

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 40 No. 3 2021

- Mechanisms of NecroX-5 regulating the polarization of M1 macrophages to reduces lung injury in acute respiratory distress syndrome ZHU Lihua,ZHANG Zhongming,LI Wei,*et al*(205)
- Effects of ApoM on the proliferation and apoptosis of renal tubular epithelial cells BAI Yaping,PEI Wenjun,WU Yali,*et al*(210)
- Comparative experimental study on the localization effect of autologous blood and nano-carbon in intestinal wall of rats CHEN Peng,ZHANG Chuanxin,ZHENG Xin,*et al*(213)
- Correlation between serum ORP150 and SRF levels and prognosis in patients with advanced gastric cancer after radical surgery CHEN Qizhu,HUANG Guoding,HUANG Yanjing(217)
- Serum magnesium ion level and parathyroid hormone level and prognosis in hemodialysis patients LI Juan,CAO Yuhan,WANG Zhengxiang,*et al*(221)
- Observation on the prognosis in patients of myelodysplastic syndrome with TP53 mutation WANG Yong,DING Kaiyang,WANG Qiong,*et al*(225)
- Analysis on the drug resistance in 231 cases with positive *Mycobacterium tuberculosis* culture ZHANG Aiping,YANG Jianghua,LIANG Manman,*et al*(229)
- Clinical observation on the efficacy and safety of XELOX and SOX as adjuvant chemotherapy in patients of gastric cancer ZHU Yiping,HE Yang,SHENG Lili(232)
- Analysis on the high risk factors of pulmonary infection in 198 patients with esophageal cancer after endoscopic McKeown operation LI Jiaping,TAO Xinlu,HU Min,*et al*(237)
- Hemoglobin variability and clinical prognosis in patients undergoing in maintenance hemodialysis HUANG Lin,LI Hui,ZHANG Yan,*et al*(240)
- Comparison of the clinical pictures of late-onset ankylosing spondylitis between males and females CHEN Lanfang,XUAN Dan,SHENG Jun(244)
- Analysis on the clinical effect of atosiban used in the perioperative period of cervical cerclage TAO Min,MA Shaoping,LU Xingyi,*et al*(247)
- Clinical observation on the outcomes of free position delivery with labor doula in primiparae CAO Wenxia,LI Shuqin(250)
- Effects of mild hypothermia treatment on the infection and prognosis in patients following acute ischemic stroke WU Desheng,GUO Jin,QI Benquan,*et al*(253)
- Effect of 1 470 nm laser transurethral enucleation of prostate on bleeding volume in patients with different size of prostate hyperplasia ZHENG Jiude,ZHOU Fayou,ZHANG Shuxian,*et al*(256)
- Evaluation of the left atrial function in simple overweight and obese adults by two-dimensional speckle tracking imaging FAN Lifang,HONG Yun,ZHANG Xia,*et al*(260)
- Correlation between enhanced CT value at abdominal aorta and visualization of pancreatic arteries QIU Yi,CHENG Bo,WANG Cheng,*et al*(264)
- Effects of nicotine on the cognitive function in male patients with schizophrenia CAI Han,XU Yajun,HUANG Shucai,*et al*(268)
- Mediating effect of sleep quality in Internet addiction,depression and anxiety among college students JIANG Minmin,WANG Yanqiu,ZHAO Ying,*et al*(272)
- Analysis on the current smoking status and influencing factors in residents aged over 18 years in the rural areas of Zhongshan City YANG Huajie,HUANG Xiang,ZHANG Man,*et al*(276)
- Analysis of the outcomes of scenario simulation teaching plus competitive assessment in clinical instruction of cardiopulmonary resuscitation WU Jingyi,ZHONG Changshun,SHEN Guanggui,*et al*(281)
- Application of bedside teaching with CBL to instruction of dermatology and venereal diseases QIN Xiaoming,LIN Li,WU Li,*et al*(284)
- Effects of ERAS on postoperative stress and inflammatory response in patients of colorectal cancer following laparoscopic surgery ZHANG Yanhui,LI Jingfeng,ZHANG Jiao,*et al*(287)
- Clinical effect of applying somatosensory games based on Kinect 2.0 system to elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease ZHU Yan,XIE Hui,ZHANG Li(291)
- Outcomes of nursing patients with acute ischemic stroke undergone mechanical thrombectomy HU Yuping,NI Chuyuan(295)
- Effect of enhanced recovery after surgery on the outcome in patients following laparoscopic cholecystectomy CHENG Huimin,DANG Ailin,SUN Xia(298)
- Aggressive angiomyxoma of prostate:A case report with literature review ZHANG Chen,LI Yawei,YAN Rucheng,*et al*(301)
- Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma:clinicopathological analysis in 2 cases WANG Sufen,LIU Ping,FANG Yan,*et al*(304)

目 次

基础医学

NecroX-5 调节 M1 巨噬细胞极化减轻急性呼吸窘迫综合征肺损伤的机制
..... 朱丽华 章忠明 李 薇等(205)

载脂蛋白 M 对肾小管上皮细胞增殖凋亡的影响 白亚萍 裴文俊 吴亚丽等(210)

自体血与纳米碳在大鼠结肠肠壁定位效果的对比实验研究 陈 鹏 张传鑫 郑 鑫等(213)

临床医学

血清 ORP150、SRF 水平与晚期胃癌患者根治术后预后的相关性 ... 陈其珠 黄国定 黄琰菁 (217)

血液透析患者血清镁离子浓度与全段甲状旁腺激素水平及预后的相关性研究
..... 李 娟 曹玉涵 汪正翔等(221)

TP53 基因突变骨髓增生异常综合征患者预后观察 汪 勇 丁凯阳 汪 琼等(225)

231 例结核分枝杆菌培养阳性肺结核患者的耐药情况分析 张爱平 杨江华 梁曼曼等(229)

XELOX 与 SOX 方案在胃癌辅助治疗中的临床观察 朱益平 何 杨 盛莉莉 (232)

198 例食管癌腔镜 McKeown 术后肺部感染高危因素分析 栗家平 陶新路 胡 敏等(237)

维持性血液透析血红蛋白变异性与透析患者临床预后的关系 黄 琳 李 慧 张 艳等(240)

不同性别患者晚发强直性脊柱炎临床特征比较 陈兰芳 宣 丹 盛 君 (244)

阿托西班在预防性宫颈环扎术围手术期使用的临床效果分析 陶 敏 马少平 陆欣怡等(247)

初产妇自由体位联合导乐陪伴分娩的观察 曹文霞 李书勤 (250)

亚低温治疗对急性缺血性脑卒中后感染及预后的影响 伍德生 郭 晋 齐本权等(253)

1 470 nm 激光前列腺剜切术治疗不同体积前列腺增生对出血量的影响
..... 郑久德 周发友 张书贤等(256)

影像医学

二维斑点追踪技术评价单纯超重和肥胖成人左心房功能 范莉芳 洪 云 张 霞等(260)

腹主动脉增强 CT 值与胰腺动脉显示的相关性研究 仇 益 程 波 王 成等(264)

心理学

尼古丁对男性精神分裂症患者认知功能的影响 蔡 菡 许亚军 黄书才等(268)

预防医学

大学生睡眠质量在网络成瘾与抑郁、焦虑间的中介效应 江敏敏 王艳秋 赵 颖等(272)

中山市农村地区 18 岁以上样本人群吸烟行为影响因素分析 杨华杰 黄 翔 张 曼等(276)

医学教育研究

情景模拟教学联合竞赛式考核在心肺复苏临床教学中应用效果分析
..... 吴敬医 仲昌顺 沈光贵等(281)

床旁教学结合 CBL 教学模式在《皮肤性病学》教学中的应用 秦晓明 林 丽 吴 丽等(284)

护理学

- ERAS 对腹腔镜结直肠癌患者术后机体应激及炎症反应的影响 张焱辉 李靖锋 张 蛟等(287)
- 基于 Kinect 2.0 的体感游戏在老年慢性阻塞性肺疾病的临床应用效果
..... 朱 岩 谢 晖 张 利 (291)
- 机械取栓治疗急性缺血性卒中的临床观察及护理 胡玉萍 倪初源 (295)
- 围术期加速康复护理对腹腔镜胆囊切除患者术后早期转归的影响
..... 程惠敏 党爱林 孙 霞 (298)

短篇报道

- 前列腺侵袭性血管黏液瘤 1 例报告并文献复习 张 陈 李亚伟 闫茹诚等(301)
- HIV 阴性浆母细胞性淋巴瘤 2 例临床病理分析 王素芬 刘 萍 方 言等(304)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2021-06 * n

本期执行编委 王安才 徐宏光 姚应水

本期统计学审校 姚应水 金岳龙 本期英文审校 王先寅

皖南医学院学报

(双月刊 1974 年创刊)

第 40 卷 第 3 期(总 194 期)

2021 年 6 月出版

主管单位 安徽省教育厅
 主办单位 皖南医学院
 主 编 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 聂 勇

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2021, Vol. 40, No. 3 (Sum No. 194)

Jun 2021

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 NIE Yong

NecroX-5 调节 M1 巨噬细胞极化减轻急性呼吸窘迫综合征肺损伤的机制

朱丽华^{1a}, 章忠明^{1b}, 李 薇^{1a}, 冯 霞², 王 芃^{1a}, 刘兰燕³

(1. 广西医科大学第一附属医院 a. 体检部 健康管理部; b. 血液内科, 广西 南宁 530021; 2. 中山大学附属东华医院 传染科, 广东 东莞 523110; 3. 广西医科大学 基础医学院, 广西 南宁 530021)

【摘要】目的:探讨 NecroX-5 对脂多糖(LPS)诱导的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)大鼠肺损伤的影响及机制。**方法:**将 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、NecroX-5 组、LPS 组和 NecroX-5+LPS 组。采用尾静脉注射 LPS 诱导 ARDS 模型, NecroX-5 组和 NecroX-5+LPS 组造模前 7 d 腹腔注射 10 mg/kg NecroX-5。造模后 24 h 收集大鼠肺泡灌洗液(BALF), ELISA 检测 TNF- α 、IL-6、IL-23、iNOS 水平, HE 染色检测肺组织病理变化, 免疫组化染色检测肺组织 CD68⁺CD86⁺ 表达, qPCR 检测 CD86、iNOS mRNA 表达, Western blot 法检测 CD86、iNOS、HMGB1、RAGE 蛋白表达。RAW264.7 细胞随机分为对照组、NecroX-5 组、LPS+IFN γ 组和 NecroX-5+LPS+IFN γ 组, 流式细胞术检测各组巨噬细胞极化情况, Western blot 法检测 HMGB1、RAGE 蛋白表达。**结果:**与 LPS 组比较, NecroX-5+LPS 组 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IL-23、iNOS 含量下降, 肺组织损伤程度减小, CD68⁺CD86⁺ 阳性表达降低, iNOS、CD86 mRNA 与蛋白表达量下降, HMGB1、RAGE 蛋白表达下降($P<0.05$)。与 LPS+IFN γ 组比较, NecroX-5+LPS+IFN γ 组细胞 F4/80⁺CD11^{b+}CD11^{c+} 标记百分比下降, 此外, HMGB1 与 RAGE 蛋白表达下降($P<0.05$)。**结论:**NecroX-5 可能通过调节 M1 型巨噬细胞极化与 HMGB1/RAGE 表达, 改善大鼠 ARDS 肺损伤。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征; NecroX-5; M1 巨噬细胞极化; HMGB1/RAGE 途径; 肺损伤

【中图分类号】R 563.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.001

Mechanisms of NecroX-5 regulating the polarization of M1 macrophages to reduces lung injury in acute respiratory distress syndrome

ZHU Lihua, ZHANG Zhongming, LI Wei, FENG Xia, WANG Peng, LIU Lanyan

Department of Physical Examination and Health Management, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect and mechanisms of NecroX-5 on lung injury in rat models from acute respiratory distress syndrome (ARDS) induced by LPS. **Methods:** Forty SD rats were randomly divided into control group, NecroX-5 group, LPS group and NecroX-5+LPS group. LPS was used to induce ARDS model via tail vein injection. Rats in NecroX-5 and NecroX-5+LPS groups were intraperitoneally injected with NecroX-5 in dose of 10 mg/kg at the 7th day before modeling, and the rat alveolar lavage fluid (BALF) was collected at 24 h after modeling. The levels of TNF- α , IL-6, IL-23 and iNOS were detected by ELISA, and HE staining was performed to examine the pathological changes in the lung tissues. Immunohistochemistry was used to detect the expression of CD68⁺CD86⁺ in the lung tissues. mRNA expression in CD86 and iNOS was detected with qPCR, and expression of CD86, iNOS, HMGB1 and RAGE was measured with Western blot. Then RAW264.7 cells were randomly divided into control group, NecroX-5 group, LPS+IFN γ group and NecroX-5+LPS+IFN γ group, and observed for the polarization of macrophages in each group by flow cytometry. Western blot was performed to detect the protein expression of HMGB1 and RAGE. **Results:** Compared with LPS group, levels of TNF- α , IL-6, IL-23 and iNOS in the BALF of the NecroX-5+LPS group as well as the degree of lung tissue damage were decreased and reduced, and the positive expression of CD68⁺CD86⁺, the mRNA and protein expression of iNOS and CD86 decreased as well as the protein expression of HMGB1 and RAGE were all decreased ($P<0.05$). The percentage of F4/80⁺CD11^{b+}CD11^{c+} markers, together with the protein expression of HMGB1 and RAGE was decreased in the NecroX-5+LPS+IFN γ group compared to LPS+IFN γ group ($P<0.05$). **Conclusion:** NecroX-5 may improve the lung injury of rats from acute respiratory distress syndrome by regulating the polarization of M1 macrophages and the expression of HMGB1/RAGE.

【Key words】 acute respiratory distress syndrome; NecroX-5; M1 macrophage polarization; HMGB1/RAGE pathway; lung injury

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018009)

收稿日期: 2020-07-18

作者简介: 朱丽华(1979-), 女, 主治医师, (电话)13899803917, (电子信箱)kraa9673@163.com;

王 芃, 女, 主治医师, (电子信箱)wp33688@126.com, 通信作者。

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)为临床常见的急危重症,特征是毛细血管屏障通透性增加,引起连续性肺水肿、气体交换障碍和呼吸窘迫等症状^[1-3]。巨噬细胞活化后可被分为两种不同的表型:即具有促炎作用的 M1 型巨噬细胞和具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞。研究表明,巨噬细胞可通过调节炎症进程,促进炎症消退和启动肺修复来预防 ARDS 中的破坏性过程^[4-5]。NecroX 化合物是一类由吡啶衍生的具有细胞保护作用的细胞渗透性坏死抑制剂,可通过线粒体 ROS 清除发挥抗氧化活性。NecroX-5 可有效抑制氧化应激引起的细胞损伤和死亡^[6],并对肝脏疾病和神经退行性疾病等具有治疗作用^[7]。本实验通过 NecroX-5 干预 ARDS 大鼠探讨其作用,并阐明这种抑制的分子机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 NecroX-5(美国 Biovision), LPS(美国 Sigma), TNF- α 、IL-6、IL-23、iNOS ELISA 检测试剂盒(南京建成), ECL 发光液、HE 染色试剂和免疫组化染色试剂(北京索莱宝), RNAiso Plus 试剂(美国 Thermo Fisher)、SYBR[®] Prime Script[™] RT-PCR Kit 试剂盒和 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒(日本 Takara), BCA 蛋白定量试剂盒与 PVDF 膜(上海碧云天), 抗体 CD86、iNOS、HMGB1、RAGE、 β -actin(英国 Abcam), FITC 标记 CD11^{c+} 抗体(美国 BD)。

1.2 实验细胞与动物 巨噬细胞系 RAW264.7 来源于中国科学院上海细胞库。40 只雄性 SPF 级 Sprague-Dawley (SD) 大鼠购自广西医科大学实验动物中心, 体质量 180 ~ 220 g。

1.3 动物分组、给药与造模 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、NecroX-5 组、LPS 组、NecroX-5+LPS 组, 每组 10 只。NecroX-5 组和 NecroX-5+LPS 组大鼠造模前 7 d 腹腔内注射 NecroX-5(10 mg/kg) 诱导大鼠 ARDS 模型, 每天 1 次, 连续 7 d, 对照组和 LPS 组同时注射等量生理盐水。7 d 后, LPS 组和 NecroX-5+LPS 组大鼠以 2 mg/kg 剂量一次性尾静脉注射 LPS, 对照组和 NecroX-5 组大鼠同时注射等量生理盐水, 造模后 24 h 进行各项检测。

1.4 肺泡灌洗液(BALF)收集与酶联免疫吸附法(ELISA)检测 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠, 将其四肢及头部固定, 消毒后打开胸腔暴露气管, 在左主支气管下端切一“十”字形小口, 插入插管后进行结扎固定, 使用注射器将生理盐水注入肺部进行灌洗, 轻柔按摩胸前区, 30 s 后缓慢抽回灌洗液, 再

将抽回的灌洗液缓慢注入, 重复 3 次, 直到可见乳白色泡沫状液体表示灌洗成功, 收集灌洗液, 离心后取上清液, 通过 ELISA 试剂盒检测 TNF- α 、IL-6、IL-23、iNOS 水平。

1.5 HE 染色 处死各组大鼠并摘取肺组织, 4% 多聚甲醛溶液固定, 经梯度酒精脱水、常规石蜡包埋后, 切成厚度为 4 μ m 的薄片。苏木精染色 5 min, 流水冲洗, 伊红染色液染色 3 min, 再次流水冲洗, 乙醇进行脱水后自然晾干, 二甲苯透明 10 min, 中性树胶封片, 显微镜下观察组织病理形态改变并拍照。

1.6 免疫组化染色 将制备的肺组织石蜡切片脱蜡至水, 0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液进行抗原修复, 3% 过氧化氢溶液阻止内源性过氧化物酶的活性。以 CD68⁺ 与 CD86⁺ 为细胞标志物标记巨噬细胞, 加入抗体后 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 次日, PBS 冲洗 3 次, 滴加二抗室温孵育 15 min, PBS 冲洗 3 次, DAB 显色, 经复染、脱水、透明后, 中性树胶封片, 在电子显微镜下观察, 并进行图像采集与分析。

1.7 实时荧光定量 PCR 按照 RNAiso Plus 试剂说明提取肺组织总 RNA, 按照逆转录试剂盒说明合成 cDNA, 根据 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒进行 qPCR 检测基因 mRNA 水平, 以 GAPDH 作为内参。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min(1 个循环), 95 $^{\circ}$ C 变性 20 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 15 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s(40 个循环)。引物由上海生工生物有限公司合成, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算各基因 mRNA 相对表达量。

1.8 Western blot 肺组织和各组 RAW264.7 巨噬细胞研磨匀浆, 加入 RIPA 裂解液提取总蛋白, BCA 试剂盒测定蛋白浓度。以 30 μ g 蛋白上样通过 10% SDS-PAGE 电泳分离, 并将分离后的蛋白转移至 PVDF 膜。TBST 清洗, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 然后加入一抗于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日, TBST 洗膜后, 加入二抗室温孵育 2 h, TBST 清洗, ECL 发光液显影, 使用 Image J 系统对各条带进行定量分析。

1.9 巨噬细胞培养、分组与处理 将 RAW264.7 巨噬细胞置于含有 10% 胎牛血清、1% 青霉素-链霉素的 DMEM 培养基中, 在 5% CO₂、37 $^{\circ}$ C 培养箱中过夜培养。细胞以 1 \times 10⁵ 个/孔的密度接种于 12 孔板, 随机分为对照组(正常培养)、NecroX-5 组(加入含 20 μ mol/L NecroX-5 培养 1 h)、LPS+IFN γ 组(加入含 100 ng/mL LPS 和 10 ng/mL IFN γ 培养 24 h) 和 NecroX-5 + LPS + IFN γ 组(加入含 20 μ mol/L NecroX-5 培养 1 h, 再加入含 100 ng/mL LPS 和 10 ng/mL IFN γ 培养 24 h)。

1.10 流式细胞术 收集各处理组巨噬细胞, 消化

并离心,加入 200 μ L PBS 重悬细胞,调整细胞浓度至 1×10^6 个/mL,取 100 μ L 细胞悬液,分别加入 1 μ L 大鼠抗小鼠 F4/80⁺CD11^{b+}CD11^{c+}(M1 巨噬细胞)与 F4/80⁺CD11^{b+}CD11^{c-}(M2 巨噬细胞),4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min,PBS 洗涤,每管加入 200 μ L PBS 重悬细胞,吹打混匀后,用流式细胞术进行检测,CD11^{c+}标记百分率代表 M1 极化比例。

1.11 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。各组数据均符合正态分布,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 Dunnett-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NecroX-5 对 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IL-23 与 iNOS 因子表达的影响 LPS 组 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IL-23、iNOS 含量较对照组增加($P < 0.05$);与 LPS 组比较,NecroX-5+LPS 组 TNF- α 、IL-6、IL-23 及 iNOS 含量均下降($P < 0.05$),见表 1。

2.2 NecroX-5 对肺组织病理变化的影响 对照组与 NecroX-5 组大鼠肺组织的肺泡结构清晰,间隔正

常,肺泡壁完整,无明显炎细胞浸润现象。LPS 组肺组织中可见肺泡结构破坏、断裂,相邻肺泡腔相互融合成肺大疱,出现大量炎性细胞浸润。NecroX-5+LPS 组大鼠肺组织肺泡破裂融合以及炎性细胞浸润等情况较 LPS 组大鼠减轻,见图 1。

2.3 NecroX-5 对肺组织中 CD68⁺CD86⁺阳性表达的影响 与对照组比较,LPS 组大鼠肺组织中 CD68⁺CD86⁺阳性表达升高($P < 0.05$);NecroX-5+LPS 组大鼠肺组织中 CD68⁺CD86⁺阳性表达较 LPS 组降低($P < 0.05$),见图 2、表 2。

表 1 各组大鼠 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IL-23、iNOS 含量比较 ($n = 10$, pg/mL)

组别	TNF- α	IL-6	IL-23	iNOS
对照组	1.54 \pm 0.21	1.13 \pm 0.14	1.06 \pm 0.14	1.26 \pm 0.14
NecroX-5 组	1.61 \pm 0.17	1.20 \pm 0.09	1.02 \pm 0.08	1.25 \pm 0.16
LPS 组	7.36 \pm 0.68 *	5.16 \pm 0.43 *	4.26 \pm 0.39 *	3.87 \pm 0.25 *
NecroX-5+LPS 组	3.88 \pm 0.37 #	2.49 \pm 0.18 #	2.87 \pm 0.17 #	2.06 \pm 0.19 #
<i>F</i>	507.828	385.572	356.165	503.127
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,与 LPS 组比较,# $P < 0.05$ 。

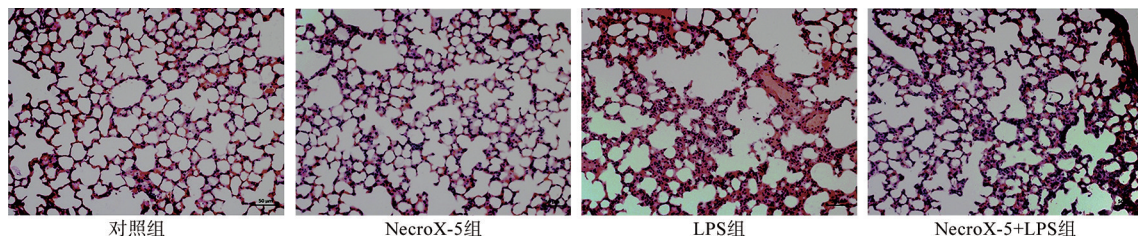


图 1 HE 染色检测各组大鼠肺组织病理变化(标尺 = 50 μ m)

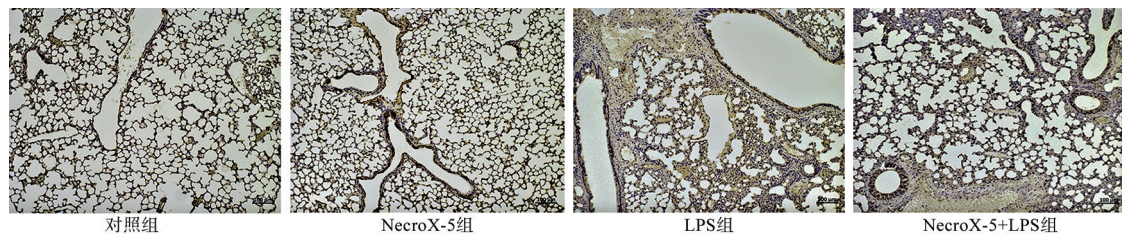


图 2 免疫组化染色检测各组大鼠肺组织 CD68⁺CD86⁺阳性表达(标尺 = 100 μ m)

表 2 各组大鼠肺组织中 CD68⁺CD86⁺阳性表达与 iNOS、CD86 mRNA 及蛋白表达比较

组别	<i>n</i>	CD68 ⁺ CD86 ⁺ 阳性表达率/%	iNOS mRNA 相对表达量	CD86 mRNA 相对表达量	iNOS 蛋白 相对表达量	CD86 蛋白 相对表达量
对照组	10	5.12 \pm 0.41	1.00 \pm 0.08	1.00 \pm 0.05	0.76 \pm 0.05	0.51 \pm 0.04
NecroX-5 组	10	4.97 \pm 0.37	1.19 \pm 0.10	1.27 \pm 0.17	0.83 \pm 0.07	0.60 \pm 0.05
LPS 组	10	23.20 \pm 2.11 *	2.58 \pm 0.15 *	2.39 \pm 0.21 *	1.78 \pm 0.12 *	2.42 \pm 0.18 *
NecroX-5+LPS 组	10	14.01 \pm 1.06 #	1.77 \pm 0.12 #	1.51 \pm 0.13 #	1.26 \pm 0.08 #	1.19 \pm 0.09 #
<i>F</i>		391.602	628.342	192.941	362.577	448.849
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 LPS 组比较,# $P < 0.05$ 。

2.4 NecroX-5 对肺组织中 iNOS、CD86 mRNA 与蛋白表达的影响 LPS 组肺组织中 iNOS、CD86 mRNA 与蛋白表达较对照组均增加 ($P < 0.05$); NecroX-5 + LPS 组大鼠肺组织中 iNOS、CD86 mRNA 和蛋白表达较 LPS 组均下降 ($P < 0.05$), 见图 3、表 2。

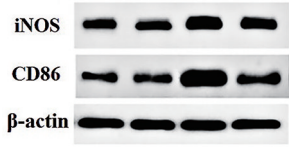


图 3 Western blot 检测肺组织中 iNOS、CD86 蛋白表达水平

2.5 NecroX-5 对肺组织中 HMGB1/RAGE 信号通路的影响 与对照组比较, LPS 组肺组织中 HMGB1、RAGE 蛋白表达增加 ($P < 0.05$); 与 LPS 组比较, NecroX-5 + LPS 组肺组织中 HMGB1、RAGE 蛋白表达较 LPS 组下降 ($P < 0.05$), 见图 4、表 3。

2.6 各组巨噬细胞表型分析 与对照组比较, LPS + IFN γ 组 CD11⁺ 标记的 M1 巨噬细胞百分率升高

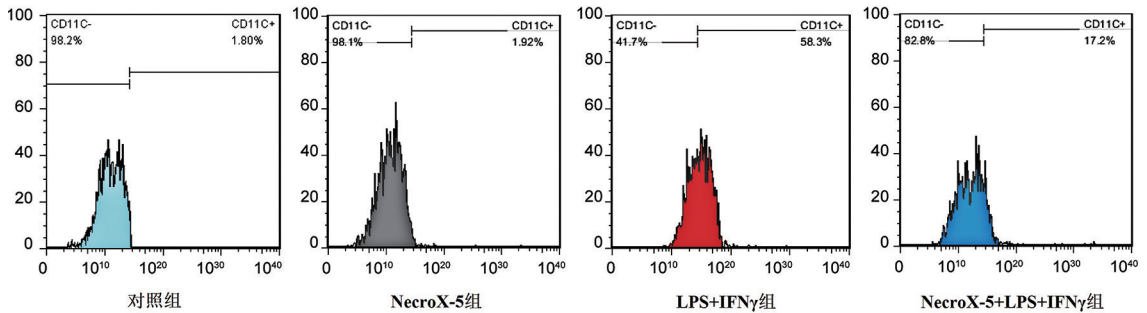


图 5 各组 RAW264.7 巨噬细胞 CD11⁺ 表达流式细胞图

2.7 各组巨噬细胞中 HMGB1/RAGE 信号通路相关蛋白表达检测 与对照组比较, LPS + IFN γ 组巨噬细胞中 HMGB1、RAGE 蛋白表达增加 ($P < 0.05$); 与 LPS + IFN γ 组比较, NecroX-5 + LPS + IFN γ 组巨噬细胞中 HMGB1、RAGE 蛋白表达下降 ($P < 0.05$), 见表 4、图 6。

表 4 各组 CD11⁺ 标记的 RAW264.7 巨噬细胞表达与 HMGB1、RAGE 蛋白表达比较

组别	n	CD11 ⁺ 标记百分率/%	HMGB1 蛋白相对表达量	RAGE 蛋白相对表达量
对照组	10	1.80 ± 0.17	0.77 ± 0.05	0.42 ± 0.03
NecroX-5 组	10	1.92 ± 0.20	0.74 ± 0.06	0.39 ± 0.03
LPS + IFN γ 组	10	58.30 ± 4.33 *	1.22 ± 0.10 *	0.91 ± 0.07 *
NecroX-5 + LPS + IFN γ 组	10	17.20 ± 1.08 #	0.82 ± 0.07 #	0.63 ± 0.05 #
F		681.708	187.295	181.707
P		0.000	0.000	0.000

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, 与 LPS + IFN γ 组比较, # $P < 0.05$ 。

($P < 0.05$); 与 LPS + IFN γ 组比较, NecroX-5 + LPS + IFN γ 组 CD11⁺ 标记的 M1 巨噬细胞百分率下降 ($P < 0.05$), 见图 5、表 4。

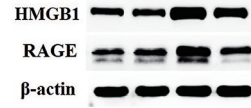


图 4 Western blot 检测肺组织中 HMGB1、RAGE 蛋白表达水平

表 3 各组大鼠肺组织中 HMGB1、RAGE 蛋白表达比较

分组	n	HMGB1 蛋白相对表达量	RAGE 蛋白相对表达量
对照组	10	0.36 ± 0.03	0.32 ± 0.02
NecroX-5 组	10	0.34 ± 0.02	0.37 ± 0.03
LPS 组	10	1.46 ± 0.12 *	1.18 ± 0.10 *
NecroX-5 + LPS 组	10	0.81 ± 0.06 #	0.46 ± 0.03 #
F		421.475	660.948
P		0.000	0.000

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 LPS 组比较, # $P < 0.05$ 。

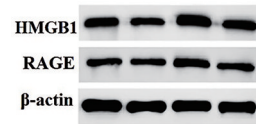


图 6 Western blot 检测巨噬细胞中 HMGB1、RAGE 蛋白表达

3 讨论

越来越多的证据表明, NecroX-5 不仅可以抑制神经元细胞的凋亡, 还具有调节免疫系统的作用^[8]。此外, NecroX-5 可抑制 ROS 的产生, 在线粒体中表现出抗氧化活性, 通过抑制线粒体钙离子单向转运蛋白来防止再氧化损伤^[6]。但尚未有研究阐明 NecroX-5 在 ARDS 中的保护作用 and 机制。本研究使用 LPS 诱导大鼠 ARDS, 通过肺组织病理检测发现大鼠肺泡结构遭到破坏, 并出现大量炎性细胞浸润现象, 但经过 NecroX-5 干预的大鼠肺组织病

变现象明显较轻,说明 NecroX-5 对大鼠 ARDS 引起的肺损伤具有一定的保护作用。

巨噬细胞作为重要的先天免疫细胞,在炎症环境下可被激活并分化为两种亚型,包括经典激活的巨噬细胞 M1 和交替激活的巨噬细胞 M2。M1 巨噬细胞表达 CD86 等表面标志物,并分泌促炎细胞因子例如 iNOS 来促进炎症反应并清除病原体,而 M2 巨噬细胞与免疫调节和耐受性相关,可以表达 CD206 等表面标志物,可分泌诸如 Arg-1 等抗炎细胞因子来限制过度的炎症反应,并促进受损组织的修复^[5,9-11]。本研究结果表明,在 LPS 诱导的 ARDS 大鼠 BALF 中 M1 型巨噬细胞标志物 TNF- α 、IL-6、IL-23 及 iNOS 的含量升高,同时肺组织中 M1 巨噬细胞表面标志物 CD86 表达增加,iNOS、CD86 mRNA 与蛋白表达量增加,而通过 NecroX-5 干预的大鼠 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IL-23 及 iNOS 的含量均下降,此外,肺组织中 CD86 表达降低,iNOS、CD86 mRNA 与蛋白表达量减少,由此说明巨噬细胞极化在 ARDS 后炎症反应和肺损伤中发挥重要作用。

本研究通过体外实验进一步观察 NecroX-5 对 RAW264.7 巨噬细胞极化的影响。使用 LPS 和 IFN γ 诱导体外培养的巨噬细胞向 M1 型极化,实验结果显示,LPS + IFN γ 组细胞中 F4/80⁺ CD11^{b+} CD11^{c+} 标记的 M1 巨噬细胞百分率明显升高,而经过 NecroX-5 预处理后再使用 LPS 和 IFN γ 诱导的细胞中 F4/80⁺ CD11^{b+} CD11^{c+} 标记的 M1 巨噬细胞百分率明显下降,由此推测 NecroX-5 可能会减弱 LPS + IFN γ 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞向 M1 极化。

为进一步探究 NecroX-5 发挥作用的可能机制,本研究检测了 HMGB1/RAGE 信号通路相关分子的表达。实验结果显示,在 LPS 诱导的 ARDS 大鼠肺组织中 HMGB1、RAGE 蛋白表达量增加,而经过 NecroX-5 干预的 ARDS 大鼠肺组织中 HMGB1、RAGE 蛋白表达量则下降。HMGB1 是一种 DNA 结合蛋白,广泛分布在真核生物细胞核中,HMGB1 作为一种炎症细胞因子,可以参与巨噬细胞激活与各种免疫疾病的发生发展^[12]。HMGB1 的促炎作用是通过几种受体介导的,例如 TLR2、TLR4 和 RAGE 受体^[13]。其中 RAGE 是一种跨膜蛋白的免疫球蛋白超家族成员,研究表明,HMGB1 可通过调控 RAGE 受体途径诱导呼吸道炎症和氧化应激损伤^[14]。

综上所述,NecroX-5 能调控 ARDS 过程中 M1 型巨噬细胞极化,并抑制 ARDS 过程中炎症因子 HMGB1、RAGE 的表达,使肺组织病理改变减轻,这

为 NecroX-5 应用于 ARDS 临床治疗提供了新的实验基础与依据。

【参考文献】

- [1] PATRY C, DONIGA T, LENZ F, *et al.* Increased mobilization of mesenchymal stem cells in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation [J]. *PLoS one*, 2020, 15(1): e0227460.
- [2] SPINELLI E, MAURI T, BEITLER JR, *et al.* Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions [J]. *Intens Care Med*, 2020, 46(4): 606-618.
- [3] YADAV H, THOMPSON BT, GAJIC O. Fifty years of research in ARDS. Is acute respiratory distress syndrome a preventable disease [J]? *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(6): 725-736.
- [4] XUE P, WANG YT, LIU M. M1-macrophage polarization is upregulated in deep vein thrombosis and contributes to the upregulation of adhesion molecules [J]. *Hum Immunol*, 2019, 80(10): 883-889.
- [5] DE BRITO SK, RODRIGUES MFSD, DE SOUZA SD, *et al.* Differential expression of inflammatory and anti-inflammatory mediators by M1 and M2 macrophages after photobiomodulation with red or infrared lasers [J]. *Laser Med Sci*, 2020, 35(2): 337-343.
- [6] KIM HJ, KOO SY, AHN BH, *et al.* NecroX as a novel class of mitochondrial reactive oxygen species and ONOO scavenger [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2010, 33(11): 1813-1823.
- [7] NAM SY, SHIN BH, LEE M, *et al.* NecroX-5 ameliorates inflammation by skewing macrophages to the M2 phenotype [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 66(9): 139-145.
- [8] LIU JC, KOPPULA S, HUH SJ, *et al.* Necrosis inhibitor-5 (NecroX-5), attenuates MPTP-induced motor deficits in a zebrafish model of Parkinson's disease [J]. *Genes Genom*, 2015, 37(12): 1073-1079.
- [9] HE S, HU Q, XU X, *et al.* Advanced glycation end products enhance M1 macrophage polarization by activating the MAPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(2): 334-340.
- [10] WYNNY TA, CHAWLA A, POLLARD JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455.
- [11] 吴嘉麒, 刘鑫, 王宁, 等. 抑制内质网钙离子释放在诱导巨噬细胞自噬及逆转 LPS 耐受中的作用 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(1): 11-16.
- [12] MIAO J, YE S, LAN J, *et al.* Nuclear HMGB1 promotes the phagocytic ability of macrophages [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(1): 12037.
- [13] PAUDEL YN, ANGELOPOULOU E, PIPERI C, *et al.* Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's disease (AD): from risk factors to therapeutic targeting [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 383.
- [14] DUMITRIU IE, BARUAH P, VALENTINIS B, *et al.* Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products [J]. *J Immunol*, 2005, 174(12): 7506-7515.

载脂蛋白 M 对肾小管上皮细胞增殖凋亡的影响

白亚萍^{1,2}, 裴文俊¹, 吴亚丽³, 闵 娇³, 花长春⁴, 刘 洁⁵, 章 尧^{1,2}

(皖南医学院 1. 安徽省生物大分子研究重点实验室;2. 生物化学与分子生物学教研室;3. 药学院;4. 临床医学院;5. 医学影像学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探究载脂蛋白 M(ApoM)缺失对肾小管上皮细胞(RTECs)增殖及凋亡的影响,为肾脏疾病的防治提供新的思路。**方法:**收集野生型小鼠(WT)及 ApoM 基因缺失型(ApoM^{-/-})小鼠尿液并检测尿蛋白、尿酸及尿肌酐的含量。原代培养两组小鼠的 RTECs,EdU 试剂盒检测其增殖活力;Western blot 法检测凋亡相关关键蛋白。**结果:**ApoM^{-/-}小鼠尿蛋白和尿酸增多,且尿蛋白和尿肌酐比值增高;ApoM^{-/-}小鼠的 RTECs 增殖活力下降且凋亡水平上调。**结论:**ApoM 基因的缺失造成小鼠肾功能受损,且抑制了 RTECs 的增殖并上调其凋亡水平。

【关键词】肾小管上皮细胞;载脂蛋白 M;增殖;凋亡

【中图分类号】R 692.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.002

Effects of ApoM on the proliferation and apoptosis of renal tubular epithelial cells

BAI Yaping, PEI Wenjun, WU Yali, MIN Jiao, HUA Changchun, LIU Jie, ZHANG Yao

Anhui Key Laboratory of Biomacromolecule Research, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect of apolipoprotein M(ApoM) deletion on the proliferation and apoptosis of renal tubular epithelial cells(RTECs) for new route in prevention of treatment of renal disorders. **Methods:** Urine samples were collected from mice of wild-type(WT) and ApoM deletion(ApoM^{-/-}), and measured for the content of urine protein, uric acid and urine creatinine. Then RTECs obtained from the two groups of mice were subjected to primary culture, and observed for their proliferation activity using commercial EdU kit. Western blot was performed to detect the key protein associated with the apoptosis of RTECs. **Results:** The level of urine protein and uric acid as well as the ratio of urine protein and creatinine was increased in ApoM^{-/-} mice. Also, decreased proliferation activity of RTECs, yet increased apoptosis was seen in ApoM^{-/-} mice. **Conclusion:** ApoM gene deletion can lead to impaired renal function in mice, and inhibit the proliferation of RTECs via up-regulating apoptosis.

【Key words】renal tubular epithelial cells; apolipoprotein M; proliferation; apoptosis

近年来,急性肾损伤和慢性肾病对人类产生了严重威胁并被上升为世界性公共卫生问题^[1]。研究表明,肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cells, RTECs)的状态在慢性肾脏疾病进展过程中发挥着重要作用,其强调受损的 RTECs 可以直接促进间质炎症和纤维化的发展^[2]。此外, RTECs 的异常凋亡水平或坏死是急性肾损伤早期的主要特征之一^[3]。

作为载脂蛋白家族成员之一,载脂蛋白 M(apolipoprotein M, ApoM)的研究主要集中在糖脂代谢及抗动脉粥样硬化方面^[4]。前期研究发现 ApoM 基因的下调促进了小鼠肾小球系膜细胞的凋亡^[5],但

ApoM 的表达水平对 RTECs 的影响尚无报道。值得注意的是, ApoM 主要在肝实质细胞和 RTECs 中高表达^[6-7]。本研究将系统地探究 ApoM 基因下调对 RTECs 增殖及凋亡的影响,为肾脏疾病的防治提供新的理论依据,并进一步丰富 ApoM 的功能研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物 委托上海南方模式生物研究中心,利用 Crispr-Cas9 技术构建 ApoM(+/-)模型小鼠模型;实验用野生型小鼠购自南京青龙山。成年 C57BL/6J 雄性和雌性 ApoM(+/-)小鼠(3~4月龄)通过合笼繁育获得 ApoM 基因纯合子(-/-)小

基金项目:安徽省重点研究和开发计划(1804h0802024);安徽高校自然科学基金项目(KL2020A0612)

收稿日期:2020-10-23

作者简介:白亚萍(1996-),女,2018 级硕士研究生,(电话)19855363005,(电子信箱)ya19855363005@163.com;

章 尧,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)zhangyao@ahedu.gov.cn,通信作者。

鼠。本研究动物实验方案经皖南医学院实验动物福利与伦理委员会批准。

1.2 C57BL/6J 小鼠鼠尾基因型鉴定 取 16 只 8 周龄左右的 C57BL/6J 小鼠,剪其尾巴放至 1.5 mL EP 管中,加入裂解液 A 和蛋白酶 K,55℃ 金属浴过夜直至其完全裂解,加入无水乙醇和裂解液 B。将上述液体转移至 DNA 纯化柱中,6 000 r/min 离心,加洗涤液 I 6 000 g/min 离心,加洗涤液 II 18 000 r/min 离心,弃收集管液体,18 000 g 空离 1 min,将 DNA 纯化柱转移到一新 EP 管上,加入洗脱液,静置 3 min,所得液体即为总 DNA。将上述提取的 DNA 进行 PCR 扩增,所需的引物为 ApoM F:5'-AAGTCT-TTGAGTAGGTGGTTCGC-3', ApoM R:5'-AGAGCCG-GCAGCCATGATGA-3',将 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳后进行凝胶成像并分析。

1.3 尿蛋白、尿肌酐和尿酸检测 取 8 周龄的 ApoM^{-/-}小鼠和 WT 小鼠各 5 只,禁食 24 h 后置于代谢笼中并收集尿样。利用尿蛋白试剂盒(南京建成, Cat: C035-2-1)进行尿蛋白检测;利用尿肌酐试剂盒(南京建成, Cat: C011-1-1)检测尿肌酐;利用尿酸试剂盒(南京建成, Cat: C012)测定尿酸。

1.4 RTECs 原代培养 每组选取 3 只 8 周龄的 WT 和 ApoM^{-/-}小鼠,原代培养前禁食 12 h,颈椎脱臼处死,沿小鼠背部双肾区剪开,无菌取出双肾,反复冲洗,剔除肾蒂及其包膜,横切面解剖双肾,将肾皮质与肾髓质沿隐约的细线分离,随后分离肾皮质到新的装有 DMEM 的培养基,剪碎约 1~2 mm²,与培养液转移至离心管,1 500 r/min 离心 5 min。弃上清,加 0.1% II 胶原酶 37℃ 水浴 30 min。细胞筛双重过滤,终止液终止消化。滤液经离心后,弃上清液,加入原代培养基,重悬,放入恒温 CO₂ 细胞培养箱,48h 后换液,观察细胞状态。

1.5 免疫荧光 待细胞密度长至约 50%,弃培养基,PBS 洗涤 3 次,4% 多聚甲醛固定,封闭 1 h,一抗 4℃ 孵育过夜(一抗为 CK18 抗体原液与一抗稀释液,比例为 1:200, ABclonal Cat: A1022),第 2 天 PBS 洗涤,加荧光二抗(二抗为原液与抗体稀释液,比例为 1:100, proteintech Cat: SA00013-2),避光孵育 90 min, DAPI 染液孵育 8 min, PBS 洗涤。使用激光共聚焦显微镜(LEICA SP8)进行拍摄观察。

1.6 EdU 实验 EdU 试剂盒购自广州锐博(C10310-1),取各组对数生长期细胞,加入试剂 A,孵育 2 h,4% 多聚甲醛固定,2 mg/mL 甘氨酸孵育 5 min 后,PBS 洗涤,加入 0.5% TritonX-100 的 PBS 渗透剂孵育 10 min;PBS 洗涤 1 次;加入试剂 B 孵育 30

min;渗透剂清洗 2 次,1×Hoechst 33342 反应液孵育 0.5 h,PBS 洗涤;使用荧光倒置显微镜(Olympus, 日本)进行观察并分析。

1.7 Western blot 细胞在 RIPA 裂解液和 PMSF 中溶解,Nano2000 微量分光光度计测定蛋白质浓度。8% 或 15% 的凝胶电泳,然后转移到 PVDF 膜,一抗孵育过夜,在室温下对应二抗孵育 2 h,洗涤后进行成像,Image J 分析灰度值。一抗:ApoM(中国, AB-clonal, A5336)、Caspase 3(英国, abcam, ab13847)、Caspase 9(英国, abcam, ab52298)、Bax(美国, CST, 2772S)、Bcl 2(美国, CST, 3498S)、β-actin(美国, Sigma, A1978),二抗:山羊抗兔(biosharp, BL003A),羊抗小鼠(biosharp, BL001A)。

1.8 统计学分析 采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行数据分析。实验重复 3 次,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ApoM^{-/-}小鼠鉴定 利用 Crispr/Cas9 基因组靶向编辑技术,将重组质粒纯化后注射到 C57BL/6J 雌鼠的受精卵的胞质中,并将受精卵移植到同品系假孕小鼠输卵管内。构建 ApoM 基因敲除的杂合子小鼠模型(图 1A);通过合笼繁育 ApoM^{-/-}小鼠;利用基因组 DNA 小提抽提试剂盒提取小鼠鼠尾 DNA 并进行分析,结果提示 ApoM 上下引物跨越整个 ApoM 基因缺失的区域,其片段长度为 53 bp,WT 小鼠能获得一条 340 bp 条带,而 ApoM^{-/-}可获得一条约 290 bp 的条带,为此,可初步判断出各小鼠的基因型(图 1B);本研究进一步利用 Western blot 方法检测 ApoM^{-/-}及 WT 小鼠肾脏中 ApoM 蛋白的表达水平,结果提示 WT 小鼠中 ApoM 基因表达水平高于 ApoM^{-/-}小鼠(图 1C)(*t* = 6.227, *P* < 0.05)。

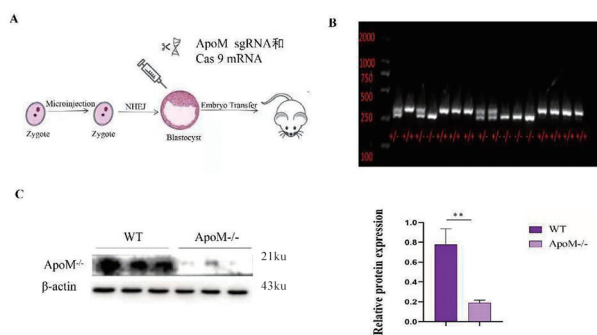


图 1 ApoM 基因敲除小鼠模型的构建及鉴定

2.2 ApoM^{-/-}小鼠肾脏功能受损情况 收集各组小鼠的尿液,发现 ApoM^{-/-}小鼠尿液较 WT 小鼠增多

(图 2A);将各组尿液进行尿肌酐、尿蛋白及尿酸的检测,结果显示 ApoM^{-/-}小鼠的尿蛋白($t=9.320, P<0.01$)、尿酸($t=4.063, P<0.01$)及尿蛋白与尿肌酐比值($t=8.234, P<0.01$)均增高,提示 ApoM 基因的缺失导致小鼠重吸收功能障碍(图 2B~D)。

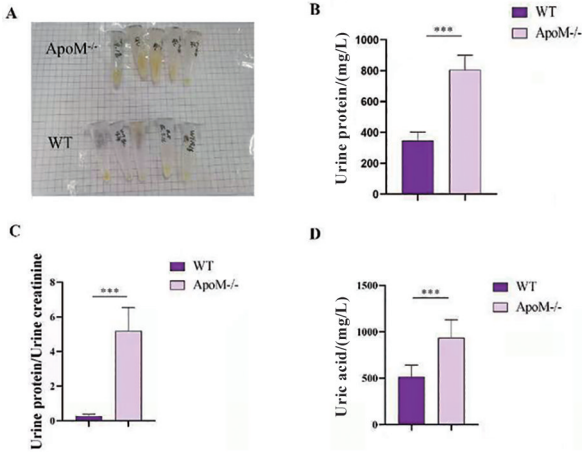


图 2 ApoM 基因敲除对小鼠尿液及肾功能的影响

2.3 ApoM^{-/-}小鼠 RTECs 原代培养及鉴定 为了更贴近实际地反映细胞的生理状态,我们进行了 RTECs 的原代培养及纯度鉴定工作。选取 WT 小鼠及 ApoM^{-/-}小鼠各 3 只,提取肾小管上皮细胞节段,待 24~48 h 贴壁后荧光倒置显微镜明场(10×10)观察其状态(图 3A、B)。CK18 免疫荧光鉴定 F1 代细胞,判定细胞纯度,结果显示约 98% 以上细胞为 RTECs(图 3C)。

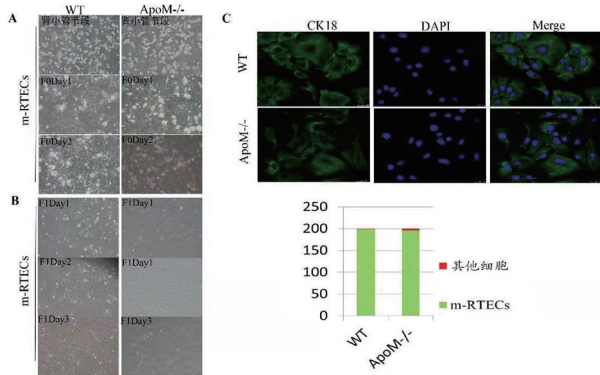


图 3 小鼠 RTECs 原代培养及鉴定

2.4 ApoM 基因缺失抑制 m-RTECs 的增殖并上调其凋亡水平 为探究 ApoM 基因缺失对 m-RTECs 的影响,本研究进行了 EdU 增殖试验及凋亡相关蛋白的检测。与 WT 组相比,ApoM^{-/-}组细胞的增殖活

力下降(图 4A) ($t=6.835, P<0.01$);Western blot 方法检测 WT 组及 ApoM^{-/-}组凋亡相关关键蛋白,结果提示 ApoM 基因的缺失导致促凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 ($t=3.496, P<0.05$)、Cleaved-caspase9 ($t=4.045, P<0.05$)及 Cleaved-caspase3 ($t=4.388, P<0.05$)表达水平上升(图 4B)。

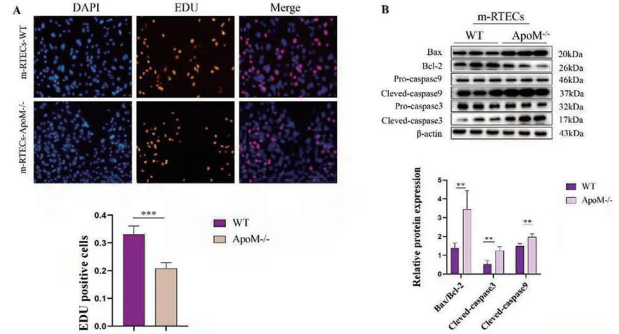


图 4 ApoM 基因缺失抑制 m-RTECs 增殖并上调其凋亡水平

3 讨论

关于 ApoM 的研究目前多集中在肝脏的糖脂代谢及抗动脉粥样硬化方面。虽然 ApoM 在肝脏和 RTECs 均表达丰度,但与肝脏大量相关研究不同的是,其与 RTECs 之间的关联性鲜有报道。本研究显示 ApoM^{-/-}组小鼠尿蛋白增高(图 2B),提示 ApoM 基因的敲除造成了小鼠肾小球滤过功能损伤,这与我们前期发现 ApoM 基因下调导致肾小球系膜细胞功能受损的结果相符^[5]。ApoM^{-/-}组小鼠尿量增多(图 2A)的原因可能有两种,一是原尿中的蛋白增多导致小管液溶质浓度增高形成渗透性利尿,二是 RTECs 受损导致肾小管重吸收功能障碍。离体水平的实验结果表明,ApoM^{-/-}组的增殖活力较 WT 组下降明显(图 4A)并具有更高的凋亡水平(图 4B)。因此,ApoM 在维持肾小球滤过和肾小管重吸收功能的稳态中起重要作用。

RTECs 的损伤既是慢性肾病和急性肾损伤的病因,也是两者的特征性表现之一^[8]。有研究表明,糖尿病患者 RTECs 的高凋亡水平将加重肾脏损伤,从而进展为糖尿病肾病^[9-10]。RTECs 凋亡水平的增加降低了肾小管的正常功能,导致肾小管萎缩,促进肾纤维化的发展^[11-12]。因此保护 RTECs 免受反复损伤,恢复健康的肾小管功能可能是各类肾脏疾病治疗的主要任务之一。

(下转第 216 页)

自体血与纳米碳在大鼠结肠肠壁定位效果的对比实验研究

陈鹏,张传鑫,郑鑫,张旭,郑博,许安琪,邱润丰,俞泳

(杭州市临安区第一人民医院 肛肠外科,浙江 杭州 311300)

【摘要】目的:观察比较大鼠结肠肠壁内纳米碳及自体血定位效果。**方法:**随机将96只SD大鼠平均分成12组,每组各8只。4组为生理盐水注射空白对照组,编号分别为A、B、C、D;4组为纳米碳定位组(对照组),编号分别为A1、B1、C1、D1;另4组为自体血定位组(实验组),编号为A2、B2、C2、D2。分别定位后于术后第1、3、5、7天解剖观察标记是否存在,并行病理染色。**结果:**自体血与纳米碳定位后肉眼观第1、3天阳性率对比无统计学意义($P>0.05$),而术后第5、7天阳性率对比差异有统计学意义($P<0.05$)。自体血与纳米碳定位后病理观第1、3天阳性率对比无统计学意义($P>0.05$),而术后第5、7天阳性率对比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**大鼠结肠肠壁自体血与纳米碳定位后第1、3天效果一致;第5、7天纳米碳定位效果优于自体血定位。

【关键词】自体血;纳米碳;大鼠;定位效果

【中图分类号】R 574.62;R 656.9;R-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.003

Comparative experimental study on the localization effect of autologous blood and nano-carbon in intestinal wall of rats

CHEN Peng, ZHANG Chuanxin, ZHENG Xin, ZHANG Xu, ZHENG Bo, XU Anqi, QIU Runfeng, YU Yong

Department of Anus & Intestine Surgery, No. 1 People's Hospital of Linan District, Hangzhou 311300, China

【Abstract】Objective: To observe and compare the effect using nano-carbon and autologous blood to localize the lesion at the colon wall in rat models. **Methods:** Ninety-six SD rats were randomly divided into 12 groups ($n=8$ for each group). Four groups, numbered by A, B, C and D, were blank controls treated by normal saline injection. Another 4 groups were controls, assigned to number A1, B1, C1 and D1, underwent nano-carbon localization, and the remaining 4 groups were experimental group, numbered by A2, B2, C2 and D2, received localization using autologous blood. Presence of the markers was visually observed at day 1, 3, 5 and 7 after the calibration, and verified via pathological staining. **Results:** There was no difference between autologous blood and nano-carbon marking on the 1st and 3rd day ($P>0.05$), yet the difference was significant on the 5th and 7th day by visual observation ($P<0.05$). Pathological staining showed no significant difference in the positive rate between autologous blood and nano-carbon calibration on the 1st and 3rd day ($P>0.05$), yet demonstrated significant difference on the 5th and 7th day ($P<0.05$). **Conclusion:** The localization effect of autologous blood at the colon wall of rat models is similar to that of nano-carbon on the 1st and 3rd day, whereas nano-carbon can lead to better calibration of the lesion than autologous blood at day 5 and 7.

【Key words】 autologous blood; nano-carbon; rats; localization effect

目前腹腔镜辅助下结直肠肿瘤手术已基本替代传统开腹手术^[1]。但是腹腔镜手术尤其是机器人手术中术者无法用手触摸肠管,缺乏力觉反馈^[2],故对较小病灶的结直肠癌或息肉摘除后病理提示局灶癌变需追加手术的患者,存在术中定位困难的问题,从而衍生出众多术前、术中定位的方法。常用定位方法有金属夹定位、染料标记法、腹腔镜超声、手

助技术等。最新研究提示将自体血注射到结直肠肠壁来对结直肠病灶部位进行标记是一种操作简单、安全有效又性价比高的方法,可应用于腹腔镜结直肠手术前对病灶的精确定位^[3]。由于自体血难免存在自身机化吸收,为了研究自体血定位有效时间,为临床提供定位后手术时机的参考依据,本研究以SD大鼠为模型,对比纳米碳及自体血定位的效果。

基金项目:杭州市社会发展科研入库立项补助项目(201814)

收稿日期:2021-01-06

作者简介:陈鹏(1986-),男,主治医师,(电话)13732201742,(电子信箱)chenpeter1986@sina.com;

俞泳,男,主任医师,副教授,(电子信箱)yyong73@163.com,通信作者。

1 材料与方 法

1.1 分组 SD 大鼠(浙江省医学科学院提供)96 只,随机分配成生理盐水组 4 组(A、B、C、D)、纳米碳定位组 4 组(A1、B1、C1、D1)、自体血定位组 4 组(A2、B2、C2、D2),每小组各 8 只。每小组 1~8 号分别于不同部位饱和苦味酸+酒精染色及尾部标号以区分。其中生理盐水组为空白对照组,纳米碳组为对照组,自体血组为实验组。

1.2 方法 术前麻醉:按 0.4 mL/100 g 标准腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉。手术记录:麻醉完全后将大鼠固定于操作板,备皮消毒后取剑突下 2 cm 前正中偏左 1 cm 处行约 1.5 cm 大小切口,小拉钩牵引暴露后用无损伤镊提出大鼠盲肠,以盲肠处粗管型肠管为准,找到升结肠,按分组于升结肠浆膜下肠壁注射 0.1 mL 生理盐水、纳米碳 0.1 mL、自体血 0.1 mL,注射处肠系膜 3-0 可吸收线结扎标记,回纳肠管,连续缝合关腹。每组分别于术后第 1、3、5、7 天解剖观察、切除及固定标本,并以颈椎脱臼法安乐死(即术后第 1、3、5、7 天分别观察并处死生理盐水组、纳米碳组及自体血组大鼠各 8 只)。

1.3 结果观察 各组定位分别后于术后第 1、3、5、7 天解剖观察标记是否存在:生理盐水组及自体血组观察到定位处淤血或血肿为阳性,否则为阴性(自体血定位术后第 1、3、5、7 天肉眼观见图 1A~D);纳米碳组观察到定位处残留纳米碳为阳性,否则为阴性(纳米碳定位术后第 1、3、5、7 天肉眼观见图 1E~H)。切除定位处肠管 2 cm 用 10% 甲醛固定,并行病理染色,观察病理切片标记是否存在:生理盐水组提示有血肿为阳性,否则为阴性;自体血组提示有血肿为阳性,否则为阴性;纳米碳组提示有异物残留为阳性,否则为阴性。

1.4 数据统计与分析 利用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用例数表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

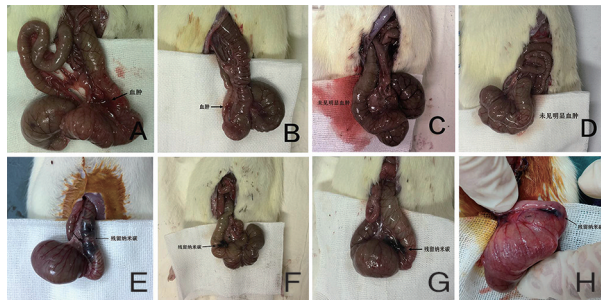
2 结果

自体血及纳米碳组定位后当场死亡各 1 只,考虑麻药过量引起,按随机分配原则分别各添加 1 只补充后存活。

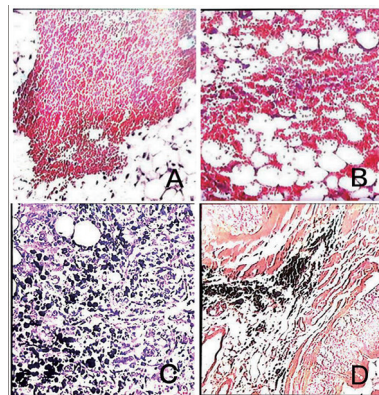
2.1 自体血组与纳米碳组术后肉眼观(术后第 1、3、5、7 天) 自体血组定位术后第 1 和 3 天可见结肠系膜血肿,自体血定位术后第 5 和 7 天结肠肠壁及系膜均未见明显血肿。纳米碳定位术后第 1、3、5、7 天结肠肠壁及系膜均可见黑色标记,即残留纳米碳,见图 1。

2.2 自体血组与纳米碳组术后病理观(术后第 1、3、5、7 天) 成片及散在红色物为血液组织(即血肿),为阳性;另可见脂肪组织(白色空泡样物)及炎症细胞(散在黑色点状物),见图 2A~B。不规则小斑块及点状黑色物为纳米碳,为阳性;脂肪组织(白色空泡样物)、炎症细胞(散在紫色点状物)见图 2C;血管(不规则含肌层空腔)、肠壁平滑肌见图 2D。

2.3 自体血组与纳米碳组肉眼观及病理观术后定位效果比较 因生理盐水组为空白对照组,肉眼观及病理观结果均为阴性,故不纳入比较。自体血组与纳米碳组定位后肉眼观第 1、3 天阳性率对比差异无统计学意义($P>0.05$),而术后第 5、7 天阳性率对比差异有统计学意义($P<0.05$)。自体血组与纳米碳组定位后病理观第 1、3 天阳性率对比差异无统计学意义($P>0.05$),而术后第 5、7 天阳性率对比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、2。



A~D. 自体血组术后第 1、3、5、7 天;E~H. 纳米碳组术后第 1、3、5、7 天。
图 1 自体血组与纳米碳组术后肉眼观



A、B. 自体血组病理切片;C、D. 纳米碳组病理切片。
图 2 自体血组与纳米碳组术后病理观

表 1 自体血组与纳米碳组肉眼观定位效果比较

	自体血组	纳米碳组	P
	肉眼观阳性	肉眼观阳性	
术后第 1 天	8	8	-
术后第 3 天	7	8	1.000
术后第 5 天	1	8	0.001
术后第 7 天	1	7	0.010

表2 自体血组与纳米碳组病理观定位效果比较

	自体血组 病理观阳性	纳米碳组 病理观阳性	<i>P</i>
术后第1天	5	8	0.200
术后第3天	5	6	1.000
术后第5天	1	6	0.041
术后第7天	0	7	0.001

3 讨论

大多数结肠肿瘤患者结合术前肠镜、气钡灌肠造影、增强CT等检查可对肿瘤位置有初步判断。临床上如肿瘤侵犯外膜,有经验的术者术中可通过腹腔镜间接感受质中或质硬瘤体,从而协助明确肿瘤位置。如肿瘤位于回盲部,则可行右半结肠切除术,即使没有定位亦可达到根治目的^[4]。如肿瘤位于直肠以上,尤其是乙状结肠,脾、肝区等部位,且肿瘤较小、位于肠系膜侧、浆膜面无累及或有局部粘连者,术中肉眼无法观察或腹腔镜无法探查,将会导致精确定位困难^[5]。此外,内镜治疗后需要补充手术者,存在多原发病灶者以及肿瘤复发者,由于解剖位置改变,肠粘连等原因可导致术中定位困难,通常需要术前精确定位。

我们目前通常进行术前金属夹标记联合卧位腹平片定位,或行术前内镜注射染色剂定位。由于有些患者肠管壁肠脂垂肥厚,腹腔镜手术又缺乏触觉反馈,往往术中不能精确找到金属夹位置,且金属夹还存在术前脱落风险。Conaghan等认为只要术者预计术中结直肠肿瘤定位难以明确,就有必要术前行内镜下染色剂注射定位^[4]。靛胭脂、美兰等肿瘤局部黏膜下注射花费少,操作简单,但存在易消散、褪色的缺点,手术时机应尽量控制在染色后2h内^[6-8];但肠镜定位后马上手术,肠道内的积气会使肠管扩张,影响术中的暴露和解剖。纳米碳作为一种新型染色剂,近年来常被用于术中不宜触及的小病灶或未侵及浆膜层不易视及的病灶提供定位^[9-10],并有利于术后标本淋巴结分选数量的提高,为术后病理分期提供更准确的依据^[11]。其在组织中染色保留的时间可持续数月之久,术前肠镜下黏膜下多点注射纳米碳行术前定位是有效的^[10,12]。但是将最适量的纳米碳注射到黏膜下层是困难的,过多的纳米碳或过深的注射会使整个腹膜染色,使息肉切除部位的位置变得模糊^[13],影响操作层面解剖。在本研究中,我们观察到自体血外溢不会污染组织,擦拭后仍可保持视野清晰。

从经济学角度考虑,自体血取材方便,定位成本

可忽略不计。而纳米碳价格昂贵,暂时未进入医保,临床广泛使用会增加患者经济负担。此外自体血的使用不存在伦理学问题,也不会对机体造成伤害。而纳米碳属于纳米材料,其对人类身体器官和生殖发育的影响还不明确,有报道显示当纳米碳材料进入血液循环后,可以迅速地与内皮组织发生反应,促进血栓的形成。纳米碳在多次给药的情况下,碳点可诱发氧化应激损伤,破坏机体的免疫平衡,最终导致机体相关免疫器官发生可代偿的病理病变^[14]。

目前临床上自体血定位尚未普及,有研究显示临床工作中行自体血定位后95.0%的患者定位效果达到预期,且均未出现明显并发症^[3]。这与Lee等^[15]报道的92.0%的有效率类似,证明了该方法是安全有效的。

本研究结果显示,自体血与纳米碳于大鼠结肠肠壁定位后第1~3天效果一致,5d后纳米碳定位效果优于自体血。有报道显示大鼠的生物代谢率是人的30倍,组织修复能力强,提示我们可以在手术前3d内进行自体血定位。该方法安全、简便、廉价,临床上有良好的推广和使用价值。但本研究未设置更精确的时间组对比纳米碳及自体血定位效果,可后期进一步研究;未行自体血及纳米碳组大鼠炎症指标的对比,两者炎症反应比较也尚不明确;故纳米碳及自体血定位的临床运用尚需大样本多中心的研究支持。

【参考文献】

- [1] LEE JK, DELANEY CP, LIPMAN JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: update on the multi-centric international trials[J]. *Ann Surg Innov Res*, 2012, 6(1): 5.
- [2] 郑民华, 马君俊. 微创技术在结直肠肿瘤手术功能保护的劣势与弊端[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(6): 601-605.
- [3] 陈敏, 宋章法, 徐邓勇, 等. 内镜下自体血定位术在腹腔镜结直肠手术前应用的临床研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15(4): 409-411.
- [4] CONAGHAN PJ, MAXWELL-ARMSTRONG CA, GARRIOCH MV, et al. Leaving a mark: the frequency and accuracy of tattooing prior to laparoscopic colorectal surgery[J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(10): 1184-1187.
- [5] 刘立刚, 刘务华, 姚鹏飞, 等. 结肠肿瘤术前经内镜注射染色剂定位的临床应用进展[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(12): 894-896.
- [6] 王兴武, 夏菊华, 李笑云, 等. 纳米碳混悬液与美蓝在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用研究[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(25): 4-5.
- [7] 钟江龙, 范松, 陈伟良, 等. 纳米碳混悬液示踪早期舌鳞癌前哨淋巴结的临床研究[J]. *口腔疾病防治*, 2016, 24(2): 101-104.

