

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 42 No. 2 2023

- Effects of NE on afferent synaptic transmission and its apparent receptor kinetics of spinal cord motoneurons
..... ZHANG Chuang, WANG Mengya(103)
- Effect of etomidate with clinic concentration on GABA- and Gly-induced currents in spinal cord ventral horn neurons
..... ZHEN Cheng, JIN Na, YANG Xinyu, *et al*(108)
- Protective effect of water-soluble propolis on mesenteric artery endothelium in rats with ulcerative colitis
..... LI Hui, ZHANG Hao, CHEN Peng, *et al*(112)
- Potential mechanism of *Candida albicans* exacerbating inflammatory injury in alcoholic liver disease
..... XIAO Nan, WU Jiadi, BIAN Hai, *et al*(116)
- Mechanism of paeoniae radix alba-atractylodis macrocephalae rhizoma in Chang'an II decoction in the treatment of IBS by network pharmacology and experimental verification WU Yaning, ZHOU Huihui, TIAN Yaqing, *et al*(120)
- Diagnostic value of plasma heat shock protein 90 α in clinical staging of pancreatic cancer LIU Bin, QIAN Daohai(127)
- Analysis on the outcomes of minimally invasive versus open Ivor-Lewis esophagectomy for esophageal cancer
..... YAO Jie, CHENG Yuanjun, ZHANG Youming, *et al*(130)
- Analysis of IUI treatment effect in patients with unexplained infertility after HSG
..... YAN Yongxu, ZHAO Xiali, JIANG Genfeng, *et al*(134)
- Analysis on the factors affecting spontaneous pregnancy in patients with distal tubal lesions after laparoscopic surgery
..... ZHANG Lan, YU Hong, LI Yuli, *et al*(137)
- Clinical characteristics of restrictive cardiomyopathy secondary to amyloidosis LIU Hui, LIN Binglai, DONG Yan, *et al*(140)
- Applying combined localization method to flexible ureteroscopy of renal cyst in patients with ipsilateral renal calculi
..... LI Zhiqiang, CHEN Congqi, LIN Yunqiao, *et al*(143)
- Effect of dexmedetomidine on ophthalmic artery blood velocity and postoperative recovery in patients undergoing spinal surgery
..... ZHOU Yingting, CHEN Yongquan, SHEN Liang, *et al*(147)
- Effect of auricular points pressing with beans assisting sufentanil on the postoperative pain in patients undergone PPH under spinal anesthesia QU Tianping, WEN Zuoqiang, MA Lan, *et al*(151)
- Real-time three-dimensional echocardiography plus two-dimensional speckle tracking imaging to evaluate the changes of left ventricular structure and function after mitral valve repair DING Jing, LIU Biaohu, JI Wenyan, *et al*(154)
- Application of two-dimensional speckle tracking imaging in estimating right ventricular contraction in patients with multiple myeloma SHEN Qing, YIN Hang, SHI Zixuan, *et al*(158)
- Intervention effect of cognitive-behavioral group counseling on obsessive-compulsive symptoms of college students
..... WU Yigao, TANG Ying, JIANG Qin, *et al*(162)
- Research on the relationship among status of professional commitment, self-efficacy and career planning in non-medical undergraduates in a medical college WANG Tian, ZHOU Jihong(166)
- Investigation on the status and influencing factors of anxiety and depression in hospitalized patients with osteonecrosis of the femoral head REN Yiwen, ZHOU Zhengxin, CHENG Yifen, *et al*(170)
- Status and influencing factors of self-efficacy in elderly patients with fragility fracture YAN Miaomiao, TAO Xiubin(174)
- Analysis on the current incidence of debilitation and influencing factors in elderly hospitalized patients
..... YANG Zhengxia, LUO Caifeng, CHI Chenru, *et al*(177)
- Application of case-analysis plus competition practice to teaching clinical hematology
..... ZHANG Jun, LI Guangxi, TANG Sisi, *et al*(181)
- Construction and evaluation of the effects of open learning community for training of nursing skills with presence of advisor
..... MA Shaoyong, LI Shuwen, SANG Qinsong(184)
- Application value of three nutritional assessment tools in patients with severe stroke
..... LI Junzhuo, ZHANG Ruixin, YANG Wen, *et al*(187)
- Analysis of the effect of enteral nutritional support in patients with severe acute pancreatitis by propensity matching method
..... LU Qian, TONG Zhong, PAN Aihong(191)
- Nursing effect of early warning management in prevention of bleeding in patients after endoscopic submucosal dissection
..... XU Qianqian, WANG Lingling, HE Chiyi(195)
- Dermatomyositis overlapping ANCA-associated vasculitis; A case report with literature review
..... CHEN Lanfang, HE Qian, SHENG Jun(198)
- A case of enteropathy-associated T-cell lymphoma presenting with diarrhea YANG Lin, HAN Zhen, HE Chiyi, *et al*(201)
- Clinicopathological observation of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors with literature review
..... XING Xuexue, TIAN Xiaolei, GU Qian, *et al*(203)

