

# JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 42 No. 5 2023

- Mechanisms of Ziyuglycoside II in inhibiting breast cancer MDA-MB-468 cells  
..... JIANG Yongxu, CHEN Ying, WANG Lei, *et al* (409)
- miR-483-5p promoting proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells  
..... CHENG Chao, WANG Jiawei, WANG Guowei, *et al* (414)
- Bioinformatics study of lncRNA HOTAIR as a prognostic marker for lung squamous cell carcinoma ... YIN Guoquan, LÜ Kun (419)
- Diagnostic value of combined detection of FOXD2-AS1, MIR4435-1HG and HOXC-AS2 and mechanism of the three genes  
in gastric cancer ..... XU Xueying, ZHANG Yan, ZHONG Feng, *et al* (423)
- Serum non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and non-valvular atrial fibrillation  
..... PAN Lingxin, XIONG Enlai, DU Huiling, *et al* (428)
- Clinical implications and factors influencing amplitude-integrated electroencephalogram alteration in premature infants  
..... MA Lili, SUN Wenjia, HU Fang, *et al* (431)
- Clinical outcomes of early autogenous tendon reconstruction for anterior cruciate ligament rupture under arthroscopy  
..... LIU Hongfei, KE Rongjun, ZHA Mingjian, *et al* (436)
- Risk factors affecting the prognosis of patients with recurrent ovarian cancer  
..... CHU Menglong, WANG Yong, WANG Mei, *et al* (439)
- Application of genetic testing in individualized antihypertensive medication for chronic renal failure patients complicated  
with resistant hypertension ..... YE Yinyin, YANG Yanlang, ZHOU Ru, *et al* (443)
- Comparative analysis of clinical features between polymyalgia rheumatica and late-onset ankylosing spondylitis  
..... JIA Lanlan, WANG Xiaowan, FENG Dandan, *et al* (447)
- Factors for postoperative hemorrhage in diabetic retinopathy by propensity score-matched analysis  
..... YANG Na, ZHANG Yueling, WANG Liying, *et al* (450)
- Clinical outcomes of neonatal respiratory distress syndrome treated by different noninvasive ventilatory support mode  
..... LIU Xiaoling, ZHU Fanggeng, RUAN Renwei, *et al* (454)
- Laparoscopic resection of tumor located in superior region of middle liver lobe using a hepatic vein approach  
..... JIANG Bin, SHEN Zhengchao, FANG Xiaosan, *et al* (458)
- Application of co-transplantation of acellular dermal matrix and autologous split-thickness skin in the repair of surface wounds  
..... SUN Hengliang, JIANG Banghong, ZHAN Limin, *et al* (461)
- Application of modified nasal septum suture and packing method in nasal septum correction  
..... LIU Laiyan, WU Lifeng, ZHU Shunfang, *et al* (464)
- Application of dual-energy CT quantitative parameters in clinical staging of gastric cancer  
..... XU Jiajun, LI Qiong, ZHANG Hu, *et al* (468)
- Analysis on the clinical pictures and MR signs of brucellosis spondylitis in 20 cases  
..... YIN Guitao, WANG Haitao, XIAO Anling, *et al* (473)
- Mediating effect of self-efficacy on supervisor support and innovation performance in nurses  
..... ZHANG Zhenwei, QIN Hanzhi, LIU Meiling, *et al* (477)
- Effect of family structure on medical students' work values; Mediating role of psychological capital  
..... WANG Wenjie, WANG Guoping, LIU Hairong, *et al* (481)
- Effects of perceived stress on anhedonia in teenager; Mediating role of cognitive reappraisal  
..... FANG Ya, GUO Yaru, GUO Yang, *et al* (485)
- Investigation on the health-related quality of life in residents in Anhui Province based on EQ-5D-5L  
..... CHEN Huimin, HUA Long, WANG Jing, *et al* (489)
- Prevalence and risk factors of frailty in patients with cardiovascular disease ..... KUANG Xia, LI Zhen, CAI Jie, *et al* (493)
- Application of PCMC plus quality micro-curriculum in instruction of medical imaging  
..... JIAO Qingshi, ZHAI Jian, LIU Biaohu, *et al* (497)
- Applying virtual simulation system to experimental teaching of brachial plexus block in anesthesia anatomy  
..... MA Tongjun, FANG Shangping, ZHANG Cuifeng, *et al* (500)
- Comparing sequential high-flow nasal cannula oxygen therapy and conventional mask oxygen therapy in patients with  
respiratory failure after tracheal extubation ..... CHEN Moyan, YANG Zhengxia, TAO Xiubin, *et al* (502)
- Safe height of gravity feeding for preterm infants ..... YANG Lijuan, XU Bing, DAI Minghong, *et al* (506)
- Report of disseminated superficial porokeratosis in one case ..... LIN Li, XI Bangsheng, QIN Xiaoming (509)

目 次

基础医学

地榆皂苷 II 抑制乳腺癌 MDA-MB-468 细胞的作用机制 ..... 蒋永旭 陈颖 汪雷等(409)

miR-483-5p 促进膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭 ..... 程超 汪家伟 王国伟等(414)

lncRNA HOTAIR 作为肺鳞癌预后标记物的生物信息学研究 ..... 殷国泉 吕坤 (419)

临床医学

FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 联合诊断胃癌的临床价值及机制研究  
..... 徐雪莹 章燕 钟峰等(423)

血清非高密度脂蛋白胆固醇与非瓣膜性心房颤动的相关性研究 ... 潘令新 熊恩来 杜慧玲等(428)

早产儿振幅整合脑电图改变的临床意义及影响因素分析 ..... 马丽丽 孙文佳 胡芳等(431)

关节镜下早期自体肌腱重建在膝关节前交叉韧带断裂中的临床效果  
..... 刘红飞 柯荣军 查明建等(436)

影响复发性卵巢癌患者预后的危险因素分析 ..... 褚梦龙 王永 王梅等(439)

抗高血压药物基因检测在慢性肾衰竭难治性高血压患者中的应用  
..... 叶寅寅 杨沿浪 周茹等(443)

风湿性多肌痛与晚发强直性脊柱炎临床特征对比分析 ..... 贾兰兰 汪筱莞 冯丹丹等(447)

基于倾向性评分匹配法探讨糖尿病视网膜病变术后继发出血的因素  
..... 杨娜 张月玲 王丽英等(450)

不同无创呼吸机支持模式治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果  
..... 刘晓玲 朱芳良 阮仁伟等(454)

循肝静脉入路的腹腔镜肝中叶上区肿瘤切除 ..... 蒋彬 沈正超 方小三等(458)

创面修复中脱细胞异体真皮复合移植的应用 ..... 孙恒亮 蒋邦红 占利民等(461)

改良鼻中隔缝合填塞法在鼻中隔矫正术中的应用 ..... 刘来艳 吴礼锋 朱顺芳等(464)

影像医学

基于双能 CT 定量参数在胃癌临床分期中的应用 ..... 徐家军 李琼 张虎等(468)

20 例布氏杆菌性脊柱炎的临床及 MR 征象分析 ..... 尹桂涛 王海涛 肖安岭等(473)

心理学

自我效能感在领导支持感与护士创新绩效之间的中介效应 ..... 张振伟 秦寒枝 刘美玲等(477)

家庭结构对医学生职业价值观的影响:心理资本的中介作用 ..... 王文杰 王国平 刘海荣等(481)

感知压力对青少年快感缺失的影响:认知重评的中介作用 ..... 方娅 郭雅如 郭阳等(485)

预防医学

基于 EQ-5D-5L 量表的安徽省居民健康相关生命质量研究 ..... 陈慧敏 华龙 王静等(489)

心血管疾病患者衰弱现状及影响因素研究 ..... 匡霞 李珍 蔡洁等(493)

医学教育研究

PCMC 教学法结合精品微课在医学影像学教学中的应用 ..... 焦庆仕 翟建 刘表虎等(497)

虚拟仿真在麻醉解剖学臂丛神经阻滞实验教学中的应用 ..... 马同军 房尚萍 张翠锋等(500)

## 护理学

呼吸衰竭患者气管插管拔除后序贯经鼻高流量氧疗与普通面罩氧疗的效果比较

..... 陈默妍 杨正霞 陶秀彬等(502)

早产儿重力喂养安全高度的临床研究 ..... 杨丽娟 徐 兵 戴明红等(506)

## 短篇报道

浅表播散型汗孔角化症 1 例 ..... 林 丽 奚邦生 秦晓明 (509)

[期刊基本参数]CN34-1068/R \* 1974 \* b \* A4 \* 102 \* zh \* P \* ¥15.00 \* 1 000 \* 27 \* 2023-10

本期执行编委 朱向明 江晓春 钟树志

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 42 卷 第 5 期(总 208 期)

2023 年 10 月出版

主管单位 安徽省教育厅

主办单位 皖南医学院

主 编 姚应水

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 陈 蓓

## Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2023, Vol. 42, No. 5(Sum No. 208)

Oct 2023

**Responsible Institution** Education Department of Anhui Province

**Sponsor** Wannan Medical College

**Editor in Chief** YAO Yingshui

**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** CHEN Bei

中国标准连续出版物号  $\frac{\text{ISSN } 1002-0217}{\text{CN } 34-1068/\text{R}}$

<http://xuebao.wnmc.edu.cn>

定价:15.00 元

## 地榆皂苷 II 抑制乳腺癌 MDA-MB-468 细胞的作用机制

蒋永旭<sup>1</sup>, 陈颖<sup>1</sup>, 汪雷<sup>1</sup>, 孙绪强<sup>1</sup>, 唐梅梅<sup>1</sup>, 赵飞雨<sup>1</sup>, 王启源<sup>1</sup>, 王宏婷<sup>1,2</sup>, 王存琴<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院 药学院 安徽省皖南地区植物药活性筛选与再评价工程实验室 安徽省多糖药物工程技术研究中心, 安徽 芜湖 241002; 2. 山东大学 基础医学院, 山东 济南 250000)

**【摘要】目的:**探讨地榆皂苷 II (Ziyuglycoside II) 影响乳腺癌细胞增殖、克隆、迁移和凋亡的作用机制。**方法:**本研究采用乳腺癌 MDA-MB-468 细胞作为研究对象, 通过 CCK-8 法、EdU 法检测 Ziyuglycoside II 对乳腺癌细胞增殖的影响; 平板克隆实验检测细胞克隆形成能力; 划痕实验检测细胞迁移能力; Annexin V-FITC/PI 法检测对细胞凋亡的影响; JC-1 染色检测线粒体膜电位变化; 免疫荧光法和 Western blot 法检测对 cleaved caspase-3 蛋白表达的影响。**结果:**Ziyuglycoside II 以浓度依赖的方式抑制 MDA-MB-468 细胞增殖同时减少克隆数形成, 24 h 的 IC<sub>50</sub> 值为 8.803 μmol/L, 同时抑制细胞迁移并伴随细胞形态出现明显改变。细胞凋亡实验表明 Ziyuglycoside II 升高早期和晚期凋亡细胞比例 ( $P < 0.05$ ), 降低细胞线粒体膜电位 ( $P < 0.05$ ), 同时上调 cleaved caspase-3 蛋白表达 ( $P < 0.01$ )。**结论:**Ziyuglycoside II 能抑制乳腺癌 MDA-MB-468 细胞增殖、克隆、迁移并诱导细胞凋亡。

**【关键词】**地榆皂苷 II; 乳腺癌; 增殖; 迁移; 凋亡

**【中图分类号】**R 285; R 737.9 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.001

## Mechanisms of Ziyuglycoside II in inhibiting breast cancer MDA-MB-468 cells

JIANG Yongxu, CHEN Ying, WANG Lei, SUN Xuqiang, TANG Meimei, ZHAO Feiyu, WANG Qiyuan, WANG Hongting, WANG Cunqin  
School of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the mechanism of Ziyuglycoside II affecting proliferation, cloning, migration and apoptosis of breast cancer cells. **Methods:** Breast cancer MDA-MB-468 cell was used for this research. Both CCK8 and EdU assays were conducted to observe the effects of Ziyuglycoside II on the proliferation of breast cancer cells. The cloning ability of cells and cell migration ability were respectively measured by plate cloning assay and scratch assay. Annexin V-FITC/PI assay was used to detect the apoptosis. The changes of mitochondrial membrane potential were determined by JC-1 staining. Immunofluorescence and Western blot were performed to detect the influence of cleaved caspase-3 protein expression. **Results:** Ziyuglycoside II inhibited the proliferation of MDA-MB-468 cells in a concentration-dependent manner and reduced the number of clones. The IC<sub>50</sub> of Ziyuglycoside II was 8.803 μmol/L at 24 h. Ziyuglycoside II also inhibited cell migration with obvious changes in cell morphology. Apoptosis assay showed that Ziyuglycoside II could increase the proportion of early and advanced apoptotic cells ( $P < 0.05$ ), decrease mitochondrial membrane potential ( $P < 0.05$ ), and up-regulate cleaved caspase-3 protein expression ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Ziyuglycoside II can inhibit the proliferation, clone, migration and induce apoptosis of MDA-MB-468 breast cancer cells.

**【Key words】** Ziyuglycoside II; breast cancer; proliferation; migration; apoptosis

乳腺癌是威胁全球女性健康的第一大癌症杀手, 对广大女性生命健康造成极大威胁<sup>[1]</sup>。近年来, 以基因为靶点探讨乳腺癌的发生发展机制和应用相关的靶向药物已成为乳腺癌诊断治疗的新趋

势, 对提高晚期乳腺癌患者生存率具有十分重要的意义。因此, 寻找新型、高效的抗乳腺癌靶向药物是目前亟待解决的问题。

很多抗癌药物来源于天然产物或者其衍生物,

**基金项目:**安徽省重点研究与开发计划项目(202004a07020042); 安徽省中医药管理局项目(2020zcyb10); 安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020A0621); 安徽高校研究生科学研究项目(YJS20210556)

收稿日期: 2022-12-10

**作者简介:** 蒋永旭(1997-), 男, 2020 级硕士研究生, (电子信箱)49355966@qq.com;

王存琴, 女, 教授, 硕士生导师, (电子信箱)wcq5188b@163.com, 通信作者;

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

比如紫杉醇、长春碱、喜树碱等<sup>[2-3]</sup>,已在临床上取得了良好的疗效。研究发现<sup>[4-5]</sup>植物中的三萜类成分被证明具有显著的抗肿瘤活性,并通过多种通路发挥抑制肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,影响细胞周期,诱导细胞程序性死亡,抗新生血管生成,减轻氧化应激等作用。地榆皂苷Ⅱ(Ziyuglycoside Ⅱ)是在苦丁茶等天然植物中提取分离得到的一种三萜类皂苷成分,有研究表明其具有良好的抗肿瘤作用<sup>[6-10]</sup>,但该化合物对乳腺癌 MDA-MB-468 细胞的生物学作用尚未见报道。本研究旨在探讨 Ziyuglycoside Ⅱ 对 MDA-MB-468 细胞增殖、克隆、迁移和凋亡的影响以及潜在的作用机制,为在治疗乳腺癌方面的进一步开发和利用提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 细胞株 人 MDA-MB-468 乳腺癌细胞(中国科学院上海生命科学研究细胞库)。

1.1.2 主要药物及试剂 地榆皂苷Ⅱ(植标化纯生物公司);L-15 培养基(Biosharp);胎牛血清(Gibco);CCK-8 试剂盒、EdU 细胞增殖试剂盒(TMB 法)、线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)(碧云天);Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒(翌圣生物);GAPDH、cleaved caspase-3 抗体(CST);羊抗兔 IgG-HRP(Biosharp);CoraLite488-conjugated Goat Anti-Rabbit IgG(H+L)(Proteintech)。

1.3 实验仪器 激光共聚焦显微镜(Leica);酶标仪(BioTek);流式细胞仪(BD FACSVerse);倒置显微镜(OLYMPUS);凝胶成像系统(GE, Amersham Imager 600)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人 MDA-MB-468 乳腺癌细胞,L-15 培养基培养,添加 10% 胎牛血清、1% 双抗,置于 37℃ 细胞培养箱中常规培养。

1.2.2 CCK-8 实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞接种到 96 孔板中,贴壁后给予不同浓度 Ziyuglycoside Ⅱ(终浓度为 0、0.75、1.5、3、6、12、24、48、96  $\mu\text{mol/L}$ )处理,每组设置 6 个平行复孔,孵育 24 h 后每孔加入 10  $\mu\text{L}$  CCK-8 试剂,继续培养 2 h,酶标仪检测 450 nm 处吸光度值,计算各组细胞存活率,实验重复 3 次。

1.2.3 EdU 实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞接种到 96 孔板中,贴壁后给予不同浓度 Ziyuglycoside Ⅱ(终浓度为 0、3、6、12、24、48、96  $\mu\text{mol/L}$ )处理,每组设置 6 个平行复孔,孵育 24 h

后每孔加入终浓度为 10  $\mu\text{mol/L}$  的 EdU 工作液,继续培养 2 h,随后根据说明书内容进行后续操作,酶标仪检测 370 nm 处吸光度值,实验重复 3 次。

1.2.4 形态学实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞接种到 24 孔板中,贴壁后给予不同浓度 Ziyuglycoside Ⅱ(终浓度为 0、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ )处理 24 h 后,在倒置显微镜下进行观察拍照,实验重复 3 次。

1.2.5 平板克隆实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞接种到 6 孔板中,贴壁后给予不同浓度 Ziyuglycoside Ⅱ(终浓度为 0、1.25、2.5、5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ )处理,在 37℃ 细胞培养箱培养 10 d。终止培养,4% 多聚甲醛溶液固定 30 min,PBS 清洗 2 次,用结晶紫染色 30 min,PBS 清洗 2 次,自然晾干,拍照,实验重复 3 次。

1.2.6 划痕实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞接种到 6 孔板中,长满后无菌枪头在板内划线,PBS 清洗 2 次,给予含 2% 血清的不同浓度 Ziyuglycoside Ⅱ(终浓度为 0、2.5、5、10  $\mu\text{mol/L}$ )处理,孵育 0、24、48 h 时,在倒置显微镜下观察细胞迁移情况并拍照,使用 ImageJ 软件对图像进行划痕面积分析,实验重复 3 次。

1.2.7 细胞凋亡实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞接种到 6 孔板中,贴壁后给予不同浓度 Ziyuglycoside Ⅱ(终浓度为 0、5、10  $\mu\text{mol/L}$ )处理 24 h。0.25% 胰蛋白酶(不含 EDTA)消化,同时收集上清液中的悬浮细胞,1 000 r/min,离心 5 min,Binding Buffer 重悬细胞,加入 FITC 和 PI 染料,避光室温反应 15 min,流式细胞仪进行检测。使用 FlowJo 软件进行图像的处理分析,实验重复 3 次。

1.2.8 JC-1 线粒体膜电位检测实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞接种到共聚焦小皿中,贴壁后给予不同浓度 Ziyuglycoside Ⅱ(终浓度为 0、5、10  $\mu\text{mol/L}$ )处理 24 h。PBS 清洗,加入 1 mL 培养基和 1 mL JC-1 工作液,37℃ 培养箱孵育 20 min,吸去上清,JC-1 染色缓冲液清洗 2 次,加入 2 mL 正常培养基,激光共聚焦拍照观察,根据红绿荧光强度判断线粒体膜电位变化,使用 ImageJ 软件对图像进行平均荧光强度分析,实验重复 3 次。

1.2.9 免疫荧光实验 收集对数期生长的 MDA-MB-468 乳腺癌细胞,然后接种到装有细胞爬片的 24 孔板中,贴壁后加入 10  $\mu\text{mol/L}$  Ziyuglycoside Ⅱ 处理 24 h。弃培养基,PBS 清洗,4% 多聚甲醛溶液固定 15 min,PBS 清洗,山羊血清封闭液封闭后加入一抗 cleaved caspase-3(1:100),4℃ 孵育过夜。PBS

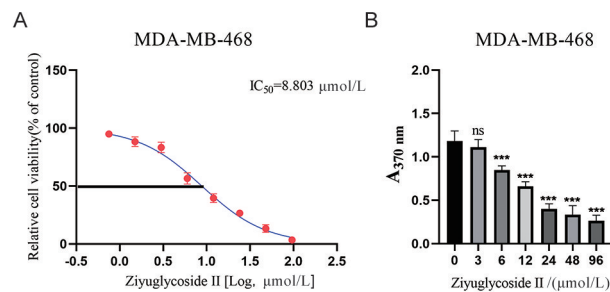
清洗3次,加入二抗CoraLite488(1:100),室温避光孵育2h,PBS清洗3次,加入DAPI染料,避光孵育10min,PBS清洗3次,防荧光淬灭剂封片,激光共聚焦拍照。使用ImageJ软件对图像进行平均荧光强度分析,实验重复3次。

1.2.10 Western blot 实验 收集对数期生长的MDA-MB-468乳腺癌细胞接种到6孔板中,贴壁后加入10 μmol/L Ziyuglycoside II处理24h。RIPA冰上裂解细胞30min,4℃ 12 000 r/min离心30min,BCA蛋白浓度测定。加入蛋白上样缓冲液,100℃煮沸5min,经SDS-PAGE电泳,转膜至PVDF膜,5%脱脂牛奶封闭2h,TBST清洗3次,每次5min,加入一抗GAPDH、cleaved caspase-3(1:1 000),4℃孵育过夜。二抗IgG-HRP孵育1h(1:10 000),TBST清洗3次,每次5min,ECL发光显影。使用ImageJ软件测定各条带灰度值,结果以目的蛋白与GAPDH灰度值的比值表示,实验重复3次。

1.3 数据分析与处理 采用GraphPad prism8.0.1软件进行数据处理。所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验;多组间比较采用F检验,多组间两两比较采用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞增殖的影响 CCK-8结果显示,在Ziyuglycoside II处理下,细胞存活率呈浓度依赖性下降,细胞增殖受到明显抑制, $IC_{50} = 8.803 \mu\text{mol/L}$ (图1A);EdU结果显示,与Control组相比,随着给药浓度增大,细胞OD值呈浓度依赖性降低( $F = 65.450, P < 0.001$ ,图1B)。



A. CCK8 实验检测不同浓度 Ziyuglycoside II 处理 24 h 后的细胞活力; B. EdU 实验检测不同浓度 Ziyuglycoside II 处理 24 h 后的细胞增殖情况。与 Control 组比较, ns $P > 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

图1 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞增殖的影响

2.2 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞形态的影响 与Control组相比,随着Ziyuglycoside II给药浓度增大,细胞间隙减小,折光增强,细胞萎缩,伴随大量细胞死亡,悬浮细胞明显增多。见图2。

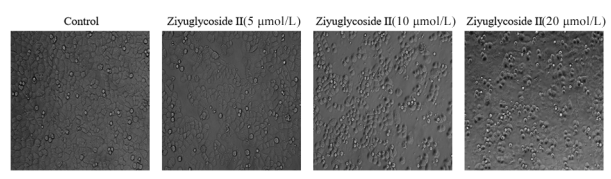
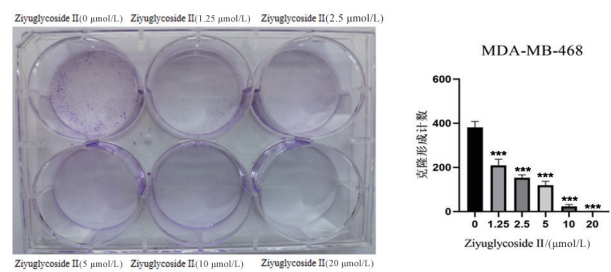


图2 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞形态的影响(200×)

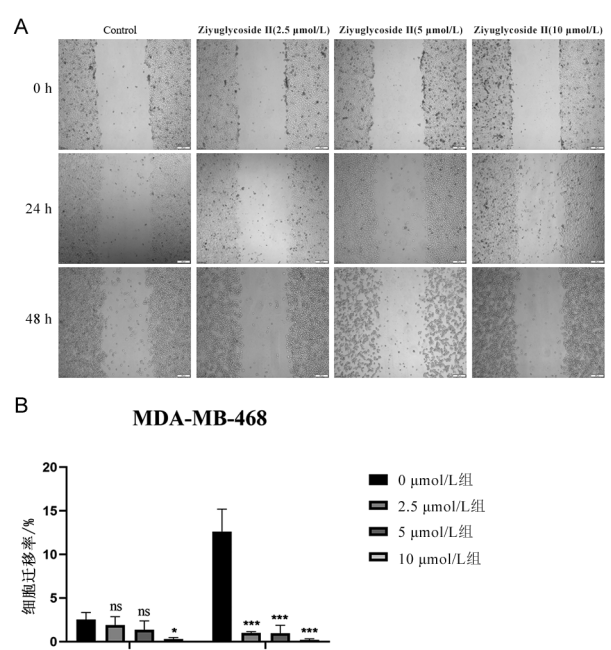
2.3 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞克隆形成能力的影响 MDA-MB-468单个细胞克隆缓慢,形成的细胞克隆簇较小,与Control组相比,随着给药浓度的增大,克隆数均减少,差异有统计学意义( $F = 166.900, P < 0.001$ )。见图3。



与Control组比较, \*\*\* $P < 0.001$ 。

图3 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞克隆能力的影响

2.4 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞迁移能力的影响 在MDA-MB-468细胞中,划痕24h时,与Control组相比,10 μmol/L Ziyuglycoside II抑制细胞迁移( $F = 4.071, P = 0.0253$ )。划痕48h时,与Control组相比,随着给药浓度的增大,细胞迁移率逐渐降低( $F = 57.810, P < 0.001$ )。见图4。

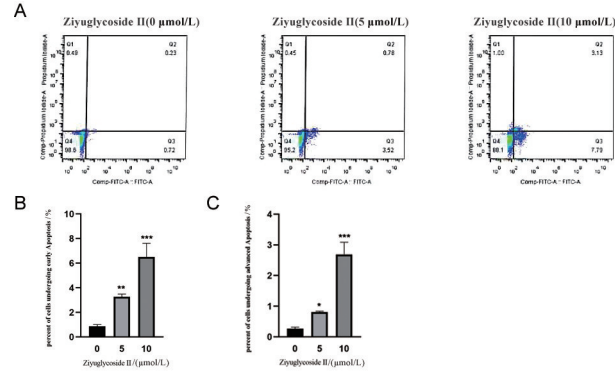


与Control组比较, ns $P > 0.05$ , \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

图4 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞迁移能力的影响

2.5 Ziyuglycoside II对MDA-MB-468细胞凋亡的影响 如图5A所示,与Control组相比,MDA-MB-

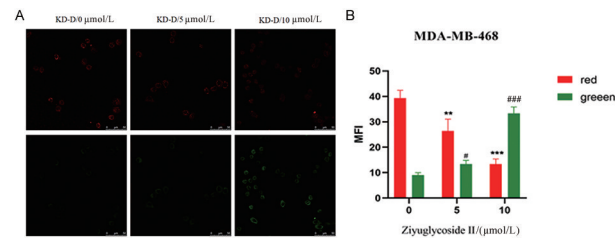
468 细胞经 Ziyuglycoside II 处理后,细胞早期凋亡比例增大 ( $F = 55.510, P < 0.001$ , 图 5B), 细胞晚期凋亡比例也增大 ( $F = 90.830, P < 0.001$ , 图 5C), 并呈浓度依赖性。



与 Control 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 5 Ziyuglycoside II 对 MDA-MB-468 细胞凋亡的影响

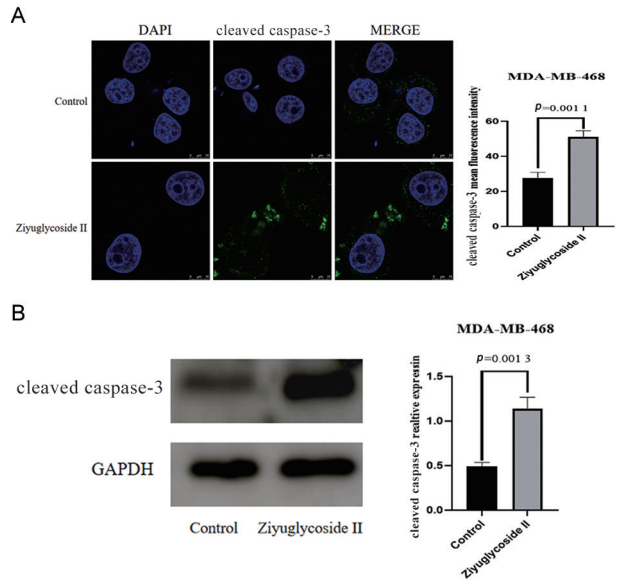
2.6 Ziyuglycoside II 对 MDA-MB-468 细胞线粒体膜电位的影响 如图 6A 所示, 与 Control 组相比, Ziyuglycoside II 处理后, 红色荧光比例不断下降 ( $F = 42.250, P < 0.001$ , 图 6B), 绿色荧光比例不断升高 ( $F = 156.900, P < 0.001$ , 图 6B), 提示 Ziyuglycoside II 使 MDA-MB-468 细胞线粒体膜电位下降, 诱导细胞发生凋亡。



与 Control 组比较 (红光), \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ; 与 Control 组比较 (绿光), #  $P < 0.05$ , ###  $P < 0.001$ 。

图 6 Ziyuglycoside II 对 MDA-MB-468 细胞线粒体膜电位的影响

2.7 Ziyuglycoside II 对 MDA-MB-468 细胞 cleaved caspase-3 蛋白的影响 与 Control 组相比, Ziyuglycoside II 处理后, cleaved caspase-3 蛋白平均荧光强度增强 ( $t = 8.367, P < 0.01$ , 图 7A); Western blot 实验结果也表明, Ziyuglycoside II 上调 MDA-MB-468 细胞 cleaved caspase-3 蛋白表达 ( $t = 8.014, P < 0.01$ , 图 7B)。



A. 免疫荧光法检测 cleaved caspase-3 蛋白平均荧光强度; B. Western blot 法检测 cleaved caspase-3 蛋白相对表达量。与 Control 组比较, \*\*  $P < 0.01$ 。

图 7 Ziyuglycoside II 对 MDA-MB-468 细胞 cleaved caspase-3 蛋白表达的影响

### 3 讨论

2020 年全球最新癌症负担数据显示<sup>[11]</sup>, 全球新发乳腺癌患者达到 226 余万例, 已取代肺癌成为全球第一大癌症, 且发病率呈年轻化趋势, 对广大女性健康造成重大威胁。手术协同化疗药物仍是至今治疗乳腺癌的主要手段, 但化疗药物易产生毒副作用和耐受性, 影响临床疗效<sup>[12]</sup>。研究发现, 约 60% ~ 75% 患者出现骨转移, 这也是晚期转移性乳腺癌最常见的远处转移部位, 严重影响患者自主活动能力和生活质量<sup>[13-14]</sup>。因此, 寻找新型、有效的抗乳腺癌药物仍是目前亟待解决的问题。Ziyuglycoside II 是一种三萜类化合物, 研究表明其具有很好的抗肿瘤作用<sup>[6-10]</sup>, 有望成为一种新型抗癌候选药。

细胞增殖失调是癌症特征之一, 异常活跃且持续的增殖信号是人类肿瘤恶性增殖的表现, 严重影响患者生命健康。CCK-8 结果显示, Ziyuglycoside II 处理 24 h 后可以显著抑制 MDA-MB-468 细胞增殖, 并呈浓度依赖性,  $IC_{50}$  值为 8.803  $\mu\text{mol/L}$ , EdU 实验进一步表明, 随着给药浓度增大, 细胞内 DNA 合成受到抑制, 细胞增殖能力明显受到抑制, 同时平板克隆实验发现, 在 1.25  $\mu\text{mol/L}$  Ziyuglycoside II 处理时, 细胞克隆数显著降低, Ziyuglycoside II 在低浓度

时就有很好地抑制乳腺癌细胞增殖的作用。晚期乳腺癌患者预后差且易转移是乳腺癌细胞高度恶性的结果,因此,抑制癌细胞转移可能是改善乳腺癌患者预后的关键,本研究结果显示,Ziyuglycoside II 可以抑制 MDA-MB-468 细胞迁移。这些研究结果初步表明,Ziyuglycoside II 可以显著抑制乳腺癌细胞增殖、克隆、迁移,表现出显著的抗肿瘤活性。

细胞凋亡途径被激活通常被认为是一种抗癌过程<sup>[15]</sup>。半胱天冬酶家族的成员在细胞凋亡的开始和执行中起着至关重要的作用,可以促进遗传不稳定或受损细胞的消除。很多传统的抗癌药物通过间接地作用半胱天冬酶来诱导细胞凋亡而杀灭癌细胞,其中半胱天冬酶-3(Caspase-3)作为一种关键的凋亡效应因子,激活时通常被认为促进凋亡并诱导肿瘤细胞死亡<sup>[16-17]</sup>。Annexin V-FITC/PI 和 JC-1 染色实验发现,Ziyuglycoside II 处理后,早期及晚期细胞凋亡比例明显升高,且线粒体膜电位降低。免疫荧光及 Western blot 实验结果显示,与 Control 组相比,Ziyuglycoside II 组 cleaved caspase-3 蛋白表达明显升高。这些结果表明,Ziyuglycoside II 可以降低线粒体膜电位,并激活 Caspase-3 诱导细胞凋亡。

综上所述,Ziyuglycoside II 可以抑制乳腺癌细胞增殖、克隆、迁移,并诱导细胞凋亡。本研究初步探究了 Ziyuglycoside II 对 MDA-MB-468 细胞的作用机制,为 Ziyuglycoside II 在治疗乳腺癌方面的进一步开发和利用提供依据。

## 【参考文献】

- [1] ZOU T, LU W, MEZHUEV Y, *et al.* A review of nanoparticle drug delivery systems responsive to endogenous breast cancer microenvironment[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 166: 30-43.
- [2] 尤启冬,孙飘扬. 复杂结构天然产物抗肿瘤药物的研发及其产业化[J]. *药学进展*, 2017, 41(6): 474-476.
- [3] 尹婕,李琦,孙立东,等. 天然产物抗癌研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 19-27.
- [4] 王存琴,王宏婷,陈娟,等. 苦丁茶三萜类成分及药理作用研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(6): 703-709.
- [5] 张梅丽,罗梅,余兰. 天然产物皂苷抗乳腺癌作用机制研究进展[J]. *遵义医科大学学报*, 2022, 45(4): 542-547.
- [6] ZHU AK, ZHOU H, XIA JZ, *et al.* Ziyuglycoside II -induced apoptosis in human gastric carcinoma BGC-823 cells by regulating Bax/Bcl-2 expression and activating caspase-3 pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46(8): 670-675.
- [7] ZHU X, WANG K, ZHANG K, *et al.* Ziyuglycoside II induces cell cycle arrest and apoptosis through activation of ROS/JNK pathway in human breast cancer cells[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 227(1): 65-73.
- [8] LIAO W, FAN L, ZHENG Z, *et al.* Ziyuglycoside II exerts antiproliferative and antimetastasis effects on hepatocellular carcinoma cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(8): 819-827.
- [9] BAI C, ZHANG Z, ZHOU L, *et al.* Repurposing Ziyuglycoside II against colorectal cancer via orchestrating apoptosis and autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 576547.
- [10] ZHONG Y, LI XY, ZHOU F, *et al.* Ziyuglycoside II inhibits the growth of digestive system cancer cells through multiple mechanisms[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(5): 351-363.
- [11] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-349.
- [12] 郝晓鹏,江泽飞. 三阴性乳腺癌新辅助治疗的机遇与挑战[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(2): 101-103.
- [13] NUNNERY SE, MAYER IA, BALKO JM. Triple-negative breast cancer: breast tumors with an identity crisis[J]. *Cancer J*, 2021, 27(1): 2-7.
- [14] 冯磊,李玲,李阳,等. 阳和汤联合唑来膦酸治疗阳虚寒凝型乳腺癌骨转移 30 例[J]. *湖南中医杂志*, 2022, 38(10): 12-16.
- [15] LIU X, HE Y, LI F, *et al.* Caspase-3 promotes genetic instability and carcinogenesis[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(2): 284-296.
- [16] GALLUZZI L, LÓPEZ-SOTO A, KUMAR S, *et al.* Caspases connect cell-death signaling to organismal homeostasis [J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 221-231.
- [17] SILVA FFVE, PADÍN-IRUEGAS ME, CAPONIO VCA, *et al.* Caspase 3 and cleaved caspase 3 expression in tumorigenesis and its correlations with prognosis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11937.

## miR-483-5p 促进膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭

程 超<sup>1</sup>,汪家伟<sup>1</sup>,王国伟<sup>1</sup>,汪 浩<sup>1</sup>,黄后宝<sup>1</sup>,李亚伟<sup>2</sup>

(1. 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;2. 中山大学附属第五医院 泌尿外科,广东 珠海 519000)

**【摘要】目的:**探讨 miR-483-5p 在膀胱癌细胞中的生物学功能。**方法:**运用生物信息学分析 miR-483-5p 在多种癌症中的表达情况以及其在膀胱癌的诊断和预后预测中的作用。实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测膀胱癌组织、癌旁组织和膀胱癌细胞中 miR-483-5p 的表达情况以及前列环素合成酶 (PTGIS) 基因的转录水平。细胞计数试剂盒-8 (CCK-8) 和 5-乙基-20-脱氧尿苷 (EdU) 实验检测膀胱癌细胞的增殖能力。划痕和 Transwell 实验评估 miR-483-5p 对肿瘤细胞迁移和侵袭的影响。蛋白质印迹技术检测 PTGIS 蛋白的表达水平。双荧光素酶报告基因法验证 miR-483-5p 与 PTGIS 的靶向关系。**结果:**miR-483-5p 在 6 种癌症中表达升高 ( $P < 0.05$ ), 在 8 种癌症中表达下降 ( $P < 0.05$ ); miR-483-5p 在膀胱癌组织和细胞中表达升高 ( $P < 0.01$ ); miR-483-5p 预测膀胱癌结局有一定准确性 (AUC = 0.746, 95% CI: 0.660 ~ 0.833); miR-483-5p 高表达是膀胱癌患者预后的独立危险因素 ( $HR = 1.39, 95\% CI: 1.03 \sim 1.87, P = 0.032$ ); miR-483-5p 抑制剂组膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力下降 ( $P < 0.01$ ); PTGIS 被确定为 miR-483-5p 的直接靶标; miR-483-5p 抑制剂组 EJ 和 T24 细胞中 PTGIS mRNA 和蛋白质表达升高 ( $P < 0.01$ )。**结论:**本研究证实 miR-483-5p 作为癌基因通过靶向沉默 PTGIS 促进膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭。miR-483-5p 可能成为膀胱癌潜在的治疗靶点和诊断预后标志物。

**【关键词】**膀胱癌;miR-483-5p;增殖;转移;侵袭;生物标志物

**【中图分类号】**R 737.14;R 329.2 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.002

## miR-483-5p promoting proliferation, migration and invasion of bladder cancer cells

CHENG Chao, WANG Jiawei, WANG Guowei, WANG Hao, HUANG Houbao, LI Yawei

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the biological function of miR-483-5p in bladder cancer cells. **Methods:** In this study, we used bioinformatics to analyze the expression of miR-483-5p in various cancers and its role in the diagnosis and predicting the prognosis of bladder cancer. qRT-PCR was performed to detect the expression of miR-483-5p in bladder cancer tissues, adjacent tissues and bladder cancer cells, as well as the transcript levels of prostacyclin synthase (PTGIS). Cell proliferation in the bladder cancer tissues was measured using cell counting kit-8 (CCK-8) and 5-ethynyl-20-deoxyuridine (EdU) assay. The impact of miR-483-5p on tumor cell migration and invasion was analyzed via scratch and transwell invasion assays. A protein blotting technique and a dual luciferase reporter gene assay were used to determine the protein expression of PTGIS and to validate the targeting relationship between miR-483-5p and PTGIS respectively. **Results:** Bioinformatics results showed that miR-483-5p expression was up-regulated in 6 cancers ( $P < 0.05$ ), yet decreased in 8 cancers ( $P < 0.05$ ). miR-483-5p expression was significantly upregulated in bladder cancer tissues and cells ( $P < 0.01$ ), suggesting that miR-483-5p had certain accuracy in predicting bladder cancer outcomes (AUC = 0.746, 95% CI: 0.660 - 0.833). High miR-483-5p expression was an independent risk factor for prognosis in patients with bladder cancer ( $HR = 1.39, 95\% CI: 1.03 - 1.87, P = 0.032$ ). Decreased proliferation, migration and invasion of bladder cancer cell lines were seen in the group treated by miR-483-5p as inhibitor ( $P < 0.01$ ). PTGIS, a tumor suppressor gene in bladder cancer, was identified as a direct target of miR-483-5p. Significantly increased EJ expression in miR-483-5p inhibitor group and PTGIS mRNA and protein in T24 cells were observed as well ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** This study confirms that miR-483-5p, as an oncogene, can promote proliferation, migration and invasion of bladder cancer cell lines through targeted silencing of PTGIS, suggesting that miR-483-5p may serve as a promising therapeutic target and a diagnostic/prognostic marker for bladder cancer.

**【Key words】** bladder cancer; miR-483-5p; proliferation; metastasis; invasion; biomarker

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81802559);安徽省自然科学基金项目(1908085MH285)

**收稿日期:**2023-02-23

**作者简介:**程 超(1994-),男,2020 级硕士研究生,(电子信箱)calmgo1112@163.com;

李亚伟,男,副教授,(电子信箱)liyw87@mail.sysu.edu.cn,通信作者。

膀胱癌是全球最常见的癌症之一。在中国,膀胱癌在泌尿系统肿瘤中的病死率和发病率最高<sup>[1-2]</sup>。与非肌层浸润性膀胱癌患者(70%)相比,肌层浸润性膀胱癌患者(30%)更易发生转移且预后较差<sup>[3-4]</sup>。即使肌层浸润性膀胱癌患者经过了最佳治疗,其5年总生存率也会因远处转移的影响而仅有50%<sup>[5]</sup>。因此,阐明膀胱癌进展的分子机制对于开发更加有效的抗癌疗法具有重要的临床意义。

微RNA(MicroRNA, miRNA)的表达失调与多种癌症的发生有关<sup>[6-7]</sup>。研究表明,miRNA可以作为潜在的治疗方法,包括使用miRNA模拟物进行miRNA替代疗法或抗miRNA来抑制miRNA功能<sup>[8]</sup>,这些方法在临床上已经显示出很大的应用价值<sup>[9]</sup>。已有文献报道miR-483-5p参与多种肿瘤的发生和发展,如靶向KCNQ1促进食道癌进展<sup>[10]</sup>,靶向DAPK1降低鼻咽癌细胞的放射敏感性<sup>[11]</sup>,抑制miR-483-5p可抑制三阴性乳腺癌细胞的进展和炎症反应<sup>[12]</sup>。miR-483-5p在膀胱癌中的作用尚不清楚,本研究旨在探讨miR-483-5p在膀胱癌发生、发展中的作用及其可能的分子机制。

## 1 材料与方法

1.1 组织样本 本研究收集弋矶山医院泌尿外科就诊患者中30对膀胱癌组织及其对应的正常组织。所有参与者均签署知情同意书,并经皖南医学院弋矶山医院伦理委员会批准。

1.2 细胞培养 人膀胱癌细胞系(EJ和T24)在Gibco公司的RPMI 1640完全培养基中培养,人正常尿路上皮细胞(SV-HUC-1)在F-12K完全培养基中培养。所有细胞系均在37℃、5%CO<sub>2</sub>培养条件下培养。

1.3 RNA提取和实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 本研究采用TRIzol试剂(Invitrogen)从膀胱癌组织和细胞中提取总RNA,然后使用miRNA first-strand cDNA试剂盒将提取的总RNA反转录。接着,使用PrimeScript miRNA RT-PCR试剂盒合成miRNA的互补DNA(complementary DNA, cDNA),并使用2<sup>-ΔΔCt</sup>方法计算基因的相对表达。miR-483-5p和PTGIS引物均由锐博公司设计。

1.4 泛癌表达分析 为了研究不同类型癌症的RNA表达谱,本研究使用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(<https://portal.gdc.com>),该数据库提供了33种肿瘤类型的RNA测序数据(3级)和相关临床信息。

1.5 细胞转染 本研究使用的miR-483-5p抑制剂(inhibitor)和阴性对照(negative control, NC)寡核苷酸购自RiBoBio(中国)。根据说明书,本研究在DMEM培养基中使用Lipofectamine 8000(Beyotime, 中国)进行瞬时转染。

1.6 细胞活力、增殖、迁移和侵袭试验 本研究使用BestBio公司的细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)检测细胞的活力。为了评估细胞的增殖能力,在转染48 h后,将低密度的细胞(20 000个细胞/板)接种在96孔板中,然后根据5-乙基-20-脱氧尿苷(5-ethynyl-20-deoxyuridine, EdU)试剂盒(RiBoBio, 中国)说明书进行下一步实验。在侵袭试验中,将5×10<sup>4</sup>个转染miR-483-5p抑制剂的膀胱癌细胞在涂有Matrigel(BD Bioscience, 美国)的上腔中接种,随后在下层补充500 μL含有10% FBS的培养基,并在下层孔中培养24 h。在评估细胞侵袭能力时,在3个随机区域进行细胞计数。

1.7 双荧光素酶报告 基因检测EJ和T24细胞与miR-483-5p模拟物和含有前列腺素合成酶(prostaglandin synthase, PTGIS)野生型(Wild-type, wt)或PTGIS突变型(Mutant, mut)3'-UTR的荧光素酶报告载体(GenePharma, 中国)通过lipofectamine 8000进行共转染。转染6 h后更换培养基,孵化36 h后裂解细胞。最后检测荧光素酶活性。

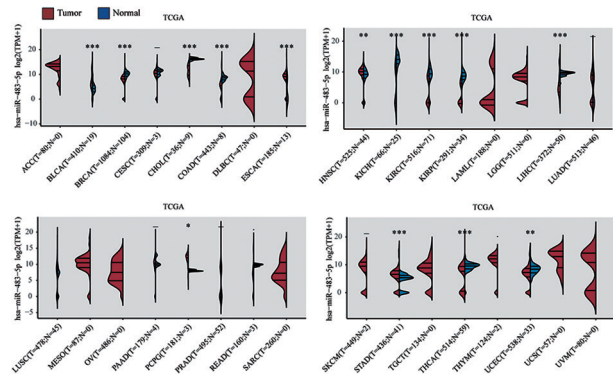
1.8 蛋白质印记技术 在细胞中加入含有通用蛋白酶抑制剂(Beyotime, 中国)的RIPA缓冲液(Beyotime, 中国)。然后,用离心法获得总蛋白,BCA法(Beyotime, 中国)测定总蛋白浓度。电泳后,将总蛋白转移到厚度为0.45 mm的PVDF膜上。随后将PVDF膜置于阻断液中1 h,然后将膜与PTGIS(1:5 000, Abcam, 英国)和GAPDH抗体(1:5 000, Affinity, 美国)在4℃下培养过夜。随后,将膜浸泡在二抗(Bosterbio, 美国)中1 h。最后使用ChemiDoc Touch系统(Bio-Rad, 美国)曝光所有的条带。

1.9 统计学方法 采用R语言4.0.3、SPSS 26.0和GraphPad Prism 7.0软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用 $t$ 检验或秩和检验;多组间采用 $F$ 检验。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线用于分析miR-483-5p表达是否可以作为诊断标志物。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 miR-483-5p在泛癌中的表达 基于TCGA数据库,本研究评估了miR-483-5p在不同癌症组织中

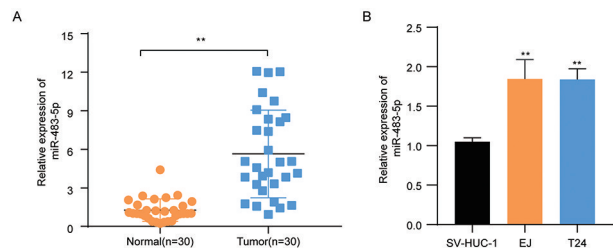
的表达情况。结果显示,在膀胱尿路上皮癌 (BLCA)、结肠癌 (COAD)、头颈鳞状细胞癌 (HNSC)、食管癌 (ESCA)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (PCPG) 以及胃腺癌 (STAD) 中,miR-483-5p 的表达升高 ( $P < 0.05$ , 见图 1); 在乳腺浸润癌 (BRCA)、肝细胞肝癌 (LIHC)、胆管癌 (CHOL)、肾乳头状细胞癌 (KIRP)、肾透明细胞癌 (KIRC)、肾嫌色细胞癌 (KICH)、甲状腺癌 (THCA) 以及子宫内膜癌 (UCEC) 中,miR-483-5p 的表达下降 ( $P < 0.05$ , 见图 1)。



miR-483-5p 在 32 种癌症中的表达数据,红色代表癌组织,蓝色代表正常组织。\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 1 miR-483-5p 在泛癌中的表达

**2.2 miR-483-5p 在膀胱癌组织和细胞中的表达水平** 本研究采用 qRT-PCR 检测了 30 对膀胱癌样本中 miR-483-5p 的表达水平,并与相应的癌旁组织进行比较。结果表明,与膀胱癌癌旁组织相比,miR-483-5p 的表达升高 ( $t = -4.782, P < 0.01$ ; 图 2A)。与 SV-HUC-1 细胞相比,EJ 和 T24 细胞中 miR-483-5p 的表达水平升高 ( $F = 23.233, P < 0.01$ ; 图 2B)。

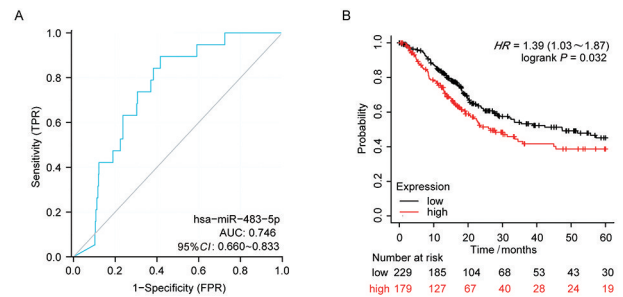


A. miR-483-5p 在膀胱癌及癌旁组织中的表达水平; B. miR-483-5p 在膀胱癌细胞中的表达水平。\*\*  $P < 0.01$ 。

图 2 miR-483-5p 在膀胱癌组织和细胞中的表达水平

**2.3 miR-483-5p 在膀胱癌中的诊断价值与预后意义** ROC 曲线显示,在预测膀胱癌结局方面,miR-483-5p 的预测能力有一定准确性 ( $AUC = 0.746, 95\% CI: 0.660 \sim 0.833$ ; 图 3A)。通过 Kaplan-Meier Plotter (<http://kmplot.com/analysis/>) 数据库预后价值分析,我们发现高表达 miR-483-5p 的患者预后更差,miR-483-5p 高表达是膀胱癌患者预后的独立危

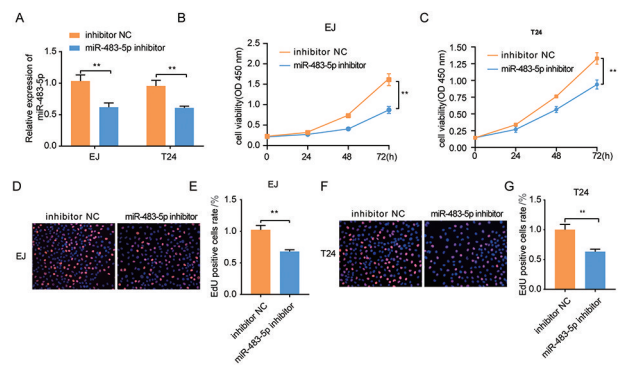
险因素 ( $HR = 1.39, 95\% CI: 1.03 \sim 1.87, P = 0.032$ ; 图 3B)。



A. ROC 曲线验证 miR-483-5p 对膀胱癌的诊断性能; B. Kaplan-Meier 分析 miR-483-5p 表达与膀胱癌总生存期之间的关联。

图 3 miR-483-5p 在膀胱癌中的诊断价值与预后意义

**2.4 miR-483-5p 的下调抑制了膀胱癌细胞的增殖** 我们检测了 miR-483-5p 抑制剂 (miR-483-5p inhibitor) 的转染效率,结果显示转染后 EJ 和 T24 细胞表达 miR-483-5p 的水平降低 ( $t = 6.059, 6.632, P < 0.01$ ; 图 4A)。CCK-8 实验结果表明,与 miR-483-5p 对照 (inhibitor NC) 组相比,miR-483-5p inhibitor 组的 EJ 和 T24 细胞活力下降 ( $t = 7.593, 7.461, P < 0.01$ ; 图 4B、C)。EdU 实验表明,与 inhibitor NC 组相比,miR-483-5p inhibitor 组的 EJ 和 T24 细胞增殖能力下降 ( $t = 7.923, 6.694, 均 P < 0.01$ ; 图 4D ~ G)。



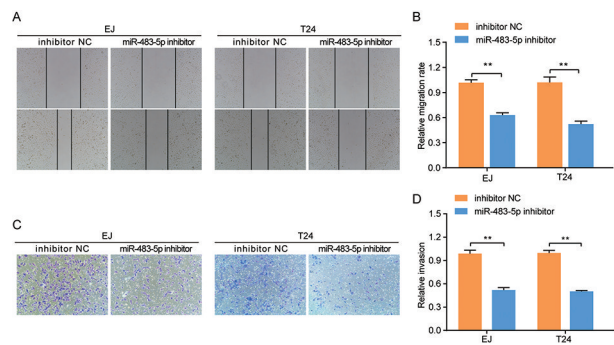
A. miR-483-5p 抑制剂的转染效率; B、C. CCK-8 实验显示膀胱癌细胞的活力; D ~ G. EdU 实验显示膀胱癌细胞的增殖能力。\*\*  $P < 0.01$ 。

图 4 miR-483-5p 的下调抑制了膀胱癌细胞的增殖

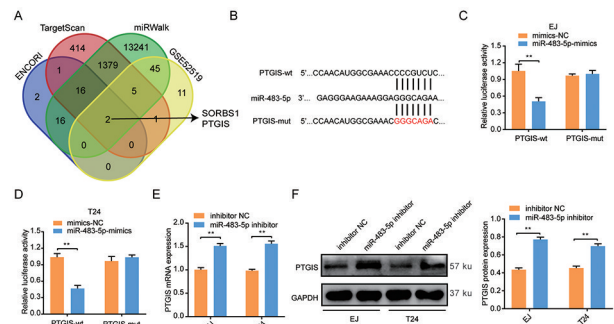
**2.5 miR-483-5p 的下调抑制了膀胱癌细胞的迁移和侵袭** 划痕实验结果表明,与 inhibitor NC 组相比,miR-483-5p inhibitor 组 EJ 和 T24 细胞迁移率下降 ( $t = 15.232, 11.565, P < 0.01$ ; 图 5A、B)。Transwell 侵袭实验显示,与 inhibitor NC 组相比,miR-483-5p inhibitor 组的 EJ 和 T24 细胞进入下室的细胞量下降 ( $t = 15.384, 24.333, P < 0.01$ ; 图 5C、D)。

**2.6 PTGIS 是 miR-483-5p 的靶标** 为了寻找 miR-483-5p 的潜在下游靶标,本研究使用 TargetScan ([http://www.targetscan.org/vert\\_71/](http://www.targetscan.org/vert_71/))、ENCORI (<http://www.enconr.com/>)

tp://starbase. sysu. edu. cn/) 和 miRwalk (http://www. ma. uni-heidelberg. de/apps/zmf/miRwalk/) miRNA 数据库并与膀胱癌 GSE52519 数据集中表达下降的基因 ( $P < 0.05$ ,  $\log FC < -2$ ) 取交集。PTGIS 是交集中的一个基因 (图 6A)。图 6B 显示了 PTGIS mRNA 与 miR-483-5p 的结合位点和突变位点。我们观察到与模拟物-NC (mimics-NC) 相比, 含有 PTGIS-wt 的荧光素酶报告载体与 miR-483-5p 模拟物 (miR-483-5p-mimics) 共转染会明显降低 PTGIS-wt 载体的荧光素酶活性, 而转染 miR-483-5p 模拟物后的细胞中含有 PTGIS-mut 的荧光素酶活性没有受到影响 ( $t = 6.797, 11.567, P < 0.01$ ; 图 6C、D)。与 inhibitor NC 组相比, miR-483-5p inhibitor 明显提高了 EJ 和 T24 细胞中 PTGIS mRNA 的表达水平 ( $t = 12.723, 14.747, P < 0.01$ ; 图 6E)。PTGIS 蛋白的表达水平在 miR-483-5p 表达受到抑制后也上升 ( $t = 17.537, 12.926, P < 0.01$ ; 图 6F)。



A, B. 划痕实验显示膀胱癌细胞迁移能力; C, D. Transwell 侵袭实验显示膀胱癌细胞的侵袭能力。\* \*  $P < 0.01$ 。  
图 5 miR-483-5p 的下调抑制了膀胱癌细胞的迁移和侵袭



A. PTGIS 由 TargetScan、ENCORI 和 mirwalk 数据库结合 GSE52519 数据集筛选出来。图中的 4 个椭圆分别代表 TargetScan、ENCORI 和 mirwalk 数据库以及 GSE52519 数据集的预测结果; B. miR-483-5p 与 PTGIS 结合点的生物信息学预测; C、D. 双荧光素酶实验显示, miR-483-5p 降低了 PTGIS-wt 荧光素酶报告基因的荧光素酶活性 (\* \*  $P < 0.01$ ); E、F. 在被 miR-483-5p 抑制剂转染的 EJ 和 T24 细胞中, PTGIS mRNA (E) 和蛋白 (F) 表达上升 (\* \*  $P < 0.01$ )。  
图 6 PTGIS 是 miR-483-5p 的靶标

### 3 讨论

miRNA 是一种单链非编码 RNA 分子, 其长度通常为 18 ~ 25 个碱基, 通过与基因编码序列或 3' 非翻译区 (3' UTR) 结合来调节基因的表达<sup>[13]</sup>。多项研究表明, miRNA 在细胞的增殖、迁移和其他重要的细胞过程中发挥了至关重要的作用<sup>[14]</sup>。在肿瘤学领域中, 因为 miRNA 被认为是潜在的癌症生物标志物和治疗靶点, 所以 miRNA 一直是研究的热点之一<sup>[15-16]</sup>。Wang 等发现 miR-483-5p 下调有助于肾透明细胞癌的细胞增殖、转移和炎症<sup>[17]</sup>, Agosta 等发现 miR-483-5p 通过靶向 N-myc 来促进肾上腺皮质癌中的侵袭性<sup>[18]</sup>。然而, 迄今为止, 还未有研究报道 miR-483-5p 在膀胱癌中的表达与生物学功能。

本研究中, 我们进行了生物信息学分析, 研究了 TCGA 数据库中 miR-483-5p 在泛癌中的表达情况。结果显示, miR-483-5p 在 6 种癌症中的表达升高, 而在另外 8 种癌症中, miR-483-5p 的表达下降。这表明 miR-483-5p 在癌症中可能具有双重作用。已有的多项研究与我们的预测结果一致<sup>[10, 17, 19-20]</sup>, 证明了我们预测结果的可靠性。qRT-PCR 检测的结果表明, miR-483-5p 在膀胱癌组织和细胞中均高表达, 这提示 miR-483-5p 在膀胱癌中扮演着癌基因的角色。为了探讨 miR-483-5p 在膀胱癌中的诊断价值和预后意义, 我们对 miR-483-5p 在膀胱癌诊断中的 AUC 及其表达与膀胱癌患者 5 年生存率的关系进行了研究。本研究结果表明, miR-483-5p 在预测膀胱癌结局方面具有一定的准确性。此外, 我们发现 miR-483-5p 表达水平的升高提示膀胱癌预后不良。这些发现表明 miR-483-5p 可能成为膀胱癌诊断和预后的重要标志物。我们还进行了体外实验来探究 miR-483-5p 的生物学功能, 结果表明, 当 miR-483-5p 的表达受到抑制时, 膀胱癌细胞 EJ 和 T24 的增殖、迁移和侵袭显著受到抑制。这表明 miR-483-5p 在膀胱癌的发展中具有促进作用, 并且可能成为肿瘤治疗靶点。

研究发现 PTGIS 在膀胱癌组织中显著下调, PTGIS 过表达可以抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移<sup>[21]</sup>。本研究证实 miR-483-5p 可以直接靶向 PTGIS, 并且调节 PTGIS mRNA 和蛋白的水平。基于这些结果, 可以推测 miR-483-5p 可能通过直接抑制 PTGIS 的表达在膀胱癌中发挥致癌作用。

综上所述, miR-483-5p 在膀胱癌组织和细胞中的表达上调, 抑制 miR-483-5p 可以抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭, miR-483-5p 可以负向调节 PTGIS。这些发现为膀胱癌的诊断和治疗提供了新的

治疗靶点和治疗策略。

## 【参考文献】

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, *et al.* Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1):17-48.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAUDE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] LOKESHWAR SD, LOPEZ M, SARCAN S, *et al.* Molecular oncology of bladder cancer from inception to modern perspective [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11):2578.
- [4] DETTLAFF K, STAWNY M, OGRODOWCZYK M, *et al.* Formulation and characterization of EGCG for the treatment of superficial bladder cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2):329-336.
- [5] ALFRED WITJES J, LEBRET T, COMPERAT EM, *et al.* Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3):462-475.
- [6] LEE E, COLLAZO-LORDUY A, CASTILLO-MARTIN M, *et al.* Identification of microR-106b as a prognostic biomarker of p53-like bladder cancers by ActMIR [J]. *Oncogene*, 2018, 37(44):5858-5872.
- [7] HE B, ZHAO Z, CAI Q, *et al.* miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2628-2647.
- [8] XIN X, PEI X, YANG X, *et al.* Rod-shaped active drug particles enable efficient and safe gene delivery [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2017, 4(11):1700324.
- [9] ABBA ML, PATIL N, LEUPOLD JH, *et al.* MicroRNAs as novel targets and tools in cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2017, 387:84-94.
- [10] CHEN Y, WANG H, ZHU S, *et al.* miR-483-5p promotes esophageal cancer progression by targeting KCNQ1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(4):615-621.
- [11] TIAN Y, YAN M, ZHENG J, *et al.* miR-483-5p decreases the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting DAPK1 [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(5):602-611.
- [12] REN J, XU G, SUN H, *et al.* Inhibition of miR-483-5p improves the proliferation, invasion and inflammatory response of triple-negative breast cancer cells by targeting SOCS3 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4):1047.
- [13] BARTEL DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2):215-233.
- [14] CHEKULAEVA M, FILIPOWICZ W. Mechanisms of miRNA-mediated post-transcriptional regulation in animal cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(3):452-460.
- [15] WANG C, TANG Z, ZHANG Z, *et al.* MiR-7-5p suppresses invasion via downregulation of the autophagy-related gene ATG7 and increases chemoresistance to cisplatin in BCa [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3):7328-7339.
- [16] ZHANG Z, WANG C, LIU T, *et al.* miRNA-182-5p promotes human bladder cancer proliferation and migration through the FOXF2/SHH axis [J]. *Neoplasia*, 2022, 69(2):321-330.
- [17] WANG XG, ZHU YW, WANG T, *et al.* MiR-483-5p downregulation contributed to cell proliferation, metastasis, and inflammation of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(3):192-199.
- [18] AGOSTA C, LAUGIER J, GUYON L, *et al.* MiR-483-5p and miR-139-5p promote aggressiveness by targeting N-myc downstream-regulated gene family members in adrenocortical cancer [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4):944-957.
- [19] LI X Z, TU YJ, ZHOU T, *et al.* MicroRNA-483-5p predicts poor prognosis and promotes cancer metastasis by targeting EGR3 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:720835.
- [20] XUE L, NAN J, DONG L, *et al.* Upregulated miR-483-5p expression as a prognostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(2):193-197.
- [21] LU M, GE Q, WANG G, *et al.* CIRBP is a novel oncogene in human bladder cancer inducing expression of HIF-1alpha [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10):1046.

