.2 观察组护理干预 观察组患者除予常规护理及吞咽功能康复护理外,增加自我效能的干预,我们称之为提升自我效能感的综合康复护理。具体措施如下。

1.2.2.1 成立多学科康复护理协作小组 参考国内外文献,由神经内科护理人员、临床高级职称医

师、康复科医师共同制定规范化的护理干预方案^[7]。临床医师和康复医师对护理人员进行脑卒中的病理生理学、吞咽功能障碍等并发症的诱因讲解、康复训练动作分解等培训。研究人员在病区张贴康复训练海报,制作康复训练手册,以突出康复训练的重要性,分发给观察组患者。方案由3名临床经验丰富、沟通能力强的护士进行实施。对患者培训5次,住院当天进行首次干预,根据患者实际情况每隔1~2d进行一次干预,每次干预至少进行30min。

1.2.2.2 吞咽功能康复护理 同对照组。

1.2.2.3 摄食功能康复护理 患者取坐位,若有困难则床头抬高 $30^{\circ} \sim 60^{\circ}$,头前屈,选取营养丰富、温凉糊状食物以利于吞咽。选择小规格汤勺将食物送至舌根部,利于吞咽。采用空吞咽法与进食交替法,宜慢不宜快^[8]。

1.2.2.4 模拟进食动作 选用塑料碗、塑料勺子、玻璃球作为模拟餐具和食物,在患者进餐后1h左右用偏瘫上肢进行模拟进食动作训练。步骤为:坐位或半卧位→抓握勺子→摄取模拟食物→将食物送至嘴旁。每天进行40~50次完整的进食模拟动作^[9]。

1.2.2.5 自我效能感的提升 社会学习理论认为自我效能是人们在特定环境情况下对完成某项工作的判断,也就是执行相关行为能力的信心^[10]。自信心培养的干预是基于班杜拉自我效能理论的4个主要影响因素,即直接经验、替代经验、语言说服和情绪指导^[10]。我们根据以上4个影响因素,制定了实施方案。①增加直接经验。来源于患者经过康复训练指导后的直接体会。患者通过学习康复训练计划和技巧,每天重复练习,机体功能在锻炼中得到改善,让患者逐渐体验成功;鼓励患者反复训练以达到阶段目标,并对其予以肯定,这是获取自我效能感的最重要途径。②增加替代经验。定期组织交流会,通过相互讨论与沟通,分享成功的喜悦;同时邀请同类疾病成功康复的患者介绍经验,树立其战胜疾病的信心;通过指导患者观察病情类似的病友锻炼,观看恢复情况较好的病友康复训练视频,从而使其获得对自己能力的恰当评估,增强其乐观的心态。③语言说服。护士进行康复训练护理的同时鼓励患者克服困难,动员病友现身说法,医护人员及家属给予患者正面的评价,增强其自我效能感。④情绪唤醒。有效的交流、示范和监督,亲朋好友的探访可以减轻患者的顾虑,减轻自我感受负担水平,提高训练的依从性。

1.3 观察指标 比较两组患者干预前后吞咽功能评分、日常生活能力评分、生存质量评分,两组患者营养不良、误吸及吸入性肺炎发生情况。采用日本藤岛一郎脑卒中后摄食障碍评分标准^[11]对患者吞咽功能进行评分,评分为0~10分,10分表示正常吞咽,分数越低表示吞咽障碍的程度越严重。日常生活能力评分参照 Barthel 指数进行,每项0~10分,共10项,得分数值与日常生活能力成正相关。生活质量评分运用 SF-36 量表,得分越高,说明患者生活质量越高。采用中文版脑卒中康复自我效能量表(stroke self-efficacy questionnaire, SSEQ)^[12]评估两组患者干预前后的自我效能,共13项,每个项目得分0~10分,得分越高说明患者对康复训练越有信心。

1.4 数据统计 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据统计分析,正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,干预前后的观察组与对照组指标比较采用两独立样本 *t* 检验,而观察组和对照组指标在干预前后的比较采用配对 *t* 检验计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