目 次

基础医学

NE 对脊髓运动神经元外周传入突触传递及其表现受体动力学的影响 张 闯 汪萌芽 (103)

临床浓度的依托咪酯对脊髓腹角神经元 GABA 和甘氨酸电流的作用
..... 甄 骋 靳 娜 杨鑫宇等(108)

水溶性蜂胶对溃疡性结肠炎大鼠肠系膜动脉内皮的保护作用 李 慧 张 浩 陈 朋等(112)

白念珠菌加剧酒精性肝病炎症损伤的潜在机制研究 肖 楠 吴嘉迪 卞 海等(116)

药 学

基于网络药理学和实验验证探讨肠安 II 号方中白芍-白术药对治疗肠易激综合征的作用机制
..... 吴亚宁 周辉辉 田雅晴等(120)

临床医学

血浆热休克蛋白 90 α 在胰腺癌临床分期中的价值 刘 斌 钱道海 (127)

食管癌微创和开放 Ivor-Lewis 术的效果分析 姚 杰 程元骏 张友明等(130)

不明原因不孕症患者 HSG 术后 IUI 治疗效果分析 严永旭 赵夏丽 姜根凤等(134)

输卵管远端病变患者腹腔镜术后自然妊娠的影响因素分析 张 岚 余 红 李玉立等(137)

淀粉样变致限制型心肌病的临床特征研究 刘 慧 林丙来 董 艳等(140)

组合定位法在肾盂旁囊肿并同侧肾结石输尿管软镜术中的作用 ... 李智强 陈从其 林云侨等(143)

麻醉医学

右美托咪定对脊柱手术患者眼动脉血流速度和术后恢复质量的影响
..... 周颖婷 陈永权 沈 亮等(147)

耳穴埋豆辅助舒芬太尼对腰麻下 PPH 术后的影响 屈添平 温佐强 马 岚等(151)

影像医学

实时三维超声联合斑点追踪成像技术评价二尖瓣修复术后左心室结构与功能改变的临床价值
..... 丁 静 刘表虎 纪文艳等(154)

二维超声斑点追踪成像评价多发性骨髓瘤患者右心室收缩功能的研究
..... 申 晴 尹 航 石紫旋等(158)

心理学

认知行为团体咨询对大学生强迫症状的干预效果 吴义高 唐 莹 江 芹等(162)

医学院校非医专业大学生专业承诺、自我效能感和职业生涯规划的关系 王 甜 周继红 (166)

股骨头坏死患者焦虑、抑郁现状及影响因素 任怡雯 周正新 程溢芬等(170)

老年脆性骨折患者自我效能现状及影响因素分析 闫苗苗 陶秀彬 (174)

预防医学

老年住院患者衰弱现状及影响因素分析 杨正霞 罗彩凤 迟晨汝等(177)

医学教育研究

“案例分析+竞赛演练”教学法在临床血液学检验技术教学中的运用
..... 张 军 李光曦 汤思思等(181)