# lncRNA HOTAIR 作为肺鳞癌预后标记物的生物信息学研究

殷国泉<sup>1,2</sup>, 吕 坤<sup>1</sup>

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

**【摘要】目的:**通过生物信息学分析确定长链非编码 RNA HOTAIR(HOTAIR)作为肺鳞癌(LUSC)预后生物标记基因。**方法:**利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库分析 HOTAIR 在泛癌中的表达情况,根据中位数将数据分为高、低表达 HOTAIR 组,采用 Kaplan-Meier 法对两组患者进行生存分析并绘制生存曲线,利用 linkedOmics 数据库分析 HOTAIR 在 LUSC 中的临床特征关系及其共表达基因,利用 TIMER 软件验证不同 HOTAIR mRNA 表达水平与 LUSC 患者免疫细胞浸润的相关性,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的准确性。**结果:**HOTAIR 在多种类型癌症中表达较高,在配对及非配对 LUSC 样本中,HOTAIR 在肿瘤患者的表达均高于正常患者。ROC 分析 HOTAIR 可作为 LUSC 的潜在的生物标志物,ROC 曲线下面积(AUC)=0.883;HOTAIR 的表达与病理阶段显著相关( $P<0.05$ );HOTAIR 与 LUSC 患者的总体生存率(OS)、疾病特异性生存期(DSS)、无进展生存期(PFI)相关性无统计学意义;HOTAIR 共表达的基因富集在多种免疫反应生物过程中。**结论:**HOTAIR 在 LUSC 中表达上调,并且与不良生存预后显著相关,可作为 LUSC 的生物标记物和潜在的治疗靶点。

**【关键词】**肺鳞癌;长链非编码 RNA HOTAIR;生物信息学

**【中图分类号】**R 734.2;R 730.43 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.003

## Bioinformatics study of lncRNA HOTAIR as a prognostic marker for lung squamous cell carcinoma

YIN Guoquan, LÜ Kun

Central Laboratory, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To identify long non-coding RNA HOTAIR (HOTAIR) as a prognostic biomarker for lung squamous cell carcinoma (LUSC) based on bioinformatics analysis. **Methods:** The expression of HOTAIR in pan-cancers was analyzed using TCGA database. The data were divided into high and low HOTAIR expression groups according to the median. Survival of the patients was analyzed using Kaplan-Meier method, and survival curves were plotted. The clinical features of HOTAIR and its co-expression genes in LUSC were analyzed using linkedOmics database. The correlation between HOTAIR mRNA expression and the immune cell infiltration in LUSC patients was verified by TIMER software. The accuracy of the model was evaluated with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** HOTAIR was highly expressed in various types of cancers. HOTAIR expression in tumor patients was higher than that in normal patients in both paired and unpaired LUSC samples. ROC analysis showed that HOTAIR could be a potential biomarker for LUSC (AUC:0.883). HOTAIR expression was significantly correlated with pathological stage ( $P<0.005$ ). There was no significant correlation between HOTAIR and overall survival (OS), disease specific survival (DSS), and progression-free survival (PFI) in LUSC patients. The genes co-expressed with HOTAIR were enriched in various immune response biological processes. **Conclusion:** HOTAIR expression is upregulated in LUSC, and significantly correlated with poor survival prognosis. The findings suggest that HOTAIR may serve as a biomarker and potential therapeutic target for LUSC.

**【Key words】**lung squamous cell carcinoma;long non-coding RNA HOTAIR;bioinformatics

世界卫生组织国际癌症研究机构最新发布的数据显示,每年约有 200 万人被诊断为肺癌,其死亡人数约占癌症总死亡人数的 18%<sup>[1-2]</sup>。中国东部和城市地区的肺癌发病率较高,其中吸烟、长期接触惰性气体、空气污染都是导致肺癌的高危因素<sup>[3-4]</sup>。非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)包括

腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌<sup>[5]</sup>,大约占有肺癌病例的 85%。肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)常见于中央型肺癌,早期常引发支气管狭窄,甚至可以发展为阻塞性肺炎<sup>[6]</sup>。LUSC 预后不佳是目前的棘手问题,详细了解 LUSC 发生发展的机制对于改善该病生存率至关重要。

基金项目:安徽高校研究生科学研究项目(YJS20210546)

收稿日期:2022-12-12

作者简介:殷国泉(1997-),女,2020 级硕士研究生,(电子信箱)916747981@qq.com;

吕 坤,男,教授,(电子信箱)lvkun315@126.com,通信作者。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA<sup>[7]</sup>, 一般无蛋白编码能力。研究表明, lncRNA 异常表达往往与肿瘤的发展和转移密切相关<sup>[8-9]</sup>。长链非编码 RNA HOTAIR (long non-coding RNA HOTAIR, HOTAIR)<sup>[10]</sup> 在多种癌症中发挥重要作用。Liu 等<sup>[11]</sup> 研究表明, HOTAIR 在 NSCLC 组织中显著上调, 并通过下调 HOXA5 影响 NSCLC 细胞侵袭和转移。推测 HOTAIR 可能代表预后不良的新标志物, 并且是 NSCLC 干预的潜在治疗靶点。此外有研究报道 VPS9D1-AS1、MALAT-1 等 lncRNA 与 LUSC 患者的生存相关<sup>[12-13]</sup>。HOTAIR 在 LUSC 发生发展中发挥的调节作用仍有待充分研究。

本研究采用 lncRNA 转录组范围的微阵列方法, 探讨 HOTAIR 在 LUSC 发生、转移及预后过程中的具体功能, 为后续探讨其机制, 寻找潜在的分子标志物及药物治疗靶点提供理论及实验基础。

## 1 材料与方法

1.1 数据处理及分析 通过 TIMER 数据库分析 33 种癌症中 HOTAIR 的表达情况; 在癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中下载配对及非配对 LUSC 患者项目中 level 3 HTSeq-FPKM 格式的 RNAseq 数据, 利用 R 语言软件中的 R 包, 主要为 ggplot2 (用于可视化), 将 FPKM 格式的 RNAseq 数据转换成 TPM 格式并进行 log<sub>2</sub> 转化, 采用 Mann-Whitney U 检验。利用 LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/login.php>) 下载 LUSC 中共表达 HOTAIR 基因, 通过 Pearson 相关系数确定 HOTAIR 共表达基因, 筛选出正负相关的前 50 个基因, 通过热图及数据分析展示结果, 利用基因集合富集分析探索 HOTAIR 及其共表达基因的基因本体生物学过程 (GO\_BP) 和 KEGG 通路。

1.2 HOTAIR 表达差异与临床参数及预后的关系 下载 TCGA 数据库中 LUSC 临床数据, 根据中位数将数据分为高、低表达 HOTAIR 组, 对下载的临床数据采用回归模型进一步分析 HOTAIR 表达水平与 LUSC 临床病理特征之间的关系, survival 包分析 HOTAIR 与整体生存期 (overall survival, OS)、疾病特异性生存期 (disease specific survival, DSS)、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 的关系。

1.3 LUSC 中共表达基因数据筛选富集及免疫分析 LinkedOmics 数据库确定 HOTAIR 的共表达基因, 筛选出正、负相关的前 50 个基因, 并通过热图和火山图显示结果。本研究利用基因集富集分析

(GSEA) 探索 HOTAIR 及其共表达基因的 GO\_BP 和 KEGG 路径。免疫浸润算法使用 ssGSEA (GSVA 包内置算法); 使用 TIMER 软件验证不同 HOTAIR mRNA 表达水平与 TCGA 数据库中 LUSC 免疫细胞浸润的相关性。

1.4 统计学方法 在 TCGA 数据库中下载 HTSeq-FPKM 格式的 RNAseq 数据, 采用秩和检验分析 HOTAIR 在 LUSC 中的表达情况; 采用 Cox 回归分析 HOTAIR 表达水平与 LUSC 临床病理特征之间的关系, survival 包用于生存资料的统计分析及可视化。LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/login.php>) 下载 LUSC 中共表达 HOTAIR 基因, 通过 Pearson 相关系数确定 HOTAIR 共表达基因。

## 2 结果

2.1 HOTAIR 在泛癌中的表达情况 从 TIMER2.0 数据库下载并分析 HOTAIR 在 34 种常见癌症中的表达情况。结果显示 HOTAIR 在乳腺癌、胆管癌、结肠癌、食管癌、头颈鳞癌、肾透明细胞癌、肺鳞癌等多种癌症中表达上调, 仅在肾嫌色细胞癌中低表达 (图 1)。

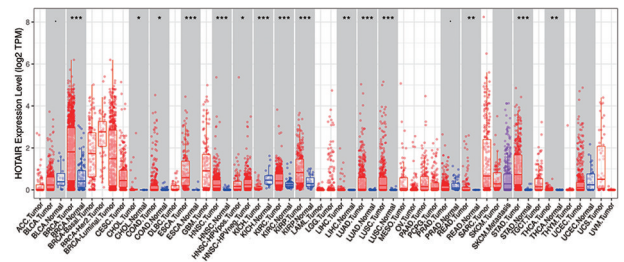
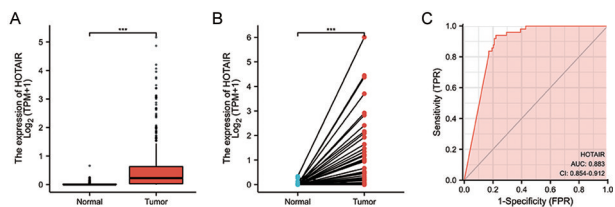


图 1 HOTAIR 在泛癌中的表达情况

2.2 HOTAIR 在 LUSC 中的表达情况 通过对 TCGA 数据库中 LUSC 数据处理分析, 可以看出 551 对非配对 LUSC 样本中 (包括 49 例正常样本及 502 例肿瘤样本) HOTAIR 在肿瘤组织中高表达 ( $t = 5.220, P < 0.001$ , 图 2A); 在 49 对配对 LUSC 样本中, HOTAIR 在肿瘤组织中表达上调 ( $t = 4.138, P < 0.001$ , 图 2B); 分析 HOTAIR 在 LUSC 中的诊断价值, 受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) = 0.883 (95% CI: 0.854 ~ 0.912); 灵敏度为 0.939, 特异度为 0.779 (图 2C)。

2.3 HOTAIR 表达情况与 LUSC 患者的临床特征之间的关系 通过 TCGA 数据库, 将 LUSC 患者的临床数据进行分析, 将 502 例患者按中位数分为高、低表达两组, 进行临床病理特征分析时, 剔除临床性状未知的标本。结果显示, HOTAIR 表达与患者的病理分级密切相关 ( $P < 0.05$ , 表 1)。



A. 非配对 LUSC 患者中 HOTAIR 表达情况 ( $n = 551; P < 0.001$ ); B. LUSC 患者及其配对正常组织中 HOTAIR 的表达情况 ( $n = 49; P < 0.001$ ); C. LUSC 患者中 HOTAIR 的 ROC 分析 ( $n = 551$ )。

图2 LUSC 患者中 HOTAIR 表达情况

表1 HOTAIR 表达与 LUSC 患者临床病理特征之间的关系 [ $n = 502, n(\%)$ ]

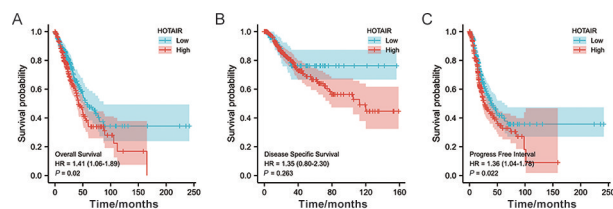
临床病理特征	HOTAIR 低表达组	HOTAIR 高表达组	$\chi^2/Z$	$P$
肿瘤大小			1.175	0.240
T1	56(22.3)	58(23.1)		
T2	158(62.9)	136(54.2)		
T3	27(10.8)	44(17.5)		
T4	10(4.0)	13(5.2)		
淋巴结转移*			1.945	0.052
N0	171(69.0)	149(60.0)		
N1	56(22.6)	75(30.2)		
N2	19(7.7)	21(8.5)		
N3	2(0.8)	3(1.2)		
远处器官转移*			0.000	1.000
无(M0)	206(98.1)	206(98.6)		
有(M1)	4(1.9)	3(1.4)		
性别			0.093	0.760
女	64(25.5)	67(26.7)		
男	187(74.5)	184(73.3)		
年龄*/岁			0.074	0.786
<65	96(39.3)	95(38.2)		
≥65	148(60.7)	154(61.8)		
是否吸烟*			1.976	0.160
否	12(4.9)	6(2.5)		
是	235(95.1)	237(97.5)		
预后			0.520	0.471
存活	147(58.6)	139(55.4)		
死亡	104(41.4)	112(44.6)		
病理分级*			3.161	0.002
I	143(57.7)	102(40.8)		
II	63(25.4)	99(39.6)		
III	38(15.3)	46(18.4)		
IV	4(1.6)	3(1.2)		

注: \* 表示部分指标存在缺失值。

## 2.4 HOTAIR 表达与 LUSC 患者预后之间的关系

剔除 TCGA 数据库中因随访资料缺失及预后资料缺失的数据,用 survminer 包以及 survival 包进行数据的可视化及数据分析,将 496 例 LUSC 患者分为高、低表达 HOTAIR 两组(其中高表达组 314 例;低表达组 182 例),结果显示,与低表达 HOTAIR 组相

比,高表达 HOTAIR 组的 LUSC 患者远期生存预后不理想。高表达 HOTAIR 组患者的总体生存预后较差,其中位生存时间为 44.9 个月;低表达 HOTAIR 组患者的中位生存时间为 72.0 个月( $HR = 1.41; 95\% CI: 1.06 \sim 1.89; P = 0.020$ ),见图 3A;患者的 DSS 结果差异无统计学意义( $P = 0.263$ ),高表达 HOTAIR 患者的生存预后较差,见图 3B;高表达 HOTAIR 的患者生存预后也较差,其中高表达组中位生存时间为 26.6 个月,低表达组中位生存时间为 40.1 个月,差异具有统计学意义( $HR = 1.36; 95\% CI: 1.04 \sim 1.78; P = 0.022$ ),见图 3C。HOTAIR 的表达可能会影响 LUSC 患者的生存预后。



A. OS; B. DSS; C. PFS。

图3 HOTAIR 表达与 LUSC 患者的生存预后关系

## 2.5 HOTAIR 共表达基因网络及其富集分析

在 LUSC 中,1 396 个基因(深红点)与 HOTAIR 呈正相关,1 143 个基因(深绿点)与 HOTAIR 呈负相关(图 4)。热图显示了与 HOTAIR 呈正、负相关的前 50 个基因(图 5A、B)。通过 GO/KEGG 富集分析确定 HOTAIR 共表达基因的 GO 富集,发现 HOTAIR 及其共表达的正相关基因主要富集在 DNA 结合转录抑制活性、RNA 聚合酶 II 特异性、增强子结合、增强子序列特异性、DNA 结合、胚胎骨骼系统的发育、骨骼系统的形态发生等生物过程(图 5C、D)。负相关基因主要富集在中性粒细胞介导的免疫中性粒细胞活化、中性粒细胞脱颗粒等生物过程(图 5E、F)。这些结果表明,HOTAIR 的表达可能通过调节免疫反应而在 LUSC 中发挥重要作用。

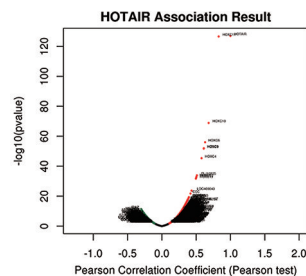
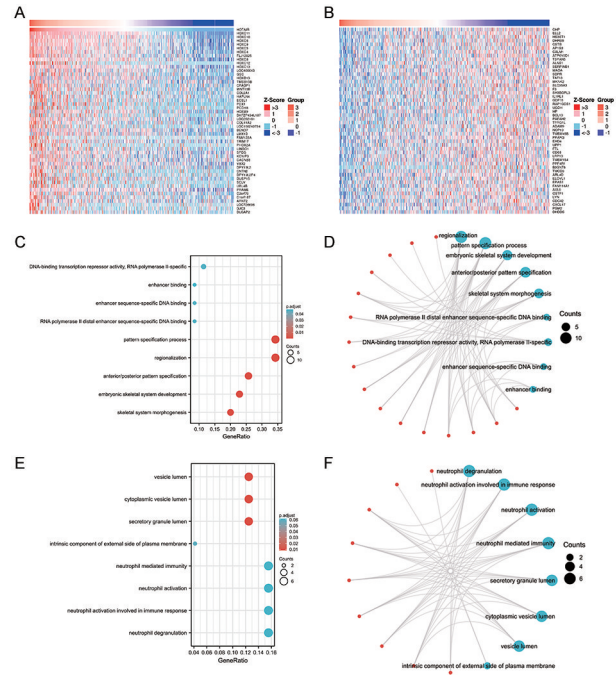


图4 LUSC 中与 HOTAIR 高度相关的基因

## 2.6 HOTAIR 表达与免疫细胞浸润之间的关系

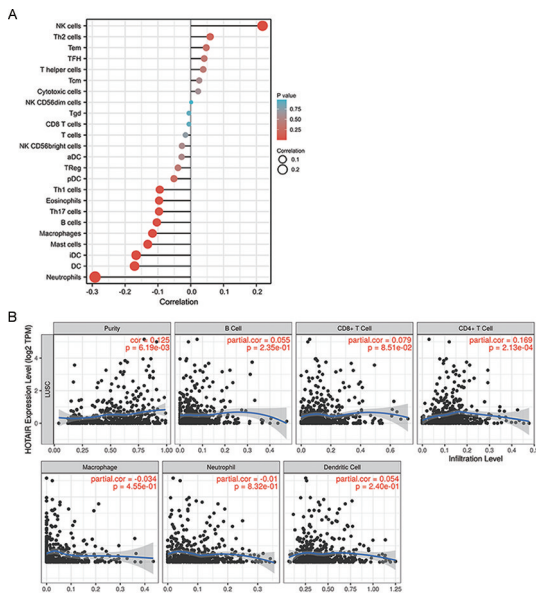
考虑到 GO 和 KEGG 富集分析都发现 HOTAIR 可能参与了肿瘤免疫应答,本研究进一步应用 ssGSEA 分析了 HOTAIR 表达与免疫细胞浸润水平的关系

(图 6A)。此外通过 TIMER 2.0 数据库进一步分析 HOTAIR 表达与免疫细胞之间的关系,本研究分析了常见的几种免疫细胞与 HOTAIR 的关系,可以看出,HOTAIR 的表达与 B 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞呈明显正相关,而与中性粒细胞、树突状细胞呈负相关(图 6B)。



A. 与 HOTAIR 正相关的前 50 个基因热图;B. 与 HOTAIR 负相关的前 50 个基因热图;C、D. 正相关基因的 GO/KEGG 富集分析;E、F. 负相关基因的 GO/KEGG 富集分析。

图 5 LinkedOmics 数据库分析 LUSC 中 HOTAIR 共表达基因及其基因富集分析



A. 免疫细胞浸润与 HOTAIR 表达的相关性;B. HOTAIR 的表达与 B 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞的相关性。

图 6 HOTAIR 的 ssGSEA 分析及其在 LUSC 中的表达与免疫渗透水平的关系

### 3 讨论

LncRNA HOTAIR 已被证实通过影响细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移在癌症中发挥重要作用<sup>[14-16]</sup>。本研究通过生物信息学分析方法,寻找 LUSC 与癌旁组织中差异表达的 lncRNA,在泛癌症分析中,发现 HOTAIR 在大多数癌症类型中均上调。进一步探讨发现,HOTAIR 的高表达与 LUSC 患者的 OS 降低有关。通过 Logistic 回归分析来评估 HOTAIR 的表达水平与 LUSC 的临床病理特征之间的关系,结果显示 HOTAIR 与临床分期显著相关。以上结果和 ROC 分析表明,HOTAIR 可能是 LUSC 患者的一个预后生物标志物。

本研究的基因富集分析表明,HOTAIR 的主要生物学功能是参与免疫应答。为了证实 HOTAIR 表达与免疫细胞浸润相关,本研究假设 HOTAIR 可能通过改变特定免疫细胞类型的比例来影响肿瘤微环境,从而促进肿瘤进展和转移。有研究<sup>[17]</sup>发现,HOTAIR 参与巨噬细胞的功能、迁移和分化,最近的研究<sup>[18]</sup>也表明,HOTAIR 对 M2 样巨噬细胞(肿瘤相关巨噬细胞)至关重要,并促进肿瘤生长。由此可见,HOTAIR 是维持肿瘤微环境的重要组成部分。本研究表明巨噬细胞与 HOTAIR 的表达之间存在正相关关系。肿瘤微环境在其调节方面具有高度的复杂性,肿瘤微环境中的其他免疫细胞类型也可能影响肿瘤细胞的存活,包括中性粒细胞、NK 细胞、CD56 细胞、Th1 细胞、DC 和 pDC。未来的研究需要进一步探索 HOTAIR 表达与这些细胞之间的关系。

综上所述,本研究证明了 HOTAIR 表达在 LUSC 中上调,并且与不良生存预后显著相关。HOTAIR 可能通过影响免疫细胞的浸润水平参与 LUSC 的发生和发展。本研究揭示了 HOTAIR 在 LUSC 中的作用,并有希望成为 LUSC 预后生物标志物。

### 【参考文献】

- [1] KLOECKER G, FRAIG MM, ARNOLD SM, *et al.* Lung cancer: standards of care[M]. New York: McGraw Hill, 2021.
- [2] THANDRA KC, BARSOUK A, SAGINALA K, *et al.* Epidemiology of lung cancer[J]. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia, 2021, 25(1): 45-52.
- [3] MAO Y, YANG D, HE J, *et al.* Epidemiology of lung cancer[J]. Surgical Oncology Clinics, 2016, 25(3): 439-445.
- [4] TSAO AS, SCAGLIOTTI GV, BUNN JR PA, *et al.* Scientific advances in lung cancer 2015[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(5): 613-638.
- [5] SIMON GR, WAGNER H. Small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(1): 259S-271S.

# FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 联合诊断胃癌的临床价值及机制研究

徐雪莹<sup>1</sup>, 章燕<sup>1</sup>, 钟峰<sup>1</sup>, 叶开<sup>1</sup>, 唐晓磊<sup>2</sup>

(皖南医学院第二附属医院 1. 检验科; 2. 医学转化中心, 安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**筛选胃癌中差异性表达的长链非编码 RNA(lncRNA), 探讨代表性 lncRNA 在胃癌诊断中的潜在价值及相关机制。**方法:**从 TCGA 数据库中筛选在胃癌中差异性表达的 lncRNA, 通过 GSE179252 和 GSE184336 数据集以及 qRT-PCR 检测胃癌患者血清中 lncRNA 的表达水平对结果进行验证。绘制 ROC 曲线评价代表性 lncRNA 单独及联合检测的诊断效能。分析 HOXC-AS2 与胃癌患者临床病理参数的相关性。利用在线数据库对 HOXC-AS2 进行下游靶基因预测以及 PPI 蛋白互作分析, 构建 HOXC-AS2-miRNA-mRNA 调控网络。**结果:**从 TCGA 数据库中筛选出 3 个在胃癌中差异性表达的 lncRNA。TCGA-STAD、GSE179252 和 GSE184336 数据集中 FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 联合检测胃癌的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.994、0.958 和 0.921。血清中检测结果发现与胃良性疾病患者相比, FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 在胃癌患者血清中表达升高( $P < 0.001$ ), 三者联合检测诊断胃癌的 AUC 为 0.843, 灵敏度和特异度分别为 80% 和 86%。HOXC-AS2 与胃癌肿瘤分级有相关性( $P < 0.05$ )。HOXC-AS2 可与下游 mRNA 竞争 miR-9-5p 等 miRNA 结合位点, 调控 DLX6 与 HOXC 蛋白家族之间的相互作用。**结论:**FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 的联合检测可用作胃癌的诊断标志物, HOXC-AS2 可作为 ceRNA 促进胃癌进展。

**【关键词】**长链非编码 RNA; 胃癌; 生物标志物; FOXD2-AS1; MIR4435-1HG; HOXC-AS2; ceRNA

**【中图分类号】**R 735.2; R 730.43 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.004

## Diagnostic value of combined detection of FOXD2-AS1, MIR4435-1HG and HOXC-AS2 and mechanism of the three genes in gastric cancer

XU Xueying, ZHANG Yan, ZHONG Feng, YE Kai, TANG Xiaolei

Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:** To screen out the long non-coding RNAs (lncRNA) differentially expressed in gastric cancer, and investigate the clinical diagnostic value and mechanism of representative lncRNA. **Methods:** Differentially expressed lncRNA in gastric cancer were screened out from TCGA database, and verified using GSE184336 and GSE179252 datasets. qRT-PCR was performed to detect the candidate lncRNA in serum for further investigation. ROC curves were mapped to assess the diagnostic efficacy by detecting lncRNA alone or combined detection of the three genes. The correlation between HOXC-AS2 and clinicopathological parameters were analyzed. Online database was used to predict downstream miRNAs and analyze PPI protein interaction associated with HOXC-AS2. Then a HOXC-AS2-miRNA-mRNA network was constructed. **Results:** Three differentially expressed lncRNA were screened out in gastric cancer. ROC curve analysis showed that FOXD2-AS1, MIR4435-1HG and HOXC-AS2 had high value for combined diagnosis of gastric cancer in TCGA-STAD, GSE179252 and GSE184336 datasets (AUC = 0.994, 0.958 and 0.921, respectively). Compared with gastric tissues from patients with benign neoplasm, the expression levels of serum FOXD2-AS1, MIR4435-1HG and HOXC-AS2 were higher in gastric cancer patients (all  $P < 0.001$ ). The AUC of combined diagnosis of gastric cancer was 0.843, and the sensitivity and specificity were 80% and 86%, respectively. The level of HOXC-AS2 expression was correlated with tumor grade ( $P < 0.05$ ). HOXC-AS2 could regulate the interaction between DLX6 and HOXC protein family by binding with downstream miRNAs, such as miR-9-5p. **Conclusion:** Combined detection of FOXD2-AS1, MIR4435-1HG and HOXC-AS2 can be used markers for gastric cancer, and HOXC-AS2 may be role of ceRNA in promoting progression of gastric cancer.

**【Key words】**long non-coding RNA; gastric cancer; biomarker; FOXD2-AS1; MIR4435-1HG; HOXC-AS2; ceRNA

**基金项目:**安徽省卫健委自然科学基金重点项目(AHWJ2021a015);皖南医学院中青年科研基金项目(WK2020F40)

**收稿日期:**2022-11-11

**作者简介:**徐雪莹(1993-),女,检验师,(电子信箱)574195296@qq.com;

唐晓磊,男,副教授,硕士生导师,(电子信箱)278471655@qq.com,通信作者。

胃癌是全球第三大致死性恶性肿瘤,每年新增病例超过 100 万<sup>[1]</sup>。由于胃癌早期缺乏明显及特异性的临床症状,大多数患者在确诊时已经处于晚期,往往错过根治性切除的机会,或存在术后转移和复发的高风险<sup>[2]</sup>。因此,提高胃癌早期诊断率已成为当今临床亟需解决的问题。

大量研究表明长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在肿瘤患者组织及体液中异常表达,并参与调控癌症的发生发展<sup>[3]</sup>。Tong 等研究发现 lncRNA 在血浆中能够稳定存在,使其可以用作肿瘤诊断及预后判断的标志物<sup>[4-5]</sup>。于纯良等发现 PIK3CA 等循环肿瘤 DNA 在胃癌患者外周血中的检出率高于胃癌组织,为胃癌患者的精准靶向治疗提供了依据<sup>[6]</sup>。本研究筛选并分析了 3 种 lncRNA 联合诊断胃癌的临床价值,并选择 HOXC-AS2 进行下游靶基因预测以及 PPI 蛋白互作分析,构建 HOXC-AS2-miRNA-mRNA 调控网络,以期对胃癌的早期诊断提供参考依据。

## 1 材料与方法

1.1 数据下载 从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中下载胃癌的 RNA-seq 测序数据及患者相关临床信息,其中包括肿瘤样本 375 例,正常样本 32 例。从基因表达综合 (GEO) 数据库中下载 GSE184336 (230 例配对的胃癌/正常胃组织) 和 GSE179252 (38 例配对的胃癌/正常胃组织) 数据集。

1.2 患者样本 收集 2020 年 9 月~2021 年 11 月于皖南医学院第二附属医院就诊的胃癌患者 50 例,男 35 例,女 15 例,年龄 46~88 岁,中位年龄 64 岁。纳入标准:①经组织切片病理检查确诊为胃癌;②纳入前均未进行手术、放化疗及其他辅助治疗等;排除标准:排除糖尿病、严重肝肾功能不全、感染、血液系统疾病或其他恶性肿瘤疾病患者。收集同期年龄和性别匹配的胃良性疾病 (胃炎、胃溃疡等) 患者和健康体检者各 50 例。本研究经皖南医学院第二附属医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.3 血清样本采集及处理 采集各研究对象治疗前 (健康体检者于体检时) 空腹静脉血 2 mL, 4℃、3 000×g 离心 10 min 分离血清, 4℃、12 000×g 离心 10 min 以去除细胞碎片,血清分装后置于-80℃保存。

1.4 RNA 提取及 qRT-PCR 反应 按 miRNeasy Serum/Plasma kit (美国 Qiagen 公司) 说明书提取血清总 RNA, 利用逆转录试剂盒 (美国 Qiagen 公司) 将 RNA 逆转录为 cDNA。根据 2×SYBR Green PCR Master Mix (北京康为世纪公司) 说明书配置反应体

系,采用 ABI 7500 荧光定量 PCR 检测系统 (美国 ABI 公司) 进行分析。qRT-PCR 条件:95℃ 预变性 15 min, 94℃ 20 s, 55℃ 20 s, 72℃ 20 s, 共 40 个循环。以 U6 为内参,采用-ΔCt 值表示 lncRNA 相对表达量。ΔCt = 样本 Ct<sub>目的基因</sub> - 样本 Ct<sub>管家基因</sub>。利用 Primer Premier 5.0 软件设计引物,并由苏州金唯智公司合成,引物序列见表 1。

表 1 各基因引物序列及产物大小

基因	引物序列 (5'→3')	产物大小/bp	退火温度/℃
FOXD2-AS1	F: TGGACCTAGCTGCAGCTCCA R: AGTTGAAGGTGCACACTCG	222	55
MIR4435-1HG	F: AGGCCCCAGGGAATCTTTCA R: GCCTCTCCCTGAATAACTGGG	158	55
HOXC-AS2	F: TGGCAGACCAGGGCTTTGA R: TTTTCGCCACCTCCGCTTC	177	55
U6	F: CTCGCTTCGGCAGCACA R: AACGCTTCACGAATTTGCCT	94	55

1.5 数据处理 使用 R 语言的 limma 包分析相对于癌旁正常组织,胃癌组织中失调的 lncRNA,以 |log<sub>2</sub>FC| > 2 和 P < 0.05 为条件筛选差异表达的 lncRNA。LncBase 和 miRDB 数据库预测 HOXC-AS2 下游靶基因。String 数据库分析蛋白之间的相互作用,通过 Cytoscape 3.9.1 软件绘图。

1.6 诊断模型建立及评估 以 TCGA-STAD、GSE179252、GSE184336 数据集和本院患者的样本为研究对象,所选 lncRNA 表达水平作为自变量,将组织/血清是否来源于胃癌定义为因变量,进行二分类 Logistic 回归分析得到回归方程,算得联合检测的预测概率值并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线判断其诊断价值。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 18.0 及 Graphpad Prism 7.0 统计软件进行分析,计量资料采用 F 检验 (两两比较 q 检验) 分析受检者血清中所选 lncRNA 的表达差异,并采用二分类 Logistic 回归分析建立诊断模型。采用等级相关系数分析 lncRNA 表达与临床病理参数相关性。采用 ROC 曲线分析所选 lncRNA 单独及三者联合检测胃癌的诊断价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 筛选差异表达的 lncRNA 与癌旁正常组织相比,胃癌组织中有 1 518 个基因表达失调,包括 145 个上调 lncRNA 和 66 个下调 lncRNA,见图 1。

2.2 建立 lncRNA 诊断模型 对 211 个差异表达的 lncRNA 进行 ROC 曲线分析,选取 ROC 曲线下面

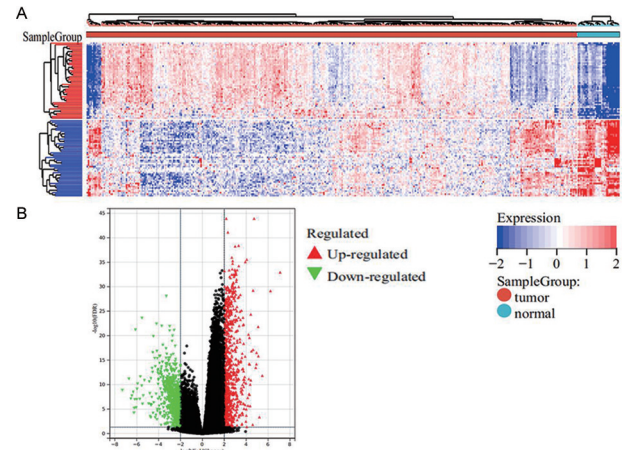
积 (AUC) > 0.95 的 3 个基因——MIR4435-1HG、FOXD2-AS1 和 HOXC-AS2 进行后续分析(表 2)。

**2.3 FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 单独及联合检测胃癌的诊断价值** 在 TCGA-STAD 数据库中, FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 单独检测均表现出较高的灵敏度和特异度, 三者联合检测的 AUC 为 0.994, 灵敏度 98.4%, 特异度 100%。在 GSE179252 和 GSE184336 数据集中, 三者联合检测也表现出较好的诊断效能, AUC 分别为 0.958 和 0.921, 灵敏度、特异度分别达到 89.5%、97.4% 和 83.1%、93%, 见表 3 及图 2。

**2.4 FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 联合检测在血清中的诊断价值** 进一步验证 3 个 lncRNA 在血清中的诊断效能。结果显示, 与健康体检者相比, MIR4435-1HG 在胃良性疾病患者血清中表达上调 ( $P < 0.05$ ), FOXD2-AS1 和 HOXC-AS2 在两组研究者中表达量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。相较于胃良性疾病患者, FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 在胃癌患者血清中表达升高 ( $P < 0.001$ )。Logistic 回归分析得到联合检测回归方程为:  $\text{Logit}(P) = 7.3 + 0.587 \times \text{FOXD2-AS1} + 0.384 \times$

$\text{MIR4435-1HG} + 0.121 \times \text{HOXC-AS2}$ , 见表 4。三者联合检测的 AUC 为 0.843, 灵敏度和特异度分别为 80% 和 86%, 见表 5。

**2.5 HOXC-AS2 与胃癌患者临床病理参数相关性** 在 TCGA-STAD 数据库中, HOXC-AS2 与胃癌患者年龄、性别、T 分期、N 分期、M 分期、TNM 分期相关性均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与肿瘤分级相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。



A. 热图列出前 100 个基因; B. 火山图。  
图 1 在胃癌中差异表达的基因

表 2 差异表达的 lncRNA ROC 分析结果

基因	AUC	基因	AUC	基因	AUC	基因	AUC	基因	AUC
MIR4435-1HG	0.978	AC103563.8	0.938	AC007750.5	0.929	RP1-102K2.8	0.925	AC104654.2	0.920
FOXD2-AS1	0.963	RP11-547D24.1	0.936	LINC01540	0.928	DUXAP8	0.924	RP5-884M6.1	0.919
HOXC-AS2	0.960	HOTAIR	0.934	AC012531.25	0.928	LINC01296	0.922	AC093850.2	0.919
RP11-181E10.3	0.955	RP5-1120P11.1	0.934	HOXC-AS1	0.926	RP11-54A9.1	0.922	AC007128.1	0.918
RP11-598F7.5	0.946	DLEU7-AS1	0.932	AC004988.1	0.926	DLGAP1-AS2	0.921	FEZF1-AS1	0.918

注:表中列出前 25 个 lncRNA。

表 3 各数据库中 lncRNA 联合检测的诊断效能

指标	AUC(95% CI)	灵敏度/%	特异度/%	约登指数
<b>TCGA-STAD</b>				
FOXD2-AS1	0.963(0.938~0.988)	91.7	93.7	0.854
MIR4435-1HG	0.978(0.960~0.996)	94.9	90.6	0.855
HOXC-AS2	0.960(0.941~0.978)	88.0	100	0.880
联合检测	0.994(0.986~1.000)	98.4	100	0.984
<b>GSE179252</b>				
FOXD2-AS1	0.885(0.802~0.968)	81.6	84.2	0.658
MIR4435-1HG	0.951(0.895~1.000)	94.7	92.1	0.868
HOXC-AS2	0.904(0.828~0.980)	78.9	97.4	0.763
联合检测	0.958(0.905~1.000)	89.5	97.4	0.869
<b>GSE184336</b>				
FOXD2-AS1	0.832(0.795~0.870)	71.9	83.0	0.549
MIR4435-1HG	0.906(0.878~0.934)	78.8	91.3	0.701
HOXC-AS2	0.810(0.770~0.851)	64.5	89.1	0.536
联合检测	0.921(0.896~0.947)	83.1	93.0	0.761

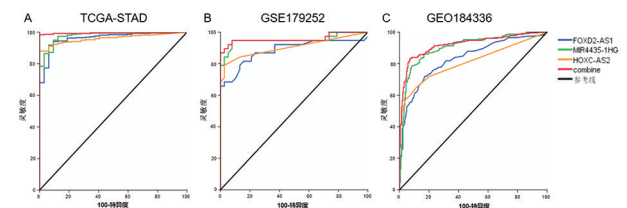


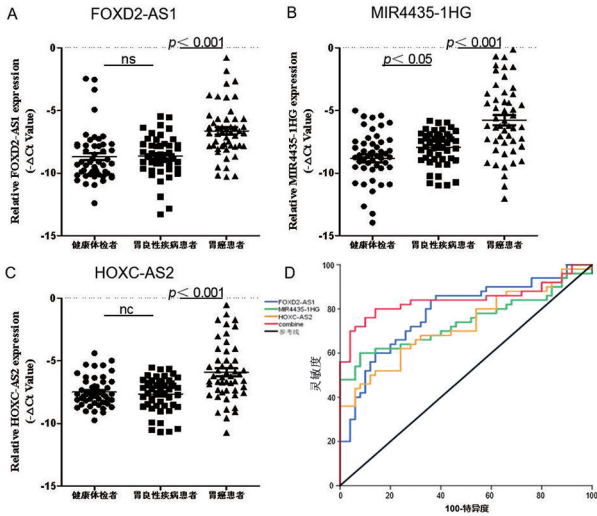
图 2 FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 单独及联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线

表 4 lncRNA 联合检测的 Logistic 模型参数

	$\beta$	S. E.	Wald	P	OR(95% CI)
FOXD2-AS1	0.587	0.173	11.540	0.001	1.799(1.282~2.524)
MIR4435-1HG	0.384	0.155	6.122	0.013	1.468(1.083~1.989)
HOXC-AS2	0.121	0.057	4.506	0.017	1.129(1.009~1.262)
常量	7.300	1.522	23.012		

表 5 lncRNA 联合检测在血清中的诊断效能

	AUC(95% CI)	灵敏度/ 度/%	特异度/ 度/%	约登 指数
FOXD2-AS1	0.784(0.693 ~ 0.875)	86.0	62.0	0.480
MIR4435-1HG	0.741(0.639 ~ 0.843)	60.0	92.0	0.520
HOXC-AS2	0.725(0.625 ~ 0.825)	46.0	92.0	0.380
联合检测	0.843(0.757 ~ 0.929)	80.0	86.0	0.660



A.  $F = 18.996, P < 0.001$ ; B.  $F = 24.685, P < 0.001$ ; C.  $F = 16.137, P < 0.001$ 。

图 3 FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 在血清中的表达及 ROC 曲线

表 6 HOXC-AS2 表达水平与胃癌患者临床病理参数相关性

临床病理参数	HOXC-AS2 表达水平		$\chi^2$	P
	低表达 (n=187)	高表达 (n=188)		
年龄 (#) / 岁				
≥60	129	130	0.015	0.902
<60	55	57		
性别				
男	119	122	0.065	0.799
女	68	66		
T 分期 (#8)				
T <sub>1</sub> & T <sub>2</sub>	54	45	1.640	0.200
T <sub>3</sub> & T <sub>4</sub>	126	142		
N 分期 (#18)				
N <sub>0</sub> & N <sub>1</sub>	107	101	0.915	0.339
N <sub>2</sub> & N <sub>3</sub>	69	80		
M 分期 (#20)				
M <sub>0</sub>	161	169	0.484	0.487
M <sub>1</sub>	14	11		
TNM 分期 (#23)				
I & II	84	80	0.682	0.409
III & IV	88	100		
肿瘤分级 (#14)				
G <sub>1</sub> & G <sub>2</sub>	81	61	4.112	0.043
G <sub>3</sub>	101	118		

注: #表示缺失患者相关临床信息例数。

2.6 HOXC-AS2 下游靶基因预测 LncBase 和 miRDB 数据库预测结果显示 HOXC-AS2 可与下游 mRNA 竞争性结合 miR-9-5p、miR-675-5p、miR-27a-5p、miR-148a-3p、miR-148b-3p、miR-139-5p、miR-1180-3p 位点,从而调控胃癌进展(图 4)。

2.7 PPI 蛋白互作分析 String 数据库分析结果显示 DLX6 与 HOXC 家族之间的相互作用关系共同构成了 HOXC-AS2 相关蛋白互作网络(图 5)。

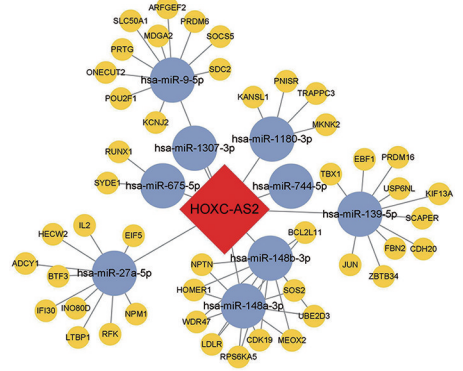


图 4 HOXC-AS2-miRNA-mRNA 调控网络

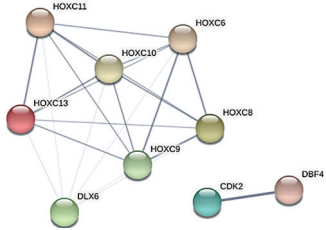


图 5 HOXC-AS2 潜在靶基因编码蛋白质的 PPI 网络

### 3 讨论

近年来,lncRNA 作为癌症早期筛查、诊断、判断预后和监测药物治疗效果的生物标志物已引起广泛关注<sup>[7-8]</sup>。研究表明,lncRNA-LET、PVT1、PANDAR、PTENP1 和 LINC00963 的联合检测可作为诊断肾透明细胞癌及其预后评价的有效生物标志物<sup>[9]</sup>。陈勇等发现 Lnc01317 和 Lnc00886 在胃癌患者血液中低表达,其作为诊断标志物的 AUC 分别为 0.823 和 0.743,灵敏度、特异度为 75%、86.7% 和 55%、90%<sup>[10]</sup>。然而,仍有许多在胃癌中异常表达的 lncRNA 可能因 AUC 值过低无法区分胃癌患者与健康体检者,从而限制了其临床应用。因此,发现具有更高灵敏度和特异度的 lncRNA 及其联合检测用作胃癌诊断的生物标志物非常重要。

本研究在 TCGA 数据库中筛选出 3 个在胃癌中差异性表达的 lncRNA——FOXD2-AS1、MIR4435-1HG、HOXC-AS2。三者联合检测胃癌的 AUC 为 0.994,灵敏度 98.4%,特异度 100%。在 GSE184-336 和 GSE179252 数据集,三者联合检测也表现

出较好的诊断效能,AUC 分别为 0.921 和 0.958,灵敏度、特异度分别达到 83.1%、93% 和 89.5%、97.4%。进一步验证 FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 在 50 例胃癌患者、胃良性疾病患者及健康体检者血清中的表达水平,结果与胃癌组织中的表达一致,三者联合检测的 AUC 为 0.843,灵敏度和特异度分别为 80% 和 86%。以上结果表明,FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 三者联合检测能够较好地地区分胃癌与非胃癌患者,具有较强的特异诊断价值。

已有研究表明 FOXD2-AS1 在骨肉瘤、胃癌、宫颈鳞癌、喉癌等多种肿瘤中表达上调,与患者的不良预后密切相关<sup>[11-14]</sup>。黄振华等发现 MIR4435-1HG 在胃癌患者血清中呈高表达,且与淋巴结转移、浸润深度和 TNM 分期相关<sup>[15]</sup>,Gao 等发现 MIR4435-1HG 分子通过调控 miR-138-5p/Sox4 轴抑制胃癌细胞的侵袭、迁移和 EMT 过程<sup>[16]</sup>。然而对于 HOXC-AS2 的研究甚少,因此选择 HOXC-AS2 进行后续分析。结果发现 HOXC-AS2 在胃癌组织中表达上调,其表达量与胃癌患者的肿瘤分级相关。研究发现 HOXC-AS2 主要定位在子宫内膜癌和胶质瘤细胞的胞质中<sup>[17-18]</sup>,同时越来越多的证据表明胞质中的 lncRNA 可作为 ceRNA 分子吸附 miRNA 从而发挥其保护下游靶基因的功能<sup>[19]</sup>。通过预测与 HOXC-AS2 位点互补结合的 miRNA 发现,HOXC-AS2 可发挥分子海绵作用与下游 mRNA 竞争性结合 miR-9-5p、miR-675-5p、miR-27a-5p、miR-148a-3p 等位点,调控 DLX6 与 HOXC 蛋白家族之间的相互作用,从而加速胃癌进展。

综上所述,血清中的 FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 可用作胃癌检测的新型诊断标志物,3 种 lncRNA 联合检测可以提供足够高的诊断准确性,为胃癌的早期诊断提供实验室依据。同时,生物信息学分析显示 HOXC-AS2 可作为 ceRNA 促进胃癌进展,后续可通过实验进一步验证。

## 【参考文献】

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] THRIFT AP, EL-SERAG HB. Burden of gastric cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534-542.

[3] XING C, SUN SG, YUE ZQ, *et al.* Role of lncRNA LUCATI in cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111-158.

[4] TONG YS, WANG XW, ZHOU XL, *et al.* Identification of the long

non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 3.

- [5] EL-ASHMAWY NE, HUSSEIN FZ, EL-FEKY OA, *et al.* Serum LncRNA-ATB and FAM83H-AS1 as diagnostic/prognostic non-invasive biomarkers for breast cancer[J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118-193.
- [6] 于纯良, 宋炜, 史颖晨, 等. 晚期胃癌患者血液 ctDNA 水平与组织学基因检测的一致性比较[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(15): 2643-2647.
- [7] NECULA L, MATEI L, DRAGU D, *et al.* Recent advances in gastric cancer early diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25: 2029-2044.
- [8] ZHUO W, LIU Y, LI S, *et al.* Long noncoding RNA GMAN, up-regulated in gastric cancer tissues, is associated with metastasis in patients and promotes translation of Ephrin A1 by competitively binding GMAN-AS[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 676-691.
- [9] WU Y, WANG YQ, WENG WW, *et al.* A serum-circulating long noncoding RNA signature can discriminate between patients with clear cell renal cell carcinoma and healthy controls[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5: e192.
- [10] 陈勇, 张坤东, 余志龙, 等. lncRNA lnc01317 和 lnc00886 在胃癌患者组织和血液中的表达及其生物信息学分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(19): 3336-3340.
- [11] 任志鹏, 赵荷瑛, 康宇翔, 等. 长链非编码 RNA FOXD2-AS1 在骨肉瘤中的表达及对骨肉瘤的作用及机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(11): 2035-2038.
- [12] 袁正泰, 王永恒, 黄湘俊. 长链非编码 RNA FOXD2-AS1 对胃癌细胞增殖、侵袭和转移的影响及其机制[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(8): 583-589.
- [13] 王婷, 郭朋, 曹爱娥. lncRNA FOXD2-AS1 通过靶向 miR-506-5p 调控宫颈癌细胞增殖与凋亡[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(10): 1068-1074.
- [14] 陈伟, 孙苏光, 江梦贤, 等. FOXD2-AS1 与喉鳞状细胞癌临床病理参数的关系及其对喉癌细胞增殖的作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(5): 436-440.
- [15] 黄振华, 梁炜, 潘磊, 等. 胃癌患者血清 LINC00978 表达及其临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(8): 575-578.
- [16] GAO LF, LI W, LIU YG, *et al.* Inhibition of MIR4435-2HG on invasion, migration, and emt of gastric carcinoma cells by mediating MiR-138-5p/Sox4 Axis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 661288.
- [17] GUO J, YE F, XIE W, *et al.* The HOXC-AS2/miR-876-5p/HKDC1 axis regulates endometrial cancer progression in a high glucose-related tumor microenvironment[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(7): 2297-2310.
- [18] DONG N, GUO J, HAN S, *et al.* Positive feedback loop of lncRNA HOXC-AS2/miR-876-5p/ZEB1 to regulate EMT in glioma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7601-7609.
- [19] WANG W, BO H, LIANG Y, *et al.* LINC00467 is upregulated by DNA copy number amplification and hypomethylation and shows cerna potential in lung adenocarcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 12: 802463.

# 血清非高密度脂蛋白胆固醇与非瓣膜性心房颤动的相关性研究

潘令新,熊恩来,杜慧玲,乔建忠,张斌,严凌

(铜陵市人民医院 心血管内科,安徽 铜陵 244000)

**【摘要】目的:**探讨血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平与非瓣膜性房颤之间的相关性。**方法:**选取2019年10月~2020年12月在铜陵市人民医院心血管内科一病区住院患者113例,其中非瓣膜性房颤患者63例为研究组,其余50例窦性心律患者作为对照组。患者入院后常规检测生化指标,然后计算血清non-HDL-C水平,并收集临床基线资料。**结果:**研究组患者血清non-HDL-C水平[(2.67±0.88)mmol/L]低于对照组[(3.30±0.90)mmol/L], $P<0.05$ 。多因素Logistic回归分析显示,高水平的non-HDL-C( $OR=0.450,95\%CI:0.272\sim0.746$ )是非瓣膜性房颤发生的保护因素( $P<0.05$ );而高水平的血尿酸( $OR=1.006,95\%CI:1.002\sim1.010$ )是非瓣膜性房颤发生的危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**血清non-HDL-C与非瓣膜性房颤的发生关系密切,高水平的non-HDL-C可能是非瓣膜性房颤发生的保护因素。

**【关键词】**心房颤动;非高密度脂蛋白胆固醇;低密度脂蛋白胆固醇

**【中图分类号】**R 541.75;R 575 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.005

## Serum non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and non-valvular atrial fibrillation

PAN Lingxin, XIONG Enlai, DU Huiling, QIAO Jianzhong, ZHANG Bin, YAN Ling

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlation between serum non-high-density lipoprotein cholesterol(non-HDL-C) concentration and non-valvular atrial fibrillation. **Methods:** One hundred and thirteen hospitalized patients treated in the first Department of Cardiology of Tongling people's Hospital were included from October 2019 to December 2020, and divided into non-HDL-C group ( $n=63$ ) and control group ( $n=50$ , patients with sinus rhythm). All patients underwent routine measurement of biochemical indexes after admission. The non-HDL-C level was calculated, and clinical baseline data were collected. **Results:** Patients with non-valvular atrial fibrillation had higher non-HDL-C level than those in the control group [(2.67±0.88) mmol/L vs. (3.30±0.90) mmol/L,  $P<0.05$ ]. Multivariate logistic regression analysis showed that high level of non-HDL-C was a protective factor for non-valvular atrial fibrillation ( $OR=0.450,95\%CI:0.272\sim0.746$ ), whereas high level of blood uric acid was the risks for non-valvular atrial fibrillation ( $OR=1.006,95\%CI:1.002\sim1.010, P<0.05$ ). **Conclusion:** Serum non-HDL-C is closely related to the occurrence of non-valvular atrial fibrillation, and high level of non-HDL-C may be a protective factor for the occurrence of non-valvular atrial fibrillation.

**【Key words】** atrial fibrillation; non-high-density lipoprotein cholesterol; low density lipoprotein cholesterol

心房颤动(房颤)是心血管系统常见疾病之一,我国患病率约为1.8%,其主要并发症是脑栓塞和心力衰竭。近年来许多学者热衷于血脂与房颤关系的研究<sup>[1]</sup>,已有报道高水平的血清总胆固醇(total cholesterol, TC)<sup>[2-4]</sup>及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)<sup>[5-7]</sup>与房颤的发病呈负相关,但在血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)<sup>[8-9]</sup>及甘油三酯(Triglyceride, TG)与房颤发病相关性方面争议明

显。除此以外,近些年来血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)与心血管疾病关系的研究逐渐受到重视。已有报道non-HDL-C水平与冠心病关系密切<sup>[10]</sup>。但尚未见血清non-HDL-C与房颤的相关性研究报道。本研究回顾性分析2019年10月~2020年12月在铜陵市人民医院心内科一病区住院的113例患者,探讨血清non-HDL-C水平与非瓣膜性房颤发病的相关性。

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(2022e07020070)

收稿日期:2023-02-15

作者简介:潘令新(1980-),男,副主任医师,(电子信箱)1046409654@qq.com;

严凌,男,副主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)tyanling1812@163.com,通信作者。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年10月~2020年12月铜陵市人民医院心血管内科一病区住院患者113例,其中非瓣膜性房颤患者63例为研究组(男33例,女30例),其余50例非房颤患者作为对照组(男22例,女28例)。入选标准:非瓣膜性房颤诊断主要依据中华医学会制定的《心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018》中的相关诊断标准,为无风湿性二尖瓣狭窄、机械/生物瓣膜置换、二尖瓣修复等情况下发生的房颤。非房颤患者均为窦性心律。排除标准:相关资料不全患者;家族性高脂血症患者;代谢性疾病患者;入院前服用降血脂药物患者;存在感染的患者;风湿性心脏病、先天性心脏病患者;急性心梗患者;肝肾功能损害严重患者;慢性肾脏病及恶性肿瘤患者;甲状腺疾病患者;血液病患者。

1.2 方法 收集两组患者一般情况和既往病史,包括年龄、性别、体质量指数以及有无高血压、糖尿病、冠心病病史。所有患者入院后常规行心电图检查,并采集清晨空腹静脉血,检测各项血脂指标及生化指标,然后计算 non-HDL-C 水平。non-HDL-C = 总胆固醇-HDL-C。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数与百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 结果显示,两组患者在年龄、性别、体质量指数等一般临床资料上差异均无统计学意义(*P* < 0.05),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般临床资料的比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

临床特征	研究组(n=63)	对照组(n=50)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄/岁	68.05±11.72	64.18±11.58	1.751	0.083
性别			0.784	0.376
女	30(47.62)	28(56.00)		
男	33(52.38)	22(44.00)		
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.57±3.46	23.33±2.84	0.397	0.692
高血压病史			0.010	0.919
无	22(34.92)	17(34.00)		
有	41(65.08)	33(66.00)		
糖尿病史			0.472	0.492
无	54(85.71)	45(90.00)		
有	9(14.29)	5(10.00)		
冠心病史			0.000	1.000
无	57(90.48)	46(92.00)		
有	6(9.52)	4(8.00)		

2.2 两组间各血脂指标的比较 结果显示,研究组患者 TC、TG、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C、ApoA1、ApoB 及血清白蛋白水平均低于对照组(*P* < 0.05);而直接胆红素、肌酐、尿酸水平高于对照组(*P* < 0.05)。见表2。

表2 两组患者生化及血脂指标的比较

指标	研究组(n=63)	对照组(n=50)	<i>t</i>	<i>P</i>
TC/(mmol/L)	3.70±0.90	4.47±1.03	4.195	<0.001
TG/(mmol/L)	1.31±0.75	1.82±1.19	2.771	0.007
HDL-C/(mmol/L)	1.04±0.22	1.17±0.31	2.631	0.010
LDL-C/(mmol/L)	2.19±0.82	2.66±0.87	2.949	0.004
non-HDL-C/(mmol/L)	2.67±0.88	3.30±0.90	3.733	<0.001
ApoA1/(mmol/L)	1.17±0.21	1.28±0.23	2.560	0.012
ApoB/(mmol/L)	0.78±0.21	0.89±0.23	2.754	0.007
直接胆红素/(μmol/L)	7.23±4.57	4.79±1.91	3.530	0.001
间接胆红素/(μmol/L)	11.79±7.47	9.92±3.77	1.620	0.109
白蛋白/(g/L)	40.07±3.47	41.54±2.48	2.539	0.013
肌酐/(μmol/L)	81.01±29.83	68.71±18.81	2.541	0.012
尿酸/(μmol/L)	422.90±137.00	344.10±109.20	3.320	0.001

2.3 影响房颤发生相关因素的多因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,*P* < 0.10 的变量(non-HDL-C、ApoA1、ApoB 等)进行多因素 Logistic 回归模型(向前法)。结果提示,高水平的 non-HDL-C (*OR* = 0.450, 95% *CI*: 0.272 ~ 0.746)是非瓣膜性房颤发生的保护因素(*P* < 0.05);而高水平的尿酸(*OR* = 1.006, 95% *CI*: 1.002 ~ 1.010)是非瓣膜性房颤发生的危险因素(*P* < 0.05)。见表3。

表3 各指标与房颤发生的多因素 Logistic 回归分析

指标	<i>B</i>	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i> $\chi^2$	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
尿酸	0.006	0.002	7.683	0.006	1.006	1.002 ~ 1.010
non-HDL-C	-0.798	0.258	9.598	0.002	0.450	0.272 ~ 0.746
Constant	0.493	1.039	0.225	0.635		

## 3 讨论

心房颤动是临床上常见的心律失常之一,随着人口老龄化的到来,其发病率呈现逐年增高的趋势。既往研究报道房颤可以使心衰的发生率增加3倍左右,使中风的发生率增加5倍左右,严重影响患者的生活质量<sup>[11]</sup>。因此早期做好房颤发生的预防及筛查工作价值重大。目前在房颤发生的相关因素研究中,年龄、种族、高血压<sup>[12]</sup>、肥胖、吸烟、饮酒<sup>[13]</sup>、尿酸<sup>[14]</sup>等因素被认为是可能的危险因素,而血脂中的总胆固醇、LDL-C 被认为是可能的保护因素<sup>[15]</sup>。但目前在血脂与房颤的研究中未见血清 non-HDL-C 的相关报道。

non-HDL-C 属于非传统血脂的范畴,后者在传

统血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C等)的基础上发展而来。血清 non-HDL-C 水平代表了乳糜微粒、极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)和残余微粒中所含的胆固醇。研究显示非传统血脂在评估心血管风险方面优于传统血脂指标。Pischon 等<sup>[16]</sup>报道对于冠状动脉粥样硬化性心脏病的风险评估方面,血清 non-HDL-C 比 LDL-C 更具优势。

既往的研究已证实血清总胆固醇水平与房颤的发生呈负相关。本研究中把血清总胆固醇分为两种类型(HDL-C、non-HDL-C),重点探讨各种类型的胆固醇与房颤发生的关系,尤其是血清 non-HDL-C。结果发现非瓣膜性房颤患者血清 non-HDL-C 水平低于对照组。进一步多因素 Logistic 回归分析发现高水平的 non-HDL-C 是非瓣膜性房颤发生的保护因素( $OR = 0.450, 95\% CI: 0.272 \sim 0.746, P = 0.002$ )。在 non-HDL-C 降低房颤发生风险机制研究方面,目前认为可能机制为:①房颤的发生可能与心肌细胞膜结构稳定性破坏有一定关系<sup>[17]</sup>,而胆固醇是构成质膜的重要成分之一,并且参与膜稳定性的维持<sup>[18]</sup>,一旦胆固醇量降低,房颤容易发生;②心肌细胞膜富含离子通道,胆固醇可调节离子电流,但具体机制复杂<sup>[19]</sup>,目前了解甚少。另外本研究中还发现高水平的尿酸是非瓣膜性房颤发生的危险因素( $OR = 1.006, 95\% CI: 1.002 \sim 1.010, P = 0.006$ ),与 Ding 等<sup>[14]</sup>的报道一致。

综上所述,高水平的 non-HDL-C 可能是非瓣膜性房颤发生的保护因素。但由于本研究样本量有限,还需要大样本的研究进一步证实,同时其中的相关机制更值得进一步探讨。

【参考文献】

[1] 董红科,马东超,李静,等.老年住院患者血脂与非瓣膜性心房颤动的相关性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(10):1484-1490.

[2] LEE HJ, LEE SR, CHOI EK, et al. Low lipid levels and high variability are associated with the risk of new-onset atrial fibrillation [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(23): e012771.

[3] TRIEB M, KORNEJ J, KNUPLEZ E, et al. Atrial fibrillation is associated with alterations in HDL function, metabolism, and particle number [J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(4): 27.

[4] SHANG Y, CHEN N, WANG Q, et al. Blood lipid levels and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation: a prospective study [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2020, 57(2): 221-231.

[5] MOURTZINIS G, KAHAN T, BENGTSSON BOSTROM K, et al.

Relation between lipid profile and new-onset atrial fibrillation in patients with systemic hypertension (from the Swedish primary care cardiovascular database [SPCCD]) [J]. Am J Cardiol, 2018, 122(1): 102-107.

[6] WATANABE H, TANABE N, YAGIHARA N, et al. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation [J]. Circ J, 2011, 75(12): 2767-2774.

[7] PSATY BM, ANDERSON M, KRONMAL RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study [J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(10): 1639-1647.

[8] LI X, GAO L, WANG Z, et al. Lipid profile and incidence of atrial fibrillation: a prospective cohort study in China [J]. Clin Cardiol, 2018, 41(3): 314-320.

[9] BOUDI FB, KALAYEH N, MOVAHED MR. High-density lipoprotein cholesterol (HDL) levels independently correlates with cardiac arrhythmias and atrial fibrillation [J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(5): 438-444.

[10] LIU H, DENG X, PENG Y, et al. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population [J]. Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry, 2017, 471: 23-28.

[11] STEWART S, HART CL, HOLE DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study [J]. Am J Med, 2002, 113(5): 359-364.

[12] 周俊,李志明,李双,等.上海市社区老年人群心房颤动的流行病学调查 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(9): 1314-1318.

[13] AUBIN HJ, BOUJILA N, THOMAS D, et al. Alcohol and atrial fibrillation [J]. Rev Med Liege, 2022, 77(10): 565-570.

[14] DING M, VIET NN, GIGANTE B, et al. Elevated uric acid is associated with new-onset atrial fibrillation: results from the Swedish AMORIS Cohort [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12: e027089.

[15] LEE HJ, LEE SR, CHOI EK, et al. Low Lipid levels and high variability are associated with the risk of new-onset atrial fibrillation [J]. Journal of the American Heart Association, 2019, 8(23): e012771.

[16] PISCHON T, GIRMAN CJ, SACKS FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men [J]. Circulation, 2005, 112(22): 3375-3383.

[17] MAGUY A, HEBERT TE, NATTEL S. Involvement of lipid rafts and caveolin cardiac ion channel function [J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(4): 798-807.

[18] MAGNUSSEN C, NIIRANEN TJ, OJEDA FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts [J]. Circulation, 2017, 136(17): 1588-1597.

[19] GARG V, JIAO J, HU K. Regulation of ATP-sensitive K+ channels by caveolin-enriched microdomains in cardiac myocytes [J]. Cardiovascular Research, 2009, 82(1): 51-58.

## 早产儿振幅整合脑电图改变的临床意义及影响因素分析

马丽丽,孙文佳,胡芳,程伟,李海燕,岳梦琦,冯小敏,王国琴,魏巍,张士发

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 儿科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探究早产儿出现振幅整合脑电图(aEEG)改变的临床意义及影响因素分析。**方法:**选取2021年10月~2022年7月弋矶山医院新生儿重症监护病房(NICU)收治的出生胎龄在28~36<sup>+6</sup>周的早产儿作为研究对象,于出生后72h及1周进行aEEG监测,监测时长3~5h。所有早产儿在纠正胎龄(40~44周)采用0~6岁儿童智能发育筛查测验(DST)随访神经发育。比较不同胎龄早产儿aEEG异常率,aEEG监测结果异常早产儿的一般临床资料。比较不同aEEG异常程度早产儿与DST结果是否具有的一致性。采用受试者工作(ROC)曲线分析早期aEEG监测对早产儿神经发育的评估价值。**结果:**随着胎龄增长,早产儿72h和1周时aEEG严重程度均逐渐降低( $P<0.001$ );不同aEEG监测结果早产儿分组一般临床资料比较中出生体重、碱剩余(BE)、喂养方式、开奶量、呼吸支持时长差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析进一步显示,鼻饲喂养( $OR=5.151,95\%CI:1.800\sim 14.741$ )是aEEG异常的独立危险因素( $P<0.05$ ),高BE( $OR=0.773,95\%CI:0.600\sim 0.995$ )是aEEG异常的独立保护因素( $P<0.05$ )。早产儿DST的评分结果与aEEG分级呈高度相关性( $P<0.001$ );ROC曲线分析显示,早期aEEG监测对早产儿神经发育具有较高的评估价值,曲线下面积(AUC)为0.822(95%CI:0.741~0.903, $P<0.001$ ),截断值为0.5分,灵敏度为92.3%,特异性为65%。**结论:**早期aEEG监测可有效评估早产儿脑发育情况,预测近期神经发育结局;尽早进行经口喂养以及维持稳定的内环境,可能在一定程度改善早产儿神经发育结局。

**【关键词】**早产儿;振幅整合脑电图;儿童智能发育筛查测验;危险因素;神经发育结局

**【中图分类号】**R 722.6 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.006

## Clinical implications and factors influencing amplitude-integrated electroencephalogram alteration in premature infants

MA Lili, SUN Wenjia, HU Fang, CHENG Wei, LI Haiyan, YUE Mengqi, FENG Xiaomin, WANG Guoqin, WEI Wei, ZHANG Shifa

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical implications and factors inducing amplitude-integrated electroencephalogram (aEEG) change in preterm infants. **Methods:** Preterm infants (28–36<sup>+6</sup> weeks gestational age) admitted to and treated in the neonatal intensive care unit (NICU) of our hospital were included from October 2021 to July 2022. All newborns underwent aEEG monitoring within 72 hours and at 1 week after birth respectively for about 3–5 hours each time. Developmental Screening Test for Child under six (DST) was used to evaluate neurodevelopment of all infants at 40–44 weeks by the corrected gestational age. Comparison was made regarding the rates of abnormal aEEG, deviant aEEG findings and general clinical data as well as of the consistency of aEEG abnormalities with DST results among the preterm infants. Receiver operating characteristic (ROC) curve was developed to analyze the value of early aEEG monitoring in evaluating the neurodevelopment of preterm infants. **Results:** The level of aEEG abnormality within 72h and at 1 week was decreased with older gestational age ( $P<0.001$ ). The difference was significant in birth weight, base excess (BE), feeding method, milk feeding volume and respiratory support duration between groups of preterm infants with different aEEG monitoring results ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that nasal feeding ( $OR=5.151,95\%CI:1.800\sim 14.741$ ) was an independent risk factor, and high BE ( $OR=0.773,95\%CI:0.600\sim 0.995$ ) was an independent protective factor for aEEG abnormality (both  $P<0.05$ ). DST scores were highly correlated with the severity of aEEG abnormalities in premature infants ( $P<0.001$ ). ROC curve analysis indicated that early aEEG monitoring had a high value for estimating neurodevelopment in preterm infants. The area under the curve (AUC) was 0.822 (95% CI: 0.741–0.903,  $P<0.001$ ), and cut-off value 0.5, with a sensitivity and specificity being 92.3% and 65%, respectively. **Conclusion:** Early aEEG monitoring can effectively evaluate brain development of preterm infants with non-neurological high-risk factors and predict their short-term neurodevelopmental outcomes. Early oral feeding and maintenance of a stable internal environment may improve neurodevelopmental outcomes in preterm infants to some extent.