表1 两组患者干预前后各指标的比较

指标	组别	<i>n</i>	干预前	干预后	$\bar{d} \pm s_d$	<i>t</i> _{配对}	<i>P</i>
吞咽功能得分	对照组	46	2.87±0.65	5.57±0.69	2.70±0.79	23.286	<0.01
	观察组	46	2.65±0.77	7.89±1.33*	5.33±1.43	25.249	<0.01
Barthel 指数	对照组	46	70.32±5.55	81.37±7.36	11.04±7.24	10.339	<0.01
	观察组	46	72.17±5.46	89.43±7.65*	17.26±7.81	14.989	<0.01
生存质量评分	对照组	46	72.46±4.42	82.87±6.94	10.41±5.83	12.115	<0.01
	观察组	46	73.52±4.70	89.80±7.68*	16.28±8.12	13.595	<0.01
自我效能评分	对照组	46	73.67±13.87	68.87±13.37	-4.80±5.96	-5.469	<0.01
	观察组	46	72.65±13.60	79.30±14.02*	6.65±4.34	10.403	<0.01

* 干预后与对照组差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 两组患者并发症的比较 通过比较两组并发症的发生率,发现观察组较对照组少,经 Fisher 确切概率法进行组间比较,差异并无统计学意义。其中营养不良观察组有1例(2.2%),对照组有3例(6.5%)(*P*=0.617);误吸观察组有1例(2.2%),对照组有4例(8.7%)(*P*=0.361);吸入性肺炎观察组有0例(0.0%),对照组有2例(4.3%)(*P*=0.495)。

3 讨论

吞咽困难是脑卒中的常见并发症,发生率报道在50%~80%^[13]。吞咽功能障碍是导致吸入性肺炎的一个重要原因,患者并发吸入性肺炎病死率高达45%,大约有6%的脑卒中患者在1年内死于吸入性肺炎^[14]。此外,吞咽困难已被证明与营养不

P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 对照组患者46例,其中男21例(45.7%),女25例(54.3%);年龄60~81岁,中位年龄71岁。观察组患者46例,其中男26例(56.5%),女20例(43.5%);年龄60~84岁,中位年龄76岁,观察组与对照组的患者受教育程度均以初中及以下为主(65.2% vs. 63.0%)。两组患者年龄(*t*=1.021, *P*=0.930)、性别($\chi^2=1.087$, *P*=0.297)、教育程度($\chi^2=0.462$, *P*=0.927)等一般资料差异均无统计学意义。

2.2 两组患者干预前后吞咽功能、Barthel 指数、生存质量评分和自我效能的比较 干预前吞咽功能、Barthel 指数、生存质量评分和运动自我效能得分在两组间差异均无统计学意义(*P*>0.05)。干预后两组的吞咽功能评分、Barthel 指数、生存质量评分均提升,观察组的自我效能得分提高;干预后吞咽功能、Barthel 指数、生存质量评分和自我效能得分高于对照组,组间差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表1。

良、脱水、住院时间延长和住院费用高有关。吞咽是涉及5对颅神经和50块不同平滑肌和骨骼肌的复杂的神经肌肉活动^[14]。脑卒中患者由于大脑血氧供给不足引起神经元损伤和死亡,出现吞咽的启动和吞咽相关的肌肉协调性下降,导致吞咽功能障碍。

吞咽功能的恢复主要依靠吞咽功能的康复训练。脑卒中早期有一个增强神经可塑性的窗口,其主要机制是皮质重组,即受损大脑的功能转移到其他未受损的大脑区域,重新构建活动反射^[15]。在此期间,大脑对损伤的动态反应增强,康复护理可能有效。动物研究表明,缺血损伤后,会触发一系列遗传、分子、细胞和电生理事件,促进神经恢复^[10]。早期进行神经功能康复护理(脑卒中后24~72h开始)可以减少炎症细胞因子,收紧血脑屏障,抑制细胞凋亡,促进神经细胞发生^[13]。因此,脑卒中发病

后尽早进行康复护理可促进患者功能恢复,提高生存质量^[16]。老年脑卒中患者主观能动性差,较青年患者吞咽功能恢复差,故该研究选取年龄 ≥ 60 岁的脑卒中患者,给予干预后患者吞咽功能评分、日常生活能力评分和生存质量评分均得到提升,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),这与国内外多数研究结果相同,适当的康复护理能够促进脑卒中患者的功能恢复。