教师在场的开放式护理技能共学社区的构建及效果评价 马少勇 李树雯 桑青松 (184)

护理学

三种营养评估工具在重症脑卒中患者中的应用价值 李君卓 张瑞昕 杨雯等(187)

基于倾向性匹配法分析肠内营养支持在重症急性胰腺炎患者中的作用

..... 卢倩 童钟 潘爱红 (191)

预警管理在预防内镜下黏膜剥离术后出血的护理效果 徐倩倩 汪玲玲 何池义 (195)

短篇报道

皮炎炎重叠 ANCA 相关性血管炎 1 例并文献复习 陈兰芳 何倩 盛君 (198)

以腹泻为主要临床表现的肠病相关 T 细胞淋巴瘤 1 例 杨林 韩真 何池义等(201)

类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤临床病理观察及文献复习 邢雪雪 田晓蕾 顾倩等(203)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2023-04

本期执行编委 江晓春 柯永胜 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 2 期(总 205 期)

2023 年 4 月出版

主管单位 安徽省教育厅

主办单位 皖南医学院

主 编 廖圣宝

编辑出版 皖南医学院学报编辑部

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号 241002)

电话:0553-3932553

印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司

发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分公司

(邮发代号:26-235)

责任编辑 陈 蓓

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2023, Vol. 42, No. 2(Sum No. 205)

Apr 2023

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

Sponsor Wannan Medical College

Editor in Chief LIAO Shengbao

Editing and Publishing Editorial Board of Journal of Wannan Medical College (22 West Wenchang Road, Wuhu 241002, Anhui China)

Tel:86-553-3932553

Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd
(License code:26-235)

Executive Editor CHEN Bei

NE对脊髓运动神经元外周传入突触传递及其表观受体动力学的影响

张 闯,汪萌芽

(皖南医学院 细胞电生理研究室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨去甲肾上腺素(NE)对新生大鼠离体脊髓运动神经元(MN)外周传入所诱发的兴奋性突触后电位(EPSP)及其表观受体动力学的影响。**方法:**应用新生(8~14 d)SD大鼠脊髓横切片(400~500 μm)MN细胞内记录技术,观察NE对MN细胞电生理特性及同侧背根(iDR)电刺激诱发的兴奋性突触后电位(iDR-EPSP)的影响,并通过表观受体动力学方法分析iDR-EPSPs的受体动力学。**结果:**在7个稳定记录的MN,累积灌注1、5和25 $\mu\text{mol/L}$ 的NE各15 min,不仅均浓度依赖性诱导去极化反应,增大膜电阻和升高动作电位发放频率(I-F曲线上移)(均 $P<0.01$),还降低iDR-EPSP幅度、曲线下面积、时程和衰减时间($P<0.05$);在5 $\mu\text{mol/L}$ NE抑制iDR-EPSP的10个MN,其iDR-EPSPs的表观受体动力学分析显示,NE降低表观最大反应(V_{max})和表观结合速率常数(K_1)(均 $P<0.05$),而增加表观平衡解离常数(K_T)($P<0.05$),及表观解离速率常数(K_2)可能存在增大趋势($P>0.05$)。**结论:**在NE通过兴奋MN而抑制外周传入兴奋性突触传递的调控中可能涉及降低突触后受体亲和力的机制。

【关键词】去甲肾上腺素;脊髓;运动神经元;突触传递;表观受体动力学

【中图分类号】R 338;R-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.001

Effects of NE on afferent synaptic transmission and its apparent receptor kinetics of spinal cord motoneurons