**【Key words】** preterm infant; amplitude-integrated electroencephalogram; Developmental Screening Test; risk factor; neurodevelopmental outcome

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y21006)

收稿日期:2022-10-21

作者简介:马丽丽(1994-),女,2020级硕士研究生,(电子信箱)mary910914@163.com;

张士发,男,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)wuhuzhangsf@163.com,通信作者。

根据世界卫生组织报告显示:全球每年约出生 1 500 万早产儿<sup>[1]</sup>,其中每年我国早产儿约为 100 万,占全球早产儿的 7.8%<sup>[2]</sup>。随着我国三孩政策的放开,高龄产妇有所增加,但同时受多种基础疾病的影响(糖尿病、高血压、贫血),导致在生育率下降的社会大环境下,我国早产儿发生率仍呈现上升趋势。早产儿是指胎龄<37 周的新生儿,胎儿各系统发育都在特定生理时期,提前娩出必定存在部分器官发育不成熟,其中脑部发育最为重要,胎龄越小发生脑损伤概率越大,预后也越差<sup>[3]</sup>,因此对早产儿脑发育成熟度进行评估以及早期识别脑损伤,在改善早产儿神经发育结局上具有重要意义。振幅整合脑电图(amplitude integrated electroencephalogram, aEEG)是在一定时限内进行连续监测,提取以振幅电压为主要标志的脑细胞活动的信息,并加以整合反映大脑电活动的基本规律的新型脑电监测工具,具有无创、便携、床旁监测、图形简单等优点<sup>[4]</sup>。本研究旨在观察早产儿 aEEG 监测异常率及出现异常脑电的相关影响因素,并探讨早产儿早期 aEEG 监测对预测早产儿神经发育的价值。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 10 月~2022 年 7 月弋矶山医院新生儿重症监护病房(NICU)收治出生胎龄在 28~36<sup>+6</sup>周的 118 例早产儿作为研究对象,根据出生时胎龄进行分类,将胎龄为 28~31<sup>+6</sup>周纳入非常早产儿组(24 例),胎龄为 32~33<sup>+6</sup>周纳入中度早产儿组(30 例),胎龄为 34~36<sup>+6</sup>周纳入晚期早产儿组(64 例)。各胎龄早产儿一般资料差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 118 例早产儿一般临床资料比较

组别	n	男/女	自然分娩/ 剖宫产	宫内窘迫 病史[n(%)]
非常早产儿组	24	15/9	7/17	7(29.2)
中度早产儿组	30	11/19	6/24	10(33.3)
晚期早产儿组	64	30/34	8/56	14(21.9)
$\chi^2$		3.588	3.448	1.515
P		0.166	0.178	0.469

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①患儿自娩出后 24 h 内入院;②胎龄在 28~36<sup>+6</sup>周,符合第 9 版儿科学早产儿诊断定义;③无神经系统疾病及遗传代谢病;④患儿家属对本次检查知情同意且配合。排除标准:①先天性神经系统疾病,中枢神经系统畸形;②严重缺氧导致的重度窒息;③胆红素脑病;④先天性心脏病等其他系统畸形。

### 1.3 研究方法

1.3.1 aEEG 监测 采用 Nicolet Monitor 数字化振幅整合脑功能监护仪进行监测,监测前对头发茂密患儿进行剃头处理,并用磨砂膏反复处理头皮,将导电膏均匀涂抹于电极帽上,后将电极帽固定于患儿头部,连接帽子与放大器,阻抗检测合格后开始记录。首次监测于患儿出生后 72 h 内完成,二次监测于患儿出生后 1 周进行,监测时长为每次 3~5 h,监测过程中患儿未使用任何镇静类药物。

1.3.2 DST 检查 根据上海复旦大学附属儿科医院编制的 0~6 岁儿童智能发育筛查测验(Development Screening Test, DST)对入选早产儿纠正胎龄满 40~44 周进行神经功能发育评估。为避免主观因素引起误差,所有入选早产儿均由专业培训后的同一儿童保健科医生进行发育评估。DST 中社会适应能区和运动能区各 30 个项目,智力能区 60 个项目,总计 120 个项目。所有监测结果用发育商(development quotient, DQ)表达智力、运动、社会适应 3 个能区的总体发育水平,用智力指数(mental index, MI)代替智力能区的发育水平。DQ 及 MI 分数 85 分以上为正常,70~84 分为可疑,低于 70 分为异常。

1.4 临床观察指标及评分判定标准 早产儿 aEEG 评分:根据 Burdjalov 建立不同胎龄新生儿的 aEEG 平均值<sup>[5]</sup>,其中同胎龄的早产儿 aEEG 评分值小于 Burdjalov 的评分值为异常 aEEG。将异常的 aEEG 根据 Burdjalov 评分值分为轻度异常组(Burdjalov 评分值小于同胎龄正常早产儿 1~3 分)、中度异常组(Burdjalov 评分值小于同胎龄正常早产儿 4~7 分)、重度异常组(Burdjalov 评分值小于同胎龄正常早产儿 8 分及以上),本研究由于中、重度异常组早产儿数量较少,故将中、重度异常组合并进行统计分析。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较用  $t$  检验或秩和检验;分类资料用  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验、Fisher 确切概率法或趋势  $\chi^2$  检验,多因素分析采用二元 Logistic 回归分析。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析 aEEG 评分对不同胎龄早产儿神经发育的评估价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 各组早产儿 72 h 和 1 周内 aEEG 严重程度占比 随着胎龄增长,早产儿 72 h 和 1 周时 aEEG 严重程度均逐渐降低( $P<0.001$ ),见表 2。

表2 各组早产儿72 h和1周内aEEG严重程度占比[n(%)]

时间	胎龄分组	n	aEEG 严重程度			$\chi^2_{趋势}$	P <sub>趋势</sub>
			正常	轻度异常	中重度异常		
72 h	非常早产儿组	24	2(8.3)	4(16.7)	18(75.0)	19.628	<0.001
	中度早产儿组	30	7(23.3)	12(40.0)	11(36.7)		
	晚期早产儿组	64	23(35.9)	29(45.3)	12(18.8)		
1 周	非常早产儿组	24	3(12.5)	12(50.0)	9(37.5)	15.294	<0.001
	中度早产儿组	30	9(30.0)	14(46.7)	7(23.3)		
	晚期早产儿组	64	32(50.0)	26(40.6)	6(9.4)		

2.2 早产儿 aEEG 异常程度的相关影响因素分析  
采用72 h aEEG 监测脑电图像进行评分,并收集截止到入院72 h的相关临床资料。结果显示,正常

组与异常组在出生体质量、碱剩余(base excess, BE)、喂养方式、开奶量、呼吸支持时长上差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表3 aEEG 监测结果一般临床资料比较[n(%),M( $P_{25},P_{75}$ )]

影响因素		正常组(n=32)	异常组(n=86)	$\chi^2/Z$	P
性别	男	12(37.5)	44(51.2)	1.746	0.186
	女	20(62.5)	42(48.8)		
分娩方式	自然分娩	5(15.6)	16(18.6)	0.142	0.707
	剖宫产	27(84.4)	70(81.4)		
受孕方式	自然受孕	25(78.1)	68(79.1)	0.012	0.911
	人工受孕	7(21.9)	18(20.9)		
出生体质量/g		2 260(1 880,2 490)	1 925(1 620,2 422.5)	2.482	0.013
1 min Apgar 评分/分		9(8,9)	8(7,9)	1.275	0.202
5 min Apgar 评分/分		10(9,10)	9(8,10)	1.511	0.131
糖尿病母亲新生儿		11(34.4)	30(34.9)	0.003	0.959
胎膜早破		4(12.5)	23(26.7)	2.682	0.102
高血压或子痫前期母亲新生儿		7(21.9)	16(18.6)	0.159	0.690
动脉血气					
pH		7.294(7.244,7.345)	7.288(7.235,7.329)	0.969	0.333
BE		-4.31(-5.535,-3.06)	-5.66(-7.238,-4.26)	3.393	0.001
喂养方式	鼻饲喂养	6(18.8)	56(65.1)	20.107	<0.001
	经口喂养	26(81.3)	30(34.9)		
开奶量/mL		21(12,24)	12(6,19.5)	3.738	<0.001
第1次监测时奶量/mL		24(12,51)	16(6,36)	1.769	0.077
呼吸支持时长/d		1.5(0,3)	3(3,3)	3.659	<0.001
咖啡因治疗时长		0(0,3)	0(0,3)	1.213	0.225
新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)		15(46.9)	50(58.1)	1.196	0.274
新生儿感染		20(62.5)	67(77.9)	2.858	0.091
新生儿低钾血症		7(21.9)	24(27.9)	0.438	0.508
新生儿低钙血症		9(28.1)	37(43.0)	2.176	0.140
新生儿贫血		2(6.3)	17(19.8)	3.231	0.072

2.3 早产儿 aEEG 异常影响因素的多因素分析  
根据单因素分析结果, $P<0.10$ 的变量均进入多因素 Logistic 回归模型(向后法)。结果显示鼻饲喂养( $OR=5.151$ )是 aEEG 异常的危险因素( $P<0.05$ ); BE( $OR=0.965$ )升高是 aEEG 异常的保护因素( $P<0.05$ )。见表4。

度相关性( $P<0.001$ ),见表5。

表4 aEEG 异常影响因素的多因素 Logistic 分析

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
BE	-0.258	0.129	3.997	0.046	0.773	0.600 ~ 0.995
喂养方式(经口喂养为对照)	1.639	0.537	9.334	0.002	5.151	1.800 ~ 14.741
Constant	-0.141	0.737	0.037	0.848		

2.4 不同 DST 评分结果与早产儿 aEEG 异常率比较  
72 h 与1周 DST 评分结果与 aEEG 分级均呈高

### 2.5 ROC 曲线分析 aEEG 结果与 DST 评分的关系

DST 评分结果  $\geq 85$  为正常, DST  $< 85$  为异常 (DST 用于评估早产儿神经发育), 所有研究对象 aEEG 平均得分值减去胎龄平均得分值以校正胎龄不同引起

的差异。ROC 曲线分析提示 aEEG 评分对早产儿神经发育有较高的评估价值, 灵敏度为 92.3%, 特异度为 65%, 截断值为 0.5 分, AUC 为 0.822 (95% CI: 0.741 ~ 0.903,  $P < 0.001$ ), 见图 1。

表 5 早产儿 72 h 和 1 周内 aEEG 结果与 DST 关系

时间	分组		n	aEEG 正常	aEEG 轻度异常	aEEG 中重度异常	$\chi^2$	Gamma	P
72 h	DQ	正常	40	26 (65.0)	10 (25.0)	4 (10.0)	82.006	0.858	<0.001
		可疑	55	6 (10.9)	34 (61.8)	15 (27.3)			
		异常	23	0 (0.0)	1 (4.3)	22 (95.7)			
72 h	MI	正常	83	32 (38.6)	37 (44.6)	14 (16.9)	95.614	0.897	<0.001 *
		可疑	17	0 (0.0)	7 (41.2)	10 (58.8)			
		异常	18	0 (0.0)	1 (5.6)	17 (94.4)			
1 周	DQ	正常	40	36 (90.0)	4 (10.0)	0 (0.0)	95.614	0.940	<0.001
		可疑	55	8 (14.5)	39 (70.9)	8 (14.5)			
		异常	23	0 (0.0)	9 (39.1)	14 (60.9)			
1 周	MI	正常	83	44 (53.7)	38 (45.8)	1 (1.2)	95.614	0.981	<0.001 *
		可疑	17	0 (0.0)	12 (70.6)	5 (29.4)			
		异常	18	0 (0.0)	2 (11.1)	16 (88.9)			

注: \* Fisher 确切概率法。

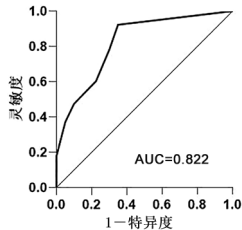


图 1 aEEG 评分评估早产儿神经发育的 ROC 曲线

### 3 讨论

随着我国 NICU 抢救技术的进步, 早产儿存活率得到提升, 而同时其遗留的神经系统相关的后遗症等问题却日益突出, 如何早期有效识别早产儿脑部发育不良成为目前的研究重点。现阶段的 aEEG 研究多关注于缺血缺氧性脑病、脑损伤、脑出血等存在神经系统预后不良的高危早产儿<sup>[6-7]</sup>, 关于无神经系统疾病早产儿的神经发育结局研究较少, 因此本研究关注无神经系统疾病的早产儿 aEEG 脑电监测结果及其相关危险因素, 探讨早期 aEEG 监测对预测早产儿神经发育的临床价值。

胎儿脑部发育在妊娠第 27 周形成沟、旋回, 第 31 周出现额叶皮质折叠, 第 34 周额叶、颞叶出现明显脑回、脑沟<sup>[8]</sup>, 可见晚期早产儿脑部发育较完善, 且神经细胞数目也逐渐增多, 大脑兴奋性增高。aEEG 是近些年评估新生儿脑功能的有效手段, 监测结果从背景连续性、睡眠-觉醒周期的形成与成熟、下界振幅与窄带宽度 4 个方面进行<sup>[9]</sup>。研究表明胎龄  $< 28$  周的早产儿电压均为不连续性, 无睡眠-觉醒周期, 至 34 周后脑电活动连续性显著增强<sup>[10]</sup>;

图形连续性以及睡眠-觉醒周期的评估取决于早产儿脑电活动的整体状态, 其成熟是由下丘脑-苍白球环路以及与之密切相关的脑皮层神经元共同参与的<sup>[11]</sup>, 至胎龄 36 周会出现宽带与窄带相交的睡眠-觉醒周期, 与足月儿相似<sup>[12]</sup>。随着胎龄的增加, 早产儿脑部发育逐渐完善, 脑电活动背景连续且呈现较为成熟的周期性改变。在本研究中, 随着胎龄增长, 早产儿 72 h 和 1 周时 aEEG 严重程度均逐渐降低。由此可见, 在非神经系统高危因素的早产儿 aEEG 脑电监测结果中, 胎龄间异常率存在明显差异, 非常早产儿出现重度异常的比例更大。

早产儿早期出现脑电活动的异常改变不仅与胎龄相关, 更与喂养方式、环境因素、治疗手段等息息相关。在本研究中, 鼻饲喂养为 aEEG 异常的危险因素, 高 BE 是 aEEG 异常的保护因素。这可能是因为 BE 数值越小代表机体处于酸性环境, 酸性产物堆积会使脑部发生缺氧, 发生脑损伤概率增加, 同时酸中毒可以影响脑血流的自主调节功能, 引起血流动力学紊乱<sup>[13]</sup>, 进而破坏机体内环境的稳态, 可能会影响到早产儿神经发育结局。部分早产儿胎龄较小和 (或) 早产儿整体情况较差, 吸吮与吞咽反射未能引出且自主吸吮能力较弱, 故采用鼻饲插管保证营养供给, 研究表明进行吞咽反射训练以早期实现经口喂养组早产儿神经发育异常率远低于常规组<sup>[14-15]</sup>, 以上研究表明尽早的实现经口喂养, 保证脑发育关键时期的肠内营养支持, 有利于促进早产儿神经系统发育。

已有研究提示早期 aEEG 监测对早产儿脑损

伤、新生儿胆红素脑损伤<sup>[16]</sup>、轻度缺血缺氧性脑病等新生儿神经类疾病的预后具有较高的预测价值,在本研究中 DST 评分结果与 aEEG 分级呈高度相关性,表明早期进行 aEEG 监测对于无神经系统疾病的早产儿神经发育结局也具有较好的评估价值。

综上所述,随着胎龄的增加,早产儿 aEEG 异常率逐渐减少,早期进行吞咽反射的训练,尽早实现经口喂养以及维持稳定的内环境,可以一定程度上促进早产儿神经发育。同时早期进行 aEEG 监测对早产儿神经发育预后具有较高的预测价值。

## 【参考文献】

[1] HOWSON CP, KINNEY MV, MCDOUGALL L, *et al.* Born too soon; preterm birth matters[J]. *Reprod Health*, 2013, 10(Suppl 1): S1.

[2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国城市早产儿流行病学初步调查报告[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005(1): 25-28.

[3] 程秀, 程可萍. 振幅整合脑电图对早产儿神经发育的预测价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(5): 546-549.

[4] 张宏博, 余增渊. 振幅整合脑电图对早产儿脑功能发育状态的评估价值[J]. *中国疗养医学*, 2020, 29(3): 307-309.

[5] BURDJALOV VF, BAUMGART S, SPITZER AR. Cerebral function monitoring; a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(4): 855-861.

[6] 贺铮, 赵燕, 杨阳, 等. 振幅整合脑电图联合脐血血气分析对缺氧缺血性脑病新生儿预后的预测价值[J]. *临床误诊误治*,

2022, 35(4): 79-82.

[7] 张博, 卫文峰, 刘彩娥, 等. 振幅整合脑电图在早产儿脑损伤评估及神经发育预后预测中的作用分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(11): 85-88.

[8] ORTINAU C, NEIL J. The neuroanatomy of prematurity: normal brain development and the impact of preterm birth[J]. *Clin Anat*, 2015, 28(2): 168-183.

[9] 张雪莲. 振幅整合脑电图监测对早产儿神经行为发育状况的评估价值[J]. *中国实用医刊*, 2022, 49(14): 82-85.

[10] 肖玲莉, 姚明珠, 邵肖梅. 振幅整合脑电图在早产儿脑发育中的变化规律[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(4): 360-362.

[11] 翟炳辉, 张君平. 早产儿脑发育过程中振幅整合脑电图的变化及临床意义[J]. *山西职工医学院学报*, 2017, 27(5): 8-10.

[12] NEGRATO CA, MONTENEGRO JR, VON KOSTRISCH LM, *et al.* Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012, 56(7): 405-414.

[13] 方小红, 许雨萍, 林丽聪, 等. 早产儿脑损伤的影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(4): 459-464.

[14] 王玉玲, 刘柳娣, 罗顺莲. 吞咽功能训练联合呼吸干预在早产儿吞咽功能及早期神经发育中的应用效果[J]. *循证护理*, 2022, 8(2): 275-277.

[15] BATISTA RF, SILVA AA, BARBIERI MA, *et al.* Factors associated with height catch-up and catch-down growth among schoolchildren[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32903.

[16] 陈利婷, 刘慧苹, 宋忠瑞, 等. 改良振幅整合脑电图评分对早期预测新生儿胆红素脑损伤的临床价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(5): 21-23.

(上接第 422 页)

[6] WANG BY, HUANG JY, CHEN HC, *et al.* The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2020, 146(1): 43-52.

[7] HAEMMIG S, SIMION V, FEINBERG MW. Long non-coding RNAs in vascular inflammation[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2018, 5: 22.

[8] KOTAKE Y, NAKAGAWA T, KITAGAWA K, *et al.* Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15INK4B tumor suppressor gene[J]. *Oncogene*, 2011, 30(16): 1956-1962.

[9] KHALIL AM, GUTTMAN M, HUARTE M, *et al.* Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(28): 11667-11672.

[10] RAJU GSR, PAVITRA E, BANDARU SS, *et al.* HOTAIR: a potential metastatic, drug-resistant and prognostic regulator of breast cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2023, 22(1): 1-15.

[11] LIU XH, LIU ZL, SUN M, *et al.* The long non-coding RNA HOTAIR indicates a poor prognosis and promotes metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 1-10.

[12] TAN J, YANG L. Long noncoding RNA VPS9D1-AS1 overexpression predicts a poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Bi-*

omedicine & Pharmacotherapy, 2018, 106, 1600-1606.

[13] SCHMIDT LH, SPIEKER T, KOSCHMIEDER S, *et al.* The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth[J]. *Journal of thoracic oncology*, 2011, 6(12): 1984-1992.

[14] KONG W, YIN G, ZHENG S, *et al.* Long noncoding RNA (lncRNA) HOTAIR; pathogenic roles and therapeutic opportunities in gastric cancer[J]. *Genes & Diseases*, 2022, 9(5): 1269-1280.

[15] LU J, LIU L, CHEN J, *et al.* LncRNA HOTAIR in exercise-induced neuro-protective function in Alzheimer's disease[J]. *Folia Neuro-pathologica*, 2022, 60(1): 1-7.

[16] ERDOS E, DIVOUX A, SANDOR K, *et al.* Unique role for lncRNA HOTAIR in defining depot-specific gene expression patterns in human adipose-derived stem cells[J]. *Genes & Development*, 2022, 36(9-10): 566-581.

[17] WANG J, WANG N, ZHENG Z, *et al.* Exosomal lncRNA HOTAIR induce macrophages to M2 polarization via PI3K/p-AKT/AKT pathway and promote EMT and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1-13.

[18] FU K, ZHANG K, ZHANG X. LncRNA HOTAIR facilitates proliferation and represses apoptosis of retinoblastoma cells through the miR-20b-5p/RRM2/PI3K/AKT axis[J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2022, 17(1): 1-15.

# 关节镜下早期自体肌腱重建在膝关节前交叉韧带断裂中的临床效果

刘红飞,柯荣军,查明建,刘方刚

(镇江瑞康医院 骨科,江苏 镇江 212001)

**【摘要】目的:**观察关节镜下早期和延期手术治疗膝关节前交叉韧带损伤的临床效果。**方法:**选取2019年6月~2021年12月在镇江瑞康医院行关节镜下自体腓骨长肌腱重建前交叉韧带的38例患者,将受伤后3周内手术治疗的20例患者作为观察组,3周~3月手术治疗的18例作为对照组,给予围手术期的同质化处理,观察和评价术后膝关节功能恢复情况。**结果:**两组患者在术后3、6月的膝关节功能评分及膝关节评分均高于术前评分( $P<0.05$ ),且观察组随着时间延长,膝关节功能评分提升幅度优于对照组( $P<0.05$ )。两组患者在术后3、6月的Lysholm评分均高于术前评分( $P<0.05$ ),但两组术后3、6月的Lysholm评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组膝关节主动活动90度时VAS评分高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**关节镜下早期或者延期自体肌腱重建治疗膝关节前交叉韧带损伤术后膝关节功能恢复均良好。早期治疗可缩短整个治疗周期,使患者尽早重返体育运动,值得在依从性较好的患者中实施。

**【关键词】**前交叉韧带;早期治疗;关节镜

**【中图分类号】**R 687.4 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.007

## Clinical outcomes of early autogenous tendon reconstruction for anterior cruciate ligament rupture under arthroscopy

LIU Hongfei, KE Rongjun, ZHA Mingjian, LIU Fanggang

Department of Orthopedics, Zhenjiang Ruikang Hospital, Zhenjiang 212001, China

**【Abstract】Objective:** To observe the clinical outcomes of early or delayed arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. **Methods:** Thirty-eight patients undergone arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament with autologous peroneal longus tendon in our hospital were included from June 2019 to December 2021. The observational group consisted of 20 patients received arthroscopic surgery within 3 weeks after injury, and the control group included 18 undergone arthroscopic surgery 3 weeks to 3 months after injury. Both groups were given identical perioperative management, and observed and evaluated pertaining to postoperative recovery of knee joint function. **Results:** The Lysholm scores and American Knee Society (AKS) knee scores were significantly higher at three and six months after surgery than in those before operation in both groups ( $P<0.05$ ), and the improvement of Lysholm scores in the observational group was better than that in the control group with extension of time ( $P<0.05$ ). Lysholm scores in two groups at three and six months after surgery were significantly higher than those before surgery ( $P<0.05$ ), yet the difference was insignificant between groups at three and six months after surgery ( $P>0.05$ ). The Visual Analog Scale (VAS) score was higher in observational group than in control group by active movement of the knee joint at 90 degrees ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Early or delayed arthroscopic autologous tendon reconstruction can both achieve a good functional recovery in the treatment of anterior cruciate ligament rupture. However, early operation is worthy of recommendation in patients with better medical compliance, because it can shorten the whole treatment session and enable patients to resume exercise earlier.

**【Key words】** anterior cruciate ligament; early surgery; arthroscopy

膝关节前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)损伤是临床上常见的运动损伤之一,随着全民健身的普及,单纯的ACL损伤越来越常见,尤其在体育运动中更是常见。损伤后会导致膝关节局部肿胀、疼痛,膝关节不稳和运动能力受限。对于爱好体

育运动、ACL完全断裂的患者,关节镜下微创手术治疗暂无争议。随着治疗方式的优化和术后康复的重视,国内外一些学者主张伤后尽早修复重建ACL,因为早期韧带纤维化程度较高,重建韧带修复质量及本体感觉更好,术后修复速度也更快。同时,

基金项目:镇江市体育科学研究课题(ZJTY2021001)

收稿日期:2022-07-16

作者信息:刘红飞(1989-),男,主治医师,(电子信箱)563391955@qq.com;

柯荣军,男,副主任医师,(电子信箱)krj359@163.com,通信作者。

还能降低软骨磨损和半月板损伤的风险<sup>[1-3]</sup>。但传统观念认为早期手术会增加术后膝关节僵硬的发生率,不利于膝关节恢复,建议伤后延期手术<sup>[4-6]</sup>。早期手术联合术后康复锻炼是否会取得更好的效果,目前文献报道较少。我科与镇江市体育局合作,参加各种体育活动的医疗保障工作,筛选出急性膝关节 ACL 断裂的患者 38 例,按照手术时机将其分为早期手术的观察组和延期手术的对照组,给予围手术期的同质化处理,现将临床观察结果汇报如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 所有患者均为单纯的膝关节 ACL 损伤,可合并软骨或者半月板损伤,但需半月板缝合、软骨全层损伤者除外。纳入标准:①18~50 周岁的健康成年人,每周至少 1 次中等强度以上的体育运动,不合并影响运动的其他系统疾病;②单纯的膝关节 ACL 完全断裂患者,ACL 断裂患者 Lachman 试验较对侧移动度明显增加,止点感消失,排除合并内侧副韧带损伤、半月板损伤绞锁以及术中需要缝合的患者;③能够配合在康复科功能锻炼 3 周,且每 2 周配合完成骨科随访的患者,排除功能锻炼不到位和失访大于 2 次的患者。两组患者术前一般资料仅膝关节活动度和 VAS 评分差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),患者其他一般资料详见表 1。

表 1 两组患者术前的一般资料

组别	n	男/女	左/右膝	年龄/岁	膝关节活动度/度	VAS 评分	大腿周径/cm	
观察组	20	11/9	8/12	34.4±7.3	83.3	4±7.5	2.8±0.7	48.3±3.5
对照组	18	11/7	6/12	36.5±7.8	115.6±8.9	2.2±0.4	46.7±3.2	
t				0.857	12.100	3.195	1.465	
P		0.752*	0.745*	0.397	<0.001	0.003	0.152	

注: \* Fisher 确切概率法。

### 1.2 方法

1.2.1 分组方法 将患者按照手术时距离受伤时的时间分为观察组和对照组。受伤后 3 周内手术治疗的患者为观察组,3 周~3 月手术的为对照组,给予无差别的围手术期处理和术后康复锻炼,观察两组患者术后不同时期膝关节的功能。

1.2.2 功能测定 膝关节功能采用临床上膝关节运动损伤常用的 AKS 评分、Lysholm 评分评测。大腿周径取髌骨上极上方 10 cm 处测量 3 次取平均值。均由第三者医师完成,整个临床实验过程和设计做到同质化,具有可比性、可操作性和较高可信度。

1.2.3 手术方法 蛛网膜下腔阻滞麻醉,取自体腓骨长肌腱编制重建。关节镜下探查清理、明确诊断,

如术中半月板需要缝合则不纳入本次临床研究。股骨侧骨道长度 36~42 mm,肌腱深度均为 30 mm。固定方式:股骨侧为 Arthrex 可调袢钢板+界面挤压螺钉,胫骨侧为界面挤压螺钉固定。

1.2.4 功能锻炼 术后患肢给予冰敷和膝关节铰链式卡盘支具固定保护,给予 0~30 度的活动范围,进行系统的康复科功能锻炼。①术后前 2 周:膝关节卡盘支具固定,0~30 度活动范围,局部冰敷,做股四头肌等长收缩,康复师进行髌骨手法松解,主动练习直腿抬高。②术后 2~4 周:卡盘支具固定,0~60~90 度活动范围,冰敷,主动屈伸膝关节;康复师继续进行髌骨手法松解,主动练习直腿抬高。③术后 4~6 周:卡盘支具保护,调至 0 度确保膝关节伸直位时患肢可部分负重,但需双拐保护下行走,加强膝关节主动屈伸练习,锻炼后继续冰敷;④术后 6~8 周:卡盘支具保护,调至 0 度患肢可部分负重,只需对侧手杖辅助。⑤术后 8~12 周:卡盘支具保护固定,练习步态,加强主动屈伸练习,使膝关节活动范围达到正常。⑥术后 12 周:去除辅助保护措施,练习肌力、步态,平衡性和灵活性,正常行走和下蹲。

1.3 评价指标 通过膝关节 AKS 评分、Lysholm 评分评测患者膝关节功能。膝关节 AKS 评分分为膝关节评分和功能评分 2 部分,每部分满分 100 分,其中还设有减分项,分值越高说明膝关节自身状态及功能越好。Lysholm 评分满分 100 分,分值越高,关节功能越好。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料( $\bar{x} \pm s$ )采用独立样本 t 检验和重复测量的方差分析,计数资料(n)采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者膝关节 AKS 评分 两组患者在术后 3、6 月的膝关节功能评分及膝关节评分均高于术前( $P < 0.05$ ),且观察组随着时间延长,膝关节功能评分提升幅度优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.2 两组患者膝关节 Lysholm 评分 两组患者在术后 3、6 月的 Lysholm 评分均高于术前( $P < 0.05$ ),但两组在术后 3、6 月的 Lysholm 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.3 两组患者术后 4 周时膝关节状态 两组患者术后 4 周时膝关节活动度及大腿周径差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而观察组膝关节主动活动 90 度时 VAS 评分高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表2 患者不同时期的 AKS 评分结果

指标	组别	n	术前	术后3月	术后6月	F <sub>组间</sub>	F <sub>时间</sub>	F <sub>交互</sub>
功能评分	观察组	20	61.0±7.4 <sup>a</sup>	85.5±5.1 <sup>ab</sup>	98.5±3.7 <sup>ab</sup>	47.392*	332.355*	53.661*
	对照组	18	79.4±2.4	89.4±5.4 <sup>b</sup>	95.5±5.1 <sup>b</sup>			
膝关节评分	观察组	20	65.8±5.5 <sup>a</sup>	85.2±4.6 <sup>b</sup>	97.0±2.0 <sup>b</sup>	26.228*	526.947*	46.585*
	对照组	18	79.1±5.9	86.8±5.1 <sup>b</sup>	97.0±1.6 <sup>b</sup>			

注: \* P<0.001;与对照组比较,aP<0.05;与术前比较,bP<0.05。

表3 患者不同时期的膝关节 Lysholm 评分结果

组别	n	术前	术后3月	术后6月	F <sub>组间</sub>	F <sub>时间</sub>	F <sub>交互</sub>
观察组	20	63.4±6.2 <sup>a</sup>	84.8±4.4 <sup>b</sup>	96.7±1.5 <sup>ab</sup>	15.337*	827.100*	25.117*
对照组	18	72.2±4.2	87.0±4.3 <sup>b</sup>	95.7±1.6 <sup>b</sup>			

注: \* P<0.001;与对照组比较,aP<0.05;与术前比较,bP<0.05。

表4 两组患者术后4周时的膝关节功能状态

类别	n	膝关节活动度/度	VAS 评分	大腿周径/cm
观察组	20	86.5±7.3	4.3±1.1	48.1±3.7
对照组	18	89.4±6.1	2.6±0.6	46.5±3.4
t		1.320	5.819	1.383
P		0.195	<0.001	0.175

### 3 讨论

比赛时发生的膝关节损伤,以 ACL 最为常见。外伤后主要表现为局部肿胀疼痛、活动受限,场医一般会给予制动和冰敷暂时处理,送医等待进一步的专业处理<sup>[7]</sup>。

由于运动医学发展滞后、技术不成熟以及患者不重视等各种主、客观原因,膝关节 ACL 损伤常在后期才能得到治疗。随着运动医学的快速发展,以及全民健康意识的不断增强,目前膝关节的韧带损伤多能在第一时间得到及时有效的救治,治疗方法也从原来单纯的自体肌腱、异体肌腱,向人工韧带、缝合修复、生物因子治疗等多方面发展<sup>[8-10]</sup>。随着技术和知识的更新,面对膝关节 ACL 损伤,很多医师尝试实施早期手术,更早恢复膝关节的稳定性,以利于术后功能锻炼。经过临床观察,效果并不差于以前的延期手术<sup>[11]</sup>。对于爱好运动或者专业的运动员来说,这无疑是个好消息,因为该手术计划可以缩短治疗周期,促进患者更早、更快恢复,早日重返体育运动或赛场。

本研究主要筛选出急性膝关节 ACL 扭伤断裂患者进行手术并观察临床疗效(见图1),排除了高处坠落、车祸等高能暴力所致的 ACL 损伤患者。患者多为年轻人,爱好体育运动,且依从性良好,能配合医师完成各种量表评测、康复锻炼及门诊随访。通过研究可以看出,观察组患者术前膝关节功能及

状态较对照组评分均较差,差异有统计学意义(P<0.01)。但在术后3月和6月,观察组患者膝关节 AKS 膝关节评分和 Lysholm 评分与对照组相比差异无统计学意义(P<0.05)。虽然 AKS 功能评分术后3月和6月两组患者差异有统计学意义,但随着时间推移统计学意义越来越小,且临床意义不大,两组患者功能评分差距较小。术后6月时,两组患者临床膝关节功能评分均较高,膝关节功能恢复良好。这就说明早期手术并不会降低治疗效果,而且也不会增加术后粘连僵硬。手术安全可靠,这与国内一些学者的研究也不谋而合<sup>[12-13]</sup>。

但本次研究选择的临床病例相对较少,且均为单纯膝关节 ACL 断裂的患者,围手术期功能锻炼的依从性较好。因此,并不是所有膝关节韧带损伤的患者均适合早期手术,尤其是合并骨折或多韧带损伤的高能量致伤患者。所以,本研究结果只推荐依从性相对较好的单纯膝关节 ACL 断裂的患者行早期手术治疗。



A. 观察组术前;B. 观察组术后;C. 对照组术前;D. 对照组术后。  
图1 两组术前术后 MRI 比较

## 影响复发性卵巢癌患者预后的危险因素分析

褚梦龙,王 永,王 梅,邵艳婷,吕雯琦,李书勤

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨复发性卵巢癌的预后及相关危险因素。**方法:**选取2015年1月~2017年12月弋矶山医院初次收治的卵巢癌患者,筛选出经治疗达临床缓解6个月后复发者,通过病历系统及电话随访收集患者临床资料,总结患者复发的时间、复发伴随的相关情况、复发后的诊治情况及生存预后,分析影响其预后的危险因素。**结果:**筛选出临床病理资料及随访记录完整的患者94例,中位生存时间为24个月,单因素分析提示,复发距离末次化疗时间、复发部位、复发伴低蛋白血症、复发伴腹水、二次肿瘤细胞减灭术、靶向药物、化疗疗程均为复发性卵巢癌患者预后的影响因素( $P<0.05$ );且多因素COX回归分析提示,复发时伴腹水( $HR=6.473,95\%CI:3.162\sim 13.250$ )与化疗疗程短( $<6$ 次)( $HR=3.289,95\%CI:1.596\sim 6.777$ )是影响患者生存时间的危险因素( $P<0.05$ ),而实施二次肿瘤细胞减灭术( $HR=0.298,95\%CI:0.155\sim 0.574$ )与复发部位在盆腔内( $HR=0.479,95\%CI:0.287\sim 0.800$ )是影响患者生存时间的保护因素( $P<0.05$ )。**结论:**复发部位、复发伴有腹水、复发后行二次肿瘤细胞减灭术及化疗疗程是否足量是影响复发性卵巢癌患者预后的主要因素,临床医师需充分评估患者病情,制定合理、规范的治疗方案,尽量延长患者生存期。

**【关键词】**复发性卵巢癌;预后;危险因素

**【中图分类号】**R 737.31 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.008

## Risk factors affecting the prognosis of patients with recurrent ovarian cancer

CHU Menglong, WANG Yong, WANG Mei, SHAO Yanting, LÜ Wenqi, LI Shuqin

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the prognosis and related risk factors affecting the prognosis in patients with recurrent ovarian cancer. **Methods:** Patients with ovarian cancer first admitted to our hospital were included from January 2015 and December 2017, from whom the cases with relapse in 6 months after clinical remission by treatment were screened out. Then the clinical data of the patients finally included in current study were collected through medical record system and telephone follow-up, and summarized concerning the recurrence time, related information during recurrence, treatment, prognosis and survival after relapse to analyze the risk factors affecting the prognosis. **Results:** Ninety-four patients with complete clinicopathological data and follow-up records were finally included. The median survival time of them was 24 months. Univariate analysis showed that recurrence time since last chemotherapy, recurrence site, recurrence with hypoproteinemia, recurrence with ascites, secondary cytoreductive surgery, use of targeted drug and chemotherapy course were important factors affecting the prognosis of patients with recurrent ovarian cancer ( $P<0.05$ ). Multivariate COX regression analysis indicated that relapse with ascites ( $HR=6.473,95\%CI:3.162\sim 13.250$ ) and chemotherapy course  $<6$  times ( $HR=3.289,95\%CI:1.596\sim 6.777$ ) were risk factors affecting the survival time of the patients ( $P<0.05$ ), where as secondary cytoreductive surgery ( $HR=0.298,95\%CI:0.155\sim 0.574$ ) and recurrence in the pelvic cavity ( $HR=0.479,95\%CI:0.287\sim 0.800$ ) were protective factors for the survival time ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The major factors affecting the prognosis of patients with recurrent ovarian cancer are involved in recurrence site, recurrence with ascites, secondary cytoreductive surgery and enough course of chemotherapy. Clinicians must fully evaluate the patient's condition in order to develop reasonable and standardized treatment plans, so as to prolong the survival time of the patients as long as possible.

**【Key words】** recurrent ovarian cancer; prognosis; risk factor

卵巢癌在女性癌症死亡患者中排名第五,其病死率高于女性生殖系统的其他癌症类型<sup>[1]</sup>,大多数卵巢癌患者被诊断为晚期(Ⅲ期或Ⅳ期),总的5年

生存率仅为30%<sup>[2]</sup>。晚期患者的标准治疗方法为减瘤手术结合全身化疗,但有70%~80%的患者会在5年内复发<sup>[3]</sup>。卵巢癌的复发意味着该疾病的不

基金项目:安徽高校研究生科学研究项目(YJS20210545)

收稿日期:2022-12-15

作者简介:褚梦龙(1997-),男,2020级硕士研究生,(电子信箱)592734430@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。

可治愈性和慢性特点,显著降低生存时间,复发后的治疗难度明显增加,其治疗目的主要为改善生活质量及延长生存期。本研究通过分析复发性卵巢癌的临床病理资料及随访结果,探究影响其预后的危险因素,为临床评估患者预后及治疗方案制定提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 1 月~2017 年 12 月弋矶山医院诊治的 94 例复发性卵巢癌患者作为研究对象。患者平均年龄(54.4±9.5)岁,浆液性卵巢癌 80 例,非浆液性癌(黏液性癌、透明细胞癌)14 例,根据 FIGO 分期,初诊时为早期患者(I~II期)9 例,晚期患者(III~IV期)85 例。纳入标准:①有完整的临床病理资料及随访记录;②初次发病时行手术、化疗等达到临床完全缓解 6 个月以上;③有影像学、病理学或肿瘤标记物升高等支持肿瘤复发的证据。排除标准:①临床病理资料缺失或失访;②合并有其他恶性肿瘤或重大疾病;③死于其他原因。所有患者或其家属对本研究均知情同意。

1.2 随访 采用门诊、住院病历系统及电话进行随访,总生存期(overall survival, OS)定义为诊断复发至死亡或最后一次随访时间。

1.3 观察指标 将患者初诊时的 FIGO 分期、病理类型、病理分化程度以及手术是否达到满意的肿瘤细胞减灭效果(R0)、肿瘤复发时的年龄、复发距离末次化疗的时间、复发部位、CA125、血白蛋白、腹水、实施二次肿瘤细胞减灭术、靶向药物的使用、化疗疗程及随访的预后情况纳入观察范围。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用例数表示。采用 Kaplan-Meier 生存曲线描述生存时间分布,采用 Log rank 检验进行单因素分析,并通过建立 Cox 比例风险模型进行多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 复发性卵巢癌患者的生存时间分析 94 例卵巢癌患者复发后随访时间为 1~70 个月,中位随访时间为 24 个月,随访期间,11 例患者存活,生存率为 11.70%,中位生存时间为 24 个月(95% CI: 20.952~27.048),见图 1。

2.2 复发性卵巢癌患者预后的单因素分析 结果显示,复发距离末次化疗时间、复发部位、复发伴低蛋白血症、复发伴腹水、二次肿瘤细胞减灭术、靶向

药物、化疗疗程与复发性卵巢癌患者的预后相关性有统计学意义( $P < 0.05$ ),其他详见表 1。

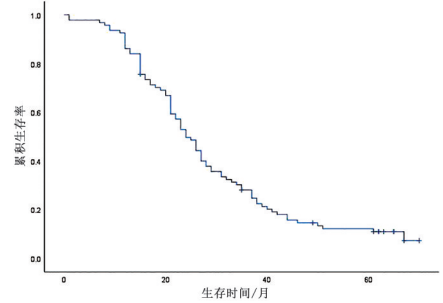


图 1 94 例卵巢癌患者复发后生存曲线图

2.3 复发性卵巢癌患者预后的多因素 Cox 回归分析 根据单因素分析结果,按照  $P < 0.10$  标准共有 9 个变量进入多因素 Cox 比例风险模型。结果显示,复发时伴腹水、化疗疗程短(<6 次)是影响患者生存时间的危险因素( $P < 0.05$ ),而实施二次肿瘤细胞减灭术、复发部位在盆腔内是影响患者生存时间的保护因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,据统计,中国每年新发现卵巢癌患者 52 100 例,死亡数则高达 22 500 例,居妇科肿瘤之首<sup>[4-5]</sup>。尽管近年来治疗方案不断改善,但复发率仍然很高,晚期的复发率高达 70%,总生存期很短<sup>[3]</sup>,卵巢癌的复发意味着该疾病的不可治愈性和慢性特点,治疗难度明显增加。对于晚期或复发性卵巢癌患者,治疗的主要目的是提高生活质量并尽量延长生存期<sup>[6]</sup>。目前,对于复发性卵巢癌的治疗常包括二次肿瘤细胞减灭术、全身化疗、靶向药物治疗等,治疗过程中对于患者病情评估及预后的预测尤为重要。

本研究中的单因素分析提示 FIGO 分期、复发距离末次化疗时间、复发部位、复发伴低蛋白血症、复发伴腹水、实施二次肿瘤细胞减灭术、靶向药物、化疗疗程是影响复发性卵巢癌患者预后的重要因素,多因素 Cox 回归分析提示复发时伴腹水与化疗疗程短(<6 次)是影响患者生存时间的危险因素( $P < 0.05$ ),而实施二次肿瘤细胞减灭术与复发部位在盆腔内是影响患者生存时间的保护因素( $P < 0.05$ )。这对临床评估患者预后及制定合理的治疗方案具有一定意义。

卵巢癌的复发部位对于患者的治疗和预后有重要影响。有研究显示<sup>[7]</sup>,在行二次肿瘤细胞减灭术的复发患者中,发生远处转移可显著降低复发性卵巢癌患者的生存率( $P = 0.004$ )。党彩玲等<sup>[8]</sup>对复

发性卵巢癌化疗疗效的影响因素分析显示复发于盆腔的患者中位生存期为 13(6.273 ~ 19.727)个月,远处复发者为 2(0.000 ~ 4.147)个月,后者明显缩短。本研究中,发生于盆腔内转移的患者 39 例,

中位生存时间为 31(23.658 ~ 38.342)个月,盆腔外转移患者 55 例,中位生存时间为 21(17.444 ~ 24.556)个月,差异有统计学意义。

表 1 复发性卵巢癌患者预后的单因素分析

项目	分类	n	中位生存时间/月	生存时间 95% CI	$\chi^2$	P
复发时年龄/岁	≥60	33	22	17.628 ~ 26.372	0.184	0.668
	<60	61	26	22.173 ~ 29.827		
初次肿瘤细胞减灭术达到 R0	是	37	24	20.027 ~ 27.973	0.187	0.666
	否	57	26	19.965 ~ 32.035		
FIGO 分期	I ~ II 期	9	38	26.500 ~ 49.500	2.613	0.106
	III ~ IV 期	85	23	18.211 ~ 55.789		
病理类型	浆液性	80	24	21.082 ~ 26.918	2.963	0.085
	非浆液性	14	37	2.794 ~ 67.206		
病理分化程度	低、中分化	77	23	18.701 ~ 27.299	0.642	0.423
	高分化	17	28	22.830 ~ 33.170		
复发距离末次化疗时间/月	>12	60	27	22.665 ~ 31.335	5.827	0.016
	≤12	34	21	16.858 ~ 25.142		
CA125 升高	有	75	23	20.210 ~ 25.790	3.002	0.083
	无	19	29	23.312 ~ 34.688		
复发部位	盆腔内	39	31	23.658 ~ 38.342	14.806	<0.001
	盆腔外	55	21	17.444 ~ 24.556		
复发伴低蛋白血症	有	37	16	12.027 ~ 19.973	5.097	0.024
	无	57	27	23.754 ~ 30.246		
复发伴腹水	有	20	12	9.078 ~ 14.922	78.818	<0.001
	无	74	28	23.823 ~ 32.177		
二次肿瘤细胞减灭术	实施	18	44	29.378 ~ 58.622	17.699	<0.001
	未实施	76	22	20.055 ~ 23.945		
靶向药物	使用	17	42	21.875 ~ 62.125	5.168	0.023
	未使用	77	23	19.815 ~ 26.185		
化疗疗程	≥6 次	81	27	24.384 ~ 29.616	40.217	<0.001
	<6 次	13	15	11.427 ~ 18.573		

表 2 复发性卵巢癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

因素	B	S. E.	Wald $\chi^2$	P	HR	95% CI
复发部位	-0.735	0.261	7.919	0.005	0.479	0.287 ~ 0.800
复发伴腹水	1.868	0.366	26.110	0.000	6.473	3.162 ~ 13.250
二次肿瘤细胞减灭术	-1.211	0.335	13.105	0.000	0.298	0.155 ~ 0.574
化疗疗程	1.191	0.369	10.420	0.001	3.289	1.596 ~ 6.777

卵巢癌腹水生成主要原因为癌细胞通过分泌血管内皮生长因子,诱导形成新生血管,血管通透性增加,腹水中独特的微环境影响着卵巢癌细胞的增殖、迁移、凋亡<sup>[9-10]</sup>,越来越多的研究表明,腹水与卵巢癌患者预后密切相关。本研究中伴有腹水的卵巢癌复发患者共 20 例,中位生存期仅 12(9.078 ~ 14.922)个月,复发后 2 年内均死亡。

卵巢癌复发后的手术治疗以不同的目标区分为以症状控制为目标的姑息性手术(如肠梗阻)和以延长无进展生存期和 OS 为目标的肿瘤细胞减灭手术<sup>[11]</sup>。已有研究证明以肿瘤细胞减灭为目标的手

术的可行性和良好的临床结果<sup>[12]</sup>,但符合手术条件的患者选择标准至关重要,美国国立综合癌症网络指南提出,二次肿瘤细胞减灭术适用于有孤立病灶评估能完整切除的铂敏感患者<sup>[13]</sup>。本研究中实施手术的患者共有 18 例,中位生存时间为 44(29.378 ~ 58.622)个月,未实施手术的 76 例患者中位生存时间为 22(20.055 ~ 23.945)个月,明显低于前者。实施手术的患者中有 4 例未达到满意的减瘤效果(残留病灶>1 cm),但生存时间也均达到了 2 年以上。

卵巢癌复发根据患者无铂间期区分患者对铂类化疗药物的敏感性,对于铂耐药患者往往意味着更差的治疗效果及预后,本研究所纳入患者为无铂间期达 6 个月后复发者,化疗方案均为以铂类为基础的联合化疗,部分患者因耐受差未能足疗程化疗,生存期明显缩短,这提示我们需要根据患者状态合理调整化疗剂量,尽量达到规范化疗程。

近年来,随着抗血管生成药物及 PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的广泛应用,卵巢癌的维持治疗已

深入人心,目前已有贝伐单抗、奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利获批维持治疗的适应证<sup>[14]</sup>,国外多项Ⅲ期临床研究<sup>[15]</sup>结果均表明,上述药物用于治疗复发性卵巢癌,可降低多数患者的疾病进展及死亡风险。本研究中,使用靶向药物进行维持治疗的效果有待于进一步扩大纳入研究的患者数目进行验证。

复发性卵巢癌患者往往预后较差、生存期短,复发部位、复发伴有腹水、复发后行二次肿瘤细胞减灭术及化疗疗程是否足量是患者预后的独立影响因素,临床上需结合患者病发情况及治疗指征设计合理的治疗方案,尽量延长其生存期。

**【参考文献】**

[1] MAO CL, SEOW KM, CHEN KH. The utilization of bevacizumab in patients with advanced ovarian cancer: a systematic review of the mechanisms and effects[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6911.

[2] TORRE LA, TRABERT B, DESANTIS CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296.

[3] PIGNATA S, PISANO C, DI NAPOLI M, et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(24): 4609-4615.

[4] CHEN W, ZHENG R, BAUDE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[5] JIANG X, TANG HJ, CHEN T. Epidemiology of gynecologic cancers in China[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e7.

[6] LUTGENDORF SK, SHINN E, CARTER J, et al. Quality of life among long-term survivors of advanced stage ovarian cancer: a cross-sectional approach[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 101-108.

[7] MINAGUCHI T, SATOH T, MATSUMOTO K, et al. Proposal for selection criteria of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21: 573-579.

[8] 党彩玲, 李力, 覃金春, 等. 影响复发上皮性卵巢癌化疗疗效的临床病理因素分析[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(4): 279-283.

[9] BEKES I, FRIEDL TW, KOHLER T, et al. Does VEGF facilitate local tumor growth and spread into the abdominal cavity by suppressing endothelial cell adhesion, thus increasing vascular peritoneal permeability followed by ascites production in ovarian cancer [J]? *Mol Cancer*, 2016, 15: 13.

[10] AHMED N, STENVERS KL. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research [J]. *Front Oncol*, 2013, 3: 256.

[11] SEHOULI J, GRABOWSKI JP. Surgery in recurrent ovarian cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(24): 4598-4601.

[12] DU BOIS A, VERGOTE I, FERRON G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 5501.

[13] 卢淮武, 吴斌, 许妙纯, 等. 《2022 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(3): 310-318.

[14] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 中国卵巢上皮性癌维持治疗指南(2022年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(1): 56-65.

[15] REVERDY T, SAJOUS C, PERON J, et al. Front-line maintenance therapy in advanced ovarian cancer-current advances and perspectives[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2414.

(上接第 438 页)

**【参考文献】**

[1] 曹庆, 邵松, 许俊胜, 等. 两种时机行关节镜下自体肌腱重建手术治疗急性前交叉韧带损伤的效果对比[J]. *中国现代手术学杂志*, 2020, 24(6): 424-429.

[2] LEE YS, LEE OS, LEE SH, et al. Effect of the timing of anterior cruciate ligament reconstruction on clinical and stability outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthroscopy*, 2018, 34(2): 592-602.

[3] 张振, 赵甲军, 左坦坦, 等. 关节镜下前交叉韧带重建的手术时机[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(4): 307-313.

[4] 李阳. 手术时机的选择对前交叉韧带重建术后膝关节功能的影响[D]. 南京: 东南大学, 2019.

[5] 康宁. 膝关节前交叉韧带损伤早期与延期手术疗效分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.

[6] 李书振, 王豪, 韩杰, 等. 关节镜下早期与晚期自体肌腱重建前交叉韧带的对比研究[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(26): 4170-4174.

[7] 陈拿云, 敖英芳, 蒋艳芳, 等. 优秀自由式滑雪空中技巧运动员严重膝关节损伤的特征: 基于 11 名中国国家队运动员的研究

[J]. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(7): 543-547.

[8] 刘玉新, 李宇, 张其亮, 等. 4 股腓绳肌腱与 LARS 人工韧带重建治疗急性 ACL 损伤早期疗效比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2017, 32(6): 634-636.

[9] 丁海蛟, 高燕, 付雷, 等. 关节镜下人工韧带加强系统韧带保残重建急性后交叉韧带断裂临床效果观察[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(9): 1083-1084.

[10] 栾海龙, 王宇, 刘松波, 等. 关节镜下前交叉韧带修复术治疗膝关节轻度前向不稳临床疗效[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(12): 1309-1312.

[11] HUI CI, SONG EK, KIM SK, et al. Early anterior cruciate ligament reconstruction can save meniscus without any complications. *Indian J. Orthop*, 2017, 51(2): 168-173.

[12] 孙信, 李玳, 郭怡, 等. 移动健康干预对前交叉韧带重建术后早期膝关节功能影响的前瞻性随机对照研究[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(12): 936-941.

[13] 汤泞语. 前交叉韧带损伤手术重建时间对重建远期临床效果的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2021.

# 抗高血压药物基因检测在慢性肾衰竭难治性高血压患者中的应用

叶寅寅,杨沿浪,周 茹,张金玉

(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:**探讨慢性肾衰竭难治性高血压患者高血压基因多态性分布以及靶向降压对血压控制及心脑血管事件的影响。**方法:**慢性肾衰竭难治性高血压患者随机入组经验降压组和靶向降压组,经验降压组予以经验性调整降压药物,靶向降压组基于高血压个体化用药基因 CYP2D6 \* 10、CYP2C9 \* 3、ADRB1 (1165G>C)、AGTR1 (1166A>C)、ACE (I/D)、NPPA (2238T>C)、CYP3A5 \* 3 检测结果靶向选择降压药物,观察基因多态性分布,比较两组患者血压达标率、心脑血管事件发生率。**结果:**突变频率较高的有 CYP3A5 \* 3 (79.17%)、CYP2D6 \* 10 (76.67%);突变频率较低的有 NPPA (0.00%)、ACE (I/D) (9.17%);CYP2C9 \* 3 突变频率为 28.33%。靶向降压组治疗第 7 天血压治疗达标率(85.00%)高于经验降压组(48.00%) ( $P<0.001$ );且靶向降压组随访 3 个月内心脑血管事件发生率(10.00%)低于经验降压组(32.00%) ( $P<0.05$ )。**结论:**慢性肾衰竭难治性高血压患者基因多态性具有明显的群体差异,基于抗高血压药物基因检测结果合理调整用药,对高血压患者降压具有指导意义。

**【关键词】**慢性肾衰竭;难治性高血压;基因多态性

**【中图分类号】**R 544.1;R 692.5 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.009

## Application of genetic testing in individualized antihypertensive medication for chronic renal failure patients complicated with resistant hypertension

YE Yinyin, YANG Yanlang, ZHOU Ru, ZHANG Jinyu

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the distribution of hypertension gene polymorphisms and the effect of targeted antihypertensive therapy on blood pressure control and cardio-cerebrovascular events in chronic renal failure patients complicated with resistant hypertension. **Methods:** Chronic renal failure patients complicated with resistant hypertension were randomly divided into empirical antihypertensive treatment group (group A) and targeted antihypertensive therapy group (group B). Patients in group A and group B received empirical antihypertension medication and targeted medication based on genetic testing of CYP2D6 \* 10, CYP2C9 \* 3, ADRB1 (1165G>C), AGTR1 (1166A>C), ACE (I/D), NPPA (2238T>C) and CYP3A5 \* 3 respectively. Distribution of gene polymorphisms was evaluated. The blood pressure control rate and the incidence of cardio-cerebrovascular events were compared between two groups. **Results:** CYP3A5 \* 3 (79.17%) and CYP2D6 \* 10 (76.67%) were the most common mutations. NPPA and ACE (I/D) mutation were less frequent (0.00% and 9.17% respectively). CYP2C9 \* 3 mutation frequency was 28.33%. Group B had significantly higher blood pressure control rate on the 7<sup>th</sup> day of treatment than group A (85.00% vs. 48.00%,  $P<0.001$ ) and significantly lower incidence of cardio-cerebrovascular events within 3-month follow-up (10.00% vs. 32.00%,  $P<0.05$ ). **Conclusion:** There are significant gene polymorphisms differences among chronic renal failure patients complicated with resistant hypertension. Reasonable medication adjustment based on genetic testing is of great significance for controlling blood pressure.