随着医学模式的不断转变,患者心理和行为的护理越来越受到关注,且具有一定的临床意义。脑卒中患者的康复治疗是一个漫长的过程,对其心理健康有着较高的要求。脑卒中多急性起病,迅速引起各种功能缺失,极易导致患者对治疗和恢复失去信心;同时早期康复训练产生的疼痛和不适感又会加重患者焦虑、抑郁等不良心理,使其对自我效能的判断大大降低,对其后期的日常生活能力及生存质量产生极大的影响。

自我效能感是一个人对自己表现能力的信念,它与个人的信心、动机、行为和环境有关。最近的研究已经开始评估自我效能对活动和参与的作用,并被认为是影响脑卒中后活动和参与度的一个关键因素^[5,17]。Tao等^[4]的一项研究表明,自我效能感会影响卒中后患者的自我报告活动和参与。脑卒中患者因肢体、语言功能障碍,日常生活能力下降等原因易产生消极和低落的情绪,训练的积极性不高。患者入院时心理活动较为繁杂,自我感受负担较重^[18],我们通过制定提升自我效能感的具体方案,系统性地提供医务人员及病友间的交流和帮助;护理人员对不同患者提供针对性的指导和鼓励,缓解其孤独感,增强其康复的勇气和训练的自信心。此外,康复手册和宣传海报也弥补了老年人记忆力下降的不足,时刻提醒患者进行训练。本研究结果显示,观察组患者的训练自我效能得到提升,吞咽功能评分、日常生活能力评分和生存质量评分均高于观察组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。同时,我们观察到两组干预后吞咽功能障碍各种并发症发生情况差异无统计学意义($P > 0.05$);分析原因,可能与患者住院时间较短,观察时间较短有关。

综上所述,康复护理使脑卒中患者的吞咽功能明显得到改善,提高其生存质量、日常生活能力。而对该类患者进行提升自我效能感的综合康复护理具有更加积极的作用。本研究不足之处在于主要关注短期的影响,并未做长期随访;我们下一步的计划将增大样本量,并延长随访时间,探讨该方案对长期预

后的效果。

【参考文献】

- [1] 惠艳娉,席悦,张巧俊. 脑卒中康复治疗进展[J]. 华西医学, 2018,33(10):1-8.
- [2] 蔡磷环,庞书勤,王宝莲,等. 脑卒中患者康复促进因素的研究[J]. 中华护理杂志,2017,52(7):785-788.
- [3] MAY NH,PISEGNA JM,MARCHINA S,*et al.* Pharyngeal swallowing mechanics secondary to hemispheric stroke [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases,2017,26(5):952-961.
- [4] TAO A,SOH M,TAM C,*et al.* The effect of interventions on balance self-efficacy in the stroke population; a systematic review [J]. Clinical Rehabilitation,2015,29(12):1168-1177.
- [5] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识(2013年版)[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(12):916-929.
- [6] 卢春玲,李凤玲,孔岩,等. 系统化康复治疗老年缺血性脑卒中患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,34(20):5658-5659.
- [7] 吴欣娟,蔡梦歆,曹晶,等. 规范化护理方案在提升卧床患者护理质量中的应用研究[J]. 中华护理杂志,2018,53(6):645-649.
- [8] 郭静,李冉冉. 康复阶梯图在脑卒中患者康复护理中的应用[J]. 护理学杂志,2016,31(11):11-14.
- [9] 陈焰南,林晓琼,张文霞,等. 模拟进食动作训练对脑卒中偏瘫患者上肢功能的影响[J]. 康复杂报,2017,2(5):46-51.
- [10] BANDURA A. Self-efficacy: the exercise of control [M]. New York:W. H. Freeman and Co,1997:3-51.
- [11] 藤岛一郎. 脑卒中的摄食咽下障碍[M]. 东京:医齿药出版株式会社,1999:87.
- [12] 李鸿艳,方亮,毕瑞雪,等. 中文版脑卒中康复自我效能量表的信效度研究[J]. 中华护理杂志,2015,50(7):790-794.
- [13] KOJI HARA, HARUKA TOHARA, SHUNSUKE MINAKUCHI. Treatment and evaluation of dysphagia rehabilitation especially on suprahyoid muscles as jaw-opening muscles [J]. Jpn Dent Sci Rev,2018,54(4):151-159.
- [14] SARAH MARCHINA, GOTTFRIED SCHLAUG, SANDEEP KUMAR. Study design for the FEASt trial:a randomized controlled intervention for improving dysphagia after acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015,24(3):511-520.
- [15] PLOWMAN-PRINE EK,SAPIENZA CM,OKUN MS,*et al.* The relationship between quality of life and swallowing in parkinson's disease [J]. Mov Disord,2009,24(9):1352-1358.
- [16] 陈彩林,张瑞玲. 多学科协作模式在脑卒中后吞咽功能障碍病人康复护理中的应用[J]. 护理研究,2018,32(12):1957-1959.
- [17] AMY KIND,PAUL ANDERSON,JACQUELINE HIND,*et al.* Omission of dysphagia therapies in hospital discharge communications [J]. Dysphagia,2011,26(1):49-61.
- [18] 邹小琼,许少英,余田桂,等. 脑卒中偏瘫患者自我感受负担及影响因素分析[J]. 中国临床护理,2016,8(3):191-194.