- [8] SHAH SG, PEARSON HJ, MOSS S, *et al.* Magnetic endoscope imaging: a new technique for localizing colonic lesions[J]. *Endoscopy*, 2002, 34(11): 900-904.
- [9] FERLITSCH M, MOSS A, HASSAN C, *et al.* Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline[J]. *Endoscopy*, 2017, 49(3): 270-297.
- [10] WANG Y, MA J, HUANG S, *et al.* Safety and efficacy of preoperative tattooing with charcoal nanoparticles for laparoscopic resection of gastric tumors[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16(7): 7290-7294.
- [11] 姚振涛, 王慧, 白洪文, 等. 术前内镜下纳米碳标记在消化道肿瘤外科手术中的作用探讨[J]. *中国内镜杂志*, 2020, 26(6): 37-40.
- [12] WANG W, WANG R, WANG Y, *et al.* Preoperative colonic lesion localization with charcoal nanoparticle tattooing for laparoscopic colorectal surgery[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2013, 9(12): 2123-2125.
- [13] SAWAI A, NAKAMURA T, SUZUKI T, *et al.* A two-step method for marking polypectomy sites in the colon and rectum[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(6): 735-737.
- [14] 高中才. 新型荧光纳米材料碳点的毒性及作用机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [15] LEE SH, KIM DY, OH SY, *et al.* Preoperative localization of early colorectal cancer or a malignant polyp by using the patient's own blood[J]. *Ann Coloproctol*, 2014, 30(3): 115-117.

(上接第 212 页)

另一方面,低密度和极低密度脂蛋白胆固醇水平的升高被认为是肾脏疾病发生的危险因素^[13]。而 ApoM 已被证明参与高密度脂蛋白的形成并能进行胆固醇逆向转运,在抗动脉粥样硬化和维持脂代谢水平方面贡献巨大^[14-15]。综上所述, ApoM 可能是延缓或治疗肾脏疾病的潜在靶标,深入探究 ApoM 与 RTECs 之间的相关性以及 ApoM 在肾脏疾病发生发展中的作用极具意义,这为肾脏疾病的防治提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] BAO YW, YUAN Y, CHEN JH, *et al.* Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Zool Res*, 2018, 39(2): 72-86.
- [2] LIU BC, TANG TT, LV LL, *et al.* Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(3): 568-579.
- [3] HE Y, LANG X, CHENG D, *et al.* miR30a5p inhibits hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis in HK2 renal tubular epithelial cells by targeting glutamate dehydrogenase 1 (GLUD1)[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1539-1549.
- [4] HUANG LZ, GAO JL, PU C, *et al.* Apolipoprotein M: Research progress, regulation and metabolic functions (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 1617-1624.
- [5] PEI W, WU Y, ZHANG X, *et al.* Deletion of ApoM gene induces apoptosis in mouse kidney via mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3): 891-897.
- [6] HE L, WU P, TAN L, *et al.* Characteristics of lipid metabolism including serum apolipoprotein M levels in patients with primary nephrotic syndrome[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 167.
- [7] LUO G, XU N. Apolipoprotein M: research progress and clinical perspective[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1276: 85-103.
- [8] LV LL, FENG Y, WEN Y, *et al.* Exosomal CCL2 from tubular epithelial cells is critical for albumin-induced tubulointerstitial inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 919-935.
- [9] GUO Y, XIE X, ZHAO Y, *et al.* Calcitriol attenuates renal tubular epithelial cells apoptosis via inhibiting p38MAPK signaling in diabetic nephropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(11): 1327-1335.
- [10] FAN Y, LEE K, WANG N, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in diabetic nephropathy [J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(3): 17.
- [11] CHEN JF, WU QS, XIE YX, *et al.* TRAP1 ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction by protecting renal tubular epithelial cell mitochondria[J]. *FASEB J*, 2017, 31(10): 4503-4514.
- [12] HUANG Y, SUN Y, CAO Y, *et al.* HRD1 prevents apoptosis in renal tubular epithelial cells by mediating eIF2 α ubiquitylation and degradation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(12): 3202.
- [13] TABATABAEI-MALAZY O, QORBANI M, SAMAVAT T, *et al.* Prevalence of dyslipidemia in iran: a systematic review and meta-analysis study[J]. *Int J Prev Med*, 2014, 5(4): 373-393.
- [14] CROYAL M, BILLON-CROSSOUARD S, GOULITQUER S, *et al.* Stable isotope kinetic study of ApoM (Apolipoprotein M) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(1): 255-261.
- [15] BORUP A, CHRISTENSEN PM, NIELSEN LB, *et al.* Apolipoprotein M in lipid metabolism and cardiometabolic diseases[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(1): 48-55.

血清 ORP150、SRF 水平与晚期胃癌患者根治术后预后的相关性

陈其珠¹,黄国定¹,黄琰菁²

(1.海南西部中心医院 肿瘤内科,海南 儋州 571700;2.海南省人民医院 肿瘤内科,海南 海口 570311)

【摘要】目的:观察晚期胃癌患者根治术后预后情况及可能影响预后的因素,分析血清氧调节蛋白 150(ORP150)、血清反应因子(SRF)的表达与患者预后的关系。**方法:**选取 2016 年 1 月~2017 年 12 月在海南西部中心医院接受胃癌根治术治疗的 100 例晚期胃癌患者,所有患者均接受 2 年随访,依据术后是否复发评价患者的预后情况并分为复发组与未复发组,比较两组患者一般资料、检测实验室指标,检测患者的血清 ORP150、SRF 水平,观察并分析血清 ORP150、SRF 水平与晚期胃癌患者根治术后复发的关系。**结果:**100 例晚期胃癌患者术后复发 41 例,复发率为 41.00%。复发组血清 ORP150、SRF、血管内皮生长因子(VEGF)及缺氧诱导因子(HIF-1 α)水平均高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。晚期胃癌患者血清 ORP150 水平与 SRF 水平呈正相关($r=0.831, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 高表达是晚期胃癌患者根治术后复发的风险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 水平分别预测晚期胃癌患者根治术后复发风险的 AUC 均 >0.800 ,且以血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 的 cut-off 值分别取 10.561 ng/mL、152.364 pg/mL、367.200 pg/mL、54.940 ng/L 时,预测价值较理想。**结论:**晚期胃癌患者根治术后复发可能与血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 过表达有关,临床可通过检测患者血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 水平预测术后复发风险,以指导早期风险评估与防治。

【关键词】胃癌晚期;根治术;复发;氧调节蛋白 150;血清反应因子;相关性

【中图分类号】R 735.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.004

Correlation between serum ORP150 and SRF levels and prognosis in patients with advanced gastric cancer after radical surgery

CHEN Qizhu, HUANG Guoding, HUANG Yanjing

Department of Oncology, Hainan West Central Hospital, Danzhou 571700, China

【Abstract】Objective: To observe the prognosis of patients with advanced gastric cancer after radical resection and the factors affecting the prognosis, and analyze the relationship between expression of serum oxygen-regulated protein 150 (ORP150) and serum response factor (SRF) and the prognosis in such patients. **Methods:** One hundred patients with advanced gastric cancer undergone radical resection were included in our hospital from January 2016 to December 2017, and followed for two years. The patients were divided into relapse group and non-relapse group according the prognosis following surgery. The general data, laboratory indicators and serum ORP150 and SRF levels were collected and compared for the relationship between serum ORP150 and SRF levels and recurrence after radical resection. **Results:** Of the 100 patients with advanced gastric cancer, relapse (41.00%) occurred in 41 after surgery. The serum ORP150, SRF, vascular endothelial growth factor(VEGF) and hypoxia-in-ducible factor 1 alpha(HIF-1 α) levels were higher in the relapse group than in the non-relapse group ($P<0.05$). Serum ORP150 level was positively correlated with SRF level ($r=0.831, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high expression of serum ORP150, SRF, vascular endothelial growth factor(VEGF) and hypoxia-in-ducible factor 1 alpha(HIF-1 α) was the risk factors for relapse ($P<0.05$). ROC curve indicated that AUC of serum ORP150, SRF, VEGF and HIF-1 α levels in predicting the risks in patients with advanced gastric cancer after radical resection were all >0.800 , and appropriate predictive value was by cut-off at 0.561 ng/mL, 152.364 pg/mL, 367.200 pg/mL and 54.940 ng/L, respectively for serum ORP150, SRF, VEGF and HIF-1 α . **Conclusion:** The recurrence of patients with advanced gastric cancer after radical resection may be related to the overexpression of serum ORP150, SRF, VEGF and HIF-1 α . Clinically, serum ORP150, SRF, VEGF and HIF-1 α detected in the patients can be considered to predict the risks of postoperative recurrence as well as treatment.

【Key words】 advanced carcinoma of stomach; radical resection; recurrence; oxygen-regulated protein 150; serum response factor; correlation

基金项目:海南省自然科学基金面上项目(819MS117)

收稿日期:2020-11-03

作者简介:陈其珠(1981-),男,主治医师,(电话)18898280622,(电子信箱)poseidonsave@163.com;

黄国定,男,副主任医师,(电子信箱)273650184@qq.com,通信作者。

作为胃癌的主要治疗方法,胃癌根治术能整块切除病灶及可能受浸润的部分胃壁,达到重建消化道的目的。有研究指出,因胃癌早期无特异性症状,多数患者在确诊时已进展至晚期,治疗难度增加,胃癌根治术后复发风险增高^[1]。故早期预测晚期胃癌患者根治术后预后情况被认为是指导治疗有效展开的关键。氧调节蛋白 150 (oxygen-regulated protein, ORP150) 作为内质网相关多肽,属于内质网驻留热休克蛋白超家族,已被证实可阻止细胞凋亡,进而促进肿瘤发展^[2-3]。ORP150 在甲状腺癌、肝细胞癌等多种肿瘤组织中呈高表达,且高表达与肿瘤组织抗应激反应及耐药性的发生密切相关^[4]。血清反应因子 (serum response factor, SRF) 是现阶段广泛研究的转录因子,与细胞的生长、分化、凋亡等机制密切相关^[5]。SRF 可能对肿瘤转移具有促进作用。报道显示,SRF 能够在体外使肝癌、肺癌等多种肿瘤细胞发生转移,影响预后^[6-7]。结合 ORP150 与 SRF 在肿瘤疾病中的作用特点,推测两者可能对晚期胃癌根治术后预后有影响。本研究主要观察晚期胃癌患者根治术后预后情况,检测患者的血清 ORP150、SRF 表达,分析血清 ORP150、SRF 表达与晚期胃癌根治术后复发的关系,以指导未来胃癌根治术后预后风险早期评估与干预。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月~2017 年 12 月在海南西部中心医院接受胃癌根治术治疗的 100 例晚期胃癌患者。纳入标准:①病史、体格检查及实验室检查符合胃癌特点,且 X 线气钡双重造影或内镜发现占位性病变,并经活组织检查或细胞学检查确诊为晚期胃癌的患者;②接受胃癌根治术的患者;③预计生存时间>6 个月;④患者及家属均知晓本次研究内容,签署知情同意书。排除标准:①合并重要脏器功能相关疾病;②合并其他恶性肿瘤;③合并严重传染性疾病或感染性疾病;④合并免疫系统疾病;⑤合并消化道梗阻;⑥随访期间病死患者;⑦全身状况恶化无法耐受手术患者;⑧局部浸润过于广泛无法切除者;⑨伴严重低蛋白血症和贫血、营养不良无法耐受手术患者。100 例患者中男 55 例,女 45 例;年龄 56~72 岁,平均年龄 (63.81±4.25) 岁;发病部位:贲门癌 49 例,胃体癌 51 例;肿瘤组织学类型:分化不良 53 例,分化型 47 例。

1.2 方法

1.2.1 晚期胃癌患者根治术后复发评估

对所有晚期胃癌患者根治术后进行为期 2 年随访,所有患

者均于术后 3、6、9、12、15、18、21、24 个月到我院复查,观察并记录两组患者随访期间复发情况,包括局部复发及局部复发并远处转移,先经影像学及生化检查,对有异常情况的患者经穿刺活检确诊,以复发为终点事件。

1.2.2 实验室指标检测

在患者接受胃癌根治术当天早晨,采集患者晨起空腹状态下 5 mL 外周肘静脉血,使用 TD5A 自动脱盖离心机 (长沙英泰仪器有限公司) 离心,①以 1 000 r/min 的速度离心 4min 后取血清,使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平;②以 5 000 r/min 的速度离心 10min 后取血清,经 ELISA 检测缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α);③以 4 000 r/min 的速度离心 10min 后取血清,经 ELISA 检测 ORP150,上述试剂盒均由合肥莱尔生物科技有限公司提供;④以 3 500 r/min 的速度离心 10min 后取血清,经双抗体夹心法检测 SRF,试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;分类资料以 n (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。血清指标间相关性经双变量 Pearson 直线分析,晚期胃癌患者根治术后复发相关影响因素分析经多因素 Logistic 回归分析;绘制受试者工作曲线 (ROC),检验血清指标表达预测晚期胃癌患者根治术后复发风险的价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期胃癌患者根治术后预后情况

全部 100 例晚期胃癌患者,术后经 2 年随访。术后复发 41 例,复发率为 41.00%。

2.2 复发组与未复发组基线资料、实验室指标及血清指标比较

复发组血清 ORP150、SRF、VEGF 及 HIF-1 α 水平均高于未复发组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);而两组年龄、性别、血红蛋白、发病部位、肿瘤浸润深度、分化情况、肿瘤直径、术前淋巴结转移对比,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.3 晚期胃癌患者血清 ORP150 水平与 SRF 水平之间的相关性分析

结果显示,晚期胃癌患者血清 ORP150 水平与 SRF 水平呈正相关 ($r=0.831, P<0.001$)。

2.4 晚期胃癌根治术后复发影响因素的多因素分析

将晚期胃癌患者术前血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 水平分别作为自变量,术后复发情况

作为因变量(1 = 复发,0 = 未复发),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 高表达均是晚期胃癌患者根治术后复发的风险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组基线资料、实验室及血清指标比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	复发组 (n=41)	未复发组 (n=59)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	63.51 \pm 4.32	64.02 \pm 4.13	0.596	0.553
性别				
男	23(56.10)	32(54.24)	0.034	0.854
女	18(43.90)	27(45.76)		
血红蛋白/(g/L)	138.65 \pm 23.12	137.98 \pm 23.22	0.142	0.887
发病部位				
贲门癌	20(48.78)	29(49.15)	0.001	0.971
胃体癌	21(51.22)	30(50.85)		
肿瘤浸润深度				
T ₂	13(31.71)	16(27.12)	1.453	0.146
T ₃	16(39.02)	17(28.81)		
T _{4a}	8(19.51)	11(18.64)		
T _{4b}	4(9.76)	15(25.42)		
分化情况				
低分化	22(53.66)	31(52.54)	0.012	0.912
中、高分化	19(46.34)	28(47.46)		
术前淋巴结转移				
是	20(48.78)	26(44.07)	0.216	0.642
否	21(51.22)	33(55.93)		
肿瘤直径/cm	6.52 \pm 2.03	5.89 \pm 2.06	1.513	0.134
ORP150/(ng/mL)	10.32 \pm 1.65	6.43 \pm 0.71	16.115	0.000
SRF/(pg/mL)	148.96 \pm 18.32	96.56 \pm 10.43	18.161	0.000
VEGF/(pg/mL)	366.41 \pm 78.32	265.32 \pm 53.11	7.697	0.000
HIF-1 α /(ng/L)	53.46 \pm 8.12	37.42 \pm 5.23	12.017	0.000

表 3 血清指标表达预测晚期胃癌根治术后复发风险的效能分析结果

指标	AUC	AUC 的 95% CI	标准误	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
ORP150	0.819	0.715 ~ 0.923	0.053	<0.001	10.561 ng/mL	0.983	0.878	0.861
SRF	0.812	0.712 ~ 0.912	0.051	<0.001	152.364 pg/mL	0.966	0.854	0.820
VEGF	0.802	0.713 ~ 0.891	0.045	<0.001	367.200 pg/mL	0.712	0.780	0.492
HIF-1 α	0.809	0.727 ~ 0.891	0.042	<0.001	54.940 ng/L	0.712	0.707	0.419

3 讨论

研究指出,胃癌早期因缺少特异性的表现及体征,易出现误诊、漏诊情况,多数患者确诊时已进展至晚期,错失手术治疗的时机,增加治疗难度,不利于预后^[8]。为了降低复发率,可以早期评估晚期胃癌患者根治术后复发风险,并给出针对性建议,指导临床治疗方案的拟定。

2002 年张一楚等^[9]研究指出,胃癌根治术后约

表 2 晚期胃癌根治术后复发影响因素的多因素分析

变量	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
ORP150	1.200	0.325	13.660	<0.001	1.901	1.159 ~ 3.569
SRF	1.304	0.124	6.023	0.014	1.738	1.579 ~ 2.941
VEGF	0.072	0.032	5.069	0.024	1.230	1.174 ~ 1.991
HIF-1 α	0.628	0.276	5.170	0.023	1.534	1.311 ~ 1.917
Constant	2.451	0.523	10.745	<0.001	2.689	

2.5 血清指标表达预测晚期胃癌根治术后复发风险的效能分析 将晚期胃癌患者血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 水平分别作为检验变量,术后复发情况作为状态变量(1 = 复发,0 = 未复发),绘制 ROC 曲线(见图 1)结果显示,血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 水平分别预测晚期胃癌患者根治术后复发风险的 AUC 均>0.800,预测价值较理想,在血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 的 cut-off 值分别取 10.561 ng/mL、152.364 pg/mL、367.200 pg/mL、54.940 ng/L 时,可获得最佳预测价值。见图 1 和表 3。

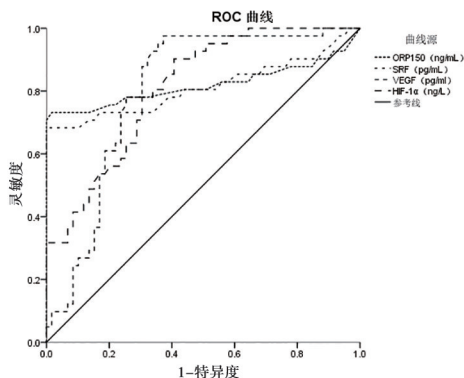


图 1 血清指标表达预测晚期胃癌根治术后复发风险的 ROC 曲线图

有 30%~80% 的胃癌患者出现局部或远处复发。本研究结果显示,100 例晚期胃癌患者术后复发 41 例,复发率为 41.00%,该结果与上述研究相近。表明多数晚期胃癌患者经胃癌根治术治疗后复发风险仍较高,故分析影响晚期胃癌患者根治术后复发的影响因素及预测因子尤为必要。近年来,诸多研究指出,缺氧、血管生成调控因子在肿瘤发生、发展中起着关键性作用,而 HIF-1 α 、VEGF 是常见缺氧诱导

因子、血管生成调控因子^[10-11]。且两者在本研究中也证实参与了晚期胃癌患者根治术后复发的发生、发展。HIF-1 α 被证实不仅能加速肿瘤内新生血管的生成,增加红细胞生成素分泌量,促使癌组织生长,且对肿瘤细胞的能量代谢能力具有稳定作用,增加肿瘤细胞的侵袭性,提高远处转移风险^[12]。VEGF 可激活蛋白酶,减少细胞外基质,利于血管的生成,从而为肿瘤细胞的转移及侵袭创造条件^[13]。但需要注意的是,HIF-1 α 、VEGF 检测结果的准确性容易受到患者体内基质金属蛋白酶、耐药性等多种因素影响,在应用价值方面仍有局限,还需探索其他准确性更高的指标以早期预测患者预后。

ORP150 作为内质网驻留分子伴侣,能够有效维持及促进蛋白质发生正确折叠,进而减轻细胞内质网应激反应的程度,增加细胞生存能力^[14]。SRF 是常见转录因子,而大量研究证实,转录因子与多种肿瘤细胞的转移密切相关,可通过与特定的基因序列结合,进而对基因转录产生调节作用,目前已成为多种疾病治疗主要靶标之一^[15-16]。本研究结果显示,复发组血清 ORP150 及 SRF 水平均高于未复发组,初步表明血清 ORP150 及 SRF 与晚期胃癌根治术后复发密切相关。究其原因,ORP150 作为抗内质网应激的保护蛋白,不仅能够在内质网发生错误折叠时释放保护蛋白,减轻应激反应^[17];同时,还能够释放对细胞凋亡活性具有诱导作用的转录因子,影响细胞凋亡进程^[18]。SRF 可通过调节 Rho-actin 及 MEK-ERK 等信号通路产生大量 VEGF,而 VEGF 是血管生成的调控因子,可直接促进肿瘤组织上的血管生成,间接促进淋巴路转移病灶的产生,影响预后^[19-20]。此外,SRF 与上皮间质转化的发生密切相关,研究证实上皮间质转化与多种恶性肿瘤的侵袭能力及转移有关,继而该因子的过表达可能意味着不良预后风险^[21]。

为进一步明确血清 ORP150、SRF 水平与晚期胃癌患者根治术后复发的关系,本研究经单因素与多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 ORP150、SRF 过表达是晚期胃癌患者根治术后复发的影响因素;最后绘制 ROC 曲线结果显示,血清 ORP150、SRF 水平及联合预测晚期胃癌患者根治术后复发风险的 AUC 均>0.80,预测价值较理想,且以联合预测效能最好。上述结果证实,血清 ORP150、SRF 过表达与晚期胃癌患者根治术后复发有关,可作为晚期胃癌患者根治术后复发风险预测指标。但值得注意的是,本研究还对晚期胃癌患者血清 ORP150 水平与 SRF 水平进行变量间的相关性分析,结果显示,

晚期胃癌患者血清 ORP150 水平与 SRF 水平呈正相关,提示晚期胃癌患者血清 ORP150 水平与 SRF 水平可相互影响,两者可能共同参与了晚期胃癌患者根治术后复发的发生,但具体机制仍尚未明确,仍需要在未来进一步开展大样本、长时间的研究加以验证分析。

综上所述,晚期胃癌患者根治术后复发可能与血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 过表达有关,临床可考虑通过检测晚期胃癌患者血清 ORP150、SRF、VEGF、HIF-1 α 水平,来预测患者经胃癌根治术治疗后复发风险,以指导早期风险评估与防治,可能对改善晚期胃癌患者的预后具有积极意义。

(致谢:特别感谢海南医学院公共卫生学院刘勇老师指导统计学分析。)

【参考文献】

- [1] 陈伟荣,李社方. 进展期远端胃癌患者行腹腔镜辅助胃癌根治术后复发的影响因素及治疗[J]. 实用癌症杂志,2017,32(7): 1119-1121.
- [2] JUNG TW, KYUNG EJ, KIM HC, *et al.* Protectin DX ameliorates hepatic steatosis by suppression of endoplasmic reticulum stress via AMPK-induced ORP150 expression [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018,365(3):485-493.
- [3] 戴夕超,陶累累,陈苏娟,等. SOX 方案联合小牛脾提取物治疗老年胃癌的效果及对血清反应因子和血清氧调节蛋白水平的影响[J]. 西北药学杂志,2019,44(4):534-537.
- [4] ZONG ZH, DU ZX, ZHANG HY, *et al.* Involvement of rrf in proteasome inhibition-mediated induction of ORP150 in thyroid cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016,7(3):3416-3426.
- [5] SISSON TH, AJAYI IO, SUBBOTINA N, *et al.* Inhibition of myocardin-related transcription factor/serum response factor signaling decreases lung fibrosis and promotes mesenchymal cell apoptosis [J]. *Am J Pathol*, 2015,185(4):969-986.
- [6] HAN X, YANG F, CAO H, *et al.* Malat1 regulates serum response factor through miR-133 as a competing endogenous RNA in myogenesis [J]. *FASEB J*, 2015,29(7):3054-3064.
- [7] ZENG C, WANG YL, XIE C, *et al.* Identification of a novel tgf- β -miR-122-fibronectin 1/serum response factor signaling cascade and its implication in hepatic fibrogenesis [J]. *Oncotarget*, 2015,6(14):12224-12233.
- [8] 张丽娟,舒玉珍,叶芳. 复发性胃癌患者再手术的治疗效果观察[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(24):151-152.
- [9] 张一楚,欧敬民. 胃癌术后复发的再手术治疗[J]. 中国实用外科杂志,2002,22(6):375-376.
- [10] 王理,施维,薛钧,等. 缺氧诱导因子1 α 异常表达对肝细胞癌血管生成的调控作用[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(2):369-374.
- [11] 白贝贝,陈烨,于小蕊,等. 骨髓增殖性肿瘤患者血清血管调控细胞因子水平变化及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(4):345-349.

血液透析患者血清镁离子浓度与全段甲状旁腺激素水平及预后的相关性

李娟¹,曹玉涵²,汪正翔¹,邵云侠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:探讨尿毒症患者血液透析前血清中镁离子(Mg^{2+})浓度和全段甲状旁腺激素(iPTH)水平的相关性。**方法:**采用回顾性队列研究,选取2015年7月1日~2020年5月30日芜湖市第二人民医院接受血液透析的所有尿毒症患者,根据iPTH水平分为低iPTH组(iPTH <258pg/mL)60例和高iPTH组(iPTH \geq 258pg/mL)89例。比较两组患者的一般资料、实验室检查结果。**结果:**高iPTH组血清肌酐(Cr)、磷(P)、凝血酶原时间(PT)、总胆红素(TBIL)水平高于低iPTH组($P < 0.05$),总钙(TCa)、 Mg^{2+} 、白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)低于低iPTH组($P < 0.05$)。多因素线性回归分析显示,高P($\beta = 381.134, 95\% CI: 309.918 \sim 452.350, P = 0.000$),低 Mg^{2+} ($\beta = -311.021, 95\% CI: -619.747 \sim -2.296, P = 0.048$)和低TCa($\beta = -115.834, 95\% CI: -182.947 \sim -48.722, P = 0.001$)是iPTH升高的重要因素。**结论:**血清 Mg^{2+} 是iPTH升高的重要因素,其可能参与调节iPTH的分泌。

【关键词】全段甲状旁腺激素;镁离子;相关性**【中图分类号】**R 581.9;R 459.5;R 692.5 **【文献标志码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.005**基金项目:**国家自然科学基金项目(81702092)**收稿日期:**2020-06-11**作者简介:**李娟(1987-),女,主治医师,(电话)13966009762,(电子信箱)lijuan2625@sina.com;

邵云侠,女,副主任医师,(电子信箱)yunxiashao@126.com,通信作者。

- [12] ZHANG M, WANG Y, LI Q, *et al.* Expressions of stem cell factor and hypoxia inducible factor 1 alpha in pancreatic cancer cells and related mechanism[J]. *Mol Immu*, 2017, 33(7):920-925.
- [13] CHEN Y, MATHY NW, HONGDA LU. The role of vegf in the diagnosis and treatment of malignant pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6):8019-8030.
- [14] 彭浩,杨华伟,宋立伟,等.胃癌患者血清ORP150水平及其临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(6):67-69.
- [15] CAMILLE B, MARIA-GRAZIA C, KARINE HP, *et al.* Dual specificity phosphatase 5, a specific negative regulator of erk signaling, is induced by serum response factor and elk-1 transcription factor [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0145484.
- [16] OHRNBERGER S, THAVAMANI A, BRAEUNING A, *et al.* Dys-regulated serum response factor triggers formation of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3):979-989.
- [17] 郭闻一,邓文宏,孙荣泽,等.氧调节蛋白ORP150在胃肠道肿瘤患者血清中的水平变化及意义[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2016, 37(2):51-55.
- [18] 张翠,王丹枫,张思琪,等.白藜芦醇对肾纤维化大鼠肾组织ORP150、GRP78、GRP94蛋白表达的影响[J]. *中草药*, 2018, 42(2):406-413.
- [19] EL-ASRAR AMA, AHMAD A, ALAM K, *et al.* Association of 150-kDa oxygen-regulated protein with vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(4):e460-e467.
- [20] WANG DQ, MIAO XJ, GAO J, *et al.* The 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) regulates proteinuria in diabetic nephropathy via mediating VEGF [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 57(110):104255-104259.
- [21] RICHARD H, STEPHEN F, SINEAD C, *et al.* Long non-coding RNAs; key regulators of epithelial-mesenchymal transition, tumour drug resistance and cancer stem cells [J]. *Cancers*, 2017, 9(4):38-43.

Serum magnesium ion level and parathyroid hormone level and prognosis in hemodialysis patients

LI Juan, CAO Yuhan, WANG Zhengxiang, SHAO Yunxia

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

[Abstract] Objective: To investigate the correlation between plasma magnesium ion (Mg^{2+}) concentration and intact parathyroid hormone (iPTH) level in uremic patients before hemodialysis. **Methods:** By retrospective cohort study, all uremic patients undergoing initial hemodialysis were enrolled in our hospital from July 1, 2015 to May 30, 2020, and divided into low iPTH group ($n=60$; $iPTH < 258 \text{ pg/mL}$) and high iPTH group ($n=89$; $iPTH \geq 258 \text{ pg/mL}$) according to the criteria specified in previous literature. Then the two groups were compared regarding the general information and findings of laboratory studies. **Results:** The indicators, including serum creatinine (Cr), phosphorus (P), prothrombin time (PT) and total bilirubin (TBIL) levels were significantly higher in the high iPTH group than in the low iPTH group (all $P < 0.05$), and the levels of total calcium (TCa), Mg^{2+} , albumin (ALB) and hemoglobin (Hb) were significantly lower in the low iPTH group (all $P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that high P ($\beta = 381.134, 95\% \text{ CI}: 309.918-452.350, P = 0.000$), low Mg^{2+} ($\beta = -311.021, 95\% \text{ CI}: -619.747- -2.296, P = 0.048$) and low TCa ($\beta = -115.834, 95\% \text{ CI}: -182.947- -48.722, P = 0.001$) were independent risk factors for elevated iPTH. **Conclusion:** Our findings demonstrate that serum Mg^{2+} is responsible for elevation of iPTH, suggesting that serum Mg^{2+} may be involved in regulating the secretion of iPTH.

[Key words] intact parathyroid hormone; magnesium ion; correlation

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 可导致多种全身性并发症,如代谢性骨病、心血管系统疾病、蛋白质能量消耗、肠道失调、贫血以及神经和内分泌功能障碍,严重影响患者生活质量^[1],而继发性甲状旁腺功能亢进是最常见的并发症之一,是CKD患者死亡的独立危险因素^[2],其发生原因主要包括钙离子(Ca^{2+})、磷(P)和全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)的水平异常,以及维生素D代谢的改变^[3]。

镁离子(Mg^{2+})作为人体内含量第四的阳性离子,在许多酶促反应^[4]、蛋白质运输和合成中起重要作用^[5],但其在CKD患者中的作用被严重低估^[6-7]。Sakaguch等研究显示在3~4期存在冠状动脉硬化危险因素CKD患者中补充两年氧化镁,冠状动脉硬化的发生率和严重程度明显降低^[8-9]。Wei等研究显示腹膜透析患者 Mg^{2+} 浓度与iPTH水平呈明显负相关,但腹透液中含有正常的 Ca^{2+} 和低 Mg^{2+} 浓度^[9]。Gohda等^[10]研究显示86例血液透析患者血清 Mg^{2+} 与iPTH呈负相关,作者得出血清 Mg^{2+} 可以预测iPTH水平的结论,但Li等^[11]研究中未能发现血清 Mg^{2+} 与iPTH之间存在相关。本研究通过测定尿毒症患者透析前血清中 Mg^{2+} 浓度和iPTH水平,评价两者之间的相关性以及对血液透析患者长期预后的影响。

1 对象与方法

1.1 病例筛选及分组 采用回顾性队列研究,通过芜湖市第二人民医院的电子病例系统,选取2015年7月1日~2020年5月30日所有接受血液透析的尿

毒症患者149例,尿毒症定义为肾小球滤过率 $< 15 \text{ mL/min}$ 。透析方案:采用尼普洛(170G)透析器,每周透析3次。排除标准:①CKD急性加重需要行血液透析治疗,后期肾功能恢复至稳定期水平, > 6 个月无需行血液透析治疗;②CKD合并终末期疾病,如多脏器功能衰竭需要行血液透析治疗,晚期肿瘤、患者家属放弃治疗等;③患者肾功能不全存在可逆性因素,经治疗后无需长期透析者;④检验指标不完善者;⑤失访、转至外院无法随访、中途肾移植等。本研究获芜湖市第二人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 一般资料和实验室检查 收集患者性别、初次透析年龄、肾功能损害原因、血液中的血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、总钙(TCa)、 Mg^{2+} 、P、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、促甲状腺素(TSH)、维生素B12、叶酸、血清铁蛋白、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FiB)、总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLOB)、总蛋白(TP)、血红蛋白(Hb)。

1.3 统计学方法 应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料采用 $M (P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料使用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。各指标与iPTH的相关性采用多因素线性回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 149 例需行血液透析治疗的 CKD 患者,其中男性 80 例(53.7%),女性 69 例(46.3%),初次透析平均年龄为(61.28±15.29)岁,CKD 原因为:多囊肾 4 例(2.7%),高血压肾病 43 例(28.9%),慢性肾炎 56 例(37.6%),糖尿病肾病 40 例(26.9%),其他 6 例(4.0%)。见表 1。

表 1 149 例血液透析患者一般资料

	低 iPTH 组 (n=60)	高 iPTH 组 (n=89)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(男/女)	37/23	43/46	2.570	0.109
初始透析年龄/岁	63.62±13.86	59.70±16.07	1.550	0.125
透析龄/岁	3.00(1.00,4.50)	3.00(1.50,4.50)	0.413	0.658
尿毒症原因[n(%)]				
多囊肾	1 (1.7)	3 (3.4)		0.086*
高血压肾病	18 (30.0)	25 (28.1)		
慢性肾炎	16 (26.7)	40 (44.9)		
糖尿病肾病	21 (35.0)	19 (21.3)		
其他	4 (6.7)	2 (2.2)		
Cr/($\mu\text{mol/L}$)	748.88±299.20	937.76±415.75	3.028	0.003
BUN/(mmol/L)	31.34±12.82	34.30±12.41	1.409	0.161
TCa/(mmol/L)	2.05±0.21	1.81±0.29	5.508	0.000
Mg ²⁺ /(mmol/L)	1.02±0.10	0.80±0.75	2.256	0.026
P/(mmol/L)	1.68±0.23	2.48±0.48	12.004	0.000
CHOL/(mmol/L)	4.16±1.06	4.00±1.06	0.904	0.368
TG/(mmol/L)	1.27±0.59	1.23±0.53	0.432	0.667
HDL/(mmol/L)	1.10±0.33	1.06±0.27	0.810	0.419
FT3/(pmol/L)	3.23±0.53	3.24±0.53	0.113	0.910
FT4/(pmol/L)	11.64±2.17	11.35±2.42	0.747	0.456
TT3/(nmol/L)	0.86±0.24	0.86±0.26	0.000	1.000
TT4/(nmol/L)	102.54±20.74	100.90±22.44	0.451	0.653
TSH/(mIU/L)	4.10±7.99	3.18±5.78	0.815	0.416
维生素 B12 /(pg/mL)	486.60±232.91	545.91±301.20	1.287	0.200
叶酸/(ng/mL)	11.76±6.07	10.40±5.78	1.380	0.170
血清铁蛋白 /($\mu\text{g/L}$)	202.73±168.93	232.40±192.30	0.969	0.334
PT/s	13.58±1.07	14.03±1.12	2.449	0.016
FiB/(g/L)	4.25±1.22	4.71±1.25	2.224	0.028
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	10.42±4.33	12.98±6.41	2.704	0.008
IBIL/($\mu\text{mol/L}$)	10.14±4.51	10.35±4.22	0.290	0.772
ALB/(g/L)	36.52±7.28	33.40±7.71	2.477	0.014
GLOB/(g/L)	24.33±6.13	25.28±6.71	0.877	0.382
Hb/(g/L)	109.72±15.51	103.19±16.72	2.406	0.017

注: * Fisher 确切概率法。

2.2 低 iPTH 组和高 iPTH 组比较的单因素分析
以 iPTH 258pg/mL 为截断值,分为低 iPTH 组(iPTH <258pg/mL)60 例,高 iPTH 组(iPTH ≥258pg/mL)

89 例。两组患者血液透析原因主要为慢性肾炎、高血压肾病、糖尿病肾病,差异无统计学意义($P > 0.05$)。高 iPTH 组血清 Cr、P、PT、Fib、TBIL 水平高于低 iPTH 组($P < 0.05$),TCa、Mg²⁺、ALB、Hb 低于低 iPTH 组($P < 0.05$);两组其他指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 影响 iPTH 的多因素线性回归分析 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 10 个变量进入行多因素线性回归分析(Stepwise 法)。结果显示高 P($\beta = 381.134, 95\% CI 309.918 \sim 452.350, P = 0.000$),低 Mg²⁺($\beta = -311.021, 95\% CI -619.747 \sim -2.296, P = 0.048$)和低 TCa($\beta = -115.834, 95\% CI -182.947 \sim -48.722, P = 0.001$)是 iPTH 升高的重要影响因素。见表 2。

表 2 影响血液透析患者 iPTH 浓度的多因素线性回归分析

自变量	β	S. E.	Beta	t	P
常量	52.411	210.448		0.249	0.804
磷	381.134	36.032	0.741	10.578	0.000
TCa	-115.834	33.956	-0.116	-3.411	0.001
Mg ²⁺	-311.021	156.201	-0.144	-1.991	0.048

3 讨论

本研究发现血液透析患者在透析前测得的 Mg²⁺浓度明显升高,与 Li 等^[11]研究一致,Ohya M 等^[12]研究发现当肌酐清除率 <5 mL/min 时,高血清 Mg²⁺的发生率明显增加,但是在患者规律血液透析后透析液中 Mg²⁺浓度可明显影响血清 Mg²⁺水平^[13-14]。在未透析的终末期肾病患者中,尿 Mg²⁺排泄可能不足以平衡肠道 Mg²⁺吸收,此时饮食中的 Mg²⁺摄入量就成为血清和全身 Mg²⁺水平的主要决定因素,虽然肾脏排泄是 Mg²⁺消除的主要途径,但在肾功能不全的情况下可以达到正平衡。而在我们的研究中,部分血液透析患者的血清 Mg²⁺水平是正常和下降的,本研究中血清 Mg²⁺水平下降所占的比例为 14.76% (23/149),与前期研究相当^[12]。其他系统合并症对血清 Mg²⁺水平也存在影响,Dewitte 等报道在合并糖尿病的患者中低肌酐清除率与 Mg²⁺升高明显相关,在糖尿病亚组中肌酐清除率和血清 Mg²⁺均下降^[15]。本研究中糖尿病与非糖尿病患者血清 Mg²⁺水平无明显差异,考虑可能与中国人的饮食摄入减少和肾脏功能损害导致肠道吸收障碍有关。

本研究发现血清 Mg²⁺水平与 iPTH 存在负相关,Mg²⁺每升高 0.1 mmol/L,iPTH 降低 31.10 pg/mL,Ca²⁺与 iPTH 的相关性已被广泛证实,本研究显

示 TCa 每升高 0.1 mmol/L, iPTH 降低 11.58 pg/mL。多种异常可导致 CKD 患者继发性甲状旁腺功能亢进,血清 Ca²⁺、维生素 D、成纤维细胞生长因子 23 和血清 P 水平在调节 iPTH 中起关键作用, Ca²⁺ 是钙敏感性受体的主要激活因子,但 Mg²⁺ 也可激活钙敏感性受体,尽管其作用是 Ca²⁺ 的 1/2 ~ 1/3,因此,血清 Mg²⁺ 可能在调节 iPTH 的分泌中起作用,血清 Mg²⁺ 与 iPTH 水平的相关性研究在血液透析和腹膜透析中已被广泛报道^[9-10]。然而由于透析液中 Mg²⁺ 和 Ca²⁺ 浓度的干扰,这些结果并不代表透析前患者的生化特征,正如 Li 等^[11] 研究中未能发现血清 Mg²⁺ 与 iPTH 之间存在相关,主要考虑不同透析液中 Ca²⁺ 和 Mg²⁺ 影响检测结果。在本研究中,血清 Mg²⁺ 水平不受透析液 Mg²⁺ 浓度的影响,因为生化数据是在开始血液透析治疗前获得的,我们的研究发现血液透析患者的 iPTH 和 Mg²⁺ 之间存在相关性。本研究显示血清 Mg²⁺ 是 iPTH 升高的重要影响因素,血清 Mg²⁺ 可能参与调节 iPTH 的分泌。

本研究的局限性有:①本研究未报道对血管钙化、冠心病的影响,既往多项体外试验和动物研究表明, Mg²⁺ 对血管钙化和 iPTH 分泌具有保护作用,临床研究已经报道了 Mg²⁺ 对血管钙化的保护作用和相关的生存优势,这些研究证据表明,提高血清 Mg²⁺ 水平或 Mg²⁺ 供应在血液透析患者中可减缓血管钙化。②在我们的研究中,证明了血液透析患者在开始透析前血清 Mg²⁺ 水平与 iPTH 水平呈显著的负相关,并可能在 CKD 导致的代谢性骨病中发挥重要作用,但是, Mg²⁺ 作用的机制和可能的有益作用尚未充分得到证实,需要进一步的研究来阐明 Mg²⁺ 代谢的临床作用和机制。

【参考文献】

[1] VANHOLDER R, FOUQUE D, GLORIEUX G, *et al.* Clinical management of the uremic syndrome in chronic kidney disease[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(4):360-373.
 [2] YANG B, LU C, WU Q, *et al.* Parathyroid hormone, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 455:154-160.
 [3] GOLTZMAN D. Physiology of parathyroid hormone[J]. *Endocrinol*

Metab Clin North Am, 2018, 47(4):743-758.
 [4] GLASDAM SM, GLASDAM S, PETERS GH. The importance of magnesium in the human body: a systematic literature review[J]. *Adv Clin Chem*, 2016, 73:169-193.
 [5] GROBER U, SCHMIDT J, KISTERS K. Magnesium in prevention and therapy[J]. *Nutrients*, 2015, 7(9):8199-8226.
 [6] HAMANO N, KOMABA H, FUKAGAWA M. Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much[J]? *Kidney Int*, 2017, 92(5):1034-1036.
 [7] FLOEGE J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor[J]? *J Nephrol*, 2015, 28(3):269-277.
 [8] SAKAGUCHI Y, HAMANO T, OBI Y, *et al.* A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(6):1073-1085.
 [9] WEI M, ESBAEI K, BARGMAN J, *et al.* Relationship between serum magnesium, parathyroid hormone, and vascular calcification in patients on dialysis: a literature review[J]. *Perit Dial Int*, 2006, 26(3):366-373.
 [10] GOHDA T, SHOU I, FUKUI M, *et al.* Parathyroid hormone gene polymorphism and secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(6):1255-1260.
 [11] LI L, STREJA E, RHEE CM, *et al.* Hypomagnesemia and mortality in incident hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6):1047-1055.
 [12] OHYA M, NEGI S, SAKAGUCHI T, *et al.* Significance of serum magnesium as an independent correlative factor on the parathyroid hormone level in uremic patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10):3873-3878.
 [13] KATOPODIS KP, KOLIOUSI EL, ANDRIKOS EK, *et al.* Magnesium homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of the dialysate magnesium concentration[J]. *Artif Organs*, 2003, 27(9):853-857.
 [14] LEENDERS N, VAN IITERSUM FJ, HOEKSTRA T, *et al.* Routine hemodialysis induces a decline in plasma magnesium concentration in most patients: a prospective observational cohort study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10256.
 [15] DEWITTE K, DHONDT A, GIRI M, *et al.* Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients: a cross-sectional study[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(10):2503-2505.
 [16] LIU CT, LIN YC, LIN YC, *et al.* Roles of serum calcium, phosphorus, iPTH and ALP on mortality in peritoneal dialysis patients: a nationwide, population-based longitudinal study using TWRDS 2005-2012[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):33.

TP53 基因突变骨髓增生异常综合征患者预后观察

汪勇¹,丁凯阳²,汪琼¹,余超¹,吴玉玲¹

(1. 黄山市人民医院 血液内科,安徽 黄山 245000;2. 中国科学技术大学附属第一医院西区 安徽省肿瘤医院 血液科,安徽 合肥 230000)

【摘要】目的:探讨 TP53 基因突变阳性骨髓增生异常综合征(MDS)患者的临床特征和预后因素,为 TP53 基因突变阳性 MDS 的治疗和预后评估提供更多证据。**方法:**回顾性分析黄山市人民医院 2015 年 8 月~2020 年 7 月 30 例 MDS 患者的临床资料,分为 TP53 基因突变阳性组和 TP53 基因突变阴性组。6 例接受支持治疗,24 例接受地西他滨(DAC)或 DAC 联合预激方案治疗。观察患者生存情况。**结果:**30 例 MDS 患者 TP53 突变阳性 13 例(低危 2 例,中高危 11 例),阴性 17 例(低危 2 例,中高危 15 例)。TP53 突变阳性组年龄大于阴性组,差异有统计学意义。两组患者性别、MDS 分型、复杂核型及预后分层差异无统计学意义。诱导缓解期,TP53 突变阳性组完全缓解率(CR)为 38.46%,部分缓解率(PR)为 15.38%,血液学改善(HI)为 38.46%,病死 1 例(7.69%);TP53 突变阴性组 CR 为 29.41%,PR 为 29.41%,HI 为 23.53%,病死 3 例(17.65%),差异无统计学意义。中位随访时间 26.7 个月。TP53 突变阳性组、阴性组复发率分别为 66.67%、42.86%($P=0.225$);两组患者 2 年总生存率(OS)分别为 30.76%、64.70%($P=0.169$),差异无统计学意义,中高危患者 2 年 OS 分别为 18.18%、60.00%($P=0.016$),差异有统计学意义。**结论:**TP53 突变阳性与阴性患者短期内 CR、PR、HI、早期病死差异无统计学意义,但在比例上,TP53 突变阳性组 CR 高于 TP53 突变阴性组,可能与 TP53 突变患者对 DAC 敏感有关。对于长期生存,中高危患者 TP53 突变阳性组低于突变阴性组,TP53 突变阳性仍提示预后不良。

【关键词】TP53;骨髓增生异常综合征;预后

【中图分类号】R 551.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.006

Observation on the prognosis in patients of myelodysplastic syndrome with TP53 mutation

WANG Yong, DING Kaiyang, WANG Qiong, YU Chao, WU Yuling

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical features of myelodysplastic syndrome (MDS) with TP53 mutation and the factors affecting prognosis of this condition for more clinical evidence to estimate the prognosis in patients of MDS with TP53 mutation. **Methods:** Clinical data were collected in 30 cases of MDS treated in our hospital between August 2015 and July 2020. The cases were divided into positive TP53 mutation and negative TP53 mutation group. Of the 30 patients, 6 received supportive treatment, and 24 underwent decitabine (DAC) regimen or combination of DAC with priming regimen. The survival rate was observed in both groups. **Results:** In the 30 MDS patients, TP53 mutation occurred in 13 (2 low-risk and 11 intermediate-and high-risk), and was absent in 17 (2 low-risk and 15 intermediate-or high-risk). The patient's age in both group was different at diagnosis, yet TP53 mutation was dominant in older patients. There was no significant difference in gender, MDS classification, complex karyotype and prognostic stratification between the two groups. During remission induction, the complete remission (CR), partial remission (PR), hematological improvement (HI) and early death in two groups were 38.46% vs. 29.41%; 15.38% vs. 29.41%; 38.46% vs. 23.53%; 7.69% vs. 17.65%, respectively ($P > 0.05$), without statistical difference. Median follow-up of 26.7 months showed that the relapse rate was 66.67% in the TP53 mutation group and 42.86% in non-mutation group respectively ($P=0.225$). Over survival (OS) in 2 years in two groups was respective 30.76% and 64.70% ($P=0.169$), and 18.18% and 60.00% for patients with intermediate-or high-risks ($P=0.016$). **Conclusion:** There is no significant difference in CR, PR, HI and early death between the TP53 mutation group and non-mutation group, whereas CR is higher in TP53 mutation group than in non-mutation group, which may be related to the higher sensitivity to DAC in patients with TP53 mutation. The long-term survival rate is significantly lower in TP53 mutation group than in the non-mutation group, suggesting that TP53 mutation represents poor prognosis in patients of MDS.

【Key words】TP53; myelodysplastic syndrome; prognosis

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(1804h08020249)

收稿日期:2020-10-28

作者简介:汪勇(1980-),男,主治医师,(电话)13955951995,(电子信箱)1079382784@qq.com。

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组克隆性造血干细胞恶性肿瘤,其特征是骨髓发育不全,造血无效导致外周血细胞减少,并有向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的风险^[1]。基因突变是MDS发病的关键分子机制,与MDS预后有关。在以往的单因素分析中,影响MDS总生存率(overall survival, OS)的基因突变有TP53、NRAS、RUXN1、TET2、IDH1、IDH2等。但是,仅有TP53突变与MDS预后不良的标志物(复杂核型)明显相关,并被报道为预测中危MDS生存情况的独立因素^[2]。在接受造血干细胞移植的MDS中,已证实伴有TP53突变的患者生存率低、复发率高,TP53突变是预后不良的独立危险因素^[3-4]。去甲基化药物——地西他滨(Decitabine, DAC)自2006年被FDA批准为MDS一线治疗药物,近些年成为治疗MDS的常用药。DAC联合预激方案可使约40%左右的患者达到完全缓解(complete remission, CR)^[5-7]。在加用DAC的方案中,TP53突变是否仍然影响MDS预后存在争议。本研究回顾性分析黄山市人民医院30例MDS患者。6例接受支持治疗,24例接受DAC或DAC联合预激方案治疗。观察其临床特征和预后,分析TP53基因突变对MDS预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料 2015年8月~2020年7月我院血液内科就诊的30例MDS患者纳入研究。年龄均>18岁。诊断标准符合《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)》^[8]。所有患者进行TP53基因检测。采用国际预后积分系统(IPSS)对患者进行预后分层。

1.2 治疗方案 低危患者接受支持方案;中高患者两组各有1例拒绝DAC或DAC联合预激治疗,给予支持方案,其余接受DAC或DAC联合预激方案治疗。具体为:DAC 20 mg/m² qd, d 1~5;小剂量阿糖胞苷(Ara-C) 10 mg/m² q12h, d 6~19;阿克拉霉素(Acla) 10 mg/d, qd, d 6~13或高三尖杉酯碱 1 mg/d, d 6~19;粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 150 μg,白细胞>20×10⁹/L则停用。根据患者年龄及治疗期间毒副作用酌情调整化疗剂量及时间。治疗达到CR后继续按原方案行巩固治疗。

1.3 疗效评价指标 诱导期达到外周血缓解时及巩固期每疗程开始前根据IWG标准评价疗效^[9]。评价的指标包括CR、部分缓解(partial remission, PR)、血液学改善(haematological improvement, HI)、

复发、OS。药物不良反应参照WHO急性及亚急性化疗药物不良反应分级标准。

1.4 统计学分析 使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料采用Mann-Whitney U检验和Kruskal-Wallis检验,分类资料采用Fisher确切概率法或秩和检验。生存分析应用Kaplan-Meier法,绘制生存曲线,并行log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 30例MDS患者中男19例,女11例,中位年龄69岁(37~88岁)。TP53突变阳性组13例,阴性组17例。两组性别、MDS分型、有无复杂核型、预后分层方面差异均无统计学意义($P > 0.05$);TP53突变阳性组中位年龄大于TP53突变阴性组,差异有统计学意义($Z = 6.348, P = 0.031$)。见表1。

表1 两组患者一般临床特征[n(%)]

临床特征		TP53 突变	TP53 突变	P
		阳性组 (n=13)	阴性组 (n=17)	
中位年龄/岁		70(47~80)	64(37~88)	0.031
性别	男	7(53.85)	12(70.59)	0.454
	女	6(46.15)	5(29.41)	
分型	MDS-RCUD	1(7.69)	2(11.76)	0.947
	MDS-RCMD	3(23.08)	4(23.53)	
	MDS-RAEB-1	5(38.46)	8(47.06)	
	MDS-RAEB-2	4(30.77)	3(17.65)	
复杂核型	有	8(61.54)	7(41.18)	0.462
	无	5(38.46)	10(58.82)	
预后分层	低危	2(15.38)	2(11.76)	0.881
	中危	6(46.15)	6(35.29)	
	高危	5(38.46)	9(52.94)	

2.2 诱导期疗效 诱导期两组共病死4例,均为中高患者。其中TP53突变阳性组1例死于感染,TP53突变阴性组2例死于感染,1例死于原发病未缓解。TP53突变阳性组和阴性组诱导期疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 生存分析 截至2020年8月31日,中位随访时间26.7个月。TP53突变阴性组1例高危患者继发AML,后行造血干细胞移植治疗,截至随访终点仍存活;其他患者均继续原方案治疗。两组CR、PR及HI患者中TP53突变阳性组12例、阴性组14例,复发率分别为66.67%(8/12)、42.86%(6/14)($P = 0.225$)。两组患者中位生存时间分别为19.13月(95%CI:13.70~24.57)、32.87月(95%CI:16.02~49.71)。两组患者2年OS分别为30.76%(4/13)、

64.70% (11/17), 差异无统计学意义 ($P=0.169$)。所有患者生存曲线如图 1 所示。

表 2 TP53 突变阳性组和阴性组诱导期结果 [n(%)]

分组	n	CR	PR	HI	死亡
TP53 突变阳性组	13	5(38.46)	2(15.38)	5(38.46)	1(7.69)
TP53 突变阴性组	17	5(29.41)	5(29.41)	4(23.53)	3(17.65)
Z			0.327		
P			0.744		

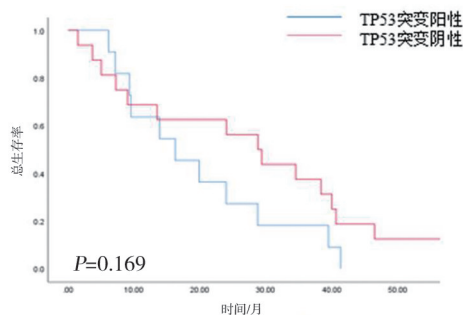


图 1 所有患者生存曲线

两组患者截至随访终点, TP53 突变阳性、阴性组低危患者各 2 例均存活。TP53 突变阳性组 11 例、阴性组 15 例的中高危患者 2 年 OS 分别为 18.18% (2/11)、60.00% (9/15), 差异有统计学意义 ($P=0.016$)。中高危患者生存曲线如图 2 所示。

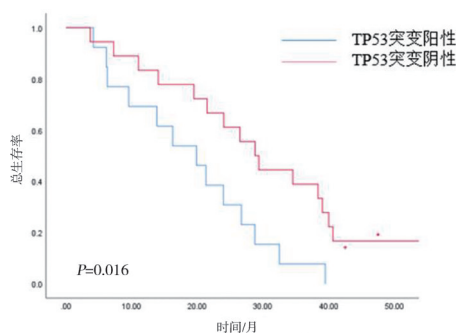


图 2 中高危患者生存曲线

3 讨论

本研究结果提示, TP53 突变阳性与阴性患者短期内 CR、PR、HI、早期病死差异无统计学意义, 但在比例上, TP53 突变阳性组完全缓解率高于 TP53 突变阴性组。对于长期生存, TP53 突变阳性组中位生存时间及 2 年 OS 低于突变阴性组, 差异有统计学意义。TP53 突变阳性仍提示预后不良。

TP53 基因位于 17p13.1 染色体上, 因其广泛的生物学功能, 被认为是人类基因组的守护者^[10]。TP53 突变在 MDS 中的发生率约为 5%~10%, 突变常发生在孤立性 5 号染色体缺失或伴有复杂核型的患者中^[10-11], 一般为一个等位基因点发生突变, 另

外一个是由 17p- 而缺失, 突变位点主要分布于 DNA 结合域, 主要存在于中高危患者中。本研究中, 阳性组存在 2 例 17p-, 发生率为 6.7%。已有研究报道, TP53 突变可能引起基因的不稳定性, 致染色体异常, 与原发及治疗相关性 MDS 预后不良均有关^[12]。本研究结果与既往研究基本一致, 但与以往研究存在差异的是, TP53 突变阳性组 CR 比例高于突变阴性组。本研究中大多数患者为中高危, 治疗上加入了 DAC, TP53 突变阳性组 CR 较高可能与 DAC 的应用有关。有研究报道^[13], 67% 的具有不良细胞遗传学标志的 MDS 或 AML 患者对 DAC 有响应, 而 TP53 突变阳性者 100% 对其有响应。相比之下, TP53 突变阴性患者对 DAC 的响应率仅为 41%。TP53 突变阳性者对 DAC 更敏感, 可能是因为通过逆转肿瘤细胞分化基因的表现遗传抑制, 从而使肿瘤细胞退出细胞周期^[14]。

本研究中虽然 TP53 突变阳性者缓解率较高, 所有患者 2 年生存率差异无统计学意义, 但大多数患者为中高危, TP53 突变阳性的中高危患者总生存情况仍差于 TP53 突变阴性者, 差异具有统计学意义。以往的研究也类似, 存在 TP53 突变的患者多为中高危, 复发率及 AML 转化率较高^[14]。TP53 突变者复发率较高, 这与本研究的结果一致。本研究中 1 例患者转化为 AML, 考虑到本研究样本量较少, 若增大样本量, 也可能得出 TP53 突变阳性 MDS 转为 AML 的转化率高的结果。TP53 突变阳性者长期预后不佳的原因可能为, 在低危患者中, 支持治疗对 TP53 突变阳性者长期疗效有限; 而在中高危患者中, TP53 突变阳性者对 DAC 的响应不持久。

在中高危 MDS 中, 虽然 DAC 通过激活抑癌基因或直接杀死肿瘤细胞可抑制恶性克隆细胞, 但部分已获得 CR 的患者仍存在残留基因突变可能。此外, 某些一直未检测到基因突变的 CR 患者即使持续应用 DAC 也可能复发。因此, 虽然 DAC 方案使患者达到了 CR, 但并未清除所有的恶性克隆细胞, 这是 TP53 突变者复发率高的原因之一。其次, 某些患者可在短期内对 DAC 耐药。在 AML 中, 研究者发现单个 AML 样本中的不同亚克隆对 DAC 的敏感性不同。某些亚克隆可能含有影响药物敏感性的遗传学修饰物。研究者观察到敏感亚克隆和耐药亚克隆, 所有的复发均与一种或多种亚克隆的扩增有关^[14]。在 MDS 中, 也可能具有类似的亚克隆, 导致患者复发。耐药亚克隆的产生、不能清除所有肿瘤细胞, 这导致 DAC 目前并不能治愈 MDS。以往应用化疗方案治疗的文献报道, TP53 突变阳性患者中位

生存时间仅 9 个月^[11]。相比之下,本研究 TP53 突变阳性患者生存期略长。基于 DAC 的方案可能较以往的化疗方案延长 TP53 突变阳性患者的生存时间,可能缩小了 TP53 突变阳性者与阴性者之间的预后差距。

以往研究表明,TP53 突变阳性为预后最差的 MDS 人群之一。本研究中,TP53 突变阳性中高危患者仍然预后较差。TP53 突变通常伴随着年老、IPSS 评分高危以及复杂核型^[15-16]。本研究病例数较少,TP53 突变与 IPSS 评分高危及复杂核型发生率差异无统计学意义,未来将继续增大样本量作进一步分析。本研究患者主要接受 DAC 或 DAC 联合预激治疗方案,TP53 突变阳性患者可获得较高的缓解率,得益于 TP53 突变患者对 DAC 敏感。但是,总体来说,TP53 阳性患者仍复发率高、生存期短,其治疗亟需进一步研究。

近些年研究发现 TP53 变异等位基因频率 (Variant allele frequency, VAF) 是 MDS 患者 OS 的一个重要决定因素,VAF 越高 (>40%),患者 OS 及无进展生存越差^[17-18]。同时,有研究发现,TP53 突变患者单体核型发生率高,总体预后不良^[19]。

【参考文献】

[1] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.