**【Key words】** chronic kidney failure; resistant hypertension; gene polymorphism

慢性肾衰竭因其高患病率已成为全球公共卫生难题,如何给予一体化治疗并预防并发症发生是疾病治疗的重点,其中血压升高与慢性肾衰竭间的关系尤为突出<sup>[1]</sup>。研究发现我国慢性肾衰竭患者

70%以上合并高血压,服用数种降压药物才能实现血压达标的难治性高血压患者占 28.1%<sup>[2-3]</sup>。血压升高还是患者残余肾功能恶化、脑血管事件、透析不充分、心功能衰竭的重要危险因素。目前高血压的

基金项目:皖南医学院重点项目科研基金(WK2021ZF15);弋矶山医院人才引进项目(YR202213)

收稿日期:2023-02-18

作者简介:叶寅寅(1986-),女,副主任医师,(电子信箱)yeyinyin19861129@163.com。

诊治存在高患病率、低达标率的现状<sup>[4]</sup>,有效控制慢性肾衰竭者血压达标是临床中亟待解决的难题。本研究依据高血压个体化用药基因监测结果,观察基因多态性分布,并与传统经验降压比较,观察两种治疗方法的患者在短期血压达标率以及远期心脑血管事件发生率等指标差异,为慢性肾衰竭患者靶向降压治疗提供指导依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月 1 日~2022 年 10 月 31 日在弋矶山医院就诊的慢性肾衰竭合并难治性高血压患者为研究对象。签署知情同意后随机入组,分为经验降压组和靶向降压组。共计 85 例患者成功入组并完成 3 个月随访,经验降压组 25 例,靶向降压组 60 例。其中男性 54 例,女性 31 例,年龄 26~82(52.89±13.88)岁,均为汉族。难治性高血压(resistant hypertension, RH)诊断标准参考中国高血压防治指南(2018 年修订版)<sup>[5]</sup>。排除标准:①患有嗜铬细胞瘤、肾动脉狭窄、库欣综合征疾病;②脑出血、脑梗死急性期、急性心梗、急性心功能衰竭的患者;③依从性差的患者。

1.2 仪器与试剂 采用聚合酶链式反应-溶解曲线法进行 CYP2D6 \* 10、CYP2C9 \* 3、ADRB1(1165G>

C)、AGTR1(1166A>C)、ACE(I/D)、NPPA(2238T>C)、CYP3A5 \* 3 基因多态性检测。

1.3 观察指标 观察两组患者入组时性别、年龄、住院时间、血常规、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血脂、血糖、肌酐、电解质、平均动脉压等指标,分析患者的抗高血压药物基因多态位点分布情况,比较两组患者治疗前以及治疗后血压达标率(SBP<140 mmHg 且 DBP<90 mmHg 判定为血压达标),并比较随访 3 个月内心脑血管事件(急性心绞痛、心肌梗死、心功能衰竭以及脑血管意外事件)发生率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 抗高血压药物相关基因位点频率分布和预期疗效 靶向降压组(*n*=60)均进行了抗高血压药物基因检测,根据位点频率分布检测结果可推测预期疗效。突变频率较高的有 CYP3A5 \* 3(79.17%)、CYP2D6 \* 10(76.67%);突变频率较低的有 NPPA(0.00%)、ACE(I/D)(9.17%);CYP2C9 \* 3 突变频率为 28.33%。详见表 1。

表 1 高血压药物相关基因位点频率分布和预期疗效[*n*=60,*n*(%)]

高血压药物	检测酶及位点	预期疗效				基因频率/%	
		-	+	++	+++	W(野生)	M(突变)
β受体阻滞剂	CYP2D6 * 10	1(1.67)	1(1.67)	24(40.00)	34(56.66)	23.33	76.67
	ADRB1						
ARB	CYP2C9 * 3	0(0.00)	26(43.33)	34(56.67)	0(0.00)	71.67	28.33
	AGTR1						
ACEI	ACE(I/D)	0(0.00)	50(83.33)	9(15.00)	1(1.67)	90.83	9.17
利尿剂	NPPA	0(0.00)	60(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	100.00	0.00
CCB	CYP3A5 * 3	0(0.00)	2(3.33)	21(35.00)	37(61.67)	20.83	79.17

2.2 两组患者一般资料比较 两组患者入组时年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、白细胞、红细胞、血红蛋白(Hemoglobin, HB)、血小板(Platelet, PLT)、白蛋白、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、肌酐、空腹血糖、总胆固醇、尿酸和电解质(K、Na、Cl、Ca、P)、二氧化碳结合力(CO<sub>2</sub> combining power, CO<sub>2</sub>CP)及住院时间等指标差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 两组患者治疗第 7 天血压达标率及随访 3 个月内心脑血管事件发生率的比较 结果显示,靶向降压组治疗第 7 天血压达标率(85.00%)高于经验降

压组(48.00%)(*P*<0.001);且靶向降压组随访 3 个月内心脑血管事件发生率(10.00%)低于经验降压组(32.00%)(*P*<0.05)。见表 3。

### 3 讨论

慢性肾衰竭患者的血压升高与血管紧张素、醛固酮系统、心钠素等的激活有密切关系,因此病情复杂且较难控制,一般临床常用的降压药对该类患者的降压治疗很难达到预期效果,并且部分传统降压药可导致电解质以及糖脂代谢紊乱以及有肝、肾毒性,会加重患者的病情<sup>[6]</sup>。高血压个体化用药基因监测利用聚合酶链式反应-溶解曲线法原理检测常

见的7项基因突变用以指导临床上5大类抗高血压药物即β受体阻滞剂、ACEI、ARB、利尿剂、CCB的使用以实现快速安全降压治疗。

表2 两组患者一般资料比较

资料	经验降压组 (n=25)	靶向降压组 (n=60)	t	P
年龄/岁	56.04±11.93	51.58±14.50	1.356	0.179
住院时间/d	8.88±4.43	9.35±4.75	-0.424	0.673
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.59±3.48	24.37±4.60	-0.752	0.454
WBC/(×10 <sup>9</sup> /L)	6.23±2.03	6.71±2.19	-0.926	0.357
RBC/(×10 <sup>12</sup> /L)	3.21±0.78	3.24±0.74	-0.175	0.861
HB/(g/L)	94.84±23.04	96.95±21.51	-0.404	0.688
PLT/(×10 <sup>9</sup> /L)	181.56±63.55	166.02±69.197	0.965	0.337
白蛋白/(g/L)	32.77±7.09	30.91±5.99	1.237	0.220
ALT/(U/L)	14.56±7.58	18.26±7.29	-1.028	0.307
空腹血糖/(mmol/L)	4.88±1.27	5.19±2.82	-0.526	0.600
总胆固醇/(mmol/L)	4.78±1.69	4.35±1.24	1.144	0.260
肌酐/(mg/dL)	6.74±5.04	7.12±4.91	-2.007	0.084
尿酸/(μmol/L)	423.12±156.32	416.56±126.77	0.202	0.840
K/(mmol/L)	4.25±0.94	4.34±0.70	-0.453	0.652
Na/(mmol/L)	143.45±3.94	142.11±3.95	1.426	0.158
Cl/(mmol/L)	106.29±6.41	103.52±6.01	1.897	0.061
Ca/(mmol/L)	2.19±0.23	2.11±0.22	1.639	0.105
P/(mmol/L)	1.60±0.42	1.75±0.57	-1.261	0.211
CO <sub>2</sub> CP/(mmol/L)	22.00±3.54	21.64±4.42	0.363	0.718
MAP/mmHg	132.56±16.43	130.43±14.17	0.601	0.549

表3 两组患者治疗第7天血压达标率及随访3个月内心脑血管事件发生率的比较

指标	经验降压组 (n=25)	靶向降压组 (n=60)	χ <sup>2</sup>	P
血压达标	12	51	12.594	<0.001
心脑血管不良事件	8	6	4.712	0.030

药物作用于人体后会产生不同的效应,其差异重要原因在于药物受体和代谢酶的不同。其中细胞色素P450氧化酶(CYP450)参与了绝大多数降压药的代谢,其中CYP3A4、CYP3A5、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19尤为重要,占CYP450整体的95%<sup>[7]</sup>。编码这些关键酶的基因发生突变会导致药物受体的敏感性和代谢酶活性发生改变<sup>[8]</sup>。如CYP2D6\*10、ADRB1(1165G>C)辅助β受体阻滞剂用药指导<sup>[9]</sup>;CYP2C9\*3、AGTR1(1166A>C)检测血管紧张素II受体拮抗剂的效应时,如血管紧张素转换酶的合成主要受控于ACE基因,DD基因型人群的平均血清ACE水平明显高于II和ID基因型,且能干扰RAAS功能<sup>[10-11]</sup>;CYP3A5\*3和NPPA(2238T>C)分别指导钙离子拮抗剂和利尿剂的临床预期效果<sup>[12-13]</sup>。

编码基因一旦发生突变,会导致酶的代谢活性降低,对药物的清除下降,药物浓度升高,降压作用增强。本研究发现:突变频率较高的代谢酶是β受体阻滞剂和CCB类药物位点,分别为76.67%和79.17%,而利尿剂药物的代谢位点突变频率几乎为0。这可能也是慢性肾衰竭人群中使用利尿剂降压效果差的原因之一,而ACEI/ARB类药物虽然具有降低肾小球压力负荷的优点,且位点突变率尚可,但是3期及以上慢性肾脏病为维持肾脏灌注,应慎用ACEI/ARB类药物,以防止高钾血症和肾小球滤过率进一步下降。尚需注意临床上很少单药使用β受体阻滞剂治疗肾性高血压,除非伴有冠心病、快速性心律失常或交感神经活性增高等人<sup>[14]</sup>。可见,慢性肾衰竭患者优选CCB类药物安全有效,这与既往研究相一致<sup>[15]</sup>。有研究在中年高血压人群中发现CYP2C9\*3和AGTR1(1166A>C)的突变概率较低,约为5%,提示该类人群对ARB类药物多为正常代谢,而ADRB1基因突变率为68.75%,提示2/3以上的患者对β受体阻滞剂降压药物敏感,降压效果佳<sup>[16]</sup>。脑出血高血压患者的高血压基因相关研究提示NPPA突变率极低,而ADRB1和CYP3A5\*3突变率在75%以上,提示β受体阻滞剂和CCB类药物效较佳,而利尿剂降压效果有限<sup>[17]</sup>。针对不同人群制定的初始和次要降压药物建议无法为慢性肾衰竭或有明显的耐药基因的高血压患者提供具体的用药指导<sup>[18-19]</sup>。因此当患者掌握了抗高血压药物基因检测信息后,36%的患者调整了抗高血压方案,包括频繁随访、必要时进行动态血压监测、继发性高血压检查和饮食咨询等<sup>[20]</sup>。了解自身的药物基因组学报告将有助于采取更多的行动来控制血压,随着个体化基因检测以及全基因组测序或外显子组测序的普及,针对不同患者采用安全且有效的降压药物将成为未来趋势<sup>[21]</sup>。

在慢性肾衰竭患者中,血压控制在推荐的目标值对预防心血管疾病和防止器官功能障碍很重要,25%~33%的3级以上慢性肾脏病患者尽管接受了3种或3种以上的药物治疗,但血压仍未控制<sup>[22]</sup>。合理降压并维持稳定的血压水平还可以缓解肾脏病进展或减少死亡风险,预防冠状动脉疾病、左室肥厚、心功能衰竭以及脑血管等疾病的发生<sup>[23-24]</sup>。靶向降压组在治疗第7天血压达标率已有明显优势,3个月内靶向降压组心脑血管事件发生率明显降低,提示通过抗高血压药物基因检测合理选择用药对血压控制效果有明显优势且能减少患者远期相关并发症。本研究具有一定的局限性,后期我们的研

究会进一步扩大入组样本以及延长随访时间,并观察患者心脏重构以及远期心脑血管并发症等方面的差异。

综上,基于抗高血压药物基因检测结果的个性化降压治疗方案能有效改善慢性肾衰竭患者的血压控制情况,并能减少患者心脑血管不良事件发生。抗高血压药物基因检测可以为难治性高血压患者选择合理的降压方案提供依据。

## 【参考文献】

- [1] NG JK, LI PK. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it [J]? *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23 (Suppl 4): 116-120.
- [2] ZHANG W, SHI W, LIU Z, *et al.* A nationwide cross-sectional survey on prevalence management and pharmaco-epidemiology patterns on hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 368-387.
- [3] 林静, 丁吉俊, 傅辰生, 等. 慢性肾脏病患者高血压现状的横断面调查 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2009, 11(25): 827-831.
- [4] OSTCHEGA YF, FRYAR CD, NWANKWO T, *et al.* Hypertension prevalence among adults aged 18 and over: United States, 2017-2018 [J]. *NCHS Data Brief*, 2020, (364): 1-8.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [6] 温改艳, 袁洪, 舒婧娴, 等. 抗高血压药物的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(24): 2629-2632.
- [7] ZHAO M, MA J, LI M, *et al.* Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12808.
- [8] CHEN L, XIAO T, CHEN L, *et al.* The association of ADRB1 and CYP2D6 polymorphisms with antihypertensive effects and analysis of their contribution to hypertension risk [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(3): 235-239.
- [9] ALKREATHY HM, ALSAYYID KME, ALAAMA JY, *et al.* Bisoprolol responses (PK/PD) in hypertensive patients: a cytochrome P450 (CYP) 2D6 targeted polymorphism study [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(10): 2727-2732.
- [10] MAK M, LAM C, PINEDA SJ, *et al.* Pharmacogenetics of warfarin in a diverse patient population [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(6): 521-533.
- [11] HADIAN B, ZAFARMOHTASHAMI A, CHAGHERVAND Z, *et al.* Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and hypertension disease [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 13: 1-5.
- [12] GALAVIZ-HERNÁNDEZ C, LAZALDE-RAMOS BP, LARES-ASSEF I, *et al.* Influence of genetic admixture components on CYP3A5 \*3 allele-associated hypertension in amerindian populations from northwest Mexico [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 638.
- [13] LI J, ZHU J, REN L, *et al.* Association between NPPA promoter methylation and hypertension: results from Gusu cohort and replication in an independent sample [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 133.
- [14] WILLIAMS B, MANCIA G, LÜSCHER TF, *et al.* 2018 ESC /ESH Guide lines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104.
- [15] FUJII M, INAGUMA D, KOIDE S, *et al.* Relationship between patterns in antihypertensive drugs medication and mortality in incident dialysis patients: a multicenter prospective cohort study [J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(4): 353-361.
- [16] 李鹏飞, 冷飞, 季忠庶. 抗高血压药物基因检测在中年高血压人群中的应用效果 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(10): 48-52.
- [17] 于涛, 龚海东, 鉴玉波, 等. 抗高血压药物基因检测在脑出血高血压患者中的应用效果 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(23): 5-9.
- [18] ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, *et al.* 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e563-e595.
- [19] JAMES PA, OPARIL S, CARTER BL, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
- [20] EADON MT, MADDATU J, MOE SM, *et al.* Pharmacogenomics of hypertension in CKD: the CKD-PGX Study [J]. *Kidney360*, 2022, 3(2): 307-316.
- [21] CUNNINGHAM PN, CHAPMAN AB. The future of pharmacogenetics in the treatment of hypertension [J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(3): 129-132.
- [22] TANNER RM, CALHOUN DA, BELL EK, *et al.* Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(9): 1583-1590.
- [23] LIU W, YE Y, WANG L, *et al.* Central versus ambulatory blood pressure for predicting mortality and cardiovascular events in hemodialysis patients: a multicenter cohort study [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(1): 180-188.
- [24] CHEN TK, KNICELY DH, GRAMS ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294-1304.

## 风湿性多肌痛与晚发强直性脊柱炎临床特征对比分析

贾兰兰,汪筱莞,冯丹丹,徐亮

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

**【摘要】目的:**探讨风湿性多肌痛(PMR)与晚发强直性脊柱炎(LOAS)患者临床特征的异同,为鉴别诊断提供线索。**方法:**收集弋矶山医院风湿免疫科单中心注册研究中24例PMR患者的临床资料,并选择同期住院的50岁以后起病的LOAS患者32例作为对照组,比较两组患者临床特征和实验室数据。**结果:**①PMR组女性发病率及发病年龄高于LOAS组,PMR组中位病程短于LOAS组( $P<0.05$ );PMR组出现肩、颈、髋部同时受累者高于LOAS组( $P<0.05$ );②PMR组血沉及C反应蛋白高于LOAS组,PMR组单核细胞绝对数低于LOAS组( $P<0.05$ );③PMR组患者贫血发生率(70.83%)高于LOAS组(40.63%)( $P<0.05$ ),且为轻度正细胞正色素性贫血。**结论:**与LOAS相比,PMR患者起病时间短且血沉、C反应蛋白升高更显著,易合并贫血,常出现颈、肩、髋同时累及。

**【关键词】**风湿性多肌痛;晚发强直性脊柱炎;鉴别诊断

**【中图分类号】**R 593.23;R 593.21 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.010

## Comparative analysis of clinical features between polymyalgia rheumatica and late-onset ankylosing spondylitis

JIA Lanlan, WANG Xiaowan, FENG Dandan, XU Liang

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the differences in clinical features between patients with polymyalgia rheumatica (PMR) and those with late-onset ankylosing spondylitis (LOAS) for evidences to make differential diagnosis. **Methods:** The clinical data were collected from 24 PMR patients registered in the single-center trial sponsored in the Rheumatology Department of Yijishan Hospital, Wannan Medical College. Another 32 patients with ankylosing spondylitis onset after the age of 50, who were hospitalized during the same period, were recruited as controls (control group). The two groups were compared regarding the clinical features and laboratory data. **Results:** ①The incidence rate and onset age in females in PMR group were higher than those in LOAS group, and the median course of disease in PMR group was shorter than that in LOAS group ( $P<0.05$ ). Patients in PMR group had higher incidence of concurrent shoulder, neck and hip involvement than those in the LOAS group ( $P<0.05$ ); ②Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in PMR group were higher than those in LOAS group, and the absolute monocyte count was lower in PMR group than in LOAS group ( $P<0.05$ ); ③Patients in PMR group had significantly higher incidence of anemia than those in LOAS group (70.83% vs. 40.63%;  $P<0.05$ ), and the anemia was generally mild normocytic normochromic condition. **Conclusion:** Compared with LOAS patients, PMR patients have a shorter onset time, more significant increase in ESR and CRP, and are prone to anemia, often with concurrent involvement of neck, shoulder and hip.

**【Key words】** polymyalgia rheumatica; late-onset ankylosing spondylitis; differential diagnosis

风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica, PMR)是一种多见于50岁以上中老年人,以颈部、肩胛带和骨盆带肌肉疼痛及晨僵为主要特征,伴有血沉、C反应蛋白等炎性标志物升高的慢性炎症性疾病,女性发病率较高<sup>[1]</sup>。强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以骶髂关节和脊柱慢性炎症为主的全身性疾病<sup>[2]</sup>,与遗传基因HLA-B27相关,主要好发于

20~30岁左右的年轻男性,发病年龄在50岁以后较少见。晚发强直性脊柱炎(late-onset ankylosing spondylitis, LOAS)的定义目前尚未统一,有些研究将45岁以后起病的患者纳入LOAS组<sup>[3]</sup>,而本研究采用50岁以上起病作为LOAS的标准。既往研究表明LOAS患者炎性标志物明显升高,外周关节(主要是肩关节)和颈椎受累更常见,可以模拟PMR样

基金项目:芜湖市科技民生专项(2020ms3-4)

收稿日期:2022-10-09

作者简介:贾兰兰(1989-),女,主治医师,(电子信箱)jialanlan89@163.com;

徐亮,男,主任医师,(电子信箱)xuliang\_57@sohu.com,通信作者。

症状起病<sup>[4-5]</sup>。2018年8月弋矶山医院风湿免疫科启动了单中心、小剂量糖皮质激素治疗PMR的前瞻性、随机对照的注册研究(注册号:ChiCTR1800019715),发现4例最初被诊断为PMR的患者在随访过程中被确诊为成人LOAS(资料另文已发表)<sup>[6]</sup>。为进一步了解两者的临床特征差异,整理注册研究中诊断明确并已完成6个月随访且一直维持PMR诊断的24例患者临床资料,收集同期住院的50岁以后起病的LOAS患者资料,作对比分析,为进一步临床鉴别PMR与LOAS提供线索。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 选取注册研究中诊断符合2012年ACR/EULAR制定的PMR分类标准<sup>[7]</sup>,且经过至少6个月随访,糖皮质激素减量后病情仍稳定的PMR患者24例;选择同期住院的50岁以后起病的,HLA-B27阳性或阴性,骨盆X线片或骶髂关节CT提示单侧或双侧骶髂关节至少Ⅲ级以上改变的32例LOAS患者作为对照组,进行回顾性分析,患者符合1984年修订的AS纽约标准<sup>[8]</sup>,排除合并弥漫性结缔组织病及恶性肿瘤等。

1.2 观察指标 收集两组患者临床及治疗前的实验室资料,包括年龄、病程、受累关节(包括局部关节疼痛、超声或者核磁共振检查提示关节炎性改变)、血沉、C反应蛋白、铁蛋白、血常规等,影像学读片由两名高级职称专职医师盲法读出。

1.3 统计学分析 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量计算频率和百分比;计量资料比较采用 $t$ 检验或秩和检验。分类资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$

表示差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组一般临床资料对比 PMR组女性发病率及发病年龄高于LOAS组,PMR组中位病程小于LOAS组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PMR组所有患者均出现肩颈部受累,肩、颈、髋部同时受累者PMR组高于LOAS组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。PMR组患者未见有腕关节及手足小关节受累,而LOAS组有9例(28%)出现手腕足小关节累及。提示PMR患者常以肩、颈、髋部同时受累为主,不出现小关节受累。

表1 两组患者临床特征比较 $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

项目	PMR组 (n=24)	LOAS组 (n=32)	t/Z/ $\chi^2$	P
发病年龄/岁	65.33±7.89	59.06±8.23	2.872	0.006
女性	22(91.67)	14(43.75)	11.707	0.001
病程/月	3(2,6)	12(3,36)	2.789	0.005
受累部位				
颈部受累	24(100.00)	7(21.88)	33.871	<0.001
肩部受累	24(100.00)	3(9.38)	45.111	<0.001
髋部受累	21(87.50)	9(28.13)	19.438	<0.001
颈+肩+髋部受累	21(87.50)	2(6.25)	37.407	<0.001
膝关节受累	10(41.67)	5(15.63)	4.743	0.029
踝关节受累	2(8.33)	6(18.75)	0.513	0.474

2.2 两组炎症性实验室指标对比 PMR与LOAS均为炎症性疾病,两组患者发病时血沉、C反应蛋白均可升高。PMR组血沉及C反应蛋白高于LOAS组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PMR组单核细胞绝对数低于LOAS组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但均在正常范围,其余炎症性实验室指标差异未见统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者炎症性实验室指标比较 $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

项目	PMR组(n=24)	LOAS组(n=32)	t/Z	P
白细胞/( $\times 10^9/L$ )	7.17±1.76	7.13±1.97	0.074	0.941
血小板/( $\times 10^9/L$ )	265.46±70.06	236.00±78.40	1.455	0.151
单核细胞绝对数/( $\times 10^9/L$ )	0.40(0.20,0.50)	0.50(0.40,0.60)	2.033	0.042
血小板/淋巴细胞比值	183.66±74.42	148.15±64.26	1.912	0.061
单核细胞/淋巴细胞比值	0.22(0.18,0.35)	0.29(0.20,0.40)	1.699	0.089
血沉/(mm/h)	66.38±24.84	36.29±28.72	4.108	0.001
C反应蛋白/(mg/L)	34.36(23.66,55.85)	23.82(6.87,41.11)	2.235	0.025
铁蛋白/(ng/mL)	243.63±118.49	196.09±127.88	1.420	0.161

2.3 两组贫血对比 PMR组血红蛋白浓度 $[(103.08 \pm 12.96) g/L]$ 低于LOAS组 $[(112.81 \pm 15.89) g/L]$ ( $t = 2.448, P = 0.018$ )。PMR组贫血发生率(17/24, 70.83%)高于LOAS组(13/32, 40.63%)( $\chi^2 = 5.032, P = 0.025$ ),且为正细胞正色

素性贫血。

### 3 讨论

PMR是以四肢近端肢带肌群疼痛和晨僵为主的急性或亚急性发作为特征的炎症性疾病,好发于

50 岁以上的中老年女性,随着年龄的增大发病率逐渐上升<sup>[9]</sup>。AS 是一种以中轴和外周关节受累为特征的慢性炎症性疾病,50 岁以后起病较少见<sup>[3]</sup>,被称为 LOAS。Kim 等<sup>[10]</sup>研究发现 LOAS 患者以颈椎及外周关节受累更常见,急性期炎症反应明显,且与 HLA-B27 无明显相关性。LOAS 临床表现与 PMR 非常相似,临床有时很难区分。

本研究发现 PMR 患者以女性常见,病程短,发病年龄较大,常同时累及肩、颈、髋部,几乎不出现小关节受累。两组血沉、C 反应蛋白等炎症指标均升高,但 PMR 组血沉及 C 反应蛋白高于 LOAS 组。Olivieri 等<sup>[11]</sup>分析了 7 例 50 岁以后起病且首发表现为 PMR 样症状的 LOAS 患者,发现以肩周和(或)髋部的疼痛和不适为首表现时容易误诊为 PMR,同时也发现 PMR 患者更易合并贫血,以正细胞正色素性轻度贫血为主。Aydeniz<sup>[12]</sup>描述了 1 例以肩颈部疼痛为主随访了约 10 年的起初被误诊为 PMR 的 LOAS 患者,他指出 LOAS 可模拟多种风湿性疾病,尤其是 PMR。本研究也发现,在 32 例 LOAS 患者中,有 2 例初诊为 PMR,随访后方得以确诊。PMR 贫血可能是炎症细胞因子增多,导致铁调素增多,阻止铁从肠道吸收,诱导作为急性时相反应物的铁蛋白增加,导致贫血。

PMR 与 LOAS 均为炎症性疾病,在炎症反应过程中,单核细胞代偿增生,通过释放促炎因子、趋化因子等参与炎症反应。Van 等<sup>[13]</sup>研究表明,活动期 PMR 及巨细胞动脉炎(giant cell arteritis, GCA)患者单核细胞及中性粒细胞较高,经治疗缓解的 PMR 患者,单核细胞较治疗前下降,但仍高于健康对照组。单核细胞在 AS 局部炎症环境下可向破骨细胞分化,参与骨吸收,介导 AS 骨破坏的发生<sup>[14]</sup>。本研究结果发现 PMR 患者单核细胞绝对数低于 LOAS 组,但组织局部单核细胞是否与外周血单核细胞比例一致以及是否与临床上 PMR 不出现骨破坏相关需进一步研究。

本组 24 例 PMR 患者 HLA-B27 均为阴性,而在 32 例 LOAS 患者中,有 4 例 HLA-B27 阴性,其病程、受累部位、炎症指标及贫血等与 PMR 未见有显著差异。提示 HLA-B27 阴性的 LOAS 与 PMR 更难鉴别,更容易出现误诊,需要密切随访。

综上所述,与 LOAS 相比,PMR 起病时间更短且血沉、C 反应蛋白更高,更易合并贫血,常出现颈、肩、髋部同时累及,几乎不累及手腕足小关节。对于 50 岁以上起病,血沉及 C 反应蛋白等炎症指标升高

不明显,病程时间较长,表现为 PMR 样症状的患者,不论 HLA-B27 阳性与否,应警惕 LOAS 可能,尽早完善髋髌关节影像学检查。

## 【参考文献】

- [1] GONZÁLEZ-GAY MA, MATTESON EL, CASTAÑEDA S. Polymyalgia rheumatica[J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1700-1712.
- [2] GARCIA-MONTOYA L, GUL H, EMERY P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management [J]. *F1000Res*, 2018, 7: 1512-1522.
- [3] KARAARSLAN A, YILMAZ H, AYCAN H, et al. Demographic, clinical, and laboratory features of Turkish patients with late onset ankylosing spondylitis[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2015, 15(3): 64-67.
- [4] TOUSSIROT E, WENDLING D. Late-onset ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies: clinical and radiological characteristics and pharmacological treatment options[J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(6): 451-469.
- [5] OLIVIERI I, PIPITONE N, D'ANGELO S, et al. Late-onset rheumatoid arthritis and late-onset spondyloarthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(4 Suppl 55): S139-S145.
- [6] 贾兰兰, 汪筱蕊, 张芮君, 等. 风湿性多肌痛的临床特点及误诊分析[J]. *皖南医学院学报*, 2021, 40(6): 573-577.
- [7] DASGUPTA B, CIMMINO MA, KREMERS HM, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(4): 484-492.
- [8] 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.
- [9] MATTESON EL, DEJACO C. Polymyalgia Rheumatica [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(9): ITC65-ITC80.
- [10] KIM SH, KIM HR, LEE SH, et al. Effectiveness and drug retention of biologic disease modifying antirheumatic drugs in Korean patients with late onset ankylosing spondylitis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21555.
- [11] OLIVIERI I, GARCIA-PORRUA C, PADULA A, et al. Late onset undifferentiated spondyloarthritis presenting with polymyalgia rheumatica features: description of seven cases [J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27(10): 927-933.
- [12] AYDENIZ A, ALTINDAĞO, OĞÜT E, et al. Late onset spondyloarthropathy mimicking polymyalgia rheumatica [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(5): 1357-1358.
- [13] VAN SLEEN Y, GRAVER JC, ABDULAHAD WH, et al. Leukocyte dynamics reveal a persistent myeloid dominance in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1981.
- [14] YEN ML, HSU PN, LIAO I-IJ, et al. TRAF-6 dependent signaling pathway is essential for INF- $\gamma$ -related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) inducible osteoclast differentiation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38048.

# 基于倾向性评分匹配法探讨糖尿病视网膜病变术后继发出血的因素

杨娜,张月玲,王丽英,温晓英,付燕

(保定市第一中心医院 眼科,河北 保定 071000)

**【摘要】目的:**基于倾向性评分匹配法探讨糖尿病视网膜病变(DR)术后继发出血的因素。**方法:**回顾性分析保定市第一中心医院2019年1月~2022年1月收治的513例DR患者的临床资料,根据是否继发出血将其分为出血组和未出血组。利用倾向性评分匹配法对两组患者进行1:1配对,比较配对前后两组患者的一般资料,采用单因素和多因素Logistic回归分析匹配后DR术后继发出血的危险因素。**结果:**匹配后两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。出血组DR分期Ⅵ期、术前激光治疗次数 $>1$ 次、术中剥除视网膜增殖膜占比及糖尿病病程、术前视网膜灌注压、术中收缩压(SBP)、术前空腹血糖(FBG)、术前糖化血红蛋白(HbA1c)水平均高于未出血组( $P<0.05$ ),出血组硅油玻璃体腔填充物、术前抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗占比低于未出血组( $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析结果显示,匹配后糖尿病病程长以及术前视网膜灌注压、术中SBP、术前FBG、术前HbA1c升高、术中剥除视网膜增殖膜均是影响DR患者术后继发出血的危险因素( $P<0.05$ ),硅油玻璃体填充物、术前抗VEGF治疗是其保护因素( $P<0.05$ )。**结论:**经倾向性评分匹配后发现,糖尿病病程长、术前抗VEGF治疗、硅油玻璃体填充物、术中剥除视网膜增殖膜以及术前视网膜灌注压、术前FBG、术前HbA1c、术中SBP升高均是DR患者术后继发出血的影响因素。

**【关键词】**糖尿病视网膜病变;继发出血;倾向性评分匹配法;影响因素

**【中图分类号】**R 587.1;R 774.1 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.011

## Factors for postoperative hemorrhage in diabetic retinopathy by propensity score-matched analysis

YANG Na, ZHANG Yueling, WANG Liying, WEN Xiaoying, FU Yan

Department of Ophthalmology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the factors of secondary bleeding after diabetic retinopathy (DR) surgery based on propensity score matching. **Methods:** The clinical data were retrospectively analyzed in 513 patients with DR admitted to our hospital between January 2019 and January 2022. The patients were divided into bleeding group and non-bleeding group according to presence of secondary hemorrhage. The propensity score matching method was used to match the two groups of patients by ratio of 1:1. The general data were then compared between the two groups before and after matching. Risk factors associated with secondary hemorrhage after DR surgery were identified by univariate and multivariate logistic regression analysis in the propensity matched cohort. **Results:** There was no significant difference in general data between the two groups after matching ( $P>0.05$ ). The DR stage VI, preoperative laser treatment times ( $>1$ ), proportion of retinal proliferative membrane intraoperative removal, diabetes course, preoperative retinal perfusion pressure, intraoperative systolic blood pressure (SBP), preoperative fasting blood glucose (FBG) and preoperative Hb A1c levels in the bleeding group were higher than those in the non-bleeding group ( $P<0.05$ ). The proportion of silicone oil vitreous cavity filler and preoperative anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment was lower in the bleeding group than in the non-bleeding group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that risk factors for postoperative secondary hemorrhage in DR patients included long course of diabetes, increase of preoperative retinal perfusion pressure, intraoperative SBP, preoperative FBG and preoperative glycosylated hemoglobin (Hb A1c), and removal of retinal proliferative membrane during operation ( $P<0.05$ ). Silicone oil vitreous filler and preoperative anti-VEGF treatment were protective factors ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Propensity score matching results suggest that long course of diabetes, preoperative anti-VEGF treatment, silicone oil vitreous filler, intraoperative removal of retinal proliferative membrane and increase of preoperative retinal perfusion pressure, preoperative FBG, preoperative Hb A1c and intraoperative SBP are factors affecting postoperative secondary hemorrhage in DR patients.

**【Key words】** diabetic retinopathy; secondary bleeding; propensity score matching method; influencing factors

基金项目:河北省医学科学研究课题(20220290)

收稿日期:2022-12-15

作者简介:杨娜(1986-),女,主治医师,(电子信箱)yangna123645@163.com;

张月玲,女,主任医师,(电子信箱)bdjqlz@163.com,通信作者。

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的慢性并发症<sup>[1]</sup>,可引起患者视物模糊,甚至致盲,临床常采用玻璃体切除术治疗,虽可明显改善视力,但部分患者术后存在继发出血现象<sup>[2]</sup>,因此探讨DR术后继发出血的影响因素对改善患者预后具有重要意义。既往已有探讨DR玻璃体切除术后继发出血影响因素的研究报道<sup>[3]</sup>,但由于年龄、合并症等混杂因素影响,存在均衡性不足的问题,导致研究结果易出现偏倚。倾向性评分匹配法可在设计和分析阶段有效平衡非随机对照研究中的混杂偏倚,使研究结果更接近随机对照研究结果,均衡组间差异<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究利用倾向性评分匹配法探讨DR术后继发出血的影响因素,以期为临床防治和治疗继发出血提供参考价值。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析保定市第一中心医院眼科2019年1月~2022年1月收治的513例(519眼)DR患者的临床资料,其中男282例(286眼),女231例(233眼);年龄51~75(65.69±5.37)岁。纳入标准:①符合IV~VI期增殖型DR诊断标准<sup>[6]</sup>;②首次行玻璃体切除术;③随访时间≥6个月;④临床资料完整。排除标准:①合并重大脏器功能障碍、恶性肿瘤、血液系统疾病者;②既往有视网膜疾病史;③有白内障手术等眼部手术史;④硅油填充后未取出者。

1.2 分组方法 术后出血判断标准<sup>[7]</sup>:入组者均顺利行玻璃体切除手术,术后玻璃体腔透明。患者术后第1周以及第1、3、6个月定期来院复诊,行B

型超声、眼底检查时见玻璃体积血,且间接眼底镜下无法辨清视网膜血管。根据患者术后6个月内有无继发出血将其分为出血组(51例,53眼)和未出血组(462例,466眼)。

1.3 资料收集 收集DR患者临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、合并症[高血压、冠心病、脑梗死、视网膜静脉阻塞(RVO)、虹膜新生血管(NVI)]、糖尿病类型、DR分期、糖尿病病程、手术时间、玻璃体腔填充物,术前视网膜灌注压、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、激光治疗次数、抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗,术中收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、人工晶体植入、视网膜光凝、术中剥除视网膜增殖膜等。将以上指标作为自变量,将DR患者术后继发出血作为因变量,采用倾向性评分匹配法比较两组患者的一般资料,分析匹配后患者术后继发出血的影响因素。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0软件行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素Logistic回归分析匹配后DR患者术后继发出血的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者匹配前后一般资料对比 倾向性评分匹配后,共完成47对匹配。匹配前出血组年龄以及高血压、脑梗死、合并RVO、合并NVI占比均高于未出血组( $P < 0.05$ );匹配后两组患者一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者匹配前后一般资料对比

一般资料	匹配前				匹配后				
	出血组( $n=51$ )	未出血组( $n=462$ )	$\chi^2/t$	$P$	出血组( $n=47$ )	未出血组( $n=47$ )	$\chi^2/t$	$P$	
性别	男	32	250	1.383	0.240	29	27	0.177	0.674
	女	19	212			18	20		
年龄/岁	67.13±5.02	65.53±5.48	1.991	0.047	66.34±5.24	65.98±5.37	0.455	0.649	
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.89±2.16	24.31±2.03	1.924	0.055	24.21±2.12	24.22±2.11	0.023	0.982	
高血压	29	194	4.134	0.042	26	22	0.681	0.409	
冠心病	14	77	3.661	0.056	11	13	0.224	0.636	
脑梗死	16	86	4.693	0.030	14	12	0.213	0.645	
糖尿病类型	1型	17	104	2.985	0.084	15	13	0.203	0.652
	2型	34	358			32	34		
合并RVO	5	10	6.944	0.008	3	5	0.137	0.712	
合并NVI	8	18	10.933	0.001	6	8	0.336	0.562	

2.2 匹配后影响DR患者术后继发出血的单因素分析 单因素分析结果显示,出血组DR分期VI期占比及糖尿病病程、术前视网膜灌注压、术中SBP、

术前FBG、术前HbA1c、术前激光治疗次数>1次、术中剥除视网膜增殖膜占比均高于未出血组( $P < 0.05$ ),出血组硅油玻璃体腔填充物、术前抗VEGF

治疗占比均低于未出血组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 匹配后 DR 患者术后继发出血的影响因素分析

影响因素	出血组 (n=47)	未出血组 (n=47)	$\chi^2/t$	P
DR 分期			6.859	0.032
IV 期	8	15		
V 期	23	26		
VI 期	16*	6		
糖尿病病程/年	10.23±2.32	9.12±2.01	2.479	0.015
手术时间/min	101.56±20.35	94.68±18.24	1.726	0.088
玻璃体腔填充物			8.265	0.016
灌注液	29	19		
膨胀气体	12	10		
硅油	6	18		
术前视网膜灌注压/mmHg	41.56±7.23	38.23±6.87	2.289	0.024
术中 SBP/mmHg	146.23±19.23	132.56±16.35	3.713	<0.001
术中 DBP/mmHg	86.98±6.35	84.67±6.23	1.780	0.078
术前 FBG/(mmol/L)	8.56±1.05	7.85±0.73	3.270	0.002
术前 HbA1c/%	9.87±2.14	8.36±1.47	3.987	<0.001
术前 PT/s	10.89±1.02	11.23±1.12	1.539	0.127
术前 APTT/s	29.46±2.35	30.14±2.57	1.339	0.184
人工晶体植入	18	10	3.255	0.071
术中视网膜光凝	35	42	3.519	0.061
术前抗 VEGF 治疗	32	42	6.351	0.012
联合白内障囊外摘除术	24	15	3.550	0.060
术前激光治疗次数			4.398	0.036
≤1	5	13		
>1	42	34		
术中剥除视网膜增殖膜	38	28	5.087	0.024

注: \* 与未出血组比较,  $P < 0.05$ 。

2.3 匹配后影响 DR 患者术后继发出血的多因素分析 将表 2 中  $P < 0.10$  的项目作为自变量, 另将术后是否继发出血作为因变量 (未出血 = 0, 出血 = 1) 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 糖尿病病程长、术前视网膜灌注压、术前 FBG、术前 HbA1c 升高、术中 SBP、术中剥除视网膜增殖膜均是 DR 患者术后继发出血的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 硅油玻璃体腔填充物、术前抗 VEGF 治疗是其保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 3 讨论

DR 是一种慢性进行性疾病, 临床常采用玻璃体切除术治疗, 但其术后易引发继发出血等并发症<sup>[8]</sup>, 因此需寻找 DR 患者术后继发出血的影响因素。既往研究仅采用简单的回顾性分析方式研究其危险因素, 可能存在组间混杂因素不平衡的状况, 影响研究结果。倾向性评分匹配法可将两组样本进行

匹配, 降低混杂效应, 均衡组间差异, 使匹配后选择的样本量更具有可比性<sup>[9]</sup>。本研究共完成 47 对匹配, 匹配后两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 提示倾向性评分匹配法可避免两组患者因临床特征不均造成结果偏倚, 得到可靠的分析结果。

单因素分析结果显示, 匹配后出血组 DR 分期 VI 期、术前激光治疗次数 > 1 次、术中剥除视网膜增殖膜占比及糖尿病病程、视网膜灌注压、SBP、FBG、HbA1c 水平高于未出血组, 硅油玻璃体腔填充物、术前使用抗 VEGF 药物治疗占比低于未出血组, 经多因素回归分析显示, 匹配后糖尿病病程长、术前视网膜灌注压、术中 SBP、术前 FBG、术前 HbA1c 升高、术中剥除视网膜增殖膜、硅油玻璃体填充物、术前抗 VEGF 治疗均是 DR 术后继发出血的影响因素。糖尿病病程已被临床证实为 DR 术后出血的危险因素<sup>[10]</sup>, 病程越长病情越严重, 其他相关危险因素暴露时间就越长, 因此提高术后继发出血发生率。视网膜灌注压升高可导致视网膜毛细血管内皮损伤, 增加毛细血管脆性, 上调破裂出血风险。万晶<sup>[11]</sup>研究发现 PDR 患者术后视网膜灌注压升高将增加 1.190 倍继发出血风险。SBP 升高会造成患者血管内皮损伤, 诱导血小板在受损处聚集, 促进血栓的形成, 造成血管阻塞, 激发机体出现缺氧状态, 从而导致新生血管渗漏、破裂, 进一步促进继发出血。FBG 和 HbA1c 可反映机体血糖水平, 血糖波动可升高糖基化蛋白, 减少细胞释放氧、增厚微血管基膜, 加剧机体缺氧状态, 从而引起红细胞聚集、变形、弹性下降, 导致机体微血管障碍<sup>[12]</sup>, 加速玻璃体出血的发生。由于视网膜和增殖膜紧密粘连, 行玻璃体切割术剥膜时纤维血管膜出血, 严重影响手术视野, 增加手术时间, 是导致术后再出血的主要原因之一。Takayama 等<sup>[13]</sup>发现在玻璃体切除术中采用硅油玻璃体腔填充术后继发出血发生率为 3.1%, 明显低于其他填充物的发生率。分析原因: 硅油填充可把纤维渗出和出血局限于视网膜和硅油之间的间隙中, 从而达到稳定血液作用, 有效阻止再出血的发生。另一方面, 硅油可持久填充玻璃体腔, 避免由于吸收气体导致眼压降低诱发的视网膜血管破裂再出血<sup>[14]</sup>。术前抗 VEGF 治疗可有效作用于 VEGF 多个靶点, 抑制纤维增生的进展和新生血管生成, 进一步减轻炎性渗出<sup>[15]</sup>, 减少玻璃体出血的发生风险。

综上, 经倾向性评分匹配后, 糖尿病病程长、术前抗 VEGF 治疗、硅油玻璃体填充物、术中剥除视网膜增殖膜以及术前视网膜灌注压、术前 FBG、术前 HbA1c、术中 SBP 水平升高均是影响 DR 患者术后

继发出血的影响因素。

表3 匹配后 DR 患者术后继发出血的多因素分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
糖尿病病程	0.798	0.326	5.992	0.014	2.221	1.172 ~ 4.207
硅油玻璃体腔填充物	-0.896	0.358	6.264	0.012	0.408	0.202 ~ 0.823
术前视网膜灌注压	0.356	0.167	4.544	0.033	1.428	1.029 ~ 1.980
术前 FBG	1.175	0.452	6.758	0.009	3.238	1.335 ~ 7.852
术前 HbA1c	1.764	0.551	10.249	0.001	5.835	1.982 ~ 17.179
术前抗 VEGF 治疗	-1.045	0.365	8.197	0.004	0.352	0.172 ~ 0.719
术中 SBP	1.236	0.446	7.680	0.006	3.441	1.436 ~ 8.248
术中剥除视网膜增殖膜	0.683	0.291	5.509	0.019	1.980	1.119 ~ 3.502
Constant	-9.524	2.774	11.788	0.001		

注:DR 分期(IV期=0,V期=1,VI期=2),玻璃体腔填充物(硅油=0,膨胀气体=1,灌注液=2),术前激光治疗次数( $\leq 1=0, > 1=1$ ),人工晶体植入、术中视网膜光凝、术前抗 VEGF 治疗、联合白内障囊外摘除术(是=0,否=1),术中剥除视网膜增殖膜(否=0,是=1),糖尿病病程、手术时间、术前视网膜灌注压、术中 SBP、术中 DBP、术前 FBG、术前 HbA1c(实测值)。

【参考文献】

[1] ADKI KM, KULKARNI YA. Potential biomarkers in diabetic retinopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(9):971-983.

[2] GLASSMAN AR, BEAULIEU WT, MAGUIRE MG, et al. Visual acuity, vitreous hemorrhage, and other ocular outcomes after vitrectomy vs aflibercept for vitreous hemorrhage due to diabetic retinopathy: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(7):725-733.

[3] 蔡璇,毛一鸣,王相宁,等.增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后再出血的治疗和观察[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(8):1507-1510.

[4] WANG H, REN Y, LIU Z, et al. Multiple septae as potential protective factors against spontaneous pyogenic liver abscess rupture: a propensity score matching analysis [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(3):992-997.

[5] YUN J, LEE Y, LEE HJ. A comparison of health-related quality of life and personal, social, and environmental factors of older adults according to a residential area: a propensity score matching analysis [J]. *Qual Life Res*, 2022, 31(9):2631-2643.

[6] HENG LZ, COMYN O, PETO T, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments [J]. *Diabet Med*, 2013, 30(6):640-650.

[7] GOTO A, INATANI M, INOUE T, et al. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Glaucoma*, 2013, 22(7):572-576.

[8] FLAXEL CJ, ADELMAN RA, BAILEY ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1):66-145.

[9] GUY D, KARP I, WILK P, et al. Propensity score matching versus coarsened exact matching in observational comparative effectiveness research[J]. *J Comp Eff Res*, 2021, 10(11):939-951.

[10] 范小娥,柯屹峰,任新军,等.增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后玻璃体再出血危险因素分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(9):803-810.

[11] 万晶.增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术后出血分析[J]. *现代仪器与医疗*, 2016, 22(5):47-49.

[12] 刘伟仙,王玲,黄雄高.血糖控制相关因素与视网膜病变光凝术后眼底出血的临床相关性分析[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(18):1691-1694.

[13] TAKAYAMA K, SOMEYA H, YOKOYAMA H, et al. Prognostic factors of vitrectomy for complications in eyes with proliferative diabetic retinopathy: a retrospective multicentre study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(4):e434-e439.

[14] YAO TT, YANG Y, JIN XL, et al. Intraocular pharmacokinetics of anti-vascular endothelial growth factor agents by intraoperative subretinal versus intravitreal injection in silicone oil-filled eyes of proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled pilot study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(7):e795-e800.

[15] LI B, LI MD, YE JJ, et al. Vascular endothelial growth factor concentration in vitreous humor of patients with severe proliferative diabetic retinopathy after intravitreal injection of conbercept as an adjunctive therapy for vitrectomy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(6):664-669.

# 不同无创呼吸机支持模式治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果

刘晓玲<sup>1</sup>,朱芳良<sup>1</sup>,阮仁伟<sup>1</sup>,裴婷<sup>1</sup>,何亚芳<sup>2</sup>

(1.安徽医科大学附属安庆第一人民医院 儿科,安徽 安庆 246000;2.上海交通大学医学院附属新华医院 儿童呼吸科,上海 200433)

**【摘要】目的:**探究无创间歇正压通气(NIPPV)和经鼻持续气道正压通气(NCPAP)两种无创呼吸机支持模式治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的临床疗效及并发症发生情况。**方法:**回顾性分析2020年6月~2022年2月安徽医科大学附属安庆第一人民医院收治的60例NRDS患儿作为研究对象。根据接受的无创呼吸机支持模式的不同,分为对照组(NCPAP模式)和研究组(NIPPV模式),每组30例。分析两组患儿治疗前、后动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、pH变化。比较两组新生儿的给氧时间、机械通气时间、住院时间。对两组新生儿支气管肺发育不良(BPD)、气胸、胃肠功能障碍、坏死性小肠结肠炎(NEC)、肺部感染、视网膜病变等并发症的发生情况进行比较,评估两种不同无创呼吸机支持模式的临床疗效。**结果:**与治疗前相比,两组新生儿治疗后 $\text{PaO}_2$ 、pH均升高( $P<0.05$ ), $\text{PaCO}_2$ 降低( $P<0.05$ );研究组治疗期间 $\text{PaO}_2$ 、pH上升和 $\text{PaCO}_2$ 值下降幅度均优于对照组( $P<0.05$ )。研究组给氧时间、机械通气时间、住院时间均短于对照组( $P<0.05$ )。两组新生儿BPD、气胸、肺部感染、胃肠功能紊乱发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),且两组均无NEC、视网膜病变发生。**结论:**NIPPV模式治疗NRDS,疗效明显优于NCPAP模式,NIPPV模式可有效改善NRDS患儿肺功能与血氧状态,缩短无创呼吸机支持时间及住院时间,值得临床推广应用。

**【关键词】**新生儿呼吸窘迫综合征;无创间歇正压通气;经鼻持续呼吸道正压通气模式

**【中图分类号】**R 737.33;R 365 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.012

## Clinical outcomes of neonatal respiratory distress syndrome treated by different noninvasive ventilatory support mode

LIU Xiaoling, ZHU Fanggang, RUAN Renwei, PEI Ting, HE Yafang

Department of Pediatrics, Anqing First People's Hospital of Anhui Medical University, Anqing 246000, China

**【Abstract】Objective:** To observe the clinical efficacy and complications of non-invasive positive intermittent respiratory pressure (NIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP), in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods:** Retrospective study was conducted in 60 children of NRDS treated in Anqing First People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University between June 2020 and February 2022. The cases were divided into control group (NCPAP group,  $n=30$ ) and study group (NIPPV group,  $n=30$ ) as the non-invasive ventilatory support mode the children underwent. The changes of arterial partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ) and pH value were analyzed in the two groups before and after treatment, and then the two groups were compared regarding the time of oxygen administration and mechanical ventilation, length of hospital stay as well as incidences of complications, including bronchopulmonary dysplasia (BPD), pneumothorax, gastrointestinal dysfunction, necrotizing enterocolitis (NEC), lung infection and retinopathy to evaluate the clinical efficacy of the two different non-invasive ventilatory support modes. **Results:**  $\text{PaO}_2$  and pH values were significantly increased in both groups compared to pre-treatment ( $P<0.05$ ), and the improvement of the two indicators aforementioned was better in the study group than in the control group ( $P<0.05$ ). The time of oxygen administration and mechanical ventilation, and length of hospital stay were significantly shorter in children in study group than those in the control group (all  $P<0.05$ ). There were no significant differences in the incidences of BPD, pneumothorax, lung infection and gastrointestinal dysfunction in both groups ( $P>0.05$ ), and no NEC or retinopathy occurred in the two groups. **Conclusion:** NIPPV mode seems superior to NCPAP mode in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome, and can effectively improve the lung function and blood oxygen status of children, shorten the ventilatory support time and hospital stay, which suggests that NIPPV mode is worthy of clinical recommendation.

**【Key words】** neonatal respiratory distress syndrome; non-invasive intermittent positive pressure ventilation; nasal continuous positive respiratory pressure mode

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81900019)

**收稿日期:**2023-05-13

**作者简介:**刘晓玲(1980-),女,副主任医师,(电子信箱)liuxiaolin55612777@163.com;

朱芳良,男,主治医师,(电子信箱)zfy535@sohu.com,通信作者。

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS), 也称之为肺透明膜病, 多由于新生儿肺部发育不完全, 引起肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的缺乏, 导致患者肺泡塌陷, 临床上多表现为进行性的呼吸困难、三凹征以及呼吸衰竭, 早产儿是该疾病的主要发病人群, 病情进展迅速, 有着较高的病死率, 是新生儿主要致死原因之一, 严重威胁新生儿的生命<sup>[1-2]</sup>。目前临床上针对NRDS的治疗有肺表面活性物质的替代法、呼吸支持、体外膜肺氧合、液体管理和营养对症支持以及相应的综合性治疗等, 而在临床中, 机械通气在NRDS治疗中应用较广泛, 但其具有一定的创伤性, 会对肺部带来损伤<sup>[3]</sup>, 同时支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等相关并发症的发生率也随之增加, 而无创呼吸机在NRDS治疗上的应用得到一定的认可<sup>[4]</sup>。经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive respiratory pressure mode, NCPAP)和无创间歇正压通气(non-invasive intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)是常见的无创通气模式, NIPPV是NCPAP基础上具有一定频率间歇正压通气技术, 可以间歇升高咽部压力, 上调呼吸道压力, 继发喉部间歇膨胀状态, 通过刺激呼吸运动, 增加分钟通气量及潮气量, 提升下呼吸道气体交换能力, 使得肺泡充盈, 改善肺功能状态<sup>[5]</sup>。

本研究通过观察比较NIPPV和NCPAP两种无创呼吸机支持模式治疗NRDS的临床疗效及其相关并发症的发生情况, 为NRDS的临床治疗提供更多合理及有效的参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年6月~2022年2月安徽医科大学附属安庆第一人民医院收治的60例NRDS患儿作为研究对象。根据接受的无创呼吸机支持模式的不同, 分为对照组(NCPAP模式)和研究组(NIPPV模式), 每组30例。

纳入的标准: ①符合NRDS诊断标准, 出生后不久出现进行性气促、呻吟和呼吸窘迫等临床表现, 胸部X线片结果提示典型NRDS II~IV级病理性改变<sup>[5]</sup>; ②患儿的临床资料完整; ③家属知情并签署

知情同意书。

排除标准: ①严重的心、肝及肾功能不全; ②先天畸形, 如先天性膈疝、肺发育异常以及先天性心脏病患儿等; ③肺炎性呼吸窘迫; ④药物过敏; ⑤患者家属拒绝等。本研究获得安徽医科大学附属安庆市第一人民医院伦理委员会审批(审批编号: LLSC20201211), 所有患儿监护人均对本研究知情同意, 签署相关知情同意书。

1.2 治疗方法 新生儿均给予保温、心电血氧监测、气管内注入200 mg/kg PS(固尔苏)、防治感染、静脉补液以及营养支持、诱导肺部的发育等常规方式治疗。研究组患儿在常规治疗基础上给予NIIP-PV呼吸模式支持, 应用双鼻塞密闭环路方式, 仪器参数的设置, 呼气末压5~10 cm H<sub>2</sub>O, 呼气峰压15~25 cm H<sub>2</sub>O, 经皮血氧饱和度维持在90%~94%, 吸入氧浓度0.21~0.60, 吸气时间0.30~0.45 s, 呼吸频率20~60次/分钟。当呼吸机参数PIP≤14 cm H<sub>2</sub>O, PEEP<4 cm H<sub>2</sub>O, RR≤20次/分钟, FiO<sub>2</sub>≤30%, 动脉血气结果正常时提前撤机。对照组患儿在常规治疗基础上, 采用同样的方式, 呼吸机为NCPAP模式, 呼气末压5~10 cm H<sub>2</sub>O, 当参数下降至平均气道压≤4 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub>为25%时可撤机。

1.3 分析指标 观察两组患儿给氧时间、机械通气时间、住院时间; 两组治疗前及治疗24 h后检测患儿血气指标: 动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、pH; 两组BPD、气胸、胃肠功能障碍、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、肺部感染、视网膜病变等并发症的发生率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 $t$ 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患儿一般临床资料情况 两组患儿性别、胎龄、出生时体质量、治疗前NRDS分度、FiO<sub>2</sub>及PEEP水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般临床资料比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

组别	男/女	胎龄/周	出生时体质量/kg	RDS 3级/4级	治疗前 FiO <sub>2</sub> /%	PEEP/cm H <sub>2</sub> O
对照组	17/13	33.27±2.49	1.89±0.53	17/13	29.60±4.58	4.73±0.78
研究组	14/16	32.92±2.22	1.93±0.60	14/16	27.27±4.63	4.70±0.65
$\chi^2/t$	0.601	0.575	0.274	0.601	1.960	0.162
$P$	0.438	0.568	0.785	0.438	0.055	0.872

2.2 两组患儿临床给氧时间、机械通气时间及住院时间等相关指标情况 结果显示,研究组给氧时间、机械通气时间、住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见表2。

2.3 两组患儿治疗前后 PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>以及 pH 比较 与治疗前相比,两组患儿 PaO<sub>2</sub>、pH 均升高( $P<0.05$ ),PaCO<sub>2</sub>降低( $P<0.05$ )。与对照组相比,研究组患儿治疗期间 PaO<sub>2</sub>、pH 上升、PaCO<sub>2</sub>值下降幅度均优于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 两组患儿并发症发生率比较 两组患儿 BPD、

气胸、肺部感染、胃肠功能障碍发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),且两组均无 NEC 和视网膜病变发生,见表4。

表2 两组患儿给氧时间、机械通气时间及住院时间比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

组别	给氧时间/d	机械通气时间/d	住院时间/d
对照组	5.03±1.72	6.46±1.71	15.20±3.52
研究组	3.63±1.10	4.14±1.97	11.96±2.77
<i>t</i>	3.756	4.871	3.962
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组患儿动脉 PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、pH 比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	<i>t</i> <sub>配对</sub>	<i>P</i> <sub>配对</sub>
PaO <sub>2</sub> /mmHg	对照组	45.80±9.19	85.47±5.59	39.67±8.45	25.726	<0.001
	研究组	44.36±3.68	94.00±2.86	49.64±5.47	49.720	<0.001
	<i>t</i>	0.795		5.427		
	<i>P</i>	0.430		<0.001		
PaCO <sub>2</sub> /mmHg	对照组	49.53±6.12	37.31±6.65	12.23±5.64	11.878	<0.001
	研究组	51.81±4.39	30.65±3.29	21.16±4.71	24.622	<0.001
	<i>t</i>	1.638		6.658		
	<i>P</i>	0.246		<0.001		
pH	对照组	7.30±0.07	7.37±0.67	0.08±0.04	11.187	<0.001
	研究组	7.27±0.06	7.42±0.36	0.15±0.08	10.490	<0.001
	<i>t</i>	1.782		4.725		
	<i>P</i>	0.080		<0.001		

表4 两组患儿并发症发生率比较[ $n=30, n(\%)$ ]

组别	BPD	气胸	肺部感染	胃肠功能障碍
研究组	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)
对照组	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)	1(3.33)
$\chi^2$	0.517	0.000	0.268	
<i>P</i>	0.472	1.000	0.605	1.000*

注: \* Fisher 确切概率法。

### 3 讨论

NRDS 是因 PS 的缺乏或者失活所引起的一种病理生理改变,早产儿较多见, NRDS 在胎龄 28 周早产儿中的发生率为 80%,而在 24 周胎龄早产儿中,其发生率则更高<sup>[6]</sup>。NRDS 的发病机制是一种全身性炎症反应,各种促炎因子与炎性细胞诱导机体产生瀑布级联性炎症反应,引起血管内皮细胞和肺泡的上皮细胞受损,导致毛细血管的通透性增加,降低了肺表面活性物质,炎症产物破坏机体多个靶器官,比如肺水肿等<sup>[7]</sup>。NRDS 临床多表现为新生儿在出生的 6 h 内,出现以吸气性三凹征、呼气性呻吟及呼吸窘迫为主的进行性加重症状,继而引起患儿青紫、呼吸暂停及呼吸衰竭等不良后果<sup>[6]</sup>。

NRDS 的治疗原则是尽早地进行干预,提高新生儿的存活率,尽可能地降低潜在的不良事件。传统 NRDS 治疗主要以机械通气进行治疗,机械通气作用效果是维持充足的氧合以及通气,同时减少相应的损伤性的应激与紧张,提供患者较高的吸入性氧气的浓度,能够有效增加动脉血中的氧饱和度,从而改善肺部的通气与灌注,且补充了肺部塌陷的肺泡,最终有效缓解和治疗 NRDS<sup>[8]</sup>。

但常规机械通气在治疗后易发生 BPD、气胸及肺部感染等相关并发症。在临床上,早期采用无创通气进行 NRDS 治疗时,可以在一定程度上避免机械通气的气管插管所引发的不良临床后果,能够有效降低气管插管率、病死率,并明显降低 BPD 及气胸等相关并发症的发生率<sup>[9]</sup>。因此对于 NRDS 的治疗,应尽量采用无创呼吸支持,其中 NCPAP 是临床最常应用的方法,NCPAP 是通过鼻腔提供氧气予新生儿,在治疗时,调节氧气压力应高于大气压力,在肺部进行呼吸时,提高气体的留存能力,从而避免肺泡的萎陷,加强肺部正常的功能<sup>[10]</sup>。然而 NCPAP 造成的腹胀、二氧化碳潴留、开奶延迟以及重新插管率高严重困扰临床,且患儿出现频繁呼吸暂停、中枢

性呼吸衰竭、呼吸动作微弱等通气不足的情况下,NCPAP 无法提供有效的呼吸支持<sup>[11]</sup>。NIPPV 是在 NCPAP 的基础上给予间歇正压的一种呼吸支持模式,可增加 NRDS 患儿潮气量和平均气道压、气体交换和肺容量,具有更强的呼吸支持作用。

本研究通过比较 NIPPV 和 NCPAP 两种无创呼吸机支持模式下动脉血气指标的差异发现,与治疗前相比,两组患儿在治疗 24 h 后,PaO<sub>2</sub>、pH 均明显增加,而 PaCO<sub>2</sub> 明显降低;相比于 NCPAP 模式支持的对照组,NIPPV 模式支持的研究组在治疗 24 h 后 PaO<sub>2</sub>、pH 均明显增高,且 PaCO<sub>2</sub> 水平明显降低,说明 NIPPV 无创呼吸支持模式治疗能够较为明显地改善 NRDS 新生患儿肺部的通气功能,说明 NIPPV 模式有助于改善患儿肺通气,改善患儿肺功能和血氧状态,缓解患儿的病情,直观地反映出该临床治疗方式的可靠性。有研究者<sup>[11-12]</sup>也发现类似研究结果,其研究发现 NIPPV 在治疗 NRDS 上较 NCPAP 更具优势,能在短时间内明显改善肺部氧合功能,提高氧饱和度,降低吸氧浓度,避免 CO<sub>2</sub> 潴留,使患儿临床症状得以缓解。

本研究还发现,相对于采用 NCPAP 模式支持的对照组,采用 NIPPV 无创呼吸机模式支持的研究组患儿,所需平均给氧时间、机械通气时间以及住院时间均明显更短( $P < 0.05$ ),这说明 NIPPV 模式治疗 NRDS 有利于缩短撤机时间、患儿住院时间以及吸氧时间,进而有助于减少视网膜病变发生等并发症的发生,改善患儿病情的同时,减少医疗资源的投入。这与张兴宇<sup>[13]</sup>的研究较为一致,其发现 NIPPV 模式治疗 NRDS,缩减撤机时间及总吸氧时间明显优于 NCPAP 模式。本研究发现,相对于对照组患儿接受 NCPAP 呼吸模式支持,接受 NIPPV 无创呼吸模式支持的患儿 BPD、气胸以及肺部感染、胃肠功能紊乱发生率更低,由于样本量有限,两组差异无统计学意义,未来需要开展大样本量的随机对照研究进一步验证。

综上所述,相对于 NCPAP 模式,NIPPV 无创呼吸机模式在临床上治疗 NRDS,能够更加有效地增加 NRDS 患儿动脉血中 PaO<sub>2</sub> 以及降低 PaCO<sub>2</sub>,优化

肺部功能,改善患儿呼吸衰竭,降低相关并发症的发生,有效缩短了患儿恢复时间及住院时间,临床治疗安全有效。

## 【参考文献】

- [1] 李春玉,聂磊,刘洁薇,等. 肺泡表面活性物质联合双水平气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及对其血清 TGF- $\beta$ 1 和 BMP-7 表达水平的影响[J]. 中国妇幼保健,2018,33(23):5608-5611.
- [2] 古裕鸟,霍开明,庄秀娟,等. 血清 miR-200c-3p 表达水平对判断新生儿呼吸窘迫综合征严重程度和预后的价值[J]. 临床儿科杂志,2020,38(4):250-254.
- [3] 周丽影. 无创呼吸机辅助通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果及并发症发生率影响观察[J]. 中外女性健康研究,2020(6):106,134.
- [4] 朱柳杰,任广立,谢聪,等. 两种不同无创通气策略治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效分析[J]. 天津医药,2019,47(10):1067-1072.
- [5] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(19):1456-1458.
- [6] 王亚云,薛江,朱晓波,等. 高频振荡叠加常频通气治疗重度新生儿呼吸窘迫综合征疗效及并发症观察[J]. 山东医药,2020,60(9):73-75.
- [7] WOHLRAB P, KRAFT F, TRETTER V, *et al.* Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome[J]. F1000Res, 2018,7:263.
- [8] MCKOWN AC, WARE LB. Pediatric acute respiratory distress syndrome; increase the positive end-expiratory pressure[J]? Am J Respir Crit Care Med, 2018,198(1):7-9.
- [9] 杨松媚,易金远,冯燕妮,等. CPAP 联合肺表面活性物治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及对患者血气指标的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(9):1761-1764,1800.
- [10] 王柱,高薇薇,陈佳,等. 两种无创呼吸支持法治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效分析[J]. 中华新生儿科杂志,2017,32(4):269-273.
- [11] 孟灵芝,刘翠. 经鼻间歇正压通气与经鼻持续正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效比较[J]. 中国实用儿科杂志,2012,27(9):697-699.
- [12] 乐燕,郭媛媛,余静. 经鼻间歇正压通气与经鼻持续气道正压通气分别联合猪肺磷脂注射液治疗早产儿呼吸窘迫综合征的效果比较[J]. 中国实用医刊,2022,49(22):55-59.
- [13] 张兴宇. NIPPV 模式和 NCPAP 模式对新生儿呼吸窘迫综合征的治疗对比分析[J]. 中外医疗,2020,39(25):10-12.

## 循肝静脉入路的腹腔镜肝中叶上区肿瘤切除

蒋彬,沈正超,方小三,储鸿鹏,奚士航,潘璇,王冠男,蒋亚琦,王小明

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肝胆外科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨腹腔镜循肝静脉入路在肝中叶上区(2区)肿瘤治疗中的疗效及安全性。**方法:**回顾2018~2021年行肝中叶切除的肝肿瘤患者临床资料,根据分型选取中2型共27例,对其手术的安全性及有效性进行评估。**结果:**所有患者均顺利完成手术,术中出血量(303.70±210.35)mL,手术时长(263±90.25)min,术后住院时间(8.00±3.65)d,术后通气时间(3.52±1.73)d,无围手术期死亡。术后出现并发症5例,其中胸腔积液3例,肺不张1例,腹腔积液1例。**结论:**通过对肝中叶肿瘤的分型后,肝中叶上区的肿瘤选择循肝静脉入路的手术方式,有助于术者控制术中出血,提高手术安全性。

**【关键词】**肝中叶;肝肿瘤;肝切除;安全性;分型

**【中图分类号】**R 735.7;R 657.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.013

## Laparoscopic resection of tumor located in superior region of middle liver lobe using a hepatic vein approach

JIANG Bin, SHEN Zhengchao, FANG Xiaosan, CHU Hongpeng, XI Shihang, PAN Xuan, WANG Guannan, JIANG Yaqi, WANG Xiaoming  
Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy and safety of laparoscopic resection of tumor located in superior region (segment 2) of middle liver lobe using a hepatic vein approach. **Methods:** The clinical data were retrospectively analyzed in patients with liver tumors undergoing middle liver lobe resection between 2018 and 2021. Twenty-seven cases of type 2 were included according to tumor classification. The efficacy and safety of tumor resection was evaluated. **Results:** The surgery was successfully completed in all patients. The average intraoperative blood loss, operative time, days of postoperative hospital stay and exhaust time were (303.70±210.35) mL, (263±90.25) minutes, (8.00±3.65) days and (3.52±1.73) days, respectively. No perioperative death occurred. Postoperative complications, pleural effusion, pulmonary atelectasis and peritoneal effusion were observed in 5, 3, 1 and 1 case (s), respectively. **Conclusion:** Based on anatomic classification of centrally located liver neoplasm, we resected the tumor at superior region of middle liver lobe by hepatic vein-guided approach under laparoscope. This technique can help control intraoperative blood loss and improve surgical safety.