ZHANG Chuang, WANG Mengya

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

【Abstract】Objective: To investigate the effects of norepinephrine on excitatory postsynaptic potential (EPSP) and its apparent receptor kinetics evoked by afferents in neonatal rat spinal cord motoneurons (MNs) *in vitro*. **Methods:** The EPSPs induced by electrical stimulation of ipsilateral dorsal root (iDR, iDR-EPSP) were recorded using intracellular recording technique of MNs in the spinal cord transverse slices (400–500 μm) prepared from neonatal (8–14 d) SD rats. NE-induced changes of iDR-EPSP and electrophysiological characteristic were observed, and receptor kinetics of iDR-EPSPs was analyzed by the apparent receptor kinetics method. **Results:** In the 7 stably recorded MNs with iDR-EPSP, perfusion in turn with 1, 5 and 25 $\mu\text{mol/L}$ NE for 15 min each not only concentration-dependently induced depolarization with increasing membrane resistance and action potential firing frequency (I-F curve shifted up) (both $P<0.01$), but also decreased the EPSP amplitude, area under curve (AUC), duration and decay time (both $P<0.05$); In 10 MNs with inhibited iDR-EPSP after bath of 5 $\mu\text{mol/L}$ NE, the apparent receptor kinetic analyses of iDR-EPSPs showed that NE decreased the apparent maximum response (V_{max}) and the apparent association rate constant (K_1) (both $P<0.05$), while increased the apparent equilibrium dissociation constant (K_T) ($P<0.05$) and tended to increase the apparent dissociation rate constant (K_2) ($P>0.05$). **Conclusion:** The mechanism underlying NE modulation of MNs by exciting MN while inhibiting afferent excitatory synaptic transmission may involve a decrease in postsynaptic receptor affinity.

【Key words】 norepinephrine; spinal cord; motoneurons; synaptic transmission; apparent receptor kinetics

去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)在运动调节中具有重要的作用^[1], Tartas等首次证明新生大鼠腰部脊髓运动神经元(Motoneuron, MN)上表达 α_1 、 α_2 、 β 三种肾上腺素能受体^[2]。目前,NE通过降低钾电导引起脊髓MN去极化的作用已较为明

确^[2];然而,在神经网络中的MN不仅接受神经调质的直接作用,其突触输入也是调节脊髓MN兴奋性的一个重要部分。其中, Abramets等运用腹根场电位记录技术发现NE可增强运动神经元的放电^[3]。由于实验方法的缘故,早期的研究还不能详细分析

基金项目:国家自然科学基金项目(31271155)

收稿日期:2022-04-13

作者简介:张 闯(1997-),男,2019级硕士研究生,(电子信箱)zhangc@stu.wnmc.edu.cn;

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

NE 在 MN 突触传递上的作用。因此,本研究采用脊髓切片 MN 细胞内记录技术,用电刺激同侧背根(ipsilateral dorsal root, iDR)作为感觉传入纤维的激活^[4],探讨 NE 对脊髓 MN 的外周传入性突触传递的影响并分析 EPSP 的受体动力学机制,为脊髓运动控制机制的研究提供新的认识。

1 材料和方法

1.1 实验材料

8~14 日龄新生 Sprague-Dawley (SD)大鼠,雌雄不拘,购买自济南朋悦实验动物繁育有限公司,许可证号 SCXK(鲁)2019-0003;DL-去甲肾上腺素盐酸盐购自上海麦克林生化科技有限公司,产品批号:C10982431;药品用蒸馏水配成母液后置于低温避光保存,临用前用人工脑脊液(artificial cerebrospinal fluid, ACSF)稀释到所需浓度灌注。ACSF 配方:CaCl₂ 2.4 mmol/L, NaCl 127.0 mmol/L, MgSO₄·7H₂O 1.3 mmol/L, Glucose·H₂O 10.0 mmol/L, NaHCO₃ 26.0 mmol/L, KH₂PO₄ 1.2 mmol/L, KCl 1.9 mmol/L。

1.2 脊髓切片制备

根据已报道的方法^[5],取 SD 新生大鼠经乙醚麻醉后,分离出腰骶膨大处脊髓段,用振荡切片机(Vibratome 1500)制备 400~500 μm 脊髓横切片 3~6 片,室温下(25±2)℃置于含 95% O₂和 5% CO₂混合气体饱和的 ACSF 中备用。