[2] BEJAR R, STEVENSON K, ABDEL-WAHAB O, *et al.* Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26):2496-2506.

[3] KIM YJ, JUNG SH, HUR EH, *et al.* TP53 mutation in allogeneic hematopoietic cell transplantation for de novo myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2018, 74:97-104.

[4] DELLA PORTA MG, GALLI A, BACIGALUPO A, *et al.* Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(30):3627-3637.

[5] 凌奕文,叶海燕,赵莹,等. 地西他滨联合预激方案初治高危骨髓增生异常综合征及老年急性髓系白血病的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(2):321-324.

[6] 舒华娥,方腾. 地西他滨治疗低中危骨髓增生异常综合征的疗效及患者生存预后因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020,

28(1):214-217.

[7] 杨雪良,吴亚妹,曹永彬,等. 地西他滨联合 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征-RAEB 及难治性急性髓系白血病的临床观察[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(4):1056-1061.

[8] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11):1042-1048.

[9] CHESON BD, GREENBERG PL, BENNETT JM, *et al.* Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. *Blood*, 2006, 108(2):419-425.

[10] ZHANG L, MCGRAW KL, SALLMAN DA, *et al.* The role of p53 in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia; molecular aspects and clinical implications [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(8):1777-1790.

[11] KULASEKARARAJ AG, SMITH AE, MIAN SA, *et al.* TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(5):660-672.

[12] OK CY, PATEL KP, GARCIA-MANERO G, *et al.* TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:45.

[13] WELCH JS, PETTI AA, MILLER CA, *et al.* TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(21):2023-2036.

[14] CHANG CK, ZHAO YS, XU F, *et al.* TP53 mutations predict decitabine-induced complete responses in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(4):600-608.

[15] WANG W, ROUTBORT MJ, TANG Z, *et al.* Characterization of TP53 mutations in low-grade myelodysplastic syndromes and myelodysplastic syndromes with a non-complex karyotype [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(6):536-543.

[16] 黄慧君,史仲珣,李冰,等. 伴 TP53 基因异常骨髓增生异常综合征患者的临床特征及预后研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(3):215-221.

[17] SALLMAN DA, KOMROKJI R, VAUPEL C, *et al.* Impact of TP53 mutation variant allele frequency on phenotype and outcomes in myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2016, 30(3):666-673.

[18] CUMBO C, TOTA G, ANELLI L, *et al.* TP53 in myelodysplastic syndromes; recent biological and clinical findings [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3421.

[19] 周旭艳,欧阳桂芳,牧启田,等. TP53 突变骨髓增生异常综合征患者的临床特征及染色体核型分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(3):872-876.

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

·更正·本刊 2020 年第 39 卷第 3 期刊登的刘朋伟等文章《混合型早期胃癌淋巴结转移危险因素分析》中“1.1 一般资料 收集 2008 年 1~12 月弋矶山医院行外科胃癌根治术的早期胃癌 822 例”应为“1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月~2018 年 12 月弋矶山医院行外科胃癌根治术的早期胃癌 822 例”。

231例结核分枝杆菌培养阳性肺结核患者的耐药情况分析

张爱平¹, 杨江华¹, 梁曼曼¹, 杨进孙¹, 耿彪²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 感染性疾病科; 2. 呼吸内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分析231例结核分枝杆菌(MTB)培养阳性肺结核患者的耐药情况,为皖南地区制定合理的抗结核治疗方案提供科学依据。**方法:**选取2017年12月~2019年12月弋矶山医院收治的231例MTB培养阳性肺结核患者为研究对象,并进行4种一线抗结核药物(异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇)的药物敏感性试验,对其结果进行分析。同时根据结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)检测结果,对耐药组和敏感组进行分析。**结果:**所有患者的总耐药率为27.27%,初治组总耐药率22.63%,复治组总耐药率48.78%,差异有统计学意义($P<0.05$)。初治组单耐药率和多耐药率为16.84%和2.11%,复治组单耐药率和多耐药率为17.07%和4.88%,差异无统计学意义($P>0.05$);初治组中耐多药率3.68%,复治组中耐多药率26.83%,差异有统计学意义($P<0.05$)。T-SPOT.TB值在耐药组和敏感组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**皖南地区肺结核尤其是耐药结核形势不容乐观,复治患者要合理选用抗结核药,提高疗效的同时,减少耐药的产生。

【关键词】结核分枝杆菌;肺结核;耐药情况;结核感染T细胞斑点试验

【中图分类号】R 521;R 446.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.007

Analysis on the drug resistance in 231 cases with positive *Mycobacterium tuberculosis* culture

ZHANG Aiping, YANG Jianghua, LIANG Manman, YANG Jinsun, GENG Biao

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

【Abstract】Objective: To analyze the drug resistance in 231 tuberculosis cases with positive *Mycobacterium tuberculosis* culture for scientific evidence to plan rational anti-tuberculosis treatment in population in southern Anhui Province. **Methods:** 231 tuberculosis patients with culture-positive *Mycobacterium tuberculosis* were enrolled in our hospital from December 2017 to December 2019, and underwent drug sensitivity test using the first-line anti-tuberculosis drug isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutanol. The results, together with the findings of T-cell spot test of tuberculosis infection (T-SPOT. TB), were analyzed in the drug resistance group and the sensitive group. **Results:** The total tolerance rate was 27.27% for all patients, and 22.63% and 48.78%, respectively for patients undergone initial treatment and repeated treatment ($P<0.05$). The rate of single drug resistance and multidrug resistance was 16.84% and 2.11% in the initial treatment group, and 17.07% and 4.88% in the retreatment group. The difference was insignificant ($P>0.05$). Multi-drug tolerance occurred in 3.68% of the patients in initial treatment group and in 26.83% of those in the repeated treatment group ($P<0.05$). There was no significant difference in T-SPOT. TB between drug-resistant and sensitive groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The situation of tuberculosis, especially drug-resistant tuberculosis, appears not optimistic in patients living in southern Anhui area. The findings suggest that anti-tuberculosis drugs should be reasonably chosen in order to improve the efficacy and reduce the emergence of drug resistance.

【Key words】 *mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; drug resistance; T-cell spot test of tuberculosis infection

肺结核是由结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的危害人类健康的乙类传染性疾病。痰菌阳性的患者为结核病的主要传染源,而耐药结核分枝杆菌又是导致肺结核流行的重要因素之一^[1]。据资料显示,全世界肺结核患者大约1 040万例,其中9%出现广泛耐药性,而且每年因肺结核死亡的人数达300万左右^[2]。耐药肺结核治疗效果

差、治疗费用高、治愈率低、病死率高,且传染性更强^[3-4],已成为严重的公共卫生问题和重要的社会问题。了解MTB的耐药程度及变化趋势是结核病预防控制和临床诊疗中极其重要的工作。本研究对皖南地区具有代表性的结核病患者临床资料进行回顾性分析,为本地区的结核病流行控制和临床诊疗提供依据,有助于制定更加有效的结核病防控策略。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085QH351)

收稿日期:2020-07-24

作者简介:张爱平(1990-),女,住院医师,(电话)18895338133,(电子信箱)18895338133@163.com;

杨江华,男,主任医师,(电子信箱)yjhpath@163.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 对象 采用回顾性研究,选取2017年12月~2019年12月弋矶山医院收治的231例MTB培养阳性的肺结核患者。其中初治190例,复治41例;男175例,女56例(男:女为3.125:1),年龄17~89(55.24±17.71)岁。初治肺结核患者包括:①初次发现尚未经治疗者;②不规则使用抗结核药,但疗程不足1个月者;③按标准化疗方案而未满疗程者。复治肺结核患者包括:①初治失败患者;②不规则治疗大于1个月者;③规则治疗结束后痰菌复阳的患者。排除标准:合并血液系统疾病、风湿系统疾病、恶性肿瘤、艾滋病等患者,生活不能自理者,不能配合本次研究者。本研究方案经医院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MTB培养和药物敏感性试验 患者晨起立即用清水漱口,取深咳出的痰液标本,送至我院检验科由专业技术人员进行MTB培养和药物敏感性试验。药物敏感性试验采用直接比例法进行,检测目标菌株对于链霉素(SM)、异烟肼(INH)、利福平(RFP)、乙胺丁醇(EMB)的敏感性。耐药百分比(%)=含药培养基上生长的菌落数/对照培养基上生长的菌落数×100%,若耐药百分比>1%,则认为受试菌对该抗结核药耐药^[5]。

1.2.2 耐药性相关定义 ①总耐药:指结核菌对1种或1种以上抗结核药物耐药;②单耐药:指结核菌仅对1种一线抗结核药物耐药;③多耐药:指结核菌对不包括同时耐异烟肼、利福平在内的1种以上的一线抗结核药物耐药;④耐多药:指结核菌至少同时对异烟肼、利福平耐药;⑤对一线药物均敏感:指分离菌株对检测的4种一线抗结核药物均敏感。

1.2.3 结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)检测方法 采集患者空腹外周血标本送至我院检验科,由专业技术人员按结核感染T细胞斑点试验试剂盒步骤说明操作,T-SPOT.TB检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0进行数据分析。计数资料用n(%)表示,组间比较采用χ²检验;计量资料用 $\bar{x}±s$ 或M(P₂₅~P₇₅)表示,组间比较用t检验或秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 231例肺结核患者一般情况 本研究中初治组190例,男143例,女47例,平均年龄(55.38±18.55)岁;复治组41例,男32例,女9例,平均年龄

(54.59±13.62)岁。两组患者性别、年龄差异均无统计学意义(P>0.05)。

2.2 231例肺结核患者的耐药分析 231例患者总耐药率为27.27%,初治组总耐药率和耐多药率低于复治组(P<0.05);初治组单耐药率和多耐药率与复治组间差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 231例肺结核患者的耐药分析[n(%)]

	初治组 (n=190)	复治组 (n=41)	合计 (n=231)	χ ²	P
总耐药	43(22.63)	20(48.78)	63(27.27)	11.625	0.001
单耐药	32(16.84)	7(17.07)	39(16.89)	0.001	0.971
多耐药	4(2.11)	2(4.88)	6(2.60)	0.222	0.638
耐多药	7(3.68)	11(26.83)	18(7.79)	22.025	0.000

2.3 231例患者一线抗结核药物耐药情况 初治组中耐INH>SM>RFP>EMB,复治组中耐INH>RFP>SM>EMB,两组均以耐INH为主,初治组对SM、INH、RFP、EMB的耐药率均低于复治组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 231例患者一线抗结核药耐药情况分析[n(%)]

	初治组 (n=190)	复治组 (n=41)	合计 (n=231)	χ ²	P
耐SM	13(6.84)	11(26.83)	24(10.39)	12.403	0.000
耐INH	28(14.74)	17(41.46)	45(19.48)	15.357	0.000
耐RFP	10(5.26)	12(29.27)	22(9.52)	19.852	0.000
耐EMB	4(2.11)	6(14.63)	10(4.33)	9.935	0.002

2.4 耐药组和敏感组患者T-SPOT.TB值比较 231例肺结核患者中有137例完善了T-SPOT.TB检测,根据药物敏感性试验结果分为耐药组(31例)和敏感组(106例)。两组患者A孔、B孔T-SPOT.TB值差异均无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表3 耐药组和敏感组患者T-SPOT.TB值比较

	耐药组 (n=31)	敏感组 (n=106)	Z	P
A孔	30.00(17.00,54.00)	32.00(15.75,61.50)	-0.010	0.992
B孔	47.00(17.00,59.00)	36.50(12.00,70.50)	-0.702	0.482

3 讨论

近年来,世界范围内结核病的流行趋势出现反弹现象,结核病的耐药情况日趋严重,而我国结核病发病率更高,耐药率增加使得结核病的流行控制及治疗面临巨大的挑战^[6]。研究显示,全球的耐多药结核病治疗成功率仅为54%,已成为全世界最严重的公共卫生危机^[7]。复治肺结核患者一直是耐药的高危人群,但近年来初治肺结核患者的耐药率也逐渐增高,对两者的耐药情况进行对比分析,有助于

发现两者的结核病耐药情况,有助于临床上制定更加合理的抗结核方案,提升治疗效果,有望对改善结核病流行趋势提供帮助。

本研究结果显示,231 患者总耐药率 27.27%,耐多药率 7.79%,低于 2014 年本院结核病总耐药率(31.4%)^[8],且总耐药率亦低于 2010 年全国水平 36.8%^[9],而耐多药率高于全国流行病学调查结果(6.8%)。总耐药率下降说明本地区防治结核病措施有效,但耐多药率高于全国水平,分析原因可能是由于一线抗结核药物的大量及广泛使用,使 MTB 的耐药谱发生了变化,导致耐多药率逐渐增高。比较初治和复治肺结核患者的耐药情况,发现两组单耐药率、耐多药率和总耐药率差异均有统计学意义,表明复治患者耐药情况更加突出,分析原因可能是由于复治患者不能规律用药,间断治疗以及治疗依从性差等。相关研究表明,结核病患者首次治疗未联合用药、间断治疗、空洞性肺结核、居住农村且缺乏结核病防治知识的患者以及复治是发生耐药的危险因素,且复治患者发生耐多药的危险性是初治患者的 6.15 倍^[10-12]。不规律用药者发生耐药结核是规律用药者的 3.91 倍^[13]。另外,本研究发现 231 例患者中耐 INH (19.48%) > SM (10.39%) > RFP (9.52%) > EMB (4.33%)。初治组中耐 INH (14.74%) > SM (6.84%) > RFP (5.26%) > EMB (2.11%),低于全国水平(INH 28.2%、SM 20.7%、RFP 7.5%、EMB 6.2%)^[9];复治组中耐 INH (41.46%) > RFP (29.27%) > SM (26.83%) > EMB (14.63%),高于全国水平(INH 30.8%、RFP 17.9%、SM 12.8%、EMB 10.3%),以上数据均提示皖南地区复治患者耐药率高。两组患者的耐药顺位情况与全国调查一致,均以耐 INH 为主,分析原因可能有以下三点:①误将活动性结核病被诊断为潜伏期感染而仅预防性使用 INH 治疗;②部分患者由于药物不良反应或者年龄限制只能单药选择 INH 治疗;③抗结核药物的大量使用使得 MTB 的菌株出现变异^[14]。因此,在联合制定抗结核药物治疗方案时需重点监测 INH 是否耐药,建议将 INH 耐药性分析作为评估疗效的重要指标。临床治疗中应合理选择抗结核药物,在最大限度保障提升疗效的同时减少耐药情况的发生。

T-SPOT. TB 是一种新的诊断 MTB 感染的细胞检测技术,当人体被感染后,能在外周血中产生效应 T 淋巴细胞,当效应 T 淋巴细胞在体外接触到结核菌抗原后会被再次激活,并分泌 γ -干扰素,然后根据特异性免疫应答的水平进行定量分析,以此来判

断被检者体内 MTB 的感染情况。然而,T-SPOT. TB 易受机体免疫功能的影响,效应 T 淋巴细胞的应答水平与机体的 MTB 菌量负荷密切相关^[15-16]。理论上,活动性肺结核患者因 MTB 菌量负荷大,T-SPOT. TB 水平更高,经抗结核治疗后,随着 MTB 菌量负荷减少,T-SPOT. TB 水平会随着病程延长逐渐下降。当结核病治疗效果不佳时,体内结核菌菌量无减少,甚至会增多,如机体免疫力无受损的情况下,T-SPOT. TB 水平理论上不会下降。结核病影响机体免疫系统,病程越长免疫系统越易受损,T-SPOT. TB 水平亦会下降。本研究结果表明,耐药组和敏感组患者 T-SPOT. TB 水平差异无统计学意义,由此可以说明结核患者如在治疗前后 T-SPOT. TB 水平无明显下降,是否可能存在耐药现象。本研究需进一步扩大样本量证实此结果,期望能对同一患者的治疗转归进行随访观察。

综上所述,复治肺结核患者的耐药率较高,一线抗结核药物中以耐 INH 为主,且患者临床表现及治疗转归更差,表明皖南地区耐药结核病的疾病控制问题十分严峻,应加强对耐药结核病患者的发现和防治工作,提高快速诊断方法,加强对抗结核药物管理,加强患者的健康教育及治疗管理工作,依据个体化治疗,减少耐药现象的发生。

【参考文献】

- [1] 张少俊,范琳. 40 例耐药肺结核并发非结核分枝杆菌肺病的诊治[J]. 中国防痨杂志,2017,39(1):46-50.
- [2] ZUMLA A, GEORGE A, SHARMA V, *et al*. The WHO 2014 global tuberculosis report—further to go[J]. *Lancet Glob Health*, 2015, 3(1):10-12.
- [3] GEGIA M, KALANDADZE I, KEMPKER RR, *et al*. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug resistant and extensively drug resistant tuberculosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(5):e391-396.
- [4] World Health Organization. Global tuberculosis report 2014[R]. Geneva: World Health Organization, 2014:26.
- [5] 赵雁林. 结核病实验室诊断技术培训教程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:54-73.
- [6] 沈欣,宋沈超,雷世光. 耐药结核病流行现状及防控对策[J]. *职业与健康*, 2017, 33(4):566-568.
- [7] CAMINERO JA, SCARDIGLI A. The economic burden of multidrug resistant tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(8):831-832.
- [8] 李美,杨正海,李小宁. 皖南地区结核分枝杆菌的流行病学与耐药状况的分析[J]. *锦州医科大学学报*, 2018, 39(3):74-76.
- [9] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34(8):485-508.

XELOX 与 SOX 方案在胃癌辅助治疗中的临床观察

朱益平,何 杨,盛莉莉

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察 XELOX 方案和 SOX 方案在胃癌辅助治疗中的疗效和安全性。**方法:**回顾性收集 2015 年 1 月~2017 年 9 月在我院行术后辅助化疗的 99 例 II/III 期胃癌患者的临床资料。观察接受 XELOX 及 SOX 两种不同方案化疗患者的无病生存期、总生存期及化疗不良反应。**结果:**XELOX 组和 SOX 组的 3 年无病生存(DPS)率和总生存(OS)率相似(69.70% vs. 68.18%, $P=0.839$;81.82% vs. 80.30%, $P=0.859$)。在各亚组中,XELOX 组与 SOX 组的 DFS 率及 OS 率差异无统计学意义。SOX 组患者腹膜转移的发生率低于 XELOX 组,但差异无统计学意义。多因素分析显示,Lauren 分型、淋巴结转移数目及淋巴结阳性比例(LNR)是患者 DFS 的独立预后因素,而淋巴结转移数目和 LNR 是患者 OS 的独立预后因素。两组不良反应发生率相似,XELOX 组手足综合征的发生率高于 SOX 组,但可耐受。**结论:**XELOX 及 SOX 用于 D2 根治术后患者的辅助化疗,3 年的 DFS 率和 OS 率接近。两种方案不良反应相似,均可耐受。淋巴结转移数目及 LNR 是患者生存的独立预后因素。

【关键词】胃癌;辅助化疗;XELOX;SOX;淋巴结阳性比例

【中图分类号】R 735.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.008

Clinical observation on the efficacy and safety of XELOX and SOX as adjuvant chemotherapy in patients of gastric cancer

ZHU Yiping, HE Yang, SHENG Lili

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

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and safety of XELOX and SOX regimen as adjuvant chemotherapy in patients of gastric cancer. **Methods:** Clinical data were obtained from 99 cases of stage II/III gastric cancer undergone adjuvant chemotherapy in our hospital between January 2015 and September 2017. The disease free survival (DFS), overall survival (OS) and adverse events were examined in the patients treated by the two chemotherapy regimens. **Results:** The 3-year DFS rate and 3-year OS rate were proportional in XELOX group to SOX group (69.70% vs. 68.18%, $P=0.839$; 81.82% vs. 80.30%, $P=0.859$), and there was no significant difference in the DFS rate and OS rate between XELOX group and SOX group in each subgroup. The incidence of peritoneal metastasis was lower in SOX group than in XELOX group, yet the difference was insignificant. Multivariate analysis revealed that Lauren classification, lymph node metastases and lymph node ratio (LNR) were independent prognostic factors for patients with DFS, whereas the number of lymph node metastases and LNR were independent factor to estimate the OS. Although the adverse events were similar in XELOX and SOX

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2017A262)

收稿日期:2020-10-28

作者简介:朱益平(1980-),男,副主任医师,(电话)13965197031,(电子信箱)zhuyping@wnmc.edu.cn;
盛莉莉,女,副主任医师,硕士生导师,(电子信箱)13605535185@163.com,通信作者。

[10] 于海娟,赵梅,王佳月,等.肺结核患者结核杆菌耐药情况及耐药多药结核病的危险因素[J].中国感染控制杂志,2019,19(1):58-62.

[11] 余述凤,梅晓冬,阚晓宏,等.安徽省耐多药肺结核危险因素病例对照研究[J].中华疾病控制杂志,2016,20(10):1026-1028.

[12] MULU W, MEKONNEN D, YIMER M, et al. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis patients in Amhara Nationl Regional State[J]. Afr Health Sci, 2015, 15(2):368-377.

[13] 高会霞,侯军良,张志,等.346 例肺结核患者结核分枝杆菌耐药性调查及耐多药结核病影响因素分析[J].中国防痨杂志, 2015, 37(11):1130-1135.

[14] 孙嘉诚,田媛,聂元臻.山东地区登记肺结核患者一线抗结核药物耐药特征分析[J].中国地方病防治杂志,2016,31(1):99-100.

[15] BOSCO MJ, HOU H, MAO L, et al. The performance of the TBAg/PHA ratio in the diagnosis of active TB disease in immunocompromised patients[J]. Int J Infect Dis, 2017, 59(6):55-60.

[16] WANG F, YU J, ZHOU Y, et al. The Use of TB-specific antigen/phytohemagglutinin ratio for diagnosis and treatment monitoring of extrapulmonary tuberculosis[J]. Front Immunol, 2018, 9(5):1047-1056.

groups, yet the incidence of hand-foot syndrome in the SOX group was significantly higher than that in the XELOX group, and the adverse effects in both regimens were in tolerance. **Conclusion:** XELOX and SOX have similar curative effects in patients with gastric cancer following D2 gastrectomy. The 3-year DFS rate and 3-year OS rate are similar, and both regimens are well-tolerated. The number of lymph node metastases and LNR are independent prognostic factors for the survival of patients.

【Key words】 gastric cancer; adjuvant chemotherapy; XELOX; SOX; lymph node ratio

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率位居世界前列^[1]。手术是Ⅱ/Ⅲ期患者的主要治疗方式^[2],然而,即使接受D2根治术后,依然有40%的患者在3年内出现复发^[3]。XELOX是目前D2根治术后的标准治疗方案之一。在日本,S1已被指南推荐用于胃癌辅助化疗,S1联合顺铂或奥沙利铂也显著改善了晚期胃癌患者的预后^[4]。在我国,XELOX和SOX方案均广泛用于胃癌的一线治疗,其疗效及安全性也获得临床认可^[5-6],但两种方案在胃癌辅助治疗中的疗效差异仍不明确。本研究回顾性收集了99例Ⅱ/Ⅲ期胃癌患者的临床资料,比较两种方案用于胃癌辅助治疗的疗效和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集弋矶山医院2015年1月1日~2017年9月30日接受手术治疗并行SOX或XELOX方案辅助化疗的Ⅱ/Ⅲ期胃癌患者99例。所有患者均接受D2淋巴结清扫和R0切除术,术前未接受化疗或放疗,术后标本均经两位病理学专家证实。淋巴结阳性比例(lymph node ratio, LNR)是指患者术中所清扫的淋巴结中阳性淋巴结所占的比率。患者化疗前常规检查(血常规、肝肾功能、心电图等),无化疗禁忌。所有患者均签署化疗知情同意书。两组患者临床特征见表1。

1.2 治疗方案 XELOX组:奥沙利铂130 mg/m²,静脉滴注,第1天,卡培他滨1 000 mg/m²,口服,每天2次,持续14 d,每3周为1周期;SOX组:奥沙利铂同XELOX组用法,根据体表面积给予替吉奥40 mg、50 mg或60 mg,口服,每天2次,持续14 d,每3周为1周期。两组患者均接受术后辅助化疗半年。每3周期复查CT或MRI进行病情评估。治疗期间,根据CTCAE v4.0标准对不良事件分级,并相应调整化疗药物的剂量。采用RECIST1.1标准,主要研究终点为无病生存(disease-free survival, DFS)率,次要研究终点为总生存(overall survival, OS)率及化疗不良反应。DFS是指从患者接受胃癌根治手术之日起至胃癌复发或任何原因导致死亡的时间。OS是指从手术之日起至因任何原因引起死亡或未次随访时间。

表1 99例胃癌患者的临床特征

		XELOX (n=33)	SOX (n=66)	χ^2	P
年龄/岁	≥60	20	38	0.083	0.773
	<60	13	28		
性别	男性	24	50	0.107	0.744
	女性	9	16		
ECOG评分	0	15	31	0.020	0.888
	≥1	18	35		
肿瘤部位	贲门	11	27	1.199	0.549
	胃体	9	12		
	幽门	13	27		
临床分期	ⅡA	8	8	2.887	0.577
	ⅡB	6	11		
	ⅢA	10	25		
	ⅢB	4	12		
T分期	ⅢC	5	10	0.972*	
	T1	0	1		
	T2	6	10		
	T3	16	34		
N分期	T4	11	21	2.249	0.522
	N0	7	8		
	N1	5	9		
	N2	13	25		
肿瘤大小	N3	8	24	2.135	0.144
	<4 cm	16	22		
分化程度	≥4 cm	17	44	0.033	0.856
	高中分化	6	13		
Lauren分型	低分化	27	53	1.414	0.493
	肠型	18	30		
	弥漫型	9	26		
LNR	混合型	6	10	1.708	0.426
	0	7	10		
	<20%	14	23		
神经侵犯	≥20%	12	33	0.022	0.882
	侵犯	21	43		
脉管侵犯	未侵犯	12	23	0.081	0.776
	侵犯	15	32		
	未侵犯	18	34		

注: * Fisher确切概率法。

1.3 统计分析 使用SPSS 18.0和GraphPad Prism 7软件进行统计学分析。 χ^2 检验和独立t检验用于评估两组患者临床资料之间的差异。DFS和OS采

用 Kaplan-Meier 法及对数秩检验进行分析;使用 COX 回归模型进行单变量和多变量分析。不良反应采用秩和检验, $P=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 两组患者 3 年 DFS 及 OS 比较 所有患者随访满 36 个月。XELOX 组患者复发 10 例,3 年 DPS

率 69.70%,死亡 6 例,3 年 OS 率为 81.82%;SOX 组患者复发 21 例,3 年 DPS 率 68.18%,死亡 13 例,3 年 OS 率为 80.30%。两组间 3 年 DFS 率、OS 率差异均无统计学意义($P>0.05$) (图 1)。在临床分期、LNR 及 Lauren 分型等不同亚组中,两组患者的 3 年 DFS 率、OS 率差异均无统计学意义($P>0.05$) (图 2)。

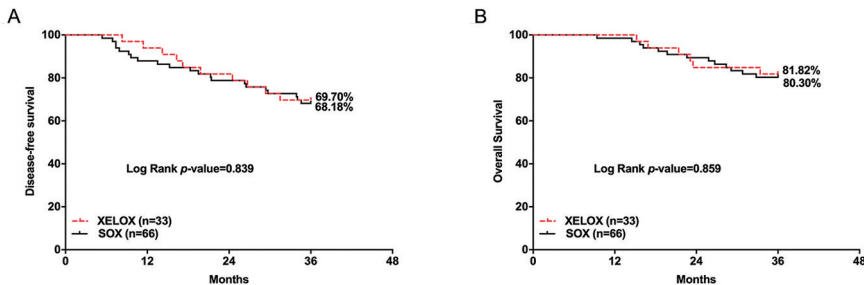


图 1 XELOX 组和 SOX 组患者的 3 年 DFS 和 OS 曲线

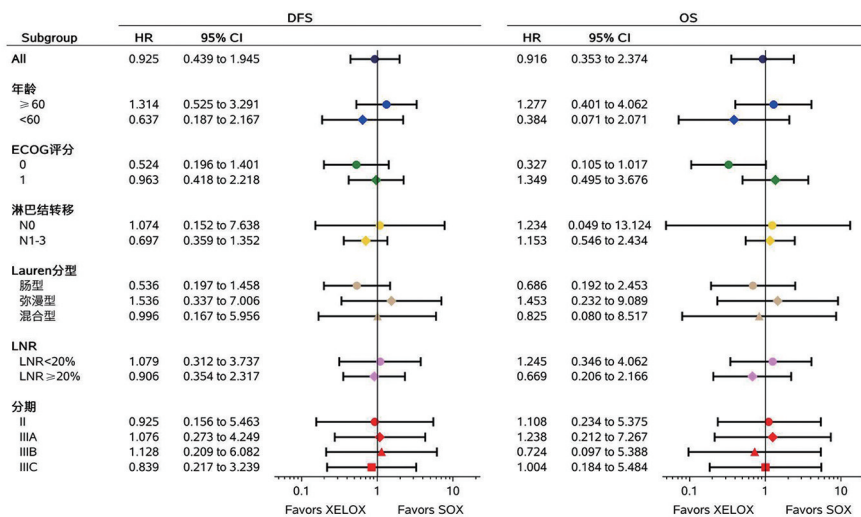


图 2 两种方案在不同亚组患者中的 3 年 DFS 和 OS

2.2 两组患者复发情况比较 XELOX 组患者在局部复发、腹膜转移、区域淋巴结、远处淋巴结及内脏转移上与 SOX 组差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不同方案治疗后的复发情况比较[n(%)]

	总复发人数 (n=99)	XELOX (n=33)	SOX (n=66)	χ^2	P
局部复发	8(8.08)	3(9.09)	5(7.58)	0.000	1.000
腹膜转移	13(13.13)	6(18.18)	7(10.61)	0.542	0.461
区域淋巴结	7(7.07)	2(6.06)	5(7.58)	0.000	1.000
远处淋巴结	8(8.08)	3(9.09)	5(7.58)	0.000	1.000
内脏转移	15(15.15)	4(12.12)	11(16.67)	0.354	0.552

2.3 两组患者 DFS 和 OS 预后因素分析 单因素分析显示,Lauren 分型、淋巴结转移数目、LNR 及临床分期是患者 DFS 和 OS 的预后因素。多因素分析进一步显示,Lauren 分型、淋巴结转移数目及 LNR 是患者 DFS 的独立预后因素($P<0.05$),而淋巴结转移数目和 LNR 是患者 OS 的独立预后因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生比较 XELOX 组手足综合征的发生率(21.21%)高于 SOX 组(7.58%),差异有统计学意义($P<0.05$);而两组在其他不良反应发生上差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表3 两组患者 COX 回归分析胃癌患者的 DFS 和 OS 预后因素

	DFS				OS			
	单变量分析		多变量分析		单变量分析		多变量分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
SOX vs. XELOX	1.269(0.569~2.833)	0.562			1.161(0.432~2.608)	0.898		
男性 vs. 女性	1.230(0.496~3.051)	0.655			1.497(0.812~2.733)	0.189		
<60岁 vs. ≥60岁	1.325(0.629~2.791)	0.459			1.591(0.852~2.971)	0.145		
ECOG 评分0分 vs. 1分	0.720(0.346~1.501)	0.381			0.635(0.311~1.299)	0.213		
低分化 vs. 高中分化	1.793(0.827~3.890)	0.139			1.167(0.589~2.312)	0.658		
弥漫型 vs. 肠型	2.935(1.281~6.722)	0.011	2.737(1.237~6.057)	0.013	2.595(1.250~5.388)	0.010	1.431(0.583~3.514)	0.434
T2-3 vs. T4	0.772(0.266~2.241)	0.634			0.609(0.292~1.267)	0.185		
N3 vs. N0-2	3.065(1.023~9.179)	0.045	2.349(1.025~5.387)	0.044	2.543(1.268~4.698)	0.038	2.439(1.024~6.436)	0.042
Stage III vs. Stage II	2.339(1.008~5.429)	0.048	2.292(0.982~5.016)	0.054	2.345(1.181~4.659)	0.015	1.554(0.684~3.528)	0.292
LNR≥20% vs. <20%	2.739(1.093~5.319)	0.032	2.335(1.025~5.037)	0.025	4.996(1.76~5.1731)	0.002	3.665(1.336~6.023)	0.019
神经未侵犯 vs. 侵犯	0.960(0.324~2.845)	0.941			0.693(0.216~2.224)	0.537		
脉管未侵犯 vs. 侵犯	0.742(0.235~2.345)	0.611			0.808(0.185~4.348)	0.777		
肿瘤>4 cm vs. ≤4 cm	1.839(0.530~6.385)	0.337			1.343(0.470~3.838)	0.583		
肿瘤位于幽门 vs. 贲门胃底	1.441(0.841~2.472)	0.184			1.391(0.550~3.794)	0.456		

表4 两种治疗方案的不良反应

	XELOX(n=33)			SOX(n=66)			Z	P
	0级	1~2级	3~4级	0级	1~2级	3~4级		
白细胞减少	8	14	11	18	25	23	-0.075	0.940
血小板减少	14	18	1	35	29	2	-0.946	0.344
血红蛋白减少	10	23	0	25	41	0	-0.740	0.460
恶心	19	13	1	42	23	1	-0.622	0.534
呕吐	29	2	2	61	2	3	-0.722	0.470
外周神经炎	18	13	2	40	21	5	-0.465	0.642
腹泻	28	5	0	53	13	0	-0.550	0.582
口腔黏膜炎	31	2	0	63	3	0	-0.323	0.747
手足综合征	26	5	2	61	5	0	-2.013	0.044
肝功能损害	28	5	0	54	12	0	-0.375	0.708

3 讨论

手术是胃癌的主要治疗手段,但术后复发转移率高,其中Ⅲ期患者的5年生存率不超过40%^[7]。术后辅助化疗广泛用于临床实践,可显著改善患者的预后^[8-9]。GASTRIC的一项荟萃分析显示,术后辅助化疗较单纯手术可降低患者18%的疾病进展风险和死亡风险^[10]。CLASSIC研究显示,接受XELOX辅助化疗的胃癌患者DFS和OS显著延长^[11]。XELOX方案已被各大指南推荐为Ⅱ/Ⅲ期患者的术后标准化疗方案。回顾性研究^[12]显示,对于D2根治术后的胃癌患者,SOX或XELOX方案的3年DFS和OS高于S1单药(64.0% vs. 50.7%, $P=0.071$; 71.2% vs. 62.7%, $P=0.224$),但差异无统计学意义。亚组分析显示,联合化疗组较S1单药组可显著提高Ⅲ期胃癌患者的DFS($P=0.030$)。Kim等^[13]

也发现,在ⅢB期(68.6% vs. 65.8%, $P=0.019$)和ⅢC期(66.7% vs. 48.4%, $P=0.002$)的辅助治疗中,XELOX较S1更有优势。

本研究中,XELOX组和SOX组患者的3年DFS率分别为69.70%和68.18%,3年OS率分别为81.82%和80.30%。与其他临床研究相似^[14-15]。既往研究^[16-17]表明,D2根治术后接受放化疗的患者3年DFS率为51.1%~64%,其中腹膜转移率18%~20.7%,肿瘤大小及淋巴结转移是腹膜转移发生的重要因素。ACTS-GC研究^[18]显示,含S1方案可显著降低腹膜转移的发生(14.6% vs. 18.9%, $HR=0.687,95\%CI:0.511\sim0.925$)。本研究显示,与XELOX组相比,SOX组患者腹膜转移的比率有所下降(18.18% vs. 10.61%, $P=0.293$),但差异无统计学意义。以S1为基础的化疗能否预防腹膜转移,尚

需前瞻性研究验证。

本研究中,单变量及多变量分析发现 Lauren 分型为弥漫型、淋巴结转移数目及 LNR ≥20% 是患者 DFS 的独立预后不良因素,而淋巴结转移数目和 LNR ≥20% 是患者 OS 的独立预后不良因素。与既往的研究相似^[19-20]。

在本研究中,XELOX 组和 SOX 组患者均表现出良好的耐受性。最常见的不良事件是骨髓抑制和胃肠道毒性。两组在白细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐及外周神经炎的发生率相近,差异均无统计学意义。XELOX 组手足综合征的发生率高于 SOX 组(21.21% vs. 7.58%, P = 0.044),与卡培他滨的代谢相关^[21],但多为 I ~ II 级,经支持对症处理后好转。

本研究显示,XELOX 方案和 SOX 方案用于 D2 胃癌根治术后患者的辅助治疗,3 年的 DFS 率和 OS 率相近。亚组分析中,也未见两种方案存在显著差异。两种方案在人群中显示出良好的耐受性。但本研究为回顾性研究,样本量较少,尚需更进一步的前瞻性临床试验来全面评估两种方案的疗效和安全性。

【参考文献】

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

[2] AJANI JA, D'AMICO TA, ALMHANNA K, *et al.* Gastric cancer, version 3. 2016, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016, 14(10):1286-1312.

[3] YCHOU M, BOIGE V, PIGNON JP, *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(13):1715-1721.

[4] YAMADA Y, HIGUCHI K, NISHIKAWA K, *et al.* Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(1):141-148.

[5] 朱益平, 盛莉莉, 王潞. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗进展期胃癌的临床观察[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(7):815-819.

[6] ZHONG DT, WU RP, WANG XL, *et al.* Combination chemotherapy with S-1 and oxaliplatin (SOX) as first-line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *Pathology Oncology Research*, 2015, 21(4):867-873.

[7] CSENDES A, BURDILES P, ROJAS J, *et al.* A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma [J]. *Surgery*, 2002, 131(4):401-407.

[8] CHEN JS, HUNG CY, LIU KH, *et al.* Factors related to patient pro-

pensity to receive adjuvant chemotherapy and outcomes in stage III gastric cancer cases after D2 surgery[J]. *Asian Journal of Surgery*, 2019, 42(5):604-612.

[9] CHANG SC, LIU KH, HUNG CY, *et al.* Adjuvant chemotherapy improves survival in stage III gastric cancer after D2 surgery[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(1):81-91.

[10] PAOLETTI X, OBA K, BURZYKOWSKI T, *et al.* Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 303(17):1729-1737.

[11] NOH SH, PARK SR, YANG HK, *et al.* Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(12):1389-1396.

[12] ZHENG S, ZHOU Y, SUN Y, *et al.* A two centers study of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 versus SOX/XELOX regimens for gastric cancer after D2 resection: a cohort study [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2019, 84(4):819-827.

[13] KIM IH, PARK SS, LEE CM, *et al.* Efficacy of adjuvant S-1 versus XELOX chemotherapy for patients with gastric cancer after D2 lymph node dissection: a retrospective, multi-center observational study[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2018, 25(5):1176-1183.

[14] SHITARA K, CHIN K, YOSHIKAWA T, *et al.* Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):175-181.

[15] FUSE N, BANDO H, CHIN K, *et al.* Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2):332-340.

[16] AOYAMA T, YOSHIKAWA T, HAYASHI T, *et al.* Risk factors for peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients who received S-1 adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2012, 19(5):1568-1574.

[17] YANG W, HU R, LI GC, *et al.* Survival outcomes and patterns of failure after D2 dissection and adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: a retrospective study [J]. *The British Journal of Radiology*, 2018, 91(1089):20170594.

[18] ITO S, OHASHI Y, SASAKO M. Survival after recurrence in patients with gastric cancer who receive S1 adjuvant chemotherapy: exploratory analysis of the ACTS-GC trial [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):449.

[19] HSIEH MC, WANG SH, WEI CT, *et al.* S1 versus Doublet regimens as adjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer after radical surgery with D2 dissection-a propensity score matching analysis [J]. *Cancers*, 2020, 12(9):2384.

[20] KANO K, YAMADA T, YAMAMOTO K, *et al.* Association between lymph node ratio and survival in patients with pathological stage II/III gastric cancer [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2020, 27(11):4235-4247.

[21] LOU Y, WANG Q, ZHENG J, *et al.* Possible pathways of capecitabine-induced hand-foot syndrome [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2016, 29(10):1591-1601.

198例食管癌腔镜McKeown术后肺部感染高危因素分析

栗家平¹,陶新路¹,胡敏²,张岩¹,何智杰¹,尤琦¹,龚荣福¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 胸外科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院第二附属医院 胸外科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:研究食管癌患者行腔镜McKeown手术治疗后肺部感染的高危因素。**方法:**回顾性分析2017年1月~2020年8月弋矶山医院行腔镜McKeown手术治疗的198例食管癌患者资料,分析其年龄、性别、吸烟指数、BMI指数、肺部基础疾病、手术时间、胸腔粘连程度、吻合方式、淋巴结清扫数、喉返神经损伤、颈部引流管留置、术后疼痛、呕吐反流、术后营养方式、吻合方式及人工气胸等临床指标与术后肺部感染的相关性。**结果:**198例行腔镜McKeown手术患者,术后发生肺部感染45例,感染率为22.73%,单因素分析显示,腔镜McKeown术后肺部感染与吸烟指数、肺部基础疾病、手术时间、胸腔粘连情况、颈部引流管留置、术后疼痛和呕吐反流有关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,有肺部基础疾病($OR=3.961$)、吸烟指数(≥ 400 支·年)($OR=2.660$)、手术时间(≥ 4 h)($OR=2.810$)、术后疼痛($OR=2.497$)和呕吐反流($OR=5.153$)是腔镜McKeown术后肺部感染的危险因素。**结论:**肺部基础疾病、吸烟指数、胸腔严重粘连、手术时间、术后疼痛、呕吐反流均为微创食管癌术后并发肺部感染的高危因素,需积极处理。

【关键词】微创手术;食管癌;术后并发症;肺部感染

【中图分类号】R 735.1;R 619.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.009

Analysis on the high risk factors of pulmonary infection in 198 patients with esophageal cancer after endoscopic McKeown operation

LI Jiaping, TAO Xinlu, HU Min, ZHANG Yan, HE Zhijie, YOU Qi, GONG Rongfu

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

【Abstract】Objective: To investigate the risk factors of pulmonary infection in patients with esophageal cancer following endoscopic McKeown operation. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 198 patients with esophageal cancer undergone endoscopic McKeown operation in the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College between January 2017 and August 2020. The data were analyzed concerning the patient's age, gender, smoking index, BMI and basic diseases of the lungs as well as operative time, degree of thoracic adhesion, anastomosis method, lymph node dissection in operation, injury of recurrent laryngeal nerve, cervical indwelling of drainage tube, postoperative pain, vomiting and reflux, postoperative nutrition, anastomosis with or without artificial pneumothorax for determination of the related factors of postoperative pulmonary infection. **Results:** Of the 198 patients undergone endoscopic McKeown operation, pulmonary infection occurred in 45 (22.73%). Univariate analysis showed that pulmonary infection after endoscopic McKeown operation was associated with smoking index, basic diseases of the lungs, operative time, incidence of pleural adhesion, indwelling length of cervical drainage tube, postoperative pain as well as vomiting and reflux after operation ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that basic pulmonary disease ($OR=3.961$), smoking index (cigarette smoking ≥ 400 pieces per year) ($OR=2.660$), operative time (≥ 4 h) ($OR=2.810$), postoperative pain ($OR=2.497$) and vomiting and reflux ($OR=5.153$) were independent risk factors for postoperative pulmonary infection. **Conclusion:** Basic pulmonary diseases, smoking index, severe adhesion of thoracic cavity, operative time, postoperative pain and vomiting and reflux are high risks for pulmonary infection in patients with esophageal cancer following minimally invasive surgery, suggesting that these factors are needed timely to manage once they are occurring.

【Key words】 minimally invasive surgery; esophageal cancer; postoperative complications; pulmonary infection

食管癌是我国常见的一种消化道恶性肿瘤,发生率及病死率均为世界第一^[1]。手术仍是现阶段

食管癌的首选治疗方法^[2]。随着电视胸腔镜技术的发展,尤其是微创技术的完善和腔镜器械的改进,

基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0409)

收稿日期:2020-10-20

作者简介:栗家平(1979-),男,副主任医师,硕士生导师,(电话)13855304280,(电子信箱)lijiaoping1979@sina.com;

龚荣福,男,主任医师,副教授,(电子信箱)gongrongfu@yjsy.com,通信作者。

微创食管癌根治术已广泛应用于临床。大量研究表明微创食管癌术后吻合口瘘的发生率已明显下降,而术后肺部感染的发生率仍很高。为进一步探究微创食管癌术后肺部感染的相关因素,我们回顾性分析2017年1月~2020年8月在弋矶山医院行微创食管癌根治术患者198例的临床资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析弋矶山医院胸外科2017年1月~2020年8月行腹腔镜McKeown手术治疗的198例食管癌患者的临床资料,男176例,女22例,年龄45~81岁,平均年龄(66.29±7.03)岁,其中年龄<65岁者68例,≥65岁者130例。

1.2 手术方法

1.2.1 人工气胸法 患者在气管插管式全身麻醉后取左侧卧位,于右侧腋中线第7肋间做一1.5 cm切口作为胸腔镜观察孔,建立人工气胸(CO₂压力:6~8 mmHg)。取右腋中线第3或4肋间、右肩胛下角外第6肋间、第9肋间作为操作孔。在奇静脉上方切开纵隔胸膜,保护右喉返神经,清扫胸段食管旁、右喉返神经旁淋巴结。解剖游离奇静脉弓,以Hem-o-lock双重钳夹后离断。沿食管解剖平面游离食管,上至胸廓入口,下至膈肌裂孔。清扫气管旁及左喉返神经旁淋巴结。改仰卧位,在脐下行腹腔镜观察孔。分别于两侧肋下缘及左右锁骨中线脐上约3 cm处置入4个套管穿刺器做操作孔。以超声刀对胃大弯及胃小弯实施游离,胃左动脉以Hem-o-lock结扎后切断,清扫腹腔淋巴结,于剑突下正中做4~5 cm切口,于贲门处将食管与胃离断。左胸锁乳突肌前缘做一切口,经食管床将管状胃拖至颈部,利用吻合器完成胃-食管圆形或T型吻合。腹腔游离胃后,将横结肠掀起,于Treitz韧带远端25cm处行空肠造瘘。鼻饲营养置放时间为吻合后。

1.2.2 非人工气胸法 患者全身诱导麻醉,置入双腔气管插管后,取左侧卧位,采用3个切口,腋中线第7肋间切口作为胸腔镜观察孔;腋后线第8肋间切口为辅助操作孔;腋中线第4肋间切口为主操作孔。余手术步骤同人工气胸法。

1.3 围手术期呼吸道管理 针对食管癌患者,术前禁止吸烟1周以上,同时予以雾化吸入治疗>3 d,手术后常规予以2代头孢呋辛钠抗炎治疗,同时予以雾化治疗。护理上予以定期拍背,促进排痰,必要时予以人工吸痰。

1.4 诊断标准 术后5天患者出现以下4项判断为术后肺部感染:①血常规检查白细胞>15×10⁹/L;

②体温大于38℃;③出现咳嗽、咳痰症状;④肺部听诊存在肺啰音;⑤胸片检查肺部浸润性病变。

术后疼痛评价采用视觉模拟评分法VAS:共0~10分。0分:无痛;1~3分:有轻微的疼痛,患者能忍受;4~6分:患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10分:患者疼痛强烈,疼痛难以忍受。

1.5 统计指标 对术后发生肺部感染的患者进行统计,分析其与患者个人因素及治疗因素的相关性,包括年龄、性别、吸烟指数、BMI、肺部基础疾病、手术时间、胸腔粘连程度、淋巴结清扫数、喉返神经损伤、颈部引流管留置、术后疼痛、呕吐反流、术后营养方式、吻合方式及人工气胸。

1.6 统计方法 采用统计学软件包SPSS 26.0进行统计学处理。计数资料用例数表示,组间比较采用χ²检验和Fisher确切概率法,影响因素分析采用多因素Logistic回归分析(向前法)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹腔镜McKeown术后肺部感染单因素分析 腹腔镜McKeown术后肺部感染与肺部基础疾病、吸烟指数、胸腔粘连情况、手术时间、颈部引流管是否留置、术后疼痛和呕吐反流有关(P<0.05)。见表1。

2.2 腹腔镜McKeown术后肺部感染多因素Logistic回归分析 根据单因素分析结果,按照P≤0.10的标准,共有8个自变量进入多因素Logistic回归方程。其中肺部基础疾病、吸烟指数(≥400支·年)、手术时间(≥4 h)、术后疼痛和呕吐反流是腹腔镜McKeown术后肺部感染的危险因素。见表2。

3 讨论

目前微创手术已成为食管癌的首选术式,有研究表明早期食管癌术后10年生存率可达95%^[3]。对于微创食管癌根治术的患者,术后肺部感染的发生率已超过吻合口瘘,成为术后主要并发症。肺部感染也是围手术期死亡的首要原因^[4]。

本研究就McKeown手术的食管癌患者发生术后肺部感染的相关因素进行分析发现,相对于常规开胸食管癌手术,侯海生、杨增周等^[5-6]报道的肺部感染率分别为30.00%(24/80)、34.18%(54/158),本研究中微创手术总的感染发生率较低(22.73%,45/198),我们考虑这与McKeown手术方式中几点优势相关:①胸腔镜手术暴露清楚,游离食管过程中肺受挤压牵拉较开放手术少;②胸腔镜下游离胸腔粘连较开胸手术减少了肺的机械性损伤;③

胸腔镜手术微创切口减少了对胸壁呼吸肌的损伤,很大程度上保护了呼吸功能,也减轻了术后疼痛。

表1 腔镜 McKeown 术后肺部感染单因素分析

因素		感染 (n=45)	无感染 (n=153)	χ^2	P
性别	男	41	135	0.291	0.589
	女	4	18		
年龄/岁	<65	20	48	2.635	0.105
	≥65	25	105		
吸烟指数/(支·年)	<400	27	124	8.508	0.004
	≥400	18	29		
BMI 指数/(kg/m ²)	<25	40	136	0.000	1.000
	≥25	5	17		
肺部基础疾病	有	15	17	12.673	0.000
	无	30	136		
手术时间/h	<4	8	66	9.554	0.002
	≥4	37	87		
胸腔粘连情况	无或轻度	33	137	7.525	0.006
	中-重度	12	16		
淋巴结清扫数/组	<5	1	3	1.000*	
	≥5	44	150		
喉返神经损伤	有	1	2	0.541*	
	无	44	151		
吻合方式	T 吻合	21	94	3.116	0.078
	圆吻	24	59		
颈部引流管留置	有	6	50	6.416	0.011
	无	39	103		
术后疼痛	<7	24	113	6.871	0.009
	≥7	21	40		
呕吐反流	有	8	4	14.043	0.000
	无	37	149		
人工气胸	有	37	125	0.006	0.936
	无	8	28		
术后营养方式	鼻饲	17	73	1.384	0.239
	空肠	28	80		

注: * Fisher 确切概率法。

表2 腔镜 McKeown 术后肺部感染多因素 Logistic 回归分析

相关因素	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
肺部基础疾病	1.376	0.470	8.578	0.003	3.961	1.577 ~ 9.950
吸烟指数 (≥400 支·年)	0.978	0.414	5.581	0.018	2.660	1.181 ~ 5.990
手术时间(≥4 h)	1.033	0.448	5.312	0.021	2.810	1.167 ~ 6.767
术后疼痛(≥7 分)	0.915	0.404	5.122	0.024	2.497	1.130 ~ 5.517
呕吐反流	1.640	0.691	5.629	0.018	5.153	1.330 ~ 19.966
Constant	-4.995	1.000	24.967	0.000		

本研究显示,肺部基础疾病、吸烟指数(≥400 支·年)、胸腔严重粘连、手术时间(≥4 h)、术后疼痛(≥7 分)和呕吐反流是食管癌 McKeown 术后发生肺部感染的主要危险因素。与相关研究结果一致^[7-8]。但本研究中年龄因素与术后肺部感染无统计学差异,与相关研究结果^[9]不符,考虑与本研究样本量

较小,或与术者对腔镜手术患者的选择偏差相关。

有研究^[10]指出喉返神经损伤是肺部感染的主要因素。喉返神经损伤后会暂时出现进食呛咳及咳痰无力,严重者导致呼吸困难,加重肺部感染。而本研究未发现喉返神经损伤与术后肺部感染相关。考虑到本组对象中喉返神经损伤共发生 3 例,术后发生肺部感染 1 例,可能与研究病例样本数有限和诊疗方法(手术方式、医务人员技术水平、侵袭性诊疗操作)有关,更主要的是与患者个体存在的易感因素差异有关。

本研究发现胸腔中-重度粘连可能是预测术后肺部感染的危险因素。但目前临床上尚无判断胸腔粘连程度的标准,故本研究中,我们把可快速分离的粘连归为轻度粘连,把难以在短时间内分离的,已形成骈状广泛粘连的归为中-重度粘连。我们发现胸腔中-重度粘连患者术后肺部感染率较轻度粘连或无粘连患者明显增加,因为分离粘连过程中,既有对肺组织的牵拉伤,还有锐性分离时的附带伤,同时也显著延长了手术时间。故胸腔中-重度粘连是术后肺部感染发生的危险因素。

其他高危因素,如患者术后因疼痛导致的咳嗽咳痰能力下降导致有效通气量下降和呼吸道分泌物的潴留,造成肺部感染;呕吐反流造成窒息和误吸,导致吸入性肺炎;长期留置颈部引流管,管道刺激喉部,可阻碍咳嗽,导管内、外微生物繁殖、污染造成逆行性颈部感染波及肺部。因此,术后早期有效地控制疼痛,给予雾化吸入,指导有效咳嗽排痰,改善呼吸功能和防止误吸;促进术后肺复张,对防治肺部并发症有重要作用。

食管癌术后肺部感染是多因素综合作用的结果,虽然微创手术已明显减少了肺部感染的发生率,但仍是影响患者术后恢复的重要因素,胸外科医生应综合分析,提高手术技巧,减少术中对肺的机械性损伤及手术时间,一旦发生肺部感染,应积极争取分离出致病菌,选择合理抗生素,保持呼吸通畅促进痰液排出,最大程度减少肺部感染带来的不利影响。

【参考文献】

[1] 赫捷. 规范化诊治是推动我国食管癌临床和研究的必由之路[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(4): 241-244.

[2] TAKEUCHI H, KAWAKUBO H, KITAGAWA Y. Current status of minimally invasive esophagectomy for patients with esophageal cancer[J]. General Thoracic & Cardiovascular Surgery, 2013, 61(9): 513-521.

[3] 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及未来对策[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(7): 501-504.

维持性血液透析患者血红蛋白变异性与临床预后的关系

黄琳,李慧,张艳,周健美

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液净化中心,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨维持性血液透析(MHD)患者血红蛋白(Hb)波动现象及其与临床预后的关系。**方法:**选取弋矶山医院血液透析患者52例,观察6个月,记录并分析Hb分布和波动情况;随访12个月并记录患者发生心脑血管及死亡事件,分析Hb变异性与生存率的关系。**结果:**入选患者大部分围绕目标下限波动(46.15%),持续高于目标范围者较少(1.92%)。按Hb波动模式分组,波动组33例,无波动组19例;按与基线Hb比分组,波动组29例,无波动组23例;按Hb最高最低值分组,波动组27例,无波动组25例。52例患者发生不良事件者10例,发生不良事件组Hb标准差(SD)和变异系数(CV)较高(分别为 9.54 ± 4.28 vs. 6.41 ± 2.44 , 0.086 ± 0.035 vs. 0.059 ± 0.022 , P 均 <0.05),Kaplan-Meier分析显示高SD组和高CV组患者生存率小于低SD组和低CV组,高波动(HA)组生存率低于其他5组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**MHD患者普遍存在Hb变异性,患者Hb变异性越大,不良事件发生率越大,生存率越低且预后差。

【关键词】维持性血液透析;血红蛋白;变异性;临床预后

【中图分类号】R 692.5;R 541 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.010

Hemoglobin variability and clinical prognosis in patients undergoing in maintenance hemodialysis

HUANG Lin, LI Hui, ZHANG Yan, ZHOU Jianmei

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

【Abstract】Objective: To observe the fluctuation of hemoglobin (Hb) and its relationship with the clinical prognosis in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). **Methods:** Fifty-two patients undergoing maintenance hemodialysis in our blood purification center were recruited and observed for 6 consecutive months, during which Hb distribution and fluctuation were recorded and analyzed. Then all patients were followed for 12 months, with occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events as well as death maintained, to analyze the relationship between Hb variability and survival rate. **Results:** Hb was fluctuated around the lower limit of the target-range (46.15%), and continuous fluctuation at or over high target-range was uncommon (1.92%) in all participants. Further grouping by Hb fluctuation pattern, baseline Hb ratio and the lowest Hb value, fluctuation occurred in 33, 29 and 27 patients, and was free in 19, 23 and 25 patients, respectively. Adverse events were found in 10 of the 52 cases, with relatively higher standard deviation (SD) of Hb and coefficient of variation (CV) (9.54 ± 4.28 vs. 6.41 ± 2.44 ; 0.086 ± 0.035 vs. 0.059 ± 0.022 , both $P < 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that the survival rate of patients with high SD of Hb and CV was lower than that of those with low SD of Hb and CV. The survival rate was lower in patients with higher fluctuation of Hb than in other five groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Hb variability is commonly seen patients undergoing maintenance hemodialysis, and patients with larger Hb variability can have higher probability of adverse events, lower survival rates and poor prognosis.

【Key words】 maintenance hemodialysis; hemoglobin; variability; clinical prognosis

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2019A0152)

收稿日期:2020-10-05

作者简介:黄琳(1989-),女,住院医师,(电话)15055755045,(电子信箱)773894891@qq.com;

周健美,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)zjmyis@126.com,通信作者。

[4] VRANA D, MATZENAUER M, AUJESKY R, et al. Potential predictive role of microRNAs in the neoadjuvant treatment of esophageal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37 (2):403-412.

[5] 侯海生,王秋艳,陈少川.食管癌开胸术患者术后肺部感染与术前肺功能指标的相关性[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(8):471-474.

[6] 杨增周.开胸食管癌根治术后患者肺部感染的危险因素及病原学分析[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(5):405-408.

[7] 张晓峰.食管癌手术围术期肺部感染影响因素及其预防对策[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(15):2349-2351.

[8] 谭何易,赖应龙.食管癌术后并发肺部感染的相关因素[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(4):467-472.

[9] 张晓勤,雷雨,丛伟.食管癌术后肺部感染患者临床特点及危险因素分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2015, 28(4):187-189+208.

[10] 岳侃,岳国强,孙永辉.全腔镜下食管癌根治术围术期呼吸系统并发症原因分析及预防[J]. *河北医药*, 2017, 39(14):2176-2178.