**【Key words】** middle liver lobe; liver tumor; liver resection; safety; classification

中肝区肿瘤常累及肝中叶(IV、V、Ⅷ),其特点是毗邻下腔静脉、肝静脉、门静脉和肝动脉,是手术治疗中的一个挑战<sup>[1]</sup>。扩大半肝切除被认为是实现治愈性切除肝中叶肿瘤的传统方法。然而,该手术需切除近60%~85%的肝实质<sup>[2]</sup>,使得术后肝功能衰竭风险增加,其常伴随较高的病死率和并发症发生率<sup>[3]</sup>。随着肝切除技术经验的累积和手术技艺的改进,肝中叶切除术已经成为治疗中肝区肝肿瘤的重要选择,同时尽可能地保存残余肝功能,特别对肝硬化患者<sup>[1-2]</sup>,肝中叶切除术可以多保留20%~25%的肝脏<sup>[4]</sup>。

近年来,随着腹腔镜肝切除技术的发展,其在肝脏手术领域已无禁忌<sup>[5]</sup>。但肝中叶的肿瘤由于其位置的特殊,腹腔镜肝中叶肿瘤的切除,手术难度仍具有挑战性。国内外腹腔镜中肝区肿瘤切除的研究报道仍较少,而国内大多集中在较大的肝脏中心,且研究报道未对中肝区肿瘤进行更细致的分型,并对不同分型的手术路径及要点进行深入探讨。

本研究结合既往文献和我中心经验,对肝中叶(IV、V、Ⅷ)肿瘤进行分型,并对分型后不同区的肿瘤手术路径及要点进行探讨(肝中叶2区为主),为更多中心开展腹腔镜肝中叶肿瘤治疗提供参考。

基金项目:皖南医学院重点项目科研基金(WK2022ZF11)

收稿日期:2022-11-05

作者简介:蒋彬(1992-),男,住院医师,(电子信箱)njmubinjiang@163.com;

王小明,男,主任医师,教授,(电子信箱)wnmxcxiaomingwang@163.com,通信作者。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018~2021年弋矶山医院收治的行手术治疗的中央型肝肿瘤患者临床资料进行回顾性分析。纳入标准:所有术后经病理确诊为恶性肿瘤,行腹腔镜肝中叶(2区)肝切除术。排除标准:术前行TACE、靶向、放化疗等治疗;合并其他肿瘤。纳入研究的患者均签署知情同意书。

1.2 术前评估 患者入院时完成手术前常规检查(血常规、生化、肿瘤标志物等)。肝功能评估:所有患者常规行肝脏储备功能检查(ICG清除实验)。影像学评估:常规行全腹部增强CT或增强MRI+MRCP检查,明确肿瘤位置、大小、与周围血管及胆管关系。同时行三维可视化重建,显示肿瘤与周围结构关系,测算残余肝体积及规划手术路线。

### 1.3 手术方法

1.3.1 肝中叶肿瘤的分型 我中心在既往学者分型基础上结合手术技术要点将其分为3个亚型,命名为肝中叶下区(1区)、肝中叶上区(2区)、肝中叶混合区(3区)。肝中叶下区肿瘤起源于肝脏的IVb和(或)V段,接近或侵犯第一肝门;肝中叶上区肿瘤位于肝脏的IVa和(或)VIII段,接近或累及第二肝门;肝中叶混合区肿瘤同时涉及上区和下区(图1)。

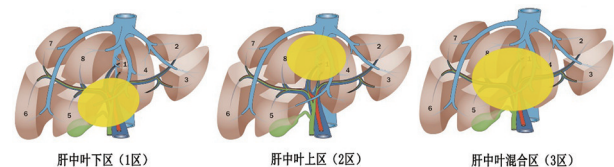
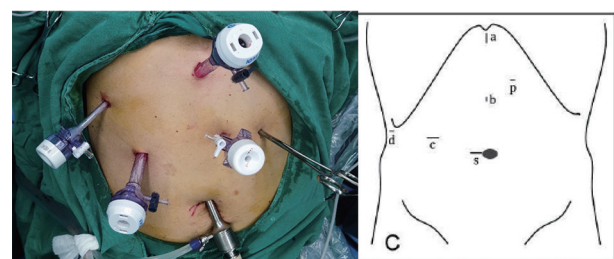


图1 肝中叶肿瘤分区示意图

1.3.2 手术体位及鞘卡的布局 患者取平卧分腿位,术者于患者左侧,采用6个鞘卡孔布局,其中1个为肝门阻断钳孔,所有鞘卡孔的布局如图2所示。

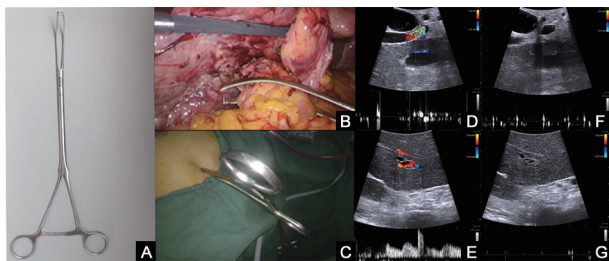


a、b. 主操作孔;c、d. 辅助操作孔;s. 观察孔;p. 肝门阻断钳置入孔。

图2 手术操作卡布局

1.3.3 肝血流的阻断 所有患者在实施离断肝脏组织前都预置肝门阻断钳,如发生出血开始肝门阻断。我们采用的肝血流阻断方法为Pringle法,并使用我中心自创的肝血流阻断钳(实用新型专利号:CN202121620736.0)<sup>[6]</sup>,此阻断方法将松解和使用阻断的控制位点置于腹腔外,可方便术者随时开

放和关闭阻断,与既往的阻断带(导尿管等方法)方法相比,避免了频繁的腹腔内操作(图3)。

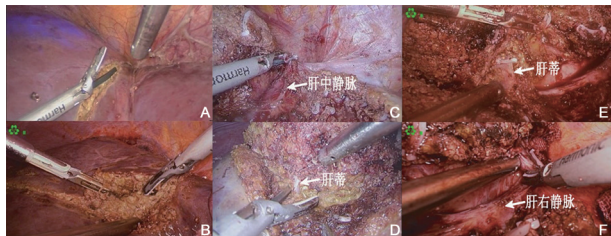


A. 阻断钳;B、C. 阻断钳在腹腔内使用;D、E. 阻断前超声下肝血管血流;F、G. 阻断后超声下肝血管血流。

图3 肝门阻断钳的使用

1.3.4 肝中叶2区肿瘤肝切除的技术要点 ①肝切除术中出血的控制。所有患者在进行肝实质离断前,都预置肝门阻断,阻断方法为Pringle法(特制的阻断钳)。如有术中出血则行肝门阻断,采用15-5法,即每次阻断不超过15min,两次阻断之间至少有5min间隔。②肝切除入肝路径的选择及肝实质离断和主要肝静脉的处理。a. IVa+VIII段肿瘤局部切除:以肝IVa-II段的分界线与肝VIII-V段的分界线组成的反“L”线的顶点为切肝路径的起始点,使用Harmonic进行由浅入深,由顶点向两端延伸的路径逐步离断肝脏组织,当显露出肝中静脉主干或其属支后,此时可由属支循及主干,沿肝中静脉的主干由反“L”顶点向第二肝门处肝中静脉的根部全程显露肝中静脉主干。当肝中静脉主干显露后,循肝中静脉走行,将其至IVa及VIII段的属支以及IVa、VIII的肝蒂离断,此时将肝脏由左向右翻书样逐渐向右直至显露肝右静脉,然后循肝右静脉走行离断VII-VIII段分界,至标本完整切除。b. VIII段切除:行右肝Glisson鞘外临时阻断,沿缺血线电凝或超声刀标记左右半肝分界线。若缺血线不明显,可沿肝中静脉入腔静脉处的前壁中点与胆囊切迹中点连线电凝标记,作为IV-VIII段分界(图4A)。沿标记线中上1/3处向右标记V-VIII段分界线,以此组成反“L”线的顶点为切肝路径的起始点(图4B)。使用Harmonic“小步慢走”离断肝实质。显露肝中静脉属支(或主干)并寻其主干(图4C),追踪并全程显露肝中静脉,找到右前肝蒂末端,显露并离断VIII段肝蒂(图4D、E)。至此,肝膈面肝实质离断由浅入深转向右侧推进,离断汇入肝中静脉的VIII段的回流静脉和前裂静脉后,充分显露第二肝门,沿肝右静脉自头侧向足侧离断肝实质VII-VIII分界(图4F),完整移除标本。c. IVa段切除术:以上述方法标记IVa-VIII段分界,沿标记线中上1/3处向左标记Va/b段分界,以此组成的“L”线的顶点为切肝路径的起始点。使用Harmonic“小步慢

走”离断肝实质。显露肝中静脉属支(或主干)并寻其主干,追踪并全程显露肝中静脉。沿肝中静脉走行向第二肝门处逐渐离断IVa-VIII段分界,然后由浅入深转向左侧推进,循及IVa段肝蒂予以离断。然后沿肝圆韧带右侧用超声刀由浅至深、由下往上离断肝实质,直至第二肝门处,至此标本完全移除。③手术创面的处理。离断过程中及离断后肝段面的渗血可予以双极电凝止血后止血纱覆盖。肝静脉裸化过程中筛孔样出血时,可使用纱布或止血纱压迫止血,对于出血无法自行停止的可予以 Prolene 线缝合止血,缝合过程中注意避免过度牵拉导致的静脉撕裂大出血。创面胆漏明显处需予以缝扎。



A、B. 反“L”型手术入路;C. 肝中静脉的显露;D、E. 目标肝蒂的显露及离断;F. 肝右静脉的显露。

图4 肝中叶上区切除技术要点

## 2 结果

2.1 患者基本资料 本研究共纳入患者 27 名,男 24 例,女 3 例,年龄(60.04±10.37)岁。肝癌 18 例,胆管细胞癌 7 例,混合性肿瘤 2 例;多发瘤体 6 例,单发瘤体 21 例,瘤体直径(4.27±2.70)cm。其中合并乙肝 18 例,术前 AFP 升高 18 例,CEA 升高 18 例,CA-199 升高 6 例,术前转氨酶升高 6 例。

2.2 围手术期情况 所有患者均顺利手术,无围手术期死亡病例。手术时长(263±90.25)min,术中出血量(303.70±210.35)mL,9 例患者术中输血。20 例患者行肝门阻断,平均累计阻断时间为(30.3±17.5)min。无术中严重并发症。

2.3 术后情况 所有患者均顺利完成手术,术后住院时间(8.00±3.65)d,术后通气时间(3.52±1.73)d,无围手术期死亡。术后出现并发症 5 例,其中胸腔积液 3 例,肺不张 1 例,腹腔积液 1 例。无术后出血及再次手术,术后病理均证实为 R<sub>0</sub> 切除。

## 3 讨论

尽管腹腔镜肝切除在肝脏外科领域已不受限制。但腹腔镜下肝中叶切除术仍然存在许多技术上的难点,例如对于第一、第二肝门血管的处理,术中出血的控制,如何选择适当的手术入路,术中手术视

野的暴露,肝脏离断平面的确定等。既往国内外部分学者,对肝中叶肿瘤的分型及手术路径的探究已有报道,如 Qiu 等<sup>[2]</sup>根据瘤体与第一第二肝门、下腔静脉的关系将肝中叶肿瘤分为 4 种亚型。Fang 等<sup>[7]</sup>基于三维重建将肝中叶肿瘤分为 5 种亚型。虽然这些分型较为详细且基于分型采用不同的手术入路,但是过于细化而复杂的分型使得临床医师在决策时更加困难。本中心基于既往学者的分型,结合腹腔镜肝切除手术的技术特点,将分型简单化、实用化;并在此分型基础上,总结相应手术方法及技术要点,使其更有利于腹腔镜手术中的出血控制,第一、第二肝门血管的处理,视野暴露及断肝平面的确定。

对于肝中叶肿瘤的切除,断肝平面的精准确定是保证有效切缘及患者安全的前提,在肝脏实质离断过程中,由于肝内缺血线改变的不明显,术者往往会出现断肝平面的偏差<sup>[8]</sup>。慕内雅敏教授曾提出,肝静脉是肝段之间的天然分界线,通过阻断目标肝段入肝血流后,可在缺血的肝表面形成缺血线,此时显露与其相应的肝静脉,两者之间的平面即为术中所需的断肝平面,故在行解剖性肝切除时必须显露肝段之间的标志性肝静脉<sup>[8]</sup>。目前主流的手术入路按照解剖管道的优先顺序可分为循肝静脉入路和循 Glisson 鞘入路。1985 年 Couinaud<sup>[9]</sup>提出了 Glisson 肝蒂入路左半肝切除术的概念,1998 年 Takasaki<sup>[10]</sup>成功开展了采用 Glisson 肝蒂入路的肝切除术,但是由于对于肝蒂周围膜性解剖的认识缺乏,此种手术入路一直未形成标准化流程。2017 年 Sugioka 等<sup>[11]</sup>提出 Laennec 膜可作为肝蒂分离的解剖层次。打开脏层腹膜进入 Laennec 膜与肝蒂间间隙,钝性分离目标肝蒂,离断部分尾状叶、IV 段或 V 段肝蒂细小分支,显露 2 或 3 级肝蒂后,分离悬吊,阻断肝脏确定缺血区域后明确手术切除范围<sup>[12]</sup>。肝静脉出血是术中最常见的出血,与肝静脉壁纤薄,表面无 Glisson 鞘的保护及易撕裂有关。同时肝静脉的解剖变异也是引起意外出血的原因之一,国外文献报道肝中静脉的前、后方分支数量明显少于左、右侧,同时前、后侧分支直径也较左、右小,因此,在暴露肝中静脉时,优先从前、后侧暴露能最大程度减少其分支的损伤<sup>[13]</sup>。而在循 Glisson 鞘入路时,往往优先显露出的多为肝静脉分支,沿分支寻找主干的过程中可能会因损伤主干或分支血管处理不当导致出血。而循肝静脉入路时,由于肝静脉主干的解剖相对固定,变异较少,我们在术前行薄层增强 CT 扫描后进行三维重建,精准定位肿瘤所处区域及其周围

(下转第 476 页)

## 创面修复中脱细胞异体真皮复合移植的应用

孙恒亮<sup>1</sup>, 蒋邦红<sup>2</sup>, 占利民<sup>1</sup>, 汪 辉<sup>1</sup>, 孙 群<sup>1</sup>

(1. 华东师范大学附属芜湖医院 烧伤整复科, 安徽 芜湖 241000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 烧伤整复科, 安徽 蚌埠 233000)

**【摘要】目的:**探讨体表创面修复中应用脱细胞异体真皮(ADM)复合移植的临床疗效及治疗要点。**方法:**回顾分析2020年4月~2022年3月华东师范大学附属芜湖医院烧伤整复科收治的42例体表创面患者,按照创面修复的手术方式分为研究组与对照组,采用ADM联合刃厚皮片复合植皮修复者为研究组( $n=20$ ),采用自体中厚皮片移植修复者为对照组( $n=22$ )。观察两组植皮成活率、创面愈合时间及疗效,术后6个月随访,按色泽、厚度、血管分布及柔软度4个方面采用温哥华瘢痕评估表(VSS)评估创面修复情况。**结果:**研究组痊愈情况优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组皮片存活率高于对照组,但差异无统计学意义( $\chi^2=0.000, P=1.000$ )。两组创面愈合时间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组VSS评分低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**创面修复中应用ADM联合刃厚皮片复合移植在获得高成活率的同时,疗效较传统的中厚皮片移植更显著,修复后弹性好,瘢痕轻,值得临床进一步推广应用。

**【关键词】**脱细胞异体真皮;刃厚皮片;创面修复;复合移植

**【中图分类号】**R 628; R 622 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.014

## Application of co-transplantation of acellular dermal matrix and autologous split-thickness skin in the repair of surface wounds

SUN Hengliang, JIANG Banghong, ZHAN Limin, WANG Hui, SUN Qun

Departments of Orthopedics, Wuhu Hospital of East China Normal University, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:** To evaluate the clinical efficacy and treatment points of co-transplantation of acellular dermal matrix and autologous split-thickness skin in the repair of surface wounds. **Methods:** Retrospective analysis was made on the clinical data from 42 patients with surface wounds treated in Wuhu Hospital of East China Normal University between April 2020 and March 2023. The patients were divided into observational group (treated with acellular dermal matrix and autologous split-thickness skin,  $n=20$ ) and control group (treated by autologous medium-thickness skin,  $n=22$ ). The two groups were observed regarding the survival rate of skin graft, wound healing time and curative effect, and evaluated for the wound repair using Vancouver Scar Scale (VSS) concerning the skin color, thickness, vascular distribution and softness in 6-month follow-up after surgery. **Results:** Patients in the observational group had better recovery than those in the control group ( $P<0.05$ ). The survival rate of skin grafts was slightly higher in the observational group than in the control group, yet the difference was insignificant ( $\chi^2=0.000, P=1.000$ ), and there was no significant difference in wound healing time between groups ( $P>0.05$ ). VSS score was lower in the observational group than in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Application of co-transplantation of acellular dermal matrix and autologous split-thickness skin in the repair of surface wounds is worthy of clinical recommendation, because this technique can lead to higher survival rate and better repair effect compared to conventional surgery.

**【Key words】**acellular dermal matrix; autologous split-thickness skin; wound surface repair; autologous medium-thickness skin

随着我国经济及医疗技术的飞速发展,老龄化社会的逐步来临,需要进行体表创面修复的病例日益增多,造成缺损的原因逐渐多样化。急性创伤、烧伤、慢性溃疡及疤痕和体表肿瘤切除后的创面都需要修复<sup>[1]</sup>。既往因为经济因素、治疗手段及新材料应用的限制,不少患者并不太重视创面的愈合质量。

如今,患者及其家属关注的不再只是简单的创面愈合,更希望愈合后的创面能恢复到正常的状态,对生活质量的影 响尽可能减小。如何更有效地修复不同类型的创面是烧伤整复科医生不懈追求的目标,从外科技术的创新到各种新材料的应用都在进步,脱细胞异体真皮(acellular dermal matrix, ADM)是去除

基金项目:安徽高校自然科学研究项目(KJ2019A0345)

收稿日期:2022-12-11

作者简介:孙恒亮(1985-),男,主治医师,2022级博士研究生,(电子信箱)12sunhl14@163.com;

孙 群,男,副主任医师,(电子信箱)cindy39@yeah.net,通信作者。

抗原后的真皮,其生物相容性好,可加速创面愈合。本研究回顾性分析华东师范大学附属芜湖医院 42 例不同类型体表创面患者的临床病例资料,分组探讨 ADM 联合刃厚皮片复合植皮的临床应用疗效及治疗要点。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾分析 2020 年 4 月~2022 年 3 月华东师范大学附属芜湖医院烧伤整复科收治的急慢性体表创面患者 42 例。按照创面修复的手术方式分为研究组和对照组,采用 ADM 联合刃厚皮片复合植皮修复者为研究组( $n=20$ ),男 13 例,女 7 例,年龄 30~81( $59.45\pm 16.76$ )岁。采用自体中厚皮片移植修复且具有完整临床资料者为对照组( $n=22$ ),男 16 例,女 6 例,年龄 38~84( $60.32\pm 12.29$ )岁。所有患者出院后采用门诊及电话复诊随访,观察术后 1、3、6 个月患者修复后创面的色泽、厚度、血管分布及柔软度及供皮区瘢痕情况。

1.2 术前准备 术前完善血常规、血凝常规等相关检查,创面感染或坏死组织需进行多次清创后 VSD 负压治疗,为二期修复创面做好准备。

1.3 术中操作 研究组:采用 ADM 移植于创面,移植前用灭菌生理盐水清洗并浸泡 15 min,移植时先找出光滑面,朝上作为基底膜,粗糙的真皮面朝下,展开并铺平在创面上,创缘予以 5-0 可吸收线缝合,利用滚轴刀取四肢大张刃厚皮移植覆盖于 ADM 面,缝合加固,凡士林纱布打包加压固定。对照组:四肢取中厚皮片覆盖创面,缝合固定,凡士林纱布打包加压固定。

1.4 术后处理 术后植皮局部关节制动很重要,颈部采用颈托固定,四肢关节部位采用医用支具或石膏托固定<sup>[2]</sup>,并反复嘱托患者制动。

1.5 观察指标 ①疗效<sup>[3]</sup>。痊愈:创面 90% 或以上愈合;显效:创面 60%~89% 愈合;有效:创面 30%~59% 愈合;无效:创面 30% 以下愈合或不愈合。其中痊愈、显效、有效病例均视为有效,痊愈病例视为疗效显著。②植皮成活率、创面愈合时间。③采用温哥华瘢痕评估表 (Vancouver Scar Scale, VSS) 评估术后 6 个月创面修复质量。按色泽、厚度、血管分布及柔软度 4 个方面评分(3、4、3、5 分),总分 15 分,得分越高表示创面修复质量越差<sup>[4]</sup>。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 疗效比较 研究组痊愈情况(55.0%) 优于对照组(22.7%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 研究组皮片存活率(95.0%) 高于对照组(90.9%), 但差异无统计学意义( $\chi^2=0.000, P=1.000$ )。两组患者皮片完全坏死后经二次植皮均愈合。见表 1。

表 1 两组疗效比较

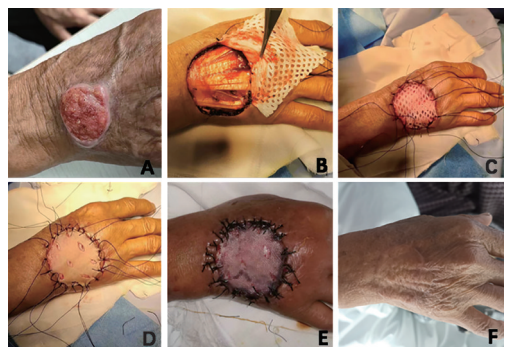
组别	n	治疗有效			治疗无效	有效率 [n(%)]	疗效	
		痊愈	显效	有效			痊愈	未痊愈
研究组	20	11	6	2	1	19(95.0)	11	9
对照组	22	5	10	5	2	20(90.9)	5	17
$\chi^2$						0.000		4.627
P						1.000		0.031

2.2 愈合时间及创面修复效果比较 两组患者创面愈合时间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 6 个月门诊随访显示,研究组 VSS 评分低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组创面愈合时间及 VSS 评分比较

组别	n	创面愈合时间及范围/d	VSS 评分及范围
研究组	20	16.50±4.25(12~30)	5.75±2.73(2~13)
对照组	22	14.32±5.34(9~229)	8.36±2.77(4~14)
t		1.455	3.074
P		0.153	0.004

2.3 典型病例 患者,女,80 岁,因“右手背肿物 6 年、增大破溃 8 个月”入院,行肿物扩大切除,术中病理示鳞状细胞癌,四周及基底切除彻底,切除后创面指伸肌腱外露,应用 ADM 联合刃厚皮片复合移植修复,术后 1 周换药,皮片完全成活,术后 6 个月随访见植皮区皮片弹性、色泽、耐磨度均较好(见图 1)。



A. 体表鳞状细胞癌;B. 扩大切除后肌腱外露;C. ADM 移植于创面;D. 刃厚皮片移植于真皮上,形成复合皮片;E. 术后 1 周换药,皮片完全成活;F. 术后 6 个月随访,效果较好。

图 1 手背肿瘤扩大切除后行 ADM 复合移植

### 3 讨论

ADM 是异体皮经过处理后,人为地脱去真皮中的内皮细胞、巨噬细胞等成分,形成富有弹性的脱细

胞胶原蛋白生物材料基质,抗原性几乎消除,基底膜完整保留了下来,也就是完整地保留了细胞外基质的三维空间结构,故又被称为真皮支架<sup>[5]</sup>,既避免了免疫排斥,又可诱导真皮上移植植物细胞增殖,是实现复合植皮的理论基础。Specht 等<sup>[6]</sup>发现异体真皮在改善创面愈合过程中具有减少炎症反应的作用。在应用于创面床之前,已进行打孔,可以降低移植皮肤下血肿形成的风险,同时增强了 ADM 对不平整的创面床表面的黏附。

植皮术曾被认为是较理想的创面修复方法之一,尤其是足背部皮肤软组织缺损<sup>[7]</sup>。随着厚度的增加,皮片移植存活率和创面愈合效果逐渐下降,且供皮区疤痕加重,但愈合后的创面质量上升。全厚皮片移植的创面皮肤弹性好,瘢痕及溃疡发生率低,但皮片存活率相对较低且创面愈合时间长,供皮区不易愈合,易导致瘢痕形成。刃厚皮片薄,易存活,未损伤生发层使得供皮区不遗留瘢痕,但只有菲薄的真皮层结构,易摩擦破溃形成瘢痕<sup>[8]</sup>,故对照组选用综合考虑最佳的中厚皮片移植。

本研究中研究组根据刃厚皮片和 ADM 优缺点互补的特点,采取了复合移植。ADM 具有完整的真皮支架,可以认为其是一种缺乏表皮的全厚皮片,不能独立修复缺损创面,移植后应和全厚皮一样成活率低且愈合时间长,本研究应用刃厚皮片生活力强、愈合快的特点,将其与 ADM 复合移植,保证了其与中厚皮片移植无差别的高成活率,并且在创面愈合时间上较中厚皮移植差异无统计学意义。因为刃厚皮片薄,故还具有供皮区基本无疤痕的优点,与其他研究结果基本一致<sup>[9]</sup>。

ADM 移覆盖创面时,能促进移植植物整合、细胞浸润后组织重塑,减少瘢痕的形成<sup>[10]</sup>。在小儿外科创伤研究中,ADM 联合自体中厚皮片复合植皮尤其适用于关节附近或裸露部位<sup>[11]</sup>。本研究发现术后 1 周皮片刚成活时两组皮片质量差别不大,但随着时间增长,复合植皮皮片的色泽、瘢痕厚度、弹性等明显优于中厚皮片。6 个月时瘢痕基本成熟,真皮成分经过充足的时间促进上皮细胞生发、增殖来巩固创面,使得植皮对关节功能的影响基本定型,故本研究采用术后 6 个月随访,从色泽、厚度、血管分布及柔软度 4 个方面进行 VSS 评分,研究组较对照组降低,可见 ADM 对于增加自体皮的韧性、提高皮肤愈合后相关的长期功能和外观质量有着重要作用。

本研究中两组有效率差异无统计学意义,但本研究收集的样本有限,无效例数较少,还需更大样本来确定该手术方式是否在有效率上存在优势。在相

同的手术方式下,创面痊愈意味着早期创面愈合效果及后期随访疤痕增生情况更好,故本研究采用患者的痊愈情况来判定疗效,研究组较对照组更容易痊愈,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明两种手术方式都可用于修复创面,且研究组疗效更好。

目前该复合植皮主要在烧伤、外伤缺损及瘢痕严重增生等领域应用<sup>[12-13]</sup>。国民平均寿命的增长使得老龄化严重,复合移植对于高龄人群常发生的糖尿病足、慢性溃疡创面和皮肤恶性肿瘤扩大切除后的修复具有更重大的意义<sup>[14]</sup>。本研究患者平均年龄高达 60 岁,多合并有严重的心肺基础疾病,麻醉风险极大,尤其部分糖尿病足病例行下肢造影或 CTA 检查发现血管病变严重,以至于无法接受皮瓣修复手术,而中厚皮片移植在足部不耐磨,使得复合植皮成为了唯一选择,其手术简单,可在局麻下进行,修复效果好,甚至可以修复肌腱外露创面<sup>[15]</sup>,研究显示 ADM 联合自体皮移植技术修复肌腱外露创面,解决了自体组织移植存在的问题,减少了对患者的损伤<sup>[16]</sup>。而所有自体皮片直接移植于肌腱上都易使肌腱粘连,难以存活。

手术注意事项:①提高复合移植皮片存活率的关键主要有两点,良好的基底血运和控制感染,故术前清创一定要彻底。②ADM 可略小于创面,因其弹性好,拉伸后缝合固定与基底创接触更紧密,创面凹陷处基底一定要固定缝合数针,防止真皮与基底脱离。术后适当加压包扎及固定,关节处予石膏、颈托等固定。③术中应严格遵守无菌操作,术后加强抗感染治疗,术后 1 周需评估是否存在皮片坏死、脱离或血肿等。若期间出现外敷料渗透、异味或脓性分泌物需及时打开换药,如有血肿,予以切开、盐水冲去血肿,再次换药<sup>[17]</sup>。

ADM 联合刃厚皮片复合植皮修复体表创面,不仅可以获得高成活率,疗效更好,而且康复后的皮片具有较好的耐磨性和弹性,减少了瘢痕增生或者挛缩造成的功能影响,在临床实践中具有良好的应用前景,值得进一步推广。

## 【参考文献】

- [1] 赵羽翎,毕会阳. 加强基层创面诊疗水平,进一步推进创面修复学科发展[J]. 中国研究型医院,2022,9(2):4-5.
- [2] 赵遵江,李成虎,方林森,等. 脱细胞异体网状真皮支架联合自体刃厚断层皮片复合移植修复小儿功能部位瘢痕挛缩[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2020,15(6):482-485.
- [3] 付小兵,王德文. 现代创伤修复学[M]. 北京:人民军医出版社,1999:23.

# 改良鼻中隔缝合填塞法在鼻中隔矫正术中的应用

刘来艳, 吴礼锋, 朱顺芳, 沈昌德, 黄静江

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

**【摘要】目的:**评价改良鼻中隔缝合法及填塞可吸收材料在鼻中隔偏曲矫正术中的临床疗效。**方法:**将40例鼻中隔偏曲患者随机分为传统填塞组(20例)和改良缝合填塞组(20例)。比较两组患者术后24h主观不适症状的视觉模拟量表(VAS)评分、术后48h鼻部处理时鼻痛VAS评分、术后6个月并发症的发生率。**结果:**改良缝合填塞组术后24h在鼻塞、鼻胀痛、头痛、流泪、耳闷或耳鸣、吞咽困难、睡眠障碍方面不适症状评分均低于传统填塞组,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ );传统填塞组术后48h痛苦评分高于改良缝合填塞组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ );术后随访传统填塞组出现1例鼻粘连、1例血肿、2例鼻腔干燥,改良缝合填塞组未出现粘连、血肿及鼻腔干燥,随访6个月,两组患者均未出现明显术后并发症。**结论:**改良鼻中隔缝合填塞法在鼻中隔矫正术中操作简便,可改善患者术后填塞痛苦,减少术后并发症,值得临床推广。

**【关键词】**鼻中隔矫正术;改良缝合;鼻腔填塞;鼻腔狭窄

**【中图分类号】**R 765.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.015

## Application of modified nasal septum suture and packing method in nasal septum correction

LIU Laiyan, WU Lifeng, ZHU Shunfang, SHEN Changde, HUANG Jingjiang

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

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y22025)

收稿日期:2023-03-10

作者简介:刘来艳(1983-),女,主治医师,(电子信箱)332786261@qq.com;

黄静江,男,副主任医师,(电子信箱)ahjdwj@126.com,通信作者。

[4] 刘海兵,唐丹,曹海燕,等.温哥华瘢痕量表的信度研究[J].中国康复医学杂志,2006,21(3):240-242.

[5] SARKOZYOVA N, DRAGUNOVA J, BUKOVCAN P, et al. Preparation and processing of human allogenic dermal matrix for utilization in reconstructive surgical procedures[J]. Bratisl Lek Listy, 2020, 121(6): 386-394.

[6] SPECHT M, KELM S, MIRASTSCHIJSKI U. Suitability of biological acellular dermal matrices as a skin replacement [J]. Handchir Mikrochir Plast Chir, 2020, 52(6): 533-544.

[7] 丁伟,吕大伦,张炜,等.创面负压吸引治疗联合游离植皮修复足背皮肤软组织缺损[J].皖南医学院学报,2013,32(3):210-212.

[8] 廖晓南,任书信,刘晨阳.自体刃厚皮片移植结合异体真皮移植术治疗功能部位烧伤瘢痕挛缩畸形的效果[J].河南医学研究,2021,30(27):5101-5104.

[9] 孙毅,黄乐彬,翟晓梅.网状脱细胞异体真皮联合自体刃厚皮片移植在体表创面愈合中的临床应用[J].河南医学研究,2021,30(36):6749-6753.

[10] NITA M, PLISZCZYŃSKI J, KOWALEWSKI C, et al. New treatment of wound healing with allogenic acellular human skin graft: preclinical assessment and in vitro study [J]. Transplant Proc, 2020, 52(7): 2204-2207.

[11] 王帅,吕大伦,丁伟,等.复合植皮技术在小儿外伤创面中的疗效观察[J].长治医学院学报,2020,34(2):134-137.

[12] 欧阳文娟,陈俊超.异体脱细胞真皮基质和自体刃厚皮片复合移植在烧伤瘢痕中的应用[J].河北医学,2021,27(8):1373-1377.

[13] SHANG F, HOU Q. Effects of allogenic acellular dermal matrix combined with autologous razor-thin graft on hand appearance and function of patients with extensive burn combined with deep hand burn[J]. Int Wound J, 2021, 18(3): 279-286.

[14] 高磊,秦新愿,李天博,等.脱细胞同种异体真皮与自体刃厚皮联合移植修复糖尿病足创面[J].中国组织工程研究,2022,26(14):2138-2143.

[15] 李敏雄,马军,郑紫君,等.双层人工真皮复合自体皮移植修复骨质和/或肌腱外露创面的临床疗效[J].中华烧伤杂志,2020,36(3):179-186.

[16] 牛大伟,韩志新,李振超,等.移植异体脱细胞真皮基质后二期行自体皮移植联合封闭负压引流修复肌腱外露创面[J].中国美容医学,2021,30(12):1-5.

[17] HAHN HM, JEONG YS, LEE IJ, et al. Efficacy of split-thickness skin graft combined with novel sheet-type reprocessed micronized acellular dermal matrix[J]. BMC Surg, 2022, 22(1): 358.

**【Abstract】Objective:** To evaluate the clinical effect of modified nasal septum suture and packing with absorbable materials in the correction of nasal septum deviation. **Methods:** Forty patients with deviation of nasal septum were randomized to conventional packing group ( $n=20$ ) and modified suture packing group ( $n=20$ ). Then the two groups were compared regarding VAS scoring on subjective discomfort symptoms at 24-hour after operation, postoperative VAS scores of nasal pain at 48-hour and incidence of postoperative complications half a year after surgery. **Results:** The scores of discomfort symptoms, including nasal congestion, nasal distension, headache, tearing, ear tightness or tinnitus, dysphagia, and sleep disorders, were significantly lower in the modified suture packing group than in the conventional packing group at 24 hour after surgery ( $P<0.001$ ). The pain score at 48-hour after surgery in the conventional packing group was significantly higher than that in the modified suture packing group ( $P<0.001$ ). Nasal adhesion ( $n=1$ ), hematoma ( $n=1$ ) and dry nasal cavity ( $n=2$ ) were seen in the conventional tamponade group in the follow-up after surgery, yet such complications were not seen in the modified suture packing group. Half a year of follow-up showed no obvious postoperative complications in the two groups. **Conclusion:** The modified nasal septum suture and tamponade method is simple and convenient to operate in the correction of nasal septum, and worthy of clinical recommendation, for this approach can significantly improve the postoperative pain of the patients from tamponade and reduce postoperative complications, especially for patients with nasal stenosis.

**【Key words】** correction of nasal septum; modified suture; nasal packing; nasal stricture

鼻内镜下鼻中隔偏曲矫正术是鼻科最常规的手术之一,该手术可矫正单纯鼻中隔偏曲以改善鼻塞、头痛、鼻出血等症状,也可作为鼻窦炎、鼻息肉、鼻腔鼻窦肿物等疾病的前置手术。传统术中予以双侧鼻腔凡士林纱条或膨胀海绵填塞,会造成患者术后头痛、鼻胀痛、睡眠障碍等不适。抽除填塞物时,患者承受较大痛苦,甚至发生晕厥、鼻心反射<sup>[1]</sup>等严重并发症,还因填塞不均及擦伤黏膜等情况,易形成粘连和血肿<sup>[2-3]</sup>。针对传统填塞法的不足,有研究报道采用缝合鼻中隔技术替代鼻腔填塞有良好疗效<sup>[4]</sup>。但在实际手术中,常遇到狭窄鼻腔,缝合鼻中隔操作困难、用时长。本研究进一步改良鼻中隔缝合技术,缝合后鼻腔予以填塞适量纳吸棉,有效改善患者术后填塞痛苦,减少术后并发症,取得了良好疗效。

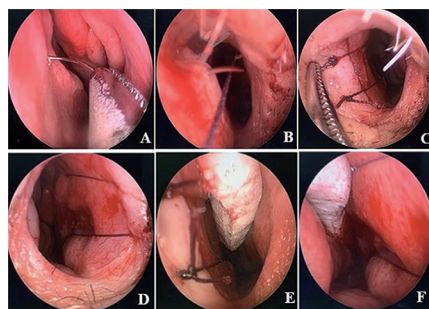
## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年2月~2022年9月在弋矶山医院耳鼻咽喉头颈外科住院经鼻内镜黏膜下鼻中隔矫正术的40例患者,随机分为传统填塞组和改良缝合填塞组,每组20例。所有患者确诊鼻中隔偏曲,均伴有严重鼻塞、头痛、反复鼻出血三个症状之一项或多项,排除伴有2、3型鼻窦炎、鼻腔鼻窦肿物、严重过敏性鼻炎、高血压、糖尿病、凝血系统功能异常疾病、呼吸道急性感染期、急性肝炎期、女性月经期等患者。改良缝合填塞组男16例,女4例,年龄18~56( $36.30\pm 11.59$ )岁;传统填塞组男16例,女4例,年龄18~57( $34.85\pm 12.15$ )岁。两组患者性别、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法 两组患者均经全麻在鼻内镜下行黏膜下鼻中隔偏曲矫正术,之后对鼻中隔创面确切止血,并予以生理盐水冲洗术腔。传统填塞组:根据鼻腔大小每侧鼻腔填塞适量膨胀海绵或凡士林纱条,鼻

中隔切口处伤口缝合或不缝合,术后48 h抽出膨胀海绵或凡士林纱条。改良缝合填塞组:在鼻内镜下予以鼻中隔改良缝合,之后予以双侧鼻腔填塞适量纳吸棉。在 $0^\circ$ 鼻内镜下,使用Plus抗菌微乔4-0可吸收缝线,该缝线含三氯生抗菌涂层,针体为圆针,持针器纵行夹紧针尾,先在左侧中鼻甲前方、鼻中隔中后部偏上位置进针(图1A),到达右侧鼻腔,拉出缝针,再横行夹紧针尾,由右侧鼻中隔前方偏上位置进针,把握好进针位置,确保在左侧出针点位于鼻中隔黏膜切口的前方(图1B),与切缘相距3 mm左右时,予以打结,将线结打至鼻中隔切口前方,剪断缝线,线头长4 mm左右。重复以上操作,但前、后针点均偏下方(图1C、D)。由此来完成鼻中隔前后贯穿、上下平行鼻底的改良缝合,切口打结时需注意调整黏膜切口,使之对位整齐,注意两侧缝线保持一定张力,之后予以双侧鼻腔填塞适量纳吸棉,调整纳吸棉位置,使靠近鼻底处鼻道前后通畅(图1E、F)。

两组患者术后均予以抗炎、补液等常规治疗,传统填塞组术后48 h抽出膨胀海绵或凡士林纱条,改良缝合填塞组不抽出纳吸棉,只予以清理鼻腔分泌物。术后10 d两组患者来我科行鼻内镜下检查,予以清理鼻腔,伤口缝合者予以拆除缝线,两组患者均随访6个月。



A. 左鼻腔后进针;B. 左鼻腔前出针;C. 左鼻腔两针缝合完毕;D. 右鼻腔两针缝合后;E. 左鼻腔纳吸棉填塞后;F. 右鼻腔纳吸棉填塞后。  
图1 改良鼻中隔缝合填塞法鼻内镜下视图

1.3 观察指标 ①术后 24 h 对两组患者分别在鼻塞、鼻胀痛、头胀痛、流泪、耳闷或耳鸣、吞咽困难、睡眠障碍 7 个方面进行视觉模拟量表 (VAS) 评分, 总分 10 分, 10 分表示不适感无法承受, 0 分表示无不适感, 状态良好。记录不适感评分, 并对两组数据进行比较。②术后 48 h 分别记录传统填塞组在抽出填塞物时的痛苦评分和改良缝合填塞组在清理鼻腔分泌物时的痛苦评分。③术后 10 d 患者来院行鼻内镜检查随访, 记录指标包括: 鼻出血、鼻粘连、血肿、穿孔、感染、鼻腔干燥、嗅觉下降等并发症。所有患者术后随访 6 个月, 观察有无以上术后并发症。

表 1 两组术后 24 h 不适症状 VAS 评分 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	鼻塞	鼻胀痛	头胀痛	流泪	耳闷/耳鸣	吞咽困难	睡眠障碍
传统组	7.00(6.25, 8.00)	7.00(6.00, 7.75)	7.00(6.00, 7.75)	3.00(2.00, 3.75)	2.50(1.00, 4.00)	3.50(2.00, 5.00)	7.50(6.25, 8.00)
改良组	3.50(3.00, 4.00)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 0.75)	0.00(0.00, 0.00)	3.00(1.25, 3.75)
Z	5.289	5.514	5.523	5.200	4.952	5.610	5.307
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者术后 48 h 鼻部处理痛苦 VAS 评分比较 传统填塞组术后 48 h 痛苦评分 [6.00(4.25, 7.00) 分] 高于改良缝合填塞组 [0.00(0.00, 0.38) 分], 差异有统计学意义 ( $Z=5.573, P<0.001$ )。

2.3 术后随访情况比较 术后 10 d, 传统填塞组出现 1 例鼻腔粘连, 为局部轻度粘连, 予以粘连带分离处理, 填塞小块凡士林纱布, 第 2 天抽出; 1 例患者出现鼻中隔血肿, 位置位于一侧中鼻甲前上部对应区域, 予以抽出积血, 该处双侧凡士林填塞, 2 d 后抽出; 2 例出现鼻腔干燥, 鼻腔分泌物结成痂块堵塞鼻腔, 予以清理, 并使用鼻腔冲洗液每日洗鼻。改良缝合填塞组未出现鼻部血肿、粘连、干燥症状, 14 例患者鼻腔可见部分或少量纳吸棉, 呈泡沫样松软状态, 予以吸引器顺利吸除。6 例患者鼻腔纳吸棉消失, 均在术后小心擤鼻时分次脱落。两组患者均随访 6 个月, 传统填塞组术后粘连、血肿及鼻腔干燥患者经过对应处理后均痊愈, 两组患者均未出现活动性鼻出血、鼻中隔穿孔、鼻中隔感染、嗅觉下降等术后并发症。

### 3 讨论

传统经鼻内镜黏膜下鼻中隔矫正术后, 常规采用凡士林纱条或者膨胀海绵填塞双侧鼻腔, 主要作用有: ①压迫止血, 防止产生鼻中隔血肿; ②使两侧鼻中隔黏膜及剩余鼻中隔骨或软骨更好地对位贴合, 消除死腔, 有利于术腔愈合; ③防止鼻中隔黏膜与中下鼻甲黏膜间粘连。填塞物一般在填塞后 48 h 抽除。但凡士林纱条及膨胀海绵在填抽过程中均对

1.4 统计学分析 使用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验或秩和检验; 计数资料以  $n$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者术后 24 h 不适症状 VAS 评分比较 如表 1 所示, 改良缝合填塞组术后 24 h 在鼻塞、鼻胀痛等 7 个方面不适症状评分均低于传统填塞组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。

鼻黏膜有擦伤, 填塞压迫不均匀, 局部残留空隙, 易出现术后渗血、血肿, 且填塞后鼻腔内压力增加, 导致患者头胀痛、鼻胀痛、耳鸣或耳闷、吞咽困难、无法入睡等痛苦。抽出鼻腔填塞物时, 患者再次经历恐惧、鼻痛。针对鼻中隔术后传统填塞法存在的不足, 很多学者尝试各种方法替代鼻腔填塞, 如纤维蛋白胶、硅胶管及气囊等<sup>[5]</sup>, 但因各种原因并未广泛推广。自 20 世纪 70 年代有学者尝试鼻中隔缝合法代替鼻腔填塞法, 当时因鼻内镜技术未普及, 未广泛采用。21 世纪以来, 随着鼻内镜的广泛使用及技术提高, 越来越多的学者开始尝试鼻中隔缝合技术, Hari、Dubin、Günaydin、于湛、常涛等<sup>[6-10]</sup> 均陆续提出鼻中隔缝合技术可替代鼻腔填塞法, 能够明显改善患者术后不适症状, 建议临床推广。

我科开展鼻内镜手术 20 年, 对于鼻中隔矫正术后如何减轻患者痛苦, 曾在传统填塞凡士林纱条或膨胀海绵基础上进行改良, 如使用硅胶管联合其他填塞物填塞双侧鼻腔, 但发现患者术后鼻塞有所改善, 其他不适症状改善不明显; 也曾尝试单纯缝合鼻中隔而不予以鼻腔填塞, 但患者术后出现鼻腔出血或渗血较明显, 这与王涵东等<sup>[11]</sup> 研究结果一致。随着鼻腔填塞材料的发展和改进, 我科选择纳吸棉作为鼻中隔术后填塞材料。纳吸棉是一种新型可降解鼻腔填塞物, 由氨基甲酸乙酯聚合而成, 材质柔软、光滑、细腻, 具有良好的亲水性、柔韧性, 不易致敏, 吸收术腔渗血后支撑术腔, 置于鼻腔内 12 h 开始降解, 24 h 内保持膨胀弹性, 降解形成的水、二氧化碳等物质呈泡沫状, 易清理<sup>[12-14]</sup>。纳吸棉填塞鼻腔可

起到很好的止血、保护、防粘连、防血肿等作用,同时因其较柔韧,对鼻腔压力小,患者无鼻痛、头痛不适。因此,我科在综合多位学者研究成果及总结既往鼻中隔手术经验后,提出鼻中隔改良缝合填塞法:①采用鼻中隔前后贯穿、上下平行鼻底的两针缝合法;②鼻中隔缝合后予以双侧鼻腔各填塞适量纳吸棉,调整纳吸棉位置,使靠近鼻底处鼻道前后通畅。

本研究显示,术后 24 h 传统填塞组患者在鼻塞、鼻胀痛、头胀痛、流泪、耳闷或耳鸣、吞咽困难、睡眠障碍 7 个方面的 VAS 评分大于改良缝合填塞组,差异有统计学意义。术后 48 h 传统填塞组在膨胀海绵或凡士林纱条抽出时,表现出明显的恐惧和痛苦,而改良组在负压吸引器清理鼻腔分泌物时,情绪稳定,配合良好,无明显痛苦。术后 10 d 两组患者术后并发症比较,传统填塞组有 1 例患者出现鼻腔粘连,1 例鼻中隔血肿,2 例鼻腔干燥,而改良组无明显鼻腔粘连、鼻中隔血肿、鼻腔干燥。随访 6 个月,两组患者均未出现活动性鼻出血、穿孔、感染、嗅觉下降等术后并发症。改良缝合填塞法结合了鼻中隔缝合技术与鼻腔新型纳吸棉填塞材料的优势,不仅明显减轻患者传统鼻腔填塞造成的痛苦,也有利于减少术后并发症的发生。

鼻中隔改良缝合填塞术中的几点体会:①缝合需选择 4-0 圆针可吸收缝线,三角针易出现黏膜撕裂;②鼻腔深部进针将持针器纵行夹持针尾便于操作,近黏膜切缘处进针横行夹持针尾利于操作;③在进行缝线打结时需将可吸收缝线拉直,保持适度的张力,既使术腔闭合,又不致后方黏膜撕裂损伤,同时使矫正后的记忆偏曲得到矫正,有利于术后鼻中隔塑形;④根据患者术中具体情况,可在改良缝合填塞法的基础上做出适当调整:对于鼻中隔矫正创面靠前者,鼻中隔中后部的进针点可向前移;根据不同术中情况,可将纳吸棉分成数小块,有针对地进行微填塞;⑤缝合前需将术腔冲洗干净后确切止血,尤其是鼻中隔前下底部活动性出血,本研究使用双极电凝止血;⑥对于鼻腔狭窄者,可用稀释的肾上腺素液纱条填至嗅裂区,收缩并撑开鼻腔,以便缝合,操作结束,予以取出。缝合和填塞均可根据患者术中具体情况个体化调整,目的在于保证手术效果及预防术后并发症的同时,尽可能减轻患者术后不适。

综上所述,本研究采用的前后贯穿、上下平行鼻底的改良缝合法,在缝合上操作简便;使用纳吸棉填塞鼻腔,可避免患者承受填塞物填塞和取出时的双重黏膜损伤和痛苦,术后可有效发挥止血、保护鼻黏

膜、防止粘连和血肿的作用。纳吸棉填塞过程中大多可自行降解脱落,术后 10 d 清理鼻腔操作简便,患者无痛苦,术后无明显并发症。综上所述,改良缝合填塞法术中便于操作,术后有效改善患者传统鼻腔填塞痛苦,有利于减少术后并发症,值得临床推广。

## 【参考文献】

- [1] 杨名保,张艳红,贾小莉,等.鼻中隔缝合技术在鼻中隔偏曲矫正术后的应用[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2013,20(7):349-352.
- [2] CAYONU M,ACAR A,HORASANL E,et al. Comparison of total occlusive nasal pack, internal nasal splint, and transseptal suture technique after septoplasty in terms of immediate respiratory distress related to anesthesia and surgical complications[J]. Acta Otolaryngol,2014(134):390-394.
- [3] ÖZKIRI M,KAPUSUZ Z,SAYDAM L. Comparison of nasal packs with transseptal suturing after nasal septal surgery[J]. Am J Otolaryngol,2013(34):308-311.
- [4] 李勇,黄永久,刘军.鼻中隔缝合在鼻中隔矫正术后的临床应用[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2018,24(3):277-279.
- [5] 周兵,崔卫新,王丹妮,等.鼻内镜手术后鼻腔填塞物的选择及效果比较[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2004(11):59-61.
- [6] HARI C, MARNANE C,WORMALD PJ. Quilting sutures for nasal septum[J]. J Laryngol Otol,2008(122):522-523.
- [7] DUBIN MR, PLETCHER SD. Postoperative packing after septoplasty: is it necessary [J]? Otolaryngol Clin North Am, 2009(42):279-285.
- [8] GÜNAYDIN RO,AYGENC E,KARAKULLUKCU S,et al. Nasal packing and transseptal suturing techniques: surgical and anaesthetic perspectives[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2011(268):1151-1156.
- [9] 于堪,刘玉龙,贾宏光,等.改良缝合法在鼻中隔偏曲手术中的应用[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(11):1036-1039.
- [10] 常涛,王申,金建平.鼻中隔改良缝合技术在鼻中隔偏曲矫正术中的应用[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(3):83-86.
- [11] 王涵东,宋盼盼,后婕,等.鼻中隔连续贯穿缝合在鼻中隔成形术中的应用价值[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(12):927-930.
- [12] PAWEL KB,MALGORZATA W,BLAZEJ G,et al. Clinical outcome and patient satisfaction using biodegradable (Nasopore) and non-biodegradable packing, a double-blind, prospective, randomized study[J]. Brazilian J Otorhinolaryngol,2017,83(1):23-28.
- [13] IQBAL IZ,JONES GH,DAWE N,et al. Intranasal packs and haemostatic agents for the management of adult epistaxis: systematic review[J]. J Laryngol Otol,2017,131(12):1065-1092.
- [14] SOW YL,TANG IP,KHO JPY. Pilot study comparing steroid-impregnated and non-steroid-impregnated absorbable nasal dressing following endoscopic sinus surgery[J]. Med J Malaysia,2018,73(4):244-248.

## 基于双能 CT 定量参数在胃癌临床分期中的应用

徐家军<sup>1,2</sup>, 李琼<sup>1</sup>, 张虎<sup>2</sup>, 唐晓磊<sup>3</sup>, 刘希胜<sup>1</sup>

(1. 南京医科大学第一附属医院 放射科, 江苏 南京 210029; 2. 芜湖市第二人民医院 医学影像科, 安徽 芜湖 241000; 3. 皖南医学院第二附属医院 转化医学中心, 安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**探讨双能 CT 定量参数在胃癌临床分期中的应用价值。**方法:**回顾分析经手术病理证实且术前接受双能 CT 双期增强检查的 200 例胃癌患者资料。根据第 8 版国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌临床 TNM 分期标准分为 I+II 期(95 例)与 III 期(105 例)两组。在动脉期(AP)和静脉期(VP)图像上分别测量癌灶、胃癌周围脂肪及正常胃周脂肪的双能 CT 定量参数,包括碘浓度值(IC)、标准化碘浓度值(NIC)、0.6 融合图像 CT 值、静脉期 70 keV 单能量图像 CT 值及肿瘤最厚径和最长径。将患者随机分成训练集(150 例)和测试集(50 例)。采用随机森林(RF)方法来构建模型,通过计算平均下降基尼指数(MDGI)对纳入的变量进行重要性筛选。利用受试者工作特征(ROC)曲线对模型的预测效能进行评估。**结果:**训练集 III 期组 79 例、I+II 期组 71 例,测试集 III 期组 26 例、I+II 期组 24 例,RF 算法共筛选出 5 个变量(MDGI>0.13),分别为静脉期胃癌周围脂肪组织 IC 值(IC<sub>癌脂</sub>-VP)、最厚径、NIC<sub>癌脂</sub>-VP、最长径及静脉期 70 keV 单能量图像胃癌周围脂肪组织 CT 值(单<sub>癌脂</sub>-VP)。上述变量构建的 RF 模型在训练集和测试集中曲线下面积(AUC)分别为 0.924(0.882~0.966)、0.917(0.841~0.993)。**结论:**基于双能 CT 定量参数构建的 RF 模型可用于预测胃癌术前临床分期,指导临床决策。

**【关键词】**胃癌;双能 CT;定量参数;临床分期;随机森林

**【中图分类号】**R 735.2;R 445.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.016

## Application of dual-energy CT quantitative parameters in clinical staging of gastric cancer

XU Jiajun, LI Qiong, ZHANG Hu, TANG Xiaolei, LIU Xisheng

Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**【Abstract】Objective:** To assess the application value of quantitative parameters derived from dual-energy computed tomography (DECT) in clinical staging of gastric cancer (GC). **Methods:** Retrospective analysis was performed in the case data from 200 patients, who underwent DECT scan before operation and were confirmed as GC by surgical pathology. The cases were divided into stage I+II group ( $n=95$ ) and stage III group ( $n=105$ ) by the criteria specified in the 8<sup>th</sup> edition of TNM staging system issued by Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC). Quantitative parameters were measured at arterial phase (AP) and venous phase (VP) on the images of primary lesions, peritumoral adipose tissue and normal perigastric adipose tissue, including iodine concentration (IC), normalized iodine concentration (NIC), CT values of fused images using weighting factors 0.6, CT values of monoenergetic images at 70 keV, and the longest and thickest tumor diameter. All patients were randomized to training set ( $n=150$ ) and test set ( $n=50$ ). Random forest (RF) algorithm was used to construct the model, and the included variables were screened for importance by calculating the mean decrease in Gini index (MDGI). The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the predictive efficiency of the model. **Results:** The training set included 79 cases in stage III group and 71 cases in stage I+II group, and the test set was constituted by 26 cases in stage III group and 24 cases in stage I+II group. Five variables (MDGI>0.13) were screened out via RF algorithm, including the IC-VP of peritumoral adipose tissue, the thickest diameter, NIC-VP of peritumoral adipose tissue, the longest diameter, and VP 70 keV monoenergetic image values of peritumoral adipose tissue. The area under curve (AUC) of the RF model constructed with the above variables in the training set and the test set was 0.924 (0.882-0.966) and 0.917 (0.841-0.993), respectively. **Conclusion:** RF model based on the quantitative parameters generated from DECT can be used to predict preoperative clinical staging of gastric cancer and guide clinical decision-making.

**【Key words】**gastric cancer; dual-energy CT; quantitative parameter; clinical staging; random forest

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a015)

收稿日期:2022-12-09

作者简介:徐家军(1987-),男,主治医师,(电子信箱)18055316938@189.cn;

刘希胜,男,主任医师,教授,博士生导师,(电子信箱)liuxisheng2013@163.com,通信作者。

胃癌位列全球恶性肿瘤发病率第 5 位、病死率第 4 位<sup>[1]</sup>,在我国初治胃癌患者仍以进展期居多<sup>[2]</sup>,根治性胃癌切除术仍为首选治疗方案,但 5 年生存率却较低。目前已有多项研究表明,新辅助治疗在降低胃癌分期、减灭微转移灶等方面具有潜力<sup>[3-5]</sup>。中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南推荐对于 T<sub>3,4</sub>/N<sub>+</sub> 的患者在术前进行新辅助治疗<sup>[3]</sup>。因此,在术前建立预测模型识别胃癌临床分期对临床决策具有重要的指导意义。双能 CT(dual energy computed tomography, DECT)能谱成像具有多参数成像特点,其碘图及低能级的虚拟单能量图像可客观定量地评估肿瘤浸润胃壁的深度和淋巴结有无转移,诊断效能高于常规增强 CT,为术前胃癌临床分期提供了一种更加有效的检查手段。本研究基于 DECT 构建随机森林(random forest, RF)模型探讨其在胃癌术前临床分期中的价值,为临床决策提供参考。

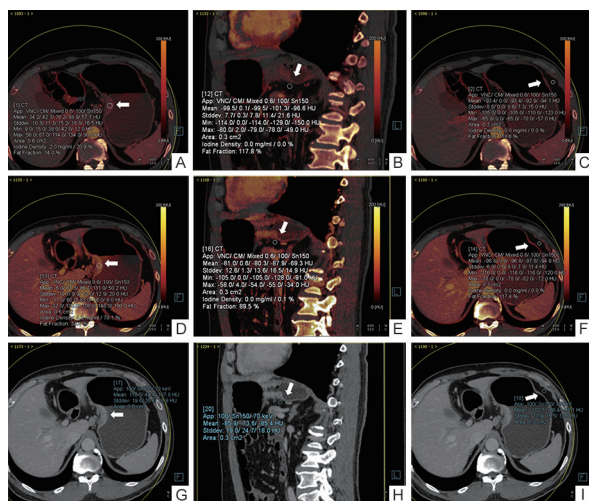
## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 12 月~2021 年 7 月于南京医科大学第一附属医院行 DECT 扫描的胃癌患者 200 例,男 149 例,女 51 例,年龄 26~79 岁。纳入标准:①病理证实为胃癌,并接受胃癌根治术;②术前接受过 DECT 检查、胃充盈良好的增强图像;③术前无新辅助化疗、放疗等治疗史。排除标准:①病灶难以分辨或胃周脂肪薄弱无法准确测量影响评估;②碘对比剂过敏或肾功能不全、恶病质者;③同时合并其他恶性肿瘤或转移者。200 例患者中, I+II 期 95 例、III 期 105 例,按 3:1 随机分成训练集、测试集,训练集 150 例(III 期组 79 例、I+II 期组 71 例),年龄(62.01±10.84)岁;测试集 50 例(III 期组 26 例、I+II 期组 24 例),年龄(61.04±10.23)岁。

1.2 检查方法 患者禁食 6~8 h,扫描前 5~10 min 饮水 800~1 000 mL,并进行呼吸憋气训练。采用 Siemens Definition Flash 双能 CT 机,扫描模式为双能量、双期增强, A 球管电压 100 kV、管电流 220 mAs, B 球管电压 150 kV、管电流 110 mAs,开启实时动态曝光剂量调节,螺距 1.15,球管旋转时间 0.5 s,矩阵 512×512,扫描层厚 5 mm,并以 1.5 mm 自动薄层重建。通过静脉留置针高压注射非离子型碘对比剂优维显 1.5 mL/kg(300 mgI/mL),流速 3.0 mL/s,将阈值感兴趣区(region of interest, ROI)置入腹主动脉,在腹主动脉 CT 值达到 100 HU 后延迟 10 s 和 40 s 后分别行动脉期(arterial phase, AP)、静脉期(venous phase, VP)扫描。扫描范围自膈肌至胃下缘层面。0.6 融合图像:由 100kV 和 Sn150kV 的数据以 0.6 加

权系数融合而成(即相当于 120 kV 常规 CT 图像)。

1.3 图像分析 使用 Liver VNC 软件,先将图像归一化操作,即在肿瘤轴位最大层面腹主动脉画 ROI,可分别获得 AP 和 VP 碘图。根据 Küpeli 等<sup>[6]</sup>标准,在癌周脂肪组织距胃壁约 1 mm 处沿其浆膜走行区和远离胃癌正常胃周脂肪组织区分别划取条形或圆形 ROI(25~50 mm<sup>2</sup>),宽度≤5 mm,然后在双期图像上分别测量癌灶、胃癌周围脂肪组织及正常胃周脂肪组织的碘基值、融合图像 CT 值和 VP 70 keV 单能量图像 CT 值、最厚径与最大径。避开血管、坏死或气-液平交界面存在的伪影区。ROI 确定后可获得双期融合图像的 CT 值以及相对应的碘值(iodine concentration, IC)、标准化碘值(normalized iodine concentration, NIC)(NIC=IC<sub>肿瘤</sub>/IC<sub>腹主动脉</sub>)及 VP 70 keV 单能量图像 CT 值。两名有 6 年、10 年丰富胃癌诊断经验的医生进行独立阅片和测量,意见分歧时共同协商决定。同一病例在双期图像上划取的 ROI 形状、位置及大小尽量相同,分别测量 2 次取其平均值,见图 1。



患者男性,66 岁,胃癌。A~C. 动脉期碘图, IC<sub>癌灶</sub>-AP、IC<sub>癌脂</sub>-AP、IC<sub>正脂</sub>-AP 分别为 2.0、0.0、0.0 mg/mL,对应 NIC 值及融合图像 CT 值分别为 0.21、0.00、0.00 和 76.20、-99.50、-93.40 HU;D~F. 静脉期碘图, IC<sub>癌灶</sub>-VP、IC<sub>癌脂</sub>-VP、IC<sub>正脂</sub>-VP 分别为 4.0、0.0、0.0 mg/mL,对应 NIC 值及融合图像 CT 值分别为 0.78、0.00、0.00 和 86.70、-80.30、-96.80 HU;G~I. 静脉期 70 keV 单能量图,单<sub>癌灶</sub>-VP、单<sub>癌脂</sub>-VP、单<sub>正脂</sub>-VP 的 CT 值分别为 107.80、-85.40、-99.10 HU。

图 1 贲门小弯侧 T3N2 期胃癌双能 CT 图像

1.4 模型的建立与验证 本研究使用训练集来构建 RF 模型,使用独立测试集进行验证。首先将所有的临床及影像变量纳入单因素分析,筛选单因素分析中 P<0.2<sup>[7]</sup>的变量纳入 RF 模型中进行特征筛选。该模型使用平均下降基尼指数(mean decrease gini index, MDGI)来评估变量的重要性。Gini 指数是计算每个变量对分类树上每个节点观测值的异质

性的影响,并以此来衡量各变量的重要性,Gini 值越大对应变量的重要性越大,并以此得到重要性排序。  
 1.5 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件和 R 3.4.4 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  和  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,计数资料以  $n(\%)$  表示;计量资料组间比较采用独立样本  $t$  检验或秩和检验,计数资料间比较采用  $\chi^2$  检验。通过受试者工作特征(ROC)曲线对 RF 模型的区分能力进行量化。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 训练集和测试集单因素分析 训练集中的 AP 胃癌的癌灶 IC 值(IC<sub>癌灶</sub>-AP)、胃癌周围脂肪组织 IC 值(IC<sub>癌脂</sub>-AP)、NIC<sub>癌灶</sub>-AP、NIC<sub>癌脂</sub>-AP、融合图像癌灶的混合能量 CT 值(混<sub>癌灶</sub>-AP)、混<sub>癌脂</sub>-AP、混<sub>正脂</sub>-AP 和 IC<sub>癌灶</sub>-VP、NIC<sub>癌脂</sub>-VP、混<sub>癌灶</sub>-VP、混<sub>癌脂</sub>-VP、混<sub>正脂</sub>-VP、70 keV 单能量癌灶 CT 值(单<sub>癌灶</sub>-VP)、单<sub>癌脂</sub>-VP、单<sub>正脂</sub>-VP 及最厚径、最长径的  $P$  值均  $< 0.2$ ,见表 1。

表 1 训练集和测试集中患者的临床、影像定量参数资料单因素分析 [ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

变量	训练集(n=150)		$\sqrt{\chi^2/Z}$	P	测试集(n=50)		$\sqrt{\chi^2/Z}$	P
	Ⅲ期组(n=79)	I+Ⅱ期组(n=71)			Ⅲ期组(n=26)	I+Ⅱ期组(n=24)		
年龄/岁	62.63±10.37	61.32±11.38	0.737	0.462	59.15±9.96	63.08±10.33	1.369	0.177
性别[n(%)]			0.001	0.980			1.381	0.240
男	58(73.42)	52(73.24)			22(84.62)	17(70.83)		
女	21(26.58)	19(26.76)			4(15.38)	7(29.17)		
CA19-9/(U/mL)	69.59±197.05	10.50±9.31	2.662	0.009	93.87±221.77	30.98±73.35	1.367	0.181
CEA/(ng/mL)	2.28(1.10,5.76)	2.14(1.38,2.84)	1.114	0.265	3.50(2.00,6.72)	2.20(1.53,3.09)	2.340	0.019
动脉期碘基值 [IC/(mg/mL)、NIC]								
IC <sub>癌灶</sub> -AP	2.09±0.92	2.57±1.02	2.988	0.003	1.98±0.79	2.37±0.90	1.644	0.107
IC <sub>癌脂</sub> -AP	0.10(0.00,0.90)	0.00(0.00,0.00)	4.035	<0.001	0.15(0.00,0.90)	0.00(0.00,0.00)	3.383	0.001
IC <sub>正脂</sub> -AP	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.551	0.582	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	1.041	0.298
NIC <sub>癌灶</sub> -AP	0.21±0.11	0.25±0.12	2.248	0.026	0.22±0.09	0.23±0.11	0.477	0.636
NIC <sub>癌脂</sub> -AP	0.01(0.00,0.08)	0.00(0.00,0.00)	3.865	<0.001	0.02(0.00,0.09)	0.00(0.00,0.00)	3.515	<0.001
NIC <sub>正脂</sub> -AP	0.00±0.00	0.00±0.00	0.134	0.894	-0.00±0.00	0.00±0.00	0.452	0.653
动脉期混合能量 CT值/HU								
混 <sub>癌灶</sub> -AP	65.30±18.15	61.03±17.87	1.452	0.149	64.66±10.69	59.16±17.48	1.328	0.192
混 <sub>癌脂</sub> -AP	46.37±43.08	83.24±19.40	6.870	<0.001	36.48±48.91	77.64±34.37	3.463	0.001
混 <sub>正脂</sub> -AP	94.53±15.25	97.66±11.29	1.413	0.160	93.50±13.64	95.95±13.03	0.648	0.520
静脉期碘基值 [IC/(mg/mL)、NIC]								
IC <sub>癌灶</sub> -VP	2.61±0.75	2.62±0.79	0.120	0.905	2.37±0.59	2.75±0.92	1.758	0.085
IC <sub>癌脂</sub> -VP	0.50(0.00,1.20)	0.00(0.00,0.00)	5.627	<0.001	0.50(0.00,1.33)	0.00(0.00,0.08)	3.492	<0.001
IC <sub>正脂</sub> -VP	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.256	0.798	0.00±0.03	0.01±0.04	0.844	0.403
NIC <sub>癌灶</sub> -VP	0.58±0.16	0.57±0.16	0.269	0.788	0.51(0.40,0.68)	0.59(0.43,0.86)	1.709	0.087
NIC <sub>癌脂</sub> -VP	0.13(0.00,0.26)	0.00(0.00,0.00)	5.735	<0.001	0.11(0.00,0.29)	0.00(0.00,0.02)	3.490	<0.001
NIC <sub>正脂</sub> -VP	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.401	0.688	0.00±0.01	0.00±0.01	0.490	0.626
静脉期混合能量 CT值/HU								
混 <sub>癌灶</sub> -VP	81.47±16.03	67.84±18.10	4.890	<0.001	78.41±15.00	70.03±14.23	2.022	0.049
混 <sub>癌脂</sub> -VP	40.12±43.53	80.29±24.81	7.029	<0.001	32.38±49.70	76.53±31.62	3.776	<0.001
混 <sub>正脂</sub> -VP	89.22±17.09	93.76±13.64	1.786	0.076	69.41±62.82	87.41±39.63	1.200	0.236
静脉期 70 keV 单能 量 CT 值/HU								
单 <sub>癌灶</sub> -VP	88.35±34.16	82.10±18.84	1.365	0.174	88.68±16.48	82.62±16.30	1.307	0.198
单 <sub>癌脂</sub> -VP	42.57±47.09	86.37±26.10	7.138	<0.001	37.64±51.49	86.55±23.18	4.386	<0.001
单 <sub>正脂</sub> -VP	97.50	101.70	2.243	0.025	89.90±39.45	100.57±14.94	1.245	0.219
	(104.40,82.40)	(109.40,91.10)						
最厚径/mm	18.10±6.25	8.82±8.24	7.704	<0.001	20.71±8.23	7.81±5.73	6.375	<0.001
最长径/mm	60.27±24.51	35.05±19.25	7.043	<0.001	69.12±27.40	34.25±17.11	5.442	<0.001

2.2 RF模型的建立与验证 本研究将所有的临床及影像变量经单因素分析后,将 $P < 0.2$ 的候选变量纳入训练集并采用RF算法筛选出5个变量:IC<sub>癌脂</sub>-VP、最厚径、NIC<sub>癌脂</sub>-VP、最长径、单<sub>癌脂</sub>-VP,进行模型构建,其Gini值依次分别为0.201、0.197、0.190、

0.159、0.141。通过十折交叉验证的方法发现,联合使用这5个变量的模型综合预测效能较高,训练集和测试集术前预测Ⅲ期组和I+Ⅱ期组胃癌的曲线下面积(AUC)分别为0.924、0.917,见表2、图2。

表2 RF模型训练集及测试集预测临床分期的ROC曲线

分组	灵敏度/%	特异度/%	准确性/%	阳性预测值	阴性预测值	AUC	95% CI
训练集(n=150)	84.8	83.1	84.0	0.848	0.831	0.924	0.882~0.966
测试集(n=50)	80.8	87.5	84.0	0.875	0.808	0.917	0.841~0.993

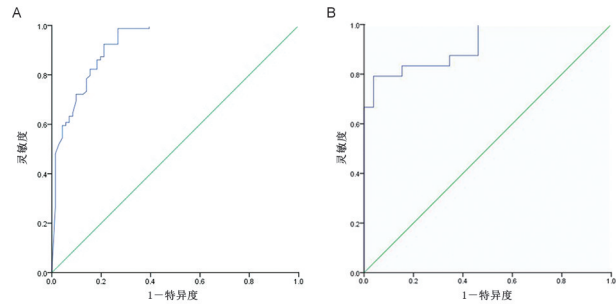


图2 RF模型训练集(A)与测试集(B)的ROC曲线

### 3 讨论

本研究基于DECT定量参数构建RF模型,对胃癌术前临床分期进行了研究,RF模型对胃癌术前临床分期有较好的鉴别能力,区分Ⅲ期与I+Ⅱ期胃癌的AUC>0.9。为了更好地适应临床胃癌初诊治疗决策和个体化精准医疗需求,2016年10月的第8版胃癌TNM分期系统新划分出了临床分期(cTNM)<sup>[8]</sup>,本研究以此为依据将cT<sub>3-4a</sub>N<sub>+</sub>M<sub>0</sub>列为Ⅲ期,而cT<sub>1-2</sub>N<sub>any</sub>M<sub>0</sub>与cT<sub>3-4a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>则列为I期+Ⅱ期。目前,对于无远处转移的Ⅲ期胃癌国内、外指南<sup>[3,9]</sup>均推荐在手术前进行新辅助治疗,通过降低局部和远处复发风险来改善患者的总生存期,还可提高局部晚期胃癌患者的病理完全缓解率,是患者预后的独立预测因素<sup>[10]</sup>。

DECT突破了以往常规增强CT在胃癌术前分期诊断方面的局限性,不仅可以获得胃癌的形态结构信息,而且利用多参数成像可定量评估肿瘤浸润胃壁的深度及淋巴结有无转移。碘图可对组织内的碘含量进行直观伪彩显示,且人眼对色彩的敏感性优于灰阶图像。严映等<sup>[11]</sup>研究发现,利用DECT静脉期碘图的浆膜高强度征可区别T<sub>3</sub>与T<sub>4a</sub>期胃癌,且阳性诊断率高于融合图像( $P < 0.05$ )。另外具有高对比噪声比的低能级单能量图像,可优化显示低对比度组织结构的细节。王学东等<sup>[12]</sup>研究显示,静脉期DECT的低能级单能量CT值、IC值及NIC值

可鉴别T<sub>2</sub>与T<sub>3</sub>期胃癌,联合NIC和单能量CT值可使诊断效能进一步提升。前期研究显示,DECT静脉期的定量参数诊断效能高于动脉期,与本研究的结果一致。可能由于动脉期主要反映肿瘤功能性微血管的血供特点,而静脉期反映的是肿瘤血供平衡及部分非功能性新生血管,碘对比剂受限于肿瘤组织周边纤维成分的阻隔而廓清延迟,所以静脉期的碘值能更准确地反映肿瘤内部的碘含量及其分布情况。有研究表明,浸润深度可作为早期胃癌淋巴结转移的独立预测因素<sup>[13]</sup>。另有学者通过测量静脉期甲状腺乳头状癌原发灶的碘基值可预测颈部中央区淋巴结的转移<sup>[14]</sup>。王睿等<sup>[15]</sup>研究显示,胃癌的T分期、最厚径及静脉期NIC值是影响淋巴结转移状态的独立预测指标,可提高术前诊断N分期的准确性。胃癌的最大径、最厚径代表肿瘤累及的范围和浸润的深度,而胃壁间的毛细淋巴管最终汇入淋巴管道丰富的浆膜下层,随着癌肿浸润深度的增加,与毛细淋巴管网的接触面越大,淋巴结转移的概率也会升高。

RF是基于决策树的一种集成学习方法,其处理大数据能力较强,对多元共线性不敏感,可很好地预测多达几千个变量,且在分类预测方面具有稳定、易操作、精确和不易过度学习等优势。在综合预测效果方面RF模型优于Logistic回归模型<sup>[16]</sup>。且相较于支持向量机、人工神经网络等机器学习运算法则,RF也具有优势<sup>[17]</sup>。徐青青等<sup>[18]</sup>利用门脉期CT图像纹理特征构建的RF模型在鉴别结直肠癌KRAS基因突变最终模型的AUC为0.93,留组交叉验证显示平均AUC为0.81。近来有学者采用RF算法构建的基于静脉期DECT影像组学模型和组合模型在诊断胃癌浆膜侵袭方面均表现出较高的诊断效能,在训练集和测试集队列中,影像组学模型AUC分别为0.90、0.90,组合模型AUC分别为0.93、0.93<sup>[19]</sup>。本研究建立的RF诊断模型也有着较高的诊断效能,训练集和测试集AUC值分别为0.924、

0.917,与既往研究结果相似,具有临床实用性。

本研究存在一定的局限性。首先,研究纳入的样本量较小,故需要纳入更多患者进行结果验证;其次,研究缺乏外部验证,故模型的泛化能力优势尚不得知,后续需收集独立的外部数据进行结果验证。

综上,本研究通过 RF 算法对变量进行了筛选、去冗余,并构建及内部验证了胃癌新辅助治疗诊断模型,为临床决策提供了一种新思路 and 参考依据,使得患者在个体化治疗中受益。

【参考文献】

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.