投稿须知

1 本刊为综合性医学期刊,主要反映科研、教学、医疗新成果和新经验,促进院内外学术交流。辟有基础医学、临床医学、法医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、预防医学、护理学、短篇报道等栏目,欢迎院内外作者投稿。凡属国家级科研资助项目或获奖成果论文,经审稿通过将优先发表。

2 本刊已入编《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中国期刊网》、“万方数据数字化期刊群”、《中国生物医学文献数据库》(SinoMed)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等,在第四届《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2015-2016)》中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A⁻)”。稿件一经录用,将同时被收录,如作者不同意收录,请予声明。文稿的著作权,除《著作权法》另有规定外,属于作者,文责自负。

3 来稿要求

3.1 文稿应具科学性、逻辑性,立意新颖,并有理论和实践意义。要求主题明确、病例真实、数据可靠、文句简练。

3.2 作者署名单行排序,应以主要参加工作并对本文有答辩能力者为限,协作人员可书写“致谢”列于文末。正文首页左下角列出作者单位、邮政编码、作者简介(通信作者亦请标明),有基金资助者请注明基金名称及编号,并附相应的批文复印件。

3.3 正文前请列出关键词3~5个,应有200字左右的中、英文摘要。中文摘要和关键词置于作者署名之后正文之前;英文题名、作者姓名(汉语拼音)和单位、摘要及关键词置中文摘要之后。中、英文摘要均采用结构式,即①目的(Objective):需与正文前言相一致,与结论相呼应。②方法(Methods):需包括文中所使用的主要方法的名称、病例(动物)数和必要的分组情况。③结果(Results):与研究结论相关的主要结果及数据、统计学意义均应列出,并与文内核实无误。④结论(Conclusion):需与研究目的相呼应。

3.4 文题应简明确切,一般不超过20字。英文题名与中文题名含义一致,一般不超过10个实词,首字母大写,其余均小写。文内标题力求简短,以15字为限,标题后不用标点符号。

3.5 正文的专业术语,应使用全国科学技术名词审定委员会公布的各学科名词(www.termonline.cn),且应全篇统一。统计学处理须写明假设检验的方法并列出具体的数值,统计学符号应按GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)。文内所有英文字母(包括其他语种)的大小写、缩略词的上下角标,均应标注清楚。

3.6 图、表应有序号和中文标题,标题原则上不超过15字。表格采用三线式;所有图片均以图像文件格式单独作为附件发送,组织病理图片、免疫荧光染色图、免疫组化图片、电子显微镜图片应在左下方附注标尺。图的位置应在正文中标出,并注明图序号、图题和图注。

3.7 文末应列出10篇以上公开发行的参考文献,近3~5年内国内外文献不少于50%。正文引用的文献按文中首次出现的先后次序在引用处用方括号注角码[]标于右上角。参考文献按《信息与文献参考文献著录规则》GB/T 7714-2015中规定的“顺序编码”标注法著录,外文文献作者姓名全大写。

3.8 来稿请登录<http://xuebao.wnmc.edu.cn>进行在线投稿。需写明详细地址、邮政编码、电话和电子信箱。

3.9 文稿请自留底稿,如3个月后未接到修稿通知,可自行处理。

电话:0553-3932553,电子信箱:wnyxyxb@vip.163.com,

通信地址:皖南医学院学报编辑部(安徽省芜湖市弋江区文昌西路22号),邮编:241002