慢性肾脏病的全球发病率正快速增长,严重影响公众生命健康。肾性贫血是最常见的并发症之一,透析患者需密切监测血红蛋白(Hb)浓度^[1]。Hb浓度过低或过高都会增加患者的心血管疾病及死亡风险^[2-3]。透析人群普遍存在Hb波动现象,主要原因是短期、间断性使用外源性红细胞生成刺激剂影响骨髓造血功能^[4]。近年来,不断有学者深入研究Hb变异性与血液透析患者预后的关系。本研究结合临床数据,通过单中心、回顾性研究分析维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者Hb波动现状,探讨Hb变异性对MHD患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象和纳入标准 选取2014年7月在弋矶山医院血液净化中心行MHD患者52例,其中男25例,女27例,男女比为0.9:1,年龄24~83岁,平均年龄(54.72±16.12)岁,透析龄9~164个月。

入选标准:①年龄>18岁;②透析龄超过6个月;③每周透析2~3次,每次持续4h;④至少每2个月检测1次Hb;⑤患者基本临床资料完整,包括性别、年龄、透析龄、原发病等。所有患者均采用碳酸氢盐透析液,FX80聚砜膜透析器(德国费森尤斯公司)。血流量不低于200 mL/min。排除标准:①消化道急性出血或存在其他部位活动性出血,女性月经紊乱者;②急性肾衰竭行急诊透析治疗者;③血液系统疾病所致贫血;④未控制的活动性系统性疾病;⑤严重感染、输血及肾上腺皮质激素治疗;⑥恶性肿瘤或其他严重脏器疾病患者。

1.2 有关分组和定义

1.2.1 Hb目标范围 美国改善全球肾脏病预后(KDIGO)指南建议MHD患者Hb目标值一般不超过115 g/L,不应超过130 g/L。美国肾脏病与透析病人生存质量指导(KDOQI)和欧洲肾脏最佳临床实践(ERBP)指南推荐Hb治疗目标值均为110~120 g/L,不推荐>130 g/L。综合各指南意见,本文拟定Hb目标值为110~120 g/L。

1.2.2 围绕目标Hb值分组 持续低于目标范围(CL):患者每次Hb检测值均<110 g/L;围绕目标范围下限波动(LAL):患者Hb检测值至少一次<110 g/L,至少一次位于110~120 g/L,无任何一次>120 g/L;持续达标(CT):患者每次Hb检测值均在110~120 g/L;围绕目标范围上限波动(LAH):患者Hb检测值至少一次>120 g/L,至少一次位于110~120 g/L,无任何一次<110 g/L;持续高于目标范围

(CH):患者每次Hb检测值均>120 g/L;高波动(HA):患者Hb检测值包括低于、高于目标范围,有或没有处于目标范围,即为至少一次<110 g/L且至少一次>120 g/L。

1.2.3 Hb波动判断 Hb波动模式:根据围绕目标Hb值6种分组为依据,LAL、LAH、HA为波动,CL、CT、CH为无波动;Hb最高最低差值:所有Hb检测值最高与最低差值超过15 g/L为波动;与基线Hb比:以患者第一次Hb检测值为基线值,患者每次Hb检测值与基线水平相比差值绝对值超过15 g/L为波动。

1.2.4 Hb变异性指标 标准差(standard deviation SD):Hb值与平均值的残余偏差;变异系数(coefficient of variation, CV):Hb标准差与Hb平均值的比值。

1.2.5 研究终点 终点事件以全因死亡或出现心脑血管事件为研究终点,心血管事件包括急性心衰、急性冠脉综合征、心肌炎、心绞痛、心律失常、高血压急症、慢性心衰急性发作或加重、冠脉搭桥术、经皮冠脉介入术;脑血管事件包括出血性及缺血性疾病。

1.3 研究方法 收集52例患者的基本临床资料观察6个月,并随访12个月。①观察期:入选患者进入观察期即检测一次Hb值(基线值),后每2个月检测一次Hb值,每次于透析前抽取静脉血送检。②随访期:记录患者发生心脑血管事件和死亡及其原因等。根据终点事件分为发生不良事件组、未发生不良事件组,以Hb的SD和CV代表患者Hb变异性,围绕Hb目标范围分为CL、LAL、CT、LAH、CH、HA共6组,比较两组间Hb变异性有无差异;以Hb标准差和变异系数平均数为界,分为高/低SD组、高/低CV组,用Kaplan-Meier分析Hb变异性与生存率的关系。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 描述,两组间比较采用 t 检验或秩和检验;分类资料采用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;Hb变异性与患者预后的关系采用Kaplan-Meier生存曲线分析,组间生存差异采用Breslow检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MHD患者病因分布 52例患者原发病分布为:原发性肾小球肾炎21例,继发性肾小球肾炎19例(高血压性肾病9例,糖尿病性肾病5例,高尿酸性肾病3例,自身免疫性肾病2例),囊肿性肾病4

例,其他原因不明 8 例。

2.2 Hb 情况

2.2.1 Hb 分布情况 入选患者均进行 4 次检测,共 208 次。Hb 总体平均值为(109.75±10.92)g/L,基线值为(109.17±10.40)g/L,随后 3 次 Hb 平均值分别为(108.44±10.96)g/L、(109.37±11.02)g/L、(112.02±11.27)g/L。第 1~4 次 Hb 检测值达标人数分别为 20 例(38.46%)、18 例(34.62%)、23 例(44.23%)、19 例(36.54%),低于目标范围分别为 27 例(51.92%)、28 例(53.85%)、25 例(48.08%)、26 例(50.00%),高于目标范围分别为 5 例(9.62%)、6 例(11.54%)、4 例(7.69%)、7 例(13.46%)。

2.2.2 Hb 变化情况 患者 Hb 的 4 次检测值 CL、LAL、CT、LAH、CH、HA 组分别为 11、24、7、4、1、5 例。24 例患者(46.15%)围绕目标下限波动,1 例

(1.92%)持续高于目标范围。按 Hb 波动模式分组,波动组 33 例,无波动组 19 例;按与基线 Hb 比分组,波动组 29 例,无波动组 23 例;按 Hb 最高最低值分组,波动组 27 例,无波动组 25 例。

2.3 Hb 变异性与患者预后关系

2.3.1 Hb 变异性与发生不良事件关系 患者随访期发生不良事件共 10 例(19.23%),其中心血管事件 6 例、脑血管事件 2 例、死亡 2 例。两组患者在性别、年龄、透析龄和 Hb 平均值上比较差异均无统计学意义($P>0.05$),发生不良事件组平均 SD 和 CV 值均高于未发生不良事件组,差异有统计学意义($P<0.05$)。发生不良事件组中,CL、LAL、CT、LAH、HA 组分别为 2、3、1、1、3 例,与未发生不良事件组比较,仅 HA 组 Hb 值波动越大,不良事件发生率越高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

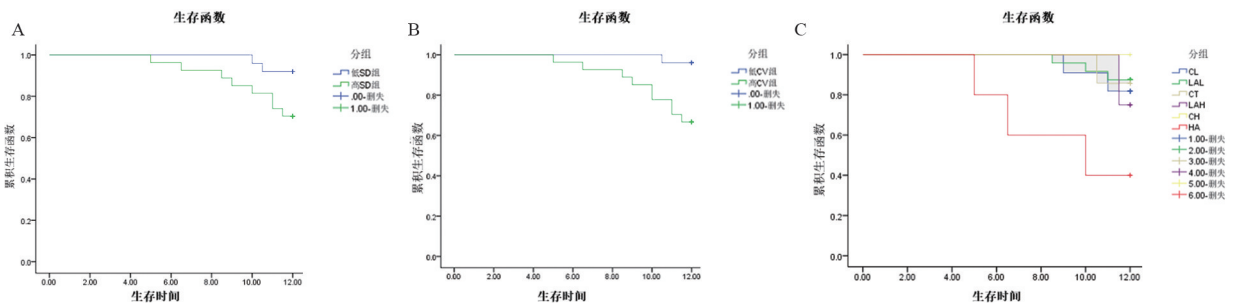
表 1 Hb 变异性与发生不良事件的关系

变化指标	发生不良事件组		未发生不良事件组		$\chi^2/t/Z$	P
性别(男/女)	25/27	3/7	22/20		0.848	0.357
年龄/年	54.72±16.12	56.32±15.92	53.89±17.23		0.406	0.686
透析龄/月	60(42,90)	84(51,129)	54(42,81)		-0.866	0.386
Hb/(g/L)	109.75±10.92	109.53±10.39	109.75±8.44		0.071	0.944
平均 SD	7.01±3.10	9.54±4.28	6.41±2.44		3.110	0.003
平均 CV	0.064±0.027	0.086±0.035	0.059±0.022		3.088	0.003
CL 组	11	2	9		0.000	1.000
LAL 组	24	3	21		0.620	0.431
CT 组	7	1	6		0.000	1.000
LAH 组	4	1	3			1.000*
CH 组	1	0	1			1.000*
HA 组	5	3	2			0.043*

注: * Fisher 确切概率法。

2.3.2 Hb 变异性与患者生存率 入选患者随访 12 个月,发生不良事件共 10 例。以 Hb 的平均 SD 和 CV 值(7.01±3.10、0.064±0.027)为界,分为高/低 SD 组、高/低 CV 组(图 1A、B),Kaplan-Meier 分

析显示,高 SD 组、高 CV 组患者生存率均低于低 SD 组、低 CV 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1C,比较 HA 组与其余 5 组患者生存率,提示 HA 组患者生存率较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。



A. SD 与生存率的关系;B. CV 与生存率的关系;C. HA 与生存率的关系(生存时间以月为单位)。

图 1 患者 Hb 变异性与生存率的关系

3 讨论

慢性肾病全球发病率逐渐升高,严重影响患者生活质量及预后,肾性贫血与血液透析患者的预后密切相关^[5]。研究显示我国血液透析患者贫血的达标率仅为18.6%,严重影响患者生存率。多数临床医师将110~120 g/L作为Hb目标范围,但只有10%的透析患者6个月内Hb维持在此范围内,剩下的90%经常于靶目标范围外波动^[6-7]。

3.1 Hb 变异性分布与变化情况 临床上MHD患者普遍存在Hb波动现象^[4]。林攀等分析复旦大学附属中山医院163例MHD患者,也得出上述结论^[8]。本研究对52例透析患者4次Hb值分析发现,大部分患者围绕目标下限波动(46.15%),仅13.46%持续位于目标范围内波动。但也有研究显示血液透析患者Hb主要围绕目标上限波动,这可能与各指南对Hb目标范围建议不一致、为追求Hb达标而大剂量使用促红细胞生成剂及频繁调整剂量有关。

3.2 Hb 变异性与患者预后的关系 Hb浓度过高或过低都会增加患者心血管疾病及死亡风险^[3,9]。而Hb变异性是否也与血液透析患者预后相关呢?对此,临床上已进行很多研究,结论却不尽一致。如Brunelli等发现MHD患者Hb变异性与全因死亡率无明显相关性^[10],但也有研究表明透析患者Hb变异性较大者生存率较低,Takahiro等分析1 086例MHD患者,发现Hb波动幅度越大,其心脑血管事件、住院率、感染显著增高^[11]。

本研究采用国际公认的Hb的SD和CV及Hb不同波动范围进行分组描述Hb变异性。根据发生心脑血管事件或死亡事件分为发生不良事件组和未发生不良事件组,结果表明血液透析患者SD和CV增大,不良事件发生率增加,HA组较其他几组发生不良事件风险增加。运用Kaplan-Meier生存曲线分析上述变量与患者生存率的关系,结果再次表明Hb变异影响患者预后,变异性较低生存率较高,与许多研究结果一致。Hb变异性影响患者预后的可能因为Hb波动引起输送至组织器官的氧供出现周期性波动,诱使组织细胞反复出现缺血缺氧,导致器官功能障碍和临床不良事件的发生。缺血缺氧伴随的自主神经系统损伤也是导致患者猝死的重要危险因素。此外,Hb波动可致铁平衡失调诱发不良反应。因此,MHD患者预后不仅与Hb水平有关,还与Hb波动有关。

慢性肾病患者Hb变异性原因众多,如患者自

身特征、各种合并症及住院因素、药物与非药物相关因素等。本文局限性在于没有统计慢性肾病患者ESAs用量、铁代谢指标及其他生化指标等,这些可能直接影响Hb变异及患者预后。此外,本研究样本量相对较小,对Hb变异性的评估方法有限,结论仍需随机大样本研究进一步支持。

(致谢:感谢唐红进老师对本文研究工作、论文撰写及修改提出的宝贵建议。)

【参考文献】

- [1] HAALEN HV, SLOAND J, MOON R, *et al.* Drug treatment patterns and work productivity in chronic kidney disease patients with anemia in China: cross sectional analysis of real-world data[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2020, 39(3): 318-333.
- [2] HOSHINO J, MUENZ D, ZEE J, *et al.* Associations of hemoglobin levels with health-related quality of life, physical activity, and clinical outcomes in persons with stage 3-5 nondialysis CKD[J]. *J Renal Nutr*, 2020, 30(4): 404-414.
- [3] WONG MMY, TU C, LI Y, *et al.* Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease stages 3-5 ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(4): 613-624.
- [4] FISHBANE S, BERNIS JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis Patients treated with recombinant human erythropoietin[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(3): 1337-1343.
- [5] ASTOR BC, PAUL M, ADEERA L, *et al.* Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(12): 1401-1408.
- [6] WAN L, ZHANG DL. Effect of frequency of intravenous iron administration on hemoglobin variability in maintenance hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(8): 1511-1518.
- [7] GANIDAGLI SE, ALTUNOREN O, ERKEN E, *et al.* The relation between hemoglobin variability and carotid intima-media thickness in chronic hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(10): 1859-1866.
- [8] 林攀, 马莹, 滕杰, 等. 维持性血液透析患者Hb波动的临床研究[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2015, 4(6): 37-41.
- [9] LIN FJ, ZHANG X, HUANG LS, *et al.* Impact of hemoglobin variability on cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(9): 1703-1712.
- [10] BRUNELLI SM, LYNCH KE, ANKERS ED, *et al.* Association of hemoglobin variability and mortality among contemporary Incident hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(6): 1733-1740.
- [11] KURAGANO T, MATSUMURA O, MATSUDA A, *et al.* Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4): 845-854.

不同性别患者晚发强直性脊柱炎临床特征比较

陈兰芳, 宣丹, 盛君

(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:比较不同性别患者晚发强直性脊柱炎的临床特征。**方法:**收集2010~2019年在弋矶山医院风湿科住院的晚发强直性脊柱炎患者资料,分成男性组和女性组,比较两组临床资料并做统计学分析。**结果:**男性组起病时炎性腰背痛更常见,差异有统计学意义($P < 0.05$);男性骶髂关节炎和骨桥虽然比女性严重,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组发病年龄,确诊时间,外周关节受累部位,关节外表现(葡萄膜炎、血尿),HLA-B27阳性率,炎症指标血沉及C反应蛋白差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**男性晚发强直性脊柱炎起病时腰背痛多于女性,但两组其他特征并无明显区别。

【关键词】强直性脊柱炎;晚发;男性;女性

【中图分类号】R 593.23 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.011

Comparison of the clinical pictures of late-onset ankylosing spondylitis between males and females

CHEN Lanfang, XUAN Dan, SHENG Jun

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

【Abstract】Objective:To compare the clinical features of patients with late-onset ankylosing spondylitis(LOAS)in different genders. **Methods:**Case data were collected from patients with LOAS treated in our department between 2010 and 2019, and divided into male group and female group. Then the clinical pictures were compared between groups and statistically analyzed. **Results:**Back pain at onset was more common in males. The difference was significant between the two groups. Males had more serious sacroiliitis and bone-bridge formation than females, yet the difference was insignificant. There was also no significant difference in onset age, the time of diagnosis, peripheral joint involvement, extra-articular manifestations (including uveitis, hematuria), HLA-B27 expression, and levels of erythrocyte sedimentation rate(ESR)and C-reactive protein(CRP) indicative of inflammation between groups. **Conclusion:** Back pain at onset of LOAS is more common in males than in females, yet there is no significant difference concerning other clinical pictures between genders.

【Key words】ankylosing spondylitis; late onset; male; female

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性免疫介导的炎症性关节炎,主要影响脊柱和骶髂关节^[1]。该病也可并发外周关节炎,肠炎和关节外表现如葡萄膜炎、肾炎。AS主要发生在年轻男性中,并且与HLA-B27有很强的遗传关联。发病年龄通常从十几岁到40岁,很少超过45岁^[2],超过45岁发病的患者往往被称作晚发强直性脊柱炎(late-onset ankylosing spondylitis, LOAS)。与早发AS相比,LOAS的特点是炎症指标明显升高,外周关节(主要是肩关节)和颈椎的受累频率更高^[3]。既往研究表明男性与女性强直性脊柱炎患者有明显

的区别,男性AS患者比女性患者放射学损害更严重,但女性患者由于容易误诊,疾病活动性更高,治疗效果更差^[4]。而LOAS男性女性均有发病,两者之间在临床特征方面有无区别尚不清楚,本研究主要是比较男性和女性LOAS患者在临床表现、实验室检查及影像学方面的差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象 目前LOAS无明确的定义,在2009年和2011年国际脊柱关节炎评价工作组关于中轴型脊柱关节病和外周型脊柱关节病的分类标准中均

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019F21)

收稿日期:2020-09-22

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

强调患者发病年龄小于 45 岁,因此本研究将 45 岁以上起病的强直性脊柱炎患者作为研究对象^[5-6]。

1.2 分组 收集弋矶山医院 2010 ~ 2019 年诊断的 LOAS 患者,并纳入符合 1984 年改良纽约标准^[7]的患者作为研究对象,分成男性组和女性组,通过回顾病历及影像学资料收集两组患者的各项临床特征(包括背痛、颈部疼痛、肩关节痛、肘关节痛、手关节痛、髋关节痛、膝关节痛、踝关节痛)、实验室检查[HLA-B27、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)]和影像学资料(骨桥形成,骶髂关节 X 线改变),并进行统计学分析。两组比较以下数据:①一般资料(发病年龄和确诊时间);②临床表现,包括病程中受累关节,跟腱炎,关节外表现(葡萄膜炎,排除其他明确病因的血尿);③与疾病活动相关的指标,包括 ESR,CRP;④HLA-B27;⑤影像学改变,骶髂关节炎程度和脊柱骨桥形成情况。

1.3 统计学方法 采用 Graphpad prism5 软件进行统计学分析,计量资料均为非正态分布,采用中位数表示,组间比较采用秩和检验;分类资料采用例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况、炎症指标及 HLA-B27 的比较 两组患者发病年龄及病程差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者中位 ESR、中位 CRP 及 HLA-B27 阳性表达情况差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般情况、炎症指标及 HLA-B27 的比较

临床特征	男性组 (n=20)	女性组 (n=24)	Z/ χ^2	P
发病年龄/岁	53.5	52.5	0.461	0.650
病程/月	12.0	12.0	0.546	0.590
ESR/(mm/h)	54.5	48.9	0.601	0.550
CRP/(mg/dL)	42.3	21.0	0.990	0.320
HLA-B27	18	23	0.027	0.870

2.2 两组患者受累部位比较 男性组腰背痛为首发表现者(65.0%)高于女性组(25.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在颈部及其他关节受累方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。男性组共有 12 人出现外周关节受累,女性组共有 17 人出现外周关节受累,两组外周关节受累比例都较高,但差异无统计学意义($P = 0.450$)。见表 2。

2.3 两组患者影像学及其他表现比较 两组患者影像学及其他表现指标(葡萄膜炎、血尿、跟腱炎)

差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者受累部位比较[n(%)]

受累部位	男性组 (n=20)	女性组 (n=24)	χ^2	P
腰背痛	13(65.0)	6(25.0)	7.114	0.008
颈部	3(15.0)	3(12.5)	0.000	1.000
肩关节	3(15.0)	3(12.5)	0.000	1.000
髋关节	3(15.0)	3(12.5)	0.000	1.000
肘关节	0(0.0)	3(12.5)	1.076	0.300
手关节	3(15.0)	2(8.3)	0.047	0.828
膝关节	1(5.0)	8(33.0)	3.782	0.052
踝关节	5(25.0)	5(20.8)	0.000	1.000
周围关节	12(60.0)	17(70.8)	0.570	0.450

表 3 两组患者影像学及其他表现比较[n(%)]

临床特征	男性组 (n=20)	女性组 (n=24)	χ^2	P
影像				
骶髂关节炎(双侧Ⅲ级)	10(50.0)	7(29.2)	1.997	0.158
骨桥形成	4(20.0)	1(4.2)	1.371	0.242
其他表现				
葡萄膜炎	1(5.0)	1(4.2)		1.000*
血尿	3(15.0)	3(12.5)	0.000	1.000
跟腱炎	3(15.0)	3(12.5)	0.000	1.000

注:*均为 Fisher 确切概率检验。

2.4 两组患者误诊比较 女性组有 2 名患者被误诊为风湿性多肌痛,5 名患者被误诊为腰椎间盘突出,1 例患者被误诊为痛风;男性组有 6 例患者被误诊为腰椎间盘突出,1 例被误诊为痛风。

3 讨论

男性与女性在很多风湿性疾病的发病率、临床表现、治疗效果、预后等方面区别很大,例如系统性红斑狼疮(SLE)主要发生在育龄妇女中,而男性 SLE 发病率低,女性与男性患者的比例为 9:1,但男性 SLE 患者往往更加严重,更容易出现肾脏和血液系统受累,且病死率更高^[8]。和 SLE 不同,既往认为强直性脊柱炎男性发病率显著高于女性,但现在越来越多的研究表明男女患病率的差距并没有那么大,男女比例大约为 2 ~ 3:1^[9],但两者之间还是存在很多区别,男性 AS 细胞因子 IL-17A、TNF α 、IL-18 水平高于女性,女性更常见炎性肠病和肌腱附着点炎,而男性更常见急性前葡萄膜炎,男性放射学进展快于女性,髋关节病变重于女性,但是女性对 TNF α 拮抗剂的治疗效果不如男性,且误诊时间更长,疾病负担更重^[4]。AS 不仅男性高发,而且好发于 20 ~ 30 岁左右的年轻男性,少数患者发病较晚,这类患者被称为晚发强直性脊柱炎,但是目前关于晚发强

直性脊柱炎并没有明确的定义,有些研究定义为大于45岁发病,也有些研究定义为超过50岁发病。晚发强直性脊柱炎的发病率目前尚不清楚,不同的研究其结果不一致,多在3%~8%^[10],且男女均可发病,与AS不同,LOAS男女发病率之比无明显差别^[11],但是在临床特征方面是否有区别尚不清楚。本研究回顾分析了该院近10年的LOAS患者资料,发现男性LOAS患者起病时背痛多于女性,差异有统计学意义,男性患者骶髂关节炎明显重于女性,骨桥形成也比女性更明显,虽然差异并无统计学意义,但是提示男性LOAS的放射学损害相对女性LOAS更重,这和男性AS的特点保持一致,而在关节外表现,炎症指标方面两者之间差异无统计学意义。因为女性LOAS患者背痛相对少,外周关节受累更常见,且人们普遍认为女性AS更少见,因此临床上女性LOAS容易漏诊误诊,有研究表明,LOAS常常误诊为RS3PE综合征、风湿性多肌痛、弥漫性骨肥厚等^[12]。本研究中2例女性患者在确诊前均被误诊为风湿性多肌痛,因此遇到中老年女性关节炎患者需要警惕LOAS可能。很多研究比较了不同年龄发病的强直性脊柱炎的临床特征,如有研究比较了成年发病和晚发的强直性脊柱炎,认为成年发病的强直性脊柱炎腰背痛常见,HLA-B27阳性率达90%,骨赘比较薄,炎症指标升高不明显;晚发强直性脊柱炎颈部疼痛更常见,HLA-B27阳性率只有70%左右,但会出现明显的骨桥,炎症指标升高明显,常常出现肢端水肿,而在肌腱附着点炎症、外周关节受累情况及关节外表现方面两者无明显区别^[10]。而本研究中男性组和女性组HLA-B27阳性率均在90%以上,两组均无明显肢端水肿。

还有研究将AS按照发病年龄分成青少年发病组(发病年龄≤16岁),成年发病组(16岁<发病年龄<40岁)和成人晚发组(发病年龄≥40岁),并比较三者之间的差别,发现青少年发病组男性所占比例显著高于成年发病组,成年发病组又明显高于成人晚发组。本研究中男性组病例数少于女性,这和以往的研究基本一致;青少年发病组背痛也明显高于成人发病组,成人发病组又高于成年晚发组;青少年发病组更常见外周关节,骶髂关节炎也是青少年组最严重,成年组高于成人晚发组,而炎症指标ESR和CRP在3组之间无显著统计学差异^[12]。以上研究表明,不同年龄发病的AS患者有着不同的临床特点和预后,不同性别的LOAS患者也有着很多差异,但是由于本研究病例数目有限,需要以后纳入更多的患者进行研究。

总之,LOAS男性女性均可发病,相比成年发病AS,LOAS患者症状更不典型,腰背痛相对较少出现,而外周关节受累更常见,而同样是LOAS,男性患者和女性患者临床特征也有一定的区别,女性LOAS患者临床特征更不典型,实际工作中尤其需要注意鉴别女性LOAS患者,避免误诊漏诊。

【参考文献】

- [1] GARCIA-MONTOYA L, GUL H, EMERY P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management [J]. *F1000Res*, 2018, 7(21): 1512-1522.
- [2] ARÉVALO M, GRATACÓS MASMITJÀ J, MORENO M, *et al*. Influence of HLA-B27 on the ankylosing spondylitis phenotype: results from the REGISPONER database [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 221-226.
- [3] MONTILLA C, DEL PINOMONTES J, COLLANTESESTEVEZ E, *et al*. Clinical features of late-onset ankylosing spondylitis: comparison with early-onset disease [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5): 1008-1012.
- [4] RUSMAN T, VAN VOLLENHOVEN RF, VAN DER HORSTBRUINSMA IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky [J]. *Current Rheumatology Reports*, 2018, 20(6): 35-46.
- [5] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, *et al*. The development of assessment of spondylo arthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 777-783.
- [6] RUDWALEIT M, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, *et al*. The assessment of spondylo arthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 25-31.
- [7] VAN DER LINDEN S, VALKENBURG HA, CATS A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(4): 361-368.
- [8] MUÑOZ-GRAJALES C, GONZÁLEZ LA, ALARCÓN GS, *et al*. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus*, 2016, 25(11): 1217-1223.
- [9] WILL R, EDMUNDS L, ELSWOOD J, CALIN A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? a study of 498 women and 1202 men [J]. *J Rheumatol*, 1990, 17(12): 1649-1652.
- [10] TOUSSIROU E. Late-Onset ankylosing spondylitis and spondylarthritis 2010 [J]. *Drugs Aging*, 2010, 27(7): 523-531.
- [11] TOUSSIROU E, WENDLING D. Late-onset ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies 2005 [J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(6): 451-469.
- [12] CHEN HA, CHEN CH, LIAO HT, *et al*. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5): 1013-1018.

阿托西班在预防性宫颈环扎术围手术期使用的临床效果分析

陶敏,马少平,陆欣怡,李苒苒,何莲芝

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:评价阿托西班在宫颈环扎术围手术期使用的临床效果。**方法:**回顾性分析 60 例宫颈机能不全单胎妊娠患者,根据宫颈环扎术围手术期使用抑制宫缩药物不同分为观察组及对照组,观察组为阿托西班联合经阴道宫颈环扎术治疗,对照组为硫酸镁联合经阴道宫颈环扎术治疗,两组各 30 例。比较两组患者临床资料及母婴结局。**结果:**观察组较对照组术后延长孕周时间长[(17.29±3.91)周 vs. (13.45±7.14)周]、足月产率高(86.67% vs. 63.33%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。而两组流产率、早产率、术后感染率、新生儿呼吸窘迫综合征发生率、新生儿死亡率、新生儿出生体质量、出生后 5 分钟新生儿 Apgar 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**阿托西班在宫颈环扎术围手术期使用的临床效果好,可提高足月产率。

【关键词】阿托西班;宫颈环扎;宫颈机能不全;妊娠结局

【中图分类号】R 713.4;R 714.25 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.012

Analysis on the clinical effect of atosiban used in the perioperative period of cervical cerclage

TAO Min, MA Shaoping, LU Xingyi, LI Ranran, HE Lianzhi

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

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical effect of atosiban in the perioperative period of cervical cerclage. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 60 cases of singleton pregnancy with cervical insufficiency. All cases were divided into observational group and control group according to the use of uterine contraction inhibitors during the perioperative period of cervical cerclage ($n=30$ for each group). Women in the observational group received atosiban combined with transvaginal cervical cerclage, and those in the control group were treated with magnesium sulfate plus transvaginal cervical cerclage. The two groups were then compared concerning the clinical data and maternal and child health outcomes. **Results:** Women in the observational group had longer gestational weeks and higher term-birth rate than those in the control group [(17.29±3.91) weeks vs. (13.45±7.14) weeks; 86.67% vs. 63.33%, respectively], with statistical difference ($P<0.05$). There was no statistical significance between the two groups pertinent to the incidences of miscarriage, preterm birth, postoperative infection, neonatal respiratory distress syndrome, neonatal mortality, birth weight and neonatal Apgar score at 5 minutes after birth ($P>0.05$). **Conclusion:** Atosiban has a good clinical effect in the perioperative period of cervical cerclage, and can significantly improve the full-term birth rate.

【Key words】 atosiban; cervical cerclage; cervical insufficiency; pregnancy outcome

宫颈机能不全是指中期妊娠无宫缩的情况下宫颈展平、宫颈管扩张甚至羊膜囊突出,可导致流产或早产^[1],发病机制不确定,尚无统一的诊断标准^[2]。目前认为宫颈环扎术治疗可延长妊娠时间、提高新生儿存活率^[3-5],最新指南认为有自发性早产或疑似宫颈机能不全病史、孕 24 周前检查宫颈长度 ≤ 25 mm 患者,可行预防性宫颈环扎术^[6]。但围手术期发生胎膜早破的风险达 4%~9%,这与术前患者子宫收缩、手术刺激宫缩以及感染等有关^[5,7],故围手

术期宫缩抑制剂的应用非常重要。相较其他宫缩抑制剂,阿托西班的化学结构和缩宫素相似且与受体亲和性高,可竞争性结合受体阻断缩宫素作用途径抑制宫缩,效果较好,且不良反应和禁忌证较少^[8],但阿托西班在宫颈环扎术围手术期的应用研究报道较少。本研究选择弋矶山医院 2018 年 9 月~2020 年 6 月 60 例宫颈机能不全患者进行回顾性分析,比较阿托西班及传统药物应用于中期单胎妊娠预防性宫颈环扎术围手术期的临床资料及母婴结局。

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2019F26)

收稿日期:2020-11-27

作者简介:陶敏(1995-),男,2018 级硕士研究生,(电话)15665537985,(电子信箱)1351864453@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。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2018年9月~2020年6月弋矶山医院术前与患者沟通、自行选择使用阿托西班药物的30例患者为观察组,同时选择围手术期使用硫酸镁药物的30例患者为对照组。纳入标准:①育龄期女性,孕周为14~24周,曾有不明原因晚期自然流产或早产史,此次为单胎妊娠。②无腹痛,无阴道流血、流液。③阴道超声检查显示宫颈长度<25 mm。排除标准:①以往及本次妊娠有因妊娠期高血压、前置胎盘、感染、生殖道畸形及胎儿发育异常等导致晚期流产或早产病史。②术前有保胎治疗史。③有宫颈手术史(如宫颈活检、LEEP手术等)。收集患者年龄、孕次、产次、收缩压、舒张压、发病孕周、剩余宫颈长度等资料。

1.2 方法 宫颈环扎手术:术前签署相关风险知情同意书。麻醉成功后,患者取膀胱截石位,常规消毒铺巾,导尿排空膀胱避免遮挡手术视野,使用Allis钳向下牵拉宫颈前、后唇充分暴露宫颈位置,电刀切开宫颈膀胱间隙及阴道直肠间隙,推开间隙暴露宫颈。使用2号肌腱缝合线在宫颈内口上方1点处进针,11点处出针,下方7点处进针,5点处出针,深度为2/3肌层,收紧缝合线于3点处打结,切开部位用2号可吸收线连续缝合。缝扎松紧程度以宫颈口直径<0.5 cm最佳,术后阴道内填塞2块碘伏纱条,24 h后取出。

观察组:将6.75 mg阿托西班注射液静脉推注

给药,持续1 min,继而将75 mg阿托西班注射液与90 mL 0.9%氯化钠溶液混合,静脉滴注给药,起始速度为300 μg/min,给药3 h后滴速改为100 μg/min。给药3 h后行宫颈环扎术,术后连续使用阿托西班45 h,滴速100 μg/min。

对照组:25%的硫酸镁16 mL加于100 mL 5%的葡萄糖液,30~60 min内静滴完,后将25%硫酸镁注射液60 mL加于500 mL 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,速度为1~2 g/h,共给药3 h后行宫颈环扎术,术后连续使用硫酸镁45 h,滴速1~2 g/h(1天不超过25 g)。

1.3 评价标准 观察两组患者的延长孕周时间、分娩孕周(<28周、28~37周、>37周)、术后感染率、新生儿存活率、新生儿出生体质量、新生儿出生后5分钟Apgar评分及术后经阴道超声测量宫颈长度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行统计分析。分类变量资料用频数和百分数表示,组间比较采用χ²检验或Fisher确切概率法;连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者年龄、孕次及产次等临床资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。见表1。

表1 临床资料比较

组别	n	年龄/岁	孕次/次	产次/次	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	孕周/周	剩余宫颈长度/mm
观察组	30	29.17±3.60	3.13±0.86	0.53±0.50	113.33±10.85	69.21±4.96	20.42±1.67	15.50±4.35
对照组	30	28.07±3.53	3.17±0.75	0.60±0.50	111.90±10.98	70.52±4.45	20.80±1.41	17.03±4.18
t		1.195	0.192	0.542	0.507	1.077	0.952	1.389
P		0.237	0.848	0.590	0.614	0.286	0.345	0.170

2.2 两组患者延长孕周时间及分娩孕周比较 观察组平均延长孕周时间[(17.29±3.91)周]长于对照组[(13.45±7.14)周],差异有统计学意义(P<0.05)。

观察组足月产率(86.67%)高于对照组(63.33%),差异有统计学意义(P<0.05);而两组流产率和早产率差异均无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 观察组与对照组妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	延长孕周/周	流产(<28周)	早产(28~34周)	足月产(>37周)	术后感染	新生儿死亡	新生儿呼吸窘迫综合征	新生儿出生体质量/g	新生儿出生后5分钟Apgar评分	术后3天宫颈长度/mm
观察组	30	17.29±3.91	1(3.33)	3(10.00)	26(86.67)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	3 167.79±493.31	8.34±0.86	30.17±2.52
对照组	30	13.45±7.14	6(20.00)	5(16.67)	19(63.33)	4(13.33)	6(20.00)	0(0.00)	3 078.33±495.21	8.50±0.78	30.46±2.19
χ ² /t		2.584	2.588	0.144	4.356	2.411	2.588		0.656	0.703	0.442
P		0.012	0.108	0.704	0.037	0.121	0.108	1.000*	0.515	0.485	0.660

注:新生儿出生体质量、新生儿出生后5分钟Apgar评分、术后3天宫颈长度指标:观察组29例,对照组24例。*为Fisher确切概率法。

2.3 两组患者术后感染、宫颈长度及新生儿情况比较

两组患者术后感染率、术后3天宫颈长度比较,差

异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在新生儿病死率、新生儿呼吸窘迫综合征发生率、新生儿出生体质量、新生儿出生后5分钟Apgar评分上,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

3 讨论

临床中一些患者在孕中期超声检查时发现宫颈缩短及内口扩张诊断宫颈机能不全。宫颈环扎术联合宫缩抑制剂可改善母婴结局,但一些患者使用宫缩抑制剂后宫缩仍无法抑制导致流产^[9],故宫缩抑制剂的选择十分重要。一些患者使用硫酸镁后不能有效抑制宫缩^[10],利托君会对糖代谢产生影响,并会加快患者的心率出现心悸等症状^[11],硝苯地平对血压要求较高,吲哚美辛对胎儿动脉导管及肾血流量会产生影响^[12]。阿托西班可竞争性抑制缩宫素的作用从而抑制子宫收缩,不良反应轻。

本研究选择硫酸镁作为对照组围手术期用药,硫酸镁可抑制子宫平滑肌收缩,但使用时间超过5~7天,胎儿有可能出现低血钙、骨质疏松和骨折,美国妇产科医师学会2016年将其从A类药物降为D类药物,认为其在预防早产应用中的安全性和有效性未知^[13],临床使用逐步减少。利托君等药物禁忌证及副作用较多。阿托西班半衰期短,不良反应少,近期一些研究^[14-16]得出宫颈环扎术联合阿托西班可有效抑制宫缩、延长妊娠时间,但未严格区分紧急与预防性宫颈环扎术,未将阿托西班与其他药物进行对比说明其优势所在。

本研究结果显示,阿托西班组延长孕周时间更长、足月产率更高,两组数据差异均有统计学意义,新生儿方面两组各指标差异无统计学意义。值得注意的是,虽然术后感染率差异无统计学意义,硫酸镁组有4例出现术后感染,阿托西班组并未出现,但查阅相关资料,有发现阿托西班可抑制前列腺素F_{2α}诱导的子宫收缩和炎症^[17],故阿托西班可能减少宫颈环扎术后感染风险,本研究例数较少,后期可扩大研究。综上所述,中期单胎妊娠宫颈机能不全患者行预防性宫颈环扎术围手术期应用阿托西班的治疗效果优于硫酸镁,是一种更加可靠的治疗方案。

本研究纳入对象均为单胎,双胎妊娠宫颈环扎的效果目前存在争议,可能会诱发早产^[6],但近期有研究认为双胎妊娠行宫颈环扎术可作为挽救性措施延长妊娠并改善胎儿结局^[18-20]。另外,本研究未探讨阿托西班在紧急宫颈环扎术中的应用疗效,今后可扩大样本量进一步探讨阿托西班的疗程、多胎妊娠患者围手术期应用情况,明确其临床应用价值。

【参考文献】

- [1] ACO Obstetriciansgynecologists. ACOG practice bulletin No. 142: cerclage for the management of cervical insufficiency [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2014, 123(9): 372-379.
- [2] HAN Y, LI M, MA H, *et al.* Cervical insufficiency: a noteworthy disease with controversies [J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2020, 48(7): 648-655.
- [3] CIAVATTINI A, DELLI CARPINI G, BOSCARATO V, *et al.* Effectiveness of emergency cerclage in cervical insufficiency [J]. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 29(13): 2088-2092.
- [4] 郑秀琼, 谢熙, 刘超斌, 等. 宫颈环扎术治疗妊娠期宫颈机能不全的临床价值 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(2): 170-172.
- [5] MÖNCKEBERG M, VALDÉS R, KUSANOVIC J, *et al.* Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis [J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2019, 47(5): 500-509.
- [6] 王祎祎, 段华, 汪沙, 等. 2019年SOGC《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(8): 880-884.
- [7] EHSANIPOOR R, SELIGMAN N, SACCONI G, *et al.* Physical examination-indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2015, 126(1): 125-135.
- [8] 郑博. 醋酸阿托西班治疗先兆早产的临床疗效观察 [J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(12): 1272-1274.
- [9] 沈庆君, 王慧蕴, 刘颖琳, 等. 67例紧急宫颈环扎术疗效及影响因素分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(4): 270-273.
- [10] SHAHBAZIAN N, SAADATI N, MAHDAVI M. Comparison of magnesium sulfate and nifedipine in prevention of preterm labor [J]. *Journal of Molecular Biology Research*, 2020, 10(1): 12-17.
- [11] 秦峰. 比较盐酸利托君和阿托西班对35岁以上先兆早产妇女保胎效果、围生儿结局及不良反应发生率的影响 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(4): 68-71.
- [12] 申南, 陈奕. 《2016年昆士兰临床指南: 早产临产与分娩》解读 [J]. *中国医刊*, 2019, 54(3): 245-250.
- [13] 李奎, 李晔. 硫酸镁在产科应用的共识更新 [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(1): 55.
- [14] 周鹏. 宫颈环扎联合醋酸阿托西班治疗妊娠合并宫颈机能不全的疗效分析 [J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(20): 2955-2956.
- [15] 郝尚辉, 张彦, 华彩红. 紧急宫颈环扎术联合阿托西班治疗宫颈机能不全的临床效果 [J]. *临床医学*, 2019, 39(11): 21-23.
- [16] 余晖, 刘国成. 紧急宫颈环扎术联合阿托西班用于宫颈功能不全的研究 [J]. *现代医院*, 2019, 19(10): 1499-1502.
- [17] KIM S, RIAPOSOVA L, AHMED H, *et al.* Oxytocin receptor antagonists, atosiban and nolasiban, inhibit prostaglandin f-induced contractions and inflammatory responses in human myometrium [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 5792.
- [18] ABBASI N, BARRETT J, MELAMED N. Outcomes following rescue cerclage in twin pregnancies [J]. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 31(16): 2195-2201.
- [19] WU F, CHEN Y, CHEN C, *et al.* Outcomes of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies with a short cervical length [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2020, 59(4): 508-513.
- [20] 娄娟, 冯敏, 顾成敏, 等. 双胎妊娠宫颈机能不全行阴道宫颈环扎对妊娠结局的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(17): 1879-1882.

初产妇自由体位联合导乐陪伴分娩的观察

曹文霞¹, 李书勤²

(皖南医学院第二附属医院 妇产科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨初产妇分娩中应用自由体位联合导乐陪伴的临床效果。**方法:**选择皖南医学院第二附属医院产科2019年8月~2020年5月收治的足月待产初产妇120例作为研究对象,采用随机数字表法分为常规组(常规助产方式)和联合组(自由体位联合导乐陪伴助产方式)各60例。对比两组自然分娩率、宫缩时宫腔压力、产程时间、产后出血率、新生儿窒息和分娩满意度等指标。**结果:**①联合组自然分娩率(96.7%)高于常规组(80.0%), $P<0.05$;联合组产后出血发生率(1.6%)低于常规组(13.3%), $P<0.05$ 。②联合组新生儿窒息(0例)低于常规组(7例), $P<0.05$ 。③联合组产妇产口开3cm后宫缩时宫腔压力高于常规组;联合组第一产程和第二产程时间均低于常规组($P<0.05$)。④联合组分娩满意度(98.3%)高于常规组(83.3%), $P<0.05$ 。**结论:**自由体位联合导乐陪伴分娩不仅能增加自然分娩率、宫缩时宫腔压力,缩短产程,而且能降低产后出血和新生儿窒息率,提高初产妇的分娩满意度。

【关键词】自由体位分娩;导乐式分娩;宫腔压力;新生儿窒息;产后出血

【中图分类号】R 714.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.013

Clinical observation on the outcomes of free position delivery with labor doula in primiparae

CAO Wenxia, LI Shuqin

Department of Obstetrics & Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of free position delivery with doula service in primiparae. **Methods:** One hundred and twenty full-term primiparae admitted to the second affiliated hospital of Wannan Medical College between August 2019 and May 2020 were included, and allocated to conventional delivery group (midwifed by conventional delivery, $n=60$) and combined delivery group (free position labor with doula service, $n=60$) by random digital table. The two groups were compared regarding natural delivery rate, uterine pressure during contraction, length of labor process, incidence of postpartum hemorrhage rate and neonatal asphyxia as well as patient's satisfaction with the delivery. **Results:** ① Natural delivery rate was higher, yet incidence of neonatal asphyxia was lower in combined delivery group than in conventional delivery group (96.7% and 80.0% vs. 1.6% and 13.3%, respectively) (both $P<0.05$). ② Neonatal asphyxia was zero in the combined delivery group, and occurred in 7 cases (11.6%) in the conventional delivery group. The difference was significant ($P<0.05$). ③ Patients in combined delivery group had higher uterine pressure at contraction by cervix dilating to 3 cm, and shorter labor process at stage 1 and 2 than those of the conventional delivery group (both $P<0.05$). ④ The satisfaction with delivery was higher in mothers in combined delivery group than in conventional delivery group (98.3% vs. 83.3%) ($P<0.05$). **Conclusion:** Free position delivery with doula service can not only increase natural delivery rate, uterine pressure at contraction, shorten labor process, but also significantly reduce incidence of postpartum hemorrhage and neonatal asphyxia as well as improve primipara's satisfaction with childbirth.

【Key words】 free position delivery; doula delivery; intrauterine pressure; neonatal asphyxia; postpartum hemorrhage

传统的膀胱截石位分娩比较机械、古板、不舒适,加上分娩时剧烈的阵痛常让产妇难以忍受,尤其是初产妇缺乏对分娩的正确理解,当出现疼痛,极易滋生恐慌、焦虑等负面心理^[1],导致在非医学指征条件下,选择剖宫产来结束分娩^[2-3]。随着我国二

孩政策的出台,剖宫产术后再次妊娠分娩时风险加大,同时母婴术后近、远期并发症的发生率也会增加,对于母婴的健康十分不利。为了促进母婴健康,促进回归自然分娩,本研究采用自由体位联合导乐陪伴分娩,观察其对初产妇分娩结局、宫缩时宫腔压

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2015A142);皖南医学院第二附属医院三新项目(Y19052)

收稿日期:2020-10-26

作者简介:曹文霞,女,主管护师,(电话)18955310533,(电子信箱)2636541514@qq.com;

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

力、产程时间、产后出血和新生儿窒息的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择皖南医学院第二附属医院产科2019年8月~2020年5月120例住院足月待产初产妇,随机数字表法将初产妇中入院顺序排号的奇数者归入常规组($n=60$),偶数者归入联合组($n=60$)。联合组年龄23~36(27.5 ± 2.6)岁;孕周 $37^{+5}\sim 41^{+5}$ (39.1 ± 2.1)周。常规组年龄23~34(27.6 ± 4.0)岁;孕周 $37^{+3}\sim 41^{+1}$ (39.4 ± 0.9)周。经医院伦理委员会批准,纳入联合组的标准:①初产妇单胎、头位;②产妇骨盆测量值正常,无分娩禁忌证;③每名产妇均签署《分娩知情同意书》并同意参与。排除标准:①产妇患精神疾病或有意识障碍;②产妇合并血液系统疾病;③产妇合并严重脏器功能障碍。两组一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 常规组行常规助产,监测胎心,观察宫缩情况,指导产妇进食,补充热量,及时排空膀胱,待产妇进入第一产程(宫口开3 cm)时送入待产室,采取平卧位等传统体位观察产程进展,给予适当的心理疏导。到第二产程时送入产房,指导正确用力屏气,调整半卧位、膀胱截石位等传统体位分娩,同时做好分娩中观察、处理及产后观察等各项工作^[4]。

联合组行自由体位联合导乐陪伴分娩助产,从临产开始就引导产妇采用自由体位,具体如下:①产妇出现规律宫缩时,导乐助产人员一对一陪伴,个性化指导借助软枕或导乐助行车的帮助选取坐、蹲、前倾、站、摇摆等各种舒适体位,并监测胎心、观察宫缩及产程进展。②与产妇进行实时沟通,解答其疑问、告知产程进展,树立分娩信心;同时产妇通过观看娱乐节目可实现注意力转移目的,努力消除对环境的陌生感^[5-6]。③待产妇进入第一产程(宫口开3 cm)送入待产室监测胎心,观察记录宫缩时宫腔压力同时借助导乐球的帮助及支持,采取各种自由舒适的体位:取坐姿时,于此球上左右摇晃、上下弹动^[7];跪姿时双手抱此球,两膝跪于毯上,头与球紧贴,整个机体倾向前方;直立状态时,将球放到床上,产妇立于床旁,两手抱球,头贴在导乐球上,身体前倾^[8-9]。④当产妇调整体位时,导乐人员应通过合适的力度不断对其腰背部予以按摩,使全身放松,加快宫口扩张。⑤宫口完全扩张后,送产妇入产房并助其调整适宜体位,如坐位、蹲式、侧卧位、站立姿势等,在胎头着冠时上产床。胎儿娩出后,让产妇充分接触新生儿,使其尽快转变为母亲的角色^[10]。

1.3 观察指标 ①两组产妇宫口开3 cm后宫缩时宫腔内压力;②两组产妇第一、二产程的时间;③两组的自然分娩率与产后出血率;④两组新生儿的窒息率;⑤两组产妇的分娩满意度,采用自行设计的《分娩满意度调查表》,非常满意:95~100分;一般满意:90~95分;不满意:分值在90分以下。为方便统计,将“非常满意”和“一般满意”均记为“满意”。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 18.0统计软件完成。计数资料采用例数或百分数表示,组间比较行 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自然分娩率和产后出血率 联合组自然分娩率(96.7%,58/60)高于常规组(80.0%,48/60),差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组产后出血发生率(1.7%,1/60)低于常规组(13.3%,8/60),差异有统计学意义($\chi^2=4.324, P<0.05$)。

2.2 新生儿窒息率 联合组60例新生儿出生时Apgar评分均在8分及以上,新生儿窒息0例;常规组新生儿出生时Apgar评分3分1例,6分2例,7分4例,8分及以上53例,新生儿窒息7例(11.7%)。联合组新生儿窒息率低于常规组,差异有统计学意义($\chi^2=5.461, P<0.05$)。

2.3 宫缩时宫腔压力和产程时间 联合组产妇宫口开3 cm后宫缩时宫腔压力高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组第一、二产程时间均短于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组宫腔压力和产程时间

组别	n	宫腔压力 /mmHg	第一产程 时间/min	第二产程 时间/min
常规组	60	77.9±14.1	663.1±264.1	76.9±53.6
联合组	60	85.6±16.9	472.9±254.9	53.5±34.7
t		2.710	4.014	2.839
P		0.008	0.000	0.005

2.4 分娩满意度 联合组分娩满意度高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组分娩满意度

组别	n	非常满意	一般满意	不满意	分娩满意度/%
常规组	60	23	27	10	83.3
联合组	60	35	24	1	98.3
χ^2					8.107
P					0.004

3 讨论

分娩属于自然生理行为,与其显著相关的因素包括产妇产道、产力、胎儿及社会心理因素等。如果存在不良因素,就会增加产妇分娩时的风险,导致母婴不良结局^[9-10]。在以上诸因素中,不可控性的因素为产道与胎儿因素,故在分娩过程中,采取有效措施改善产妇的精神状态和产力等可控因素,可降低中转剖宫产率,保证自然分娩过程的顺利进行。

传统的自然分娩体位大多为卧位,产妇平卧位时腹主动脉受到妊娠子宫的压迫,影响了子宫正常的血液供应,导致子宫-胎盘-胎儿灌注量减少^[3],引起产妇各种不适症状,如头晕、恶心等,加大了其腰椎曲度,导致其骨盆的可塑性也受到了影响,引起难产等不良结局。

自由体位分娩是指在产程中产妇以自身的需要为依据采取卧、走、坐、立、跪、趴、蹲等舒适姿势,并进行相应的活动^[2]。可以轻度地调整其骨盆形状,有利于临产后胎先露衔接入盆,加上胎儿自身的重力作用,加快胎儿娩出,缩短产程^[11],同时还能更好地放松产妇的身体和精神,减少其生理应激水平,有利于中骨盆胎头的旋转,防止出现胎位不正,可促进顺产,改善妊娠结局^[12-13]。导乐陪伴分娩是对产妇个性化陪伴指导将自然分娩的健康指导提供给产妇,通过各种措施,确保产妇在身心最佳的情况下进行分娩;导乐陪伴还可以使产妇充分知晓分娩知识,对其身心状态进行有效调节,以减少应激反应,加强产妇自身的自控感,保证顺利分娩^[14]。

本研究显示,联合组自然分娩率、宫缩时宫腔压力(宫口开3 cm后)高于常规组,第一、二产程时间均短于常规组($P < 0.05$),说明自由体位联合导乐陪伴分娩能使产妇在产程中采取自己舒适的体位,放松身体,利于胎先露衔接入盆和中骨盆的胎头旋转,胎儿自身的重力作用促使胎头下降压迫宫颈,反射性刺激宫缩,增高宫腔压力,加大宫缩强度,促进宫口扩张,加快产程进展,提高自然分娩率。而在产后出血率、新生儿窒息率方面联合组均低于常规组($P < 0.05$),说明自由体位能够减少妊娠子宫压迫腹主动脉,不影响子宫正常的血液供应,减少胎盘、胎儿的灌注量造成的胎儿宫内缺氧,降低新生儿窒息率,同时能防止产程过长消耗过多体力造成子宫收缩乏力,降低产后出血率^[2]。

联合组的分娩满意度高于常规组($P < 0.05$),在自由体位联合导乐陪伴分娩中由导乐人员一对一负责,让产妇实时调整舒适的体位,全程的陪伴让产妇

感到关爱、人文,及时告知产程进展,坚定了自然分娩的信心,缩短产程,减轻产妇疼痛的时间,取得较好的分娩结局,获得了产妇及家属的信任和依赖,提高了分娩满意度,取得良好的社会效应。

综上所述,分娩过程中使用自由体位联合导乐陪伴分娩不仅能增加自然分娩率和宫缩时宫腔压力,缩短产程,而且能减少产后出血和新生儿窒息率,体现分娩中的人文精神,提高初产妇的分娩满意度,提升和谐就医环境,具备较高的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] DUAN G, WU Z, ZHAO P, *et al.* Protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial to explore the effect of tramadol in the prevention of postpartum depression (ETPPD) [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10): e022538.
- [2] 陶洁静, 朱秀梅, 邵亦琦. 自由体位联合分娩镇痛法在自然分娩初产妇中的临床应用[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(5): 116-119.
- [3] 吴立明, 范广梅, 孙莲莲, 等. 无痛分娩联合自由体位对初产妇分娩的影响[J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(6): 12-13.
- [4] 樊雪梅, 周春秀, 刘婧岩, 等. 分娩镇痛联合自由体位分娩对初产妇分娩结局的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2016, 22(6): 12-14.
- [5] 纪建英, 郑聪霞, 葛爱萍, 等. 自由体位联合分娩镇痛法在初产妇自然分娩中的应用研究[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(1): 48-50, 54.
- [6] 厉跃红, 吴娜, 庄薇, 等. 分娩球配合自由体位助产对初产妇产痛、分娩控制感及妊娠结局的影响[J]. *中华护理杂志*, 2017, 48(9): 793-796.
- [7] NABONI E, MALCANGI A, ZHANG Y, *et al.* Defining the energy saving potential of architectural design [J]. *Energy Procedia*, 2015, (83): 140-146.
- [8] 杨越. 全程陪伴结合自由体位管理在初产妇自然分娩中的应用[J]. *社区医学杂志*, 2016, 14(12): 77-79.
- [9] 彭焕荣. 自由体位在无痛分娩中的应用[J]. *中国保健营养*, 2017, 27(34): 59-60.
- [10] 王天舒. 无痛分娩联合自由体位产程分娩的镇痛效果分析和母婴结局观察[J]. *健康大视野*, 2018, 15(20): 68.
- [11] 吴菊. 导乐陪伴式分娩模式对初产妇产程时间及母婴结局的影响[J]. *承德医学院学报*, 2018, 35(6): 504-505.
- [12] 黄卓华, 卢荔婕, 胡顺平, 等. 自由体位在产程中的实施及分娩效果[J]. *广东医学*, 2016, 37(15): 2313-2314.
- [13] SPIROIU MA. Reliability analysis of railway freight wag on wheelset [J]. *Applied Mechanics & Materials*, 2015, 809-810: 1097-1102.
- [14] WANG HJ, DING JF, YU YL, *et al.* Effects of oxycodone hydrochloride on immune function and biochemical indexes in puerperas undergoing cesarean section [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(1): 33-37.

亚低温治疗对急性缺血性脑卒中后感染及预后的影响

伍德生, 郭 晋, 齐本权, 肖 恒

(蚌埠医学院第一附属医院 急诊内科, 安徽 蚌埠 233004)

【摘要】目的:探讨亚低温治疗对急性缺血性脑卒中(AIS)后感染及预后的影响。**方法:**将60例急性脑卒中患者根据是否进行亚低温治疗分为常规治疗组(NT组)和亚低温治疗组(MHT组)。分析两组患者亚低温治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷(GCS)评分、Bathel指数的变化。同时测定血清白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原、肝素结合蛋白等感染指标的变化,根据NIHSS评分判定患者的临床疗效。**结果:**两组治疗前NIHSS评分、GCS评分、Bathel指数以及血清白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原、肝素结合蛋白等感染指标差异均无统计学意义。与治疗前比较,两组治疗后NIHSS评分降低($P<0.01$),GCS评分、Bathel指数及血清白细胞计数、降钙素原、C反应蛋白、肝素结合蛋白等感染指标升高($P<0.01$)。临床总有效率MHT组86.7%(26/30),较NT组76.7%(23/30)提高($P<0.05$)。**结论:**亚低温治疗可以改善AIS患者的神经功能,但增加了AIS后感染的发生率,以呼吸道和泌尿道感染最为常见。

【关键词】亚低温治疗;急性缺血性脑卒中;卒中后感染;预后

【中图分类号】R 743.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.014

Effects of mild hypothermia treatment on the infection and prognosis in patients following acute ischemic stroke

WU Desheng, GUO Jin, QI Benquan, XIAO Heng

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

【Abstract】Objective: To observe the effect of mild hypothermia therapy on the infection and prognosis in patients following acute ischemic stroke.

Methods: Sixty patients with acute stroke were divided into conventional treatment group (NT group) and mild hypothermia treatment group (MHT group) according to the actual therapy profile. The changes of NIHSS score, Glasgow coma (GCS) score and Bathel index were analyzed before and after mild hypothermia treatment in the two groups. In addition, the changes of infection indexes, including serum white blood cell count, C-reactive protein, procalcitonin, and heparin binding protein were measured as well. Finally, the clinical efficacy for patients was evaluated according to NIHSS scoring.

Results: There was no significant difference in the two groups regarding the NIHSS score, GCS score, Bathel index and levels of serum white blood cell count, C-reactive protein, procalcitonin, heparin-binding protein and other infection indexes before treatment, yet the NIHSS scores were significantly reduced in the two groups compared to the scores before treatments ($P<0.01$), and the GCS score, Bathel index and serum white blood cell count, procalcitonin, C-reactive protein, heparin binding protein and other infection indicators were markedly increased. The total clinical effective rate was higher in MHT group than in NT group (86.7%; 26/30, vs. 76.7%; 23/30) ($P<0.05$). **Conclusion:** Mild hypothermia treatment can improve the nerve function of patients with acute ischemic stroke, yet increase the incidence of infection after acute ischemic stroke, with respiratory and urinary tract infections being the most.