[2] 梁寒. 加强局部进展期胃癌根治手术的质量控制[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(1):43-47.

[3] WANG FH, ZHANG XT, LI YF, *et al.* The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8):747-795.

[4] PETRILLO A, POMPELLA L, TIRINO G, *et al.* Perioperative treatment in resectable gastric cancer; current perspectives and future directions[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3):399-420.

[5] GANSCHOW P, HOFMANN L, STINTZING S, *et al.* Operative results and perioperative morbidity after intensified neoadjuvant chemotherapy with FLOT for gastroesophageal adenocarcinoma impact of intensified neoadjuvant treatment [J]. *Gastrointest Surg*, 2021, 25(1):58-66.

[6] KÜPELI A, BULUT E, CANSU A, *et al.* Contribution of DECT in detecting serosal invasion of gastric cancer [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3):782-788.

[7] 庞海玉, 朱兰, 徐涛, 等. 基于随机森林算法的中国女性尿失禁发病危险因素研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(8):554

-560.

[8] 唐磊. 国际抗癌联盟及美国癌症联合会胃癌 TNM 分期系统(第8版)影像相关更新解读 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(8):636-637.

[9] AJANI JA, D'AMICO TA, BENTREM DJ, *et al.* Gastric cancer, version 2. 2022. NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2):167-192.

[10] 王童博, 周红, 张晓杰, 等. 新辅助治疗胃癌病理完全缓解的影响因素及预后分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2021, 43(4):571-578.

[11] 严映, 张梦梅, 吕艳娥, 等. 双能 CT 静脉期碘图及融合图像浆膜高强度征鉴别 T3 期与 T4a 期胃癌 [J]. *放射学实践*, 2021, 36(7):894-898.

[12] 王学东, 刘爱连, 田士峰. 单源双能 CT 能谱成像定量参数评估 T2 及 T3 期胃腺癌的价值 [J]. *放射学实践*, 2021, 36(11):1408-1413.

[13] 李宗先, 丁百静, 李生, 等. 56 例早期胃癌患者临床病理特征及诊治 [J]. *皖南医学院学报*, 2018, 37(2):130-133.

[14] 闵蕊, 韩丹, 赵雯, 等. 甲状腺乳头状癌灶双能量 CT 多参数预测中央淋巴结转移 [J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(11):1837-1840.

[15] 王睿, 李靖, 梁盼, 等. 能谱 CT 术前预测胃腺癌淋巴结转移的价值 [J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(3):469-474.

[16] 覃伟, 高敏, 沈莹, 等. 基于机器学习算法的 2 型糖尿病患者 3 个月血糖预测 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(11):1313-1317.

[17] 曾彭归航, 唐秀晓, 吴庭苓, 等. 潜在的胚胎干细胞自我更新与多能性的调控基因的鉴定: 基于随机森林算法 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(8):1234-1242.

[18] 徐青青, 柏根基, 朱艳, 等. CT 纹理分析预测结肠癌中 KRAS 基因突变的可行性研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2021, 37(6):954-957.

[19] YANG LI, SUN JY, YU XB, *et al.* Diagnosis of serosal invasion in gastric adenocarcinoma by dual-energy CT radiomics: focusing on localized gastric wall and peritumoral radiomics features [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:848425.

## 20 例布氏杆菌性脊柱炎的临床及 MR 征象分析

尹桂涛<sup>1</sup>,王海涛<sup>1</sup>,肖安岭<sup>1</sup>,刘海清<sup>2</sup>

(阜阳市第二人民医院 1.影像科;2.呼吸科,安徽 阜阳 236000)

**【摘要】目的:**探索 20 例布氏杆菌性脊柱炎患者的临床及 MR 征象,分析其临床和 MR 资料,提高认识、诊断水平。**方法:**回顾性分析阜阳市第二人民医院经实验室检查确诊的 20 例布氏杆菌性脊柱炎的临床及 MR 影像学资料,其中 5 例加扫 DWI 和增强序列。**结果:**20 例中均有腰椎受累,合并骶椎受累 2 例,合并胸椎受累 2 例;单个椎体受累 6 例(30.00%),1 例表现为椎体边缘斑片状长 T1/长 T2 信号,同时合并周围软组织受累,5 例常规 MR 椎体信号无明显改变,DWI 可见椎体前上缘稍高信号、增强可见少许强化,未见周围软组织受累;2 个椎体受累 9 例(45.00%),均为相邻椎体受累,均同时合并椎间隙及椎旁软组织受累肿胀、信号增高,椎体形态无明显改变,呈长 T1/长 T2 骨质破坏,压脂像显示明显高信号;3 个椎体受累 2 例(10.00%),均为相邻椎体受累,同时合并椎间隙和周围软组织受累;4 个椎体受累 3 例(15.00%),均为两两相邻椎体骨质破坏,且同时合并椎间隙及椎旁软组织受累。**结论:**MR 对布氏杆菌性脊柱炎有较高诊断价值,同时对于早期病变常规 MR 未见异常信号改变时,DWI 示椎体前上缘稍高信号、增强可见强化,具有重要提示意义。

**【关键词】**布氏杆菌性脊柱炎;磁共振成像

**【中图分类号】**R 445.2;R 681.51 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.017

## Analysis on the clinical pictures and MR signs of brucellosis spondylitis in 20 cases

YIN Guitao, WANG Haitao, XIAO Anling, LIU Haiqing

Department of Medical Image, No.2 People's Hospital of Fuyang City, Fuyang 236000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical and magnetic resonance imaging (MR) features of brucellosis spondylitis in 20 cases, and analyze the clinical and imaging data of brucellosis spondylitis so as to improve understanding and diagnosis of this spine condition. **Methods:** The clinical and MR data were retrospectively analyzed in 20 cases of brucellosis spondylitis that were confirmed by laboratory studies in Fuyang City, Anhui Province. Of the 20 patients, five underwent scanning with diffusion weighted imaging (DWI) and enhanced MR. **Results:** The 20 cases were generally involved in lumbar spine, in whom involvement occurred in sacral spine in 2, and in thoracic spine in another 2. Six cases (30.00%) were just single vertebral body involvement. One case showed patchy long T1 and long T2 signal at the edge of the vertebral body, combined with peripheral soft tissue involvement. Five cases had no obvious change in conventional MR vertebral body signal, yet DWI exhibited slightly higher signal at the vertebral body margin, enhancement with somewhat strengthening, and no peripheral soft tissue involvement. Involvement was seen in the two vertebral bodies in 9 cases (45.00%), all of which occurred in adjacent vertebral body and were combined with intervertebral space and paravertebral soft tissue involvement, showing swollen tissues and enhanced signal at MR. There was no obvious change in vertebral body morphology, yet bone destruction was seen at long T1/long T2. Lipid compression imaging sequence was obvious, and showed high signal. Involvement of the three vertebral bodies was seen in 2 cases (10.00%), and the involvement generally occurred in adjacent vertebral bodies, with intervertebral space and peripheral soft tissues affected. Four vertebral bodies were affected in 3 cases (15.00%), resulting in bone destruction in two adjacent vertebral bodies, and concurrent intervertebral space and paravertebral soft tissue involvement. **Conclusion:** MR has higher diagnostic value for brucellosis spondylitis, yet shows no abnormal signal in conventional scanning for early lesions. DWI exhibiting a slightly higher signal on the anterior margin of vertebral body with enhancement in enhanced scanning is of great significance for diagnosis of this disorder.

**【Key words】**brucellosis spondylitis; magnetic resonance imaging

布氏杆菌性脊柱炎(Brucellosis spondylitis, BS)由布氏杆菌感染并侵犯脊柱而形成,属于传染-变态反应性的人畜共患疾病,好发于我国西北、东北等畜牧业地区,内地相对少见<sup>[1]</sup>。该病临床症状无特异

性,确诊主要依靠实验室检查,而影像学检查对 BS 的诊断和进展评估发挥重要作用,尤其是 MR 检查,其多模态扫描方式对早期诊断及进展期软组织侵犯评估具有重要价值<sup>[2]</sup>。本研究回顾性分析发病于

基金项目:阜阳市卫生健康委员会科研立项课题(FY2021-052)

收稿日期:2023-04-10

作者简介:尹桂涛(1990-),男,主治医师,(电子信箱)feyygt@126.com。

阜阳地区的 BS 患者临床及 MR 影像学资料,旨在探索特征性 MR 征象对 BS 的价值。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2020 年 10 月~2022 年 12 月阜阳市第二人民医院住院治疗并经实验室检查确诊为 BS 患者临床及 MR 影像学资料。排除标准:①合并其他脊柱疾病,如结核、肿瘤等;②MR 影像资料不完善;③未经最终实验室检查确诊的患者。

1.2 仪器与方法 所有检查者采用西门子 3.0T Skyra MR 成像仪行腰椎 MR 检查,相控阵脊柱线圈,仰卧位。扫描序列包括矢状位 T1WI、T2WI、脂肪抑制 T2WI、横轴位 T2WI,其中 6 例患者另外行增强和 DWI 扫描。其中 3.0T MR 扫描参数为:矢状面 T1WI,TR 650 ms,TE 9.1 ms;T2WI,TR 3 000 ms,TE 82 ms,脂肪抑制 T2WI,TR 3 000 ms,TE 82 ms,层厚 3.5 mm,层间距 0.7 mm;横断面 TR 4 720 s,

TE 94 ms,层厚 4 mm,层间距 0.4 mm;矢状面 DWI, b 值 600,TR 2 800 ms,TE 54 ms,层厚 3.0 mm,层间距 0.6 mm;增强横轴位,TR 620 ms,TE 24 ms,层厚 4 mm,层间距 0.8 mm;增强矢状位,TR 450 ms,TE 11 ms,层厚 3.5 mm,层间距 0.7 mm;增强冠状位,TR 450 s,TE 11 ms,层厚 4 mm,层间距 0.8 mm。

1.3 MR 征象评估 参考其临床资料分析、实验室检查数据对影像表现进行综合阐述。评估内容包括:椎体受累情况、椎体形态改变、椎体信号改变范围、椎间隙受累情况、椎旁软组织受累情况。

### 2 结果

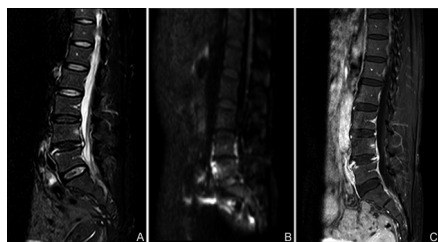
2.1 临床资料分析 20 例 BS 患者年龄 36~69 (51.75±8.32) 岁,其中男 14 例,女 6 例;均以发热和(或)不同程度腰痛入院,其中 7 例有牛和或羊等牲畜接触史,1 例曾食用羊肉并合并肝硬化,2 例经外院确诊,10 例无明显接触史。具体见表 1。

表 1 20 例 BS 患者临床表现

病例	性别	年龄/岁	临床表现	既往史
1	男	52	发热伴全身乏力 10 余天	有羊等牲畜密切接触史
2	男	36	发热伴腰酸半月余	有宰杀羊史
3	女	47	发热伴全身乏力 3 周	有牛等牲畜密切接触史
4	女	50	腰痛半年余,加重 2 月	无
5	男	53	腰痛 40 余天,加重 1 周余	无
6	男	60	腰痛伴发热	外院确诊 BS
7	男	64	黑便、反复发热	食用羊肉、乙肝肝硬化
8	男	42	发热伴腰痛 1 周	有羊等牲畜密切接触史
9	女	53	腰痛伴左臀部疼痛 1 月,加重 4 d	无
10	男	54	发热半年,右肩部伴腰痛 1 月	有羊等牲畜密切接触史
11	男	49	腰痛、左肩疼痛半月余	有牛等牲畜密切接触史
12	男	53	发热伴全身乏力 15 d	有羊等牲畜密切接触史
13	女	59	腰背部疼痛伴发热 10 余天	无
14	男	40	腰背部疼痛 6 月余,加重伴发热 3 d	无
15	女	49	腰背部疼痛 8 月,加重伴发热 20 d	无
16	女	50	腰背部疼痛伴发热 10 余天	无
17	男	43	发热 6 d	无
18	男	69	腰痛伴发热	外院确诊 BS
19	男	63	腰部疼痛伴双下肢放射痛 1 月余	无
20	男	49	腰背部疼痛、间断发热 4 月余	无

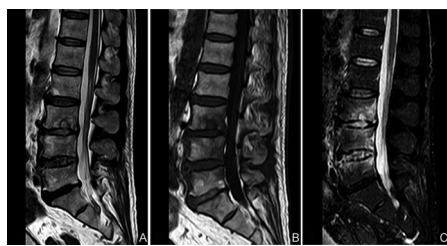
2.2 MR 征象 20 例患者均行常规 MR 检查,其中 5 例加扫 DWI 和增强序列。均有腰椎受累,扫描范围内另见合并骶椎受累 2 例,合并胸椎受累 2 例;单个椎体受累 6 例(30.00%),1 例表现为椎体边缘斑片状长 T1/长 T2 信号,同时合并周围软组织受累,5 例常规 MR 椎体信号无明显改变,DWI 可见椎体边缘稍高信号、增强可见少许强化(图 1),未见周围软组织受累;2 个椎体受累 9 例(45.00%),均为相邻椎体受累,均同时合并椎间隙及椎旁软组织受累,

表现为椎间隙形态尚可、压脂像信号增高,周围软组织肿胀,椎体形态无明显改变、呈长 T1/长 T2 骨质破坏,压脂像显示明显;3 个椎体受累 2 例(10.00%),均为相邻椎体受累,可见类许莫氏结节形成(图 2),同时合并椎间隙和周围软组织肿胀,压脂像信号增高;4 个椎体受累 3 例(15.00%),均为两两相邻椎体骨质破坏,横断位可见椎体呈花边样改变,均同时合并椎间隙及椎旁软组织受累(图 3)。具体见表 2。



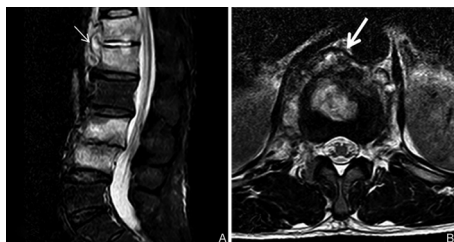
女,47岁,关节疼痛1个月余、发热伴全身乏力3周,有牛等牲畜密切接触史。A.腰椎矢状位 T2WI 压脂像,L5 椎体前上缘似见少许斑点状高信号;B.腰椎矢状位 DWI,可见 L5 椎体前缘条片状高信号;C.腰椎矢状位增强,可见 L5 椎体前上缘斑片状强化灶。

图1 典型病例1



男,60岁,腰痛伴发热入院,外院确诊BS。A~C.腰椎矢状位 T2WI、T1WI、脂肪抑制 T2WI,可见 L3、L4、L5 椎体不同程度受累,L3 椎体下缘类许莫氏结节形成。

图2 典型病例2



男,49岁,腰背部疼痛、间断发热4个月余。A.箭头所示椎体前缘肉芽肿形成;B.箭头所示横轴位椎体骨质破坏呈花边样改变。

图3 典型病例3

表2 20例BS患者椎体、椎旁及椎间隙受累情况

受累椎体个数	节段	n	椎旁软组织受累与否	椎间隙受累与否
1(n=6)	L5	5	有	无
	L5	1	无	无
2(n=9)	L2、L3	2	有	有
	L3、L4	1	有	有
	L4、L5	4	有	有
	L5、S1	2	有	有
3(n=2)	L3、L4、L5	1	有	有
	L4、L5、S1	1	有	有
4(n=3)	T12、L1、L4、L5	2	有	有
	T12、L1、L3、L4	1	有	有

### 3 讨论

布氏杆菌病是人畜共患疾病,当其累及脊柱时,即可引起BS,多见于畜牧业地区,有羊、牛等密切接

触史<sup>[3]</sup>,在我国多见于西北或东北地区,而发生在内地平原地区相对少见,但近些年来内地报道也逐年渐增。其主要感染途径为病菌通过皮肤黏膜、进食被感染肉类食物进入人体等,也有报道称存在人与人之间的传播<sup>[4]</sup>。本研究20例BS患者均发生在安徽省皖北地区,8例有牛和(或)羊等牲畜接触史,2例经外院确诊,仍有10例无明确接触史,可能系患者在不知情的状态下直接或间接接触,亦或是有与布氏杆菌病患者隐匿性接触后被感染所致。同时BS好发于成人,30岁以上较常见。

BS临床症状无明显特异性,患者常常以发热、腰背部疼痛就诊,偶可伴有肩、髋等其他周围关节疼痛,系病菌累及周围关节所致<sup>[5]</sup>。本组20例患者均有发热和或腰部疼痛病史,其中2例伴有肩部疼痛,1例伴有髋部疼痛,1例伴有双下肢放射性痛,1例合并有肝硬化,以黑便、反复发热为初始症状,易造成误诊,尤其是合并有其他基础疾病时。

影像学检查是诊断及评估BS受累情况的重要手段,尤其是MR多序列扫描方式,对于显示BS脊柱及椎旁软组织受累更敏感。文献报道BS通常有两种感染途径,一种是顺行感染,通过滋养小动脉到达椎体;另一种是逆行感染,通过Batson静脉丛到达椎体<sup>[6-7]</sup>。椎体感染后往往好发于前上终板处,可能与该部位血供更加丰富有关,随后逐步累及大部或全部椎体,进而累及椎间盘,并扩散至相邻椎体。好发于腰椎,系腰椎承重较大、血供丰富所致<sup>[8]</sup>。本组病例均有腰椎受累,合并骶椎受累1例,合并胸椎受累3例。单个椎体受累6例(30.00%),1例表现为椎体边缘斑片状长T1/长T2信号,同时合并周围软组织受累,5例常规MR椎体信号无明显改变,而DWI所示前上缘可见少许斑片状高信号。提示对于早期BS患者常规MR检查亦很难发现病变,而DWI是可以反映人体组织水分子扩散受限情况的功能磁共振技术,可以对早期BS椎体表现显示更加敏感;同时增强扫描可进一步证实早期BS患者椎体局部骨质水肿、肉芽肿增生的表现。随着疾病进展,BS往往累及整个椎体,表现椎体信号的改变,于压脂像表现更加明显,也可表现为终板骨质破坏,表现类许莫氏结节样病变<sup>[9]</sup>。如前所述,BS感染途径多为血行传播,因此临近椎体的受累较常见,本组病例中累及2个及以上椎体者均可见相邻椎体受累,但椎间隙狭窄程度较结核性脊柱炎轻,表明改变主要累及椎体,后期可能会间接导致椎间隙狭窄。病变较严重者常出现椎体骨膜骨化,椎体边缘出现唇样骨质增生样表现,有学者称之为鸚鵡喙征<sup>[10]</sup>,部分可见骨

桥形成,本组病例中亦可见该征象。笔者认为该征象亦可见于其他骨质增生表现病变中,特异性不强。当病变范围进一步进展时,于横轴位可见椎体边缘呈不规则、花边样骨质破坏改变。此时常伴随着周围软组织的肉芽组织形成,表现类脓肿样改变,但不具备结核性脊柱炎椎旁冷脓肿的流注样改变,此为两者重要的影像学鉴别征象。当病变范围仅累及相邻椎体边缘时需与终板炎进行鉴别,通常终板炎椎间隙受累少见,同时终板炎无周围软组织受累,当然明确的临床病史仍是鉴别的关键。

综上所述,MR 检查对于 BS 诊断具有重要价值,DWI 序列和增强检查可较早发现早期患者椎体骨质改变,具有重要价值。邻近椎体受累、类许莫氏结节样改变、椎间隙受累不明显、椎体花边样改变等对于提示 BS 具有重要价值。明确的羊、牛等牲畜接触史亦具有重要意义,确诊仍需临床和实验室检查。

【参考文献】

[1] LI M,ZHOU X,LI J, *et al.* Real time PCR assays for diagnosing Brucellar spondylitis using formalin fixed paraffin embedded tissues [J]. *Medicine (Baltimore)*,2018,97(9):e0062.

[2] YANG B,HU H,CHEN J, *et al.* The evaluation of the clinical, laboratory, and radiological findings of 16 cases of Brucellar spondylitis [J]. *Biomed Res Int*,2016;8903635.

[3] 李会侠,王祺,张建中,等. 磁共振成像对布氏杆菌性脊柱炎诊断的临床应用价值 [J]. *中华医学杂志*,2019,99(37):2935-2938.

[4] 李瑞利,宋文艳,李宏军. 19 例布鲁氏菌病的 MR 诊断及特点分析 [J]. *北京医学*,2019,41(6):479-483.

[5] LAN SQ,HE YL,TIHEIRAN M, *et al.* The Angiopoietin-like protein 4: a promising biomarker to distinguish Brucella spondylitis from tuberculous spondylitis [J]. *Clinical Rheumatology*,2021,40(10):4289-4294.

[6] 庞盼,张甜,关建萍,等. 布鲁氏菌病合并脊柱炎和关节炎的疼痛分值与血清中细胞因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-4 和 IL-2 的变化特点 [J]. *中国免疫学杂志*,2019,35(15):1180-1186.

[7] 王杰,张强. 布鲁氏菌性脊柱炎诊断和治疗研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*,2021,29(14):1304-1307.

[8] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识 [J]. *中华传染病杂志*,2017,35(12):705-710.

[9] 刘鑫,郭乐,李军孝. 六例布鲁氏菌性脊柱炎误诊为腰椎结核临床分析 [J]. *中国防痨杂志*,2022,44(6):576-581.

[10] 陈轶,郭宝琴,李华. 布氏杆菌脊柱炎与脊柱结核的 MR 影像鉴别诊断 [J]. *实用放射学杂志*,2019,35(11):1809-1802.

(上接第 460 页)

毗邻的重要脉管,确定肿瘤流域,术中行超声探查先行显露肝静脉主干,结合荧光导航再次精准确定肿瘤流域后离断肿瘤供血肝蒂和引流肿瘤流域的肝静脉分支,完整切除荷瘤区域,在保证肿瘤学切缘的同时,尽可能多地保留功能性残余肝脏实质,既降低了术后肝功能衰竭的风险,也为后续综合治疗的开展提供了保证。

总之,基于既往研究本中心提出此简单且实用的肝中叶肿瘤的分型及基于自制阻断钳的肝门阻断的方法,总结了肝中叶 2 区的手术技术要点,该方法安全可行,可为临床实践提供参考。

【参考文献】

[1] LI J,WANG C,SONG J, *et al.* Mesohepatectomy versus extended hemihepatectomies for centrally located liver tumors: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*,2017,7(1):9329.

[2] QIU J,WU H,BAI Y, *et al.* Mesohepatectomy for centrally located liver tumours [J]. *Br J Surg*,2013,100(12):1620-1626.

[3] ZUO CH,QIU XX,OUYANG YZ, *et al.* Mesohepatectomy for the treatment of patients with centrally located hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*,2014,2(5):833-838.

[4] LEE SY. Central hepatectomy for centrally located malignant liver tumors: a systematic review [J]. *World J Hepatol*,2014,6(5):347-357.

[5] JIANG B,YAN XF,ZHANG JH. Meta-analysis of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*,2018,48(8):635-663.

[6] 王小明. 腹腔镜肝蒂阻断钳:CN215534732U [P]. 2022-01-18.

[7] FANG CH,TAO HS,YANG J, *et al.* Impact of three-dimensional reconstruction technique in the operation planning of centrally located hepatocellular carcinoma [J]. *J Am Coll Surg*,2015,220(1):28-37.

[8] 成伟,陈少丰,刘毅. 腹腔镜肝切除术中肝静脉入路及显露过程中的意外及处理 [J]. *中国实用外科杂志*,2022,42(9):986-990.

[9] COUINAUD CM. A simplified method for controlled left hepatectomy [J]. *Surgery*,1985,97(3):358-361.

[10] TAKASAKI K. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection: a new concept of liver segmentation [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*,1998,5(3):286-291.

[11] SUGIOKA A,KATO Y,TANAHASHI Y. Systematic extrahepatic Glissonean pedicle isolation for anatomical liver resection based on Laennec's capsule: proposal of a novel comprehensive surgical anatomy of the liver [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*,2017,24(1):17-23.

[12] 余德才. 肝脏膜性解剖及 Laennec 入路解剖性肝切除 [J]. *中华腔镜外科杂志(电子版)*,2019,12(6):332-336.

[13] OGISO S,SEO S,ISHII T, *et al.* Anatomy of the middle hepatic vein tributaries to promote safer hepatic vein-guided liver resection [J]. *J Gastrointest Surg*,2022,26(1):122-127.

## 自我效能感在领导支持感与护士创新绩效之间的中介效应

张振伟<sup>1,2a</sup>, 秦寒枝<sup>2a</sup>, 刘美玲<sup>2b</sup>, 陈叶俊<sup>3</sup>

(1. 安徽医科大学 护理学院, 安徽 合肥 230032; 2. 中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院 a. 护理部; b. 手术室, 安徽 合肥 230001; 3. 安徽医科大学附属医院 医院感染管理部, 安徽 合肥 230022)

**【摘要】目的:**探究自我效能感在领导支持感与护士创新绩效之间的中介效应。**方法:**采用一般自我效能感量表、领导支持感量表和创新绩效量表对安徽省某三级甲等综合医院的1135名护士进行调查。**结果:**领导支持感与护士创新绩效呈正相关( $r=0.653, P<0.01$ ), 领导支持感与自我效能感呈正相关( $r=0.487, P<0.01$ ), 自我效能感与护士创新绩效呈正相关( $r=0.630, P<0.01$ )。自我效能感在领导支持感与护士创新绩效间起部分中介作用, 中介效应占总效应的30.4%。**结论:**自我效能感在领导支持感与护士创新绩效间起部分中介作用。建议护理管理者可通过提高护士的自我效能感, 从而提高创新绩效水平, 推动护士创新。

**【关键词】**护士; 自我效能; 领导支持; 创新绩效

**【中图分类号】**R 47; B 844.3 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.018

## Mediating effect of self-efficacy on supervisor support and innovation performance in nurses

ZHANG Zhenwei, QIN Hanzhi, LIU Meiling, CHEN Yejun

School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

**【Abstract】Objective:** To explore the mediating effect of self-efficacy on supervisor support and innovation performance in nurses. **Methods:** General Self-efficacy Scale (GSES), Perceived Supervisor Support (PSS) scale and Innovation Performance (IP) scale were used to survey 1135 nurses from a Grade III Level A hospital in Anhui Province. **Results:** The perceived supervisor support was positively correlated with innovation performance of nurses ( $r=0.653, P<0.01$ ) and self-efficacy ( $r=0.487, P<0.01$ ). The sense of self-efficacy was also positively correlated with innovation performance ( $r=0.630, P<0.01$ ). Self-efficacy played partial mediating role between perceived supervisor support and innovation performance in nurses, and the mediating effect accounted for 30.4% of the total effect. **Conclusion:** Self-efficacy partially functions mediating role between perception of supervisor support and innovation performance in nurses, for which nursing administrators are proposed to boost innovation performance of nurses and promote their innovation by enhancing nurses' sense of self-efficacy.

**【Key words】** nurse; self-efficacy; supervisor support; innovation performance

随着人们对卫生服务需求的不断增加,特别是在健康领域逐渐意识到患者护理的重要性,护士的作用日益突出<sup>[1]</sup>,护士创新受到越来越多的关注。护士创新行为是一个过程,包括寻求新的方法、技术或工作方式,并将这些方法应用到实践中,目的是促进健康,预防疾病,提高护理质量<sup>[2]</sup>。创新绩效是创新行为在实施之后产生绩效层面的效果<sup>[3]</sup>。领导支持感是指个体对领导重视其贡献、关心其幸福程度的整体感受<sup>[4]</sup>。当个体感知到领导支持时,会直接或间接激励其产生一系列内外行为改变,从而激发个体产生良好的创新行为<sup>[5]</sup>。此外,领导支持

可以降低个体的社会心理压力,调动个体的正向情感和积极行为,从而促进个体的自我效能感<sup>[6]</sup>。自我效能感是指个体应对不同环境挑战或面对新事物的整体自信<sup>[7]</sup>。研究表明,自我效能感对创新行为有着显著的正向影响,可激发个体创新潜能,从而产生更多创新绩效<sup>[8]</sup>。对企业员工的调查发现领导支持通过自我效能感影响创新绩效<sup>[9]</sup>。护理领域鲜见相关的实证研究,因此本研究以护士为研究对象,探究自我效能感在领导支持感与护士创新绩效之间的中介效应,为进一步提高护士的创新绩效水平提供参考。

**基金项目:**安徽省中央领导地方科技发展专项项目(S2019b11030024)

**收稿日期:**2023-02-20

**作者简介:**张振伟(1988-),男,主管护师,(电子信箱)Zhang9537@126.com;

陈叶俊,女,副主任护师,(电子信箱)493121512@qq.com,通信作者。

### 1 对象与方法

1.1 对象 2022年3~4月采用便利抽样法抽取安徽省某三级甲等综合医院的1135名护士进行调查。纳入标准:①注册护士;②从事临床护理工作1年及以上;③知情、同意参与本研究者。进修护士和实习护生不纳入本研究。根据横断面调查样本量计算公式 $n=(\mu_{\alpha}\sigma/\delta)^2$ ,预调查的护士创新绩效的标准差为7.71,取容许误差 $\delta=0.5, \alpha=0.05$ ,计算得出样本量为914,考虑20%的无效样本量,最终确定样本量至少为1096名,实际纳入1135名护士。

#### 1.2 方法

1.2.1 调查工具 ①一般资料问卷,由研究者参考文献自行设计,包括所在科室、年龄、学历、月收入、聘用方式等。②一般自我效能感量表(General Self-efficacy Scale, GSES),由Schwarzer<sup>[10]</sup>于1981年编制,采用王才康等<sup>[11]</sup>汉化的中文版量表调查护士的自我效能感,该问卷Cronbach  $\alpha$ 系数为0.87。该量表共有10个条目,均为Likert 4点量表(完全不正确至完全正确),得分越高表示个体自我效能感越强。本研究Cronbach  $\alpha$ 系数为0.926。③领导支持感量表(Perceived Supervisor Support Scale, PSS),由Bacharach和Bamberger<sup>[12]</sup>于2007年编制,后被魏鑫<sup>[13]</sup>验证,该问卷Cronbach  $\alpha$ 系数为0.965。该量表包含4个条目,由护士对感知到的领导支持感进行评价,均为Likert 7点量表(非常不同意至非常同意),总分4~28分。本研究Cronbach  $\alpha$ 系数为0.923。④创新绩效量表(Innovation Performance Scale, IP),由Janssen等<sup>[14]</sup>于2000年开发,本研究采用黄亮等<sup>[15]</sup>验证的中文版本,该量表为单一维度,共9个条目,由护士对自己的创新绩效进行评价。均为Likert 7点量表(非常不同意至非常同意),总分9~63分,得分越高表示护士创新绩效越强,该问卷的信效度已在国内研究中得到证实<sup>[13,15]</sup>。本研究Cronbach  $\alpha$ 系数为0.954。

1.2.2 调查方法 采用问卷调查法,通过问卷星平台对符合纳入标准的护士发放问卷。问卷前言部分包括本研究的目的意义、匿名保证和指导语等,获得调查对象知情同意后填写问卷。从平台导出问卷,根据每份填写时间(2~20 min)剔除填写时间过短或过长的问卷,并进一步人工筛选和删除存在明显错误的问卷,最终回收有效问卷1135份。

1.2.3 统计学方法 应用SPSS 26.0软件进行数据录入与统计学分析。采用描述性统计、*t*检验、单因素方差分析描述和比较不同人口学特征的护士创新绩效得分;采用Pearson相关性分析分析护士自我

效能感、领导支持感与创新绩效的相关性;采用Process插件Model 4检验自我效能感在领导支持感与护士创新绩效之间的中介作用。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 不同人口学特征的护士创新绩效得分比较 不同科室、年龄、学历、工作年限、职务、性别、婚姻状况、子女数护士的创新绩效得分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),不同聘用方式、月收入、职称、层级护士的创新绩效得分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 不同人口学特征护士创新绩效得分比较 分

项目	类别	<i>n</i>	创新绩效得分	<i>F/t</i>	<i>P</i>
科室	临床科室	766	4.91±1.04	0.089	0.929
	非临床科室	369	4.91±1.02		
年龄/岁	≤30	352	4.92±1.09	0.914	0.434
	31~35	327	4.91±0.98		
	36~40	307	4.79±1.12		
	41~	149	4.87±1.33		
工作年限/年	1~5	286	5.07±1.12	1.433	0.232
	6~10	379	4.91±1.01		
	11~15	253	4.94±0.99		
	16~	217	5.01±1.10		
月收入/元	≤10 000	1 007	4.93±1.04	2.009	0.045
	>10 000	128	4.74±1.00		
层级	N3以下	374	5.07±1.14	3.392	0.001
	N3及以上	761	4.83±0.97		
职称	主管护师以下	581	5.01±1.09	3.250	0.001
	主管护师及以上	554	4.81±0.97		
职务	无职务	687	4.90±1.06	0.436	0.663
	有职务	448	4.93±0.99		
学历	中专/大专	133	5.01±0.87	1.409	0.245
	本科	989	4.89±1.03		
	研究生	13	5.21±1.03		
性别	男	50	4.95±1.03	0.257	0.797
	女	1 085	4.91±1.04		
婚姻状况	已婚	911	4.88±1.01	1.990	0.130
	未婚	205	5.03±1.14		
	离异/丧偶	19	5.07±0.99		
聘用方式	有编制	240	4.78±0.88	2.352	0.019
	无编制	895	4.94±1.07		
子女数/个	0	295	5.01±1.11	2.570	0.080
	1	530	4.92±1.00		
	≥2	310	4.79±1.56		

2.2 自我效能感、领导支持感与护士创新绩效的相关性 Pearson相关分析显示,护士创新绩效与自我效能感及领导支持感均呈正相关( $r=0.630, P<0.01; r=0.653, P<0.01$ ),领导支持感与自我效能

感呈正相关( $r=0.487, P<0.01$ ),见表2。

表2 自我效能感、领导支持与护士创新绩效的相关性

项目	总分	创新绩效	自我效能感	领导支持感
创新绩效	44.22±9.35	1.000		
自我效能感	27.55±6.31	0.630**	1.000	
领导支持感	21.03±5.14	0.653**	0.487**	1.000

注:\*\* $P<0.01$ 。

2.3 自我效能感在领导支持感与护士创新绩效之间的中介效应 在相关分析的基础上,采用 Process 插件 Model 4,自变量为领导支持感,因变量为创新绩效,中介变量为自我效能感,在控制护士聘用方式、月收入、职称、层级的影响下对自我效能感的中介效应进行检验。表3、4 结果表明,领导支持感对护士创新绩效具有明显预测作用( $\beta=0.527, t=29.011, P<0.01$ ),引入中介变量后,领导支持感对创新绩效的直接预测作用依然明显( $\beta=0.367, t=19.972, P<0.01$ ),自我效能感的中介效应 Bootstrap 95% CI 不包含 0(表4),表明领导支持感不仅能够直接预测护士创新绩效,而且能够通过自我效能感中介作用预测职业认同。该直接效应(0.367)和中介效应(0.161)分别占总效应(0.527)的69.6%、30.4%。

表3 自我效能感在领导支持感与护士创新绩效之间的中介效应

因变量	自变量	拟合指标		系数显著性		
		R <sup>2</sup>	F	$\beta$	t	P
创新绩效	领导支持感	0.426	841.634	0.527	29.011	0.000
自我效能感	领导支持感	0.237	351.410	0.239	18.746	0.000
创新绩效	自我效能感	0.554	703.240	0.674	18.015	0.000
	领导支持感			0.367	19.972	0.000

表4 自我效能感中介效应的 Bootstrap 检验

项目	效应值	标准误	95% CI	相对效应值
总效应	0.527	0.023	0.482 ~ 0.574	
直接效应	0.367	0.018	0.331 ~ 0.403	0.696
间接效应	0.161	0.015	0.132 ~ 0.192	0.304

### 3 讨论

本研究结果显示,领导支持感与护士创新绩效呈正相关( $r=0.653, P<0.01$ ),即护士感知的领导支持水平越高,其创新绩效越高,与张艺等<sup>[5]</sup>的研究结果相似。一方面,领导支持感能有效提升护士对自我价值的评价,护士为了维持积极的自我评价会更有动力创造性地开展工作。另一方面,领导支持感能够营造出更开放灵活的环境,使得护士与领

导间在平等和信任的基础上实现信息互动与分享,进而对护士创新绩效产生积极影响<sup>[16]</sup>。本研究领导支持感与自我效能感呈正相关( $r=0.487, P<0.01$ ),领导支持感对自我效能感有正向促进作用。根据社会学习理论,得到领导支持、信任和充分授权的护士更可能对自己的工作充满信心,并从成功经验中获得更高的自我效能感<sup>[17]</sup>。本研究自我效能感与护士创新绩效呈正相关( $r=0.630, P<0.01$ ),自我效能感对创新绩效有积极的正向作用。自我效能水平会影响动机、面对困难时的毅力、情绪稳定性和压力水平<sup>[18]</sup>,具有较高自我效能感的人可能会接受具有挑战性的任务并设定高目标以提高他们的工作绩效和职业机会<sup>[19]</sup>,从而提高创新绩效。

本研究发现,自我效能感在领导支持感与创新绩效间起部分中介作用,提示领导支持感可以直接影响创新绩效,也可通过自我效能感的中介作用来间接影响创新绩效。社会交换理论认为,在领导-员工交换关系中,当领导向其员工提供有价值的东西时,员工不可避免地会更加热情地回报,他们在履行工作职责时会表现出更高的绩效、创新和谨慎<sup>[20]</sup>。因此,在临床工作中,护士感知到的领导支持水平越高,越能积极发挥主观能动性去解决困难,有更多的机会进行创造性思维,进而表现出良好的创新绩效水平。另外,根据社会认知理论,当护士具有高水平的自我效能感并且相信自己拥有能够激发创造力的知识和技能时,会更自主地接受工作中的挑战并从事创造性的工作。当领导支持感较高时,护士整体心理授权水平会增加<sup>[21]</sup>,其能力、自主性和自我效能感会更强,对自己的工作有更高的认同感,从而增强工作能力,提升创新绩效。因此,领导支持还可通过自我效能感来影响护士的创新绩效。

综上所述,领导支持感和自我效能感均可正向预测护士创新绩效,领导支持感也可以通过自我效能感的中介作用间接影响创新绩效。因此在日常临床工作中,护理管理者需要采取适当措施,营造良好的工作环境,为创新活动提供物质支持、精神支持,并注重提升护士自我效能感,从而促进创新绩效的提高。本研究为横断面的研究,无法揭示研究变量间因果关系;采用自陈述式量表,可能会带有被试的主观性。因此,今后可考虑采用纵向的调查或实验研究进一步探讨自我效能感在领导支持感和创新绩效之间的长期作用关系。

### 【参考文献】

[1] ZHOU J, YANG Y, QIU X, et al. Serial multiple mediation of or-

- ganizational commitment and job burnout in the relationship between psychological capital and anxiety in Chinese female nurses: a cross-sectional questionnaire survey [J]. *Int J Nurs Stud*, 2018, 83: 75-82.
- [2] 包玲, 章雅青, 张莹, 等. 护士创新行为的现状及其影响因素分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(5): 593-596.
- [3] JANSSEN O, YPEREN NWV. Employees' goal orientations, the quality of leader-member exchange, and the outcomes of job performance and job satisfaction [J]. *Acad Manage J*, 2004, 47(3): 368-384.
- [4] 傅升, 丁宁宁, 赵懿清, 等. 企业内的社会交换关系研究: 组织支持感与领导支持感 [J]. *科学与科学技术管理*, 2010, 31(6): 175-181.
- [5] 张艺, 王建宁, 黄秋霞, 等. 授权型领导与临床护士创新行为的相关性研究 [J]. *护理学杂志*, 2022, 37(3): 59-61.
- [6] 刘嵩, 鲍超, 曾海洋. 主管支持感对制造业企业员工人工智能焦虑的影响-心理韧性的中介作用 [J]. *湖北文理学院学报*, 2022, 43(8): 81-88.
- [7] YAO Y, ZHAO S, GAO X, *et al*. General self-efficacy modifies the effect of stress on burnout in nurses with different personality types [J]. *BMC Health Serv Res*, 2018, 18(1): 667.
- [8] 方淑苗, 赵晓慧, 陈云. 挑战性压力源对员工创新行为的影响研究-创新自我效能感和组织认同感的双重中介作用 [J]. *黑龙江工业学院学报(综合版)*, 2022, 22(8): 106-112.
- [9] 许慧, 郭丕斌, 暴丽艳. 组织创新支持对科研人员创新行为的影响-基于创新自我效能感、知识共享的链式中介效应 [J]. *科技管理研究*, 2021, 41(8): 124-131.
- [10] SCHWARZER R, BASSLE JPK. The assessment of optimistic self beliefs: comparison of the German, Spanish, and Chinese versions of the general self-efficacy scale [J]. *J Appl Psychol*, 1997, 46(1): 69-88.
- [11] 王才康, 胡中锋, 刘勇. 一般自我效能感量表的信度和效度研究 [J]. *应用心理学*, 2001(1): 37-40.
- [12] BACHARACH SB, BAMBERGER PA. 9/11 and New York city firefighters' post hoc unit support and control climates: a context theory of the consequences of involvement in traumatic work-related events [J]. *The Academy of Management Journal*, 2007, 50(4): 849-868.
- [13] 魏鑫. 患者感激对护士创新绩效的影响研究 [D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [14] JANSSEN O. Job demands, perceptions of effort-reward fairness and innovative work behaviour [J]. *J Occup Orga Psych*, 2000, 73(3): 287-302.
- [15] 黄亮, 彭璧玉. 工作幸福感对员工创新绩效的影响机制——一个多层次被调节的中介模型 [J]. *南开管理评论*, 2015, 18(2): 15-29.
- [16] 王宏蕾, 孙健敏. 授权型领导与员工创新行为: 结构正式化的调节作用 [J]. *管理科学*, 2018, 31(3): 29-39.
- [17] ZHOU X, RASOOL SF, YANG J, *et al*. Exploring the relationship between despotic leadership and job satisfaction: the role of self-efficacy and leader-member exchange [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(10): 5307.
- [18] BANDURA A, LOCKE EA. Negative self-efficacy and goal effects revisited [J]. *J Appl Psychol*, 2003, 88(1): 87-99.
- [19] DAN X, XU S, LIU J, *et al*. Innovative behaviour and career success: mediating roles of self-efficacy and colleague solidarity of nurses [J]. *Int J Nurs Sci*, 2018, 5(3): 275-280.
- [20] LI M, JAMEEL A, MA Z, *et al*. Prism of employee performance through the means of internal support: a study of perceived organizational support [J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2022, 15: 965-976.
- [21] LI XF, LIN CC. The influence of high-commitment work system on work well-being: the mediating role of psychological empowerment and the moderating role of leader trust [J]. *Pers. Rev*, 2020, 50: 1128-1147.

## 《皖南医学院学报》2024 年征订启事

《皖南医学院学报》是中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊, 属综合性的医学类学术期刊。本刊旨在传播医学信息, 促进校内外学术交流, 推动教学、科研、医疗工作的进展。设有基础医学、药学、临床医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、心理学、预防医学等栏目, 既可为高等医学院校师生的科研、医疗工作提供参考, 又可指导基层广大医务人员的临床实践。

本刊为双月刊, 国际标准 A4 开本(大 16 开), 102 页, 逢双月出版。国内统一刊号: CN 34-1068/R, 国际标准刊号: ISSN 1002-0217。每期定价 15 元, 全年 90 元。发行: 中国邮政集团有限公司芜湖市分公司, 全国各地邮政局均可订购; 邮发代号: 26-235, 欢迎广大读者订阅。

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

电话: 0553-3932553

电子信箱: wnyxyxb@vip.163.com

投稿地址: <http://xuebao.wnmc.edu.cn>

# 家庭结构对医学生职业价值观的影响:心理资本的中介作用

王文杰<sup>1</sup>,王国平<sup>2</sup>,刘海荣<sup>2</sup>,张 未<sup>3</sup>

(皖南医学院 1. 公共卫生学院;2. 人文与管理学院;3. 马克思主义学院,安徽 芜湖 241002)

**【摘要】目的:**探讨家庭结构对医学生职业价值观的影响,以及心理资本在两者之间的中介作用。**方法:**通过分层整群抽样对某医学院626名大学生进行问卷调查,问卷调查量表包括大学生职业价值观量表、积极心理资本量表。**结果:**不同家庭结构的大学生职业价值观评分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),重组家庭、单亲家庭的医学生职业价值观得分低于核心家庭、主干家庭的医学生。不同的家庭结构对职业价值观的作用机制存在差异,以核心家庭为参照,主干家庭、联合家庭对医学生职业价值观的影响主要通过心理资本的中介作用;单亲家庭对医学生职业价值观有直接的影响作用,心理资本在其中也发挥着中介作用;重组家庭对医学生职业价值观有直接的影响作用,心理资本在其中没有发挥中介作用。**结论:**不同的家庭结构对医学生职业价值观形成的作用机制存在差异,需要分类管理。

**【关键词】**家庭结构;职业价值观;心理资本;医学生

**【中图分类号】**R 844.2;R-4 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.019

## Effect of family structure on medical students' work values: Mediating role of psychological capital

WANG Wenjie, WANG Guoping, LIU Hairong, ZHANG Wei

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the influence of family structure on the work values in medical students and the mediating role of psychological capital between the two factors. **Methods:** By stratified cluster sampling, we conducted a questionnaire survey on 626 college students in a medical school using College Students' Work Value Scale (CSWVS) and Positive Psychological Capital Questionnaire (PPQ). **Results:** CSWVS scores were significantly different in students from different family structures ( $P<0.05$ ). Students from reconstituted and single-parent families had lower CSWVS scores than those from nuclear and stem families. There was difference in the mechanism by which different family structures influenced work values. Referring to nuclear family, stem and united families influenced medical students' work values mainly through the mediating effect of psychological capital. Single-parent family had a direct influence on medical students' work values, partly mediated by psychological capital. Reconstituted family also had a direct influence, but psychological capital did not play a mediating role in it. **Conclusion:** There are differences in the mechanism by which different family structures influence the work values in medical students. The students should be dealt with accordingly.

**【Key words】** family structure; work value; psychological capital; medical student

职业价值观作为价值观在职业生涯中的具体表现,影响职业生涯的导向<sup>[1]</sup>。当前大学生普遍存在着职业价值观认识模糊、职业生涯规划不足,而且在职业价值观上还呈现出“物质主义”和群体性差异<sup>[2]</sup>。家庭环境对于医学生的职业价值观有着不可忽视的影响,家庭结构在大学生的职业价值观形成中扮演着至关重要的作用<sup>[3]</sup>。心理资本是个体积极的心理发展状态,包括自我效能、乐观、希望和韧性<sup>[4]</sup>,心理资本是一个人最无法替代和最具有竞争力的核心资源。研究发现,家庭环境对心理资本

产生影响,心理资本水平越高的学生,其越能树立正确的职业价值观,在择业过程中更有信心<sup>[5]</sup>。

家庭环境会影响学生的职业价值观和心理资本,心理资本又会影响职业价值观的形成。因此,本研究以医学生为研究对象,探讨家庭结构、心理资本、职业价值观三者之间的关系以及心理资本作为中介变量的家庭结构影响职业价值观的作用机制。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究以某医学院校在校学生为

基金项目:安徽高校人文社会科学研究项目(SK2019ZD19)

收稿时间:2023-01-10

作者简介:王文杰(1996-),男,2020级硕士研究生,(电子信箱)572845233@qq.com;

王国平,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)304111225@qq.com,通信作者。

研究对象,采取分层整群抽样法进行问卷调查,发放问卷 648 份,收回有效问卷 626 份,有效回收率 96.60%。

### 1.2 研究工具

1.2.1 大学生职业价值观量表 采用金盛华等<sup>[6]</sup>编制的大学生职业价值观量表。包括家庭维护、地位追求、成就实现、社会促进、轻松稳定、兴趣性格、规范道德、薪酬声望、职业前期、福利待遇 10 个维度,本研究 Cronbach  $\alpha$  系数为 0.78。

1.2.2 积极心理资本量表 采用张阔等<sup>[7]</sup>编制的心理资本量表。包括自我效能、乐观、希望与韧性 4 个维度,本研究 Cronbach  $\alpha$  系数为 0.90。

1.3 家庭结构类型 家庭结构是指家庭中人与人之间的关系模式。其是一种在一定层次和序列上连接家庭成员之间关系的形式,根据家庭成员的数量和家庭成员之间的关系,家庭结构通常分为 5 种类型。核心家庭:由一对夫妇与未婚子女组成的家庭;主干家庭:由两代或两代以上夫妻组成,每代最多不超过一对夫妻,且中间无断代的家庭;联合家庭:包括父母、已婚子女、未婚子女、孙子女、曾孙子女等几代居住在一起的家庭;单亲家庭:由离异、丧偶或未婚的单身父亲或母亲及其子女或领养子女组成的家庭;重组家庭:夫妇双方至少有一人已经历过一次婚

姻,并可有一个或多个前次婚姻的子及夫妇重组的共同子女。

1.4 质量控制 问卷以无记名形式填写,在辅导员的协助下由调查员分发并回收问卷,回收问卷由专人核查,剔除无效问卷,采用双录入法,录入员经过统一培训。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数比较采取独立样本  $t$  检验和  $F$  检验(两两比较采用  $q$  检验);通过 Bootstrap 法分析检验心理资本的中介效应<sup>[8]</sup>。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同人口学特征职业价值观、心理资本评分 不同性别、生源地、家庭教养方式、家庭人均月收入、父母最高文化程度、是否担任学生干部对医学生职业价值观的影响差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。重组家庭、单亲家庭的医学生职业价值观得分( $80.13 \pm 18.13$ 、 $89.94 \pm 17.13$ )低于核心家庭、主干家庭的医学生( $103.52 \pm 27.90$ 、 $104.20 \pm 26.71$ ) ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 职业价值观、心理资本评分情况( $n=626$ )

项目	<i>n</i>	职业价值观	<i>t/F</i>	<i>P</i>	心理资本	<i>t/F</i>	<i>P</i>	
性别	男	231	104.66±27.76	1.901	0.058	117.93±18.88	3.225	0.001
	女	395	100.07±26.49			113.12±16.52		
生源地	城市	184	102.88±27.06	0.264	0.768	117.59±18.06 <sup>a</sup>	3.218	0.041
	乡镇	186	102.35±26.84			114.27±18.97 <sup>ab</sup>		
	农村	256	101.07±27.21			113.41±15.92 <sup>b</sup>		
学生干部	是	262	100.76±25.74	0.917	0.359	118.18±17.92	4.039	<0.001
	否	364	102.76±27.87			112.51±16.96		
父母文化水平	初中及以下	330	100.11±26.37	1.410	0.239	115.04±16.19	2.330	0.073
	高中、中专	104	101.64±27.55			116.38±17.85		
	大学专科	133	106.19±26.82			111.86±17.60		
	本科及以上	59	101.98±29.78			118.29±23.05		
教养方式	权威型	343	102.92±27.86	0.562	0.640	118.48±17.19 <sup>a</sup>	11.852	<0.001
	专制型	135	102.10±24.29			109.08±16.32 <sup>b</sup>		
	溺爱型	67	98.54±27.64			112.84±16.99 <sup>b</sup>		
	忽视型	81	100.69±27.45			111.09±18.26 <sup>b</sup>		
家庭人均月收入/元	<5 000	298	102.21±25.99	1.840	0.160	113.56±16.92	2.236	0.108
	5 000 ~ 10 000	256	103.29±27.99			116.66±16.63		
	>10 000	72	96.42±27.45			114.10±22.52		
家庭结构	核心家庭	427	103.52±27.90 <sup>a</sup>	5.201	<0.001	116.73±17.76 <sup>a</sup>	4.707	0.001
	主干家庭	121	104.20±26.71 <sup>a</sup>			111.60±17.67 <sup>b</sup>		
	联合家庭	32	95.06±18.99 <sup>ab</sup>			108.19±12.64 <sup>b</sup>		
	单亲家庭	31	89.94±17.13 <sup>b</sup>			108.19±14.56 <sup>b</sup>		
	重组家庭	15	80.13±18.13 <sup>b</sup>			117.33±17.10 <sup>ab</sup>		

注:多组间两两比较,字母完全不同表示  $P < 0.05$ 。

家庭人均月收入、父母最高文化程度对医学生心理资本的影响差异无统计学意义( $P>0.05$ )。男生心理资本得分( $104.66\pm 27.76$ )高于女生( $100.07\pm 26.49$ )( $P<0.05$ );来自城市的医学生心理资本得分( $117.59\pm 18.06$ )高于来自农村( $113.41\pm 15.92$ )的医学生( $P<0.05$ );教养方式为权威型的医学生心理资本得分( $118.48\pm 17.19$ )高于专制型( $109.08\pm 16.32$ )、溺爱型( $112.84\pm 16.99$ )、忽视型( $111.09\pm 18.26$ )的医学生( $P<0.05$ );核心家庭的医学生心理资本得分( $116.73\pm 17.76$ )高于主干家庭( $111.60\pm 17.67$ )、联合家庭( $108.19\pm 12.64$ )、单亲家庭( $108.19\pm 14.56$ )的医学生( $P<0.05$ )。见表1。

2.2 整体中介效应分析 模型输出结果显示,整体总效应值为 $-0.165$ , $P<0.001$ ,表明4个相对总效应不全为0;整体直接效应值为 $-0.148$ , $P<0.001$ ,表明4个相对直接效应不全为0,整体中介效应值为 $-0.017$ ,95%CI为( $-0.947\sim -0.106$ ),表明4个相对中介效应不全为0。由此可见,本模型存在若干显著的相对中介效应,有必要进一步做相对中介效应分析。见表2。

表2 整体中介效应检验

效应类别	效应值	标准误	F	95% CI
总效应	-0.165	1.103	4.036 ***	-6.621 ~ -2.287
直接效应	-0.148	1.103	3.624 ***	-6.163 ~ -1.832
间接效应	-0.017	0.216		-0.947 ~ -0.106

注:\*\*\* $P<0.001$ 。

2.3 相对中介效应分析 以核心家庭为参照水平,主干家庭、联合家庭对职业价值观的相对直接效应的95%CI分别为( $-3.572\sim 7.184$ )、( $-16.143\sim 2.983$ ),表明主干家庭、联合家庭对职业价值观的

表3 相对中介效应检验

效应路径	效应值	标准误	95% CI	P
主干家庭→心理资本→职业价值观	-0.042 <sup>a</sup>	0.566	-2.407 ~ -0.226	
主干家庭→职业价值观	0.067	2.739	-3.572 ~ 7.184	0.510
联合家庭→心理资本→职业价值观	-0.070 <sup>a</sup>	0.821	-3.724 ~ -0.516	
联合家庭→职业价值观	-0.244	4.870	-16.143 ~ 2.983	0.177
单亲家庭→心理资本→职业价值观	-0.070 <sup>a</sup>	0.850	-3.791 ~ -0.469	
单亲家庭→职业价值观	-0.433	4.941	-21.412 ~ -2.005	0.018
重组家庭→心理资本→职业价值观	0.005	1.041	-1.985 ~ 2.258	
重组家庭→职业价值观	-0.870	6.939	-37.149 ~ -9.894	0.001

注:a说明中介效应明显。

相对直接效应不明显( $P>0.05$ )。主干家庭通过中介变量心理资本对职业价值观相对中介效应的95%CI为( $-2.407\sim -0.226$ ),表明相对中介效应显著( $a_1=-0.292$ , $b=0.143$ , $a_1b=-0.042$ ),即主干家庭比核心家庭通过心理资本对职业价值观的影响小0.292( $a_1=-0.292$ );联合家庭通过中介变量心理资本对职业价值观相对中介效应的95%CI为( $-3.724\sim -0.516$ ),表明相对中介效应显著( $a_2=-0.486$ , $b=0.143$ , $a_2b=-0.070$ ),即联合家庭比核心家庭通过心理资本对职业价值观的影响小0.486( $a_2=-0.486$ )。单亲家庭、重组家庭对职业价值观的相对直接效应的95%CI分别为( $-21.412\sim -2.005$ )、( $-37.149\sim -9.894$ ),表明单亲家庭、重组家庭对职业价值观的相对直接效应显著( $P<0.05$ )。单亲家庭通过中介变量心理资本对职业价值观相对中介效应的95%CI为( $-3.791\sim -0.469$ ),表明相对中介效应显著( $a_3=-0.486$ , $b=0.143$ , $a_3b=-0.070$ ),即单亲家庭比核心家庭通过心理资本对职业价值观的影响小0.486( $a_3=-0.486$ );重组家庭通过中介变量心理资本对职业价值观的相对中介效应的95%CI为( $-1.985\sim 2.258$ ),表明相对中介效应不显著。见图1、表3。

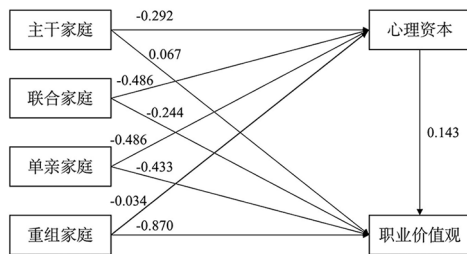


图1 相对中介效应模型(以核心家庭为参照)

### 3 讨论

3.1 家庭结构影响医学生职业价值观 家庭结构在子女社会化过程中发挥了重要的作用,父母任何

一方的缺位都会导致其部分功能的缺失,进而对子女社会化产生负面影响<sup>[9]</sup>,医学生职业价值观的形成与父母的支持程度密不可分<sup>[10]</sup>。家庭成员在长

期交互作用过程中受家庭环境的综合影响,对成员职业价值观的形成产生了不同的影响。家庭结构越完整,越能树立良好职业价值观<sup>[11]</sup>。受复杂的家庭环境影响,重组家庭和单亲家庭的学生在成长过程中得到的家庭支持相对较少,这会导致他们自身出现负性心理特征,同时也会导致来自重组家庭和单亲家庭的学生比来自其他家庭结构的学生具有更低的职业价值观。建议学校通过开展以专业为主题的实践活动,提高学生对其学习领域的认识,指示学生关注专业领域的发展,提高学生的专业价值,尤其针对特殊家庭的学生给予关爱。父母也应该创造一个和谐的环境,发挥榜样作用,引导孩子树立积极的价值观。

### 3.2 心理资本在家庭结构和职业价值观中的中介作用

整体中介效应分析结果揭示家庭结构通过心理资本影响职业价值观,相对中介效应分析结果揭示不同的家庭结构对职业价值观的作用机制存在差异。参照核心家庭、主干家庭、联合家庭、单亲家庭的家庭环境对医学生职业价值观的影响主要通过心理资本的中介作用;重组家庭的家庭环境对医学生职业价值观有直接的影响作用,心理资本在其中没有发挥中介作用。

完整的家庭结构对医学生职业价值观的影响很大程度上取决于心理资本的中介作用。和谐的家庭氛围有利于减少抑郁、敌对、人际关系敏感等心理症状,提高大学生心理机能发展水平及心理资本,影响其职业价值观的形成。重组家庭、单亲家庭的家庭环境对子女的心理发展产生了一定的负面影响<sup>[12]</sup>,特殊的家庭结构使得这些孩子往往自卑、敏感、消极。研究发现重组家庭的学生在人际交往、社会适应等都弱于核心家庭、主干家庭<sup>[13]</sup>,这种家庭环境直接影响到医学生职业价值观的形成。因此,学校在加强医学生职业价值观塑造过程中,要适当关注

出身于重组家庭、单亲家庭的医学生。为了使学生充分认识到心理资本的重要性以及如何提高自己的心理资本,应该在心理健康课程中增加积极的心理资本教育内容,加强心理资本的系统教育;其次,可以通过举办相关心理健康实践活动,将心理资本理论知识与实践相结合,以培养学生积极乐观的心理品质,并在行动过程中提高职业价值观。

### 【参考文献】

- [1] 宋瑞璇. 大学生职业价值观建构实证研究[J]. 杨凌职业技术学院学报,2021,20(3):28-32.
- [2] 张文龙,叶一舵. 新时代中国青年的职业价值观:基于CGSS数据的分析[J]. 福建师范大学学报,2019(5):69-77,169.
- [3] 胡心一,付万兴,段钧,等. 大学生职业价值观问题研究——以“00后”医学院校生为例[J]. 中国市场,2020,32:180-189.
- [4] LUTHANS F. The need for and meaning of positive organizational behavior[J]. Journal of Organizational Behavior, 2002, 23: 695-706.
- [5] 安蓉,辛雪梅. 高职女生职业价值观、心理资本与择业效能感实证研究[J]. 职业技术教育,2016,37(7):54-58.
- [6] 金盛华,李雪. 大学生职业价值观:手段与目的[J]. 心理学报,2005(5):650-657.
- [7] 张阔,张赛,董颖红. 积极心理资本:测量及其与心理健康的关系[J]. 心理与行为研究,2010,8(1):58-64.
- [8] 方杰,温忠麟,张敏强. 类别变量的中介效应分析[J]. 心理科学,2017,40(2):471-477.
- [9] 于潇,梁嘉宁. 中国独生子女生育意愿研究——基于生育代际传递视角[J]. 浙江社会科学,2021,11:80-89,97,158-159.
- [10] 王治芳,牛青云. 基于家校协同的家长教养能力三维结构理论模型建构[J]. 中国成人教育,2021,8:7-16.
- [11] 柴江. 不同类型特殊家庭中中学生社会适应能力的比较研究[J]. 盐城师范学院学报,2020,40(5):70-79.
- [12] 王锋,张远才,邱建华,等. 家庭结构变故对大学生抑郁焦虑压力症状的影响[J]. 中国学校卫生,2022,43(2):251-255.
- [13] 范士青,孙利,张凤娟,等. 社会适应、班级人际关系与学生家庭结构:一项社会网络研究[J]. 教育研究与实验,2020,6:80-87.