1.3 电生理记录

将脊髓切片快速移入全浸式记录浴槽,采用上、下丝网相夹的方式固定切片,经恒流泵持续向浴槽内持续灌注用混合气体饱和的 ACSF。取内充 3 mol/L 乙酸钾、尖端阻抗为 60~120 MΩ 的微电极借助微操纵仪(MP-1, Narishige, Japan)在显微镜下对脊髓腹角进行细胞穿刺,记录的电信号通过微电极放大器(Axoclamp 9000A, Axon Instruments, USA)放大后,经 DigiData 1440A 转换接口(Axon)输入计算机,用 Clampex 10.2 软件(Axon)进行采样、记录和贮存。细胞内电流刺激经微电极注入细胞内,同侧背根(iDR)和同侧腹根(ipsilateral ventral root, iVR)电刺激由三通道电刺激器(Nihon Kohden, Japan)输出,经隔离器(Nihon Kohden, Japan)以恒压模式至同芯双极刺激电极(Frederick Haer & Co., USA)。利用置于 iVR 的刺激电极,对静息电位(resting potential, RP)负于-60 mV 且动作电位(action potential, AP)有超射的稳定细胞进行逆行激活鉴定,若记录到具有“全或无”特点的逆行 AP,即可鉴定为 MN,并用于实验。

1.4 数据记录与分析

实验记录到的数据用

Clampex 10.2 (Axon)保存,再用 Clampfit 10.2 软件(Axon)进行细胞电生理参数分析,其中上升时间(rise time)是上升相 10%~90%的时间,衰减时间(decay time)是下降相 90%~10%的时间。另用表观受体动力学分析方法对 EPSP 进行分析^[6],其 K_1 为表观结合速率常数; K_2 为表观解离速率常数; K_T 为表观平衡解离常数; V_{max} 为表观最大反应。

1.5 统计方法

用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;用药前后的对比采用配对 *t* 检验,多组间比较采用随机区组设计的方差分析和重复测量方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NE 对脊髓 MN 电学性质的影响

在 7 个稳定记录的 MN,1、5、25 μmol/L 的 NE 各累积灌注 15 min,均浓度依赖性诱导了伴有膜电阻增大的去极化反应($P < 0.01$),并降低诱发 AP 的基强度($P < 0.01$)、AP 的幅度($P < 0.01$)、阈电位($P < 0.05$)、超射值($P < 0.05$)、锋电位幅度($P < 0.01$)和最大上升速率($P < 0.05$),见表 1。

2.2 NE 对脊髓 MN 动作电位发放频率的影响

在 7 个稳定记录的 MN,1、5、25 μmol/L 的 NE 各累积灌注 15 min,细胞不但呈现浓度依赖性去极化作用伴随 AP 和锋电位幅度的减小,而且升高了 AP 发放频率;手动钳制膜电位至 RP 水平后,AP 和锋电位的幅度可增加,但仍可观察到 NE 浓度依赖性增加脊髓 MN 锋电位发放频率,ACSF 冲洗后,兴奋作用可被洗出,见图 1。

对记录的 7 个 MN 给予不同强度(0.4~0.8 nA, 100 ms)的细胞内去极化脉冲,脊髓 MN 的放电频率与电流强度相关性升高(I-F 关系曲线),对 7 个稳定记录的 MN 累积灌注 1、5、25 μmol/L 的 NE 各 15 min,观察到脊髓 MN 的 I-F 关系曲线上移,NE 浓度依赖性升高 MN 的动作电位发放频率($P < 0.01$),见图 2。

2.3 NE 对脊髓 MN iDR-EPSP 的影响

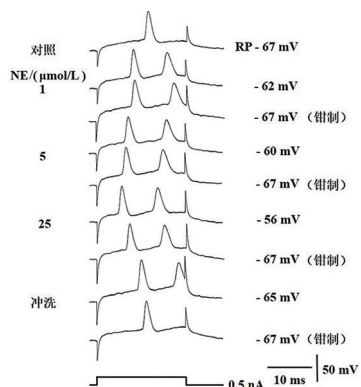
电刺激(0.1~0.2 ms, 0.1 Hz, 10~100V)脊髓 iDR 在 7 个 MN 诱发出 iDR-EPSP,待记录稳定后,累积灌注 1、5、25 μmol/L 的 NE 各 15 min,可浓度依赖性降低 iDR-EPSP 的幅度($P < 0.01$)、曲线下面积($P < 0.01$)、时程($P < 0.01$)、衰减时间($P < 0.05$),ACSF 冲洗后可恢复;其典型记录见图 3,电生理参数的统计结果见表 2。