【Key words】 mild hypothermia treatment; acute ischemic stroke; infection after stroke; prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是导致人类死亡和致残的主要疾病^[1],给医疗保健系统和社会经济发展带来沉重负担。但用于AIS的治疗方法相对有限,且大多数无法改善神经系统预后或降低病死率^[2]。目前,AIS最有效的治疗方法

是在时间窗内给予血管再通治疗,包括静脉溶栓和机械取栓,但是由于其狭窄的治疗时间窗和严格的治疗标准,很少有患者可以在临床上接受静脉溶栓治疗。因此,迫切需要寻找其他新的治疗方法,以真正实现改善AIS患者预后的目标。有文献报道^[3],

基金项目:安徽省高校优秀拔尖人才培养资助项目(gxgwfx2019030);蚌埠医学院转化医学重点专项项目(BYTM2019015)

收稿日期:2020-07-02

作者简介:伍德生(1967-),男,主任医师,(电话)13955256378,(电子信箱)wds671115@163.com。

轻度低温治疗急性脑梗死具有明确的意义,有利于急性脑梗死患者神经功能的恢复和改善。本研究旨在探讨亚低温治疗对 AIS 后感染及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年12月~2019年12月蚌埠医学院第一附属医院急诊内科收治的60例AIS患者作为研究对象。随机数字表达法将患者分为亚低温治疗组(MHT组)和常规治疗组(NT组),每组30例。MHT组男13例,女17例,年龄37~70(66.70±1.42)岁,发病时间11.18~34.60(18.70±1.60)h;NT组男15例,女15例,年龄39~70(66.90±1.14)岁,发病时间11.47~35.22(18.44±1.50)h。两组性别、年龄、发病时间差异均无统计学意义($\chi^2_{\text{性别}}=0.268, P_{\text{性别}}=0.605; t_{\text{年龄}}=0.602, P_{\text{年龄}}=0.550; t_{\text{发病时间}}=0.649, P_{\text{发病时间}}=0.519$)。

1.1.1 纳入标准 ①符合AIS的诊断标准,依据神经系统症状联合头颅CT或磁共振成像(MRI)等影像学检查异常;②年龄18~70岁;③脑卒中患者在发病24h内入院治疗。

1.1.2 排除标准 ①入院时存在免疫缺陷或免疫抑制者;②存在其他可能影响感染发生率的干扰因素(如长期服用激素、抗排斥类药物或免疫抑制剂等)。

1.2 方法 NT组给予脱水降颅内压、抗血小板聚集、抗凝、改善微循环、控制血压、血糖稳定,维持电解质平衡等治疗。MHT组在NT组治疗基础上联合使用医用控温仪,将温度设定为32~35℃,治疗时间为72h。辅以药物(异丙嗪、氯丙嗪),亚低温治疗结束后,缓慢升高体温,直至恢复正常。

1.3 观察指标 神经功能及昏迷程度测定:治疗前及治疗72h采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定患者神经功能,格拉斯哥昏迷评分(GCS)评定患者昏迷情况,Bathel指数评估患者日常生活活动能力。治疗72h后,根据第四届全国脑血管病诊断学术会议批准的脑卒中NIHSS评分标准^[4]进行疗效评估。基本治愈:NIHSS评分降低91%~100%;显著改善:降低46%~90%;有效:降低18%~45%;无效:降低低于17%。总有效率=(基本治愈病例数+明显进步病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.4 感染的定义 ①影像学检查如胸部X线或CT等呈阳性结果;②实验室检查:白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肝素结合蛋白(HBP)等炎症标志物升高;③治疗反应性,

即去除可疑的侵入性操作或感染源及抗感染治疗后感染症状减轻。

1.5 统计学方法 使用SPSS 26.0软件完成数据统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后NHSS评分、GCS评分、Bathel指数及临床疗效比较 两组治疗后NHSS评分均较治疗前降低($P<0.01$),GCS评分、Bathel指数均较治疗前升高($P<0.01$);且MHT组GCS评分、Bathel指数升高差值高于NT组($P<0.01$);MHT组临床总有效率较NT组升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1、2。

表1 两组患者治疗前后NHSS、GCS评分、Bathel指数比较

分组	n	NHSS评分	GCS评分	Bathel指数
MHT组 治疗前	30	15.67±6.12	8.53±1.28	23.70±6.54
治疗后	30	8.835±5.0	13.63±1.19	71.03±12.87
$\bar{d}\pm s_d$		6.81±6.80	-5.12±1.77	-47.28±14.30
t		5.506	15.795	18.135
P		0.000	0.000	0.000
NT组 治疗前	30	15.87±7.12	8.13±1.22	24.17±4.32
治疗后	30	9.43±6.38	10.43±1.04	60.47±11.31
$\bar{d}\pm s_d$		6.51±4.06	-2.38±1.34	-36.09±10.27
t		8.685	9.381	19.367
P		0.000	0.000	0.000
t*		0.208	6.760	3.481
P		0.836	0.000	0.000

注:*表示两组差值t检验结果。

表2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	基本治愈	显著改善	有效	无效	总有效率
MHT组	30	11(36.7)	9(30.0)	6(20.0)	4(13.3)	26(86.7)
NT组	30	7(23.3)	6(20.0)	6(20.0)	11(36.7)	19(63.3)
χ^2				4.356		
P				0.037		

2.2 两组患者治疗前后血清感染指标变化 MHT组治疗后WBC、CRP、PCT、HBP评分均较治疗前升高($P<0.01$),而NT组治疗前后各指标评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);且MHT组各指标升高差值均高于NT组($P<0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后血清感染指标变化

分组		<i>n</i>	WBC/($\times 10^9$ /L)	CRP/(mg/L)	PCT/(μ g/L)	HBP/(ng/mL)
MHT组	治疗前	30	10.32 \pm 2.62	30.04 \pm 11.04	1.58 \pm 0.98	10.33 \pm 5.04
	治疗后	30	16.27 \pm 2.81	60.21 \pm 16.84	11.37 \pm 2.41	40.31 \pm 12.08
	$\bar{d}\pm s_d$		-6.15 \pm 4.10	-30.11 \pm 16.99	-9.73 \pm 2.75	-30.17 \pm 11.48
	<i>t</i>		7.949	9.725	19.469	14.297
<i>P</i>			0.000	0.000	0.000	0.000
NT组	治疗前	30	10.09 \pm 2.38	28.86 \pm 13.17	1.07 \pm 0.75	11.05 \pm 5.14
	治疗后	30	10.25 \pm 2.19	32.12 \pm 12.01	1.14 \pm 0.87	12.21 \pm 4.93
	$\bar{d}\pm s_d$		-0.16 \pm 1.62	-3.76 \pm 13.95	-0.09 \pm 1.26	-1.04 \pm 5.86
	<i>t</i>		0.528	1.278	0.301	1.088
<i>P</i>			0.601	0.211	0.766	0.285
<i>t*</i>			7.442	6.565	17.455	12.379
<i>P</i>			0.000	0.000	0.000	0.000

注: *表示两组差值 *t* 检验结果。

3 讨论

AIS 是常见的脑血管疾病^[5],其临床症状与病变部位、脑缺血血管的大小和缺血程度以及是否伴有重要的器官疾病密切相关。在轻度的情况下,患者可以没有症状,但可能会反复出现头晕及四肢麻木等症状。在严重的情况下,可能会出现昏迷甚至死亡,严重威胁患者的生命安全。目前,急性脑梗死的治疗一直是临床研究的重点、热点和难点。近年来的研究表明^[6],亚低温治疗是神经保护的一种重要方法。轻度的体温降低可以改善大脑皮层的功能,抑制脑氧代谢,保护血脑屏障,抑制神经递质的过度释放,减轻炎症反应和钙超载,加速神经干的生长以及抑制神经元凋亡,从而缓解并改善神经系统损伤。亚低温对急性卒中具有神经保护作用,体温过低会在不同的阶段影响脑卒中生理的多个方面。体温过低对脑卒中的神经保护机制包括脑代谢下降,抑制细胞凋亡,抗炎作用,维持血脑屏障和白质的完整性等。有研究发现^[7],静脉溶栓与亚低温治疗相结合可以通过减轻氧化应激反应,改善神经功能,对急性脑梗死具有显著的疗效。新近研究发现^[8-9]快速的治疗,温和的治疗温度,持续时间短将提供长期的神经保护作用。NIHSS 评分、GCS 评分及 Bathel 指数是评价治疗效果的重要指标,本研究结果显示,AIS 患者在入院后 24 h 内经亚低温(32~35℃)治疗 72 h 后,患者的 NIHSS 评分较治疗前明显降低,而 GCS 评分、Bathel 指数较亚低温治疗前明显提高,提示亚低温治疗改善了急性卒中患者的神经功能。

然而,当亚低温治疗在相关的研究中显示出强

大的神经保护作用并改善患者的神经功能时,临床研究中也出现了许多副作用,可能直接决定 AIS 患者是否最终可以从亚低温治疗中获益。随着科技的进展与临床应用的不断发展,广谱、高效的抗菌药物层出不穷并且广泛应用于临床,导致了细菌耐药率的不断增加,耐药菌株的感染使得 AIS 患者的感染更加难以控制。而感染是急性脑卒中后最主要的并发症^[10],急性脑卒中患者因气道反射受损,咽肌松弛和卒中后吞咽困难、留置导尿管等,导致机体的保护屏障被破坏,使得肺部感染及泌尿道感染成为急性脑卒中患者最常见的感染并发症。亚低温治疗保护中枢神经系统的同时,也会进一步增加感染的风险,可能是由于免疫抑制所致。此外,体温过低引起的胰岛素抵抗和之后出现的高糖血症也可能使感染的风险升高^[11]。一些临床研究还证实^[12],体温过低的患者感染率更高。WBC、CRP、PCT 及 HBP 均是临床工作中较常见的反映机体感染后的指标。本研究结果显示,经亚低温治疗后相关感染指标较治疗前明显升高,这可能与急性脑卒中患者的年龄、侵入性操作(气管插管、留置导尿管)、亚低温治疗后的免疫抑制相关,最常见的为肺部感染及泌尿系统感染。

本研究也存在着不足之处,样本数量较少且来源较单一,可能对最后的研究结果产生影响;另外,亚低温治疗的开始时间(入院 24 h 内)、亚低温的治疗温度(32~35℃)及治疗时间(72 h)是否需要进一步优化也是我们后续研究的方向。安全、有效地使患者最大程度获益的亚低温治疗方案仍然需要不断地研究。

1 470 nm 激光前列腺剜切术治疗不同体积前列腺增生对出血量的影响

郑久德,周发友,张书贤,王允武,彭伟,章小毅,徐炜,沈亚军,吴宜龙,胡宏业

(皖南医学院第二附属医院 泌尿外科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨1 470 nm 半导体激光前列腺剜切术治疗不同体积前列腺增生对出血量的影响。**方法:**选择符合手术指征的40例前列腺增生患者,根据前列腺体积大小分为观察组与对照组,比较术后血红蛋白丢失量及手术前后排尿情况、并发症等指标。**结果:**观察组与对照组术后血红蛋白下降值分别为(10.0±6.2)g/L、(12.1±7.8)g/L($P=0.363$),两组排尿情况均较术前改善($P<0.05$),无严重并发症发生。**结论:**1 470 nm 半导体激光剜切术治疗前列腺增生疗效确切,安全性高,腺体大小对手术出血量无显著影响。

【关键词】半导体激光;前列腺增生;剜切;疗效

【中图分类号】R 699.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.015

Effect of 1 470 nm laser transurethral enucleation of prostate on bleeding volume in patients with different size of prostate hyperplasia

ZHENG Jiude, ZHOU Fayou, ZHANG Shuxian, WANG Yunwu, PENG Wei, ZHANG Xiaoyi, XU Wei, SHEN Yajun, WU Yilong, HU Hongye

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

【Abstract】Objective: To observe the effect of prostatic enucleation using 1 470 nm semiconductor laser on the amount of bleeding in patients with different sizes of prostate hyperplasia. **Methods:** Forty eligible patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) were enrolled and divided into observational group and control group according to the size of the prostate. Hemoglobin decline, urinating condition, complications and other indicators were collected and compared before and after surgery. **Results:** Hemoglobin decline was (10.0±6.2)g/L and (12.1±7.8)g/L, respectively for observational group and control group after surgery ($P=0.363$). Urination was significantly improved following surgery in both groups of patients($P<0.05$), and no serious complications occurred. **Conclusion:** Prostatic enucleation using 1 470 nm semiconductor laser can be safe and effective for prostatic hyperplasia, and this surgery produces no significant effect on the amount of bleeding in whatever size of the prostate.

【Key words】 semiconductor laser; benign prostatic hyperplasia; enucleation; therapeutic effect

手术解除梗阻是治疗老年良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, BPH)最有效的治疗方法^[1]。随着激光技术在医疗领域的应用,其在前列腺增生手术中的使用已逐渐成为主流^[2],临床实践证明^[3],激光技术的应用有效地提高了手术疗效和安全性,其中1 470 nm 半导体激光具有汽化效率高、止血性能好等物理性能^[4],目前已在前列腺增生手术中得到广泛应用。2019年7~12月,本研究使用1 470 nm 半导体激光剜切术完成前列腺增生手术40例,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取皖南医学院第二附属医院2019年7~12月收治的前列腺增生患者40例,年龄52~87岁,前列腺体积32~142 mL,病程2~10年,均有进行性排尿困难或尿潴留症状,符合手术指征。根据前列腺体积将前列腺增生患者分为两组,体积<60 mL的中小前列腺增生患者20例患者作为观察组,体积≥60 mL的前列腺增生患者20例患者作为对照组。术前排除神经源性膀胱、前列腺癌等疾病;口服阿司匹林等抗凝药物者,需停药1周以

基金项目:芜湖市科技局科技成果转化项目(2019cg04)

收稿日期:2020-09-03

作者简介:郑久德(1983-),男,主治医师,(电话)15055774115,(电子信箱)308278980@qq.com;

周发友,男,主任医师,(电子信箱)zhou_fayou@163.com,通信作者。

上,凝血功能正常后安排手术;合并心肺等慢性疾病患者,术前积极治疗,以达到手术标准。两组患者术

前基线指标比较见表1。

表1 两组患者术前凝血功能指标比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	PV/mL	PT/s	PTR	PT-INR	FBG/(g/L)	APTT/s	TT/s
观察组	72.0±6.0	45.5±9.3	10.6±0.7	0.9±0.1	0.9±0.1	2.9±1.0	27.0±3.1	18.0±1.3
对照组	71.5±8.7	87.3±19.9	10.6±1.2	0.9±0.1	0.9±0.1	2.7±1.1	27.6±6.8	17.7±1.4
<i>t</i>	0.238	8.510	0.113	0.039	0.248	0.566	0.342	0.606
<i>P</i>	0.815	0.000	0.910	0.969	0.805	0.575	0.734	0.548

注:PV,前列腺体积;PT,凝血酶原时间;PTR,凝血酶原时间比值;PT-INR,国际标准化比率;FBG,血糖;APTT,部分凝血活酶时间;TT,凝血酶时间。

1.2 仪器与设备 手术治疗系统采用国产1470 nm 半导体激光,汽化功率为30~150 W,电凝功率为20~50 W,配套使用德国Storz公司生产的26F回流式膀胱镜,杭州Hawk公司生产的YSB-III型医用手术粉碎器。

1.3 手术方法 两组患者手术方式相同,均为1470 nm 激光前列腺剝切术。全麻或腰麻,摆截石位,采用直输光纤,直径600 μm,灌注液为生理盐水,术中明确精阜位置为解剖标记,设定汽化功率140 W,电凝功率40 W,首先分别沿膀胱颈口5点、7点处纵向汽化前列腺组织至精阜前缘成沟状,深度接近外科包膜,然后在精阜前缘0.5 cm处横向汽化前列腺黏膜,用镜体从精阜前缘汽化沟横行摆动,显露外科包膜,逆行钝性推剥中叶腺体,剝除中叶,于膀胱颈口顶部1点到11点之间汽化前列腺组织达外科包膜,止于尿道外扩约肌前方约1 cm处,从膀胱颈口1点处与11点处接近包膜层面由上向下汽化切割两侧叶腺体,左侧至接近3点处,右侧至接近10点处,顶叶及左右侧叶上半部分腺体汽化切割后,分别剝除左右侧叶残余腺体,汽化修整包膜创面及精阜前缘,彻底止血,灌注液充盈膀胱,组织粉碎后吸出体外,检查膀胱内无残余腺体及损伤后,留置F20三腔气囊尿管接生理盐水持续冲洗。

1.3 观察指标 记录手术时间、切除前列腺质量、术后膀胱冲洗时间、留置尿管时间、住院时间、排尿情况及并发症等指标。

1.4 统计学分析 应用SPSS 18.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本*t*检验和配对*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术情况比较 观察组患者手术时间短

于对照组($P < 0.05$),前列腺切除质量少于对照组($P < 0.05$);但两组患者膀胱冲洗时间、留置尿管时间及术后住院时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者手术情况比较($n=20, \bar{x} \pm s$)

	手术时间/min	切除质量/g	膀胱冲洗时间/h	留置尿管时间/d	术后住院时间/d
观察组	52.9±10.8	24.8±6.0	15.4±2.8	4.5±0.5	5.7±1.0
对照组	74.0±13.7	52.7±16.7	16.3±2.5	4.6±0.5	5.9±1.0
<i>t</i>	5.393	7.021	1.059	0.620	0.650
<i>P</i>	0.000	0.000	0.296	0.539	0.520

2.2 两组手术前后RBC、HGB、HCT等指标比较 两组患者治疗前RBC、HGB、HCT等指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后HCT、RBC及HGB均较治疗前下降($P < 0.05$),而治疗前后MCV、MCH及MCHC差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者治疗后RBC及HGB均较治疗前下降($P < 0.05$),而治疗前后HCT、MCV、MCH及MCHC差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但两组患者治疗前后各指标变化幅度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后排尿情况比较 结果显示,两组患者治疗前残余尿量(RUV)、IPSS、Qmax及QOL差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后RUV、IPSS及QOL均低于治疗前($P < 0.05$),而Qmax高于治疗前($P < 0.05$);但两组患者治疗前后各指标变化幅度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.4 两组治疗后并发症发生情况 观察组暂时性尿失禁2例,对照组暂时性尿失禁3例,经肛提肌训练,1周内均痊愈,两组均无大出血及永久性尿失禁等发生。

表3 两组手术前后 RBC、HGB、HCT 等指标比较(n=20, $\bar{x}\pm s$)

		HCT/%	MCV/fL	MCH/pg	MCHC/(g/L)	RBC/($\times 10^{12}$ /L)	HGB/(g/L)
观察组	治疗前	39.8 \pm 4.5	91.3 \pm 4.1	30.3 \pm 1.4	331.4 \pm 10.3	4.3 \pm 0.5	132.5 \pm 17.4
	治疗后	35.4 \pm 4.4	91.5 \pm 3.7	30.2 \pm 1.2	330.6 \pm 7.7	3.9 \pm 0.5	122.5 \pm 14.0
	$\bar{d}\pm s_d$	4.4 \pm 3.6	-0.2 \pm 1.4	0.1 \pm 0.8	0.9 \pm 9.8	0.5 \pm 0.4	10.0 \pm 6.2
<i>t</i>		5.492	0.633	0.323	0.389	5.783	7.265
<i>P</i>		0.000	0.534	0.751	0.701	0.000	0.000
对照组	治疗前	38.9 \pm 7.0	93.8 \pm 4.5	30.9 \pm 1.7	329.1 \pm 11.2	4.4 \pm 0.5	132.7 \pm 17.3
	治疗后	36.6 \pm 4.8	93.4 \pm 4.3	30.9 \pm 1.9	331.0 \pm 10.7	3.7 \pm 0.7	120.7 \pm 16.7
	$\bar{d}\pm s_d$	2.3 \pm 7.3	0.4 \pm 1.3	-0.1 \pm 0.8	-1.9 \pm 9.9	0.7 \pm 0.4	12.1 \pm 7.8
<i>t</i>		1.400	1.258	0.411	0.859	7.618	6.882
<i>P</i>		0.178	0.224	0.686	0.401	0.000	0.000
<i>t*</i>		1.153	1.308	0.515	0.885	1.883	0.920
<i>P</i>		0.256	0.199	0.609	0.382	0.067	0.363

注: * 表示两组差值 *t* 检验结果。

表4 两组治疗前后排尿情况比较(n=20, $\bar{x}\pm s$)

		RUV	IPSS	Qmax	QOL
观察组	治疗前	33.0 \pm 36.3	20.6 \pm 2.3	8.5 \pm 1.3	4.5 \pm 0.6
	治疗后	6.6 \pm 7.8	9.5 \pm 2.5	19.8 \pm 2.4	1.9 \pm 0.7
	$\bar{d}\pm s_d$	26.4 \pm 30.3	11.1 \pm 2.4	-11.3 \pm 2.8	2.7 \pm 1.2
<i>t</i>		3.885	20.829	18.822	10.025
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	84.2 \pm 118.0	21.4 \pm 1.9	7.9 \pm 1.7	4.8 \pm 0.7
	治疗后	13.8 \pm 15.0	11.3 \pm 2.6	18.8 \pm 2.4	1.7 \pm 0.6
	$\bar{d}\pm s_d$	70.4 \pm 105.2	10.1 \pm 2.8	-10.9 \pm 3.0	3.2 \pm 0.2
<i>t</i>		2.993	16.419	16.403	11.917
<i>P</i>		0.007	0.000	0.000	0.000
<i>t*</i>		1.799	1.169	0.392	1.338
<i>P</i>		0.080	0.249	0.698	0.189

注: RUV, 残余尿量; IPSS, 国际前列腺症状评分; QOL, 生活质量评分; Qmax, 最大尿流率。* 表示两组差值 *t* 检验结果。

3 讨论

目前, 激光技术已在前列腺增生手术中得到广泛应用, 其中 1 470 nm 半导体激光波长 1 470 nm, 可被水与血红蛋白双重吸收, 术中产生的凝固层厚度约为 0.4 ~ 0.6 mm, 具有良好的组织消融和止血效果^[5], 且手术不受腺体大小限制, 应用前景广泛。

出血和尿失禁是前列腺剜除术常见的并发症^[6]。经尿道等离子前列腺剜除术具有手术时间短、残留腺体少的优点, 但与 1 470 nm 激光相比, 术中出血相对较多是其不足, 而且术后暂时性尿失禁发生率高达 22.4% ~ 43.1%^[7]。钬激光以良好的组织微爆破功能在包膜与腺体之间完整剜除腺体, 疗效确切, 但术后暂时性尿失禁发生率高, 王旭刚等^[8]报道 69 例前列腺剜除术后尿管拔管后 36 例 (52.2%) 患者出现急迫性和 (或) 压力性尿失禁,

1 个月后压力性尿失禁 22 例 (31.9%), 3 个月后压力性尿失禁 6 例 (8.6%)。绿激光仅被血红蛋白吸收, 术中前列腺创面产生的凝固层厚达 1.5mm, 术后焦痂脱落可引起迟发性出血, 且尿路刺激症状较重^[9]。由于 1 470 nm 半导体激光具有在水和血红蛋白中双重吸收的优点, 在组织汽化切割过程中对于大部分小血管具有快速的凝固封闭作用, 止血效果要优于类似波长的激光。本研究在 1 470 nm 激光前列腺剜除术后第 2 天检测血常规, 与术前血常规比较, 计算手术血红蛋白丢失量, 结果显示, 观察组血红蛋白平均丢失量为 (10.0 \pm 6.2) g/L, 对照组血红蛋白平均丢失量为 (12.1 \pm 7.8) g/L, 两组比较差异无统计学意义 (*P*=0.363), 提示 1 470nm 激光前列腺剜除术对不同体积前列腺术中出血量无显著影响。暂时性尿失禁常见原因有前列腺剜除过程中镜鞘对尿道括约肌的牵拉压迫造成尿道括约肌的疲劳性损伤或断裂; 腺体剜除后前列腺窝空腔较大, 短时间内后尿道阻力明显减小; 剥离腺体时尿道前壁 10 点到 2 点处尿道外括约肌易造成撕裂性损伤; 术后前列腺窝感染等, 虽然术后经提肛肌运动等措施可以恢复正常尿控, 但依然给患者带来困扰与焦虑。为了降低术后暂时性尿失禁的发生, 减少剜除过程中的撬剥动作是重要的因素。

在手术过程中, 本研究采取剜除与汽化相结合方法, 尽量减少撬剥力量, 合理利用汽化功能, 有效降低了括约肌损伤的风险, 同时达到快速止血的目的。根据力学特点^[10], 在剜除 2 点、10 点处腺体时, 镜鞘对外括约肌作为支点的压迫力量最大, 此时易造成外括约肌的损伤, 对这一区域的腺体我们采取汽化切割的方法, 即 1 点到 11 点之间顶叶组织汽化后, 分别从膀胱颈口 1 点、11 点处接近包膜层面

由上向下汽化切割两侧叶腺体,左侧至接近3点处,右侧至接近9点处,其余腺体剝除相对较容易,如遇结节或粘连予以快速汽化切割,避免强行撬剥。

综上所述,由于1470 nm 半导体激光在水和血红蛋白中双重吸收的物理特性,使其具备了高效的组织消融作用和确切的止血功能,利用术中剝除和汽化切割相结合的方法,有效降低了出血和尿失禁风险,在提高手术安全性方面有着显著优势。

【参考文献】

- [1] 于明杰,田振涛. 1470 nm 激光汽化术与经尿道前列腺电切术治疗中重度良性前列腺增生的效果比较[J]. 广东医学,2019,40(6):849-852.
- [2] 莫卒,冯建华,万磊. 经尿道前列腺电切术与经尿道前列腺激光剝除术治疗良性前列腺增生效果比较[J]. 临床外科杂志,2019,27(7):569-570.
- [3] 王伟,潘铁军,高磊,等. 1470 nm 半导体激光前列腺剝除术与电切术治疗大体积前列腺增生疗效比较[J]. 现代泌尿外科杂志,2020,9(2):130-134.
- [4] 周发友,张书贤,沈亚军,等. 1470 nm 激光前列腺汽化与剝除

术中灌注液吸收对内环境的影响[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2018,12(4):274-277.

- [5] 徐炜,张书贤,周发友,等. 1470 nm 半导体激光汽化切割术在高危前列腺增生症治疗中的应用[J]. 皖南医学院学报,2017,36(3):228-231.
- [6] 王曦龙,章俊,史朝亮,等. 1470 nm 半导体激光对74例大体积前列腺增生(>80mL)患者的疗效分析[J]. 现代泌尿外科杂志,2019,24(5):356-360.
- [7] 刘俊峰,刘春晓,谭朝晖,等. 经尿道双极等离子前列腺剝除术与电切术后尿失禁发生率的随机对照研究[J]. 中华男科学杂志,2014,20(2):165-168.
- [8] 王旭刚,莫乃新,袁晓亮,等. 保留部分尿道粘膜钬激光前列腺剝除术的临床观察和手术技巧探讨[J]. 中华男科学杂志,2017,23(10):954-956.
- [9] HUEBER PA, BIENZ MN, VALDIVIESO R, *et al.* Photoselective vaporization of the prostate for benign prostatic hyperplasia using the 180 watt system; multicenter study of the impact of prostate size on safety and outcomes[J]. J Urol, 2015, 194(2):462-469.
- [10] 余闫宏,姜安超,齐书武,等. 前列腺剝除术导致尿失禁的力学因素浅析(附2270例报道)[J]. 中国男科学杂志,2016,30(1):34-37.

(上接第255页)

综上所述,亚低温治疗AIS目前存在着两面性,一方面,尽管其中大多数的副作用可能实际上并未影响AIS患者的总体预后,但仍然不能掉以轻心。接受低温治疗的患者最好在重症监护病房,以便密切监视病情变化并根据病情及时采取补救措施。另一方面,应尽量避免亚低温治疗可能出现的副作用,并在副作用发生时将其威胁降到最低。本研究结果表明亚低温治疗可以改善AIS神经功能,但也增加了AIS后感染的发生率,以呼吸道和泌尿道感染最为常见。

【参考文献】

- [1] GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J]. N Engl J Med, 2018, 379(25):2429-2437.
- [2] POWERS WJ, RABINSTEIN AA, ACKERSON T, *et al.* 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3):e46-e110.
- [3] MOON Y, LEE JH, CHO HJ, *et al.* Intravenous thrombolysis in a patient with acute ischemic stroke attributable to intracranial dissection[J]. Neurologist, 2012, 18(3):136-138.
- [4] The Neurological Society of Chinese Medical Association, Group of Cerebrovascular Disease of the Neurological Society of Chinese Medical Association. The guidelines for the diagnosis and treatment

of acute ischemic stroke in China (2014) [J]. Chin J Neurol, 2015, 48(4):246-257.

- [5] PIIRONEN K, TIAINEN M, MUSTANOJA S, *et al.* Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial[J]. Stroke, 2014, 45(2):486-491.
- [6] GAO XY, ZHU SZ, XIANG W, *et al.* Prolonged hypothermia exposure diminishes neuroprotection for severe ischemichypoxic primary neurons[J]. Cryobiology, 2016, 72(2):141-147.
- [7] LIU X, RAO S, WANG J. Intravenous thrombolysis in combination with mild hypothermia therapy in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(4):1161-1166.
- [8] ZHAO J, MU H, LIU L, *et al.* Transient selective brain cooling confers neurovascular and functional protection from acute to chronic stages of ischemia/reperfusion brain injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(7):1215-1231.
- [9] LIU LQ, LIU XR, ZHAO JY, *et al.* Brain-selective mild hypothermia promotes long-term white matter integrity after ischemic stroke in mice[J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(12):1275-1285.
- [10] WU L, ZHAO W, RAJAH GB, *et al.* Postinterventional sedation worsens functional outcomes in patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy [J]. World Neurosurg, 2019, 130:e794-e803.
- [11] POLDERMAN KH, HEROLD I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods[J]. Crit Care Med, 2009, 37(3):1101-1120.
- [12] BASTO FM, LYDEN P. Hypothermia in acute ischemic stroke therapy[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 157:823-837.

二维斑点追踪技术评价单纯超重和肥胖成人左心房功能

范莉芳¹,洪云^{2a},张霞^{2a},朱向明^{2a},吴树剑^{2b},黄磊¹,徐晓燕¹

(1. 皖南医学院 医学影像学院,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a. 超声医学科,b. 影像中心,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:研究二维斑点追踪技术(2D-STE)评估单纯超重和肥胖成人左心房局部功能变化的价值。**方法:**选取2017年1月~2019年1月弋矶山医院体检者单纯超重40例、肥胖30例、正常体重40例为研究对象。常规测量左心房最小容积(LAVmin)、左心房最大容积(LAVmax)、左心房P容积(LAVp)、二尖瓣口血流舒张早期、晚期峰值流速(V_E 、 V_A)、心室等容收缩时间(IVCT)、心室等容舒张时间(IVRT)、心室射血时间(VET)、二尖瓣环间隔点、侧壁点舒张早期最大流速(Sep. e'、Lat. e')、并计算 V_E/V_A 、Tei指数、 $V_E/Sep. e'$ 和 $V_E/Lat. e'$ 。应用2D-STE依次测出左心房各个壁在左心室舒张晚期、收缩期和舒张早期其基底段、中段和房顶段的平均应变率(mSRa、mSRs、mSRe)。**结果:**常规测量左心房整体功能所有参数中仅LAPEF 3组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。2D-STE测量左心房局部功能所有参数3组间比较仅房间隔及侧壁的基底段和房顶段mSRe差异有统计学意义($P<0.05$)。两组之间比较显示对照组和超重组房间隔、侧壁其房顶段mSRe差异有统计学意义($P<0.05$);对照组和肥胖组房间隔、侧壁基底段和房顶段mSRe差异有统计学意义($P<0.05$);而超重组和肥胖组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**2D-STE可评估单纯超重和肥胖成人早期左心房局部功能受损。

【关键词】二维斑点追踪技术;单纯超重;肥胖;成人;左心房功能

【中图分类号】R 589.2;R 445.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.016

Evaluation of the left atrial function in simple overweight and obese adults by two-dimensional speckle tracking imaging

FAN Lifang, HONG Yun, ZHANG Xia, ZHU Xiangming, WU Shujian, HUANG Lei, XU Xiaoyan

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

【Abstract】Objective: To assess the value of two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI) in evaluating the changes of the left atrial segment function in adults with simple overweight and obesity. **Methods:** Forty patients of simple overweight, 30 of obesity and 40 of normal weight undergone physical examination in our hospital between January of 2017 and 2019 were included. All subjects underwent conventional measurement of the left atrial minimum volume (LAVmin), left atrial maximum volume (LAVmax), left atrial p volume (LAVp), early diastolic peak velocity (V_E) at the mitral orifice and late diastolic peak velocity (V_A), isovolumic contraction time (IVCT), isovolumic diastolic time (IVRT), ventricular ejection time (VET), point diastolic peak velocity at the lateral wall (Lat. e') and the early diastolic peak velocity (Sep. e') of mitral annular septum by tissue Doppler. Then V_E/V_A , Tei index, $V_E/Sep. e'$ and $V_E/Lat. e'$ were calculated. The mean strain rates (mSRs, mSRe, mSRa) of the left atrial walls in the basal, middle and tip segments of late ventricular diastolic, systolic and early diastolic phases were measured by 2D-STI. **Results:** Only LAPEF had significant difference among the three groups ($P<0.05$). All parameters of local function measured by 2D-STI were merely significantly different in atrial septum and lateral mSRe among the three groups ($P<0.05$). There was significant difference between normal weight group and overweight group regarding the atrial septum, lateral mSRe at the basal and tip segment ($P<0.05$), yet there was no difference between overweight group and obesity group in other parameters ($P>0.05$). **Conclusion:** 2D-STI can be used to effectively evaluate the change of left atrial function in adults with simple overweight and obesity.

【Key words】 speckle tracking; overweight; obesity; left atrial function

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK202003);皖南医学院教学质量与教学改革工程(2020jyxm43);安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2017A259)

收稿日期:2020-07-08

作者简介:范莉芳(1988-),女,助教,(电话)18895348832,(电子信箱)292211200@qq.com;

洪云,女,副主任医师,(电子信箱)yxx2003@126.com,通信作者。

超重或肥胖均会使心脏的构型及功能发生改变,早期功能改变往往先于构型改变,随着时间的推移,心脏的舒缩功能均会发生不同程度的损伤^[1]。左心房功能最早发生改变。若心脏长时间存在超负荷状态且未及时解决,则最后可能会出现心衰而危及生命^[2]。本研究旨在利用二维斑点追踪技术(2D-STE)准确客观地定量检测、评价单纯性超重、肥胖成人左心房节段性功能,进而为临床健康评估提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取弋矶山医院 2017 年 1 月 ~ 2019 年 1 月超声科成人体检单纯超重者 40 例、肥胖者 30 例,严格筛选受检者(无心血管相关疾病),并随机选取 40 名非超重肥胖的健康成年人组成对照组。所有对象年龄 21 ~ 59(33.6±9.7)岁,男性 52 例,女性 58 例。

本研究参照国际生命科学学会中国办事处组织内“中国肥胖问题工作组”建议对超重及肥胖进行分度标准:18.5 ≤ BMI < 24.0 为正常体质量、24.0 ≤ BMI < 28.0 为超重、BMI ≥ 28.0 为肥胖。

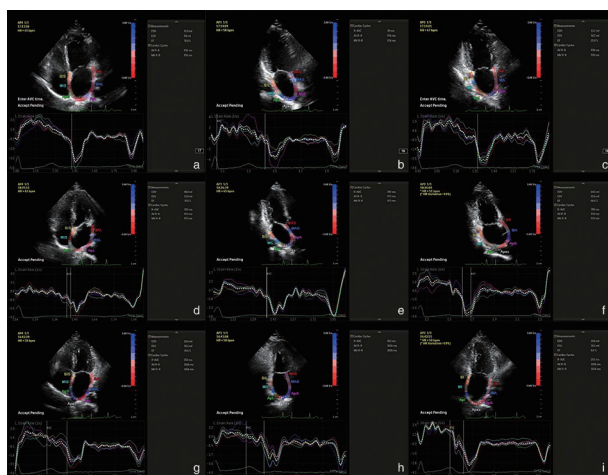
1.2 仪器及方法

1.2.1 超声仪器 飞利浦 EPIQ 7C 心血管超声机(选 S5-1 成年人心脏探头,频率:1.0 ~ 5.0MHz)、斑点跟踪分析软件包、身高体质量秤。

1.2.2 方法 受检者左侧卧位,嘱其尽量平静呼吸,连接 ECG 肢体导线。将采集动态图的心动周期设为 4 个,实时心电图为窦性心律时采动态图,所采动态图像应尽可能将心内膜及外膜边界显示清楚。分别用心电图的 R 波顶点及 T 波终点来判断心室舒张期末及心室收缩期末。用面积长度法计算左心房不同时期容积:左心房最小容积(LAV_{min})、左心房最大容积(LAV_{max})、左心房 P 容积(LAV_p),并计算左心房总射血分数(LATEF) = (LAV_{max} - LAV_{min})/LAV_{max}、左心房被动射血分数(LAPEF) = (LAV_{max} - LAV_p)/LAV_{max}、左心房主动射血分数(LAAEF) = (LAV_p - LAV_{min})/LAV_p;左心室射血分数(LVEF)使用 M 超和 Simpson 方法分别测得;二尖瓣口前向血流舒张早期峰值流速(V_E)和舒张晚期峰值流速(V_A)、等容收缩时间(IVCT)、等容舒张时间(IVRT)、心室射血时间(VET)用频谱多普勒分别进行测量,并计算 V_E/V_A,心肌综合指数(MPI) = (IVCT+IVRT)/VET;二尖瓣环房间隔侧舒张早期峰值流速(Sep. e')和侧壁点舒张早期峰值流速(Lat. e')采取组织多普勒(DTI)频谱分别测出,并算

出 V_E/Sep. e'及 V_E/Lat. e'数值。所有指标均测量 3 次,取平均值。

1.3 图像分析 采用飞利浦 EPIQ 7C 心血管超声机内置应变分析软件对采集的动态图像中心尖四腔、三腔和二腔观的图像进行测量和分析。将斑点追踪软件点开,手动描绘和调整左心房心内膜下心肌的“倒马蹄形”图像。用以上方法分别从心尖四腔(左心房间隔和前壁)、三腔(左心房下壁)及二腔(左心房后壁和侧壁)获得左心房基底段、中段及房顶段(靠近二尖瓣环为基底段,靠近肺静脉为房顶段,两者之间为中段^[3])心肌不同时相的应变率曲线,测出舒张晚期、收缩期和舒张早期左心房各壁的峰值应变率(SRa、SRs、SRe),计算平均值(mSRa、mSRs、mSRe),并将绝对值进行比较(见图 1)。



a ~ c. 对照组; d ~ f. 超重组; g ~ i. 肥胖组。竖线与曲线的交点代表局部应变率。

图 1 心尖四腔、三腔及二腔左心房应变曲线

1.4 统计学分析 使用 SPSS 18.0 进行统计学分析。数值变量资料用均数±标准差表示,单因素方差分析进行多组间比较,多组间两两比较使用 SNK 法或 LSD 法;分类资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组对象间性别、年龄、心率、收缩压、舒张压、血浆总胆固醇、空腹血糖差异均无统计学意义(P > 0.05),见表 1。

2.2 不同人群左心室收缩及舒张功能 3 组对象的心室舒、缩功能指标 LVEF(M 超)、LVEF(Simpson)、MPI、V_E/V_A、V_E/Sep. e'、V_E/Lat. e' 差异均无统计学意义(P > 0.05),见表 2。

2.3 不同人群左心房整体功能情况 对照组 LAPEF 大于超重组、肥胖组(P < 0.05),超重组和肥胖

组 LAPEF 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组、超重组及肥胖组间 LATEF、LAAEF 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

率比较 肥胖组房间隔和侧壁基底段 mSRe 均高于对照组 ($P<0.05$), 超重组、肥胖组房间隔和侧壁房顶段 mSRe 均高于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

2.4 不同人群左心房不同心动周期不同节段应变

表 1 研究对象一般资料

项目	对照组 ($n=40$)	超重组 ($n=40$)	肥胖组 ($n=30$)	F/χ^2	P
性别(男/女)	18/22	21/19	13/17	0.708	0.702
年龄/岁	34.27±9.35	36.80±10.11	38.43±10.61	1.558	0.215
心率/(次/分钟)	68.05±11.46	71.73±10.51	71.03±8.48	1.389	0.254
收缩压/mmHg	117.07±7.89	116.95±7.19	117.13±4.17	0.007	0.993
舒张压/mmHg	71.67±5.01	72.87±4.66	73.87±4.48	2.033	0.136
血浆总胆固醇/(mmol/L)	3.97±0.58	4.13±0.43	4.21±0.68	1.697	0.188
空腹血糖/(mmol/L)	4.88±0.63	4.87±0.70	5.12±0.83	1.701	0.196

表 2 3 组人群左心室收缩及舒张功能情况

项目	对照组 ($n=40$)	超重组 ($n=40$)	肥胖组 ($n=30$)	F	P
LVEF(M 超, %)	67.12±11.33	69.65±4.52	69.82±3.49	1.511	0.225
LVEF(Simpson, %)	69.77±2.95	70.30±3.23	68.68±4.35	1.895	0.155
MPI/%	34.91±5.62	37.45±6.37	37.54±6.25	2.400	0.096
V_E/V_A	1.56±0.37	1.41±0.39	1.38±0.30	2.568	0.081
$V_E/sep. e'$	6.67±0.96	7.04±0.87	7.13±0.69	2.935	0.057
$V_E/Late'$	6.46±1.01	6.59±0.92	6.77±0.88	0.944	0.392

表 3 3 组人群左心房整体功能相关参数的比较

项目	对照组 ($n=40$)	超重组 ($n=40$)	肥胖组 ($n=30$)	F	P
LATEF/%	60.97±9.34	58.72±9.08	58.11±7.96	1.052	0.353
LAPEF/%	40.00±12.02 ^a	32.96±11.59 ^b	31.80±9.05 ^b	5.931	0.004
LAAEF/%	33.88±14.59	35.98±16.16	37.69±14.55	0.599	0.551

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

表 4 3 组人群左心房不同心动周期不同节段应变率比较

项目	对照组 ($n=40$)	超重组 ($n=40$)	肥胖组 ($n=30$)	F	P	
房间隔 mSRe	基底段	-1.76±1.22	-1.46±0.94	-0.69±1.18 *	8.091	0.001
	房顶段	-2.32±1.42	-1.61±1.12 *	-1.05±1.03 *	9.524	0.000
侧壁 mSRe	基底段	-2.14±1.43	-1.84±1.25	-1.22±1.00 *	4.702	0.011
	房顶段	-1.82±1.41	-1.35±0.84 *	-1.05±1.04 *	4.21	0.017

注:与对照组比较, * $P<0.05$ 。因数据较多,表中仅给出有统计学意义的舒张早期应变率比较。

3 讨论

左心房在心脏血液循环中起着重要作用^[4-5]。以往多数人只专注于探究左心室功能而忽视了左心房功能的重要性。随着心功能研究的逐渐进展,左心房在心脏血液循环中的作用也逐渐被重视^[6]。心室舒张末期左心房开始收缩,使心室进一步充盈,提高心室的泵血能力,心室收缩期、等容舒张期左心房容纳四支肺静脉注入的血液,在舒张期早期发挥通道作用,在整个心动周期中,左心房起到助推器、

储存器和通道连接的作用。左心房三个功能共同维系左心室正常充盈^[7]。左心房功能在心脏血液循环中起着举足轻重的作用^[8]。在超重和肥胖群体中,交感神经激活、肾素血管紧张素醛固酮系统活性提高和胰岛素抵抗等不利因素会导致左心室增大和心肌肥厚^[9],心脏构型改变和功能损伤,而左心房的改变要早于左心室。2D-STE 可定量测出心肌应变率,进行定性分析心脏功能,对心脏的局部和整体功能进行多个角度反复检测,辅助早期体检,及时诊

断,监测左心房局部功能变化^[10]。

本研究收集正常体质量、超重、肥胖成人共 110 例,排除了可能对心脏功能产生影响的因子,保证超重、肥胖是本研究中的单一影响因素。3 组间比较 LVEF(M 超)、LVEF(Simpson)、MPI、 V_E/V_A 、 $V_E/Sep. e'$ 、 $V_E/Late'$ 差异无统计学意义($P>0.05$),说明研究对象左心室舒缩功能无明显变化。心肌综合指数 MPI 也称为 Tei 指数,是反映心脏整体舒缩功能的参数;评估左心室舒张功能的常用指标有 V_E/V_A 、 $V_E/Sep. e'$ 、 $V_E/Late'$;评估左心室收缩功能的指标是 LVEF(M 超)和 LVEF(Simpson)。其中评估左心室舒张功能的所有指标中用的最多的是 V_E/V_A ,比值 <1 ,说明左心室舒张功能减弱。然而也有例外,因容量和压力负荷相互影响,实际左心室舒张功能已减弱,该值却 ≥ 1 ,这将导致假阴性。因此,该比值用于评价左心室舒张功能时有一定的局限性^[11]。故本研究在评测左心室舒张功能时引入了 $V_E/Sep. e'$ 、 $V_E/Late'$ 与之相互佐证,研究表明,这两个比值与右心导管测得的肺毛细血管楔压高度相关^[12]。当比值 <8 时说明左心室舒张功能在正常范围, >15 时说明左心室舒张功能下降,预后差;当比值在 8 ~ 15 时左心室舒张功能的变化暂不能有效评估,必须结合其他相关指标共同评估左心室舒张功能的变化。在本研究中, V_E/V_A 均 >1 ,且 $V_E/Sep. e'$ 、 $V_E/Late'$ 均 <8 ,表明左心室舒张功能无明显变化。

在本研究中,3 组之间仅 LAPEF 差异有统计学意义($P<0.05$),且对照组、超重组和肥胖组的 LAPEF 逐渐降低。这表明在舒张早期,左心房通道功能已经受损。当使用 2D-STE 技术定量测量 3 组心动周期不同阶段左心房不同节段的应变率时,结果显示 3 组之间差异有统计学意义($P<0.05$)的节段是房间隔(基底段、房顶段)mSRe 和侧壁(基底段、房顶段)mSRe。两组间比较,超重组和对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)的节段是房间隔、侧壁的房间顶段 mSRe;肥胖组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)的节段是房间隔、侧壁(基底段、房顶段)mSRe;而超重组与肥胖组间各节段比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。表明在舒张早期,超重和肥胖人群左心房功能受损的部位是房间隔以及侧壁的基底段、房顶段,进而可估测左心房的局部通道功能受损,但是储存器和助推器功能尚正常,和 LA-

PEF 对左心房通道功能损害的评估结果一致,但 LAPEF 仅提示左心房通道功能的整体损害,而斑点追踪技术可具体反映左心房壁特定节段的功能损害。

综上所述,通过 2D-STE 可评估单纯超重和肥胖成人早期左心房局部功能受损,为健康评估提供可信依据。

【参考文献】

- [1] 王晓霞. 超声心动图评估肥胖患者体重减少对心功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(15):1545-1548.
- [2] 刘伟伟,王岳恒,周金玲,等. 二维斑点追踪技术评估肺动脉高压患者右心房形变与心功能评级的关系[J]. 中华超声影像学杂志,2015,24(12):1013-1018.
- [3] 夏纪筑,高玉丽,王庆庆,等. 二维斑点追踪技术评价各年龄段正常成人左心房功能[J]. 临床超声医学杂志,2013,15(1):22-24.
- [4] FRAGKISKOS P, PANOS V. The pivotal role of studying the left atrium by speckle tracking in heart failure[J]. Hellenic J Cardiol, 2016,57(1):30-32.
- [5] WATANABE Y, NAKANO Y, HIDAKA T, et al. Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2015,12(3):490-497.
- [6] 陈琳琳,蔡绮哲,石燕萍,等. 超声心动图左心房径线指数评价左心房大小的临床研究[J]. 中华超声影像学杂志,2016,25(12):1026-1029.
- [7] 郭豪杰,孙丹丹,杨茹,等. 二维斑点追踪超声心动图评价代谢综合征患者左心房功能及同步性[J]. 中国超声医学杂志,2018,34(8):693-695.
- [8] 陈晓沛,姜志荣,王小凡,等. 实时三维超声联合二维斑点追踪成像评价原发性高血压患者左心房功能[J]. 中国医学影像技术,2019,35(6):843-847.
- [9] 刘慧兰,董丽莉,颜如玉,等. 斑点追踪技术对原发性高血压合并超重及肥胖患者左室心肌收缩功能的评价[J]. 中国超声医学杂志,2019,35(2):134-136.
- [10] 王雨萌,何文,杜丽娟,等. 二维斑点追踪技术评估卵圆孔未闭封堵术后左心房功能[J]. 首都医科大学学报,2019,40(6):842-845.
- [11] 周苏平,赵博文. 超声心动图评价左心房大小及功能的研究进展[J]. 中华超声影像学杂志,2011,20(12):1079-1081.
- [12] 杨性安,王刚,朱通伟,等. 二维斑点追踪技术评价肥厚型心肌病左心房功能[J]. 中国临床医学影像学杂志,2012,23(12):890-892.

腹主动脉增强 CT 值与胰腺动脉显示的相关性研究

仇 益¹,程 波¹,王 成¹,张万军²

(1.南京医科大学附属苏州科技城医院 影像科,江苏 苏州 215000;2.苏州大学附属第二医院 影像科,江苏 苏州 215000)

【摘要】目的:研究 256 层螺旋 CT 腹主动脉动脉期 CT 值与胰腺供血动脉显示的相关性。**方法:**根据腹主动脉动脉期 CT 值的差异,将苏州科技城医院 152 例行腹部增强 CT 检查的患者分为 3 组,A 组 61 例(250~349 Hu)、B 组 49 例(350~449 Hu)和 C 组 42 例(≥ 450 Hu)。利用最大密度投影(MIP)、容积重现技术(VR)、多平面重组(MPR)等技术显示胰腺动脉。**结果:**B、C 组胰腺动脉整体显示率,胰十二指肠前下动脉(AIPDA)、胰十二指肠后下动脉(PIPDA)、胰背动脉(DPA)、胰横动脉(TPA)、胰大动脉(PMA)、胰尾动脉(CPA)显示率,各支胰腺动脉显示评分均高于 A 组($P < 0.01$),B、C 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。胰十二指肠前上动脉(ASPDA)、胰十二指肠后上动脉(PSPDA)3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。利用 ROC 曲线分析,提示腹主动脉强化 CT 值与除 ASPDA、PSPDA 外其他 6 支动脉的显示具有相关性($P < 0.05$),最佳诊断分界点中位数为 345.5 Hu。**结论:**当腹主动脉增强 CT 值 ≥ 350 Hu 时,胰腺各动脉均可获得较好的显示。

【关键词】胰腺动脉;体层摄影术,X 线计算机;血管造影

【中图分类号】R 576;R 445.3;R 812 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.017

Correlation between enhanced CT value at abdominal aorta and visualization of pancreatic arteries

QIU Yi, CHENG Bo, WANG Cheng, ZHANG Wanjun

Imaging Department, The Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215000, China

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between the value of 256-detector spiral CT at abdominal artery phase and visualization of pancreatic arteries. **Methods:** 152 patients undergoing enhanced CT scanning at abdomen were divided into group A(250-349 Hu), group B(350-449 Hu) and group C (≥ 450 Hu) according to different enhancement of CT value at the abdominal aorta. The pancreatic arteries were reformatted using maximum intensity projection(MIP), volume rendering(VR) and multi-planar reconstruction(MPR). **Results:** The total visualization ratio of pancreatic arteries, the visualization ratio of anterior superior pancreaticoduodenal artery(AIPDA), posterior inferior pancreaticoduodenal artery(PIPDA), dorsal pancreatic artery(DPA), transverse pancreatic artery(TPA), magnificent pancreatic artery(PMA) and caudal pancreatic artery(CPA), the visualization scoring on each pancreatic artery were higher in group B and C than in group A ($P < 0.01$), and the difference was unobvious between group B and C ($P > 0.05$). The difference was also insignificant among the three groups regarding visualized ASPDA and PSDPA ($P > 0.05$). ROC curve analysis showed that visualization of the 6 arteries except ASPDA and PSDPA was associated with CT value of abdominal aorta ($P < 0.05$), with median cutoff point being 345.5Hu. **Conclusion:** Pancreatic arteries can be optimally reformatted at enhanced CT value of abdominal aorta being ≥ 350 Hu.

【Key words】pancreatic arteries;tomography,X-ray computed;angiography

胰腺供血动脉丰富,常形成动脉网参与胰腺供血,因此熟悉其解剖,对胰腺动脉相关疾病的诊疗显得非常重要^[1-2]。多层螺旋 CT 的推出及技术的进步,为 CT 血管造影(CT angiography,CTA)检查外周小血管提供了可能,且与数字减影血管造影相比具有无创性,所以应用越来越广泛。国内外有诸多关

于胰腺动脉 CTA 成像的报道^[1-4],部分胰腺动脉 CTA 显示不甚理想,如何提高胰腺动脉显示率,值得进一步研究。本研究主要探讨 256 层螺旋 CT 腹腔干发出层面腹主动脉动脉期 CT 值与胰腺动脉显示的相关性,旨在为胰腺动脉 CTA 成像的优化提供新的参考依据。

基金项目:苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2017017)

收稿日期:2020-07-07

作者简介:仇 益(1985-),男,主治医师,讲师,(电话)13862139555,(电子信箱)wfy18921948510@163.com;

程 波,男,主治医师,讲师,(电子信箱)fyy9588@163.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 搜集苏州科技城医院 2018 年 2 月 1 日~8 月 1 日 152 例腹部 CT 增强病例。排除标准:既往有影响胰腺动脉手术史,呼吸运动伪影,胰腺周围存在病变,腹主动脉强化 CT 值<250 Hu^[5]。

1.2 研究方法 采用 Philips Brilliance iCT 256 层 CT 机,管电压 120 kV,管电流采用自动毫安技术,螺距 0.984:1,球管转速 0.5 s/圈。扫描范围自剑突扫到髂棘。动脉期扫描采用追踪智能触发技术,注射对比剂后 10 s 开始监测,监测层面设在腹主动脉膈肌水平,当 CT 值达 150 Hu 后,延迟 10 s 自动扫描。扫描结束后行图像重建,重建层厚/间隔均为 1 mm,并将重建图像传至飞利浦工作站。

1.3 对比剂注射技术 对比剂为碘海醇注射液(300 mgI/mL)和优维显注射液(370 mgI/mL),用量为 0.5 gI/kg 体质量,速度为 4 mL/s。注射完成后用 20 mL 生理盐水以相同速度冲管。

1.4 图像后处理与分析

1.4.1 病例分组 两位高年资放射科医师在 Philips IntelliSpace 工作站上对薄层动脉期腹主动脉强化值进行测量,测值层面选择在腹腔干发出层面以及相邻的上下两层面,感兴趣区覆盖主动脉面积的 70%~80%,根据测量所得 CT 平均值,将病例分为 3 组,A 组(61 例):250~349 Hu,B 组(49 例):350~449 Hu,C 组(42 例):≥450 Hu。

1.4.2 胰腺动脉的后处理与分析 在 Philips 工作站上对 1 mm 薄层图像进行三维重建,成像方法为容积成像(volume rendering,VR)、最大密度投影(maximum intensity projection,MIP)及多平面重建

(multi-planar reconstruction,MPR)等,根据三维重建图像结合横断面图像对胰腺动脉进行识别与评分。评分标准为 0 分:血管未显示;1 分:血管隐约显示,管壁模糊,管腔密度稍高于软组织;2 分:血管显示尚佳,管壁欠锐利,管腔密度高于软组织;3 分:血管清晰显示,管壁锐利光滑,管腔密度明显高于软组织。由两位高年资放射科医师在工作站对其进行评分,分析结果出现分歧时,经由两位医师商议后达成一致意见。胰腺动脉主要包括:胰十二指肠上前动脉(anterior superior pancreaticoduodenal artery,ASPDA)、胰十二指肠下前动脉(posterior superior pancreaticoduodenal artery,PSPDA);胰十二指肠上后动脉(anterior inferior pancreaticoduodenal artery,AIPDA)、胰十二指肠下后动脉(posterior inferior pancreaticoduodenal artery,PIPDA);胰背动脉(dorsal pancreatic artery,DPA)、胰横动脉(transverse pancreatic artery,TPA)、胰大动脉(magnificent pancreatic artery,PMA)、胰尾动脉(caudal pancreatic artery,CPA)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 *t* 检验和单因素方差分析(多组间两两比较采用 SNK 法);计数资料采用 χ^2 检验。使用 ROC 曲线确定胰腺动脉显示的腹主动脉强化 CT 临界值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本资料、腹主动脉强化 CT 值及对比剂使用情况 患者的基本资料、含碘量 3 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。强化 CT 值 3 组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 患者基本资料、各组患者腹主动脉强化 CT 值及对比剂使用情况的比较

项目	A 组(n=61)	B 组(n=49)	C 组(n=42)	χ^2/F	<i>P</i>
性别(男/女)	35/26	29/20	22/20	0.452	0.798
年龄/岁	59.9±12.8	55.6±10.3	57.9±11.2	1.904	0.153
BMI/(kg/m ²)	22.9±3.0	23.2±3.1	23.0±2.9	0.077	0.926
腹主动脉 CT 值/Hu	300.3±28.9 ^a	381.1±26.5 ^b	485.9±34.5 ^c	481.818	0.000
含碘量/g	31.8±4.6	32.4±4.8	32.0±5.3	0.241	0.786

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

2.2 胰腺动脉的显示率、评分及组间比较,见表 2。

2.2.1 胰腺动脉整体显示率比较 3 组的整体显示率分别为 67.0% (327/488)、83.7% (328/392)、88.7% (298/336),其中 A 组低于 B、C 组($P<0.05$),B、C 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 胰腺动脉的整体显示率由高到低的排列次序为 ASPDA>PSPDA>DPA>TPA>PIPDA>AIPDA>PMA>CPA。其中①ASPDA、PSPDA 的显示率高于

其他 6 支血管($P<0.05$);②CPA 的显示率低于其他 7 支血管($P<0.05$)。

2.2.3 胰腺动脉显示率比较 ①ASPDA 和 PSPDA 组间差异无统计学意义($P>0.05$);②AIPDA、PIPDA、DPA、TPA、PMA、CPA 6 支胰腺动脉的 B、C 组显示率高于 A 组($P<0.05$),B、C 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.4 胰腺动脉的显示评分比较 B、C 组各血管

评分高于 A 组 ($P < 0.01$), B、C 组评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两位观察者的一致性良好 ($Kap-pa = 0.89, P < 0.05$)。

2.3 不同对比剂浓度胰腺动脉显示比较 370

mgI/mL 组显示评分均高于 300 mgI/mL 组 ($P < 0.05$), 370 mgI/mL 组显示率均高于 300 mgI/mL 组, AIPDA、PIPDA、DPA、TPA、PMA、CPA 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 胰腺动脉的显示率、显示评分及组间比较

	ASPSA	PSPDA	AIPDA	PIPDA	DPA	TPA	PMA	CPA
整体	99.3(151) ^A	94.1(143) ^A	84.9(119) ^B	80.3(120) ^B	78.9(129) ^B	78.3(122) ^B	76.3(116) ^B	34.9(53) ^C
显示率/%								
A	98.3(60)	93.1(57)	64.0(39) ^a	59.0(36) ^a	72.1(44) ^a	65.6(40) ^a	62.3(38) ^a	21.6(13) ^a
B	100.0(49)	94.2(46)	84.2(41) ^b	88.6(43) ^b	92.0(45) ^b	89.8(44) ^b	83.7(41) ^b	39.4(19) ^b
C	100.0(42)	95.1(40)	93.0(39) ^b	98.3(41) ^b	95.5(40) ^b	90.0(38) ^b	88.2(37) ^b	50.9(21) ^b
χ^2	1.502	0.149	13.475	25.677	13.076	13.885	11.326	9.500
<i>P</i>	0.472	0.928	0.001	0.000	0.001	0.001	0.003	0.009
评分								
A	1.5±0.6 ^a	1.4±0.7 ^a	0.9±0.8 ^a	0.9±0.9 ^a	1.2±0.9 ^a	1.2±0.9 ^a	1.1±0.9 ^a	0.2±0.5 ^a
B	2.1±0.8 ^b	2.0±0.9 ^b	1.6±0.9 ^b	1.6±0.9 ^b	1.9±0.9 ^b	1.8±1.0 ^b	1.6±1.0 ^b	0.5±0.6 ^b
C	2.5±0.7 ^b	2.4±0.9 ^b	1.9±0.9 ^b	1.9±0.8 ^b	2.1±0.8 ^b	1.9±1.0 ^b	1.8±1.0 ^b	0.9±1.1 ^b
<i>F</i>	26.059	21.323	16.952	19.375	14.071	7.215	6.081	9.226
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.003	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$,小写字母表示各动脉显示率组间比较,大写字母表示各动脉总体率之间比较;显示率(%) = 显示例数/每组病例数×100%。

表 3 不同对比剂浓度胰腺动脉显示率与显示评分比较

	ASPSA	PSPDA	AIPDA	PIPDA	DPA	TPA	PMA	CPA
显示率(%)								
300 mgI	98.8(83)	92.9(78)	67.9(57)	65.5(55)	78.6(66)	73.8(62)	72.8(61)	27.4(23)
370 mgI	100.0(68)	97.1(66)	91.2(62)	95.6(65)	92.7(63)	88.2(60)	84.8(58)	44.1(30)
χ^2	1.005	1.857	16.693	28.919	7.963	6.742	4.311	6.090
<i>P</i>	0.316	0.173	0.000	0.000	0.005	0.009	0.038	0.014
评分								
300 mgI	1.7±0.8	1.6±0.8	1.0±0.9	1.0±0.9	1.4±0.8	1.4±1.0	1.3±1.0	0.4±0.7
370 mgI	2.4±0.8	2.2±0.9	1.9±0.9	1.9±0.8	1.9±1.0	1.8±1.0	1.8±1.0	0.7±0.9
<i>t</i>	-5.659	-4.817	-5.720	-5.592	-4.670	-2.606	-3.018	-2.009
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010	0.003	0.046

2.4 ROC 曲线分析结果 ①腹主动脉强化 CT 值对 AIPDA、PIPDA、DPA、TPA、PMA、CPA 显示,曲线下面积及 95% 置信区间分别为 0.818 (0.741 ~ 0.895)、0.871 (0.815 ~ 0.927)、0.780 (0.669 ~ 0.892)、0.714 (0.612 ~ 0.816)、0.673 (0.580 ~ 0.805)、0.697 (0.608 ~ 0.785), $P < 0.05$,最佳显示分界点分别为 340.5、377.0、335.0、353.0、348.5、342.5 Hu;②腹主动脉强化 CT 值对 ASPDA、PSPDA 的显示检测无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 1)。AIPDA、PIPDA、DPA、TPA、PMA、CPA 这 6 支胰腺动脉最佳显示点的中位数为 345.5 Hu,提示获得较好胰腺动脉显示率的腹主动脉强化 CT 值应在 350 Hu 左右。

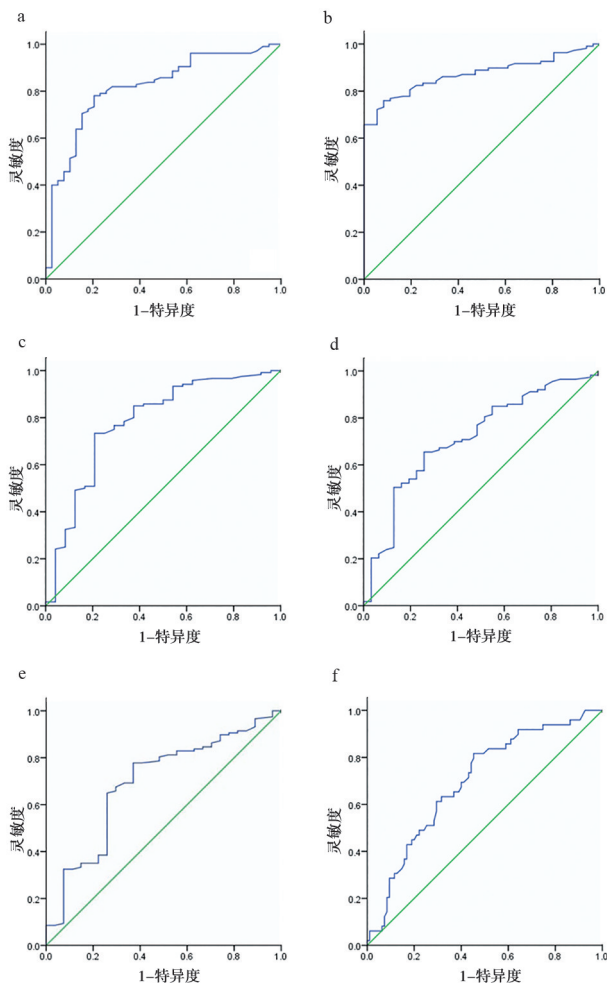
主流方式^[1,6]。②对比剂注射速度:在对比剂用量固定的前提下,注射速率越高,达峰时间越短,峰值强化程度越高。胰腺动脉 CTA 的主流注射速率为 4 ~ 5 mL/s^[6]。③对比剂浓度:研究报道血管强化程度主要受血管流速、血管容积以及血管腔单位时间碘流量的影响。管腔单位时间碘流量 = 对比剂浓度 × 对比剂流速,可见使用高浓度对比剂可以提高靶血管的强化程度^[7]。

缪熙音、Fenchel 等^[4,7]及本研究进行胰腺周围血管成像时,都采用高低两种浓度对比剂,最终测得腹主动脉强化 CT 值分别为 167~466 Hu、208~444 Hu、211~584 Hu。对比文献发现,虽然 CT 扫描技术不尽相同,但最终体现的都是血管强化 CT 值的差异。Bae 等^[5]认为大血管的强化 CT 值应 >250 Hu 才能达到临床诊断的要求,而国内外却鲜有胰腺动脉等小血管类似标准的报道。由于胰腺动脉管径细小(约 1.2~2.2 mm)^[8],无法准确测量管腔内强化 CT 值,所以本研究选择胰腺动脉上级动脉腹主动脉进行相关性分析。在此基础上将入组病例分为 250

3 讨论

CT 扫描技术影响动脉显示,其中扫描延时时间、对比剂注射速度、对比剂浓度是 CT 扫描技术中比较关键的因素。①扫描延迟时间:CTA 扫描延迟时间的确定有经验法、试验团注技术及团注跟踪技术。国内外胰腺动脉 CTA 研究中,团注跟踪技术为

~349 Hu、350~449 Hu、 ≥ 450 Hu 3组。



注: a ~ f 依次为 AIPDA、PIPDA、DPA、TPA、PMA、CPA 的 ROC 曲线图。

图1 ROC 曲线分析结果

本研究中 ASPDA、PSPDA 的显示率受腹主动脉 CT 值强化影响小,分析其原因可能是 ASPDA、PSPDA 的管径大于其他 6 支动脉^[9-10]。而其他 6 支胰腺动脉的显示率随着 CT 值增加而增加,但在腹主动脉强化 CT 值 ≥ 450 Hu 时,显示率增加不明显,分析其原因可能是 CT 值提高使其与周围组织对比度增大,相应显示率增加,然而随着 CT 值的进一步提高,其显示率提高不明显,可能原因是显示率接近饱和状态。而各支血管显示评分一致性较好,高浓度组大于低浓度组, ≥ 450 Hu 组评分提高不明显。值得注意的是,虽然伴随 CT 值的提高,CPA 的显示率及显示评分也会提高,但仍然处于较低水平,考虑到 CPA 起源于脾动脉末端,血管直径很细,显示比较困难,Chong 等^[3]的 CPA 显示结果和本研究一致,显示率仅为 34%。同时本研究通过 ROC 曲线对各支动脉显示率与腹主动脉强化 CT 值进行了相关性分析,发现胰腺动脉的最佳诊断点在 350 Hu 左右。

因此腹主动脉强化 CT 值 >350 Hu 时,胰腺动脉可以良好显示。但血管内 CT 值并不是越高越好,过高的 CT 值并没有带来胰腺动脉显示率的相应提高,反而会带来对比剂肾功能损害等不良反应,以及过高 CT 值导致的伪影。

本研究同时比较了 300 mgI/mL 和 370 mgI/mL 两组胰腺动脉的显示,高浓度组的显示优于低浓度组,与缪熙音等^[4]结果一致。从显示率角度来看,本研究高浓度组结果同黄萨等^[6]一致,且高于朱捷等^[11]研究结果,分析原因为朱捷等^[11]研究中使用了经验法、300 mgI/mL 对比剂、低注射速率 3 mL/s,这些都会导致胰腺动脉显示率减低,而黄萨等^[6]与本研究高浓度组采用了团注跟踪技术、370 mgI/mL 对比剂等有利于提高显示率的因素。

综上所述,本研究发现当腹主动脉增强 CT 值 >350 Hu 时,胰腺各动脉可获得较好的显示,但随着腹主动脉 CT 值的进一步升高,胰腺动脉的显示程度提高不明显。如果考虑到对比剂因素,建议使用浓度为 370 mgI/mL 的对比剂。

【参考文献】

- [1] 组菲,张晓锦,史彦杰,等. 多层螺旋 CT 血管造影评估糖尿病患者胰腺供血动脉的应用价值[J]. 临床放射学杂志,2017,36(12):1807-1810.
- [2] IEDE K, NAKAO K, OAHIMA K, *et al.* Early ligation of the dorsal pancreatic artery with a mesenteric approach reduces intraoperative blood loss during pancreatoduodenectomy[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(7):329-334.
- [3] CHONG M, FREENY PC, SCHMIEDL UP. Pancreatic arterial anatomy: depiction with dual-phase helical CT [J]. Radiology, 1998, 208(2):537-542.
- [4] 缪熙音,陈刚,陈文芳,等. 64 排螺旋 CT 胰周血管 CT 成像:不同浓度对比剂的对照研究[J]. 中国临床医学影像杂志,2010,21(11):830-832.
- [5] BAE KT, HEIKEN JP. Scan and contrast administration principles of MDCT[J]. Eur Radiol, 2005, 15(suppl 5):E46-59.
- [6] 黄萨,袁庆海,田新华. 64 层 CT 直接供血动脉成像研究[J]. 临床放射学杂志,2009,28(12):1643-1646.
- [7] ISHIGAKI S, ITOH S, SATAKE H, *et al.* CT depiction of small arteries in the pancreatic head: assessment using coronal reformatted images with 16-channel multislice CT[J]. Abdom Imaging, 2007, 32(2):215-223.
- [8] TONI R, FAVERO L, MOSCA S, *et al.* Quantitative clinical anatomy of pancreatic arteries studied by selective celiac angiography [J]. Surg Radiol Anat, 1988, 10(1):53-60.
- [9] 贾蕾. 胰腺尾部及脾门区血供的应用解剖学研究[D]. 长沙:中南大学,2011.
- [10] 傅群武. 胰头区血供的临床应用解剖学研究[D]. 广州:第一军医大学,2005.
- [11] 朱捷,周翔平,刘荣波,等. 胰腺动脉螺旋 CT 解剖的研究-正常表现及临床意义[J]. 实用放射学杂志,2005,21(3):260-264.