# 感知压力对青少年快感缺失的影响:认知重评的中介作用

方 娅,郭雅如,郭 阳,余凤琼

(安徽医科大学 精神卫生与心理科学学院,安徽 合肥 230000)

**【摘要】目的:**探索青少年群体的压力感知程度对快感缺失的影响,以及认知重评在两者之间的中介作用。**方法:**采用问卷调查法,对6 999名中学生进行施测,测量工具包括压力感知量表、时间性快感体验量表和认知重评量表。**结果:**中学生感知压力与快感缺失( $r=-0.192$ )、认知重评( $r=-0.310$ )均呈负相关( $P<0.01$ ),认知重评与快感缺失呈正相关( $r=0.376$ , $P<0.01$ )。认知重评在感知压力和快感缺失之间起到中介作用( $\beta=-0.084$ , $P<0.01$ ),直接效应和中介效应分别为43.50%和56.50%。**结论:**感知压力不仅可以直接影响中学生的快感缺失水平,还通过认知重评间接影响快感缺失。

**【关键词】**快感缺失;认知重评;压力;青少年

**【中图分类号】**R 749.4;B 844.2 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.020

## Effects of perceived stress on anhedonia in teenager: Mediating role of cognitive reappraisal

FANG Ya, GUO Yaru, GUO Yang, YU Fengqiong

School of Mental Health and Psychological Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230000, China

**【Abstract】Objective:** To explore the influence of perceived stress on anhedonia in teenagers and the mediating effect of cognitive reappraisal between perceived stress and anhedonia. **Methods:** A total of 6 999 middle school students were surveyed with questionnaires consisting of Perceived Stress Scale, Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS) and Cognitive Reappraisal Scale. **Results:** Perceived stress was negatively correlated with anhedonia ( $r=-0.192$ ) and cognitive reappraisal ( $r=-0.310$ ) ( $P<0.01$ ), whereas cognitive reappraisal was positively correlated with anhedonia in middle school students ( $r=0.376$ , $P<0.01$ ). Cognitive reappraisal mediated the relationship between perceived stress and pleasure deficit ( $\beta=-0.084$ , $P<0.01$ ), and direct and mediated effects were 43.50% and 56.50% respectively. **Conclusion:** Perceived stress can directly affect the anhedonia of middle school students, and indirectly produce influences through cognitive reappraisal as well.

**【Key words】** anhedonia; cognitive reappraisal; perceived stress; teenager

青春期是一个很容易出现严重心理困扰的时期。青少年突然经历复杂的人际关系,同时经受过巨大的学业压力,这些外在因素给他们的身心发展造成巨大的威胁。近年来,青少年抑郁症发病率呈现升高趋势,累积发病率高达20%<sup>[1]</sup>。快感缺失是抑郁症的核心症状之一,是指个体对愉悦刺激不再产生积极体验和追求动机<sup>[2]</sup>。临床样本研究表明,青春期自上而下的前额叶控制回路和自下而上的边缘回路处在不平衡不协调的发展期,这可能解释了青少年的情绪失调和奖赏敏感性改变等心理行为变化<sup>[3]</sup>。因此,有必要对青少年快感缺失的影响因素及机制进行探究。

压力在日常生活中普遍存在。对青少年而言,广泛暴露在繁重的学业压力和复杂的人际交往压力下,给正在发育中的神经系统带来改变。压力情境下,人们更可能将中性或模糊环境线索感知为威胁或负面的刺激,从而引起消极情绪,并驱动诸如快感缺失等不适应的症状行为<sup>[4]</sup>。刘传勇等<sup>[5]</sup>的研究表明,压力对青少年焦虑型抑郁有直接影响,并且在童年创伤和焦虑型抑郁间起到中介作用。根据素质压力理论,除了外在压力源,个体自身的素质因素也会影响青少年的身心健康,其中认知情绪调节能力是个人素质的一种。

Mcrae等<sup>[6]</sup>认为情绪调节是由情绪线索引起的

基金项目:国家自然科学基金项目(31771222)

收稿日期:2022-11-27

作者简介:方 娅(1998-),女,2020级硕士研究生,(电子信箱)18755179086@163.com;

余凤琼,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)yufengqin1@163.com,通信作者。

一系列认知、生理和行为层面的反应调整,其中涉及认知层面的调节策略是认知重评,即个体改变对情境的认知和评价,从而调节自身感受的过程。认知重评是一种具有积极适应功能的先行情绪调节策略,可以在个体应对消极情绪刺激的行为反应完全激活前使用,预测较少的抑郁症状和较大的心理幸福感,与心理健康息息相关。于腾旭等<sup>[7]</sup>研究发现认知重评策略的积极使用可以负向预测快感缺失程度。以上证据表明青少年的认知重评能力与快感缺失程度密切相关。

青春期是压力增加的时期,也是情绪调节策略发展的关键时期。目前,对青少年在压力情境下的情绪反应和调节的研究仍然较少。中学生感知压力可能对快感缺失产生影响,而认知重评在这一关系中可能起到重要的中介作用。因此本研究拟揭示认知重评、感知压力与快感缺失的关系,为增强青少年动机和愉悦体验的干预提供新的参考。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 2021年3~4月,随机选取合肥市5所中学(合肥一中、合肥十中、肥东三中、庐江中学初中部及高中部),其中3所高中为省示范高中,两所初中为重点公办中学,综合考虑到应考压力对抽样的影响,故未纳入高三学生,而纳入了学校初二、初三以及高二的中学生,课堂发放纸质问卷并回收。实际发放问卷7 432份,回收有效问卷6 999份,有效应答率为94.17%,其中男生3 638名(52.0%),女生3 361名(48.0%),平均年龄(16.34±1.32)岁。本研究已通过安徽医科大学伦理委员会审批(HSY-IRB-PJ-HFYXX-008;NCT03991572),被试者签署知情同意书。

#### 1.2 方法

1.2.1 时间性快感体验量表 Gard等<sup>[8]</sup>编制,6级计分,共20题,分为动机性和消费性快感缺失两个维度,得分越低,说明快感缺失程度越严重。中文版量表信效度良好,已有研究根据总分划分高低两类快感缺失人群。本研究中该量表的内部一致性系数为0.866。

1.2.2 认知重评量表 选用陈亮等<sup>[9]</sup>修订的儿童青少年情绪调节量表中的认知重评分量表,共6题,5级计分,“1”至“5”表示“完全不同意”至“完全同意”。总分越高,认知重评的策略使用率越高。本研究中该量表的内部一致性系数为0.854。

1.2.3 感知压力量表 采用Cohen等<sup>[10]</sup>编制的感知压力量表,衡量在最近1个月中,人们对自己生活

处境感受到过度压力的程度。量表共10个条目,分值越高代表个体感受到的压力越大。本研究中该量表的内部一致性系数为0.793。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0对数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用*t*检验。对所有被试感知压力与认知重评和快感缺失症状之间进行Pearson相关分析,同时使用Process 3.4.1插件进行中介效应检验<sup>[11]</sup>。双侧检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 共同方法偏差检验 采用Harman单因素检验结果显示,36个项目中有7个特征值>1的因子,第1个公因子的方差解释百分比为21.32%(<40%),因此可以认为该量表不存在严重的共同方法偏差。

2.2 相关性分析 相关性分析显示,中学生感知压力与快感缺失( $r = -0.192$ )、认知重评( $r = -0.310$ )均呈负相关( $P < 0.01$ ),认知重评与快感缺失呈正相关( $r = 0.376, P < 0.01$ )。将中学生按照时间性快感体验量表总分划分为高低快感缺失两组,以总分76分为临界值,≤76分为高快感缺失组,>76分为低快感缺失组。结果显示,高快感缺失中学生具有更大的压力和更低的认知重评水平( $P < 0.001$ )。见表1、2。

表1 中学生感知压力、认知重评与快感缺失的相关性分析

项目	得分	快感缺失	感知压力	认知重评
快感缺失	76.23±14.97	1.000		
感知压力	17.24±6.48	-0.192**	1.000	
认知重评	21.65±4.42	0.376**	-0.310**	1.000

注:\*\* $P < 0.01$ 。

表2 感知压力、认知重评与快感缺失的关系

项目	感知压力	认知重评
高快感缺失组(总分≤76, $n = 3 625$ )	18.10±6.21	20.41±4.37
低快感缺失组(总分>76, $n = 3 374$ )	16.32±6.64	22.98±4.06
<i>t</i>	11.614	25.402
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.3 认知重评对快感缺失的影响:感知压力的中介作用 为探讨认知重评在感知压力和快感缺失之间的中介作用,使用Process 3.4.1插件对中介效应进行检验,重复取样5 000次,计算偏差校正的Bootstrap 95% CI。结果显示,感知压力对快感缺失的直接效应和认知重评的中介效应的Bootstrap 95% CI不包括0,表明感知压力不仅能够直接预测快感缺

失,而且能够通过认知重评的中介作用预测快感缺失。直接效应(-0.084)和间接效应(-0.109)分别占总效应(-0.192)的43.50%和56.50%(见表3、表4和图1)。同时,将动机性和消费性快感缺失分别设置为因变量,认知重评也存在一定的中介效应。

表3 认知重评的中介检验模型

步骤	因变量	自变量	R	R <sup>2</sup>	F	β	t
第一步	快感缺失	感知压力	0.192	0.037	268.873**	-0.192	16.397**
第二步	认知重评	感知压力	0.310	0.096	744.848**	-0.310	27.292**
第三步	快感缺失	感知压力	0.385	0.148	607.447**	-0.084	7.209**
		认知重评				0.350	30.184**

注:\*\*P<0.01。

表4 Bootstrap 中介效应检验结果

效应关系	标准误	效应值	95% CI	效应占比/%
总效应	0.012	-0.192	-0.215 ~ -0.169	
直接效应	0.012	-0.084	-0.106 ~ -0.061	43.50
间接效应	0.006	-0.109	-0.121 ~ -0.097	56.50

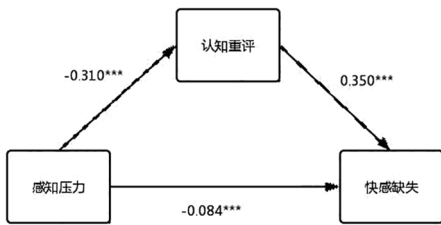
如图2所示中介作用的直接效应(-0.081)和间接效应(-0.099)分别占总效应(-0.180)的45.00%和55.00%;如图3所示,中介作用的直接效应(-0.074)和间接效应(-0.101)分别占总效应(-0.175)的42.29%和57.71%。

### 3 讨论

本研究调查了中学生认知重评能力在感知压力和快感缺失症状之间的关系。研究发现,认知重评与感知压力和快感缺失之间存在相关性;高快感缺失中学生相较于低快感缺失中学生感知压力更高,认知重评能力更低;并且认知重评在感知压力和快感缺失之间起到中介作用。同时,认知重评在感知压力与动机性和消费性快感缺失之间也存在中介作用。

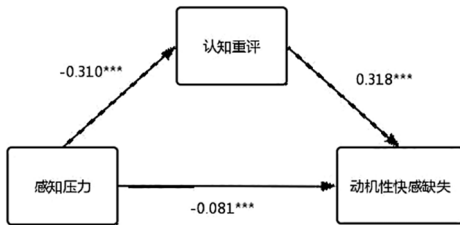
本研究发现,感知压力负向预测青少年快感缺失分数,即感知压力越大,快感缺失得分越低,程度越严重,与以往研究结果一致<sup>[12]</sup>。大型观察性研究已经证明压力和快感缺失之间的联系<sup>[13]</sup>。神经生物学模型表明,压力和奖赏加工涉及重叠的神经机制,中脑边缘通路的活动是奖赏学习和应激后快感缺失症状的关键。压力下这些神经回路的功能失调引发行为上的改变,例如形成快感缺失症状。

本研究发现了认知重评策略在中学生感知压力与动机性和消费性快感缺失之间的中介作用。这符合素质压力理论,感知压力越大的中学生更少使用认知重评策略进行适应性调整,影响正性情感和动机水平。以往研究证明,较多使用认知重评策略的个体较少发展成抑郁症,支持了上述观点。有证据表明,认知重评策略减少皮质醇对压力的反应性<sup>[14]</sup>。认知重评也促进压力下自我效能和控制的心理感知,与青少年较少的精神症状相关。青少年发展和巩固有效的情绪调节策略有利于成年后的压力应对<sup>[15]</sup>。尽管缓解压力的主流观点是减少压力源的出现频率,然而这也会使个体错失成长的最佳时机。Holzhauer等<sup>[16]</sup>发现认知重评策略能够调节压力诱导的酒精成瘾行为。Raio等<sup>[17]</sup>研究发现压力情境下,认知重评策略的使用会降低被试对模糊



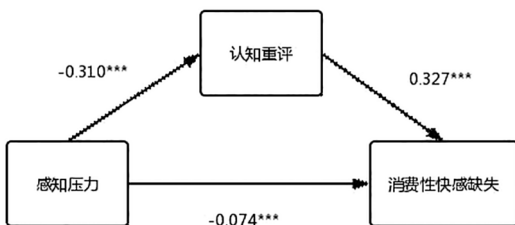
\*\*\*P<0.001。

图1 认知重评在感知压力和快感缺失之间的中介作用



\*\*\*P<0.001。

图2 认知重评在感知压力和动机性快感缺失之间的中介作用



\*\*\*P<0.001。

图3 认知重评在感知压力和消费性快感缺失之间的中介作用

面孔刺激的负性评价倾向。因此认知重评策略的使用,改变自身对压力的反应而非改变压力源本身,适合以不可控的压力为标志的环境。未来针对青少年这一风险群体,优化压力反应,及时进行压力评估和干预,促进青少年形成适应性的压力应对方式,具有重要的社会意义。

综上所述,本研究考察了中学生感知压力对快感缺失的影响,进一步探索了认知重评的中介作用,为中学生的认知情绪调节策略应用于压力干预,从而预防或改善快感缺失症状提供了一定的参考。未来干预可以聚焦于使用认知行为疗法或者正念干预,增强认知重评后的正性情绪,从而达到预防或治疗快感缺失症的目标。本研究存在局限:①模型未考虑到年龄、重点或非重点中学的影响;②采用横断面研究,难以解决竞争模型存在的问题,未来需要设计纵向研究确定变量间的因果关系;③本研究未区分临床或亚临床的青少年抑郁症患者,今后可以进一步细分,以探究不同人群中感知压力和快感缺失的关系。

## 【参考文献】

- [1] WEN Y,ZHANG X,XU Y, *et al.* Cognitive impairment in adolescent major depressive disorder with nonsuicidal self-injury: evidence based on multi-indicator ERPs[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*,2021,15:637407.
- [2] KHAZANOV GK,XU C,DUNN BD, *et al.* Distress and anhedonia as predictors of depression treatment outcome;a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *Behaviour Research and Therapy*,2019,125(2):103507.
- [3] SHETH C,MCGLADE E,YURGELUN-TODD D. Chronic stress in adolescents and its neurobiological and psychopathological consequences;An RDoC perspective [J]. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*,2017,1:2470547017715645.
- [4] LEDOUX J,DAW ND. Surviving threats: neural circuit and computational implications of a new taxonomy of defensive behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*,2018,19(5):269-282.
- [5] 刘传勇,侯瑞,王萍. 童年期创伤与知觉压力对青少年焦虑性抑郁障碍的影响[J]. *中国儿童保健杂志*. 2022,(10):1068-1072.
- [6] MCRAE K,GROSS JJ. Emotion regulation[J]. *Emotion*,2020,20(1):1-9.
- [7] 于腾旭,刘文,刘方. 心理虐待与儿童快感缺失的关系:认知重评的中介作用[J]. *心理与行为研究*. 2022,(3):361-367.
- [8] WANG X,HE K,CHEN T, *et al.* Therapeutic efficacy of connectivity-directed transcranial magnetic stimulation on anticipatory anhedonia[J]. *Depress Anxiety*,2021,38(9):972-984.
- [9] 陈亮,刘文,张雪. 儿童青少年情绪调节问卷在中高年级小学生中的初步修订[J]. *中国临床心理学杂志*,2016,(2):259-263.
- [10] COHEN S,WILLIAMSON GM. Perceived stress in a probability sample of the United States[J]. *The social psychology of health*,1988,31-67.
- [11] HAYES AF. An index and test of linear moderated mediation[J]. *Multivariate Behav Res*,2015,50(1):1-22.
- [12] STANTON CH,HOLMES AJ,CHANG SWC, *et al.* From stress to anhedonia; molecular processes through functional circuits [J]. *Trends Neurosci*,2019,42(1):23-42.
- [13] KENDLER KS,KARKOWSKI LM,PRESCOTT CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression[J]. *Am J Psychiatry*,1999,156(6):837-841.
- [14] GAAB J,BLATTNER N,MENZI T, *et al.* Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects[J]. *Psychoneuroendocrinology*,2003,28(6):767-779.
- [15] COMPAS BE,JASER SS,BETTIS AH, *et al.* Coping, emotion regulation, and psychopathology in childhood and adolescence; A meta-analysis and narrative review[J]. *Psychol Bull*,2017,143(9):939-991.
- [16] HOLZHAUER CG,EPSTEIN EE,SMELSON DA, *et al.* Targeting women veteran's stress-induced drinking with cognitive reappraisal; Mechanisms and moderators of change [J]. *J Subst Abuse Treat*,2021,130:108408.
- [17] RAI0 CM,HARP NR,BROWN CC, *et al.* Reappraisal-but not suppression-tendencies determine negativity bias after laboratory and real-world stress exposure[J]. *Affect Sci*,2021,2(4):455-467.

# 基于 EQ-5D-5L 量表的安徽省居民健康相关生命质量研究

陈慧敏<sup>1</sup>, 华龙<sup>1</sup>, 王静<sup>1</sup>, 陈煜<sup>1</sup>, 陈燕<sup>1</sup>, 金岳龙<sup>1</sup>, 沈冲<sup>2</sup>, 姚应水<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院 公共卫生学院 皖南医学院慢性病防制研究所, 安徽 芜湖 241002; 2. 南京医科大学 公共卫生学院, 江苏南京 211166)

**【摘要】目的:**了解安徽省居民健康相关生命质量现状,并分析其影响因素。**方法:**使用欧洲五维五水平健康量表(EQ-5D-5L)对安徽省普通居民进行问卷调查,并采用  $t$  检验、 $\chi^2$  检验、二元多因素 Logistic 回归分析、多重线性回归分析等统计学方法分析居民健康相关生命质量及其影响因素。**结果:**样本人群的 EQ-5D-5L 效用值为  $0.96 \pm 0.11$ 。样本人群存在健康问题最多的是“疼痛或不适”和“焦虑或抑郁”两个维度,分别占比 22.5%、16.2%。多因素分析结果显示,患有慢性病、离异/丧偶/分居、吸烟以及年龄增长等是居民健康相关生命质量的主要危险因素( $P < 0.05$ )。**结论:**安徽省居民生命质量总体良好。积极加强慢性病防治,重点关注家庭结构不稳定群体的健康需求,积极控烟,引导居民参加体育锻炼是提高安徽省居民生命质量的关键。

**【关键词】**健康相关生命质量;EQ-5D-5L 量表;健康效用值;安徽省

**【中图分类号】**R 195.4 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.021

## Investigation on the health-related quality of life in residents in Anhui Province based on EQ-5D-5L

CHEN Huimin, HUA Long, WANG Jing, CHEN Yu, CHEN Yan, JIN Yue-long, SHEN Chong, YAO Ying-shui

School of Public Health/Institute of Chronic Disease Control and Prevention, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

**【Abstract】Objective:** To understand the health-related quality of life (HRQoL) in residents in Anhui areas, and analyze the factors affecting HRQoL. **Methods:** European Quality of Life Five Dimension Five Level Scale (EQ-5D-5L) was employed in a questionnaire survey among general residents of Anhui Province, China. The  $t$ -test, Pearson  $\chi^2$  test, binary logistic regression model, and multiple linear regression model were used to analyze the HRQoL in the participants and the factors affecting HRQoL. **Results:** EQ-5D-5L utility value was  $0.96 \pm 0.11$ . Major health problems in the sample population were "pain or discomfort" and "anxiety or depression", respectively accounted for 22.5%, 16.2%. Multivariate analyses showed that chronic diseases, divorced/widowed/separated couple, smoking and increasing age were the main risk factors affecting HRQoL of residents ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** HRQoL appears generally good in the residents in Anhui Province. Actively strengthening the prevention and treatment of chronic diseases, focusing on the health needs in population with unstable family structure, actively guiding residents to participate in physical exercise and control use of tobacco are the key to improve HRQoL of residents.

**【Key words】**health-related quality of life; EQ-5D-5L; health utility value; Anhui Province

近年来,我国社会经济高速发展,居民健康相关的问题与挑战伴随着老龄化、疾病谱和生活方式等变化,也愈发严峻。“健康中国 2030”规划纲要<sup>[1]</sup>确定了“共建共享,全民健康”的战略主题,指出要以人民健康为核心,把健康融入所有领域,强化干预,全周期服务和保障人民健康。

健康相关生命质量(health-related quality of life, HRQoL)指来自不同文化背景的个体,在其固有

的目标、期望、标准以及所关注的事情的基础上,对其身体状态、心理功能、社会能力以及个人综合状况的主观感受<sup>[2]</sup>,可以反映疾病、生理或者心理功能受损对个人综合健康质量所产生的影响<sup>[3]</sup>。随着医学模式的转变,人们更加看重整体生命质量的提高。研究一般人群与健康相关的生命质量将更有利于了解特定区域内居民总体健康状况<sup>[3-4]</sup>。

欧洲五维健康量表(European Quality of Life

基金项目:安徽省科技厅重点研究与开发计划项目(1804h08020261);安徽第五批省特支计划创新领军人才项目(T000516)

收稿日期:2022-11-25

作者简介:陈慧敏(1992-),女,公共卫生主管医师,(电子信箱)hmchen3810@163.com;

姚应水,男,教授,(电子信箱)yingshuiyao@163.com,通信作者;

沈冲,男,教授,(电子信箱)sc100@126.com,通信作者。

Five Dimension, EQ-5D) 是世界范围内广泛采用的一种多维健康相关生存质量测量法<sup>[5]</sup>, 对一般人群和患病人群均适用<sup>[6]</sup>, 中文版 EQ-5D 及其效用值积分体系目前在国内人群中的应用效果较好<sup>[7]</sup>, 2014 年以来, 基于中国人群的 EQ-5D-3L 量表以及 EQ-5D-5L 量表<sup>[8]</sup> 效用值积分体系相继出现。研究表明, 3L 量表对于某些健康变化的识别相对 5L 量表有较高的天花板效应<sup>[9]</sup>; 而 5L 量表在测量人群生命质量中可行性更高<sup>[10]</sup>。本研究采用 EQ-5D-5L 量表测量安徽省普通居民与健康相关的生命质量并分析其影响因素, 为了解安徽省居民健康现状、制定相应政策改善居民的生存质量提供参考。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 2021 年 1 ~ 4 月采取整群随机抽样的方式在安徽某医科院校全校各个年级专业学生中抽取 1 000 人作为先证者, 再采取滚雪球抽样, 由 1 000 名先证者提供另外一些属于本研究目标总体的调查对象, 例如朋友、同学和家人等安徽省内居民, 共收回 3 072 例有效样本, 男性占比 44.6%, 平均年龄 (31.3 ± 11.23) 岁。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②具有中国国籍的中国公民; ③过去 5 年内一直居住在中国大陆; ④精神状态正常, 无严重听力、视力问题, 并可独立阅读问卷、使用中文进行正常交流; ⑤同意参与本次研究。排除标准: 有严重精神障碍或身体疾患无法完成调查者。本研究已通过皖南医学院伦理委员会批准。

1.2 调查工具 采用自行编制调查问卷进行匿名问卷调查, 内容包括人口学信息 (性别、年龄、婚姻状况、居住情况)、社会经济特征 (文化水平、职业、月收入) 及健康相关信息 (医疗保险类型、性格、体育锻炼、睡眠、饮茶饮酒吸烟史、慢性病史)。

健康相关生命质量的测量采用 EQ-5D-5L 量表, 该量表包括 5 个维度: 行动能力、自我照顾能力、日常活动能力、疼痛/不舒服以及焦虑/抑郁; 每个维度包含 5 个水平: 没有困难、有一点困难、中度困难、严重困难以及无法完成/非常严重, 本研究将有一点困难、中度困难、严重困难、无法完成/非常严重等程度均认定为存在困难。EQ-5D-5L 量表一共可表示 3 125 (5<sup>5</sup>) 种不同的健康状态<sup>[11]</sup>, 健康效应值根据中国 EQ-5D-5L 积分体系公式进行计算<sup>[8]</sup>, 满分为 1, 得分越高的居民健康相关生命质量越高。

1.3 统计学方法 数据由 EpiData 3.0 录入并采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较

采用 *F* 检验; 计数资料用 *n* (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。影响因素分析采用多元线性回归和多因素 Logistic 回归分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 不同特征居民的健康效应值比较 本研究居民总体健康效用值为 0.96 ± 0.11。不同年龄、婚姻状况、性格特点、文化程度、职业状态、家庭人均月收入、体育锻炼频次以及是否独居、饮茶、吸烟、患慢性病的健康效用值差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 不同特征居民健康效应值比较

特征	<i>n</i>	健康效用值	<i>t/F</i>	<i>P</i>
年龄/岁	≤44	2 259	0.97 ± 0.10	33.12 <0.001
	45 ~ 64	758	0.96 ± 0.11	
	≥65	55	0.97 ± 0.08	
婚姻	已婚	1 289	0.97 ± 0.07	65.46 <0.001
	未婚	1 701	0.96 ± 0.11	
	离异/丧偶/分居	82	0.83 ± 0.29	
独居	是	225	0.95 ± 0.17	2.45 0.010
	否	2 847	0.96 ± 0.10	
性格	外向	747	0.96 ± 0.11	6.15 <0.001
	内向	422	0.95 ± 0.14	
	内外兼有	1 903	0.96 ± 0.09	
文化	小学及以下	365	0.93 ± 0.19	17.31 <0.001
	初中	595	0.96 ± 0.09	
	高中/中专	399	0.97 ± 0.08	
	大专及以上	1 713	0.97 ± 0.09	
职业	在业	1 204	0.97 ± 0.09	11.37 <0.001
	学生	885	0.97 ± 0.09	
	无业/离退休	983	0.95 ± 0.13	
家庭人均月 收入/元	<2 000	604	0.95 ± 0.16	3.77 0.010
	2 000 ~ 5 000 ~	1 370	0.96 ± 0.09	
	5 000 ~ 10 000 ~	762	0.97 ± 0.09	
医疗保险	无医保	350	0.95 ± 0.15	-1.86 0.063
	有医保	2 722	0.96 ± 0.10	
锻炼	从不	642	0.95 ± 0.14	8.09 <0.001
	<1 次/周	982	0.96 ± 0.10	
	1 ~ 4 次/周	1 180	0.97 ± 0.08	
	≥5 次/周	268	0.96 ± 0.10	
睡眠/h	<6	267	0.95 ± 0.13	2.39 0.090
	6 ~ 8	1 873	0.96 ± 0.10	
	>8	932	0.97 ± 0.10	
饮茶	是	766	0.95 ± 0.11	2.33 0.020
	否	2 306	0.96 ± 0.10	
吸烟	是	277	0.91 ± 0.19	7.95 <0.001
	否	2 795	0.97 ± 0.09	
慢性病	有	362	0.91 ± 0.17	10.92 <0.001
	无	2 710	0.97 ± 0.09	

2.2 EQ-5D-5L 各维度人群分布情况 样本居民 EQ-5D-5L 量表各维度层面存在困难情况所占比例从“没有困难”到“无法进行/非常严重”均依次递减,48.6%的居民在 5 个维度均没有任何困难。各个维度层面按照存在困难居民所占的比例进行排序,从高到低依次为焦虑/沮丧(22.5%)、疼痛/不舒服(16.2%)、日常活动(4.8%)、行动能力(4.3%)和自我照顾(3.7%)。见表 2。

2.3 EQ-5D-5L 五维度健康状况多因素分析 以 EQ-5D-5L 五维度健康状况方面是否存在困难为因变量,以单因素分析结果中  $P < 0.10$  的指标为自变量进行二分类多因素 Logistic 回归分析。结果显示,5 个维度层面的危害因素及保护因素不同,行动能力维度中,非已婚(未婚、离异/丧偶/分居)、无业/离退休、吸烟以及有慢性病史是危害因素( $P < 0.05$ ),文化程度高是保护因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 居民 EQ-5D-5L 各维度人群分布情况[ $n(\%)$ ]

程度	总体情况	行动方面	自我照顾	日常活动	不适/疼痛	焦虑/沮丧
没有困难	1 494(48.6)	2 941(95.7)	2 959(96.3)	2 925(95.2)	2 575(83.8)	2 382(77.5)
有一点困难	1 273(41.4)	89(2.9)	70(2.3)	99(3.2)	431(14.0)	584(19.0)
有中度的困难	213(6.9)	24(0.8)	26(0.8)	29(0.9)	49(1.6)	85(2.8)
有严重的困难	49(1.6)	10(0.3)	8(0.3)	9(0.3)	10(0.3)	12(0.4)
无法完成/非常严重	43(1.4)	8(0.3)	9(0.3)	10(0.3)	7(0.2)	9(0.3)
合计	3 072(100.0)	3 072(100.0)	3 072(100.0)	3 072(100.0)	3 072(100.0)	3 072(100.0)

表 3 基于 Logistic 回归模型的 EQ-5D-5L 量表五维度的影响因素分析

影响因素	行动能力	自我照顾	日常活动	疼痛/不舒服	焦虑/抑郁
婚姻					
已婚	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
未婚	2.686(1.572,4.589)*	4.232(2.326,7.701)*	2.355(1.410,3.932)*	0.846(0.659,1.086)	1.081(0.850,1.375)
离异/丧偶/分居	9.248(4.865,17.579)*	10.327(5.076,21.009)*	9.216(5.007,16.963)*	2.565(1.579,4.168)*	2.349(1.467,3.760)*
文化					
小学及以下	1.000	1.000	1.000		1.000
初中	0.541(0.307,0.955)*	0.544(0.292,1.013)	0.542(0.317,0.927)*		0.666(0.489,0.907)*
高中/中专	0.658(0.345,1.254)	0.492(0.240,1.007)	0.456(0.241,0.862)*		0.620(0.437,0.879)*
大专及以上	0.367(0.194,0.694)*	0.234(0.118,0.463)*	0.331(0.185,0.592)*		0.815(0.596,1.115)
职业					
在业	1.000			1.000	
学生	0.629(0.321,1.235)			1.102(0.803,1.512)	
无业/离退休	1.596(1.044,2.440)*			1.687(1.342,2.121)*	
人均月收入/元					
<2000					1.000
2 000 ~					1.283(1.009,1.63)*
5 000 ~					1.331(1.020,1.737)*
10 000 ~					0.961(0.681,1.358)
锻炼					
从不		1.000	1.000	1.000	
<1 次/周		0.926(0.563,1.521)	0.836(0.541,1.293)	1.073(0.824,1.399)	
1~4 次/周		0.369(0.199,0.682)*	0.399(0.238,0.668)*	0.764(0.581,1.004)	
≥5 次/周		0.483(0.207,1.127)	0.699(0.361,1.351)	0.78(0.521,1.166)	
饮酒					
否	1.000	1.000	1.000		
是	1.866(1.110,3.136)*	2.965(1.592,5.522)*	2.275(1.354,3.823)*		
吸烟					
否	1.000	1.000	1.000	1.000	
是	2.882(1.686,4.902)*	4.292(2.439,7.576)*	2.825(1.689,4.739)*	1.745(1.287,2.364)*	
慢性病					
无	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
有	7.317(4.867,10.998)*	7.988(5.116,12.473)*	5.212(3.502,7.757)*	2.373(1.829,3.081)*	2.205(1.728,2.813)*

注: \*  $P < 0.05$ 。

2.5 EQ-5D-5L 效用值影响因素分析 以健康效应值为因变量,将单因素分析结果中  $P < 0.10$  的变量如年龄、婚姻状况、性格特点、文化程度等作为自变量进行多元线性回归分析。结果显示,文化程度及体育锻炼频次增加为居民健康效用值的正向影响因素 ( $P < 0.05$ );患有慢性病、离异/丧偶/分居、吸烟以及年龄增长为居民健康效用值的负向影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 EQ-5D-5L 健康效用值影响因素的多元线性回归分析

项目(参照组)	$\beta$	S. E.	Beta	t	P
慢性病(无)	-0.055	0.006	-0.168	9.408	<0.001
婚姻状况(已婚)	-0.048	0.004	-0.244	11.772	<0.001
文化程度(小学及以下)	0.014	0.002	0.147	6.841	<0.001
吸烟(否)	-0.041	0.007	-0.11	6.124	<0.001
锻炼(从不锻炼)	0.008	0.002	0.065	3.738	<0.001
年龄( $\leq 44$ 岁)	-0.012	0.005	-0.055	2.573	0.010
Constant	1.097	0.015		72.800	<0.001

### 3 讨论

本研究结果显示,样本人群总体健康效用值为  $0.96 \pm 0.11$ , 稍高于全国城镇居民一般水平<sup>[12]</sup>, 高于国外部分同类研究结果<sup>[13]</sup>, 表明样本人群总体生命质量状况较好, 个体主观健康状态感受更佳。在各个维度中, 疼痛/不舒服、焦虑/抑郁两方面的存在困难人数所占比重较大, 且在女性群体更显著, 这和国内部分同类研究<sup>[4,14]</sup> 结果相一致。

是否患慢性病、婚姻状态、是否吸烟、体育锻炼及文化程度是样本居民健康相关生命质量的主要影响因素。可能因为是慢性疾病的病程较长, 迁延难愈, 易伴有并发症, 会给个体、家庭与社会都造成沉重的经济负担<sup>[15]</sup>; 在引起居民健康损失的同时还会影响其日常活动, 使患者长期处于躯体和精神上痛苦和不适, 极大地影响了居民生命质量<sup>[16]</sup>。离异/丧偶/分居是降低健康相关生命质量的重要因素, 这与王予<sup>[17]</sup> 的研究成果一致。可能由于良好的亲密关系更有益于个体的身心健康, 而无配偶的人群缺少伴侣的关爱和扶持, 容易在心理上产生孤独、失落等情绪, 当出现离婚/分居甚至丧偶等不健全的婚姻结构时, 会导致居民的心理、生理及社会适应能力受到影响<sup>[18]</sup>, 从而可能导致健康相关生命质量损失。定期体育锻炼是影响居民生命质量的正向因素, 这与潘子晶<sup>[19]</sup>、杨宇迪等<sup>[3]</sup> 的研究结果一致。规律进行适度的体育活动可以提高个体身心健康水平。文化程度越高, 样本居民的生命质量水平越高, 这与 Wang 等<sup>[20]</sup> 人的研究结论相一致。较高文化程度的居民对自身健康状况的关注度更高, 更可能通过电

视、手机等多种媒体渠道获取关于疾病预防和健康养生的知识, 有助于提升身心健康水平。

综上所述, 安徽省居民健康相关生命质量较好, 慢性病史、婚姻状况、是否吸烟、体育锻炼以及文化程度等是影响居民健康相关生命质量的主要因素。因此, 建议有关部门加强慢性病防控工作、积极控烟, 增强居民保健意识、指导居民健康行为与生活方式, 减少慢性病的发生, 从源头上改善其生命质量; 从多方面重点关注对低文化人群以及离异/丧偶/分居人群的健康状况, 强化心理健康教育和心理卫生保健, 以提升其生命质量; 积极营造“全民健身, 共享健康”的社会氛围, 引导居民积极进行适度体育锻炼, 进一步保障居民身心健康和生命质量。

### 【参考文献】

- [1] 中共中央国务院.《“健康中国 2030”规划纲要》[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2016(32):5-20.
- [2] 李鲁. 社会医学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012:148.
- [3] 杨宇迪, 徐郁, 赵金利, 等. 基于欧洲五维健康评价量表对居民健康相关生命质量的研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(6): 724-728.
- [4] 王晓辉, 胡文品, 吕萌, 等. 基于 EQ-5D-5L 量表的兰州市居民健康相关生命质量及影响因素研究[J]. 中国农村卫生事业管理, 2021, 41(6):435-440.
- [5] 伍红艳. 健康效用值测量研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.
- [6] HWANG TY, KIM SK, KIM SH, et al. A cross sectional survey on health-related quality of life among parents of children with allergic symptoms using the EQ-5D-5L[J]. J Asthma, 2019, 56(11):1239-1245.
- [7] 吴春眉. EQ-5D 效用值中国积分体系应用于中国人群的舒适性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [8] LUO N, LIU G, LI M, et al. Estimating an EQ-5D-5L value set for China[J]. Value Health, 2017, 20(4):662-669.
- [9] JENSEN MB, JENSEN CE, GUDEX C, et al. Danish population health measured by the EQ-5D-5L[J]. Scand J Public Health, 2021:14034948211058060.
- [10] 邢亚彬, 马爱霞. 欧洲五维健康量表 EQ-5D-3L 和 EQ-5D-5L 中文版比较的实证研究[J]. 上海医药, 2013, 34(7):27-31.
- [11] VAN REENEN M, JANSSEN B. EQ-5D-5L user guide; basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument[R]. Rotterdam: EuroQol Research Foundation, 2015.
- [12] YANG Z, BUSSCHBACH J, LIU G, et al. EQ-5D-5L norms for the urban Chinese population in China[J]. Health Qual Life Outcomes, 2018, 16(1):210.
- [13] MEYŃCZAK K, GOLICKI D. Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland[J]. Qual Life Res, 2021, 30(3):817-829.
- [14] 张雪艳, 严军, 刘军军, 等. 基于 Tobit 回归的江西省居民健康相关生命质量状况及其影响因素[J]. 医学与社会, 2021, 34(5):15-19, 25.

## 心血管疾病患者衰弱现状及影响因素研究

匡霞<sup>1</sup>,李珍<sup>1</sup>,蔡洁<sup>1</sup>,胡迪<sup>1</sup>,方凤霞<sup>1</sup>,刘欢<sup>2</sup>,潘玲玲<sup>1</sup>

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 心血管内科;2. 血液净化中心,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**调查心血管疾病患者衰弱的发生现状并分析其影响因素。**方法:**采用方便抽样的方法选取2022年4~9月住院治疗的心血管病患者248例作为研究对象,采用衰弱表型(FP)量表调查患者的衰弱现状,采用多因素 Logistic 回归模型分析衰弱的影响因素。**结果:**心血管疾病患者衰弱的发生率为22.2%。单因素分析显示不同年龄、患病时间、近一年住院次数、是否吸烟、月收入、主要照护者、B型钠尿肽值、血红蛋白值的患者的衰弱评分不同,两组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,年龄大( $OR = 1.058, 95\% CI: 1.017 \sim 1.104$ )、近一年住院次数多( $OR = 1.448, 95\% CI: 1.043 \sim 2.017$ )、主要照护者为非直系亲属( $OR = 2.548, 95\% CI: 1.031 \sim 6.308$ )、B型钠尿肽 $>200 \text{ pg/mL}$ ( $OR = 2.448, 95\% CI: 1.144 \sim 5.374$ )是心血管疾病患者衰弱发生的危险因素( $P < 0.05$ )。**结论:**心血管疾病患者的衰弱发生率较高,影响因素中主要照护者为新发现的危险因素,加强直系亲属照护可减轻衰弱或延缓衰弱的发生,进而改善患者预后。

**【关键词】**衰弱;心血管疾病;发生率;横断面研究;影响因素

**【中图分类号】**R 195.4;R 54 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.022

## Prevalence and risk factors of frailty in patients with cardiovascular disease

KUANG Xia, LI Zhen, CAI Jie, HU Di, FANG Fengxia, LIU Huan, PAN Lingling

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the prevalence status of frailty in patients with cardiovascular disease, and analyze the risk factors associated with frailty. **Methods:** A total of 248 inpatients with cardiovascular disease were recruited from April to September of 2022 by convenient sampling method. Frailty Phenotype (FP) scale was used to investigate the prevalence of frailty, and its corresponding risk factors were analyzed with multivariable logistic regression model. **Results:** Incidence of frailty was 22.2% in patients with cardiovascular disease. Univariate analysis indicated that the scoring on frailty was significantly different in patients with different age, disease duration, times of hospitalizations in the previous year, smoking status, monthly income, primary care giver, B-type natriuretic peptide and haemoglobin levels ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that the risks leading to frailty in cardiovascular disease patients were involved in older age ( $OR = 1.058, 95\% CI: 1.017 \sim 1.104$ ), more frequent hospitalizations in the previous year ( $OR = 1.448, 95\% CI: 1.043 \sim 2.017$ ), non-immediate relatives as primary caregiver ( $OR = 2.548, 95\% CI: 1.031 \sim 6.308$ ), and level of B-type natriuretic peptide  $>200 \text{ pg/mL}$  ( $OR = 2.448, 95\% CI: 1.144 \sim 5.374$ ). **Conclusion:** Incidence of frailty seems relatively higher in patients with cardiovascular disease, and the main caregiver is a newly identified risk factor for frail condition. The findings suggest that calling for active care of the patients from immediate family members can reduce or delay the occurrence of frailty, thereby improving the prognosis of this condition.

**【Key words】** frailty; cardiovascular disease; incidence; cross-sectional study; risk factors

**基金项目:**安徽省医疗卫生重点专科建设项目;弋矶山医院三新项目(Y20119)

**收稿日期:**2022-11-11

**作者简介:**匡霞(1977-),女,副主任护师,(电子信箱)1906748527@qq.com;

潘玲玲,女,副主任护师,(电子信箱)710700721@qq.com,通信作者。

[15] 朱凯. 人口老龄化背景下我国老年人口慢性病患病现状及影响因素分析[D]. 南京:南京邮电大学,2021.

[16] 刘庆苗,涂修毅,周秋娟. 慢性病患者疾病感知对健康促进行为及疾病控制状况的影响[J]. 广州医药,2019,50(5):49-53.

[17] 王予. 社区居民生命质量影响因素的多元线性回归分析[J]. 中国卫生统计,2017,34(1):94-96.

[18] 杨朵儿,汤少梁. 基于Tobit模型的川冀甘三省慢性病患者健康相关生命质量影响因素研究[J]. 中国全科医学,2018,21

(28):3459-3466,3470.

[19] 潘子晶,吴悦,张亮. 宜昌市城乡多重慢性病患者健康相关生命质量及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生,2022,38(4):452-455.

[20] WANG L, SHI J F, ZHU J, *et al.* Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: a multi-center cross-sectional survey[J]. Breast, 2018, 39:53-62.

衰弱是指随着年龄增长,人体生理系统衰退导致功能储备减少、机体易损性增加、抗应激能力减退,从而导致不良预后风险增加,包括失能、功能下降、医疗费用增加、住院和死亡风险增加等<sup>[1-2]</sup>。衰弱不仅可导致老年人群心血管疾病风险增加,还可导致心血管疾病患者的不良预后,包括住院时间延长、病死率升高等<sup>[3]</sup>。国内一项研究对老年心血管疾病住院患者进行1年随访,结果显示衰弱组患者复合终点事件发生率和全因死亡率均显著高于无衰弱组,且衰弱是复合终点事件和全因死因的独立危险因素<sup>[4]</sup>。早期识别心血管疾病患者衰弱状态并给予干预,可有效提高患者生活质量,改善预后。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2022年4~9月采用方便抽样的方法调查安徽省某三甲医院心血管内科住院患者248例。纳入标准:①符合心血管疾病相关诊断标准,并经临床检查等确诊;②年龄 $\geq 18$ 岁;③意识清醒、能正常沟通者。排除标准:①恶性心律失常、Ⅲ级以上心衰、脑出血、主动脉夹层患者;②患有精神疾病、意识障碍,无法进行沟通者;③不配合调查者。

### 1.2 方法

1.2.1 研究工具 ①采用自制问卷调查患者的一般统计学资料,包括年龄、性别、文化程度、职业、患病时间、主要照护者、是否抽烟饮酒、是否坚持体检等。②采用衰弱表型(frailty phenotype, FP)量表评估患者的衰弱现状,FP是Fried等2001年基于美国心血管健康研究(cardiovascular health study, CHS)提出的衰弱诊断标准,因此又被称为CHS指数<sup>[5]</sup>。主要包括5个项目:自我感觉疲乏、握力下降、步速下降、躯体活动量减低、1年内体质量下降 $>5\%$ 。符合1~2项为衰弱前期, $\geq 3$ 项考虑衰弱。量表被证实具有良好的信效度。在一项土耳其的研究中,其效度为0.79~0.89, Cronbach  $\alpha$ 为0.84<sup>[6]</sup>;另外在一项国内研究中,其与FRAIL量表一致性检验的Kappa值为0.79,  $P < 0.01$ <sup>[7]</sup>。③患者的实验室指标。患者入院48h内,均完成相关实验室检查,包括血常规、糖化血红蛋白、B型钠尿肽、血脂等,由调查者查阅患者病例资料获得。

1.2.2 调查方法 调查人员在患者入院48h内对患者进行问卷(一般资料及FP量表)的收集,采用现场调查的方法,老年患者阅读及书写能力较差的或视力较差的患者,由调查者逐字阅读并确保患者能够理解的情况下作答。患者实验室检查指标由调查者查阅患者病例资料获得,并进行双人核对。

1.2.3 质量控制 对调查人员进行统一培训,确保调查时使用统一指导用语。调查人员回收问卷时现场核查问卷的数目和完整性。由2名调查人员对当日调查资料进行复核、数据双录入,以减少偏倚。

1.3 统计学方法 采用R 3.6.2软件进行统计分析。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验或秩和检验;分类变量用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验法。衰弱的影响因素分析采用Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究对象一般资料 本研究共调查248例心血管内科住院患者,有效问卷248份,有效率为100.0%。248例患者中,男性135例(54.4%),女113例(45.6%),平均年龄( $69.0 \pm 11.7$ )岁;农村人口119例(48.4%),城镇人口44例(17.9%),城市人口83例(33.7%),已婚227例(91.9%);小学及以下的学历者152例(61.3%),月收入 $< 2000$ 元的患者150例(61.2%),其他详见表1。

2.2 衰弱现状及人口学特征对衰弱的影响 248例患者中,55例患者具有衰弱表现,FP总分 $\geq 3$ 分,衰弱发生率22.2%。与非衰弱组患者比较,衰弱组患者年龄更大,患病时间更长,且近一年住院次数明显更多,近一年接受手术治疗的患者比例更大( $P < 0.05$ )。另外,是否吸烟、月收入、主要照护者不同的患者,两组衰弱评分差异也有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他见表1。

2.3 实验室检查指标对衰弱的影响 根据既往研究结果,本研究中共纳入了糖化血红蛋白c、B型钠尿肽、白蛋白、血红蛋白以及甘油三酯5项被认为可能会影响心血管疾病患者预后及衰弱的指标。与非衰弱组患者相比,衰弱组患者糖化血红蛋白c、白蛋白水平以及甘油三酯水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。衰弱患者B型钠尿肽水平 $> 200$  pg/mL占比较非衰弱者高( $P < 0.001$ );衰弱患者血红蛋白 $< 110$  g/L占比较非衰弱者高( $P < 0.01$ )。见表2。

2.4 衰弱影响因素的多元Logistic回归分析 根据单因素分析结果进行多因素Logistic回归分析。结果显示,年龄大( $OR = 1.058, 95\% CI: 1.017 \sim 1.104$ )、近一年住院次数多( $OR = 1.448, 95\% CI: 1.043 \sim 2.017$ )、主要照护者为非直系亲属( $OR = 2.548, 95\% CI: 1.031 \sim 6.308$ )、B型钠尿肽水平 $> 200$  pg/mL( $OR = 2.448, 95\% CI: 1.144 \sim 5.374$ )是心血管疾病患者衰弱发生的危险因素( $P < 0.05$ )。

见表3。

表1 不同人口学特征的衰弱现况[ $n(\%)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

一般资料	非衰弱组 ( $n=193$ )	衰弱组 ( $n=55$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$
年龄/岁	67.3±11.8	75.0±9.2	4.505	<0.001
性别			3.323	0.068
男	111(57.5)	24(43.6)		
女	82(42.5)	31(56.4)		
居住地#			0.120	0.729
农村	94(49.0)	25(46.3)		
城市/镇	98(51.0)	29(53.7)		
患病时间	2.0(1.0,6.0)	5.0(1.0,10.0)	2.043	0.005
入院主要诊断			12.573	0.014
急性冠脉综合征	23(11.9)	6(10.9)		
心律失常	50(25.9)	9(16.4)		
冠心病	73(37.8)	20(36.4)		
心力衰竭	21(10.9)	16(29.1)		
高血压病	26(13.5)	4(7.3)		
近一年住院次数	1.00(1.0,2.0)	2.0(1.0,3.0)	4.029	<0.001
吸烟			6.900	0.009
不吸烟/戒烟	158(81.9)	52(96.3)		
吸烟	35(18.1)	2(3.7)		
饮酒			3.111	0.078
不饮酒/戒酒	160(82.9)	50(92.6)		
饮酒	33(17.1)	4(7.4)		
是否坚持体检			0.306	0.580
否	101(53.2)	31(57.4)		
是	89(46.8)	23(42.6)		
近一年是否手术#			3.954	0.047
否	158(84.5)	40(72.7)		
是	29(15.5)	15(27.3)		
婚姻状况			1.442	0.230
单身(未婚/离异/丧偶)	13(6.7)	7(13.0)		
已婚	180(93.3)	47(87.0)		
文化程度			3.530	0.060
初中及以下	159(82.4)	51(92.7)		
高中及以上	34(17.6)	4(7.3)		
月收入/元#			7.995	0.005
<2 000	108(56.5)	42(77.8)		
≥2 000	83(43.5)	12(22.2)		
职业#			1.916	0.384
农民	76(39.8)	24(43.6)		
职工	56(29.3)	11(20.0)		
其他	59(30.9)	20(36.4)		
主要照护者				0.009*
配偶	84(44.0)	15(27.3)		
子女	75(39.3)	25(45.5)		
护工/保姆	3(1.6)	3(5.5)		
亲朋好友	8(4.2)	8(14.5)		
其他	21(11.0)	4(7.3)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.3±3.7	24.3±3.6	0.072	0.943

注: \* Fisher 确切概率法; #存在缺失数据。

表2 不同实验室检查指标的衰弱现况[ $n(\%)$ ]

生化指标	非衰弱组 ( $n=193$ )	衰弱组 ( $n=55$ )	$\chi^2$	$P$
糖化血红蛋白 c/% <sup>#</sup>	≤6 121(64.0)	25(52.1)	2.306	0.129
	>6 68(36.0)	23(47.9)		
B 型钠尿肽/(pg/mL)	≤200 124(64.2)	16(29.1)	20.521	<0.001
	>200 69(35.8)	39(70.9)		
白蛋白/(g/L)	<40.0 65(33.7)	26(47.3)	3.405	0.065
	≥40.0 128(66.3)	29(52.7)		
血红蛋白/(g/L)	<110 31(16.1)	18(32.7)	7.498	0.006
	≥110 162(83.9)	37(67.3)		
甘油三酯/(mmol/L) <sup>#</sup>	≤2.3 156(84.3)	45(91.8)	1.805	0.179
	>2.3 29(15.7)	4(8.2)		

注: #存在缺失数据。

表3 衰弱影响因素的多元 Logistic 回归分析

因素	$B$	$S. E.$	$Wald \chi^2$	$P$	$OR$	95% $CI$
年龄	0.056	0.020	7.318	0.006	1.058	1.017 ~ 1.104
近一年住院次数	0.370	0.167	4.911	0.026	1.448	1.043 ~ 2.017
主要照护者	0.935	0.458	4.156	0.041	2.548	1.031 ~ 6.308
B 型钠尿肽	0.895	0.392	5.206	0.022	2.448	1.144 ~ 5.374
Constant	-6.526	1.727	14.271	0.001		

### 3 讨论

3.1 心血管疾病患者的衰弱现状 国外学者的一项系统综述中阐述了衰弱在老年冠心病患者(女性为男性的1.6倍)、心力衰竭(80%)和主动脉瓣疾病(74%)中非常常见<sup>[8]</sup>。本研究中心血管内科住院患者的衰弱发生率为22.2%(55/248),低于一些国内外前期的研究结果<sup>[9-10]</sup>。考虑到不同的研究中使用的量表不同,其可能为衰弱发生率不一致的原因之一。此外,衰弱在心血管疾病患者中发生率高,可能与疾病构成,尤其是严重程度呈正相关。因本研究中纳入样本量较小,不能完成相关亚组分析,但此类相关性仍值得后续继续研究,其结果可指导筛选出衰弱发生的高危群体,有利于尽早识别及干预,进而改善患者预后。

3.2 心血管疾病患者衰弱的危险因素 目前国内外对于心血管领域衰弱的影响因素相关研究开展较多,衰弱受多重因素的影响,包括可干预和不可干预或很难干预的因素。不可干预或很难干预的因素为后续临床干预策略的制定带来了不确定性,因此,在本研究设计中,我们尽可能地将所有可干预的社会、心理、生理因素均纳入问卷调查,以期克服前期研究中的一些缺陷。

在本研究多因素 Logistic 回归模型中,高龄与近一年内住院次数多是心血管疾病患者衰弱发生的独

立危险因素,与前期研究一致<sup>[11]</sup>。但在所有纳入的实验室检查指标中,糖化血红蛋白 c、甘油三酯水平与衰弱发生相关性无统计学意义。这与一项以 408 例福建省立医院年龄  $\geq 60$  岁老年人为研究对象的研究结果不一致。该研究结果显示老年人衰弱与血压、糖化血红蛋白、血脂水平存在相关性,糖化血红蛋白  $c \geq 7.5\%$  的患者发生衰弱的风险是糖化血红蛋白  $c < 7.5\%$  患者的 2.392 倍,血脂异常组发生衰弱的风险是非血脂异常组的 2.220 倍 ( $P < 0.05$ )<sup>[12]</sup>。考虑到其研究中纳入了较多其他慢性病患者,如脑血管病、糖尿病、呼吸系统疾病等,而本研究中的患者主要为心血管疾病患者,因此患者的异质性可能导致了危险因素的不一。在心功能方面,本研究中采用了更为客观的生化指标评定,结果显示当患者 B 型钠尿肽水平  $> 200$  pg/mL 时,其发生衰弱的风险增高 2.448 倍 ( $OR = 2.448, 95\% CI: 1.144 \sim 5.374$ )。这与国内一项研究一致,其结果显示心功能分级、年龄、住院次数、白蛋白、用药种类、尿酸是老年心血管疾病住院患者衰弱风险预测模型筛选的决策因素,其中心功能分级是最重要的决策因素<sup>[13]</sup>。心功能状况除直接影响患者身体机能外,还可能通过增加患者运动恐惧的发生率,进而进一步加重患者的衰弱感<sup>[14]</sup>。除上述影响因素外,本研究中发现心血管疾病患者衰弱的发生与主要照护者密切相关,当主要照护者为患者的非直系亲属时,衰弱的发生风险增加 2.548 倍 ( $OR = 2.548, 95\% CI: 1.031 \sim 6.308$ )。推测主要照护者为患者直系亲属时,患者家庭功能可能更健全<sup>[15-16]</sup>,但因为本研究中未进行家庭功能评分测定,所以在后续研究中,可进一步明确其相关性。

综上所述,衰弱在心血管疾病患者中发生率较高,高龄、近一年内住院次数多、高水平 B 型钠尿肽以及非直系亲属照护为其发生的独立危险因素。针对可干预的独立危险因素进行积极干预,例如控制 B 型钠尿肽水平、加强直系亲属照护可减少衰弱的发生,进而改善患者预后。

## 【参考文献】

[1] HOOGENDIJK EO, AFILALO J, ENSRUD KE, *et al.* Frailty: im-

plications for clinical practice and public health[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206):1365-1375.

- [2] DENT E, MARTIN FC, BERGMAN H, *et al.* Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions [J]. *Lancet*, 2019, 394(10206):1376-1386.
- [3] VON HAEHLING S, ANKER SD, DOEHNER W, *et al.* Frailty and heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):1745-1747.
- [4] 李莹莹, 梁耀丹, 姚思敏, 等. 衰弱对老年心血管疾病住院患者预后的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(1):16-20.
- [5] KONISHI M. Scoring the physical frailty phenotype of patients with heart failure[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1):5-7.
- [6] VARAN HD, DENIZ O, ÇÖTELI S, *et al.* Validity and reliability of Fried frailty phenotype in Turkish population[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(2):524-527.
- [7] 孔建华, 张洁, 樊晓曦, 等. Fried 表型衰弱量表及 FRAIL 量表在社区老人衰弱筛查中的应用[J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22(5):5.
- [8] MARINUS N, VIGORITO C, GIALLAURIA F, *et al.* Frailty is highly prevalent in specific cardiovascular diseases and females, but significantly worsens prognosis in all affected patients: a systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66:101-233.
- [9] 王巧稚, 吴海洋, 张璐, 等. 心血管病患者的衰弱发生情况及影响因素[J]. *中国健康教育*, 2021, 37(2):165-169.
- [10] DENFELD QE, WINTERS-STONE K, MUDD JO, *et al.* The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236:283-289.
- [11] DAMLUJI AA, CHUNG SE, XUE QL, *et al.* Physical frailty phenotype and the development of geriatric syndromes in older adults with coronary heart disease[J]. *Am J Med*, 2021, 134(5):662-671. e1.
- [12] 杨林欣. 老年衰弱与心血管病危险因素和终点事件的关系 [D]. 福州: 福建医科大学, 2020.
- [13] 张燕. 基于决策树的老年心血管疾病住院患者衰弱预测模型构建 [D]. 汕头: 汕头大学, 2022.
- [14] WALSTON J, BUTA B, XUE QL. Frailty screening and interventions: considerations for clinical practice [J]. *Clin Geriatr Med*, 2018, 34(1):25-38.
- [15] DAVIES K, MAHARANI A, CHANDOLA T, *et al.* The longitudinal relationship between loneliness, social isolation, and frailty in older adults in England: a prospective analysis[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2021, 2(2):e70-e77.
- [16] GALE CR, WESTBURY L, COOPER C. Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English longitudinal study of ageing[J]. *Age Ageing*, 2018, 47(3):392-397.

# PCMC 教学法结合精品微课在医学影像学教学中的应用

焦庆仕<sup>1</sup>, 翟建<sup>2</sup>, 刘表虎<sup>3</sup>, 夏泳<sup>1</sup>, 徐瑞<sup>2</sup>, 张青陵<sup>3</sup>, 汪国祥<sup>4</sup>

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 教育处; 2. 影像中心; 3. 超声医学科; 4. 介入科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探究医学影像学精品微课应用效果。**方法:**选取皖南医学院2018级影像专业本科生作为教学研究对象,随机划分成对照组和研究组,对照组学生在医学影像诊断学、医学超声影像学 and 介入放射学教学采用典型病例为基础-临床问题导向的(PCMC)教学方法,研究组学生在PCMC教学方法的基础上同时加入医学影像学精品微课《消化系统少见病变的影像诊断》。教学结束后,对两组学生的教学效果开展问卷分析,同时对两组学生的医学影像诊断学、医学超声影像学 and 介入放射学3门课期末考试试卷涉及消化系统成绩得分统计分析比较差异。**结果:**研究组学生对提高学习主动性、影像诊断思维的锻炼等5个维度的认可度均高于对照组( $P < 0.05$ )。研究组学生在医学影像诊断学、医学超声影像学 and 介入放射学3门期末考试涉及消化系统试题得分均高于对照组的学生( $P < 0.05$ )。**结论:**精品微课有助于医学影像学教学效果的提升。

**【关键词】**微课;医学影像学;消化系统疾病;教学

**【中图分类号】**R 445.4;G 642.4 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.023

## Application of PCMC plus quality micro-curriculum in instruction of medical imaging

JIAO Qingshi, ZHAI Jian, LIU Biaohu, XIA Yong, XU Rui, ZHANG Qingling, WANG Guoxiang

Education Section, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To observe the outcomes of problem-originated clinical medical curriculum (PCMC) combined with quality micro-curriculum in instruction of medical imaging. **Methods:** Undergraduates majoring in medical imaging, enrolled in Wannan Medical College in 2018, were included as study subjects, and randomized to control group and observational group. Students in the control group were taught with simple PCMC based on the typical cases for medical imaging diagnostics, medical ultrasound imaging and interventional radiology, and those in the observational group were given additional quality micro-curriculum Imaging Diagnosis of Rare Diseases in Digestive System besides the teaching in control group. Questionnaires were used to survey on the teaching effect in both groups upon completion of the curriculum. In addition, the final scores on medical imaging diagnostics, medical ultrasound imaging and interventional radiology were statistically summed up and compared between groups. **Results:** Students in the observational group had higher consensus in the five dimensions such as improving learning initiative and exercising of image diagnostic thinking as well as the scores in the final examination of curriculums of medical imaging diagnostics, medical ultrasound imaging and interventional radiology involved in the diseases of digestive system than those in the observational group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Quality micro-curriculum can contribute to improving the teaching effect of medical imaging.