表1 NE对脊髓MN基本电生理参数的影响(n=7, $\bar{x} \pm s$)

参数	用药前	NE/($\mu\text{mol/L}$)			F	P
		1	5	25		
RP/mV	-68.14 \pm 4.30	-61.71 \pm 7.89 ^{ac}	-56.14 \pm 5.98 ^{ab}	-50.57 \pm 4.93 ^{abc}	50.688	0.000
膜电阻/M Ω	54.26 \pm 9.06	83.71 \pm 20.78	102.60 \pm 29.14 ^a	124.20 \pm 32.59 ^{ab}	16.636	0.000
时间常数/ms	4.92 \pm 2.19	4.46 \pm 1.71	5.11 \pm 3.15	4.80 \pm 2.43	0.163	0.920
AP						
基强度/nA	0.50 \pm 0.20	0.39 \pm 0.20 ^a	0.28 \pm 0.17 ^{ab}	0.22 \pm 0.15 ^{ab}	17.318	0.000
幅度/mV	76.59 \pm 6.46	69.60 \pm 9.99 ^a	61.40 \pm 7.25 ^{ab}	54.07 \pm 4.89 ^{abc}	63.679	0.000
阈电位/mV	-45.10 \pm 4.29	-41.08 \pm 8.26	-40.20 \pm 4.61 ^a	-37.63 \pm 6.08 ^{ab}	4.439	0.017
超射/mV	8.45 \pm 3.02	7.89 \pm 4.63	5.25 \pm 2.82 ^a	3.50 \pm 1.01 ^{ab}	5.051	0.010
锋电位						
幅度/mV	53.55 \pm 6.35	49.97 \pm 6.92 ^a	45.45 \pm 5.13 ^{ab}	41.14 \pm 5.98 ^{abc}	24.018	0.000
半幅时程/ms	1.50 \pm 0.39	1.55 \pm 0.43	1.45 \pm 0.22	1.76 \pm 0.51	1.299	0.305
最大上升速率/(mV/ms)	117.30 \pm 24.04	111.60 \pm 26.09	100.30 \pm 15.68	91.77 \pm 24.32 ^{ab}	3.406	0.040
最大下降速率/(mV/ms)	-54.28 \pm 15.12	-51.65 \pm 16.17	-48.39 \pm 10.00	-45.35 \pm 14.82 ^a	2.431	0.099
上升时间/ms	0.55 \pm 0.09	0.59 \pm 0.09	0.56 \pm 0.078	0.64 \pm 0.12 ^a	1.816	0.180
衰减时间/ms	1.65 \pm 0.58	1.76 \pm 0.66	1.53 \pm 0.41	2.02 \pm 0.99	1.074	0.385

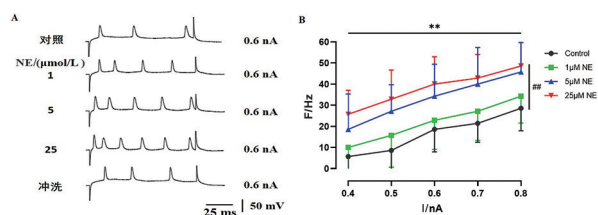
注:与用药前比较,aP<0.05;与1 $\mu\text{mol/L}$ NE比较,bP<0.05;与5 $\mu\text{mol/L}$ NE比较,cP<0.05。