尼古丁对男性精神分裂症患者认知功能的影响

蔡 菡¹,许亚军²,黄书才¹,刘 伟¹,王小泉¹

(1. 芜湖市第四人民医院 精神科,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院 心理学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨男性精神分裂症患者尼古丁依赖水平与认知功能的相关性。**方法:**将 80 例男性精神分裂症住院患者根据吸烟状况分为吸烟组和不吸烟组,采用一般情况调查表、自编吸烟情况调查表、尼古丁依赖检测量表(FTND)、神经认知功能测验(MCCB)和阳性阴性症状量表(PANSS)进行测试。**结果:**吸烟组与不吸烟组在工作记忆、推理和问题解决方面差异有统计学意义($P<0.05$)。在吸烟组中,年龄与视觉学习和问题推理存在正相关($P<0.05$),与处理速度、言语学习、社会认知存在负相关($P<0.05$);病程与视觉学习存在正相关($r=0.328, P<0.05$),与处理速度、注意警觉、言语学习、社会认知存在负相关($P<0.05$);PANSS 评分与处理速度、注意警觉、言语学习、视觉学习、社会认知存在负相关($P<0.05$);受教育年限与工作记忆、视觉记忆存在正相关($P<0.05$),与言语学习存在负相关($P<0.05$);吸烟量与工作记忆、问题推理存在正相关($P<0.05$);吸烟年限与工作记忆、视觉学习、问题推理存在正相关($P<0.05$);FTND 水平与工作记忆、视觉学习、问题推理存在正相关($P<0.05$)。**结论:**吸烟组精神分裂症男性患者的工作记忆和问题推理能力更好。吸烟量、吸烟时间及尼古丁依赖水平均与工作记忆、问题推理存在正相关。

【关键词】精神分裂症;尼古丁;吸烟;认知功能

【中图分类号】R 749.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.018

Effects of nicotine on the cognitive function in male patients with schizophrenia

CAI Han, XU Yajun, HUANG Shucui, LIU Wei, WANG Xiaoquan

Department of Psychiatry, The Fourth People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between nicotine dependence level and cognitive function in male patients with schizophrenia. **Methods:** Eighty 80 hospitalized male schizophrenic patients were divided into smoking group and non-smoking group according to their smoking status. All patients underwent measurement with general condition questionnaire, self-programmed smoking status questionnaire, fagerstrom test of nicotine dependence (FTND), matrices consensus cognitive battery (MCCB), and positive & negative symptoms scale (PANSS). **Results:** There were significant differences in working memory, reasoning, and problem solving between the smoking and non-smoking groups ($P<0.05$). Age was positively correlated with visual learning and problem reasoning ($P<0.05$), yet negatively with processing speed, speech learning and social cognition ($P<0.05$). The course of disease was in positive correlation with visual learning ($P<0.05$), and in negative correlation with processing speed, attention alert, speech learning, and social cognition ($P<0.05$). Scoring on PANSS was negatively correlated with processing speed, attention alert, verbal learning, visual learning, and social cognition ($P<0.05$). Years of education were in positive correlation with working memory and visual memory ($P<0.05$), yet in negative correlation with speech learning ($P<0.05$). There was a positive correlation between smoking amount and working memory and problem reasoning ($P<0.05$). Years of smoking were positively correlated with working memory, visual learning and problem reasoning ($P<0.05$). The level of FTND was positively correlated with working memory, visual learning and problem reasoning ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with schizophrenia in the smoking group are better on working memory and problem reasoning. And smoking amount, duration and nicotine dependence level are positively correlated with working memory and problem reasoning.

【Key words】schizophrenia; nicotine; smoking; cognition

迄今为止,吸烟仍是精神分裂症中的热点话题之一,有 58% ~ 88% 的患者吸烟^[1]。在精神分裂症

首发或是难治性的病例中,半数以上具有吸烟史^[2]。相对于健康人群的吸烟者来说,合并精神分

基金项目:安徽高校人文社会科学研究重点项目(SK2018A0205);芜湖市科技计划项目(2018cg11)

收稿日期:2020-10-06

作者简介:蔡 菡(1987-),女,主治医师,(电话)15155122152,(电子信箱)33812107@qq.com;

王小泉,女,主任医师,(电子信箱)1073018189@qq.com,通信作者。

裂症的吸烟者会有更高水平的尼古丁依赖及异常的吸烟行为^[3-4]。认知功能障碍属于代表性的精神分裂表现,具体表现为处理速度、学习能力、记忆力、注意力、社会认知以及推理能力等的缺陷。有研究指出,尼古丁有助于促进精神分裂者在一定程度上恢复认知功能^[5],然而两者是否有明确的关系,大多数研究未曾发现和提及^[6-7]。鉴于既往临床研究未达成一致性定论,本研究在男性精神分裂症住院患者中开展尼古丁与认知功能的相关性研究。

1 资料与方法

1.1 对象 受试对象来自芜湖市第四人民医院2018年11月~2020年5月收治的住院患者。纳入标准:①符合国际疾病分类第10版(international classification of diseases-10,ICD-10)精神分裂症的诊断标准,由2位主治及以上医生诊断;②吸烟组每日吸烟≥1支,规律吸烟年数≥1年;不吸烟组近1年内每日吸烟<1支,既往累计吸烟量<100支^[8];③小学以上文化程度,能配合完成神经认知功能测验(matrices consensus cognitive battery, MCCB)和临床特征的评定。排除标准:①被诊断为ICD-10中的其他精神障碍者;②同时伴有各种躯体重疾,如甲状腺疾病、肝肾疾病、神经系统疾病;③其他精神活性物质依赖病史;④近期有过伤害认知功能的用药史或正在服用中;⑤经颅磁刺激治疗者。最初纳入患者82例,其间由于2例未能通过MCCB测试而被排除,剩下的80例全部通过相关评估。其中吸烟组34例,年龄38~65(50.41±6.86)岁;受教育年限(8.41±2.74)年;病程8~35(23.18±7.09)年。不吸烟组46例,年龄27~70(50.17±12.47)岁;受教育年限(8.96±2.77)年;病程6~40(20.57±9.15)年。参与受试者全部知情并签署书面同意书,且研究获得医院伦理委员会的核准。

1.2 方法

1.2.1 研究工具 入组的80例患者均完成以下测验。①一般情况调查表。②吸烟情况调查表。③尼古丁依赖量表(fagerstrom test of nicotine dependence, FTND):明确尼古丁依赖水平,包含6个项目,分值为0~10分。不同分值对应的依赖水平:0~2分,很低;3~4分,低;5分,中度;6~7分,高;8~10分,很高。FTND≥6分作为判断尼古丁高度依赖的分界水平。④阳性阴性症状量表(positive & negative symptoms scale, PANSS):明确是否有精神症状及严重水平;区分I型和II型,前者症状主要表现为阳性,后者的症状主要表现为阴性。一共30个项

目,其中阳性量表与阴性量表各有7项,一般精神病理量表16项,另还有3个评定攻击危险性的项目作为补充。⑤MCCB。包含7个维度的认知功能,包括处理速度、注意警觉、工作记忆、言语学习和记忆、视觉学习和记忆、问题推理、社会认知。

1.2.2 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。采用 χ^2 检验完成组间的定性资料对比,定量资料采用 t 检验,分析认知功能相关性采用直线相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 两组患者在年龄、病程、是否服用经典抗精神病药物、PANSS总分、受教育年限上的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组精神分裂症患者临床资料比较

临床资料	不吸烟组 (n=46)	吸烟组 (n=34)	t/χ^2	P
年龄/岁	50.17±12.47	50.41±6.86	0.100	0.920
病程/年	20.57±9.15	23.18±7.09	1.385	0.170
是/否使用经典药物	14/32	12/22	0.210	0.810
PANSS总分	53.70±6.59	51.24±7.79	1.528	0.131
受教育年限/年	8.96±2.77	8.41±2.74	0.873	0.385

2.2 认知功能比较 吸烟组与不吸烟组在工作记忆、问题推理方面差异有统计学意义($P<0.05$);而在处理速度、注意警觉、言语学习、视觉学习和社会认知上差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组MCCB测验评分比较

MCCB	不吸烟组 (n=46)	吸烟组 (n=34)	t	P
处理速度	23.91±13.66	25.26±12.79	0.449	0.654
注意警觉	32.80±13.16	30.65±9.91	0.799	0.427
工作记忆	35.83±8.88	42.00±9.09	3.042	0.003
言语学习	33.13±7.16	35.65±5.94	1.670	0.099
视觉学习	30.09±11.31	33.09±11.56	1.162	0.249
问题推理	36.70±5.32	40.18±6.11	2.715	0.008
社会认知	27.46±12.91	25.91±11.23	0.560	0.578

2.3 吸烟组精神分裂症患者认知功能的相关性分析 年龄与视觉学习和问题推理存在正相关($P<0.05$);与处理速度、言语学习、社会认知存在负相关($P<0.05$)。病程与视觉学习存在正相关($P<0.05$),与处理速度、注意警觉、言语学习、社会认知存在负相关($P<0.05$)。PANSS评分与处理速度、注意警觉、言语学习、视觉学习、社会认知存在负相关($P<0.05$)。受教育年限与工作记忆、视觉记忆存在正相关($P<0.05$),与言语学习存在负相关($P<0.05$)。吸烟量与工作记忆、问题推理存在正相关

($P < 0.05$)。吸烟年限与工作记忆、视觉学习、问题推理存在正相关($P < 0.05$)。FTND 水平与工作记

忆、视觉学习、问题推理存在正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 吸烟组精神分裂症患者认知功能的相关性分析

相关因素	处理速度		注意警觉		工作记忆		言语学习		视觉学习		问题推理		社会认知	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.319	0.004 *	-0.148	0.194	0.122	0.280	-0.351	0.001 *	0.454	0.000 *	0.401	0.000 *	-0.421	0.000 *
病程	-0.437	0.000 *	-0.379	0.001 *	-0.020	0.859	-0.326	0.003 *	0.328	0.003 *	0.074	0.512	-0.580	0.000 *
PANSS	-0.431	0.000 *	-0.328	0.003 *	-0.175	0.120	-0.380	0.001 *	-0.342	0.002 *	-0.136	0.231	-0.241	0.031 *
受教育年限	0.093	0.412	0.077	0.499	0.277	0.013 *	-0.225	0.045 *	0.391	0.000 *	-0.073	0.522	0.071	0.530
吸烟量	-0.092	0.416	-0.161	0.592	0.225	0.045 *	0.161	0.154	0.129	0.252	0.382	0.000 *	-0.109	0.334
吸烟年限	-0.061	0.591	-0.117	0.306	0.316	0.004 *	-0.171	0.128	0.256	0.022 *	0.236	0.035 *	0.084	0.459
FTND	0.217	0.053	0.108	0.345	0.410	0.000 *	0.186	0.099	0.481	0.000 *	0.389	0.000 *	-0.026	0.822

3 讨论

在已知的精神类病症中,吸烟率居于首位的是精神分裂症,相较于健康人群,该群体的吸烟率达到 3~5 倍^[9-10]。研究^[11]发现吸烟男性精神分裂症患者的尼古丁依赖程度较高,这可能是该人群高吸烟率的重要原因。有学者^[12]发现,患病不会促使患者吸烟,但可以使吸烟患者对尼古丁依赖程度更高。因此尼古丁依赖取代了吸烟数量作为精神分裂症患者更为稳定的烟草使用行为特征。既往研究提示尼古丁依赖与认知功能存在相关性,但研究结果因测验工具及方法学的不同存在明显差异。2004 年美国 FDA 组织基于更好地评估和治疗精神分裂引起的认知功能障碍,确立了一套普遍认可的 MCCB,旨在对认知功能在治疗前后的改善情况进行准确评估。MCCB 除了可用于精神分裂症外,还能用于双相情感障碍在内的各种神经精神类病症。其中对神经心理的测验设计,同时纳入了多种衡量标准,涵盖了认知功能的 7 个维度,2009 年其中文译本被引入我国,并在实证中获得了较高的信效度。现阶段,在对尼古丁依赖性进行测定中,应用最多的是 FTND,被广泛用于一般吸烟人群、患精神障碍的吸烟人群(如抑郁症、精神分裂症),可以较好地评估尼古丁依赖水平,原版由 Heatherton 等于 1991 年修订,FTND 中文版于 2000 年引入国内。

本研究结果显示,相对于不吸烟组患者,吸烟组患者在工作记忆及问题推理方面有更高优势。尼古丁依赖性的强弱与问题推理能力、工作记忆表现呈正相关。该结论与之前的一些研究结果一致^[13]。Eik 等^[3]发现,吸烟除了可以改善持续和选择注意,也可以改善分散注意。Karolina 等^[14]发现,精神分裂症吸烟患者限制吸烟后会出现语词学习能力的下降,恢复吸烟后该能力得以恢复。Fani 等^[15]在动物

实验中发现,尼古丁可以扭转额叶功能低下的状态,提示通过这一生理基础,精神分裂症患者可以通过吸烟实现自我治疗。大脑中不仅存在很多烟碱型乙酰胆碱受体,而且还有大量不同类型的神经递质系统(5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺),很多认知领域会被尼古丁干扰,如运动、感觉、运动、注意力、记忆力、执行力等。尼古丁戒断与急(慢)性吸烟涉及多种神经生物学机制。认知功能会因为吸烟而出现短时间的提高,改善构成记忆力和注意力的部分成分。尼古丁通过作用于乙酰胆碱受体促进多巴胺释放,当多巴胺作用于前额叶皮质,注意力可得到提高,当作用于基底外侧杏仁核与海马时,能够增强记忆力^[3]。尼古丁急性效应可提高吸烟者正常水平的认知能力,尼古丁戒断会导致注意缺陷,损害工作记忆,影响皮质的可塑性,从而损害认知功能。然而,也有一些结论相反的研究。Filip 等^[16]发现,在精神分裂症患者中,吸烟与较差的延迟记忆以及即时记忆、视觉空间/结构功能的缺陷有关。Jentien 等^[17]研究发现,与不吸烟组相比,吸烟患者及其一级亲属的认知功能均较差,停止吸烟后信息处理速度较前改善。吕雪婵等^[18]研究获悉,经常性吸烟的精神分裂症入院者,较多地存在认知功能受损的情形,一般反映在延迟记忆较差。Douglas 等^[19]则通过患者戒烟实验发现,患者停吸、戒烟和复吸后的总体认知功能无明显变化。研究存在差异的原因可能是尼古丁依赖评估方式的不同、研究对象的精神症状不同、认识功能评估的内容不同以及烟草是否控制等。

虽然吸烟对认知功能有改善作用,但很多学者也发现,长期吸烟患者认知功能受损。在本研究中,吸烟数量和年限与部分认知功能维度呈现负相关,但差异无统计学意义,可能与样本量有关。吸烟导

致认知功能受损可能与大脑皮质、中脑及海马细胞数量减少、体积下降及突触结构改变有关^[20]。另一方面,当患者产生尼古丁依赖后会对海马依赖性的记忆产生干扰。影像学观察获悉,相较于从不吸烟者,具有长时间吸烟史的个体颞顶区与额叶部位的皮质相对要薄一些^[21],但这种关系主要存在于中年吸烟者。基于此,可以判断吸烟是一种高危险性的阿尔茨海默病的诱发因素^[22]。本研究没有发现吸烟与社会认知之间存在相关关系,与 Teresa 等^[23-24]

研究结果一致。考虑其机制可能是因为二代抗精神病药物胆碱作用而引发的天花板效应。另一方面,精神分裂症患者在社交技能方面普遍存在缺陷,缺乏社会交往能力,因此并未发现存在明显相关关系。

本研究存在部分局限性。首先,作为横断面的比对研究,所针对的局限于认知功能与尼古丁依赖的相关性,并不能证明两者有直接关联。其次,住院期间医院对于吸烟数量的管理和控制,对研究结果造成一定影响。对于吸烟数量、吸烟年数等均为自我报告式,患者的认知功能对其准确性可能存在一定影响。另外,本研究结论也只是针对男性精神分裂症患者。

总之,在问题推理与工作记忆方面,吸烟的精神分裂症患者表现更好,表现为正相关于尼古丁依赖性的强弱。但是,并不能因此鼓励患者吸烟,因为长时间吸烟显示出损伤认知功能的趋势。因此,需对烟草依赖与认知功能的关系加以关注,对患者进行恰当的教育和指导,期待对两者的相关作用机制展开更深入的研究。

【参考文献】

[1] BOGGS DL, CARLSON J, CORTES-BRIONES J, *et al.* Going up in smoke? a review of nAChRs-based treatment strategies for improving cognition in schizophrenia[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(31):5077-5092.

[2] OLUWOYE O, MONROE-DEVITA M, BURDULI E, *et al.* Impact of tobacco, alcohol and cannabis use on treatment outcomes among patients experiencing first episode psychosis: data from the national RAISE-ETP study[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2019, 13(1):142-146.

[3] AHLERS E, HAHN E, TA TMT, *et al.* Smoking improves divided attention in schizophrenia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(19):3871-3877.

[4] JIANG J, SEE YM, SUBRAMANIAM M, *et al.* Investigation of cigarette smoking among male schizophrenia patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e71343.

[5] GEORGE TP, TERMINE A, SACCO KA, *et al.* A preliminary study of the effects of cigarette smoking on prepulse inhibition in schizo-

phrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms[J]. *Schizophr Res*, 2006, 87(1-3):307-315.

[6] TAN SP, CUI JF, FAN FM, *et al.* Smoking, MATRICS consensus cognitive battery and P50 sensorygating in a Han Chinese population[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2014, 143:51-57.

[7] ZHANG XY, CHEN DC, XIU MH, *et al.* Cigarette smoking, psychopathology and cognitive function in first-episode drug-naive patients with schizophrenia: a case-control study[J]. *Psychol Med*, 2013, 43(8):1651-1660.

[8] ZHANG XY, CHEN DC, XIU MH, *et al.* Cigarette smoking and cognitive function in Chinese male schizophrenia: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):142.

[9] MORISANO D, BACHER I, AUDRAIN-MCGOVERN J, *et al.* Mechanisms underlying the comorbidity of tobacco use in mental health and addictive disorders[J]. *Can J Psychiatry*, 2009, 54(6):356-367.

[10] MARDER SR, ESSOCK SM, MILLER AL, *et al.* Physical health monitoring of patients with schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(8):1334-1349.

[11] 李赋, 李毅, 郭怡, 等. 住院吸烟男性精神分裂症患者的尼古丁依赖特征分析[J]. *中国民康医学*, 2016, 28(22):34-35.

[12] 杜莲. 精神分裂症与吸烟的关系和相关分子遗传学研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2007.

[13] 叶飞英, 郭彦杨, 王锋锐, 等. 住院精神分裂症男性患者吸烟行为与认知功能的关系[J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(1):51-54.

[14] KOZAK K, LOWE DJE, GEORGE TP. Effects of tobacco smoking status on verbal learning and memory in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls[J]. *Am J Addict*, 2019, 28(6):503-511.

[15] KOUKOULI F, ROOY M, TZIOTIS D, *et al.* Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia[J]. *Nat Med*. 2017, 23(3):347-354.

[16] STRAMECKI F, KOTOWICZ KD, PIOTROWSKI P, *et al.* Assessment of the association between cigarette smoking and cognitive performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: a case-control study[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9:642.

[17] VERMEULEN JM, SCHIRMBECK F, BLANKERS M, *et al.* Association between smoking behavior and cognitive functioning in patients with psychosis, siblings, and healthy control subjects: results from a prospective 6-year follow-up study[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(11):1121-1128.

[18] 吕雪婵, 王文政, 李煦, 等. 精神分裂症住院患者吸烟与认知功能相关性研究[J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(6):406-409.

[19] BOGGS DL, SURTI TS, ESTERLIS I, *et al.* Minimal effects of prolonged smoking abstinence or resumption on cognitive performance challenge the "self-medication" hypothesis in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 194:62-69.

[20] TRAUTH JA, SEIDLER FJ, SLOTKIN TA. An animal model of adolescent nicotine exposure: effects on gene expression and macromolecular constituents in rat brain regions[J]. *Brain Res*, 2000, 867(1-2):29-39.

大学生睡眠质量在网络成瘾与抑郁、焦虑间的中介效应

江敏敏,王艳秋,赵颖,王静,艾东,金岳龙

(皖南医学院 公共卫生学院 慢性病防制研究所,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究睡眠质量在网络成瘾与大学生抑郁、焦虑症状之间的中介作用,为有效预防和减轻大学生抑郁、焦虑症状提供参考依据。**方法:**2018年9月~2019年10月选取安徽省4所高校的在校大学生按年级进行分层后,随机整群抽取部分班级的学生进行问卷调查。本次问卷调查量表包括Young网络成瘾量表、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、抑郁量表(SDS)和焦虑量表(SAS)。**结果:**5900名学生中,男性2658(45.1%)人,女性3242(54.9%)人;其中抑郁、焦虑检出率分别为32.38%、14.56%。年级越高($\chi^2_{趋势} = 11.641, P = 0.001$)、家庭月收入越低($\chi^2_{趋势} = 34.507, P < 0.001$)、与父母的关系越差($\chi^2_{趋势} = 67.990, P < 0.001$),抑郁和焦虑检出率越高。网络成瘾、睡眠质量的得分与抑郁、焦虑的得分均呈正相关(均 $P < 0.01$)。在网络成瘾与大学生抑郁、焦虑症状关联的中介效应模型中,睡眠质量的中介效应占总效应的比例分别为16.13%、20.83% ($P < 0.01$)。**结论:**大学生的睡眠质量在网络成瘾与抑郁、焦虑症状之间起部分中介作用。

【关键词】网络成瘾;睡眠质量;抑郁;焦虑;中介作用

【中图分类号】R 749.99;G 444;B 844.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.019

Mediating effect of sleep quality in Internet addiction, depression and anxiety among college students

JIANG Minmin, WANG Yanqiu, ZHAO Ying, Wang Jing, AI Dong, JIN Yuelong

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

【Abstract】Objective: To investigate the role of sleep quality in mediating Internet addiction, depression and anxiety among college students for evidences to effectively prevent and control these disorders in college group. **Methods:** College students in current study were recruited from four higher learning institutions in Anhui Province between September 2018 and October 2019, and initially stratified by the grade. Then questionnaires, including Internet Addiction Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index Scale (PSQI), Self-rating Depression Scale (SDS) and Self-rating Anxiety Scale (SAS) were used to survey the subjects sampled by stratified method from partial classes. **Results:** Of the 5900 students finally included, 2658 (45.1%) were males, and 3242 (54.9%) females. Detected rate of depression and anxiety was 32.38% and 14.56% respectively, and higher in students of advanced schooling years ($\chi^2_{trend} = 11.641, P = 0.001$), from families with lower monthly household income ($\chi^2_{trend} = 34.507, P < 0.001$) and with poorer relationship with parents ($\chi^2_{trend} = 67.990, P < 0.001$). The scoring on Internet addiction and sleep quality was positively correlated with that on depression and anxiety (all $P < 0.01$). By the intermediary effect model of Internet addiction and depression and anxiety symptoms in college students, the mediating effect of sleep quality accounted for 16.13% and 20.83% of the total effects, respectively (all $P < 0.01$). **Conclusion:** The sleep quality plays a partial mediating role in between Internet addiction and depression and anxiety symptoms in college students.

【Key words】Internet addiction; sleep quality; depression; anxiety; mediating effect

基金项目:安徽高校人文社会科学研究项目(SK2018A0204)

收稿日期:2020-10-22

作者简介:江敏敏(1996-),女,2019级硕士研究生,(电话)18895347057,(电子信箱)18895347057@163.com;

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

[21] CAMPOS MW, SEREBRISKY D, CASTALDELLI-MAIA JM. Smoking and cognition[J]. Curr Drug Abuse Rev, 2016, 9(2): 76-79.

[22] CHO H, KIM C, KIM HJ, et al. Impact of smoking on neurodegeneration and cerebrovascular disease markers in cognitively normal men[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(1): 110-119.

[23] SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ T, GARCÍA-PORTILLA MP, PARELLA-DA M. Smoking does not impact social and non-social cognition in

patients with first episode psychosis[J]. Schizophr Res, 2018, 199: 64-74.

[24] DRUSCH K, LOWE A, FISAHN K, et al. Effects of nicotine on social cognition, social competence and self-reported stress in schizophrenia patients and healthy controls[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2013, 263(6): 519-527.

大学生处于青春期末期和成年早期的一个特殊时期,并且面临来自学习、生活和就业等许多方面的压力,在此阶段容易出现抑郁、焦虑等心理障碍的问题^[1]。近年来大学生抑郁、焦虑的发生率较高^[2],有研究指出网络成瘾与抑郁、焦虑高度相关^[3],但网络成瘾不是导致抑郁或焦虑的必然因素,并且睡眠质量下降会增加患抑郁症的风险^[4-5]。此外,研究表明网络成瘾是低睡眠质量的高危因素^[6]。本研究使用安徽省部分大学生横断面调查数据检验假设,探究睡眠质量在网络成瘾与大学生抑郁、焦虑症状之间的作用,为有效预防和减轻大学生抑郁、焦虑症状提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2018年9月~2019年10月选取安徽省4所高校大一至大四的学生为本次调查对象。按年级分层后,随机整群抽取部分班级的学生进行问卷调查。由于大三与大四的学生忙于实习与就业,抽取的调查人数较少。共发放问卷6 500份,回收有效问卷5 900份,回收有效率为90.8%。被调查的5 900名学生中,男性2 658人(45.1%),女性3 242人(54.9%),平均年龄(19.31±1.15)岁。所有调查对象均同意参加本次研究,并签署知情同意书。

1.2 研究方法 本研究采用问卷调查的方法,问卷内容包括个人基本信息(性别、年级、家庭基本情况、是否独生子女、家庭月收入等)、Young网络成瘾量表、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)。

1.2.1 网络成瘾量表 采用Young^[7]编制的网络成瘾量表,该量表总共包含20个问题,回答项目包括“几乎没有”“偶尔”“有时”“经常”和“总是”。相应的项目得分分别为0~4。总分由20个题目分数相加,高于40分,则被认为网络成瘾。

1.2.2 PSQI 该量表由匹兹堡大学的精神病医生Buysse^[8]建立,该量表包含19个项目,分为7个维度:主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物以及日间功能障碍。本问卷采用刘贤臣等^[9]修订的版本,PSQI总分>7分为睡眠障碍患者,其灵敏度和特异度分别为98.3%和90.2%。

1.2.3 SAS 该量表是由Zung^[10]编制的焦虑自评量表,用于临床评定患者焦虑的主观感受,回答项目

包括“没有或很少的时间”“很少的时间”“相当多的时间”和“大部分或全部时间”。按中国常模标准,SAS标准差的分界值为50分。

1.2.4 SDS 该量表是由Zung^[11]编制的抑郁自评量表,用于对抑郁的筛查以及评定抑郁严重程度,回答项目以及项目得分与SAS量表一致。按中国常模标准,标准分<53分为无抑郁。

1.3 质量控制 本次调查为无记名自填式问卷调查。调查前对调查员进行统一培训,数据录入前,统一培训录入人员,明确问卷剔除标准。录入完成后,随机抽取5%的问卷进行重复录入,录入一致率≥95%方为录入质量合格,否则须重新录入。

1.4 统计方法 使用Epidata 3.1录入数据,SPSS 26.0整理分析数据。统计推断采用 χ^2 检验和 $\chi^2_{趋势}$ 检验。采用Pearson相关分析睡眠质量、网络成瘾、抑郁、焦虑得分之间的关联性。中介分析采用Process宏程序进行数据处理,根据Hayes^[12]统计方法,采用Process模型4检验中介效应,并采用Bootstrap法,抽样次数为5 000次,获得估计偏差校正的95%CI,若95%CI不包括0,则定义中介模型成立,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 安徽省大学生抑郁、焦虑症状检出率比较 检出抑郁、焦虑症状的分别有1 911人(32.38%)、859人(14.56%)。不同年级、家庭月收入以及与父母关系不同的大学生抑郁、焦虑症状的差异均有统计学意义($P < 0.01$),并且年级越高($\chi^2_{趋势} = 11.641, P = 0.001$)、家庭月收入越低($\chi^2_{趋势} = 34.507, P < 0.001$)、与父母的关系越差($\chi^2_{趋势} = 67.990, P < 0.001$),抑郁和焦虑检出率越高。见表1。

2.2 安徽省大学生网络成瘾、睡眠质量与抑郁、焦虑的相关性分析 网络成瘾、睡眠质量的得分与抑郁、焦虑的得分均呈正相关。即大学生的抑郁、焦虑症状随着网络成瘾以及睡眠障碍程度的增加而增加($P < 0.01$)。见表2。

2.3 睡眠质量在网络成瘾与抑郁之间的中介效应 在相关性分析的基础上,构建网络成瘾、睡眠质量与焦虑、抑郁的中介模型。结果显示,睡眠质量对抑郁、焦虑起正向预测作用(β 值分别为0.95、0.94, P 均 < 0.01)。Bootstrap检验显示,模型中路径、总效应、直接效应、间接效应均有统计学意义(P 均 < 0.01),表明睡眠质量在网络成瘾与抑郁之间起中介作用。其中,在网络成瘾→睡眠质量→抑郁的模型中,中介效应对总效应的贡献率为16.13%,在网

络成瘾→睡眠质量→焦虑的模型中,中介效应对总效应的贡献率为 20.83% (图 1、表 3)。

表 1 不同组别大学生抑郁、焦虑症状检出率比较

组别	人数	抑郁		χ^2	P	焦虑		χ^2	P	
		n	检出率/%			n	检出率/%			
性别	男	2 658	865	32.5	0.05	0.820	375	14.1	0.79	0.374
	女	3 242	1 046	32.3			484	14.9		
年级	大一	3 741	1 173	31.4	12.93	0.005	515	13.8	13.91	0.003
	大二	1 633	537	32.9			240	14.7		
	大三	392	142	36.2			75	19.1		
	大四	134	59	44.0			29	21.6		
家庭类型	核心家庭	4 499	1 424	31.7	7.66	0.105	645	14.3	4.14	0.387
	单亲家庭	267	85	31.8			47	17.6		
	三代同堂	1 000	348	34.8			143	14.3		
	再婚家庭	63	25	39.7			13	20.6		
	其他	71	29	40.8			11	15.5		
独生子女	是	3 757	1 236	32.9	1.22	0.269	557	14.8	0.59	0.442
	否	2 143	675	31.5			302	14.1		
家庭月收入/元	<1 000	228	120	52.6	60.32	<0.001	50	21.9	30.53	<0.001
	1 000 ~ 2 999	877	325	37.1			160	18.2		
	3 000 ~ 4 999	1 756	553	31.5			268	15.3		
	5 000 ~ 10 000	2 326	690	29.7			287	12.3		
	>10 000	713	223	31.3			94	13.2		
与父母的关系	很差	23	15	65.2	135.28	<0.001	7	30.4	73.06	<0.001
	差	49	30	61.2			17	34.7		
	一般	723	327	45.2			159	22.0		
	好	2 158	754	34.9			331	15.3		
	很好	2 947	785	26.6			345	11.7		

表 2 大学生网络成瘾、睡眠质量与抑郁、焦虑的相关矩阵

变量	M	SD	网络成瘾	睡眠质量	焦虑	抑郁
网络成瘾	41.36	11.70	1			
睡眠质量	6.57	2.69	0.20**	1		
焦虑	41.92	7.75	0.35**	0.38**	1	
抑郁	47.30	10.58	0.34**	0.31**	0.63**	1

注: M 为平均值; SD 为标准差; ** P<0.01。

表 3 睡眠质量在网络成瘾与抑郁之间的中介效应分析

结果变量	预测变量	R	R ²	β	S. E.	t	P	LLCI	ULCI
PSQI	网络成瘾	0.20	0.04	0.05	0.00	15.60	<0.01	0.04	0.05
抑郁	PSQI	0.35	0.12	0.95	0.05	21.33	<0.01	0.92	1.10
	网络成瘾			0.26	0.01	23.87	<0.01	0.24	0.28
焦虑	PSQI	0.34	0.11	0.94	0.03	27.90	<0.01	0.87	1.00
	网络成瘾			0.19	0.01	24.61	<0.01	0.18	0.21

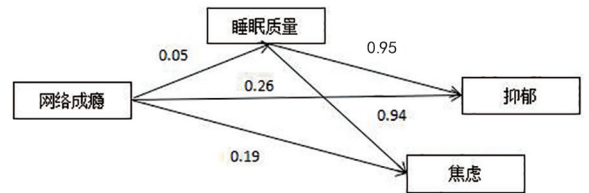


图 1 睡眠质量在网络成瘾与抑郁、焦虑间的中介模型

3 讨论

抑郁、焦虑症状在大学校园内已成为普遍现象之一。本研究显示,安徽省 5 900 名大学生抑郁检出率为 32.38%,与一项有关抑郁症状的 Meta 分

析^[13]结果一致。本研究的焦虑检出率为 14.56%,高于山东省的大学生的检出率^[14],可能是由于地区不同以及使用的自评量表不同导致。此外不同年级、家庭月收入以及与父母关系不同的大学生抑郁、

焦虑症状的差异均有统计学意义,与一些国内研究结果^[15-16]一致。高年级的学生即将面临就业问题,心理压力会更大^[17],经济贫困的家庭在与他人相处过程中容易出现自卑、敏感的心理^[18],与父母关系不好的学生往往比较叛逆,影响着个体的应对方式^[15],如果这些不良的情绪长期存在,久而久之会导致抑郁、焦虑情绪的产生。

本研究显示,大学生的抑郁、焦虑症状与网络成瘾及睡眠质量呈正相关,在相关性分析的基础上,构建网络成瘾、睡眠质量与焦虑、抑郁的中介模型。结果表明,睡眠质量对抑郁、焦虑起正向预测作用,睡眠质量的中介效应占总效应的比例分别为16.13%、20.83%,且路径系数均有统计学意义。因此,可认为较差的睡眠质量在网络成瘾与大学生抑郁、焦虑症状的关联中起部分中介作用。抑郁、焦虑是常见的与网络成瘾有关的心理健康问题,众多研究^[2,19-20]对网络成瘾与抑郁、焦虑之间的相关性均有论证。网络成瘾与睡眠质量之间有密切联系^[21],大学生睡眠质量又是衡量大学生抑郁、焦虑的重要指标^[19]。在校大学生过度沉迷网络,以至于在无法上网时会觉得生活空虚无趣,入睡前上网,大量的信息很容易引起大脑兴奋,延迟入睡时间^[22],或者熬夜上网导致睡眠时间严重不足,精神颓废,无心学习,使其变得更加内向和自我封闭,不与他人交往,人际关系变差,学习成绩下降,从而产生抑郁、焦虑情绪。

综上所述,较差的睡眠质量部分中介网络成瘾与大学生抑郁、焦虑症状的关联。因此,为预防和减轻大学生抑郁、焦虑症状,学校应多开展课外活动,减少学生的上网时间,让学生有足够的睡眠时间,多进行人际交流,加强大学生的心理卫生教育。

本研究的不足在于是横断面研究,不能验证因果关系,还需要进行前瞻性研究,以确定大学生网络成瘾和睡眠质量与抑郁、焦虑症状关联的方向。

【参考文献】

[1] TANG F, BYRNE M, QIN P. Psychological distress and risk for suicidal behavior among university students in contemporary China [J]. *J Affect Disord*, 2018, 228: 101-108.

[2] 周晓琴, 奚晓岚, 程灶火, 等. 大学生网络成瘾患病率及心理健康状况的调查 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2014, 22(4): 619-622.

[3] ZHANG G, YANG X, TU X, *et al.* Prospective relationships between mobile phone dependence and mental health status among Chinese undergraduate students with college adjustment as a mediator [J]. *J Affect Disord*, 2020, 260: 498-505.

[4] 汤叶舟, 史一凡, 黄雨欣, 等. 伴不同程度焦虑的抑郁障碍患者睡眠质量与特征分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(3): 333-338.

[5] ROBERTS RE, DUONG HT. The prospective association between sleep deprivation and depression among adolescents [J]. *Sleep*, 2014, 37(2): 239-244.

[6] 杨永涛, 崔禹, 崔伟, 等. 大学生网络使用与网络成瘾对睡眠质量的影响 [J]. *精神医学杂志*, 2019, 32(3): 174-178.

[7] YOUNG K, PISTNER M, O'MARA J, *et al.* Cyber disorders: the mental health concern for the new millennium [J]. *Cyberpsychol Behav*, 1999, 2(5): 475-479.

[8] BUYSSE DJ, REYNOLDS CF, MONK TH, *et al.* The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Research*, 1989, 28: 193-213.

[9] 刘贤臣, 唐茂芹. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究 [J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29(2): 103-107.

[10] ZUNG WW. A rating instrument for anxiety disorders [J]. *Psychosomatics*, 1971, 12: 371-379.

[11] ZUNG WW, RICHARDS CB, SHORT MJ. Self-rating depression scale in an outpatient clinic; further validation of the SDS [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1965, 13: 508-515.

[12] HAYES AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis [J]. *J Educ Meas*, 2013, 51(3): 335-337.

[13] 张芮, 杨晨韵, 张耀东. 中国大学生抑郁影响因素的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2020(35): 4497-4502.

[14] 李秀霞, 王皓, 孙琦, 等. 山东省某高校新生焦虑情绪现状及其关联因素研究 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46(12): 2205-2208, 2212.

[15] 崔庆霞, 王在翔. 大学生抑郁现状调查及影响因素研究 [J]. *中国卫生事业管理*, 2014, 31(8): 629-630, 633.

[16] 刘春雷, 于妍. 大学生就业心理现状及其影响因素研究 [J]. *人口学刊*, 2011(6): 81-88.

[17] 郑世华, 全巧云, 郑爱军. 大学生抑郁和焦虑状况调查及相关因素分析 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(20): 2835-2837.

[18] 和红, 罗月. 北京高校大学生抑郁状况及其影响因素研究 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42(7): 1261-1264, 1299.

[19] 王道阳, 戴丽华, 殷欣. 大学生的睡眠质量与抑郁、焦虑的关系 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2016, 30(3): 226-230.

[20] 胡俊航, 吴海英, 王传美, 等. 大学生抑郁与网络成瘾的循环效应分析 [J]. *中国卫生统计*, 2016, 33(4): 704-705, 711.

[21] 于增艳, 刘文. 智能手机使用与焦虑、抑郁和睡眠质量关系的 Meta 分析 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2019, 33(12): 938-943.

[22] 王小丹, 李卫霞, 陈用成, 等. 海南大学生睡眠质量影响因素的通路分析 [J]. *中国卫生统计*, 2015, 32(6): 1026-1028.

中山市农村地区 18 岁以上样本人群吸烟行为影响因素分析

杨华杰¹,黄翔²,张曼²,周敏²,李玉婷²,周颖¹,黄缤慧¹,王皓翔³

(1. 广东开放大学 广东理工职业学院 健康产业学院,广东 广州 510091;2. 中山市三乡镇社区卫生服务中心 公共卫生业务管理科,广东 中山 528400;3. 中山大学 公共卫生学院,广东 广州 510275)

【摘要】目的:了解中山市农村地区成年人吸烟行为的影响因素,为确定控烟干预策略提供科学依据。**方法:**2018年8~9月采用多阶段随机抽样方法,在中山市根据地理分布和经济发展水平选取3个村共9个生产队,对18岁及以上成年人进行吸烟行为问卷调查。**结果:**本研究选取的农村地区样本人群中,成年人吸烟率为22.52%,其中55.00%的吸烟者每天都会接触二手烟,62.00%的吸烟者表示包括自己及家人在内每天都会有人在家里抽烟。多因素 Logistic 回归分析显示,性别(女性)是样本人群吸烟行为的保护因素;每天都有人(包括自己及家人)在家里抽烟、家里有些地方或者在某些时间段内可以吸烟是样本人群吸烟行为的危险因素。**结论:**中山市农村地区成年人的吸烟及二手烟暴露较为常见,应针对重点人群开展行之有效的控烟宣传和戒烟干预,重视无烟家庭、无烟场所等良好环境建设和社会规范的形成。

【关键词】农村;成年人;吸烟行为;影响因素

【中图分类号】R 163 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.020

Analysis on the current smoking status and influencing factors in residents aged over 18 years in the rural areas of Zhongshan City

YANG Huajie, HUANG Xiang, ZHANG Man, ZHOU Min, LI Yuting, ZHOU Ying, HUANG Binhui, WANG Haoxiang

School of Health Industry, The Open University of Guangdong (Guangdong Polytechnic Institute), Guangzhou 510091, China

【Abstract】Objective: To understand the factors affecting the behavior of cigarette smoking in adult residents in rural areas of Zhongshan City for evidence to plan scientific strategies for smoking control. **Methods:** By multi-stage cluster random sampling, we conducted a questionnaire survey between August and September of 2018 on the smoking behavior in residents aged 18 years or above from nine villager's group under three administrative villages in the rural areas of Zhongshan City. The sampling was performed based on the geographical distribution and local economy development status. **Results:** Of the subjects in our survey, smoking rate was 22.52% in general. 55.00% of smokers claimed that they were daily exposed to second-hand smoke, and 62.00% reported that smoking was frequent every day in family setting, including the respondents themselves and family members. Multivariate logistic regression analysis showed that gender (female) was protective factors for smoking behavior in adults, and the risk factors for smoking were associated with influence from family settings, including the smoking behavior from the respondents and their family members as well as home areas where smoking was permitted and the frequencies of being exposed to smoke. **Conclusion:** Smoking and exposure to second-hand smoke are common in adult residents in rural areas of Zhongshan City. Publicity on tobacco control and inventions on quitting smoking should be targeted at this population group. In addition, smoking-free families and smoking-free place should be encouraged and designated in order to create a better in-door environment and social norm.

【Key words】 rural areas; adults; smoking behavior; influencing factors

烟草危害是目前世界上最为严重的公共卫生问题之一,吸烟和二手烟是人类健康的致命杀手^[1]。大量研究证实,吸烟是恶性肿瘤、心脑血管疾病、慢性阻塞性肺病等多种疾病发生和死亡的重要危险因素^[2]。我国作为世界上最大的烟草生产和消费大

国,也是最大的烟草受害国。因此,控烟是我国政府和民众势在必行的选择,也是预防和控制慢性非传染性疾病的迫切需要。本研究通过了解和分析中山市农村地区成年居民吸烟行为的影响因素,为今后的控烟工作提供参考和依据。

基金项目:国家自然科学基金项目(71904212);“广东特支计划”科技创新青年拔尖人才项目(2017TQ04R749);广东省高等教育教学改革项目(20191206-20);广东省普通高校青年创新人才类项目(人文社科类)(2019WQNCX173);广东开放大学(广东理工职业学院)人才专项项目(RC1923)

收稿日期:2020-07-13

作者简介:杨华杰(1984-),男,讲师,(电话)18219259612,(电子信箱)mythyhj@163.com;

王皓翔,男,副教授,(电子信箱)haoxiangwang@163.com,通信作者。

1 对象与方法

1.1 对象 以中山市农村地区 18 岁及以上成年居民为研究对象。本研究共发放调查问卷 450 份,回收有效问卷 444 份,有效回收率 98.67%。

1.2 抽样方法 采用国家卫生健康委员会印制的《全国居民健康素养和烟草流行监测调查问卷》,经由培训合格的医务人员和在校大学生,于 2018 年 8~9 月进行现场问卷调查。本研究采用多阶段随机抽样方法,在中山市根据地理分布和经济发展水平选取 3 个村共 9 个生产队,每个生产队按照住所编号随机抽取样本家庭,并对成年家庭成员进行顺序编号,再对照分配的 KISH 表代码找到 KISH 表指示的家庭成员序号,该家庭成员即为抽取的调查对象。每个生产队调查 50 名成年人,即每个村完成 150 名成年人调查。

1.3 判定标准

1.3.1 吸烟相关标准^[1] 现在吸烟者:调查时在吸烟的成人;现在吸烟率:现在吸烟者在成人人群中的百分比;戒烟者:过去曾吸过烟,但调查时已不再吸烟的成人;二手烟:吸烟者呼出的及卷烟末端散发出的烟雾;戒烟:认真考虑过要戒烟并有所行动。

1.3.2 收入水平的界定^[3] 参照国际贫困线,即社会平均收入或中位收入的 50% 以下。本研究以居民家庭年收入(元)的平均水平为标准,将居民收入水平分为高、低两个层次。

1.4 质量控制 制定科学合理的研究计划并严格遵照执行;通过查阅文献设计并使用统一的调查问卷,进行预调查;对参与调查的医务人员和在校大学生进行统一的培训,确保调查的质量;做好资料的复查、复核,发现问题及时反馈;统一编制数据库并进行数据的双录入,以确保数据的准确性;采用正确的统计分析方法,注意调整混杂因素及其影响。

1.5 统计学分析 采用 EpiData 3.1 软件建立统一的数据库,并进行数据双份录入,采用 SPSS 18.0 软件进行数据的统计学分析,计数资料的分析采用百分比(%),组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用多因素 Logistic 回归分析影响居民吸烟行为的因素。检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 本研究 444 人中吸烟者 100 人(22.52%),不吸烟者 344 人(77.48%),吸烟者以男性为主。吸烟者平均年龄(43.99±12.62)岁,不

吸烟者(45.00±13.73)岁;文化程度均以初中为主,职业以工人和农民为主;家庭年收入以低收入水平为主;11.00%的吸烟者和 19.19%的不吸烟者患有慢性疾病;23.00%的吸烟者和 27.33%的不吸烟者认为自己健康状况好。吸烟者和不吸烟者在性别之间的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 调查对象的戒烟意愿情况 吸烟者开始吸烟的年龄 7~49 岁,开始每天吸烟的年龄 7~33 岁;每日吸烟者每天吸烟(17.12±9.00)支,非每日吸烟者每周吸烟(3.61±9.62)支;20.00%的吸烟者接受问卷调查时表示在过去的 12 个月内戒过烟,22.00%的吸烟者表示 12 个月以前戒过烟;关于戒烟的想法,57.00%的吸烟者明确表示不想戒烟,5.00%的吸烟者准备在 1 个月内戒烟,8.00%的吸烟者考虑在 12 个月内戒烟,14.00%的吸烟者表示会戒烟,但不会在 12 个月内;47.00%的吸烟者表示在过去的 12 个月内看病时,医护人员曾建议其戒烟,19.00%的吸烟者表示医护人员没有建议其戒烟,34.00%的吸烟者表示在过去的 12 个月内没有看过病。

2.3 调查对象对戒烟帮助服务的认知情况

11.00%的吸烟者听说过有免费的热线电话可以帮助吸烟者戒烟,1.00%的吸烟者拨打过戒烟电话;47.00%的吸烟者和 47.09%的不吸烟者表示完全不可能拨打戒烟电话寻求戒烟帮助;14.00%和 20.06%的吸烟者和不吸烟者听说过戒烟门诊,2.00%的吸烟者去过戒烟门诊,17.00%的吸烟者表示会去戒烟门诊接受戒烟帮助。吸烟者和不吸烟者在是否去过戒烟门诊、是否会去戒烟门诊接受戒烟帮助、拨打戒烟电话寻求戒烟帮助的可能性方面的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 调查对象二手烟接触情况 55.00%的吸烟者和 20.35%的不吸烟者每天都会接触二手烟;62.00%的吸烟者和 23.55%的不吸烟者包括其本人及家人在内,每天都会有人在家里抽烟;13.00%的吸烟者和 24.71%的不吸烟者所在家庭有规定在家里任何地方都不允许吸烟;69.00%的吸烟者和 46.51%的不吸烟者过去 30 天在工作的地方有人在室内吸烟;81.00%的吸烟者和 75.58%的不吸烟者过去 30 天在室内公共场所看到有人吸烟。吸烟者和不吸烟者在通常情况下每周接触二手烟的天数、家里有人抽烟的频率、家里有关吸烟的规定和过去 30 天在工作的地方是否有人在室内吸烟之间的差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表1 调查对象的一般情况[*n*(%)]

调查内容	合计(<i>n</i> =444)	吸烟(<i>n</i> =100)	不吸烟(<i>n</i> =344)	χ^2	<i>P</i>
性别	男	222(53.99)	98(98.00)	124(36.05)	118.951 <0.001
	女	222(46.01)	2(2.00)	220(63.95)	
年龄/岁	44.77±13.48	44.77±13.48	43.99±12.62	45.00±13.73	50.839 0.480
	18~29	75(16.89)	16(16.00)	59(17.15)	3.786 0.436
	30~39	86(19.37)	22(22.00)	64(18.60)	
	40~49	115(25.90)	25(25.00)	90(26.16)	
	50~59	87(19.60)	24(24.00)	63(18.31)	
	≥60	81(18.24)	13(13.00)	68(19.77)	
文化程度	不识字或识字很少	16(3.60)	3(3.00)	13(3.78)	9.223 0.056
	小学	97(21.85)	15(15.00)	82(23.84)	
	初中	157(35.36)	46(46.00)	111(32.27)	
	高中/职高/中专	103(23.20)	25(25.00)	78(22.67)	
	大专/本科及以上	71(15.99)	11(11.00)	60(17.44)	
职业	公务员/事业单位人员	66(14.86)	17(17.00)	49(14.24)	8.858 0.182
	农民	89(20.05)	21(21.00)	68(19.77)	
	工人	82(18.47)	24(24.00)	58(16.86)	
	自由职业者	40(9.01)	12(12.00)	28(8.14)	
	退休人员	40(9.01)	5(5.00)	35(10.17)	
	学生或无职业	46(10.36)	7(7.00)	39(11.33)	
	其他企业人员(包括销售、物管、文员等)	81(18.24)	14(14.00)	67(19.48)	
家庭年收入	低收入	314(70.72)	73(73.00)	241(70.06)	0.324 0.569
	高收入	130(29.28)	27(27.00)	103(29.94)	
慢性疾病患病	有	77(17.34)	11(11.00)	66(19.19)	3.622 0.057
	无	367(82.66)	89(89.00)	278(80.81)	
自评健康状况	好	117(26.35)	23(23.00)	94(27.33)	1.371 0.504
	一般	300(67.57)	69(69.00)	231(67.15)	
	差	27(6.08)	8(8.00)	19(5.52)	

表2 调查对象对戒烟帮助服务的认知情况[*n*(%)]

调查内容	合计(<i>n</i> =444)	吸烟(<i>n</i> =100)	不吸烟(<i>n</i> =344)	χ^2	<i>P</i>
是否听说过有免费的热线	是	56(12.61)	11(11.00)	45(13.08)	0.305 0.581
电话可以帮助吸烟者戒烟	否	388(87.39)	89(89.00)	299(86.92)	
是否拨打过戒烟电话	是	7(1.58)	1(1.00)	6(1.74)	0.277 0.599
	否	437(98.42)	99(99.00)	338(98.26)	
拨打戒烟电话寻求戒烟帮助的可能性	非常有可能	8(1.80)	3(3.00)	5(1.45)	6.238 0.013
	有些可能	40(9.01)	15(15.00)	25(7.27)	
	完全不可能	209(47.07)	47(47.00)	162(47.09)	
	不知道	187(42.12)	35(35.00)	152(44.19)	
是否听说过戒烟门诊	是	83(18.69)	14(14.00)	69(20.06)	1.871 0.171
	否	361(81.31)	86(86.00)	275(79.94)	
是否去过戒烟门诊	是	2(0.45)	2(2.00)	0(0.00)	<0.001*
	否	183(41.22)	98(98.00)	85(24.71)	
	我不吸烟,不适用	259(58.33)	0(0.00)	259(75.29)	
是否会去戒烟门诊	是	21(4.73)	17(17.00)	4(1.16)	273.392 <0.001
接受戒烟帮助	否	122(27.48)	83(83.00)	39(11.34)	
	我不吸烟,不适用	301(67.79)	0(0.00)	301(87.50)	

注: * Fisher 确切概率法。

表3 居民二手烟接触情况[n(%)]

调查内容		合计(n=444)	吸烟(n=100)	不吸烟(n=344)	χ^2	P
通常情况下每周接触	每天	125(28.15)	55(55.00)	70(20.35)	58.386	<0.001
二手烟的天数	平均4~6天/周	43(9.68)	15(15.00)	28(8.14)		
	平均1~3天/周	98(22.07)	11(11.00)	87(25.29)		
	没有	124(27.93)	14(14.00)	110(31.98)		
	不知道/记不清	54(12.16)	5(5.00)	49(14.24)		
多久会有人(包括自己	每天有	143(32.21)	62(62.00)	81(23.55)	57.435	<0.001
及家人)在家里抽烟	每周有	45(10.14)	10(10.00)	35(10.17)		
	每月有	12(2.70)	3(3.00)	9(2.62)		
	不是每个月都有	63(14.19)	8(8.00)	55(15.99)		
	从没有	144(32.43)	12(12.00)	132(38.37)		
	不知道/记不清	37(8.33)	5(5.00)	32(9.30)		
家里有关吸烟的规定	任何地方都不允许吸烟	98(22.07)	13(13.00)	85(24.71)	23.775	<0.001
	有些地方或者有时可以吸烟	137(30.86)	49(49.00)	88(25.58)		
	任何地方都可以吸烟	43(9.68)	12(12.00)	31(9.01)		
	没有不允许吸烟的规定	166(37.39)	26(26.00)	140(40.70)		
过去30天在工作的地方	没有工作/工作场所在室外	77(17.34)	14(14.00)	63(18.31)	17.636	0.001
是否有人在室内吸烟	是	229(51.58)	69(69.00)	160(46.51)		
	否	105(23.65)	15(15.00)	90(26.16)		
	不知道/记不清	33(7.43)	2(2.00)	31(9.01)		
过去30天您是否在室内	没有去过室内公共场所	19(4.28)	4(4.00)	15(4.36)	2.392	0.495
公共场所看到有人吸烟	是	341(76.80)	81(81.00)	260(75.58)		
	否	51(11.49)	11(11.00)	40(11.63)		
	不知道/记不清	33(7.43)	4(4.00)	29(8.43)		

2.5 影响居民吸烟行为的多因素 Logistic 回归分析

以居民是否吸烟为因变量,根据单因素分析结果按照 $\alpha_{\lambda} = 0.05, \beta_{出} = 0.10$ 标准,以性别、文化程度、慢性疾病患病情况、拨打戒烟电话寻求戒烟帮助的可能性、是否去过戒烟门诊、是否会去戒烟门诊接受戒烟帮助、通常情况下每周接触二手烟的天数、多久会有人(包括自己及家人)在家里抽烟、家里有关吸烟的规定、过去30天在工作的地方是否有人在室内

吸烟等因素为自变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析(Backward: LR法),结果显示,性别(女性)是中山市农村地区样本人群吸烟行为的保护因素,每天都有人(包括自己及家人)在家里抽烟、允许在家中吸烟(家里有些地方或者有时可以吸烟)是中山市农村地区样本人群吸烟行为的危险因素。见表4。

表4 居民吸烟行为影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素		β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
性别	男性					1.000	
	女性	-4.258	0.905	22.160	<0.001	0.014	0.002 ~ 0.083
多久会有人(包括自己	从没有					1.000	
及家人)在家里抽烟	每天有	1.977	0.766	6.666	0.010	7.219	1.610 ~ 32.375
	每周有	0.450	1.075	0.175	0.676	1.568	0.191 ~ 12.891
	每月有	-0.065	1.401	0.002	0.963	0.937	0.060 ~ 14.590
	不是每个月都有	-0.882	0.789	1.252	0.263	0.414	0.088 ~ 1.941
	不知道/记不清	1.577	1.419	1.235	0.266	4.843	0.300 ~ 78.198
家里有关吸烟的规定	没有不允许吸烟的规定					1.000	
	任何地方都不允许吸烟	0.131	0.758	0.030	0.863	1.140	0.258 ~ 5.033
	有些地方或者有时可以吸烟	1.572	0.715	4.837	0.028	4.816	1.187 ~ 19.548
	任何地方都可以吸烟	1.165	1.007	1.337	0.247	3.206	0.445 ~ 23.089
	Constant	0.088	0.726	0.015	0.903	1.092	

3 讨论

本研究选取的农村地区样本人群中,18岁及以上成年人吸烟率为22.52%,低于2015年全国(27.7%)^[4]、苏州市(27.1%)^[5]和北京市通州区成年居民的现在吸烟率(37.7%)^[6],2016年昆山市(24.08%)^[7]、深圳市(25.18%)^[8]、山东省3市县(28.38%)^[9]等居民的现在吸烟率和2017年湖北省15岁及以上农村居民的吸烟率(29.0%)^[10]。此外,本研究样本人群的吸烟行为符合国内吸烟人群的一般特征^[11-14],即以男性(44.14%,98/222)、初中文化程度(29.30%,46/157)、公务员/事业单位人员(25.76%,17/66)、农民(23.60%,21/89)、工人(29.27%,24/82)等人群为主。

本研究结果显示,高达57.00%的中山市农村地区成年吸烟者明确表示不想戒烟,仅14.00%的吸烟者明确表示会戒烟,低于《2015年中国成人烟草调查报告》^[4]中吸烟者的戒烟意愿(17.6%),表明中山市农村地区成年吸烟者的戒烟意愿较低;此外,中山市成年居民对戒烟门诊和戒烟热线的知晓率、就诊率偏低,戒烟门诊和戒烟热线并未发挥其应有的效用。有研究结果显示,戒烟服务能够大幅度提高戒烟成功率,尤其是医务人员提供的简短戒烟服务大约能使成功戒烟的可能性提高66%,戒烟热线则能够提高41%,并且持续性的追踪服务可以进一步提高成功率^[15]。有研究显示,合理使用戒烟药物能显著提高成功戒烟的可能性^[16]。因此,提高中山市戒烟门诊的使用效率,发挥其功效,切实发挥戒烟热线的功能对于提高中山市农村地区成年人的戒烟率,改善戒烟效果,降低吸烟率将起到积极的促进作用,进而降低由吸烟所引起的恶性肿瘤、心脑血管疾病、慢性阻塞性肺病等多种疾病的发生和死亡。

Logistic回归分析显示,性别、多久会有人(包括自己及家人)在家里抽烟,以及家里有关吸烟的规定是影响中山市农村地区样本人群吸烟的主要因素。中山市农村地区成年低收入人群的吸烟比例(73.00%)高于高收入人群(27.00%),这可能与我国当前烟草税赋(56%)低于世界卫生组织推荐的标准(75%),从而使得烟草的可负担性较强有关^[15]。可能是受传统文化和社交需要的影响^[5],女性较男性吸烟率低。此外,相比较于从没有人(包括自己及家人)在家里抽烟的情况,诱发家庭二手烟暴露频率更高的人群(每天有人在家里抽烟)吸烟的可能性在升高;同时,对家庭吸烟或二手烟暴露未做明确禁止的家庭,相比较于对家庭二手烟暴露零容忍的家庭,其家庭成员更容易出现吸烟行为,这

两点充分显示了家庭环境对吸烟行为及二手烟暴露对诱发吸烟行为的影响。本研究结果还表明,中山市农村地区成年人二手烟的暴露情况不容乐观,高达28.15%的成年人表示其每天会接触二手烟,32.21%的居民表示每天都会有人(包括自己及家人在内)在家里抽烟,51.58%的成年人表示在其工作场所室内抽烟,而吸烟者中该三项指标均高于不吸烟者中的比例,与赵洁雯、魏凤江、陈金彪等^[14,17-18]的研究结果一致,进一步凸显了在对吸烟没有限制的家庭或工作场所中,吸烟者的尼古丁依赖程度较为严重。

综上所述,中山市农村地区成年人的吸烟及二手烟暴露较为常见,建议针对重点人群开展行之有效的控烟宣传及戒烟干预,提高戒烟门诊和戒烟热线的使用,发挥其积极作用;重视无烟家庭和无烟场所等良好环境的建设,社会规范的形成和落实,切实降低二手烟暴露对吸烟行为的影响,进而降低吸烟率,减少烟草相关疾病的发生。

【参考文献】

- [1] 杨功焕. 2010全球成人烟草调查——中国报告[M]. 北京:中国三峡出版社,2011:11.
- [2] 吕鹏,叶春明,孙倩,等. 中国5城乡居民吸烟行为变化情况及影响因素研究[J]. 中国公共卫生,2019,35(8):963-968.
- [3] 刘祖云,刘敏. 香港的贫困及救助:从理论到现实的探讨[J]. 中南民族大学学报(人文社会科学版),2009,29(4):72-79.
- [4] 杨焱,南奕,屠梦吴,等. 《2015中国成人烟草调查报告》概要[J]. 中华健康管理学杂志,2016,10(2):85-87.
- [5] 姚芳,潘耀东,茆汉梅,等. 2015年苏州市城乡居民吸烟现状及影响因素分析[J]. 中国健康教育,2017,33(12):1113-1116,1125.
- [6] 杨冬梅,刘思佳,邵春昕,等. 2015年北京市通州区成年居民吸烟状况分析[J]. 中国健康教育,2017,33(3):232-235.
- [7] 胡文斌,张婷,张小花,等. 2016年江苏省昆山市18~69岁居民吸烟现状及其影响因素分析[J]. 中国健康教育,2018,34(5):395-399.
- [8] 谢尉,熊静帆,余卫业,等. 深圳市15~70岁居民吸烟状况及影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2017,25(8):582-584.
- [9] 黄术生,屈晓远,尹爱田. 山东省3市县农村居民吸烟现状及影响因素分析[J]. 中国健康教育,2018,34(2):134-137.
- [10] 覃世龙,罗西,徐静东. 湖北省15岁以上农村居民吸烟行为现状及影响因素研究[J]. 中国健康教育,2019,35(5):396-399.
- [11] 薛晓丹,郑文龙,李威,等. 天津市城市居民吸烟现状与影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2016,24(6):438-440.
- [12] 江苇,刘亚军,张晓峰,等. 重庆市社区15岁及以上男性居民吸烟现状及影响因素分析[J]. 中国健康教育,2018,34(2):138-141.