**【Key words】** micro-curriculum; medical imaging; digestive system disease; teaching

随着影像技术的提高,医学影像学已发展成为包括以X线、超声、CT、MR多种成像,融诊断和介入治疗为一体的多元临床诊断学科。医学影像学涉及检查、诊断和治疗等多方面,知识点多,部分学生对繁琐知识点的掌握有些力不从心,更谈不上对放射、超声和介入知识把握的融会贯通。基于此,我们集合多学科教师,以临床消化系统少见病变为载体,结

合放射影像学、超声医学和介入治疗学,整体介绍影像学表现及其诊断,从少见病变影像诊断的思路介绍,引导学生外推总结把握临床疾病影像诊断的一般规律,制作完成精品微课《消化系统少见病变的影像诊断》。本研究旨在探讨医学影像学精品微课在医学影像诊断教学中的应用效果。

**基金项目:**安徽省高等学校省级质量工程项目(2020xskt525);皖南医学院教学质量与教学改革工程项目(2021ylkc02)

**收稿日期:**2022-08-04

**作者简介:**焦庆仕(1986-),男,档案馆员,(电子信箱)476539341@qq.com;

翟建,男,主任医师,教授,(电子信箱)yjszhaij@126.com,通信作者。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取皖南医学院 2018 级影像专业本科生作为教学研究对象,按学校教务处要求将其划分成两个平行授课行政班,两个行政班课程进程一致。随机选择 1 个班作为对照组,另一个班为研究组,对照组学生 125 名,男生 40 名、女生 85 名;研究组学生 124 名,男生 44 名、女生 80 名。两组学生在性别上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 研究材料 《消化系统少见病变的影像诊断》精品微课内容设计基于临床消化系统少见病变,结合放射影像学、超声医学和介入治疗学,整体介绍病变影像学表现及其诊断治疗等特点,教学主要内容共分 10 个章节,具体如表 1。

表 1 课程内容体系

序号	授课章节	主要内容
1	肝脏影像诊断	肝肉瘤样癌、肝脏局灶型结节增生影像诊断
2	肝脏影像诊断	肝小静脉闭塞症、自身免疫性肝炎影像诊断
3	胰腺影像诊断	胰腺囊性肿瘤影像诊断
4	胰腺影像诊断	胰腺癌影像诊断
5	胆影像诊断	先天性胆管扩张症影像诊断
6	胆影像诊断	胆道系统少见病变影像诊断
7	脾影像诊断	脾梗塞影像诊断
8	脾影像诊断	脾脏淋巴瘤、脾脏血管内皮肉瘤影像诊断
9	胃肠道影像诊断	肠气囊肿症、炎症性肠病影像诊断
10	肝脏、胃肠道介入诊治	经颈静脉肝内门腔静脉分流术、经皮经肝食管胃底静脉曲张静脉栓塞联合脾动脉栓塞术

1.3 研究方法 研究前,随机选取前一学年 3 门专业基础课:医学影像物理学(100 分)、医学影像设备学(100 分)和医学影像检查技术学(100 分),对两组学生以上 3 门课的期末考试成绩进行差异比较分析。

研究中将全部研究对象按学校课表安排,采用 PCMC 教学模式<sup>[1-3]</sup>开展正常平行班授课。研究组在正常授课基础上,采用精品微课《消化系统少见病变的影像诊断》补充教学,教学过程如下:①课前让学生预习医学影像诊断学、医学超声影像学 and 介入放射学消化系统章节。②课中让学生自学精品微课视频了解知识点和疑难点,并通过反复观看学习加深理解。③课后利用精品微课题库开展自我检测,快速筛选出薄弱环节,并继续通过线下自主学习,提升课程学习深度和广度,提高学习效果。

课程教学结束后,立即对两组学生开展问卷调查,分别从提高学习主动性、加深消化系统病变的认识、提高医学影像理论水平、影像诊断思维的锻炼和

提高教学满意度 5 个维度进行答卷,评价标准为“是”或“否”。收集统计问卷,分析比较两组学生教学效果。

期末理论考试结束后,对医学影像诊断学、医学超声影像学 and 介入放射学 3 门期末试卷进行梳理,没有发现涉及本微课内容的真题。其中涉及消化系统试题分值情况:医学影像诊断学 18 分、医学超声影像学 15 分、介入放射学 15 分,对两组学生期末考试成绩涉及消化系统试题得分情况进行梳理统计。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。两组学生教学效果[ $n(\%)$ ]采用 $\chi^2$ 检验进行比较,两组学生期末考试成绩( $\bar{x}\pm s$ )采用独立样本  $t$  检验进行比较。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组学生上一学年专业基础课成绩比较 两组学生医学影像物理学、医学影像设备学和医学影像检查技术学 3 门专业基础课期末考试成绩差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 两组学生上一学年专业基础课成绩比较

组别	$n$	医学影像物理学	医学影像设备学	医学影像检查技术学
对照组	125	79.74 $\pm$ 7.11	87.76 $\pm$ 8.46	84.61 $\pm$ 6.06
研究组	124	78.81 $\pm$ 7.48	88.33 $\pm$ 7.17	85.85 $\pm$ 5.53
$t$		1.014	0.574	1.683
$P$		0.312	0.567	0.094

2.2 两组学生教学效果比较 本研究回收调查问卷 249 份,有效率为 100%。结果显示:研究组学生对提高学习主动性、影像诊断思维的锻炼等 5 个维度的认可度均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组学生教学效果比较[ $n(\%)$ ]

评价指标	对照组 ( $n=125$ )	研究组 ( $n=124$ )	$\chi^2$	$P$
提高学习主动性	93(74.4)	116(93.5)	16.927	<0.001
加深消化系统病变的认识	87(69.6)	109(87.9)	12.449	<0.001
提高医学影像理论水平	90(72.0)	118(95.2)	24.278	<0.001
影像诊断思维的锻炼	81(64.8)	106(85.5)	14.242	<0.001
提高教学满意度	62(49.6)	95(76.6)	19.498	<0.001

2.3 两组学生成绩考核比较 研究组学生在医学影像诊断学、医学超声影像学 and 介入放射学 3 门期末考试涉及消化系统试题得分均高于对照组学生,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表4 两组学生期末考试消化系统成绩比较

组别	n	医学影像诊断学	医学超声影像学	介入放射学
对照组	125	14.70±1.55	12.67±1.28	10.97±1.04
研究组	124	15.23±1.61	13.07±1.22	11.48±1.10
t		2.673	2.556	4.186
P		0.008	0.011	<0.001

### 3 讨论

医学影像学知识点的学习、消化和掌握必须结合临床病例及影像资料,学生也普遍对临床病例分析感兴趣,但学时有限,课堂时间无法分享较多的病例分析<sup>[4]</sup>,按以往传统的教学模式难以适应当前医学影像学教学的发展。因此,探讨如何完善和优化教学方式 and 教学内容对于提升影像学教学效果尤为重要<sup>[5]</sup>。

微课时长一般为10 min左右,具有主题突出、内容精简的特点,降低了学生的内在认知负荷,提升学生的自我效能感。研究结果显示改良教学模式的学生认可度优于传统教学模式( $P<0.05$ ),本门微课程主要围绕放射、超声及介入少量甚至单个知识点展开讲授,并结合临床病例及大量影像资料分析,增强学生学习的兴趣和参与性<sup>[6]</sup>。信息化背景下以微课为契机将电脑、手机和多媒体技术综合应用于微课建设,合理化带入网络课堂,例如,在讲解肝肉瘤样癌的影像鉴别诊断这一内容时,学生对肝细胞肝癌、肝内胆管细胞癌、肝脓肿等影像学表现的鉴别诊断比较模糊,而微课恰好可以融合图片和视频为学生展现具体直观的CT、MR平扫等影像学表现及相互之间差异所在<sup>[7]</sup>,从而将抽象知识直观化,静态知识动态化,有利于学生对少见病变诊断知识的综合掌握,又能促进学生总结外推对常见病、多发病知识的融会贯通。

微课既有教材内容,也有课本以外的知识点的补充,能够有效提高教学效果,研究结果显示研究组学生考试成绩高于对照组学生成绩( $P<0.05$ ),重点是结合最新临床病例资料,融合放射、超声及介入多学科整体临床思维,强调理论与临床实践紧密联系<sup>[8]</sup>,紧随学科前沿发展动态。微课对空间和时间限制较少,能将复杂的内容碎片化,使知识点简单明了容易理解,可引导学生能够随时随地自主学

习<sup>[9]</sup>。利用网络平台提供的课程导学、微课视频和电子课件等教学资源,学生可以提前进行课程预习并完成测试,检验预习效果<sup>[10]</sup>。课后利用在线课后习题进行自测和巩固复习,对于课中遇到的疑难问题可通过微课视频的反复观看加深理解,同时与老师在线交流和讨论。在此基础上,学生在老师指导下查阅学科前沿进展文献,紧密关联学科进展与课程知识点,带动学生的学习积极性,培养独立思考、主动探究解决问题的能力,从而提升教学整体效果。

总而言之,通过微课构建线上线下混合教学模式,可以有效地解决目前医学生的课程繁重和课时紧张等问题。扩充知识点,提升学习深度和广度,将理论知识与临床实践相结合,保持教学内容先进性、科学性及系统性<sup>[11]</sup>,教会学生在临床实践中正确运用和判读影像学检查方法,提高医学生的临床实践能力,为走向临床岗位打下良好的基础。

### 【参考文献】

- [1] 张桂荣,苏丽,王清凤,等. PCMC 教学模式在临床医学教学中的应用[J]. 医学研究杂志,2008,37(9):122-123.
- [2] 严宪才,周耀辉. PCMC 教学法在急诊科临床带教中的应用及探讨[J]. 中国医药指南,2013,11(19):752-753.
- [3] 成革胜. 探讨 PCMC 模式结合多媒体课件在心内科教学中的应用效果[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(90):274-275.
- [4] 朱琳琳,赵庆伟. 线上微课在医学检验技术专业教学中的应用探索[J]. 现代职业教育,2020(40):70-71.
- [5] 何杨,周珏,盛莉莉. 按靶点多模式教学形式在研究生肿瘤学靶向治疗临床教学中的效果[J]. 皖南医学院学报,2022,41(3):286-288.
- [6] 宋芬. 精品在线开放课程《农产品电子商务》的建设研究[J]. 现代商贸工业,2021(35):145-146.
- [7] 马俊,徐思东. "线下课堂+线上微课"的混合式教学模式改革实践-以《建筑施工技术与组织》课程为例[J]. 文化创新比较研究,2021(7):72-74.
- [8] 韩晓刚. 纠偏,混合式教学的应用与思考[J]. 中国成人教育,2019(12):73-76.
- [9] 周文斌,常海军,朱建飞,等. "食品工艺学"课程混合式教学研究与实践[J]. 农产品加工,2020(20):114-117.
- [10] 赵增辉,付彦坤. 基础力学线上线下多维混合式教学模式构建与实践[J]. 高教学刊,2020(27):90-96.
- [11] 肖海雅. 微课促进教师专业发展的有效路径[J]. 西部素质教育,2022(8):104-106.

## 虚拟仿真在麻醉解剖学臂丛神经阻滞实验教学中的应用

马同军<sup>1a</sup>, 房尚萍<sup>1b</sup>, 张翠锋<sup>1b</sup>, 程慧娴<sup>2</sup>, 张恺辰<sup>2</sup>, 郭文俊<sup>2</sup>

(1. 皖南医学院 a. 人体解剖学教研室; b. 麻醉学实验中心, 安徽 芜湖 241002; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨虚拟仿真在麻醉解剖学臂丛神经阻滞实验教学中的应用及效果。**方法:**选取皖南医学院麻醉学专业2019级本科生100名为研究对象。根据教学方法将其分为两组,传统实验教学组50名(对照组),虚拟仿真实验教学组50名(观察组),比较两组学生对臂丛神经阻滞实验教学效果反馈、教学效果满意度及该理论和实验考核成绩。**结果:**观察组学生反馈的教学效果优于对照组( $P<0.05$ ),观察组学生的教学效果满意度及考核成绩均较对照组高( $P<0.05$ )。**结论:**虚拟仿真在臂丛神经阻滞实验教学中取得了良好效果,提高了教学质量,具有一定的推广价值。

**【关键词】**虚拟仿真;麻醉解剖学;臂丛神经阻滞;教学改革

**【中图分类号】**R 614.4; G 642.4 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.024

## Applying virtual simulation system to experimental teaching of brachial plexus block in anesthesia anatomy

MA Tongjun, FANG Shangping, ZHANG Cuifeng, CHENG Huixian, ZHANG Kaichen, GUO Wenjun

Department of Human Anatomy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

**【Abstract】Objective:** To assess the effect of applying virtual reality technology to experimental teaching of brachial plexus block in anesthesia anatomy. **Methods:** One hundred undergraduates, majoring in anesthesiology, enrolled in Wannan Medical College in 2019, were included as study subjects, and assigned to control group ( $n=50$ , taught by conventional method) and observational group ( $n=50$ , instructed by virtual reality technology) according to the pedagogy. Then the two groups were compared regarding the feedback from learners towards such teaching of brachial plexus block, satisfaction with the teaching effect as well as the achievement in theory and experiment tests. **Results:** Students in the observational group had better opinion towards the teaching method, and higher satisfaction with the teaching effect and achievement in the curriculum tests than those in the control group (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Experimental teaching of brachial plexus block based on virtual simulation system can be worthy of recommendation because this teaching method can lead to better teaching effect and improve the teach quality.

**【Key words】** virtual simulation; anesthesia anatomy; brachial plexus occlusion; teaching reform

臂丛神经阻滞属于麻醉临床常用的操作方法,也是麻醉解剖学上肢解剖与主要血管、神经定位部分重要的操作内容,但在实际教学过程中,不仅尸体操作效果不佳,而且不宜进行具有创伤性和风险性的实验操作<sup>[1]</sup>。建立臂丛神经阻滞虚拟仿真系统,将有效解决麻醉学专业学生麻醉解剖学关于神经阻滞操作问题和临床麻醉神经阻滞盲刺实验教学问题。因此,建立麻醉基础理论与盲刺诊疗技术相结合的虚拟仿真实验教学,将更好地提高麻醉学专业学生的基础和临床实践技能水平。

虚拟仿真实验教学利用互联网、大数据及人工

智能等现代信息技术将医学场景、患者以及实验形象地呈现在医学生面前,还可进行“人机互动”的演练<sup>[2]</sup>。医学生通过虚拟仿真实验系统的训练能明显提高基础实验及临床专科技能,与传统实验教学模式相比较,具有灵活调控且无风险、形象、鲜活等优势特点,极大地拉近了基础理论教学与临床实际之间的距离,因而能让医学生更好地理解及掌握所学的知识,实践能力及创新能力得到了提高<sup>[2]</sup>。本研究将臂丛神经阻滞虚拟仿真系统应用于该项目实验教学中,观察其对学生的动手操作能力及学生的考核成绩提高是否有效果,是否具有基础和临床

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2019xfxm56, 2019kfk086)

收稿日期:2023-05-26

作者简介:马同军(1971-),男,副教授,(电子信箱)mtj@wnmc.edu.cn。

教学推广价值。

### 1 对象和方法

1.1 研究对象 选取皖南医学院麻醉学专业2019级全日制本科生100名为研究对象。男生56名,女生44名,年龄21~23岁。根据教学方法将其随机分为两组:传统实验教学组(对照组),男生29名、女生21名,平均年龄(21.96±0.53)岁;虚拟仿真实验教学组(观察组),男生27名、女生23名,平均年龄(22.02±0.47)岁;两组医学生性别及年龄差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。授课教材为《麻醉解剖学》(第4版,人民卫生出版社,张励才主编)、《临床麻醉学》(第4版,人民卫生出版社,郭曲练、姚尚龙主编)。

1.2 教学方法 两组医学生均采用同样的多媒体理论教学模式进行授课,理论教学结束后进行实验教学。对照组医学生根据臂丛神经阻滞内容操作步骤,用装有蓝墨水的注射器在标本上模拟操作,教师在旁边指导。观察组医学生先登录臂丛神经阻滞虚拟仿真实验教学系统(登录网址: <http://172.18.22.80:8888>),按照系统步骤进行操作练习,熟练臂丛神经阻滞操作步骤后再用装有蓝墨水的注射器在标本上模拟操作,教师同样在旁边指导。

1.3 观察指标 观察并比较两组医学生前置课程成绩、教学效果反馈、教学效果满意度及理论和实践考核成绩。

1.4 统计学分析 使用SPSS 26.0进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}±s$ 表示;组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组前置课程成绩比较 两组医学生的前置课程(系统解剖学)考核成绩、平时成绩(包括利用雨课堂进行的课前预习测试、课堂测试及提问)和期末成绩差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组医学生前置课程(系统解剖学)考核成绩比较

考核成绩	对照组( $n=50$ )	观察组( $n=50$ )	$t$	$P$
平时成绩	91.95±5.63	91.25±5.85	0.610	0.544
期末成绩	72.33±9.46	72.74±9.19	0.220	0.826

2.2 两组教学效果反馈 观察组医学生实验操作熟练程度及准确度均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组对教学效果满意度 观察组医学生的教

学效果满意度(能够引发学习兴趣、对学习内容深刻理解及实验操作易掌握等方面)高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表2 两组医学生教学反馈结果比较[ $n=50, n(\%)$ ]

教学效果反馈	对照组	观察组	$\chi^2$	$P$
精准找到臂丛神经	10(20.00)	36(72.00)	27.214	<0.001
熟悉臂丛神经阻滞步骤	18(36.00)	40(80.00)	19.869	<0.001
臂丛神经阻滞效果好	7(14.00)	32(64.00)	26.272	<0.001

表3 两组医学生教学效果满意度比较[ $n=50, n(\%)$ ]

教学效果满意度	对照组	观察组	$\chi^2$	$P$
能够引发学习兴趣	40(80.00)	50(100.00)	11.111	0.001
对学习内容深刻理解	30(60.00)	50(100.00)	25.000	<0.001
实验操作易掌握	36(72.00)	48(96.00)	10.710	0.001

2.4 两组考核成绩比较 观察组医学生臂丛神经阻滞实验教学的理论和技能操作考试平均成绩高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.001$ ),见表4。

表4 两组医学生臂丛神经阻滞实验教学的考核成绩比较

考核成绩	对照组( $n=50$ )	观察组( $n=50$ )	$t$	$P$
理论考核成绩	74.26±4.59	85.22±5.33	11.018	<0.001
技能操作成绩	87.29±4.28	94.52±3.48	9.268	<0.001

### 3 讨论

臂丛神经阻滞是一种用于肩部和手臂区域的常见的局部麻醉,常选择在臂丛神经分布较集中的部位进行,临床上常见锁骨上、锁骨下、肌间沟和腋路等多种径路<sup>[4]</sup>。过去传统的神经阻滞是根据解剖定位的一种盲探式操作,对麻醉医生而言,要求其临床经验很丰富;对患者而言,因需配合医生及时诉说穿刺针触及神经干的异感,易造成主观上的不适感;此外,因存在个体差异,可能会出现成功率不高,误伤穿刺部位神经干旁的血管或器官而引起相应的并发症或产生一定的后遗症等。近年来随着神经刺激仪的不断应用,虽然在一定程度上提高了神经阻滞的成功率,但也存在一些不足,如操作时穿刺针来回穿刺增加了患者不适感,还会增加静脉镇痛镇静药的使用量。如何提高麻醉专业学生的动手操作能力,已成为目前麻醉学实践教学改革的痛点。

虚拟仿真实验将信息技术与学科专业进行了深度的融合,是一种提升医学生实践及创新能力,同时培养科学思维与探索精神的全新教学方式。虚拟仿真实验教学在突破实体实验教学一些局限的基础上,还可以将基础理论教学向临床实践延伸,是传统

# 呼吸衰竭患者气管插管拔除后序贯经鼻高流量氧疗与普通面罩氧疗的效果比较

陈默妍<sup>1</sup>,杨正霞<sup>2</sup>,陶秀彬<sup>2</sup>,王莹莹<sup>2</sup>

(1. 江苏大学 医学院,江苏 镇江 212000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 EICU,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**比较经鼻高流量氧疗(HFNC)与普通面罩氧疗在呼吸衰竭患者气管拔管后的序贯应用效果。**方法:**选取2022年3~9月弋矶山医院EICU收治的呼吸衰竭气管插管患者40例,利用计算机产生随机序列号将患者分为高流量氧疗组(HFNC组)和普通面罩组(对照组)各20例,比较两组患者序贯氧疗24h后的氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、呼吸与心率以及48h再插管率、EICU住院时间和病死率的差异。**结果:**序贯氧疗24h后,HFNC组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ 较普通面罩组高,呼吸频率及心率较普通面罩组低( $P<0.001$ );HFNC组再插管率低于普通面罩组( $P<0.05$ );两组EICU住院时间及病死率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**HFNC与普通面罩相比,能够显著提升呼吸衰竭患者气管拔管后的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,降低患者的呼吸频率和心率,且可降低48h再插管率。

**【关键词】**呼吸衰竭;经鼻高流量氧疗;普通面罩氧疗;效果

**【中图分类号】**R 473.56 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.025

## Comparing sequential high-flow nasal cannula oxygen therapy and conventional mask oxygen therapy in patients with respiratory failure after tracheal extubation

CHEN Moyan, YANG Zhengxia, TAO Xiubin, WANG Yingying

School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China

**【Abstract】Objective:** To compare the sequential effects of high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy and common mask oxygen therapy in patients with respiratory failure after tracheal extubation. **Methods:** Forty patients with respiratory failure admitted to EICU in our hospital were included from March to September of 2022, and divided into HFNC group ( $n=20$ ) and common mask group (control group,  $n=20$ ) as the serial number randomly generated by computer. The two groups were compared pertinent to difference in oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ), respiration rate, heart rate, re-intubation rate within 48h, length of EICU stay and mortality rate 24 hours after sequential oxygen therapy. **Results:** After 24 hours of sequential oxygen therapy, the two groups were statistically different in  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , respiratory rate and heart rate ( $P<0.001$ ). Patients in HFNC group had higher  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and  $\text{PaCO}_2$  level, yet lower respiratory rate and heart rate than those in common mask group. The re-intubation rates within 48 h were significantly different between groups ( $P<0.05$ ), and the rate was lower in HFNC group than in common mask group. There was no significant difference in length of EICU stay and mortality between the two groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Compared with face mask, HFNC can significantly improve oxygenation index and reduce respiratory rate, heart rate and re-intubation rate within 48h in patients with respiratory failure after tracheal extubation.

**【Key words】**respiratory failure; high-flow nasal cannula oxygen therapy; oxygen mask therapy; effect

重症患者常因呼吸衰竭需行机械通气治疗,机械通气治疗在挽救重症患者生命的同时,会增加患者呼吸机相关性肺炎和呼吸机相关性肺损伤的风险。因此,机械通气患者在病情得到有效控制后应该尽早撤机拔管并采用序贯氧疗<sup>[1]</sup>。无创正压通气是目前临床中常用的序贯氧疗辅助治疗方式<sup>[2]</sup>。

该通气方式会导致患者出现胃肠胀气、面部压力性损伤、误吸等并发症,部分患者无法耐受<sup>[3]</sup>。经鼻高流量氧疗(high flow nasal cannulae oxygen therapy, HFNC)是一种通过鼻导管吸氧的新型氧疗方式,可持续为患者提供加温加湿的高流量混合气体。HFNC具备可控性精准给氧、充分加温湿化、减少解

基金项目:弋矶山医院科技创新团队“攀峰”培育计划(PF2019014);芜湖市科技项目(2022jc72)

收稿日期:2022-12-31

作者简介:陈默妍(1998-),女,硕士,(电子信箱)841851938@qq.com;

杨正霞,女,副教授,(电子信箱)xiayang9525@sina.com,通信作者。

剖死腔、提升呼吸机能等优点<sup>[4]</sup>。相关研究表明, HFNC 序贯治疗可提高患者的耐受性和舒适度, 减少再插管率, 缩短拔管后的 ICU 住院时间<sup>[5]</sup>。当前有关急诊重症监护室 (EICU) 患者脱机后应用 HFNC 的研究较少。本研究对 HFNC 与普通面罩氧疗在 EICU 呼吸衰竭患者中的序贯应用效果比较具有积极现实意义。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为单中心的随机对照试验, 选取 2022 年 3~9 月收治在弋矶山医院 EICU 的呼吸衰竭气管插管患者 43 例, 3 例患者因其他原因失访, 利用计算机产生随机序列号将患者分为 HFNC 组和普通面罩组 (对照组)。最终 HFNC 组和普通面罩组各 20 例参与研究。HFNC 组呼吸系统疾病 15 例, 神经肌肉系统疾病 2 例, 循环系统疾病 3 例; 普通面罩组呼吸系统疾病 17 例, 神经肌肉系统疾病 1 例, 循环系统疾病 2 例。气管插管的指征: ①呼吸频率 >30 次/分钟或 <10 次/分钟, 浅快呼吸指数  $\geq 105$  次/(min·L); ②动脉血气 pH  $\leq 7.20$  或二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 进行性升高; ③氧合功能恶化 [FiO<sub>2</sub>  $\geq 0.5$ 、PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$  mmHg 或者氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) < 150 mmHg]; ④血流动力学不稳定, 对液体复苏及血管活性药物无反应。纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  岁; ②机械通气时间  $\geq 48$  h; ③通过自主呼吸试验; ④愿意参加本研究。排除标准: ①意识障碍; ②行气管切开患者; ③严重心肺功能不全者。本研究已通过医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 氧疗方式 HFNC 组在拔除气管导管后采用 HFNC 方式进行序贯氧疗, 氧疗参数设置为: 流量 40 L/min, 温度 37℃, 氧浓度 30%~50%, 常规组患者则于拔管后立即给予普通面罩方式吸氧, 氧流量设置为 5~8 L/min。两组患者均使目标血氧饱和

度 (SpO<sub>2</sub>) 维持在 95%~98%。撤机拔管具体指征: ①原发病得到控制; ②患者能配合; ③血流动力学稳定, 心率  $\leq 120$  次/分钟, 不需用或仅用小剂量血管活性药物 [多巴胺  $< 5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  或多巴酚丁胺  $< 5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ]; ④FiO<sub>2</sub>  $\leq 0.4$ 、PEEP  $\leq 5$  cm H<sub>2</sub>O, 动脉血气 pH  $> 7.35$  同时 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\geq 200$  mmHg; ⑤体温  $< 38^\circ\text{C}$ ; ⑥血红蛋白  $> 70$  g/L; ⑦有良好的气道保护能力。

1.2.2 再插管标准 ①呼吸频率 >30 次/分钟或 <10 次/分钟, 浅快呼吸指数  $\geq 105$  次/(min·L)<sup>[6]</sup>; ②动脉血气 pH  $\leq 7.20$  或 PaCO<sub>2</sub> 进行性升高<sup>[7]</sup>; ③氧合功能恶化 (FiO<sub>2</sub>  $\geq 0.5$ 、PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$  mmHg 或者 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 150$  mmHg)<sup>[6]</sup>; ④血流动力学不稳定, 对液体复苏及血管活性药物无反应<sup>[7]</sup>。

1.2.3 观察指征 观察两组患者序贯氧疗 24 h 后的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、呼吸与心率以及患者 48 h 再插管率、EICU 住院时间和病死率。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 计数资料用例数表示, 采用  $\chi^2$  检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 HFNC 组中 9 例因肺部感染而进行气管插管, 6 例因气道保护能力弱而进行气管插管, 2 例因神经肌肉病变而进行气管插管, 3 例因严重休克而进行气管插管; 普通面罩组中 10 例因肺部感染而进行气管插管, 7 例因气道保护能力弱而进行气管插管, 1 例因神经肌肉病变而进行气管插管, 2 例因严重休克而进行气管插管。两组患者的疾病种类、性别、年龄、急性生理与慢性健康状态评分 II (APACHE II 评分)、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、机械通气时间、PaCO<sub>2</sub> 等基线资料差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 不同序贯治疗两组患者基线资料比较

组别	n	男/女	年龄/岁	吸烟/不吸烟	血管活性药物 (使用/不使用)	APACHE II	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> /mmHg	机械通气 时间/d	PaCO <sub>2</sub> /mmHg
HFNC 组	20	15/5	60.30±15.61	13/7	14/6	21.50±2.71	186.20±12.12	4.60±1.27	37.80±2.17
普通面罩组	20	15/5	65.85±15.28	12/8	13/7	22.20±2.63	186.40±11.05	5.30±1.49	38.45±2.06
$\chi^2/t$		0.000	1.136	0.107	0.114	-0.829	0.054	1.597	0.971
P		1.000	0.263	0.744	0.736	0.412	0.957	0.119	0.338

2.2 序贯氧疗 24 h 后临床指标比较 HFNC 组 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 均高于普通面罩组 (P < 0.001), 呼吸频率及心率均低于普通面罩组 (P < 0.001)。见表 2。

2.3 临床结局 序贯氧疗后, 高流量组 48 h 再插管率低于普通面罩组 (P < 0.01), 而两组患者的 EICU 住院时间及病死率差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3。

表2 两组患者序贯氧疗 24 h 后临床指标比较

组别	n	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> /mmHg	PaCO <sub>2</sub> /mmHg	呼吸频率(次/分钟)	心率(次/分钟)
HFNC 组	20	282.55±13.21	38.50±2.21	15.75±1.48	71.95±3.33
普通面罩组	20	239.90±12.02	30.05±1.96	18.95±1.57	78.85±5.78
t		10.681	12.793	6.623	4.626
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组患者临床结局比较

组别	n	48 h 再插管/例	EICU 住院时间/d	病死/例
HFNC 组	20	1	9.50±1.73	2
普通面罩组	20	9	9.00±1.26	3
χ <sup>2</sup> /t		8.533	1.045	0.000
P		0.003	0.303	1.000

### 3 讨论

重症患者常于机械通气治疗 48 h 后并发呼吸机相关性肺炎,该并发症会造成患者脱机困难,延长患者住院时间,增加家庭经济负担<sup>[8]</sup>。尽早撤机拔管是预防患者并发症的有效措施。拔管后积极采用最佳的序贯氧疗有利于减少患者再插管的风险。目前,临床中序贯氧疗的方式主要包括 HFNC、常规氧疗(鼻导管、储氧面罩、文丘里面罩)以及无创正压通气等<sup>[9]</sup>。常规氧疗中鼻导管和储氧面罩等低流量氧疗装置难以解决氧气的湿化及恒温问题,患者气道无法适应吸入干冷的气体<sup>[9]</sup>。无创正压通气状态下,患者易出现腹胀、交流受阻、进食不便、排痰困难等不适感。HFNC 最早应用于新生儿群体,近年来在成人重症患者中亦应用越来越广泛<sup>[10]</sup>。HFNC 可提供高流量(60 L/分钟)且精确氧浓度(100%)的吸入气体,该气体经过充分的加温加湿<sup>[4]</sup>,患者舒适度较高,依从性较好,目前已成为重症患者拔管后序贯氧疗的重要支持方式。

本研究比较了 HFNC 与普通面罩氧疗在 EICU 拔除气管导管后患者中的序贯应用效果。结果显示,两组患者序贯治疗 24 h 后,HFNC 组 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 和 PaCO<sub>2</sub> 较普通面罩组高,呼吸频率及心率较普通面罩组低。HFNC 可持续冲刷患者上气道生理无效腔,增加有效肺泡通气量,促进 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 交换,从而提高患者氧分压,并通过增加潮气量及每分钟通气量减少患者呼吸频率<sup>[11]</sup>。本研究中,HFNC 组患者的心率下降更显著,可能与 HFNC 方式下,患者在饮水、交流、排痰等方面更便利,患者舒适度提高有关。相关研究表明,呼吸衰竭患者通过 HFNC 方式治疗后,高碳酸血症组较非高碳酸血症组相比,PaCO<sub>2</sub> 下降更明显<sup>[12]</sup>。而 Roca 等研究认为,与面罩吸氧相

比,HFNC 后 PaCO<sub>2</sub> 改善不显著<sup>[13]</sup>,与本研究结果一致。考虑为入组时,HFNC 组患者合并 CO<sub>2</sub> 潴留的比例较低有关。

本研究结果显示,HFNC 组与普通面罩组相比,能够降低患者 48 h 再插管率,但在 EICU 住院时间以及病死率方面,两组差异无统计学意义。多项研究表明 HFNC 与传统氧疗相比,能显著降低 48 h 二次插管率<sup>[14]</sup>,与本研究结果一致。本研究中,普通面罩组再插管率高达 45%,分析原因为普通面罩组年龄在 65 岁以上患者相较于 HFNC 组相对偏多。Thille 证实年龄>65 岁是再插管的危险因素<sup>[15]</sup>。刘玲指出 HFNC 的呼吸末正压(PEEP)效应可缓解患者气管拔管后的肺泡塌陷,能预防患者再次插管的发生,可作为拔管后序贯氧疗的有效方法<sup>[16]</sup>。而 Fernandez 认为,HFNC 在改善无高碳酸血症患者再插管率方面无显著优势<sup>[17]</sup>。因此,目前 HFNC 在降低再插管率方面仍存在争议。两组患者在 EICU 住院时间及病死率方面差异无统计学意义,与李丽莉的研究结果一致<sup>[18]</sup>。患者 ICU 住院时间及病死率与其疾病状态和医疗资源有密切关系,氧疗是挽救患者生命的众多治疗方式之一,对患者的结局无决定性作用<sup>[9]</sup>。一项研究表明,若患者通过 HFNC 治疗超过 48 h 后,患者病情仍无明显好转时,再行气管插管会增加患者的病死率,原因可能是延迟插管导致患者病情恶化<sup>[19]</sup>。因此使用 HFNC 作为患者拔管后的序贯氧疗方式时应注意观察患者病情,避免延误插管。本研究所有研究对象均来源于一所医院,样本量仅为 40 例,研究结果可能存在偏倚,且未有患者预后的随访,尚需多中心、大样本量的随机对照试验验证 HFNC 在呼吸衰竭患者中拔管后序贯应用效果。

综上所述,HFNC 与普通面罩相比,能够改善患者的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>,降低患者的呼吸频率和心率,且可降低 48 h 再插管率。

### 【参考文献】

- [1] 黎小庆,赵婉玲,李德渊,等.有创机械通气的急性呼吸衰竭儿童早期拔管改无创呼吸支持序贯的临床研究[J].四川大学学报(医学版),2022,53(2):321.
- [2] 丁方,刘文静,王会青,等.有创机械通气与经鼻高流量氧气湿

- 化序贯疗法治疗老年 AECOPD 合并呼吸衰竭的疗效[J]. 中国老年学杂志,2021,41(24):5544.
- [3] 李钧. 经鼻高流量氧疗在 AECOPD 伴 II 型呼吸衰竭患者中的应用及其实施效果[J]. 中国医学创新,2020,17(9):9.
- [4] 李旭,许莹,刘洁. 经鼻高流量氧疗预氧合在慢性阻塞性肺疾病患者心肺复苏后气管插管中的有效性[J]. 中国医科大学学报,2022,51(2):121.
- [5] 黄静铭,梁志金,黄连意. 经鼻高流量氧疗与无创正压通气在 AECOPD 病人拔管后序贯治疗的效果观察[J]. 循证护理,2020,6(6):565.
- [6] 彭东海. 早期机械通气在重型颅脑损伤中的临床应用价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2008,5(4):40.
- [7] 陈俊,石建国,陈想贵,等. 经鼻高流量氧疗在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者有创呼吸机序贯治疗中的临床效果[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(5):394.
- [8] 杨芳,方瑶,韩志武. 改良口腔护理方法对机械通气患者口腔卫生状况及呼吸机相关肺炎发生率的影响[J]. 第三军医大学学报,2020,42(2):215.
- [9] 江意春,刘振密,袁丰华,等. 经鼻高流量吸氧在机械通气患者撤机中的作用[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2018,39(6):659.
- [10] 吴宗辉,杨辉. 经鼻高流量氧疗在有创机械通气患者撤机序贯治疗中的应用效果[J]. 中国医师杂志,2021,23(12):1898.
- [11] RIERA J, PÉREZ P, CORTÉS J, *et al.* Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography [J]. *Respir Care*, 2013, 58(4):589.
- [12] JEONG JH, KIM DH, KIM SC, *et al.* Changes in arterial blood gases after use of high-flow nasal cannula therapy in the ED [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(10):1344.
- [13] ROCA O, RIERA J, TORRES F, *et al.* High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure [J]. *Respir Care*, 2010, 55(4):408.
- [14] MONRO-SOMERVILLE T, SIM M, RUDDY J, *et al.* The effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on mortality and intubation rate in acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(4):e449.
- [15] THILLE AW, HARROIS A, SCHORTGEN F, *et al.* Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(12):2612.
- [16] 刘玲. 急性呼吸窘迫综合征:我选择高流量氧疗[J]. 中华重症医学电子杂志,2016,2(4):263.
- [17] FERNANDEZ R, SUBIRA C, FRUTOS-VIVAR F, *et al.* High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):47.
- [18] 李丽莉,代冰,董新新. 患者拔除气管插管后应用经鼻高流量氧疗效果的 Meta 分析[J]. 中华护理杂志,2018,53(12):1492.
- [19] KANG BJ, KOH Y, LIM CM, *et al.* Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(4):623.

(上接第 501 页)

实体实验教学模式的重要补充<sup>[5]</sup>。因此,应当将虚拟仿真实验教学与原有的实验教学体系进行适度融合,建立虚实互补、以虚促实的多元化实践教学新体系,以适应教育信息化发展的需要<sup>[6]</sup>。

本研究中教师根据臂丛神经阻滞操作要点,由上海华颐医疗科技有限公司专业技术人员制作臂丛虚拟仿真实验教学软件,软件包括教学说明、模拟操作和症状分析 3 个模块,其中模拟操作模块主要分为肌间沟、锁骨上和腋窝 3 种径路。点击某一种径路即出现相应的操作步骤,比如锁骨上臂丛神经阻滞径路包括戴无菌手套、开通静脉通路、碘伏消毒、超声探头套无菌保护套、超声探头贴在锁骨上、显示超声图像、局部麻醉、确定穿刺位置并穿刺、注入局麻药、观察超声图像及局麻药扩散、推针后贴无菌敷贴、考核界面、考核成绩等 13 个操作步骤。该软件融合超声和临床于操作中,相对于简单的在标本中盲目操作,更能够激发学生的实验兴趣,培养学生的临床思维。结果显示,观察组医学生的教学效果反馈明显高于对照组,观察组医学生教学效果满意度

及考核成绩也明显优于对照组。

综上所述,虚拟仿真应用于麻醉解剖学臂丛神经阻滞实验教学中,将理论与实践更好地结合,可以充分调动学生学习的主动性,早期培养学生的临床思维能力,有效提高教学效果,值得采纳和推广。

## 【参考文献】

- [1] 计有为. 超声联合神经刺激仪辅助臂丛神经阻滞在小儿上肢手术中的应用效果[J]. 医疗装备,2023,36(2):74-76.
- [2] 房尚萍,王欢,马同军,等. 虚拟仿真技术应用于临床麻醉技能教学方式的改革[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(59):363-364.
- [3] 周亦武,马龙达,孙瑶,等. 虚拟仿真实验教学在法医学病理学中的应用[J]. 基础医学教育,2021,23(8):575-577.
- [4] 窦雪娇,张子阳,韩明,等. 微课对超声引导臂丛神经阻滞实习教学的效果[J]. 中国继续医学教育,2019,11(24):20-22.
- [5] 刘惺,张居华,王慷慨. 医学虚拟仿真教学资源建设的实践与思考[J]. 教育现代化,2019,6(80):129-130.
- [6] 郎志芳,李姝. 虚拟仿真实验在医学机能学实验教学中的应用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(34):9,12.

# 早产儿重力喂养安全高度的临床研究

杨丽娟,徐兵,戴明红,杨丽君,黄辉芳

(蚌埠医学院第一附属医院 儿科,安徽 蚌埠 233004)

**【摘要】目的:**探索不同高度重力喂养对早产儿喂养期间报警事件与喂养并发症的影响,为临床早产儿重力喂养安全高度设置提供理论参考。**方法:**本研究为前瞻性观察研究,共收集25例早产儿3种高度(15、20及25 cm)重力喂养的1516次重力喂养事件,喂养前、喂养期间与喂养后护士按照《重力喂养患儿一般信息与喂养观察记录表》记录喂养高度、喂养奶量、喂养开始时间、喂养结束时间、患儿性别、胎龄、Apgar评分、分娩类型、出生时体质量、研究时体质量、父母年龄,喂养前30 min、喂养期间与喂养后严重心肺报警次数、喂养后呕吐、腹胀、胃残留量情况。比较3种高度重力喂养平均喂养速度,3种高度重力喂养前30 min、喂养期间与喂养后30 min内严重心肺报警事件的发生率及3种高度重力喂养后并发症发生率。**结果:**15、20、25 cm 3种高度重力喂养平均喂养速度差异有统计学意义( $P<0.05$ );3种高度重力喂养前30 min患儿严重心肺报警事件发生率差异无统计学意义,喂养期间至喂养后30 min内严重心肺报警事件的发生率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),25 cm高度时报警的发生率高于15、20 cm喂养高度;3种高度重力喂养后并发症的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**15、20 cm高度重力喂养可有效减少早产儿喂养期间严重心肺报警事件,可推荐15、20 cm为早产儿临床重力喂养安全高度。

**【关键词】**重力喂养;高度;肠内喂养;早产儿;喂养速度

**【中图分类号】**R 473.72 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.026

## Safe height of gravity feeding for preterm infants

YANG Lijuan, XU Bing, DAI Minghong, YANG Lijun, HUANG Hui Fang

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

**【Abstract】Objective:** To explore effect of different gravity feeding height on alarm events and complications in premature infants, and to provide reference for setting the safe height of gravity feeding in clinical practice. **Methods:** Twenty-five premature infants were prospectively enrolled, including 1516 alarm events at three different heights (15, 20 and 25 cm). Before, during and after feeding, nurses recorded the following information according to General Information and Feeding Observation Records of Children with Gravity Feeding: ① patients' gender, gestational age, Apgar score, delivery type, body weight at birth and at the time of study, and their parents' age; ② feeding height, amount, start time and end time; ③ severe cardiopulmonary alarm events 30 min before, during and 30 min after feeding; ④ vomiting, abdominal distension and gastric residual volume after feeding. Comparison of gravity feeding at three different heights was made in terms of average feeding speed, incidence of severe cardiopulmonary alarm events 30 min before, during and 30 min after feeding, and incidence of complications. **Results:** There was significant difference in the average feeding speed of gravity feeding at 15, 20 and 25 cm ( $P<0.05$ ). The incidences of serious cardiopulmonary alarm events at three different heights were not significantly different 30 min before feeding, but were significantly different during and 30 min after feeding. The incidence of serious cardiopulmonary alarm events at 25 cm was significantly higher than those at 15 cm and 20 cm. There was no significant difference in the incidence of complications after feeding at three different heights ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Gravity feeding at 15 and 20 cm can effectively reduce severe cardiopulmonary alarm events during feeding of preterm infants, and it can be recommended as the safe height for clinical gravity feeding.

**【Key words】** gravity feeding; height; enteral feeding; premature infant; feeding speed

早产儿的生存与结局严重依赖于成功的肠内喂养<sup>[1]</sup>。与新生儿相比,其吸吮、吞咽及呼吸之间协调不成熟,给护士临床喂养带来了挑战与思考。近年来,重力喂养被大量学者研究并广泛应用,有研

究<sup>[2]</sup>指出在右侧卧位与俯卧位时重力喂养的效果优于其他体位,但是对于重力喂养高度设定目前尚无统一规范。Dawson、孙海洁等<sup>[3-4]</sup>研究指出重力喂养高度设置在15 cm,贾芳芳、马小凤等<sup>[5-6]</sup>设置

基金项目:蚌埠医学院自然科学基金重点项目(2020byzd169);安徽高校人文社会科学研究项目重点项目(SK2020A0354)

收稿日期:2023-01-20

作者简介:杨丽娟(1986-),女,副主任护师,副教授,(电子信箱)517806243@qq.com;

徐兵,女,副主任护师,(电子信箱)306827759@qq.com,通信作者。

高度为 20 cm,而陈小霞等<sup>[7]</sup>设置高度为 25 cm,由此可见早产儿临床重力喂养高度设置存在差异,且关于高度设置缺乏依据与分析。因此,本研究就重力喂养的高度进行探索,以期为临床早产儿重力喂养选择安全的高度提供理论依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月~2022 年 4 月蚌埠医学院第一附属医院新生儿监护室收治的早产儿为研究对象。纳入标准:①胎龄<37 周;②出生后 5 min Apgar 评分>5 分;③每 3 h 肠内喂养 1 次,每次喂养量>10 mL;④婴儿临床情况稳定,24 h 总胃残留量<50%。排除标准:①先天性疾病或畸形;②胃肠道系统相关性疾病;③婴儿在接受研究期间要求转院或自动出院者。本研究经我院医学伦理委员会批准,患儿家属同意并签署知情同意书。本研究共纳入 27 例研究对象,剔除转院 1 例,自动出院 1 例,共获取 25 例患儿 1 516 次重力喂养资料,每位婴儿按照预设 15、20、25 cm 的喂养顺序实施,共收集 15 cm 高度重力喂养 502 次,20 cm 高度重力喂养 508 次,25 cm 高度重力喂养 506 次。其中男 15 例,女性 10 例,胎龄(31.40±1.23)周,体质量(1 549.60±159.88)g。

1.2 方法 25 例患儿均实施肠内管饲喂养,选择 6 号硅胶胃管(胃管总长度为 45 cm),经口插入胃管,插入深度采用从患儿一侧耳垂到鼻尖再到剑突的距离。喂养步骤:将患儿置于右侧卧位,暖箱床头抬高 15~30 度,喂养前用 5 mL 或 10 mL 的带有 2~3 mL 空气的注射器连接胃管尾端轻轻推入空气再缓慢回抽,确认胃管是否在位,并观察胃内残留奶量。当胃管在位且未出现喂养不耐受时,再取一支拔出活塞的空 20 mL 注射器连接于胃管尾端,将所需的定量奶液倒入注射器筒内,抬高注射器高度(即注射器乳头至早产儿嘴唇上方垂直距离)为 15、20、25 cm。重力喂养不同高度实施顺序为 15 cm×2 次、20 cm×2 次、25 cm×2 次 3 个阶段循环进行,每 3 h 喂养 1 次,每种高度连续 2 次喂养为 1 个喂养阶段,喂养前 30 min 至喂养后 30 min 内没有突发紧急事件不改变患儿体位。喂养过程严格遵守操作规范,密切观察患儿喂养后情况。若出现 1/2 总量>胃残留量>1/3 总量时及时汇报医生,并遵医嘱采取相应处理措施;若 24 h 胃残留量≥24 h 总量的 1/2 时,剔除该研究对象。责任护士使用《重力喂养患儿一般信息与喂养观察记录表》当日当班完成记录,记录内容包括喂养高度、喂养奶量、喂养开始时间、喂养结束时间、患儿性别、胎龄、Apgar 评分、分娩类型、出

生时体质量、研究时体质量、父母年龄及每次喂养后呕吐、腹胀及喂养不耐受、喂养前 30 min 严重心肺报警次数、喂养期间与喂养后 30 min 内严重心肺报警次数。

1.3 评价指标 ①3 种高度重力喂养下的平均喂养速度;②3 种高度重力喂养前 30 min,喂养期间与喂养后 30 min 内的严重心肺报警事件的发生率;严重心肺报警事件是指心率<100 次/分钟,或血氧饱和度<80%的报警事件<sup>[8]</sup>;③3 种高度重力喂养后呕吐、腹胀、胃潴留(1/2 总量>胃残留量>1/3 总量)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件对研究数据进行录入与处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用 *F* 检验,两两比较采用 *q* 检验。计数资料用 *n*(%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 25 例研究对象的一般资料 早产儿胎龄为(31.40±1.23)周,研究时胎龄为(31.84±1.03)周,出生时体质量为(1 549.60±159.88)g,研究时体质量为(1 572.36±254.49)g,5 min Apgar 评分为(7.84±0.99)分,患儿父母年龄分别为(29.64±4.08)岁和(27.96±3.58)岁,患儿性别男 15 例、女 10 例,分娩方式阴道分娩 12 例、剖宫产分娩 13 例。

2.2 3 种重力喂养高度下喂养速度比较 15、20、25 cm 重力喂养高度下早产儿喂养速度均依次升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 3 种重力喂养高度下喂养速度比较

重力喂养高度/cm	<i>n</i>	喂养速度/(mL/min)
15	25	5.11±0.34
20	25	5.42±0.37*
25	25	5.73±0.49**
<i>F</i>		14.632
<i>P</i>		<0.001

注:与 15 cm 组相比,\**P*<0.05;与 20 cm 组相比,#*P*<0.05。

2.3 3 种重力喂养高度下严重心肺报警发生率比较 3 种重力喂养高度下早产儿喂养前 30 min 心肺报警发生率差异均无统计学意义(*P*>0.05)。喂养期间至喂养后 30 min 内,25 cm 重力喂养高度下早产儿心肺报警发生率均高于 15、20 cm 重力喂养高度,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.4 3 种重力喂养高度下喂养后并发症发生率比较 3 种重力喂养高度下喂养后早产儿呕吐、腹胀、胃潴留的发生率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表2 3种重力喂养高度下喂养前后的心肺报警发生率情况比较[ $n=25, n(\%)$ ]

重力喂养高度/cm	喂养次数	喂养前30 min心肺报警次数	喂养期间至喂养后30 min内心肺报警次数
15	502	78(15.54)	101(20.12)
20	508	72(14.17)	112(22.05)
25	506	69(13.64)	147(29.05)**
$\chi^2$		0.783	12.321
$P$		0.676	0.002

注:与15 cm组相比,\* $P<0.05$ ;与20 cm组相比,# $P<0.05$ 。

表3 3种重力喂养高度下喂养后的并发症发生率[ $n=25, n(\%)$ ]

喂养高度/cm	喂养次数	呕吐	腹胀	胃潴留
15	502	32(6.37)	26(5.18)	71(14.14)
20	508	41(8.07)	30(5.91)	65(12.79)
25	506	52(10.28)	37(7.31)	79(15.61)
$\chi^2$		5.103	2.061	1.654
$P$		0.078	0.357	0.437

### 3 讨论

早产儿重力喂养速度随着重力喂养高度的升高而加快。早产儿胃肠功能发育不完善,易出现呕吐、腹胀、胃潴留等喂养不耐受<sup>[9]</sup>。重力喂养是一种利用奶液自身重力匀速流入胃内的喂养方式,较手动推注喂养可减少喂养不耐受的风险<sup>[10]</sup>。重力喂养实践在不同的新生儿监护室中有明显的差异<sup>[11]</sup>。大多重力喂养研究关注喂养方法与体位,较少关注重力喂养的速度。有研究指出快速喂食会导致腹胀、不适和返流,而缓慢喂食可能由于喂食间隔太短而消化不良<sup>[12]</sup>。本研究结果显示15、20、25 cm 3种高度时重力喂养速度差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且每种高度时到达胃内的奶液速度均显著不同,其原理符合能量守恒定律,速度随着高度的变化而变化<sup>[13]</sup>。

重力喂养高度对早产儿心率、血氧饱和度严重心肺报警存在着影响,本研究结果显示3种高度重力喂养前30 min心肺报警的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而喂养开始至喂养后30 min内3种高度下心肺报警的发生率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),尤其25 cm高度时心肺报警事件的发生率高于15 cm与20 cm时( $P<0.05$ )。造成这一差异的原因可能是25 cm高度时重力喂养速度过快,使胃快速扩张,对胃黏膜及血管的冲击较大,患儿不适而产生心肺报警<sup>[12]</sup>。20 cm与15 cm高度重力喂养相比,心肺报警事件的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。换言之,这两种高度重力喂养对患儿的生

理刺激是相当的,可能原因是早产儿的胃黏膜及血管可耐受的液体冲力或速度刺激是有阈值的,只有当喂养时速度与冲力在此阈值范围内,才利于胃黏膜与胃肠道发育,减轻胃部负担,降低喂养期间心肺报警事件,这与李卫林<sup>[14]</sup>研究中提出的低速滴注肠内营养能够降低急性胰腺炎喂养不耐受情况的发生,促进胃肠功能恢复的原理相吻合。

同时,本研究结果也显示15、20、25 cm高度喂养时,随着喂养高度的增加,呕吐、腹胀、胃潴留并发症的发生率也在增高,但是3组之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。换言之,早产儿重力喂养高度在15、20、25 cm时,高度的变化对早产儿喂养后并发症的发生率影响差异无统计学意义。分析原因可能是因为早产儿喂养并发症发生的影响因素包含很多,比如患儿自身因素、环境因素及医护人员因素等,而且胃本属于容量适应性空腔脏器,早产儿胃黏膜所承受的液体注入速度可能存在一定范围,只有当胃黏膜超过一定的承受能力时,早产儿才会出现呕吐、腹胀、胃潴留等并发症,这也与新生儿营养指南<sup>[15]</sup>中关注“肠内营养推注速度”观点一致。

综上所述,15、20 cm重力喂养高度有利于减少早产儿喂养后30 min内报警次数,且未增加喂养后呕吐、腹胀、胃潴留并发症的发生。由于本研究样本量较少,高度对早产儿的深远影响尚未可知。因此,后期仍需要多中心、大样本研究来验证结果,为早产儿重力喂养实践安全高度选择提供依据。

### 【参考文献】

- [1] 张馨月. 早产儿或低出生体重儿的早期全肠内喂养[J]. 中华围产医学杂志,2021,24(4):277.
- [2] GÖZEN D, ERKUT Z, USLUBAŞ R, et al. Effect of different positions on gastric residuals in preterm infants initiating full enteral feeding[J]. Nutr Clin Pract, 2022, 37(4):945-954.
- [3] DAWSON JA, SUMMAN R, BADAWI N, et al. Push versus gravity for intermittent bolus gavage tube feeding of premature and low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 11(11):1-14.
- [4] 孙海洁. 重力喂养在极低出生体重儿喂养中的应用研究[D]. 天津:天津医科大学,2018.
- [5] 贾芳芳, 张丽. 重力管饲喂养法在极低出生体质量儿中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2021, 30(5):841-843.
- [6] 马小凤, 陈更业, 吴静, 等. 不同重力喂养体位在极低出生体重儿喂养中的效果比较[J]. 宁夏医学杂志, 2020, 42(9):813-815.
- [7] 陈小霞, 陈杏, 林少群. 重力喂养高度及体位改变在预防早产儿胃食管反流中的效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(5):798-799.
- [8] JOSHI R, VAN PUL C, SANDERS A, et al. A strategy to reduce

critical cardiorespiratory alarms due to intermittent enteral feeding of preterm neonates in intensive care. [J]. Interactive Journal of Medical Research,2017,6(2):e20.

- [9] 张馨月. 高剂量与标准剂量肠内营养支持对促进早产儿或低出生体重儿生长的影响[J]. 中华围产医学杂志,2021,24(5):343.
- [10] DAWSON JA,SUMMAN R,BADAWI N,et al. Push versus gravity for intermittent bolus gavage tube feeding of preterm and low birth weight infants[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021,8(8):CD005249.
- [11] THAPAR RK,NAIR S. Comparison of time taken for feeding stable preterm babies between regular nurse feeding and feeding with feed

rail—a randomized, controlled study: correspondence [J]. Indian Journal of Pediatrics,2022,89(8):845.

- [12] 黄雪英,雷佳芳,宋夏燕,等. 危重症患儿鼻饲喂养不同推进速度策略临床实证研究[J]. 全科护理,2021,19(5):630-633.
- [13] 雷洪. 伯努利方程推导分析[J]. 中国冶金教育,2021,39(4):48-51,55.
- [14] 李卫林. 不同肠内营养滴注速度对重症急性胰腺炎喂养耐受性及胃肠激素的影响[J]. 基层医学论坛,2022,26(10):73-75.
- [15] 庄思齐. 中国新生儿营养支持临床应用指南(2013年更新版)解读[J]. 临床儿科杂志,2014,31(9):801-803.

· 短篇报道 ·

文章编号:1002-0217(2023)05-0509-02

## 浅表播散型汗孔角化症 1 例

林 丽<sup>1</sup>,奚邦生<sup>2</sup>,秦晓明<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院第二附属医院 皮肤性病科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 检验科,安徽 芜湖 241001)

**【摘要】目的:**探讨汗孔角化症的临床表现、发病原因及治疗方案。**方法:**回顾性分析 1 例浅表播散型汗孔角化症的临床资料并检索、复习相关文献。**结果:**该例患者经过给予阿维 A 胶囊口服,局部外用复方丙酸氯倍他索乳膏治疗,3 个月后随访,患者皮疹较前消退,瘙痒缓解。**结论:**汗孔角化症发病可能与遗传、免疫抑制、恶性肿瘤等因素有关,该病目前尚无有效的治疗方法。

**【关键词】**汗孔角化症;浅表播散型;治疗

**【中图分类号】**R 758.5 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.027

## Report of disseminated superficial porokeratosis in one case

LIN Li, XI Bangsheng, QIN Xiaoming

Department of Dermatology and Venereology, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical manifestations, pathogenesis and treatment of porokeratosis. **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed in one case of disseminated superficial porokeratosis, with related literature reviewed. **Results:** The patient received oral administration of Acitretin Capsules and topical treatment with compound clobetasol propionate cream. Follow-up at three month after therapy revealed that the rash was subsided and the pruritus was relieved. **Conclusion:** The pathogenesis of porokeratosis may be related to the factors such as genetics, immunosuppression, and malignant tumors, and currently no effective treatment is available for this skin condition.

**【Key words】**porokeratosis; disseminated superficial type; medication

汗孔角化症是一种较罕见的慢性角化异常性皮肤病,多为常染色体显性遗传,临床上可分为 Mibelli 型、浅表播散型、光化性浅表播散型、显著角化过度型、发疹型、疣状斑块型、炎症角化型、线状型、点状

型、掌跖播散型等。本病目前尚无有效的治疗方法,皖南医学院第二附属医院皮肤性病科诊治 1 例浅表播散型汗孔角化症,现报道如下。

**基金项目:**皖南医学院重点科研项目(WK2019ZF13, WK2022ZF13)

**收稿日期:**2023-02-22

**作者简介:**林 丽(1991-),女,住院医师,(电子信箱)18755377606@163.com;

秦晓明,男,副主任医师,(电子信箱)qxming\_118@163.com,通信作者。

### 1 临床资料

患者,男,85岁,因全身散在丘疹、斑块伴瘙痒4余年,加重2个月就诊于我院。患者4余年前无明显诱因下四肢出现散发丘疹、斑丘疹,起初为绿豆大小,后皮疹逐渐增大呈蚕豆大小,局部伴轻度瘙痒,当时能自行缓解,未经任何治疗。近2个月来皮疹逐渐增大、增多,颜色较前明显加深,范围扩展至面部、躯干、臀部,臀部瘙痒明显,自行搔抓后出现破溃,于我科就诊。患者既往高血压病病史,不规律服药,10余年前因肾癌行右肾切除史;否认肝炎、结核等慢性疾病史;否认外伤史。患者父亲及患者子女中均有汗孔角化症病史,有家族遗传史,见图1。

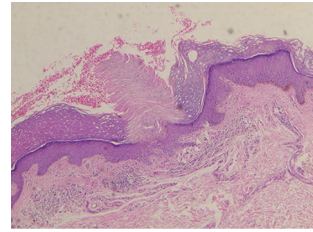
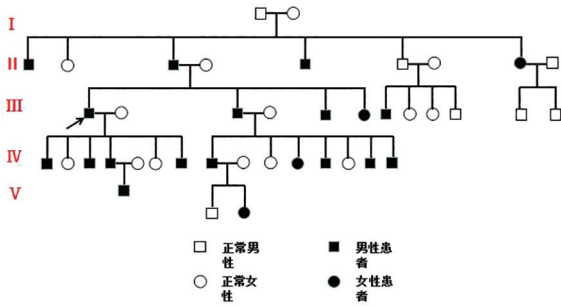


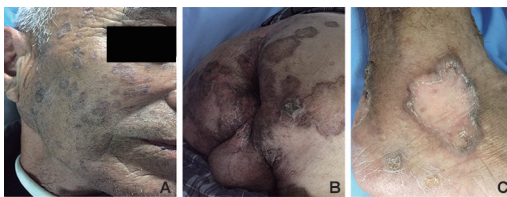
图3 患者组织病理(HE×40)



箭头所指 III-1 为本例患者,该家族中汗孔角化症为常染色体显性遗传,患者父亲及儿子均患有汗孔角化症。

图1 患者家系图

体格检查:患者一般情况尚可,系统检查未见异常。专科检查:面部、四肢和臀部可见散在分布的环形丘疹、斑丘疹,突出皮面,部分融合成片状,周边呈堤状隆起,中央萎缩、光滑,部分可见破溃,未见明显渗出,局部皮温正常。口腔黏膜、生殖器部位及掌跖部位未见累及,见图2。



A. 面部; B. 臀部; C. 足部。

图2 患者皮损情况

辅助检查:血常规、尿常规、血生化、输血前常规均未见明显异常。心电图示:窦性心律,左室高电压。胸片示:慢支征象。病理:表皮轻度增生伴过度角化,可见角化不全柱,其下方可见排列不规则的角化不良细胞,真皮浅层毛细血管增生,血管周围少量淋巴细胞浸润,见图3。诊断:浅表播散型汗孔角化症。治疗:阿维A胶囊 20 mg/d 口服,局部外用复方丙酸氯倍他索乳膏治疗。

### 2 讨论

汗孔角化症是一种较少见的慢性角化不全性皮肤病,常染色体显性遗传,可见家族及散发病例,临床上以边缘呈堤状疣状隆起,中央轻度萎缩为特征<sup>[1]</sup>,可分为多种类型,本例患者根据其皮疹分布特点,属于浅表播散型。浅表播散型汗孔角化症发病年龄较早,多为儿童发病<sup>[2]</sup>,本例患者为老年发病,较为少见。

本病在病理上可见特征性“鸡眼样板层”,中央可见角化不全柱,其下方可见排列不规则的表皮角质形成细胞。汗孔角化症有癌变的可能,可发展为鲍温病、基底细胞癌、鳞状细胞癌等,癌变率为7.5%~11.0%<sup>[3]</sup>。本病的发生与遗传因素、紫外线、创伤、免疫抑制、移植、HCV 和 HIV 感染及恶性肿瘤等有关<sup>[4-5]</sup>。本例患者有汗孔角化症家族史、右侧肾癌切除病史,免疫力低下,该患者发病可能与其遗传、恶性肿瘤等因素有关。

本病目前尚无有效的治疗方法,临床可系统应用维A酸,局部外用激素、水杨酸及维A霜,或者激光、手术、液氮冷冻等<sup>[6]</sup>。本例患者给予阿维A胶囊口服联合局部外用激素治疗,后定期随访,患者皮疹较前改善。

### 【参考文献】

[1] 臧箫,刘永霞,卢宪梅. 单侧线状型汗孔角化症一例[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2022,38(9):642-643.  
 [2] 朱培秋,姜薇. 汗孔角化症的临床表型及基因型研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2018,34(9):564-568.  
 [3] 张更建,张延,朱恺舟,等. 炎症角化型汗孔角化症1例[J]. 中国皮肤性病学杂志,2022,36(7):839-840.  
 [4] SOTOODIAN B, MAHMOOD MN, SALOPEK TG. Clinical and dermoscopic features of pigmented disseminated superficial actinic porokeratosis: case report and literature review[J]. J Cutan Med Surg, 2018, 22(2):229-231.  
 [5] 李秀玲,黄征,童咏花,等. 汗孔角化症64例临床与病理分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2020,34(8):894-898.  
 [6] 郭晨琪,刘栋,林鹏,等. 浅表性播散性汗孔角化症合并原发性皮肤淀粉样变1例[J]. 中国皮肤性病学杂志,2022,36(9):1076-1078.

# 投稿须知

- 1 本刊为综合性医学期刊,主要反映科研、教学、医疗新成果和新经验,促进院内外学术交流。辟有基础医学、临床医学、法医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、预防医学、护理学、短篇报道等栏目,欢迎院内外作者投稿。凡属国家级科研资助项目或获奖成果论文,经审稿通过将优先发表。
- 2 本刊已入编《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中国期刊网》、“万方数据数字化期刊群”、《中国生物医学文献数据库》(SinoMed)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等。稿件一经录用,将同时被收录,如作者不同意收录,请予声明。文稿的著作权,除《著作权法》另有规定外,属于作者,文责自负。
- 3 来稿要求
  - 3.1 文稿应具科学性、逻辑性,立意新颖,并有理论和实践意义。要求主题明确、病例真实、数据可靠、文句简练。
  - 3.2 作者署名单行排序,应以主要参加工作并对本文有答辩能力者为限,协作人员可书写“致谢”列于文末。正文首页左下角列出作者单位、邮政编码、作者简介(通信作者亦请标明),有基金资助者请注明基金名称及编号,并附相应的批文复印件。
  - 3.3 正文前请列出关键词3~5个,应有200字左右的中、英文摘要。中文摘要和关键词置于作者署名之后正文之前;英文题名、作者姓名(汉语拼音)和单位、摘要及关键词置中文摘要之后。中、英文摘要均采用结构式,即①目的(Objective):需与正文前言相一致,与结论相呼应。②方法(Methods):需包括文中所使用的主要方法的名称、病例(动物)数和必要的分组情况。③结果(Results):与研究结论相关的主要结果及数据、统计学意义均应列出,并与文内核实无误。④结论(Conclusion):需与研究目的相呼应。
  - 3.4 文题应简明确切,一般不超过25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](http://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、 $\chi^2$ 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