2.4 NE影响脊髓MN iDR-EPSP表观受体动力学的分析 对12个诱导出iDR-EPSP后可稳定记录的MN,灌流5 $\mu\text{mol/L}$ NE可抑制iDR-EPSP,分析用药前后的表观受体动力学的变化,见图4A;在12个测试细胞中的10个,iDR-EPSPs的表观受体动力学分析显示,NE降低表观最大反应(V_{max})从(4.20 \pm 1.41)mV至(2.55 \pm 1.34)mV(P<0.01),降低表观结合速率常数(K_1)从(0.694 \pm 0.540) $\text{T}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$ 至(0.408 \pm 0.309) $\text{T}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$ (P<0.05),而显示增高表观解离速率常数(K_2)从(0.042 \pm 0.022) ms^{-1} 至(0.046 \pm 0.022) ms^{-1} 的趋势(P>0.05),增加表观平衡解离常数(K_T)从(0.146 \pm 0.211)T至(0.248 \pm 0.297)T(P<0.05),见图4B;另外2个MNs iDR-EPSPs的表观受体动力学分析显示,表观平衡解离常数(K_T)和表观解离速率常数(K_2)均减小。



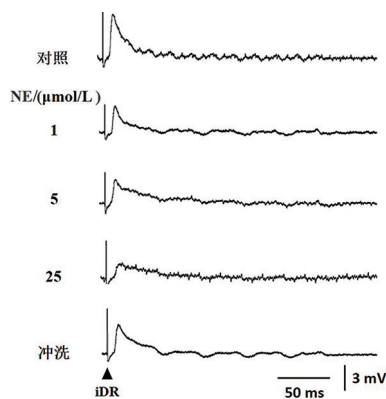
对照:用药前;RP:静息电位;钳制:手动钳制膜电位至RP水平,左侧数字表示NE的浓度;右侧数字表示膜电位的变化;冲洗:ACSF冲洗40 min。

图1 NE对脊髓MN动作电位的影响



A. NE浓度依赖性增加脊髓MN AP发放频率的典型实验记录,RP为-63 mV;对照:用药前;左侧数字表示NE的浓度;右侧数字表示细胞内去极化电流强度;冲洗:ACSF冲洗45 min。B. NE对离体脊髓MN I-F关系曲线的影响($\bar{x} \pm s$, n=7);重复测量双因素方差分析: $F_{NE\text{浓度}} = 54.083$, ##P<0.01; $F_{\text{电流}} = 5.010$, * * P<0.01; $F_{NE\text{浓度} \times \text{电流}} = 0.165$, P>0.05。

图2 NE对脊髓MN I-F曲线的浓度依赖性影响



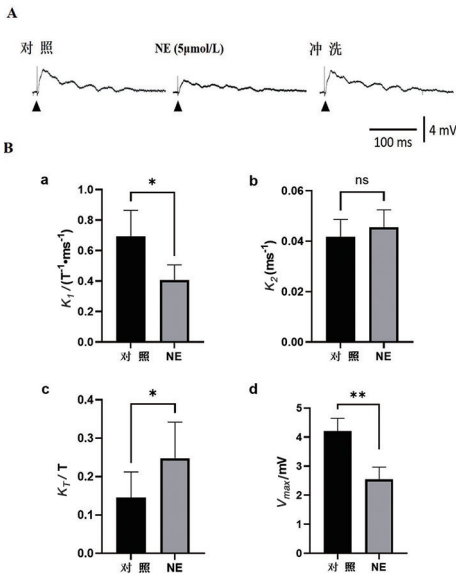
对照:用药前,左侧数字表示NE的浓度,累积灌流1.5和25 $\mu\text{mol/L}$ NE各15 min,冲洗:ACSF冲洗45 min,RP为-63 mV;图中每一记录为10次采样的平均曲线,箭头所指为iDR电刺激伪迹。

图3 NE浓度依赖性抑制脊髓MN iDR-EPSP

表2 NE对离体脊髓MN iDR-EPSP电生理参数的影响($n=7, \bar{x} \pm s$)