情景模拟教学联合竞赛式考核在心肺复苏临床教学中应用效果分析

吴敬医¹, 仲昌顺¹, 沈光贵¹, 姜小敢¹, 王 箴¹, 张 霞²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. ICU; 2. 超声医学科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:评价情景模拟教学联合竞赛式考核在临床心肺复苏(CPR)教学中应用效果。**方法:**选择2019年5~10月在弋矶山医院重症医学科学学习的本科实习医师、住培医师60名作为教学对象,分为传统教学组(对照组)和情景模拟教学组(观察组)分别进行教学、考核,考核后进行匿名问卷调查评估教学效果。**结果:**两组学员在性别构成、年龄、工作年限方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。教学培训前,两组学员CPR理论知识成绩和操作考核成绩差异无统计学意义($P>0.05$);经过全面系统的教学培训后,观察组学员CPR理论和操作考核成绩高于对照组($P<0.05$)。观察组学员对所接受的教学方法评价更高($P<0.05$)。**结论:**与传统教学模式相比,情景模拟教学联合竞赛式考核可提高CPR的理论和操作教学效果。

【关键词】情景模拟教学;竞赛式考核;心肺复苏;教学效果

【中图分类号】G 642;R-4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.021

Analysis of the outcomes of scenario simulation teaching plus competitive assessment in clinical instruction of cardiopulmonary resuscitation

WU Jingyi, ZHONG Changshun, SHEN Guanggui, JIANG Xiaogan, WANG Zhen, ZHANG Xia

Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the effect of scenario simulation teaching combined with competitive assessment in instruction of the clinical skills in cardiopulmonary resuscitation(CPR). **Methods:** Sixty subjects, including undergraduates in their internship and residents undergoing residency training in the ICU of our hospital, were enrolled between May and October of 2019, and provided with traditional teaching (control group) and scenario simulation teaching(observational group). At completion of the teaching, subjects in two groups received competitive assessment on the achievement and anonymous questionnaire survey for evaluation of the teaching effects. **Results:** There was no significant statistical difference between the two groups of subjects concerning the gender, age and working years as well as scoring on the theoretical knowledge and clinical skills in practicing of CPR before teaching(all $P>0.05$), yet the theoretical knowledge on CPR and clinical skills in performing CPR were greatly improved in students in observational group, and students in observational group also had higher acceptability with scenario simulation teaching (both $P<0.05$). **Conclusion:** The teaching mode of scenario simulation combined with competitive assessment can significantly improve the teaching effect of CPR in command of its theory and practice in clinic.

【Key words】 scenario simulation; competitive assessment; cardiopulmonary resuscitation; teaching effect

心脏骤停属临床急危重症,心血管疾病是其主要原因。我国心血管病患者人数已超过2.9亿,每天有超过1500人发生心跳骤停,调查显示,发达国家院外心跳骤停的生存率约为10%~12%,而我国还不到1%^[1-3]。心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)是心跳停搏的首要急救手段,尽早、规范、熟练的CPR是急救成功的重要保证,可明显提高患者的救治成功率和生存率^[4]。由于CPR培训

的特殊性,难以进行现场教学,目前大多数是通过传统授课、视频播放、操作演示等方法进行教学,没有真正置身于真实情景之中,很难达到系统性、连贯性的效果,缺乏综合实践能力与团队协作能力,以至于医学生和住培医生在面对心脏骤停患者实施急救措施时仍然存在紧张、畏惧,不够熟练、连贯^[5]。

情景模拟教学法是通过设置接近真实的临床情境,学习者通过角色扮演参与其中,进而增进真实情

基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2020A0616);弋矶山医院引进人才科研基金项目(YR202010);皖南医学院教学质量与教学改革工程重点项目(2019jyxm62)

收稿日期:2020-11-29

作者简介:吴敬医(1980-),男,副主任医师,副教授,(电话)13855354791,(电子信箱)yjsicu@163.com;

张霞,女,副主任医师,副教授,(电子信箱)yjsusd@163.com,通信作者。

感体验、丰富知识、提高综合实践能力的一种教学方法^[5-6]。竞赛式考核可调动学员学习的主观能动性,促进学员重视学习能力和成绩的提高^[7]。本研究将情景模拟教学结合竞赛式考核引入 CPR 的临床教学,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 5~10 月在弋矶山医院重症医学科学习的本科实习医师、住培医师 60 名为教学对象,2019 年 5~7 月的学员接受传统教学法(对照组),2019 年 8~10 月的学员接受情景模拟教学法(观察组),每组 30 名。两组学员均由同一教师团队带教。研究方案已获得学员的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 教学目标 通过教学培训,有效提高学员的团队合作能力和 CPR 救治水平。

1.2.2 教学方法及过程 ①根据临床真实病例,以美国心脏协会颁布的《2015 国际心肺复苏和心血管急救指南》^[4,8-9]为依据设计不同情景模拟案例:病区患者心电监护突然报警提示心跳骤停,或者病区发现有人突然倒地等突发情况,医疗人员发现并立即呼救,值班医生至床边快速评估,启动 CPR 流程。抢救过程中穿插设置胸外心脏按压、电除颤、气道开放、面罩给氧等操作,观察有效按压时间、团队协作情况。教学过程设计多个不同病因的心跳骤停场景并在 CPR 过程中调节心律及生命体征变化,培养医务人员应变及综合急救能力。②教学培训前,学员接受 CPR 理论知识和实践技能考核。③由本科室 4 位副主任医师作为指导教师进行 CPR 理论及技能教学。两组学员在接受技能教学和情景模拟教学时以 5 人为一小组进行。对照组采用多媒体授课 + 实践操作演示的教学方法。理论教学时间为 4 学时,实践操作教学为 6 学时,主要内容包括心脏骤停的准确评估、胸外按压、气道开放及电除颤仪等的方法与操作要点。多媒体视频采用美国心脏协会基本生命支持课程标准化培训录像,学员现场操作实践,教师指正学员操作实践过程中的不足。观察组采用多媒体授课 + 实践操作演示 + 情景模拟训练的教

学方法。理论及实践操作教学时长同对照组,在实践操作教学期间按照编制好的情景模拟案例进行情景模拟教学,其余同对照组。④在教学培训结束后再次进行 CPR 理论知识以及实践技能考核。对照组学员接受常规的理论考试和技能培训考核。观察组学员接受竞赛式考核:考核设置一等奖 1 名,二等奖 3 名,三等奖 6 名,最佳团队奖 1 名。理论考核成绩(50%)加技能考核成绩(50%)记为总成绩。

1.2.3 考核方案 理论知识和实践操作考核评分满分均为 100 分。实践操作考核由重症医学科、心血管内科、急诊内科、急诊重症医学科、麻醉科共 5 名医师组成,分别对每一个学员进行评分,以平均分为最终得分。5 名学员为一小组,使用模拟人进行现场临床案例考核。考核结束后,两组学员完成匿名调查问卷,对相应教学方法的满意度进行评价。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验和配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组学员性别、年龄、工作年限差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组学员一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄 /岁	参加工作时间/年		
				<1	1~3	>3
对照组	30	16/14	25.2±2.3	15	11	4
观察组	30	13/17	25.0±2.0	17	10	3
χ^2/t		0.601	0.413			
P		0.438	0.681	0.875*		

注: * Fisher 确切概率法。

2.2 学员成绩比较 两组学员教学培训前 CPR 理论考核成绩和操作考核成绩差异均无统计学意义($P > 0.05$);与培训前比较,两组学员培训后的理论知识和操作考核成绩均提高($P < 0.05$);且观察组 CPR 理论和操作考核成绩的提升均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组学员理论知识与操作考核成绩的比较

组别	理论考核成绩/分		$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$	操作考核成绩/分		$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
	培训前	培训后				培训前	培训后			
对照组	79.9±5.4	89.5±4.8	9.5±1.1	45.939	0.000	74.5±8.1	83.5±6.8	9.0±2.4	20.360	0.000
观察组	79.1±4.8	92.4±4.1	13.3±4.9	15.052	0.000	75.5±7.1	89.5±5.5	14.0±2.8	27.840	0.000
t	0.655		4.177			0.507		7.468		
P	0.515		0.000			0.614		0.000		

2.3 两组学员对教学效果的评价 相较于对照组,观察组学员对其所接受的教学方法评价更高,在提高学习兴趣和积极性、提高综合急救能力、提高团队合作能力、提高临床应对能力等方面与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组学员对教学效果的评价 [$n(\%)$]

组别	n	提高学习兴趣 和积极性	提高综合 急救能力	提高团队 合作能力	提高临床 应对能力
对照组	30	24(80.0)	22(73.3)	21(70.0)	21(70.0)
观察组	30	30(100.0)	29(96.7)	30(100.0)	29(96.7)
χ^2		4.630	4.706	8.366	7.680
P		0.031	0.030	0.004	0.006

3 讨论

心跳骤停一旦发生,每延迟 1 min,复苏的成功率大约下降 7%~10%,在 4~6 min 后即可出现脑组织不可逆性的损害^[2,10],及时有效的抢救尤为重要。实习医师和规范化培训的住院医师是临床一线医务人员,是 CPR 的重点培训对象。因此,本研究主要将实习医师和接受规范化培训的住院医师作为培训对象。接受本次培训的医生均是工作年限 4 年内的实习或住培医师,两组学员在年龄、性别、工作年限等方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

传统 CPR 理论和实践技能操作示范的教学模式缺乏连续性和团队协作性。科学、规范的教学培训方法是普及和提升 CPR 质量和有效途径^[11]。情景模拟教学主要目的是让学员在模拟真实的临床情境中学习、巩固专业知识和技能,提高应变能力和综合素质,提高团队合作意识和能力。本研究结果显示,培训前两组学员的理论知识 and 操作考核成绩组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。培训前两组学员技能操作多数是在大动脉搏动判断、气道开放与简易呼吸器的使用,按压频率、电除颤仪使用等方面存在不熟悉或错误之处。培训后这些错误明显减少,与培训前比较,两组学员在接受培训后的理论知识和操作技能考核成绩均提高 ($P<0.05$);同时,研究发现培训后观察组学员的理论知识成绩和操作技能考核成绩的提升高于传统方法组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。结果表明,与传统教学方法相比,情景模拟教学可更显著地提高学员的 CPR 理论知识和操作技能成绩。本研究的案例是根据真实病例编制而成,教学过程设置多个案例场景,将传统教学的以技能操作为主体转变为以患者救治为主体,促进学员连贯、系统地掌握和运用 CPR 救治措施,培养学员的临床急救和应变处置能力。培训后

让学员们共同协作进行分析、讨论 CPR 操作考核过程和情景模拟案例中的急救场景,着力提高团队沟通和协作能力。

本次培训后观察组学员的考核采用竞赛方式,以组为单元设置最佳团队奖,并公布每个人的成绩和排名。“过关式”考核和竞赛式考核会促使培训学员产生不同的自我要求,“过关式”考核仅会让学员产生合格至上的自我要求,不能激发学员的学习动力和潜能。竞赛式考核会促使学员追求规范、熟练、完美地掌握各项技能操作。此次竞赛式考核还设置了最佳团队奖,目的是促进学员在提高自身技能操作能力的同时,注意团队协作能力的提高。

培训和考核结束后,对两种教学方法的效果进行匿名问卷调查显示,情景模拟教学较传统教学能更显著的提高学习兴趣和积极性、提高综合急救能力、提高团队合作能力、提高临床应对能力,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。因此,情景模拟教学联合竞赛式考核的教学方法不仅教授知识和技能,丰富临床教学的形式和方法,且有效提高学员学习的主观能动性,增强学员的自信心,提高学员的心理素质和团队合作能力,从而进一步提升团队抢救水平^[7,12]。

CPR 作为心跳骤停的首要救治措施,不仅需要临床医生规范、熟练地掌握各单项操作,也需要通过加强团队合作提高救治成功率。科学高效的 CPR 教学在医务人员继续教育培训中具有重要意义。情景模拟教学联合竞赛式考核的教学模式不仅提高了学员学习的主观能动性,更可提升学员的团队合作、综合急救能力,是一种科学有效的教学模式。

【参考文献】

- [1] XU F,ZHANG Y,CHEN YG. Cardiopulmonary resuscitation training in china: current situation and future development[J]. JAMA Cardiology,2017,2(5):469-470.
- [2] 郑康,马青变,王国兴,等. 心脏骤停生存链实施现状及预后因素研究[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(1):51-57.
- [3] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [4] NEUMAR RW,SHUSTER M,CALLAWAY CW, et al. Part 1: executive summary:2015 American heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. Circulation,2015,132(Suppl 2):S315-367.
- [5] 王爽,王真,李想,等. 情景模拟教学法在急诊科实习学生心肺复苏培训中的应用[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(30):2327-2330.
- [6] 王聪,曲昊. 情景模拟结合 PBL 教学法对医学生教学效果的 Meta 分析[J]. 中国继续医学教育,2019,11(28):25-27.

床旁教学结合 CBL 教学模式在《皮肤性病学》教学中的应用

秦晓明, 林丽, 吴丽, 孔雷, 杨孔超, 江婷婷, 张志强, 余凡凡, 谢兰清

(皖南医学院第二附属医院 皮肤性病科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨床旁教学结合案例教学法(CBL)教学模式在《皮肤性病学》临床本科生教学中的应用效果。**方法:**选取皖南医学院临床医学专业2016级学生65名,按照班级随机分为两组,对照组33人,实验课采用传统的教学模式;实验组32人,实验课采用床旁教学结合CBL教学模式,采用理论考试和问卷调查的方法评估两组的教学效果。**结果:**实验组学生期末成绩(80.56±6.45)分与对照组学生(78.45±9.50)分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。问卷调查显示,对于反映教学效果的7项指标,实验组对教学效果的满意度均高于对照组($P<0.05$)。**结论:**在《皮肤性病学》教学中,床旁教学与CBL教学优势互补,两者联合应用,可提高教学质量,提高学生对教学的满意程度,值得临床教学推广使用。

【关键词】床旁教学;CBL;皮肤性病学;教学;应用

【中图分类号】G 642;R 75 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.022

Application of bedside teaching with CBL to instruction of dermatology and venereal diseases

QIN Xiaoming, LIN Li, WU Li, KONG Lei, YANG Kongchao, JIANG Tingting, ZHANG Zhiqiang, SHE Fanfan, XIE Lanqing

Department of Dermatology and STD, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To assess the effect of applying bedside teaching combined with case-based learning(CBL) in teaching dermatology and venereal diseases for undergraduates majoring in clinical medicine. **Methods:** Sixty-five students majoring in clinical medicine, enrolled in 2016 in our college, were recruited and randomly assigned to control group($n=33$) and observational group($n=32$). Students in the control group were taught by conventional class teaching modality, and those in the observational group were provided with bedside teaching plus CBL. The teaching effects were evaluated through theoretical examination and questionnaire between groups. **Results:** The scores by final examination on the command of theory remained not significantly different between the two groups of students[(80.56±6.45) points vs. (78.45±9.50) points] ($P>0.05$), yet students in the observational group had higher satisfaction with the teaching effects measured by seven indicators through questionnaire response than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion:** Bedside teaching with CBL can be complementary in instruction of dermatology and venereal diseases for undergraduates. Combined use of the two teaching modes may improve teaching quality and students' satisfaction with the teaching, which is worthy of application to clinical teaching.

【Key words】 bedside teaching; case-based learning; dermatology and venereal diseases; teaching; application

皮肤性病学是一门直观性强、整体性强、涉及面广的临床学科,与病理学、解剖学、免疫学等多学科

交叉,目前命名的皮肤病有2000余种,皮损表现复杂多样^[1]。现阶段《皮肤性病学》教学仍以传统的教

基金项目:皖南医学院质量工程项目(2018jyxm66);安徽省省级质量工程教学研究项目(2018iyxml269)

收稿日期:2020-09-20

作者简介:秦晓明(1966-),男,副主任医师,硕士生导师,(电话)18955310791,(电子信箱)qxming_118@163.com。

[7] 宋汉君,马淑霞,金岳雷,等.知识与技能竞赛在医学遗传学教学中的应用效果[J].中华医学教育杂志,2019,39(7):516-520.

[8] 王增武,董颖.2015年《AHA心肺复苏与心血管急救指南》解读[J].中国循环杂志,2015,30(22):8-22.

[9] 曹钰,何亚荣,郝迪,等.2019年美国心脏协会心肺复苏和心血管急救指南更新解读——成人基本/高级生命支持和院前急救[J].华西医学,2019,34(11):1217-1226.

[10] 周夷霞,韩文文,宋丹丹.心脏骤停患者心肺复苏后影响自主循环及预后的因素[J].心电与循环,2020,39(3):251-255.

[11] 王立祥,孟庆义,余涛,等.2018中国心肺复苏培训专家共识[J].中华危重病急救医学,2018,30(5):385-400.

[12] 黄华,钱健,王宁,等.临床技能竞赛对医学生临床能力的评价及养成[J].中华医学教育探索杂志,2018,17(12):1257-1261.

授教学法(lecture based learning, LBL)为主,在这种教学模式下,老师是教学的主体,学生被动接受理论知识,缺乏实践机会,无法调动学生学习的主动性与积极性,不利于提高学生的临床思维与临床诊疗能力^[2-3]。在《皮肤性病学》教学中,我们对临床医学专业学生应用床旁教学结合案例教学法(case based learning, CBL)教学模式,取得了满意的教学效果,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取皖南医学院 2016 级临床医学专业三年级 65 名学生为研究对象。按照班级随机分为两组,17 班 32 名学生为实验组,男 13 名,女 19 名,平均年龄(21.69±0.63)岁,入学成绩(521.09±20.55)分;18 班 33 名学生为对照组,男 21 名,女 12 名,平均年龄(21.64±0.59)岁,入学成绩(521.00±17.16)分。两组性别、年龄和入学成绩等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 教学的内容与方法 实验组与对照组均由我科教研室教师进行授课,授课的内容、学时数及进度均按照《皮肤性病学》的教学大纲要求实施。理论课授课均采用大班教学模式,实践课对照组采用传统的大班病房见习的教学模式,以教师课堂上授课为主,实验组采用床旁教学结合 CBL 教学模式。

1.2.2 实验组方法

1.2.2.1 课前准备 将实验组学生随机分为 4 组,每组 8~9 名学生,委任 1 名学生担任组长,开课前 3 天,教师将设计好的临床问题提供给学生,组长安排组员通过查阅教材、文献等方式,在学习理论知识的同时,解答临床问题并提出疑问,小组成员之间可进行讨论与交流。

1.2.2.2 床旁教学结合 CBL 教学模式的实施 将实验组学生按照分组带到皮肤性病科病房,让学生直接面对患者,每组选择 1 名学生询问患者病史,1 名学生对患者进行体格检查,其他学生进行补充,结束后将学生带回教室。在教师的主持下,让各组学生针对病例,对设计好的临床问题展开讨论,在此过程中,学生作为主体,教师引导学生针对案例、临床问题等方面进行讨论,提出新观点与依据,引导学生将理论知识与临床实际相结合,分析并解决临床问题与疑点,根据情况酌情给予学生诱导和启发,教师根据课堂讨论的结果,对学生针对病例提出的观点、依据和疑问进行归纳、总结与分析,突出该疾病的重点与难点内容,启发学生运用皮肤性病科的临床思

维,解决临床实践中遇到的问题。

1.3 考核与评价 为了检验床旁教学联合 CBL 教学模式在《皮肤性病学》教学的可行性,对实验组及对照组学生学期结束时实行统一命题、统一评分的考试,比较两组学生的期末考试成绩。

同时采用问卷调查的形式,让两组学生对不同的教学模式进行评价,问卷内容包含 7 项反映教学效果的指标,包括提高学习兴趣、提高自学能力、巩固理论知识、理论与实践结合、迅速进入医生角色、提高思考分析能力、提高临床技能操作能力,比较学生对不同教学模式的赞同程度。调查表中主要包括赞同、不赞同两个评价标准。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对所得数据进行处理。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, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生期末考试成绩的比较 实验组学生期末成绩高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组学生期末考试成绩比较

分组	<i>n</i>	期末成绩/分	最低分	最高分
实验组	32	80.56±6.45	66.5	92.5
对照组	33	78.45±9.50	56.0	93.0
<i>t</i>		1.050		
<i>P</i>		0.298		

2.2 教学效果评价 问卷调查显示,实验组对反映教学效果的 7 项指标满意度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组学生对不同教学模式的评价[*n*(%)]

评价指标	实验组	对照组	χ^2	<i>P</i>
提高学习兴趣	30(93.75)	17(51.52)	14.473	0.000
提高自学能力	27(84.38)	14(42.42)	12.276	0.000
巩固理论知识	28(87.50)	20(60.61)	6.084	0.014
理论与实践结合	26(81.25)	15(45.45)	8.938	0.003
迅速进入医生角色	24(75.00)	10(30.30)	13.010	0.000
提高思考分析能力	21(65.63)	9(27.27)	9.615	0.002
提高临床技能操作能力	26(81.25)	12(36.36)	13.479	0.000

3 讨论

现阶段《皮肤性病学》的教学主要采取传统的讲授式教学法,在这种以教师讲课为主,大班全程灌输式的教学模式下,学生可以系统地接受理论知识,但缺乏实践机会,导致对专业知识理解不透彻,对皮损的认识模糊,所学习到的理论知识与临床脱离,这

样的教学模式下,师生之间交流机会少,缺少互动,学习氛围枯燥,削弱了学生学习的积极性与主动性,无法提高学生的兴趣、创新思维与创新能力,导致整体的教学效率低,教学质量无法得到提高^[4]。

床旁教学是一种以教师为主导、学生为主体,患者为中心的教学模式,教师选择典型的临床病例,学生在床旁对患者进行病史采集及体格检查,同时结合患者实验室检查结果等方面,做出相应的诊疗方案,最后再由教师进行分析与总结。但目前的床旁教学仍以教师床旁授课为主,学生被动接受教师在床旁讲授的与疾病相关的理论知识,这在一定程度上虽然可以将理论知识与临床实际相结合,加深学生对专业知识的理解,但也存在一定的缺陷,这种教学模式无法调动学生学习的积极性与主动性,也不利于培养学生正确的临床思维^[5-6]。

CBL 教学模式是一种以病例为先导,以问题为基础,以学生为主体,教师为主导的小组讨论式教学法,通过教师提供临床典型的病例资料、体格检查及相关的辅助检查,学生利用所学到的理论知识,围绕病例进行分析与讨论,发现并解决问题^[7]。这种教学模式有助于提高学生学习的主动性及积极性,将理论知识与实践相结合,加深学生对理论知识的理解,锻炼学生沟通、表达及解决问题的能力,提高学生的团结协作能力,有助于培养学生正确的临床思维与能力,让教师深入到学生的预备学习中,加强师生间的沟通与交流,指导学生如何阅读文献,如何做好医生以及参与临床工作。但是 CBL 教学模式也存在一定的弊端,CBL 教学模式缺乏对基本理论知识的系统阐述,需要学生有一定的理论知识基础,每次 CBL 教学只能学习有限的病例知识,对于系统的学习皮肤性病学知识而言,由于病种复杂多样,课时有限,不利于学生构建完整的皮肤性病学知识框架,CBL 教学模式对指导教师的教学、临床典型病例的选择都有一定的要求^[8-9]。

张士发等^[10]将 CBL 教学结合床旁教学模式运用于《儿科学》的实践教学,发现在这种教学模式下医学生的学习兴趣、解决临床实际问题能力、医学人文素养能力和临床操作能力均得到了显著提高,实验组期末考试成绩及实践课成绩均高于对照组,认为实施基于 CBL 的床旁教学模式可提高学生的综合能力。为了改善《皮肤性病学》的教学质量,我科将床旁教学与 CBL 教学模式相结合,应用于《皮肤性病学》临床本科生的教学中,发现实验组期末成绩高于对照组期末成绩,两组间差异无统计学意义,这可能与我科在教学中按照教学大纲,对实践

课分配的课时数较少,只能选择少数典型的皮肤性病进行床旁授课,无法对所有的皮肤性病进行实践课教学有关。本研究采用问卷调查对教学效果进行评价,结果发现,该教学法可以提高学生的学习兴趣与自学能力,帮助学生巩固理论知识,将理论知识与实践结合,利于学生迅速进入医生角色,提高思考分析能力,提高临床技能操作能力。

将床旁教学与 CBL 教学模式相结合应用于《皮肤性病学》的教学中,可以弥补两种教学模式的不足,在这种教学模式下,教师起到引导作用,对教师的教学水平提出了更高的要求,对临床病例选择需要更为精准,需要设计恰当的问题,对学生的讨论进行准确分析,一定程度上加重了教师的备课压力,但可逐渐提高教师的教学质量。于学生而言,需要积极发挥主观能动性,独立思考,积极参与病例的准备与讨论。这种教学模式可以将理论知识与临床实际相结合,加深学生对理论知识的理解,提高学生的实践能力、学习的主动性与积极性、分析与解决问题的能力,加强学生团结协作与医患沟通能力,培养良好的临床思维能力与创新能力。这样的教学模式可以应用于其他学科的教学中,值得临床教学推广使用。

【参考文献】

- [1] 张学军. 皮肤性病学[M]. 8版,北京:人民卫生出版社,2013:1-4.
- [2] 汪峰,汪小柳,刘志军,等. PBL与CBL相结合的教学方法在皮肤性病临床见习中的应用研究[J]. 医学理论与实践,2018,31(9):1399-1401.
- [3] 孙东杰,李谦,涂颖,等. TBL与CBL有机组合在皮肤性病临床见习教学中的应用[J]. 皮肤病与性病,2017,39(1):43-45.
- [4] 张晶,闫英,高珊珊,等. CBL+PBL双轨教学模式在中医皮肤性病实习教学中的应用[J]. 北京中医药,2018,37(11):1097-1099.
- [5] 荣季冬,王冬梅,邓玉洁,等. 床旁教学在心血管系统临床教学改革中的应用[J]. 中国继续医学教育,2016,8(22):5-7.
- [6] 聂蕾,訾聘,刘彦麟,等. PBL结合CBL教学模式在妇产科床旁教学中的应用[J]. 贵州医科大学学报,2017,42(10):1238-1240.
- [7] 梁俊琴,迪丽努尔·阿布都热衣,康晓静. CBL教学模式与多种教学方式结合在皮肤性病中的应用[J]. 中国继续医学教育,2016,8(35):8-10.
- [8] 许丽娟,郑玲玲. PBL结合CBL及LBL在皮肤性病教学中应用的体会[J]. 基础医学教育,2016,18(2):123-125.
- [9] 景海霞,王润超,黄望强. CBL联合PBL教学法在皮肤性病教学中的应用[J]. 当代医学,2020,26(1):186-188.
- [10] 张士发,余结根,赵劲松. 基于CBL的床旁教学模式在《儿科学》实践教学中的应用[J]. 皖南医学院学报,2017,36(3):291-293.

ERAS 对腹腔镜结直肠癌患者术后机体应激及炎症反应的影响

张焱辉¹,李靖锋¹,张 蛟¹,朱志贤¹,奚 惠²

(1.靖江市中医院 普外科,江苏 靖江 214500;2.中国人民解放军东部战区总医院 外科,江苏 南京 210006)

【摘要】目的:探究加速康复外科(ERAS)方案对腹腔镜结直肠癌患者术后机体应激及炎症反应的影响。**方法:**回顾性分析2016年6月~2019年12月靖江市中医院普外科收治的98例结直肠癌患者的临床资料。根据临床资料显示的干预手段将患者分为ERAS组和常规对照组,各49例。均采用腹腔镜结直肠癌根治手术,常规对照组围术期采用传统护理措施,ERAS组在常规护理基础上实施ERAS护理。记录并比较两组术后恢复及并发症发生情况,比较手术前后(术后3d)的炎症反应及免疫功能情况。**结果:**ERAS组术后胃肠功能恢复时间、首次排气时间、首次下床活动时间、术后住院时间均少于常规对照组($P < 0.05$),ERAS组术后并发症的发生率少于对照组($P < 0.05$);ERAS组术后3d的CRP、IL-6、TNF- α 水平低于对照组($P < 0.05$),CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**围术期实施ERAS方案有助于腹腔镜结直肠癌根治术患者术后恢复情况,减少并发症的发生,降低了术后机体炎症反应及应激反应。

【关键词】加速康复外科;腹腔镜;结直肠癌根治术;应激反应;炎症反应**【中图分类号】**R 735.34;R 619.9 **【文献标志码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.023

Effects of ERAS on postoperative stress and inflammatory response in patients of colorectal cancer following laparoscopic surgery

ZHANG Yanhui, LI Jingfeng, ZHANG Jiao, ZHU Zhixian, XI Hui

Department of General Surgery, Jingjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingjiang 214500, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of enhanced recovery after surgery (ERAS) on postoperative stress and inflammatory response in patients of colorectal cancer undergone laparoscopic radical resection. **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed in 98 cases of colorectal cancer treated by laparoscopic resection in the General Surgery Department of our hospital between June 2016 and December 2019. The cases were divided into ERAS group and control group according the post-surgery interventions ($n=49$ for each group). Patients in the control group received simple conventional perioperative nursing, and those in ERAS group were given ERAS care on conventional nursing basis. The clinical data, including postoperative recovery and complications as well as the inflammatory response and immune function before and after surgery (day 3 after surgery), were recorded and compared between groups. **Results:** Patients in ERAS group had significantly earlier postoperative recovery of gastrointestinal function, time of first anal exhaust, off-bed activity, shortened postoperative hospital stay, lower incidence of postoperative complications, decreased levels of CRP, IL-6 and TNF- α , yet higher levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ than those in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** ERAS program in perioperative period can facilitate early recovery, reduce occurrence of complications and postoperative inflammatory and stress response in patients of colorectal cancer undergone laparoscopic radical resection.

【Key words】 enhanced recovery after surgery; laparoscopy; radical resection; colorectal cancer; stress response; inflammatory reaction

结直肠癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤,且呈逐年上升趋势^[1]。目前,临床治疗结直肠癌最为常用的方法是手术根治,且向微创化发展,特别是随着腹腔镜技术的迅速发展,腹腔镜下结直肠癌根治术逐渐在该类患者的治疗中得到了推广应用,并取

得了不错的临床效果^[2]。然而毕竟手术为创伤性操作,围术期仍会引发一定的应激反应,加之该类患者身体机能以及心理承受能力往往较差,一定程度上影响手术治疗效果及预后恢复。因此,加强围术期护理意义重大。加速康复外科(enhanced recovery

基金项目:泰州市科技支撑计划(社会发展)项目(0612ws2017641)

收稿日期:2020-05-02

作者简介:张焱辉(1984-),男,副主任医师,(电话)13952625755,(电子信箱)hgfd23@163.com;

奚 惠,女,初级技师,(电子信箱)jaqwcy320@163.com,通信作者。

after surgery, ERAS)是指通过利用临床证实的各种有效方法避免或减少围术期可能出现的并发症及应激反应,使患者尽早康复^[3]。本研究拟探究 ERAS 对腹腔镜结直肠癌患者术后机体应激反应及免疫功能的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 6 月~2019 年 12 月靖江市中医院普外科收治的 98 例结直肠癌患者的临床资料。纳入标准^[1]:①病理确诊为结直肠癌,肿瘤临床分期(TNM)≤Ⅲ期[根据美国癌症联合委员会(AJCC)第八版 TNM 肿瘤分期];②美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~Ⅲ级;③患者临床资料完善,病情稳定,意识清醒,沟通及表达能力较好,依从性强,知情同意本次研究。排除标准^[1,4]:①急诊手术、中转开腹、术中无法建立气腹者;②合并其他胃肠疾病或恶性肿瘤者;③合并心、肝、肾等严重异常者。根据临床资料显示的护理手段将患者分为 ERAS 组和常规对照组,各 49 例。两组年龄分布、性别比例、疾病类型、TNM 分期、合并症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%), n=49]$

基线资料	ERAS 组	常规对照组	χ^2/t	P	
年龄/岁	61.3±7.2	61.9±6.6	0.430	0.668	
性别	男	30(61.2)	31(63.3)	0.043	0.835
	女	19(38.8)	18(36.7)		
疾病类型	直肠癌	22(44.9)	24(49.0)	0.164	0.686
	结肠癌	27(55.1)	25(51.0)		
TNM 分期	I 期	12(24.5)	11(22.5)	0.368	0.544
	II 期	24(49.0)	27(55.1)		
	III 期	13(26.5)	11(22.4)		
合并症	高血压	8(16.3)	9(18.4)	0.071	0.790
	糖尿病	7(14.3)	6(12.2)		

1.2 方法

1.2.1 手术方法 两组患者均采用腹腔镜结直肠癌根治手术。肠段游离和淋巴结清扫在腹腔镜下完成,肠段切除和(或)消化道重建经辅助小切口完成。

1.2.2 护理干预

1.2.2.1 常规对照组 给予围术期传统护理措施。①术前常规宣教;②术前 1 d 行机械性的肠道准备;③术前 12 h 禁食,6 h 禁水;④术前患者常规放置胃

管及尿管,术后待肛门排气后拔除胃管,尿管术后留置 5~7 d;⑤术后待肛门排气开始进流质食物,少量多次并根据患者适应情况逐渐过渡至普通食物;⑥术后下床活动根据患者意愿进行,一般术后次日开始活动;⑦术后常规静脉输液 2 500~3 000 mL/d;⑧术后给予盐酸哌替啶等药物镇痛,必要时给予自控静脉镇痛泵干预。

1.2.2.2 ERAS 组 在常规护理基础上实施 ERAS 护理。①成立 ERAS 小组,护士长担任 ERAS 小组组长,成员包括 2 名临床经验丰富的药师、2 名麻醉师、2 名外科医生及 6 名主管护师,确定 ERAS 护理方案及措施,并统一培训 ERAS 理论知识及标准化流程;②术前宣教:护师经统一培训后对手术方案确定的患者进行术前健康宣教,通过宣传册、微信公众平台信息推送(文字、图片和视频)向患者、患者家属介绍结直肠癌的诊疗路径、ERAS 措施、手术镇痛方案、术后早期进食水的方法、术后早期下床活动指导及意义等,开展术前营养及呼吸系统筛查,帮助患者提前了解并正确认识术后疼痛,缓解患者的焦虑、恐惧、紧张,利于患者配合围手术期管理;③术前准备:术前给予合理营养支持,术前 3 d 给予无渣整蛋白型肠内营养制剂,术前 1 d 午夜饮 12.5% 麦芽糊精果糖饮品(素乾)800 mL,术前 2 h 饮 400 mL,以改变患者空腹情况下的能量储备和保持碳水化合物的代谢,降低术后胰岛素抵抗,缓解术前口渴、饥饿和焦虑等,此外术前不行机械性肠道准备,不放置胃管及空肠营养管,仅置尿管,术前口服聚乙二醇电解质散剂清洁肠道,服后按摩腹部,适当行走,观察大便形状,密切检测患者生命体征和营养状态;④术中护理:术中注意保暖、温蒸馏水冲洗腹腔,术中严格控制液体入量,控制性补液 1 L 左右,减少引流管的使用;⑤镇痛护理:完善急性疼痛工作模式,要求小组相关成员评估患者疼痛后及时反馈医生给予镇痛干预,一般术前 30min 超前镇痛管理,术后使用自控镇痛泵(PCA)镇痛,硬膜外注入 0.2% 盐酸罗哌卡因,且需向患者及家属详细介绍镇痛使用情况及不良反应,提高对不良反应发生的预见性,避免发生严重并发症;⑥术后护理:术后 12 h 内禁食不禁饮,术后第 1 天进清流质食物,排气后进半流质食物,术后 24~48 h 给予抗生素,48 h 后拔除镇痛泵、尿管,术后第 5 天根据患者伤口愈合情况拔除引流管,术后 12 h 在小组医师或护师指导下适当进行屈膝、翻身、坐立等床上活动,并对患者按摩、叩背、协助排痰,术后次日即鼓励患者下床活动并自行排便。

1.3 观察指标 记录并比较两组患者胃肠功能恢

复时间、首次排气时间、首次下床活动时间、术后住院时间,此外观察并比较两组术后并发症发生情况,包括吻合口瘘、切口感染及尿潴留等,并比较术前及术后 3 d 炎症反应及免疫功能情况,其中炎症反应指标包括 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子(TNF- α),免疫功能指标主要为 T 细胞表面标志物 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,均于清晨空腹抽取肘静脉分离血清完成检测,其中 IL-6、TNF- α 通过 ELISA 测定,CRP 采用免疫比浊法测定,T 细胞表面标志物通过 Epics. XL II 型流式细胞仪检测^[4]。

1.4 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 21.0 分析数据,计数资料以率(%)表示行 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

表 2 两组患者术后恢复情况及并发症比较($\bar{x}\pm s, n=49$)

组别	胃肠功能恢复 时间/h	首次排气 时间/h	首次下床活动 时间/h	术后住院 时间/d	术后并发症[n(%)]			
					吻合口瘘	切口感染	尿潴留	合计
ERAS 组	73.1 \pm 16.3	54.3 \pm 9.8	27.4 \pm 5.7	5.4 \pm 1.8	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)	2(4.1)
常规对照组	96.4 \pm 18.7	66.3 \pm 11.2	39.2 \pm 8.8	6.4 \pm 2.1	1(2.0)	5(10.2)	3(6.1)	9(18.4)
χ^2/t	6.575	5.644	7.878	2.531				5.018
P	0.000	0.000	0.000	0.013				0.025

表 3 两组手术前后炎症反应情况比较($\bar{x}\pm s, n=49$)

组别	术前	术后 3 d	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	P
CRP/(mg/L)					
ERAS 组	10.4 \pm 1.6	18.6 \pm 1.6	8.2 \pm 2.3	25.018	0.000
常规对照组	11.6 \pm 1.9	21.9 \pm 2.3	10.4 \pm 2.6	27.483	0.000
IL-6/(μ g/L)					
ERAS 组	81.1 \pm 9.7	97.9 \pm 17.1	16.7 \pm 20.7	5.663	0.000
常规对照组	79.1 \pm 10.8	145.9 \pm 25.3	66.8 \pm 26.4	17.713	0.000
TNF- α /(ng/L)					
ERAS 组	65.8 \pm 10.5	88.1 \pm 6.8	22.3 \pm 12.2	12.776	0.000
常规对照组	67.6 \pm 12.7	106.8 \pm 19.2	39.2 \pm 21.7	12.650	0.000

表 4 两组手术前后免疫功能比较($\bar{x}\pm s, n=49$)

组别	术前	术后 3 d	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	P
CD3 ⁺ /%					
ERAS 组	53.1 \pm 1.8	51.2 \pm 1.4	1.9 \pm 2.5	5.129	0.000
常规对照组	53.0 \pm 1.8	47.9 \pm 1.4	5.2 \pm 2.5	14.824	0.000
CD4 ⁺ /%					
ERAS 组	34.4 \pm 1.8	31.7 \pm 0.9	2.7 \pm 2.1	8.938	0.000
常规对照组	34.5 \pm 1.5	28.7 \pm 1.4	5.9 \pm 2.1	19.803	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺					
ERAS 组	1.4 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.2	7.173	0.000
常规对照组	1.4 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	0.5 \pm 0.2	20.043	0.000

2.1 两组术后恢复情况及并发症比较 ERAS 组术后胃肠功能恢复时间、首次排气时间、首次下床活动时间、术后住院时间均少于常规对照组 ($P<0.05$),两组术后主要并发症为切口感染及尿潴留,ERAS 组术后并发症的发生率少于常规对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组手术前后炎症反应情况比较 两组患者术后 3 d 炎症指标水平均有不同程度增大,但与同期常规对照组比较,ERAS 组 CRP、IL-6、TNF- α 水平更低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组手术前后免疫功能比较 两组术后 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均较术前降低 ($P<0.05$),但与同期常规对照组比较,ERAS 组术后 3 d CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平更高 ($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

目前临床上结直肠癌的治疗方案以根治性手术为主,且以腹腔镜手术为主^[5-6]。本次所选受试者均采用腹腔镜手术完成结直肠癌的根治。然而手术本身就是一种应激源,手术创伤、术后疼痛等不可避免地影响患者的配合及预后,加之该类患者往往年龄较大、病程较长、缺乏对疾病及治疗方案的认识等更不耐受治疗^[4,7]。因此,迫切需要行之有效的针对性干预措施以降低或减轻患者术后疼痛、并发症等不利影响,防止疾病术后迁延影响治疗。

ERAS 概念最早是 Kehlet 在 2001 年提出的,主要的理念是在围术期通过各种有循证医学证据的优化措施来减少手术应激及并发症,缓解患者术后痛苦等以促进快速康复^[8]。ERAS 已在胃肠外科、骨科、肝胆外科、妇产科等多个外科领域得到应用并被证实^[9-10]。本次试验选择将 ERAS 应用于围术期腹腔镜结直肠癌患者,结果显示围术期 ERAS 方案有效减少了患者术后胃肠功能恢复时间、首次排气时间、首次下床活动时间及术后住院时间,同时减少了切口感染等术后并发症的发生,提示围术期 ERAS 方案可提升腹腔镜结直肠癌患者的手术效果及安全

性,与孙叶飞等^[11]的研究结果一致。

手术的侵入性操作常造成机体出现明显炎症反应且会产生免疫抑制作用^[8]。CRP 是一种全身性炎症反应急性期的蛋白,可反映机体炎症状态,研究证实机体血清 CRP 水平与系统炎症反应呈显著正相关^[9]。IL-6 为活化的 T 细胞及成纤维细胞产生的淋巴因子,具有调节免疫应答和介导免疫功能的作用^[10]。TNF- α 为最早的一种炎症介质,具有促进其他免疫细胞因子的合成与释放的作用^[11]。临床上常通过上述指标评价机体炎症反应^[4]。本研究结果显示围术期 ERAS 方案对炎症反应影响更小,认为 ERAS 措施可帮助患者在手术期间及时调整身体状态使其适应手术,加强了机体修复创伤能力,导致的炎症反应相对较轻。此外手术创伤可引起强烈的应激反应,导致机体免疫功能发生变化^[12]。T 淋巴细胞亚群是参与机体免疫的重要因子,CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平可反映评价机体细胞免疫功能状态^[12]。本研究结果显示 ERAS 方案对患者细胞免疫功能影响小,提示 ERAS 方案中积极的术前宣教、合理的术前准备(减少置管及机械性肠道准备)、术后镇痛及护理等减轻了患者的心理和生理应激刺激,对机体细胞免疫功能影响小,加快恢复进程。

综上所述,围术期实施 ERAS 方案是一种安全、有效的干预模式。不过本次研究亦存在着一些不足之处,比如缺乏大样本量的研究使得所得结果说服力低,这有待后续研究继续深入。

【参考文献】

[1] 叶善平,时军,江群广,等. 达芬奇机器人与腹腔镜辅助直肠癌

Dixon 术近期疗效的对比研究[J]. 中国微创外科杂志,2019,19(10):898-902.

[2] 张伟,刘海峰,孙静,等. 腹腔镜直肠癌根治术与开腹手术术后腹腔引流液中 IL-6、TNF- α 水平比较[J]. 中国临床研究,2017,30(6):761-763.

[3] 陈凇,陈亚进,董海龙,等. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志,2018,38(1):1-20.

[4] 陈高瀚,金冬春. 腹腔镜根治术对老年结肠直肠癌患者应激反应、炎症反应和细胞免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(6):1177-1179.

[5] 尚红娟,曹键,疏云,等. 新辅助化疗联合腹腔镜根治术治疗直肠癌的疗效及其对患者围手术期免疫功能的影响[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(12):1552-1557.

[6] 黄陈,杨丽,赵蓉,等. 加速康复外科在促进日间手术多维度发展中的应用[J]. 中国医院管理,2020,40(2):47-49.

[7] 李志超,王煜,王小成,等. 基于快速康复外科理念的疼痛管理模式在日间腹腔镜胆囊切除术的应用[J]. 华西医学,2015,30(5):804-807.

[8] KEHLET H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery[J]. Langenbecks Arch Surg,2011,396(5):585-590.

[9] 李卡,刘雨薇,冯金华,等. 加速康复外科模式在全髋关节置换术围术期管理中的临床研究[J]. 四川大学学报(医学版),2019,50(4):604-608.

[10] 杨一兰. 基于快速康复外科的多模式镇痛管理对腹腔镜结肠直肠癌病人术后疼痛的影响[J]. 护理研究,2019,33(17):3038-3041.

[11] 孙叶飞,张敬浩,周禹晗. 快速康复护理在腹腔镜结肠直肠癌根治术患者围术期的应用[J]. 中国医科大学学报,2019,48(9):848-851.

[12] 李艳,王白云,谭尹娜. 基于快速康复外科理论的多模式镇痛在腹腔镜结肠直肠癌根治术中的实施效果[J]. 中国老年学杂志,2019,39(18):4492-4494.

(上接第 280 页)

[13] 陆一鸣,鲁培俊,钱国宏,等. 甘肃 15~69 岁城乡居民吸烟状况及影响因素分析[J]. 中国公共卫生,2016,32(5):583-586.

[14] 赵洁雯,要鹏韬,刘黎香. 北京市吸烟人群尼古丁依赖程度影响因素的横断面调查研究[J]. 中华疾病控制杂志,2018,22(4):358-362.

[15] 谢莉,姜垣. 健康中国必将是无烟中国[J]. 中国慢性病预防与控制,2019,27(7):481-483.

[16] WHO. WHO report on the global tobacco epidemic 2019: Offering help to quit tobacco use [R/OL]. (2019-07-26) [2020-07-10]. https://www.who.int/tobacco/global_report/en/.

[17] 魏凤江,马骏,柏丽莉,等. 天津市公务员吸烟率及尼古丁依赖状况调查[J]. 现代预防医学,2014,41(21):3868-3871.

[18] 陈金彪,马骏,李长平,等. 天津市居民吸烟现状及吸烟者尼古丁依赖状况[J]. 中国公共卫生,2013,29(7):988-991.

· 护理学 ·

文章编号:1002-0217(2021)03-0291-04

基于 Kinect 2.0 的体感游戏在老年慢性阻塞性肺疾病的临床应用效果

朱岩,谢晖,张利

(蚌埠医学院 护理学院,安徽 蚌埠 233030)

【摘要】目的:探讨基于 Kinect 2.0 的体感游戏在老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床应用效果。**方法:**选取2018年10月~2019年6月蚌埠医学院第一附属医院就诊的老年 COPD 患者为研究对象,随机将患者分为观察组($n=25$)和对照组($n=25$),观察组采用体感游戏运动康复,对照组采用常规运动康复,于干预前、干预8周、干预16周对患者肺功能、6分钟步行测试(6 MWT)、握力、呼吸困难量表(mMRC)、COPD 评估测试量表(CAT)进行比较。**结果:**干预16周后,观察组运动完成率(90.91%)高于对照组(61.90%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV_1/FVC)、6 MWT、握力均高于对照组,而 mMRC、CAT 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**基于 Kinect 2.0 的体感游戏可提高老年 COPD 患者运动合格率和运动能力,改善患者肺功能,提高患者生活质量。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病;体感游戏;老年

【中图分类号】R 473.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.024

Clinical effect of applying somatosensory games based on Kinect 2.0 system to elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

ZHU Yan, XIE Hui, ZHANG Li

Faculty of Nursing, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of applying somatosensory games based on Kinect 2.0 system to elderly with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Elderly COPD patients treated in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College were recruited from October 2018 to June 2019, and randomly allocated to observational group($n=25$) and control group($n=25$). Patients in the observational group received rehabilitation through somatosensory game practice, and those in the control group were provided with conventional exercise rehabilitation. The data maintained and compared in the two groups consisted of the patients' lung function, 6-minute walk distance (6 MWT), grip strength, dyspnea rating (mMRC) and quality of life by COPD assessment test (CAT) before intervention, 8 and 16 weeks after intervention. **Results:** After 16 weeks of intervention, the exercise completion rate was higher in the observational group than in the control group (90.91% vs. 61.90%). The difference was significant ($P<0.05$). Patients in the observational group had higher FVC, FEV_1 , FEV_1/FVC , 6 MWT and grip strength, yet lower mMRC and scoring on CAT than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Kinect 2.0 system based somatosensory games can improve the exercise qualification rate and exercise ability in elderly COPD patients, as well as boost their lung function and quality of life.

【Key words】chronic obstructive pulmonary disease; somatosensory games; the elderly

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床上常见的呼吸系统疾病,流行病学研究显示,40岁以上人群 COPD 患病率高达 9.3%~14.6%,是全球重要的公共卫生问题之一^[1-2]。多数学者提倡 COPD 稳定期肺康复可改善

患者肺功能,降低患者急性发作^[3]。但肺康复参与率低、达标率低、退出率高是当今 COPD 稳定期管理面临的重大问题。体感游戏具有趣味性高、易操作、能在家中运动康复的特点已被应用于脑卒中、帕金森等疾病的康复中^[4]。本研究探索基于 Kinect 2.0

基金项目:安徽省科技攻关技术项目(18030801133);蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycx1940)

收稿日期:2020-10-18

作者简介:朱岩(1992-),女,2018级硕士研究生,(电话)18855349093,(电子信箱)1148905687@qq.com;

张利,女,副教授,(电子信箱)390026586@qq.com,通信作者。

的体感游戏在老年 COPD 患者中的临床应用效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 10 月~2019 年 6 月在蚌埠医学院第一附属医院就诊的老年 COPD 患者为研究对象,纳入标准:①符合中华医学会呼吸病学分会 2010 年诊断标准^[5]确诊为 COPD 患者,疾病处于稳定期;②患者年龄≥60 岁;③患者沟通交流无障碍;④临床资料完整,依从性好。排除标准:①合并严重的心脏疾病者;②存在影响患者肺功能的疾病;③高血压Ⅲ级者;④已使用类似体感游戏进行康复患者。共纳入 50 例患者,随机分为观察组($n=25$)和对照组($n=25$),在干预过程中,观察组退出 3 例,对照组退出 4 例,最终观察组纳入 22 例,对照组纳入 21 例,两组患者一般临床资料具有可比性($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床资料

项目	观察组($n=22$)	对照组($n=21$)	t/χ^2	P
年龄/岁	65.16±12.78	64.54±12.89	0.158	0.875
病程/年	5.92±2.76	5.74±2.25	0.233	0.816
BMI/(kg/m ²)	22.07±3.46	21.97±3.12	0.099	0.921
性别(男/女)	15/7	14/7	0.011	0.915
吸烟情况				0.783*
不吸烟/戒烟/仍在吸烟	5/12/5	7/10/4		
文化程度				1.000*
小学及以下/初中/高中及以上	9/9/4	8/8/5		
GOLD 分级				0.921*
Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ	8/10/4	9/8/4		
伴随疾病			1.408	0.494
糖尿病/高血压/脑血管疾病	12/7/6	9/11/5		

注: * Fisher 确切概率法。

1.2 干预方法

1.2.1 成立肺康复小组 肺康复小组由 1 名康复科医生、1 名老年科医生、1 名呼吸科医生以及 6 名责任护士组成,编制 COPD 肺康复手册,包括生活方式内容、呼吸方法、饮食内容等,所有患者均发放 COPD 肺康复手册。

1.2.2 对照组 制定康复方案,并由康复科医生与呼吸科医生指导患者呼吸功能锻炼、有氧运动、阻抗运动,定期随访。

1.2.3 观察组 采用 Kinect 2.0 体感互动装置,主机采用 XBOX360,显示器采用坚果 E9i 投影仪。责

任护士和康复医师介绍装置,现场示范演示,完成后对其中动作分解讲述。再邀请患者体验,责任护士和康复医师及时纠正患者不正确的动作。本研究中训练项目:越野跑、水果忍者、障碍滑雪,训练时依次按照越野跑、水果忍者、障碍滑雪的顺序,训练时长初期以 15 分钟/天开始,1 次/天,每周 5 次,每周增加 10 分钟/天,最终维持 35 分钟/天。

1.3 观察指标

1.3.1 运动合格率 以每周运动≥4 次,每次≥30 min 为运动完成,运动完成率=运动完成人数/总人数×100%。

1.3.2 肺功能 检测患者肺功能,检测内容包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积(the first second forced expiratory volume, FEV₁)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量比值(the first second forced expiratory volume ratio of forced vital capacity, FEV₁/FVC)。

1.3.3 6 分钟步行测试(6 minute-walking test, 6 MWT) 采用 6 MWT 对患者耐力情况评估,此测试在一条直线长度≥30 m 的有把手走廊上选取 30 m,让患者在选取的 30 m 走廊上尽可能快速来回行走。

1.3.4 握力 采用电子握力计对患者握力情况测量,此测试要求患者站立,双手自然下垂,使用右手握住电子握力计,患者用力握紧握力计保持 3 s,读取数值。

1.3.5 呼吸困难等级 采用改良英国医学研究委员会呼吸困难量表(modified British medical research council, mMRC)对患者呼吸困难程度评价^[6]。

1.3.6 生活质量 采用 COPD 评估测试量表(COPD assessment test, CAT)对患者生活质量进行评估^[7]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件数据分析,计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;多组间比较采用重复测量的方差分析,多组间两两比较采用 q 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 运动完成率比较 对照组 4 例因旅游未完成运动,4 例因忘记未完成运动,共 13 例(61.90%)患者完成,观察组 1 例因关节疼痛未完成运动、1 例因忘记未完成运动,共 20 例(90.91%)患者完成。观察组患者运动完成率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者肺功能比较 随着干预时间的增加,观察组和对照组 FVC、FEV₁、FEV₁/FCV 有所改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预 16 周,观察组

患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FCV 均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肺功能比较

	FVC/L			FEV ₁ /L			FEV ₁ /FCV/%		
	干预前	干预 8 周	干预 16 周	干预前	干预 8 周	干预 16 周	干预前	干预 8 周	干预 16 周
观察组	1.54±0.74 ^a	1.89±0.83 ^{ab}	2.31±0.53 ^{b*}	0.75±0.19 ^a	0.96±0.18 ^b	1.25±0.21 ^{c*}	48.70±7.48 ^a	50.26±6.48 ^a	55.84±6.34 ^{b*}
对照组	1.53±0.58 ^a	1.91±0.77 ^{ab}	1.97±0.43 ^b	0.74±0.15 ^a	0.94±0.18 ^b	1.01±0.23 ^b	48.37±8.18 ^a	49.21±7.36 ^a	51.83±6.54 ^a
	$F_{\text{时间}}=12.124, P_{\text{时间}}<0.001$			$F_{\text{时间}}=21.281, P_{\text{时间}}<0.001$			$F_{\text{时间}}=3.880, P_{\text{时间}}=0.039$		
	$F_{\text{组间}}=4.496, P_{\text{组间}}=0.047$			$F_{\text{组间}}=4.655, P_{\text{组间}}=0.043$			$F_{\text{组间}}=5.015, P_{\text{组间}}=0.037$		
	$F_{\text{交互}}=1.415, P_{\text{交互}}=0.267$			$F_{\text{交互}}=1.647, P_{\text{交互}}=0.219$			$F_{\text{交互}}=0.210, P_{\text{交互}}=0.812$		

注:同一组多个时间点两两比较,符号不同表示 $P<0.05$;与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.3 两组患者 6 MWT、握力比较 随着干预时间的增加,观察组和对照组 6 MWT、握力均增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预 16 周,观察组患者

6 MWT、握力均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 6MWT 及握力比较

	6MWT/m			握力/kg		
	干预前	干预 8 周	干预 16 周	干预前	干预 8 周	干预 16 周
观察组	453.39±45.43 ^a	475.19±39.13 ^a	518.33±44.92 ^{b*}	25.94±6.63 ^a	27.93±6.62 ^a	35.07±5.15 ^{b*}
对照组	455.84±52.15 ^a	468.63±40.94 ^{ab}	489.58±31.56 ^b	26.17±8.14 ^a	28.49±7.45 ^{ab}	31.64±5.34 ^b
	$F_{\text{时间}}=20.737, P_{\text{时间}}<0.001$			$F_{\text{时间}}=17.600, P_{\text{时间}}<0.001$		
	$F_{\text{组间}}=6.683, P_{\text{组间}}=0.018$			$F_{\text{组间}}=5.421, P_{\text{组间}}=0.032$		
	$F_{\text{交互}}=0.980, P_{\text{交互}}=0.393$			$F_{\text{交互}}=1.255, P_{\text{交互}}=0.308$		

注:同一组多个时间点两两比较,符号不同表示 $P<0.05$;与对照组比较, * $P<0.05$ 。

2.4 两组患者 mMRC、CAT 比较 随着干预时间的增加,观察组较对照组 mMRC、CAT 均改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预 16 周,观察组患者

mMRC、CAT 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 mMRC 及 CAT 比较

	mMRC/分			CAT/分		
	干预前	干预 8 周	干预 16 周	干预前	干预 8 周	干预 16 周
观察组	2.18±0.78 ^a	1.73±0.64 ^{ab}	1.40±0.48 ^{b*}	22.34±8.35 ^a	18.41±6.13 ^a	13.89±5.02 ^{b*}
对照组	2.22±0.69 ^a	1.85±0.79 ^{ab}	1.71±0.51 ^b	22.19±7.17 ^a	19.51±6.83 ^{ab}	17.04±5.05 ^b
	$F_{\text{时间}}=17.323, P_{\text{时间}}<0.001$			$F_{\text{时间}}=15.382, P_{\text{时间}}<0.001$		
	$F_{\text{组间}}=6.135, P_{\text{组间}}=0.023$			$F_{\text{组间}}=7.519, P_{\text{组间}}=0.013$		
	$F_{\text{交互}}=1.738, P_{\text{交互}}=0.203$			$F_{\text{交互}}=2.152, P_{\text{交互}}=0.144$		

注:同一组多个时间点两两比较,符号不同表示 $P<0.05$;与对照组比较, * $P<0.05$ 。

3 讨论

以运动为核心的肺康复是 COPD 经济高效的治疗手段,但常规 COPD 肺康复的参与率仅为 8.3% ~ 49.6%,完成率为 31% ~ 57.1%,退出率高达 36.7%,增加医疗开支^[8-9]。康复医学与电子游戏相融合的新型康复方式体感游戏已取得不错的效果。

本研究结果发现观察组患者运动完成率高于对照组,表明基于 Kinect 2.0 的体感游戏可提高患者

运动完成率。常规肺康复可能存在以下缺点:①运动较为单一,患者短暂肺康复运动后因趣味性差无法坚持;②出院后患者肺康复运动无法得到激励,丧失动力;③常规肺康复运动需在户外,遇到恶劣天气患者无法完成。基于 Kinect 2.0 的体感游戏在游戏设计中以趣味为主,通过视觉、听觉、触觉等多维一体的刺激,使患者醉心于游戏中,提高运动效果。游戏操作中以肢体输入代替遥感输入,将游戏与肢体

锻炼合二为一,增加运动的趣味性,模拟不同游戏场景,增加患者运动兴趣。国外研究显示借助体感游戏进行运动锻炼的老年人运动时长是正常老年人运动时长的3倍^[10]。COPD患者肺功能为影响生存期的重要因素^[11],吸烟是影响肺功能的重要因素,耐心劝导后抽烟者均同意戒烟,观察结束时观察组和对照组仍各有1例患者在吸烟。经过16周的干预后,两组患者肺功能均改善。有氧运动可提高COPD患者生存率,改善患者预后,且运动强度越大,患者收益越大^[12]。吴正琮等^[13]研究发现高强度有氧训练肺功能改善情况较低强度有氧训练、常规呼吸训练优。本研究发现观察组患者干预16周后肺功能、mMRC优于对照组,可能由于基于Kinect 2.0的体感游戏其运动强度高于常规运动,本研究与Legear等^[14]研究结果一致。

相关研究显示中等强度有氧运动可提高骨骼肌中毛细血管、线粒体数量,提高机体的耐受力 and 运动能力,可改善机体携氧能力^[15]。本研究中以越野跑、水果忍者、障碍滑雪为运动项目,可提高患者肢体反应能力、协调能力、上下肢力量以及耐力。握力主要用于患者上肢肌力的测量,观察组患者干预16周后握力高于对照组。循证医学证据表明体感游戏可提高患者上肢运动功能,效果优于常规康复方式^[16]。Albores等^[17]对20例COPD患者采用任天堂Wii游戏机进行为期12周的康复干预后发现以任天堂Wii为基础的体感游戏可增加患者肌肉力量,提高患者耐力。6MWT常用于评价患者耐力情况,本研究中观察组患者干预16周后6MWT高于对照组,表明以Kinect 2.0为基础的体感游戏亦可提高患者耐力。

综上所述,基于Kinect 2.0的体感游戏可提高老年COPD患者运动能力,改善患者肺功能,提高患者生活质量。但本研究仍有不足之处,作为新兴的康复方式患者接受度较低,导致样本量较少,研究结果可能存在一定的偏倚,今后仍需加大样本量对研究结果进行验证。

【参考文献】

[1] HWANG YI, PARK YB, YOO KH. Recent trends in the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2017, 80(3): 226-229.

- [2] RHEE CK. High prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea[J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(4): 651-652.
- [3] VOGELMEIER CF, CRINER GJ, MARTINEZ FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.
- [4] 纪翔, 饶培伦. 体感游戏在中国老年人康复领域的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(9): 1036-1039.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [6] 蔡昕姝, 薛运昕, 谭明旗. 布地奈德及特布他林联合噻托溴铵对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6): 1218-1220.
- [7] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏嵩. 慢性阻塞性肺疾病评估测试中文版临床应用意义的评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 256-258.
- [8] SPRUIT MA, SINGH SJ, GARVEY C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(8): e13-64.
- [9] BOUTOU AK, TANNER RJ, LORD VM, et al. An evaluation of factors associated with completion and benefit from pulmonary rehabilitation in COPD[J]. BMJ Open Respir Res, 2014, 1(1): e000051.
- [10] SUN TL, HUANG CH, PEI V, et al. Comparison of somatosensory gaming (SG)-based rehabilitation exercise programs at elderly nursing homes[J]. Gerontechnol, 2014, 13(2): 28.
- [11] 杨慧, 张二明, 郭伟安, 等. 老年重度慢性阻塞性肺疾病的预后研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(3): 213-217.
- [12] 许轶明, 沈宏华, 杜井波, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者预后影响因素分析及肺康复疗效[J]. 康复学报, 2019, 29(6): 21-27.
- [13] 吴正琮, 郑宏宗, 敖日影, 等. 不同强度有氧训练对轻中度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者运动心肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(8): 1440-1443.
- [14] LEGEAR T, LEGEAR M, PRERADOVIC D, et al. Does a nintendo wii exercise program provide similar exercise demands as a traditional pulmonary rehabilitation program in adults with COPD[J]? Clin Respir J, 2016, 10(3): 303-310.
- [15] 祝进梅, 张彩虹, 郭洪花, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期运动疗法的研究进展[J]. 中国全科医学, 2018, 21(19): 2384-2388.
- [16] 刘智慧, 陈雪梅, 周兰妹. 视频游戏对脑卒中偏瘫患者康复效果的Meta分析[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(10): 1186-1191.
- [17] ALBORES J, MAROLDA C, HAGGERTY M, et al. The use of a home exercise program based on a computer system in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2013, 33(1): 47-52.

机械取栓治疗急性缺血性卒中的临床观察及护理

胡玉萍,倪初源

(黄山市人民医院 神经内科,安徽 黄山 245000)

【摘要】目的:探讨机械取栓在治疗急性缺血性卒中(AIS)患者中的疗效和护理方法。**方法:**回顾性分析2019年4月~2020年3月黄山市人民医院神经内科收治的AIS给予机械取栓治疗的32例患者临床资料,术中采用脑梗死溶栓分级(TICI)评估血管再通情况,其中TICI 2b、3级视为血管成功再通。对比术前及出院时美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)、日常生活自理能力(ADL)。并在术中术后严密观察并发症发生情况,围手术期给予针对性护理措施。术后90 d电话随访,对存活患者进行改良Rankin量表(mRS)评分。**结果:**①32例患者中84.4%(27/32)术中实现成功再通(TICI 2b、3级),15.6%(5/32)未能有效再通。术后即刻或24 h后头颅CT复查显示,并发大面积脑梗死1例,颅内出血1例,造影剂外渗6例。②出院时患者NIHSS评分较术前低,而ADL评分较术前上升,差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后90 d电话随访,存活的26例患者61.5%(16/26)达到良好的临床预后(mRS 0~2分)。**结论:**机械取栓治疗配合围手术期精细化的护理,可以改善AIS患者的预后,提高生活质量。

【关键词】急性缺血性脑卒中;取栓;围手术期;护理观察

【中图分类号】R 473.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.025

Outcomes of nursing patients with acute ischemic stroke undergone mechanical thrombectomy

HU Yuping, NI Chuyuan

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

【Abstract】Objective: To observe the outcomes of nursing patients with acute ischemic stroke (AIS) undergone mechanical thrombectomy. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 32 AIS patients treated by mechanical thrombectomy in the Department of Neurology of Huangshan People's Hospital during April 2019 and March 2020. Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) grading system was used in operation to assess vascular recanalization, for which TICI grade 2b or 3 was considered successful reperfusion. Incidence of intraoperative complications was observed, and tailored perioperative nursing measures were given to all patients. The nursing effects were evaluated by comparing the scores on National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and ability of daily living (ADL) before surgery and at discharge as well as scoring on Modified Rankin Scale (mRS) in survivors via telephone follow-up in 90 days after operation. **Results:** ①Of the 32 patients, successful reperfusion was found in 84.4% (27/32), and failure was seen in 15.6% (5/32). Cerebral CT performed immediately or 24h after surgery showed that concurrent massive cerebral infarction occurred in one patient, intracranial hemorrhage in another one, and contrast extravasation in 6; ②Lower NIHSS scoring, yet higher ADL was seen at discharge compared to pre-operation. The difference was significant ($P<0.05$). Ninety days of telephone follow-up after surgery showed that 61.5% (16/26) of the 26 survivors were in better clinical prognosis (mRS 0-2). **Conclusion:** Quality perioperative nursing can improve the prognosis and quality of living in AIS patients undergone mechanical thrombectomy.

【Key words】 acute ischemic stroke; thrombectomy; perioperative period; nursing observation

脑卒中已成为我国国民首位病残和病死原因,其中大血管闭塞性卒中致残致死率极高,严重影响患者的生活质量^[1],其救治关键是在脑组织因缺血发生永久性损伤前尽快恢复脑血流,挽救缺血半暗带,降低继发性脑损害,时间窗内尽早进行溶栓或机械取栓可有效开通闭塞血管,改善临床结局^[2]。循

证医学研究证实,机械取栓是大血管闭塞型脑卒中的首选治疗方法,已被国内外指南作为Ia级推荐^[3-5]。本研究回顾性分析黄山市人民医院神经内科2019年4月~2020年3月实施急诊取栓治疗的32例急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者,现将临床观察及护理报道如下。

基金项目:黄山市科技计划项目(2018KN-13)

收稿日期:2020-07-01

作者简介:胡玉萍(1980-),女,主管护师,(电话)13855983076,(电子信箱)919074201@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 32 例患者中,男 19 例,女 13 例,年龄 35~90 岁,平均(67.53±14.60)岁。住院时间 1~81 d,平均(15.66±14.64) d。主要临床表现包括:突发偏身感觉运动障碍、口角歪斜、言语不清、双侧眼球向病侧凝视、意识障碍、头晕呕吐等。既往有高血压病史 20 例,心房颤动 13 例,糖尿病 2 例。发病到就诊时间 2~30 h(<6 h 29 例,6~24 h 1 例,>24 h 2 例),平均(5.41±6.46)h。术前美国国立卫生研究院卒中量表评分(national institutes of health stroke scale,NIHSS)6~30 分,平均(16.22±6.17)分。入院到股动脉穿刺时间 19~209 min,平均(67.68±42.20)min。患者急诊入院时予以绿色通道模式下多科协作,完善各项检查,头颅 CT 排除脑出血,多模态影像学评估。患者或家属知情同意并签署知情同意书。急诊全脑血管造影检查显示责任血管位于大脑中动脉 23 例,颈内动脉 3 例,颈总动脉 2 例,基底动脉 4 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 麻醉方式选择局麻+镇静。行脑血管造影,明确闭塞血管及评估侧支血管代偿情况。如责任血管闭塞并符合手术指征,行机械取栓治疗。取栓后即刻复查造影,观察闭塞血管再通情况及脑梗死溶栓(thrombolysis in cerebral infarction,TICI)分级评估,达到并维持 TICI 分级 2b 或 3 级,结束手术。

1.2.2 护理配合

1.2.2.1 术前准备 备齐各项手术物品、急救药品、仪器设备等,协助患者过床,取仰卧位,头部 U 型枕固定,双上肢自然放置身体两侧,并放挡板,心电血氧监测,氧气吸入,遵医嘱予以布托啡诺 1 mg 肌注镇静,必要时约束。清醒患者加强心理护理,告知术中配合要点。

1.2.2.2 术中配合 术中快速准确传递物品、耗材,严密监测生命体征、意识、瞳孔、血氧饱和度,及时发现病情变化及异常指标,积极对症处置。本组患者中 1 例有病态窦房结病史,术中心率降低至 30 次/分钟,予以阿托品静推、异丙肾上腺素静滴后心率维持在 60~70 次/分钟。4 例房颤病史者术中心率快予以西地兰处理后改善。1 例出现哮喘样发作,予以甲强龙 40 mg 静推后症状缓解。6 例高血压患者予以乌拉地尔调控。

1.2.2.3 术后护理 ①神经功能及生命体征监测。密切监测患者生命体征、意识、瞳孔、血氧饱和度、言语及肢体活动状况,发现可疑神经系统损害进

一步进展等立即报告医师,必要时急诊头颅 CT,以便及时发现出血转化、再灌注综合征等。血压的管理和调控十分重要,应维持血压在 110~140 mmHg。②穿刺部位护理。拔鞘过程中少数患者可能会出现明显的迷走神经反射,应备好急救药品。拔鞘后股动脉穿刺处按压非常重要,在技巧上突出体现为“点”和“力”原则^[6],压迫止血后穿刺点局部覆盖 6~8 层无菌纱布,两条弹力绷带十字交叉包扎,上方以 1.5 kg 盐袋压迫 8 h,穿刺侧肢体制动 24 h。③并发症护理。a. 穿刺部位并发症,穿刺部位皮下血肿、淤血临床最为多见,与频繁穿刺、按压不充分、过早活动、砂袋挪位有关;皮肤淤斑与应用抗凝药物、术中肝素化、术后绷带加压不牢有关^[7]。护士应加强巡视,注意穿刺处敷料,足背动脉搏动,肢端皮肤颜色、温度,沙袋有无挪位等,保持穿刺侧肢体处于伸直位,禁止屈膝屈髋。本组患者中无穿刺部位相关并发症。b. 再灌注综合征,病人可表现为突发烦躁、头痛、恶心呕吐、意识障碍、血压骤升等。对于闭塞位置在大脑中动脉并合并高血压、糖尿病、房颤者,要特别警惕发生高灌注性出血,严格控制血压是关键。血管开通后高血压患者控制血压应低于基础血压 20~30 mmHg,但不应低于 90/60 mmHg^[8]。本组 1 例患者并发大面积脑梗死脑疝形成,拒绝行去骨瓣减压,自动出院。1 例出现脑室少量出血,对症处理后好转。c. 脑血管痉挛,一般血管痉挛多发生于介入操作的血管或其远端分支,在导管及导丝输注过程中,血管受机械刺激容易诱发血管痉挛。故术中操作应轻柔,避免使用直径过大的脑保护装置,尽量缩短球囊扩张时间,备好尼莫地平、罂粟碱等药品。本组 1 例术中发生脑血管痉挛,予以尼莫地平 2 mL 经导引导管缓慢注入,回撤导引导管后痉挛解除。d. 造影剂外渗,头颅 CT 影像学上显示为高密度阴影,但需与脑出血鉴别。严重者可致中线偏移脑疝形成。预防主要为取栓装置的选择、根据血管依从性选择合适的支架、注重围手术期血压管理等。本组有 6 例发生造影剂外渗,其中 4 例出现脑疝(2 例放弃治疗自动出院,2 例对症处理后好转);另 2 例少许造影剂渗出未见出血,病情稳定。④康复护理。郑春茹等^[9]研究认为,接受早期良肢位摆放的患者,其并发症的严重程度明显降低,运动功能提高,且有利于进一步的康复训练。对于吞咽障碍患者应注意进食进水安全,避免呛咳、误吸而致吸入性肺炎。此外,AIS 患者入院时病情急危重,术后各项基础护理应严格落实到位,如皮肤、管道、气道管理等,气道管理尤为重要。目前美国心脏协会/美国卒

中协会(AHA/ASA)指南推荐所有急性缺血性脑卒中患者保持血氧饱和度>94%^[10]。

1.3 观察指标 术中采用TICI分级评估血管再通情况,TICI 2b、3级视为血管成功再通,其余为未通或再通不佳。对比患者术前及出院时NIHSS评分及日常生活自理能力(ability of daily living,ADL)评分。术后90 d根据改良Rankin量表(modified rankin scale,mRS)评估患者预后,其中0~2分为预后良好。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计数资料采用频数或百分比表示。计量资料采用中位数表示,组间比较采用配对符号的秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗结果 32例患者中84.4%(27/32)实现成功再通(TICI 2b、3级),15.6%(5/32)未能有效再通(2例TICI 2a级,3例术中病情危重,生命体征不稳定结束手术)。术后即刻或24 h后头颅CT复查显示,并发大面积脑梗死1例,颅内出血1例,造影剂外渗6例。

2.2 临床预后及随访状况 术后90 d电话随访,随访期间有6例患者死亡,其余26例中61.5%(16/26)达到良好预后(mRS评分0~2分),其中0分6例,1分8例,2分2例。出院时患者NIHSS评分较术前降低,而ADL评分较术前上升,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 本组患者术前、出院时NIHSS评分、ADL评分比较

	n	NIHSS 评分	ADL 评分
术前	32	14.5	7.5
出院时	32	3.5	37.5
Z		2.874	3.984
P		0.004	0.000

3 讨论

机械取栓是直接堵塞血管的栓子取出,快速地恢复闭塞血管,打开血流再灌注,尽快缩短脑组织缺血时间。术前术中快速准备衔接,同时术后的护理配合是确保手术成功,提高患者愈后的重要环节。本组32例机械取栓治疗患者,通过优质化护理,血管再通率达84.4%,与方芸等研究结果接近^[11],NIHSS评分出院时降低,而ADL评分出院时上升,存活的患者中61.5%达到良好预后。

本研究中,院前即将患者信息、检查化验结果发送至本地区卒中救治微信群,到达院内后在绿色通

道模式下救治,多科协作,尽可能缩短发病到就诊时间、入院到股动脉穿刺时间。术中患者因原有基础病或应激等,生命体征不稳定,通过护理上严密的病情观察及对症处理,促使手术顺利完成。术后注意观察,及时发现患者病情变化,报告医生,迅速予以相应处理,有效缓解症状,挽救患者生命。

综上所述,AIS患者存在个体化差异,高效的绿色通道及合理的管理体系、院内急救流程优化以及快速的术前准备,术中紧密配合、生命体征的监测、呼吸道管理等,术后血压、血氧饱和度的监测与管理、神经功能监测、并发症的观察及紧急处置、针对性康复护理策略,对保障手术的顺利进行、术后的康复起着非常重要的作用,可以有效降低病死率和致残率,提高患者生活质量。

【参考文献】

- [1] EMBERSON J,LEES KR,LYDEN P,et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2014, 384(9958):1929-1935.
- [2] BERKHEMER OA,FRANSEN PS,BEUMER D,et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1):11-20.
- [3] JOVIN TG,CHAMORRO A,COBO E,et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(24):2296-2306.
- [4] POWERS WJ,RABINSTEIN AA,ACKERSON T,et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3):e46-110.
- [5] POWERS WJ,RABINSTEIN AA,ACKERSON T,et al. 2018 美国卒中协会/美国心脏协会急性缺血性卒中患者早期管理指南[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(5):267-280,封3.
- [6] 刘新峰. 脑血管病介入治疗学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2018:395.
- [7] 马雪露,云宗金. 173例数字减影全脑血管造影术后并发症观察及护理[J]. 皖南医学院学报, 2012, 31(5):428-430.
- [8] 邹和飞,谢嫦嫦,郑丽娜. Solitaire AB支架治疗急性脑血管闭塞的护理[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(24):2264-2266.
- [9] 郑春茹,陈青辉. 正确良肢位摆放对脑卒中患者治疗预后的影响[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(9):670-672.
- [10] 张瑞敏. 缺血性脑卒中中取栓患者围术期管理[J]. 齐鲁护理杂志, 2019, 25(6):4-6.
- [11] 方芸,吉莉,姜超. 机械取栓治疗急性脑梗死的围手术期护理分析[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(36):149-151.

围术期加速康复护理对腹腔镜胆囊切除患者术后早期转归的影响

程惠敏, 党爱林, 孙霞

(合肥市第一人民医院 手术室, 安徽 合肥 230061)

【摘要】目的:探讨手术室护理人员参与的围术期加速康复外科(ERAS)方案对腹腔镜胆囊切除术(LC)患者术后早期转归的影响。**方法:**选择 ASA 分级 I 或 II 级, 于 2019 年 1~8 月在合肥市第一人民医院行三戳孔 LC 患者 100 例, 根据不同的护理理念分为观察组和对照组, 每组各 50 例。对照组给予常规护理, 观察组实施围术期 ERAS 方案。**结果:**两组患者一般情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者术中发生低体温者降低($P<0.05$), 术毕至患者首次下床活动时间间隔及首次肛门排气时间均缩短($P<0.05$), 观察组患者术后总体满意度评分(GSS)高于对照组($P<0.01$); 两组患者术后恶心呕吐和腹壁戳孔愈合不良发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**ERAS 方案可降低 LC 患者术中低体温发生率, 利于患者术后良好的转归, 有效提高 LC 患者术后总体满意度。

【关键词】腹腔镜胆囊切除术; 加速康复护理; 术后康复

【中图分类号】R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.026

Effect of enhanced recovery after surgery on the outcome in patients following laparoscopic cholecystectomy

CHENG Huimin, DANG Ailin, SUN Xia

Operating Theater, The First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of perioperative enhanced recovery program led by nurses in operating room on the outcomes in patients after laparoscopic cholecystectomy. **Methods:** One hundred ASA I - II patients undergoing laparoscopic cholecystectomy (LC) were randomly divided into control group and observational group ($n=50$ for each). Patients in the observational group were nursed with enhanced recovery after surgery (ERAS) on conventional nursing basis. **Results:** The general state of patients remained insignificant between the two groups ($P>0.05$), yet the patients in observational group had lower incidence of hypothermia during surgery, earlier off-bed activities and anus exhaust after operation as well as higher global satisfaction score (GSS) ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no significant difference between groups concerning postoperative incidence of vomiting and poor healing of the port-sites ($P>0.05$). **Conclusion:** ERAS program led by nurses in operating room for LC can greatly reduce the incidence of intraoperative hypothermia, promote the outcomes and improve the global satisfaction in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

【Key words】laparoscopic cholecystectomy; enhanced recovery after surgery; postoperative rehabilitation

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)具有创伤小、出血少、疼痛轻,术后恢复较快等优点。围术期加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)方案的正确实施,既可保证患者安全,又能促进快速恢复;一般包括术前教育、良好的术中镇痛和微创手术,以及强化术后康复治疗,如早期下床活动等方面^[1]。围术期护理是加速康复外科的重要组成部分^[2],而手术室护理人员可全程参与围术期患者护理管理,有利于 LC 患者术后康

复^[3]。本研究拟探讨手术室护理人员积极参与的围术期 ERAS 方案对 LC 患者术后转归的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择合肥市第一人民医院 ASA 分级 I 或 II 级行三戳孔 LC 患者 100 例。排除标准:①年龄<18 岁或>65 岁;②体质量指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$;③慢性痛病史者;④沟通障碍或精神障碍者;⑤术中

基金项目:合肥市卫生健康委应用医学研究项目(2019-ZC-2)

收稿日期:2020-04-25

作者简介:程惠敏(1973-),女,主管护师,(电话)15256031166,(电子信箱)2710454851@qq.com。

转为开腹手术者。根据对 LC 患者是否采用加速康复外科理念护理干预措施分为观察组和对照组,每组各 50 例。对照组男 17 例,女 33 例,年龄(49.5±12.2)岁。观察组男 16 例,女 34 例,年龄(48.9±12.3)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有入选本研究患者入手术室后,开放前臂静脉通道,并监测生命体征(心电图、无创血压和脉搏血氧饱和度)。采用丙泊酚、瑞芬太尼和顺式阿曲库铵复合全凭静脉麻醉,行喉罩下机械通气。全麻后患者均置入鼻咽部温度探头,并连接监护仪连续监测体温变化。手术开始前采用 0.5% 罗哌卡因混合右美托咪啶 1 μg/kg 行腹壁三戳孔浸润(剑突下戳孔 14 mL,其余两个戳孔分别 8 mL)^[4]。对照组给予常规护理,即手术室护理人员术前访视期间介绍手术相关知识,检查完善术前准备工作,并给予心理支持;术后随访,鼓励患者早期下床活动。观察组在对照组基础上,做好围术期访视和随访,增加围术期 ERAS 理念的实施,包括:①术前 2 h 口服多维碳水化合物饮品 355 mL;②使用升温毯加强保温(体温>37℃者暂停使用),并将患者消毒范围之外的非手术区域覆盖保温。室温和湿度分别控制在 22~25℃和 50%~60%,将术中静脉输液和腹腔冲洗生理盐水加热至 37℃;③术后麻醉苏醒后即开始鼓励患者独立下床活动,并在术后访视期间继续鼓励患者积极下床活动;④体位干预:术后 6~8 h,患者取头低脚高位(下肢和下腹部抬高 15°~25°,30 分钟/次,持续 2~3 次)^[5];⑤患者转回普通病房待肛门排气后,即开始半流质饮食。

1.3 观察指标 记录两组患者全麻药使用总剂量,记录两组患者术毕至术后首次独立下床活动的间隔时间和术后首次肛门排气时间,以及术后第 48 小时总体满意度评分(global satisfaction score, GSS)^[6]:不满意,1 分;一般,2 分;满意,3 分;很满意,4 分;记录两组患者术中低体温(<36℃)发生情况,以及术后恶心呕吐和腹壁戳孔愈合不良的发生率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。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百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中全麻药使用剂量差异无统计学意义($P>0.01$),见表 1。

表 1 两组患者全麻药使用量的比较

组别	<i>n</i>	丙泊酚/mg	瑞芬太尼/μg	顺式阿曲库铵/mg
对照组	50	447.1±81.9	703.8±127.3	9.6±1.7
观察组	50	439.3±66.5	689.3±101.4	9.4±1.4
<i>t</i>		0.526	0.631	0.529
<i>P</i>		0.600	0.530	0.598

2.2 观察组患者术中发生低体温例数减少($P<0.05$)、术毕至术后首次独立下床活动时间间隔和术毕至术后首次肛门排气时间均短于对照组,观察组术后 GSS 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组患者低体温、下床活动时间、肛门排气时间和 GSS 比较

组别	<i>n</i>	低体温 [<i>n</i> (%)]	下床活动 时间/h	术后肛门排 气时间/h	GSS
对照组	50	6(12.0)	6.5±2.7	21.4±4.7	2.6±0.6
观察组	50	0(0.0)	2.2±1.9	18.4±3.0	3.6±0.6
χ^2/t		4.433	9.067	3.794	8.177
<i>P</i>		0.035	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者术后恶心呕吐和腹壁戳孔愈合不良发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者术后恶心呕吐和腹壁戳孔愈合不良发生率的比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	恶心呕吐	愈合不良
对照组	50	8(16.0)	0(0.0)
观察组	50	6(12.0)	0(0.0)
χ^2		0.332	-
<i>P</i>		0.564	-

3 讨论

ERAS 由 Kehlet 首次提出^[7],其核心观点为手术患者围术期的最优化处理措施,包括麻醉方案、手术方式、围术期液体管理、镇痛模式等^[2]。在 LC 的护理中,以常规护理为基础,运用快速康复护理模式效果明显,利于患者术后快速康复^[8],而康复护理应贯穿整个围术期^[9]。手术室护理人员从术前宣教、术中护理,再到术后随访,可全程参与患者围术期护理,便于相关护理理念的实施。本研究中,由手术室护理人员积极参与实施围术期 ERAS 理念,使 LC 患者术后独立下床活动时间明显短于既往研究报道、转归良好,总体满意度提高,且不良反应发生率并未增加。

围术期 ERAS 理念下 LC,是将微创手术、麻醉与镇痛措施、围术期护理等多学科优化组合应用于临床^[2]。术后良好的镇痛效果是顺利实施 ERAS 的前提,采用罗哌卡因混合右美托咪啶腹壁戳孔浸润,

镇痛效果好,利于患者康复,其效果甚至优于超声引导下腹腔镜周神经阻滞^[10]。而术后疼痛的有效缓解,影响 LC 患者术后早期转归^[4],并能改善患者负性情绪,提高总体满意度^[11-12]。丙泊酚复合瑞芬太尼全凭静脉麻醉应用于 LC,有利于患者术后快速康复^[13]。另有研究报道^[14],手术患者对术后镇痛的需求与文化背景相关,提示医护人员应在整个围术期与患者保持积极沟通,及时处理术后急性痛,提高患者总体满意度。根据传统观念,大多数患者认为术后卧床休息更有利于恢复,这在很大程度上影响了患者下床活动时间,不利于患者术后早期康复。腹腔镜手术患者术后采取科学、适宜的体位,有利于腹部残留 CO₂项下身转移并吸收,可促进胃肠蠕动功能的恢复,减少患者腹胀的发生,提高患者生活质量^[5]。本研究中,观察组患者术后独立下床活动时间和首次肛门排气时间缩短,且短于既往研究报道,患者总体满意度提高,除了良好的麻醉和镇痛方案选择,更与手术室护理人员在围术期的全程积极主动参与相关。

择期手术前应常规禁食(12 h),以减少胃内容物容量和胃酸,避免麻醉期间急性呼吸道阻塞、吸入性肺炎等不良事件发生^[15]。但日间手术麻醉前 2 h 饮用液体不超过 400 mL,有利于患者康复^[1]。此外,缩短患者术前禁食时间,可显著增加 LC 患者术后舒适度,改善胰岛素抵抗状态,减少应激反应,促进术后早期康复,这些证据支持缩短 LC 术前禁食时间的临床应用^[15-16]。术前合理饮用碳水化合物饮料已被证实是安全的,可在术前 2 h 服用。研究还发现,这种饮料还能降低胰岛素抵抗,改善术后不适,尤其是 LC 患者^[17]。本研究中观察组患者术前 2 h 口服多维碳水化合物饮品 355 mL 未增加不良反应,术后总体满意度提高。

术中低体温是手术患者的常见并发症,这会增加手术风险,影响患者术后转归。LC 患者术中有发生低体温的风险,这与手术室内温度、输液和冲洗液等相关,这就要求在常规保温处理的基础上,需强化体温监测和护理^[18]。本研究对观察组室温和湿度加以调控,患者消毒范围之外的非手术区域覆盖保温,并将术中静脉输液和腹腔冲洗生理盐水加热至 37 ℃,在鼻咽温度连续监测指导下合理使用升温毯。手术室护理人员积极采取的以上相关措施,均大大降低了此类患者术中低体温发生概率,利于患者术后快速康复。

综上所述,手术室护理人员积极全程参与的 ERAS 方案应用于 LC 患者围术期管理,有利于术后

良好的转归,并能有效提高患者术后总体满意度,值得临床推广。

【参考文献】

[1] 马洪升,程南生,朱涛,等. 华西医院日间手术快速康复(ERAS)规范[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2016,23(2):104-106.

[2] 胡光明. 加速康复外科在腹腔镜胆囊切除术中的最新研究进展[J]. 重庆医学,2019,48(11):1923-1926.

[3] 沈宪芬. 手术室护理对腹腔镜胆囊切除患者术后恢复效果、并发症及满意度的影响[J]. 国际护理学杂志,2018,37(7):928-930.

[4] YU JM, SUN H, WU C, *et al.* The analgesic effect of ropivacaine combined with dexmedetomidine for incision infiltration after laparoscopic cholecystectomy [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2016, 26(6): 449-454.

[5] 黄莉,史娅平. 体位活动和活动指导对妇科腹腔镜术后患者胃肠功能恢复的影响[J]. 昆明医科大学学报,2017,38(1):145-148.

[6] PANG WW, MOK MS, LIN CH, *et al.* Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine[J]. *Can J Anaesth*, 1999, 46(11): 1030-1035.

[7] WILMORE DW, KEHLET H. Management of patients in fast track surgery[J]. *BMJ*, 2001, 322(7284): 473-476.

[8] 张玉. 快速康复护理模式在腹腔镜胆囊切除术围术期护理中的应用效果观察[J]. 首都食品与医药,2019,26(4):134.

[9] 刘海燕,徐小华. 快速康复外科理念对腹腔镜胆囊切除术患者术后康复的影响[J]. 实用临床护理学电子杂志,2018,3(22):87-91.

[10] WU L, WU L, SUN H, *et al.* Effect of ultrasound-guided peripheral nerve blocks of the abdominal wall on pain relief after laparoscopic cholecystectomy[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 1433-1439.

[11] 梁婉玲. 术后活动性疼痛护理评估对腹腔镜胆囊切除术患者负性情绪及疼痛的影响[J]. 临床护理杂志,2018,17(1):50-52.

[12] 汪奇,王迪,柴小青,等. 羟考酮联合戳孔浸润在腹腔镜胆囊切除术后镇痛中的应用[J]. 皖南医学院学报,2019,38(3):271-273.

[13] ÇAPARLAR CÖ, ÖZHAN MÖ, SUZER MA, *et al.* Fast-track anesthesia in patients undergoing outpatient laparoscopic cholecystectomy: comparison of sevoflurane with total intravenous anesthesia [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 37: 25-30.

[14] KONSTANTATOS AH, ZHONG T, PAUL E, *et al.* Effect of cultural background and healthcare environment on postoperative opioid requirement[J]. *Can J Anaesth*, 2019, 66(3): 309-317.

[15] XU D, ZHU X, XU Y, *et al.* Shortened preoperative fasting for prevention of complications associated with laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 22-37.

[16] 韩蕾,冯金华,许瑞华. 缩短禁食时间在腹腔镜胆囊切除病人围术期管理中的应用效果评价[J]. 安徽医药,2019,23(4):768-771.

[17] NOBA L, WAKEFIELD A. Are carbohydrate drinks more effective than preoperative fasting: a systematic review of randomised controlled trials[J]. *J Clin Nurs*, 2019, 28(17-18): 3096-3116.

[18] 缪志慧. 不同年龄腹腔镜下胆囊切除患者中体温变化特点及护理对策[J]. 临床护理,2018,17(1):57-59.

前列腺侵袭性血管黏液瘤 1 例报道并文献复习

张 陈,李亚伟,闫茹诚,王 冲,张 泽,刘甜甜,唐 召,黄后宝

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 泌尿外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨前列腺侵袭性血管黏液瘤(AAM)临床表现及诊疗过程中的特征,以提高对 AAM 的诊治水平。**方法:**回顾性分析弋矶山医院 1 例 AAM 患者的临床资料,并检索中国知网、万方等数据库,对相关文献进行分析,归纳其临床特点。**结果:**本例患者行两次经尿道前列腺电切术,术后恢复良好,患者随访期间(随访时间 2015 年 11 月~2019 年 4 月)复发 1 次,但未发生转移。**结论:**AAM 在临床上属于罕见间充质肿瘤。这类疾病在诊疗过程中,需与黏液样神经纤维瘤、血管平滑肌脂肪瘤和血管肌成纤维细胞瘤相鉴别。其最佳治疗方式是手术治疗,术后存在复发及转移的可能性,术后随访至关重要。

【关键词】侵袭性血管黏液瘤;前列腺;间充质肿瘤;复发

【中图分类号】R 737.25;R 697.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.027

Aggressive angiomyxoma of prostate: A case report with literature review

ZHANG Chen, LI Yawei, YAN Rucheng, WANG Chong, ZHANG Ze, LIU Tiantian, TANG Zhao, HUANG Houbao

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical pictures and characteristics of aggressive angiomyxoma (AAM) of prostate for improving the diagnosis and treatment of this neoplasm. **Methods:** The clinical data were retrospectively analyzed in one case of prostate AAM treated in our hospital, and related literatures were reviewed via retrieval of the articles published in CNKI and WANFANG MED ONLINE for the clinical features. **Results:** The patient underwent transurethral resection of prostate twice, and recovered well after operation. Although relapse occurred once during follow-up between November 2015 and April 2019, yet no metastasis was seen. **Conclusion:** AAM is a rare mesenchymal tumor in clinic. Diagnosis of this neoplasm should be differentiated from myxoid neurofibroma, angiomyolipoma and angiomyofibroblastoma, and optimal treatment of it primarily relies on surgical resection. Additionally, follow-up is necessary because of its potential recurrence and metastasis after operation.

【Key words】 aggressive angiomyxoma; prostate; mesenchymal tumors; recurrence

侵袭性血管黏液瘤(aggressive angiomyxoma, AAM)是一种罕见的间充质肿瘤,作为一种发生在女性骨盆和会阴部的良性软组织肿瘤,很少发生在男性身上^[1]。此类肿瘤具有局部侵袭性、局部复发性,可能存在转移的特性,但显示良好的组织学特征,没有细胞学异型性和多形性^[2]。关于 AAM 的相关报道很少,本文回顾性分析弋矶山医院诊治的 1 例 AAM 患者,结合国内外相关文献进行复习,旨在提高对该病的诊治水平。

1 临床资料

患者,男,40 岁,于 2015 年 10 月 23 日以主诉

“尿痛伴排尿困难 3 月余”入院。患者既往体健,患病以来精神状态欠佳,略感疲乏无力。否认心脑血管疾病史及手术史,饮食睡眠尚可,大便正常。初步诊断:慢性尿潴留? 尿路感染。入院后完善相关检查。前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)为 0.916 ng/mL,尿检结果示:慢性尿路感染。MRI 显示(图 1):前列腺体积稍大,大小约 48 mm×35 mm×38 mm(左右×前后×上下),其内信号欠均匀;T2-FLAIR 左侧外周带偏后部见一结节样稍短 T2 信号影,横断面直径约 2.5 cm, DWI 上呈稍高信号,增强后明显强化,强化曲线呈平台型,前列腺右侧周围腺体内见不规则形囊性信号灶,大小约 32 mm×44

基金项目:国家自然科学基金项目(81802559);安徽省自然科学基金面上项目(1908085MH285)

收稿日期:2020-11-28

作者简介:张 陈(1994-),男,2018 级硕士研究生,(电话)18133683110,(电子信箱)953228280@qq.com;

黄后宝,男,主任医师,(电子信箱)drhuanghoubao@163.com,通信作者。

mm×44 mm(左右×前后×上下),DWI 上呈稍高信号,病灶向上突入膀胱颈部腔内,增强后囊内未见强化,囊壁稍强化,尿道前列腺部及右侧外周带受压。膀胱充盈尚可,壁增厚、毛糙。双侧精囊未见明显异常。双侧腹股沟区见数个增大淋巴结影。于2015年11月10日行经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP),临床诊断为后尿道肿瘤。因肿瘤与前列腺组织的界限不清楚,术中肿瘤和周围的正常组织被尽可能广泛地切除。对手术标本的病理检查表明(图2):前列腺及囊肿深部侵袭性血管黏液瘤。瘤体大小4.0 cm×4.0 cm×2.0 cm,囊肿大小2.5 cm×2.0 cm×1.5 cm。免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)标记结果瘤细胞:AE1/AE3(-)、EMA(-)、Vimentin(+)、ER(部分+)、PR(部分+)、CD34(+)、S-100蛋白(-)、SMA(+)、Ki-67[3%(+)]、特殊染色[Desmin(-)]、Bcl-2(部分+),其中表达阳性标志物中的蛋白位于细胞核中。术后患者排尿困难伴尿痛症状明显改善。患者术后定期随访复查。2018年11月患者再次出现排尿困难症状。MRI显示(图3):尿道内口区域(周围为平滑肌组成的膀胱括约肌所环绕)见大小约2.3 cm×2.7 cm×3.8 cm(左右径×前后径×上下径)等T1、长T2信号影,DWI呈稍高信号,凸向膀胱内,增强后病灶周围前列腺强化;前列腺外周带右侧见斑片状fs T2WI低信号,边界不清,增强后早期明显强化。双侧腹股沟区见数个小淋巴结。尿道内口区占位,考虑囊肿可能,伴周围前列腺少许炎症。PSA为2.250 ng/mL。后再次行经尿道后尿道肿瘤等离子电切术+前列腺等离子电切术。术后对手术组织标本的病理检查表明(图4):①(前列腺部尿道肿物)深部“侵袭性”血管黏液瘤,送检碎组织一堆,大小约5.0 cm×4.0 cm×1.5 cm;IHC结果显示:瘤细胞AE1/AE3(-),CD10(部分+),CD34(部分+),Desmin(部分+),ER(部分+),PR(少数+),S-100蛋白(-),SMA(+),β-Catenin(部分+),EMA(-),Ki-67[5%(+)],其中表达阳性标志物中的蛋白位于细胞核中;②镜检前列腺组织内见瘤组织。术后患者排尿困难症状明显改善。术后继续严密随访监测尿道膀胱镜等专科检查。于2019年4月4日来我院复查尿道膀胱镜检查显示(图5):后尿道及膀胱内无病变组织。

2 结果

患者行两次TURP,第1次经手术治疗后,恢复良好,排尿困难等症状得以改善。随访3年后再次

出现排尿困难,并二次行TURP,术后恢复良好,随访未见复发及转移。

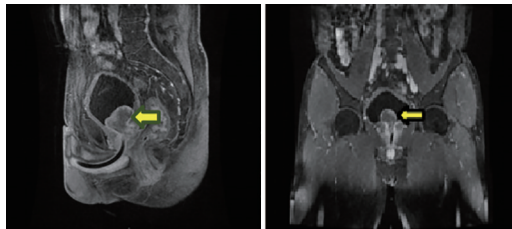


图1 前列腺MRI

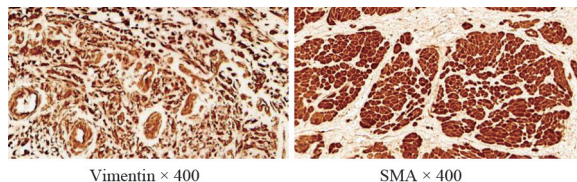


图2 免疫组化切片

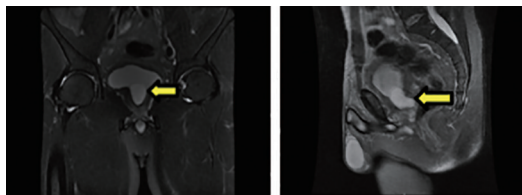


图3 复发后前列腺MRI

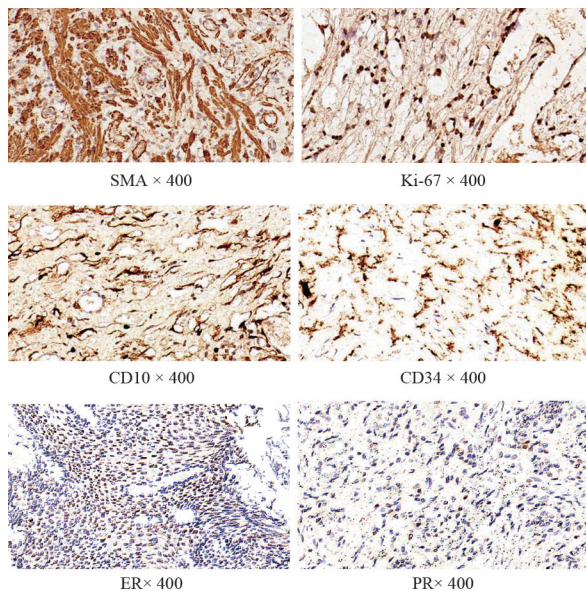


图4 免疫组化切片

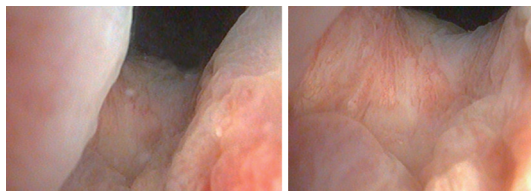


图5 膀胱镜检查

3 讨论

Steeper 和 Rosai 于 1983 年首次发现 AAM 是一种罕见的间充质肿瘤,多发生在成年女性骨盆和会阴部^[1]。女性发病超过男性,男女比例为 1:6^[2,7],到目前为止,只有不到 50 例男性患者发病。其中 38% 来源于阴囊,33% 来源于精索,13% 来自会阴,8% 来自盆腔器官,8% 来自膀胱^[4]。因这类肿瘤比较罕见,且缺乏影像学研究的具体特征,因此术前诊断比较困难且往往会出现误诊。大多数被确诊的病例均由手术切除后的组织病理学检查而被确诊为 AAM。本例术前可能存在误诊,术后由病理学确诊。故 AAM 主要由组织病理学确诊。

如本例显示,AAM 术后容易复发,但未观察到淋巴转移或远处转移迹象。AAM 并不具有高度侵袭性,没有携带明显的转移能力。因此,它被认为是一个良性的、局部浸润的肿瘤并且位于更深的软组织中。各研究表明手术切除后肿瘤的局部复发率高达 20%。因此,对于患有此类肿瘤的患者,应采取广泛的局部切除与严密随访^[8]。Iezzoni 等^[9]发现:肿瘤复发后,显微镜下的细胞和纤维成分比术前多,因此他们认为肿瘤的发生与先前局部手术的刺激有关。除了 AAM 的高复发特性外,其临床误诊率也较高。研究表明,误诊率可高达 82%^[10]。

由于此类肿瘤非常罕见,因此术前诊断非常困难。然而,免疫组化(IHC)在 AAM 的诊断中起着关键作用。本研究中 AAM 诊断的结论为 IHC 中的波形蛋白、desmin、CD34、SMA 和 ER、PR 呈阳性反应,而 S-100 蛋白和 EMA 呈阴性反应。AAM 标本的病理检查表明,肿瘤由分散的梭形细胞和用阿尔西安蓝染色呈阳性的黏液样基质组成,没有明确的边界来区分周围的前列腺组织^[5-6]。这些肿瘤的鉴别诊断包括黏液样神经纤维瘤、血管平滑肌脂肪瘤和血管肌成纤维细胞瘤。黏液样神经纤维瘤显示 S-100 蛋白为阳性反应,血管平滑肌脂肪瘤显示 HMB-45 特异性阳性。血管肌成纤维细胞瘤还具有波形蛋白、desmin 和 CD34 的免疫活性^[11]。

由于前列腺 AAM 的罕见性,手术切除可能是其最好的治疗选择。手术方式通常包括 TURP、根治性手术切除术、微创腹腔镜和机器人辅助手术。但化疗或放射治疗在 AAM 治疗中效果不佳。本研究患者 IHC 中的 ER 或 PR 染色为阳性,因此靶向 ER 或 PR 可作为潜在的治疗靶点^[3,11-12]。ER、PR 表达阳性表明性激素可能在促使肿瘤生长中起到关键作用。药物治疗主要包括促性腺激素释放激素激动剂、芳香化酶抑制剂和雌孕激素受体阻断剂^[3]。

侵袭性和复发性是 AAM 最重要的特征,因此对患者进行长期随访和定期复查是监测疾病复发的关键。

总之,前列腺 AAM 最重要的是避免术前误诊,应与临床表现为排尿困难的前列腺增生鉴别。由于 AAM 很少涉及前列腺,因此尚无明确的治疗指南。可根据肿瘤的浸润范围来选择适当的手术方式。局部肿瘤可行 TURP。如肿块更大、更深且正常组织边界清晰,则应尽可能进行根治性前列腺切除术,还可以进行腹腔镜或机器人辅助手术。对于表达 ER、PR 阳性者,可尝试选用激素治疗。无论何种治疗方案,长期随访都是不可缺少的。

【参考文献】

- [1] STEEPER TA, ROSAI J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum. Report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm [J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7 (5):463-475.
- [2] 孙丹,周雷,姚欣. 骨盆软组织侵袭性血管黏液瘤 1 例及文献复习[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2011, 3(4):232-233.
- [3] 陈欣,刘海元. 女性生殖道和盆腔侵袭性血管黏液瘤的诊治进展[J]. *生殖医学杂志*, 2014, 23(10):852-855.
- [4] ISMAIL MI, WONG YP, TAN GH, *et al.* Paratesticular aggressive angiomyxoma; a rare case [J]. *Urol Ann*, 2017, 9(2):197-199.
- [5] SAWADA Y, ITO F, NAKAZAWA H, *et al.* A rare benign genitourinary tumor in a Japanese male; urinary retention owing to aggressive angiomyxoma of the prostate [J]. *Rare Tumors*, 2010, 2 (1):e15.
- [6] ZHU Z, YAN J, TANG G. Aggressive angiomyxoma of the prostate: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(51):e13716.
- [7] UMRANIKAR S, UBEE S, WILLIAMS G. Aggressive angiomyxoma of the perineum; a rare presentation in a male with 4 years follow up [J]. *J Surg Case Rep*, 2017, 2017(8):rjx086.
- [8] DEHURI P, GOCHHAIT D, SRINIVAS BH, *et al.* Aggressive angiomyxoma in males [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(6):ED01-ED03.
- [9] IEZZONI JC, FECHNER RE, WONG LS, *et al.* Aggressive angiomyxoma in males. A report of four cases [J]. *Am J Clin Pathol*, 1995, 104(4):391-396.
- [10] BRZEZINSKA BN, CLEMENTS AE, RATH KS, *et al.* A persistent mass: a case of aggressive angiomyxoma of the vulva [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2018, 24:15-17.
- [11] MCCLUGGAGE WG, JAMIESON T, DOBBS SP, *et al.* Aggressive angiomyxoma of the vulva; dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100 (3):623-625.
- [12] POIRIER M, FRASER R, METERISSIAN S. Case 1. Aggressive angiomyxoma of the pelvis; response to luteinizing hormone-releasing hormone agonist [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(18):3535-3536.

HIV 阴性浆母细胞性淋巴瘤 2 例临床病理分析

王素芬¹,刘 萍²,方 言¹,宋 红¹,刘银华¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 病理科,安徽 芜湖 241001;2. 广德市人民医院 病理科,安徽 广德 242200)

【摘要】目的:探讨人免疫缺陷病毒(HIV)阴性的浆母细胞性淋巴瘤(PBL)临床病理特征。**方法:**收集 2 例 HIV 阴性 PBL 的临床病理资料,分析其病理形态学特征、免疫表型及分子改变,并复习相关文献。**结果:**2 例患者均为女性,年龄分别为 71 岁、54 岁。1 例位于胃,1 例位于淋巴结。镜下肿瘤细胞呈浆母细胞样或免疫母细胞样,可见核分裂象及星空现象。免疫表型均表达浆细胞标志物,Ki-67 增殖指数高,EBER(-)。1 例检出 MYC 基因易位,1 例未检出 MYC 基因易位。**结论:**HIV 阴性 PBL 是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的一种独立亚型,具有特征性的形态学及免疫表型,需与多种疾病进行鉴别。

【关键词】浆母细胞性淋巴瘤;HIV 阴性;荧光原位杂交

【中图分类号】R 733.1;R 365 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.03.028

Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: clinicopathological analysis in 2 cases

WANG Sufen,LIU Ping,FANG Yan,SONG Hong,LIU Yinhu

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

【Abstract】Objective:To investigate the clinicopathological features of human immunodeficiency virus(HIV)-negative plasmablastic lymphoma(PBL). **Methods:**Clinicopathological data were obtained from two cases of HIV-negative PBL.The histological features,immunohistochemical phenotype and gene testing results were described,and relevant literatures were reviewed. **Results:**The two patients were females,aged 71 and 54 years,respectively.The tumor occurred in stomach in one case,and in lymphnode in another. Microscopic examination revealed that the tumor cells were in plasmablastic or immunoblastic fashion,with mitosis and astrocytosis. Immunohistochemically,the neoplastic cells were diffusely positive for plasma cell marker. Ki-67 proliferation index was high,and EBER was negative. Fluorescence in situ hybridization showed positive MYC in one case and negative in another. **Conclusion:**HIV-negative PBL is an independent subtype of diffuse large B-cell lymphoma,with characterized morphology and immunophenotype. Diagnosis of it requires differentiation from a variety of similar neoplasm.

【Key words】plasmablastic lymphoma;HIV-negative neoplasm;fluorescence in situ hybridization

浆母细胞性淋巴瘤(plasmablastic lymphoma,PBL)是一种高度恶性非霍奇金淋巴瘤,1997年 Delecluse 等^[1]首先报道 16 例原发于口腔的高度恶性非霍奇金淋巴瘤,其中 15 例感染免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV),因此认为该病与 HIV 感染或多种原因所致免疫缺陷密切相关。随后有研究陆续报道了多例 HIV 阴性病例,病变部位原发于胃肠道、皮肤、眼、小肠、肾脏、气管等处^[2-5]。WHO(2008,2016)将其归为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

的一种独立亚型。本研究报道 2 例少见的 HIV 阴性的 PBL,分析其临床病理特征,以提高对该疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2 例患者均为弋矶山医院病理科 2019 年 10~11 月确诊的外检患者。例 1,女性,71 岁,腹部胀痛不适 1 月余。胃镜检查示:胃体大弯侧见巨大菜花样新生物,质硬,易出血(图 1)。腹部

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)

收稿日期:2020-08-30

作者简介:王素芬(1986-),女,主治医师,(电话)13645536816,(电子信箱)wangsufen0808@163.com;

刘银华,男,副主任医师,副教授,(电子信箱)lyh96014@sina.com,通信作者。

CT 示胃体大弯侧胃壁明显不均匀增厚,最厚处达 4.9 cm,增强后明显不均匀强化,部分浆膜面毛糙,胃周见多发肿大淋巴结(图 2)。消化道肿瘤标志物均正常;HIV(-);患者既往有乙肝病史。例 2,女性,54 岁,发现左颌下无痛性包块 3 天。查体:左颌下可触及一肿物,大小约 2.2 cm×1.5 cm×1.0 cm,质韧,界清,活动度可,无压痛。外院 B 超提示左颌下区低回声占位。HIV(-)。

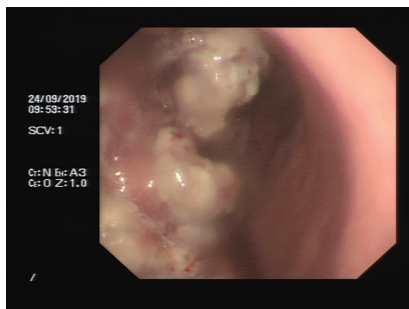


图 1 胃镜示胃体大弯侧巨大菜花样新生物

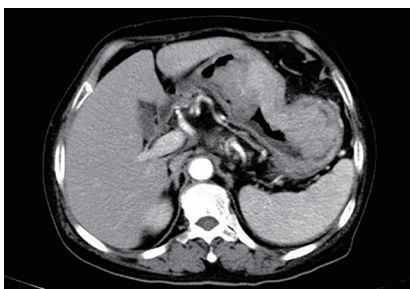


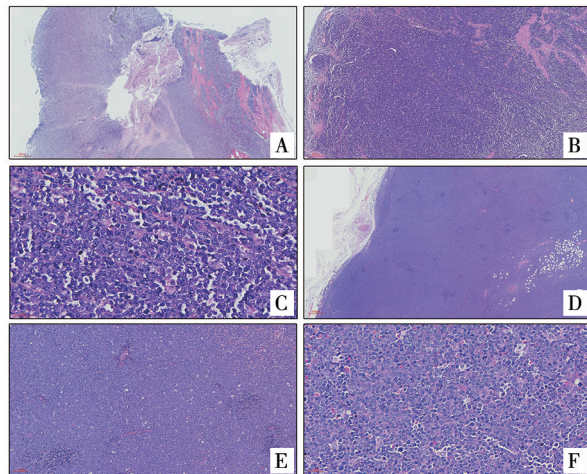
图 2 腹部 CT 示胃体大弯侧明显不均匀增厚

1.2 方法 标本经 10% 中性福尔马林固定脱水,石蜡包埋,制片后显微镜下观察。免疫组化采用 EnVision 两步法。所有试剂均购自北京中杉金桥公司。显色原位杂交(chromogenic in situ hybridization, CISH)试剂盒购自北京中杉金桥公司,以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性结果。荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、BCL2、BCL6 及 MYC 双色分离探针均购自广州安必平公司。结果判读:正常时显示 2 个黄色信号;基因易位时显示 1 个红色与绿色融合信号,并可见 1 个红色和绿色分离信号。

2 结果

2.1 肉眼观察 例 1,远端胃大部切除标本,胃体及胃窦大弯侧见一隆起型肿块,大小为 12.0 cm×8.0 cm×3.0 cm,切面灰白、实性、质中、鱼肉状。例 2,左颌下腺肿物:2 枚灰白结节,大小分别为 3.3 cm×3.0 cm×2.0 cm、2.0 cm×1.8 cm×1.5 cm,切面灰白、实性、质中、包膜完整。

2.2 镜检 镜下形态学特点相似,例 1 肿瘤组织弥漫性生长,从胃黏膜层弥漫浸润至浆膜层,黏膜表面糜烂。例 2 淋巴结正常结构破坏,被弥漫一致的肿瘤细胞取代。2 例肿瘤细胞体积均较大,圆形或不规则形,胞质丰富、嗜碱性,细胞核偏位,有一个显著的中心核仁,可见核分裂象及星空现象(图 3)。



A. 肿瘤组织弥漫浸润性生长,浸润胃壁全层;B. 肿瘤细胞体积较大,可见星空现象;C. 肿瘤细胞胞质丰富、嗜碱性,有一个显著的中心核仁,可见核分裂象;D. 淋巴结正常结构破坏,可见弥漫一致的肿瘤细胞;E. 淋巴结内肿瘤细胞弥漫一致,体积较大,可见星空现象;F. 肿瘤细胞呈浆母细胞样,可见核分裂象。

图 3 肿瘤镜下组织学图像(HE)

2.3 免疫表型 瘤细胞 EMA、CD43、CD38、CD138、MUM1 均阳性;CK、CD20、CD3、ALK 均阴性;例 1,CD79α 阴性;例 2,CD79α 阳性。c-myc 肿瘤细胞阳性表达分别约 60%、40%;Ki-67 分别约 70%、60%。

2.4 CISH 检测 2 例患者 EBER 均(-)。

2.5 FISH 检测 例 1 检出 MYC 基因易位(图 4),例 2 未检出 MYC 基因易位;2 例均未检出 BCL2 及 BCL6 基因易位。

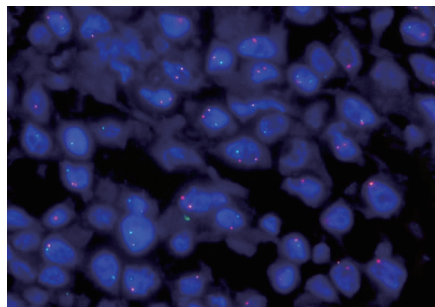


图 4 MYC 基因阳性细胞信号

3 讨论

3.1 临床特征及流行病学 80% 的 PBL 与 HIV 感染有关,1/3 左右 HIV 阴性 PBL 患者与器官移植、

激素或免疫抑制剂治疗所致的免疫缺陷有关^[6],EB病毒也被认为与PBL发生存在相关性^[7]。本组中2例患者HIV(-),肿瘤细胞EBER(-),但例1患者有乙肝病史,肝炎本身或其治疗过程中导致其免疫力降低最终引起疾病的发生发展还有待于进一步探讨,例2患者免疫功能虽然完好,但老年人免疫功能衰减是否与HIV阴性的PBL发病相关也有待于收集总结大量病例进一步分析研究。此外,有少数报道人类疱疹病毒8(human herpesvirus 8, HHV8)与PBL存在相关性^[8],但其证据尚不明确。

3.2 病理特点 肿瘤细胞呈浆母细胞样或免疫母细胞样,可见核分裂象及星空现象。肿瘤细胞表达浆细胞标志物,绝大多数EBER阳性,HIV阴性者EBER阳性率稍低。虽然目前公认PBL患者Ki-67增殖指数高,但具体数值尚无定论,一般Ki-67>60%应引起重视。PBL常见的遗传学特征是MYC基因易位^[9],本研究中1例检出MYC基因易位。

3.3 鉴别诊断 首先需要鉴别的是浆母细胞性浆细胞瘤(plasmablastic plasmacytoma, PPCM)及间变性浆细胞瘤(anaplastic plasmacytoma, APCM)。三者组织形态及免疫表型均相似且相互交叉,因此鉴别三者还需要结合影像学 and 临床特征进行综合判断。PBL患者多有HIV感染或免疫缺陷的病史,Ki-67增殖指数高(>60%);后两者临床常表现为病理性骨折、高钙血症和贫血等,Ki-67增殖指数稍低(30%~50%)^[10]。PBL最重要的则是与“双打击”或“三打击”B细胞淋巴瘤以及伴浆样分化的侵袭性B细胞淋巴瘤如ALK阳性大B细胞淋巴瘤(ALK+ large B cell lymphoma, ALK+ LBCL)鉴别。ALK+ LBCL常发生于儿童及中青年淋巴结,ALK阳性^[11]。“双打击”淋巴瘤是指MYC和BCL2或BCL6基因易位的B细胞淋巴瘤,三者均易位称之为“三打击”淋巴瘤,CD20阳性。本组2例患者CD20均阴性;例1检出MYC基因易位,例2未检出;2例患者均未检出BCL2及BCL6基因易位。此外,PBL需要与多种疾病鉴别,如差分化癌、恶性黑色素瘤、肉瘤等,通过病史及免疫组化均容易鉴别。

3.4 治疗及预后 B细胞肿瘤出现浆母细胞特征提示其预后不良。PBL目前尚无统一标准的推荐治疗方案,临床多采用CHOP方案化疗,但PBL对药物敏感性差,其复发率及病死率较高,因此预后极差,生存时间仅1~16个月。HIV阳性的PBL患者的治疗方案还包括抗病毒治疗,抗病毒治疗可能使HIV阳性患者的免疫监视功能恢复从而更有效地发

挥抗肿瘤功能,因此HIV阳性患者的预后更好,生存时间更长。而HIV阴性的PBL更容易发生于老年人及免疫抑制群体,因此强烈的化疗方案与CHOP方案相比,在总体生存率上并无明显差别,其治疗还面临很大挑战^[12]。本组中2例患者均为近期确诊,目前病情均平稳,尚在继续随访中。总之,HIV阴性的PBL罕见,其侵袭性高,进展快,暂无针对性治疗方案,预后极差,其治疗方案还有待于多中心性协作扩大样本量进一步研究。

【参考文献】

- [1] DELECLUSE HJ, ANAGNOSTOPOULOS I, DALENBACH F, *et al.* Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection[J]. *Blood*, 1997, 89(4): 1413-1420.
- [2] KOMARANCHATH AS, HALESHAPPA RA, KUNTEGOWDENA-HALLI LC, *et al.* Plasmablastic lymphoma of the gastrointestinal tract: a rare entity with a dismal prognosis[J]. *Indian J Cancer*, 2016, 53(4): 529-533.
- [3] MARIANO CFA, TREVISAN GL, CRUZ AAVE, *et al.* Intraocular plasmablastic lymphoma in a HIV patient[J]. *Case Rep Pathol*, 2017, 2017: 1-3.
- [4] KHERA R, AHMED F, MURTHY SS, *et al.* Plasmablastic lymphoma of small intestine: a rare case report with review of literature[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2016, 32(suppl 1): 130-134.
- [5] BOTS EMT, OPPERMAN J, BASSA F, *et al.* An endotracheal plasmablastic lymphoma[J]. *Respiration*, 2019, 98(6): 546-550.
- [6] LOPEZ A, ABRISQUETA P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives[J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2018, 8: 63-70.
- [7] LAURENT C, FABIANI B, DO C, *et al.* Immune-checkpoint expression in Epstein-Barr virus positive and negative plasmablastic lymphoma: a clinical and pathological study in 82 patients[J]. *Haematologica*, 2016, 101: 976-984.
- [8] YAMADA M, KATANO H, YOTSUMOTO M, *et al.* Unique expression pattern of viral proteins in human herpesvirus 8-positive plasmablastic lymphoma: a case report[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 6415-6418.
- [9] MIAO L, GUO N, FENG Y, *et al.* High incidence of MYC rearrangement in human immunodeficiency virus-positive plasmablastic lymphoma[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 201-211.
- [10] 詹媛, 江锦良, 蔡勇. 具有浆母细胞特征的B细胞肿瘤5例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(4): 446-448.
- [11] 柴晓菲, 李晓红, 卢小玉, 等. ALK阳性大B细胞淋巴瘤2例并文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(7): 840-842.
- [12] LI YJ, LI JW, CHEN KL, *et al.* HIV-negative plasmablastic lymphoma: report of 8 cases and a comprehensive review of 394 published cases[J]. *Blood Res*, 2020, 55(1): 49-56.

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统计量数值,统计学符号应按GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)。文内所有英文字母(包括其他语种)的大小写、缩略词的上下角标,均应标注清楚。

3.6 图、表应有序号和中文标题,标题原则上不超过15字。表格采用三线式;所有图片均以图像文件格式单独作为附件发送,组织病理图片、免疫荧光染色图、免疫组化图片、电子显微镜图片应在左下方附注标尺。图的位置应在正文中标出,并注明图序号、图题和图注。

3.7 文末应列出10篇以上公开发行的参考文献,近3~5年内国内外文献不少于50%。正文引用的文献按文中首次出现的先后次序在引用处用方括号注角码[]标于右上角。参考文献按《信息与文献参考文献著录规则》GB/T 7714-2015中规定的“顺序编码”标注法著录,外文文献作者姓名全大写。

3.8 来稿请登录<http://xuebao.wnmc.edu.cn>进行在线投稿。需写明详细地址、邮政编码、电话和电子信箱。

3.9 文稿请自留底稿,如3个月后未接到修稿通知,可自行处理。

电话:0553-3932553 电子信箱:wnyxyxb@vip.163.com

通信地址:皖南医学院学报编辑部(安徽省芜湖市弋江区文昌西路22号) 邮编:241002