参数	用药前	NE/($\mu\text{mol/L}$)			F	P
		1	5	25		
幅度/mV	3.92±0.71	2.69±0.29 ^a	1.97±0.53 ^{ab}	1.47±0.75 ^{ab}	23.473	0.000
曲线下面积/(mV·ms)	107.60±58.94	77.65±42.70 ^a	57.44±36.58 ^{ab}	35.92±39.01 ^{abc}	21.985	0.000
时程/ms	82.68±44.17	60.78±34.84 ^a	53.81±32.27 ^a	42.02±36.37 ^{ab}	17.264	0.000
潜伏期/ms	3.20±1.13	3.67±1.29	3.60±1.28	3.907±1.84	0.411	0.747
半幅时程/ms	18.88±14.75	20.04±10.26	18.48±8.11	10.60±9.98 ^b	2.277	0.114
最大上升斜率/(mV/ms)	8.63±1.93	10.02±4.31	8.65±3.93	9.44±5.84	0.739	0.543
最大下降斜率/(mV/ms)	-11.18±6.58	-11.82±6.21	-10.51±4.36	-10.62±6.53	0.247	0.862
上升时间/ms	7.95±12.56	13.16±14.20	16.51±19.23	13.97±17.76	1.369	0.284
衰减时间/ms	49.23±21.15	45.18±25.05	39.53±17.86	25.31±19.42 ^{ab}	4.135	0.021

注:与用药前比较, a P <0.05;与1 $\mu\text{mol/L}$ NE比较, b P <0.05;与5 $\mu\text{mol/L}$ NE比较, c P <0.05。



A. NE对脊髓MN iDR-EPSP的影响;对照:用药前;冲洗:ACSF冲洗30 min;RP为-65 mV;B. a、b、c、d分别表示NE对iDR-EPSP表观受体动力学参数 K_1 、 K_2 、 K_f/T 和 V_{max} 的影响。* P <0.05, ** P <0.01, ns: P >0.05 ($\bar{x} \pm s, n=10$)。

图4 NE对iDR-EPSP表观受体动力学参数的影响

3 讨论

肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)均为G蛋白耦联受体,根据受体亚型激活不同的下游信号介导不同的信号转导通路,可分为三类: α_1 受体(α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1C})、 α_2 受体(α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C})和 β 肾上腺素受体(β_1 、 β_2 、 β_3)^[7]。 α_1 -AR激活 G_q 途径,促进磷脂酶C(phospholipase C, PLC)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和 Ca^{2+} 释放,并降低 K^+ 电导;而 α_2 -AR与 G_i 蛋白耦联,抑制环磷酸腺苷(cyclic adenosine, cAMP)的产生,可增加 K^+ 电导并抑制 Ca^{2+} 通道^[8-10]。 β -AR通过 G_s 途径激活腺苷酸环化酶,激活 β -AR可降低 K^+ 电导,增加cAMP,增强 Ca^{2+} 电流^[11-12]。

近期的研究表明NE在MN上的作用是兴奋的,可降低钾电导并引起去极化反应^[2,13-14],另有研究表明,早期的超极化作用可能是由于方法学上的差异造成的^[15]。实验中观察到NE浓度依赖性诱导去极化反应并伴随膜电阻增大等现象与文献的报道一致^[2]。在累积灌流不同浓度NE的MN中,AP和锋电位的幅度均浓度依赖性减小,但手动钳制膜电位至RP水平,其AP和锋电位的幅度可明显增加。该结果说明脊髓MN的AP的幅度和锋电位的幅度降低与其去极化反应有关。另外,NE浓度依赖性增强脊髓MN锋电位的放电频率,其MN的I-F关系浓度依赖性上移,这与报道的NE可增加MN的放电频率的结果一致^[2]。 K_{IR} 通道对膜电位和神经元兴奋性具有重要的作用,也是许多G蛋白耦联受体的主要靶标^[16],在新生大鼠脊髓中,NE通过抑制 K_{IR} 电流而增加MN的兴奋性^[2]。

研究发现,NE既可浓度依赖性增强脊髓MN的自身活动,又可浓度依赖性抑制iDR-EPSP,且NE对突触传递的抑制作用与MN膜电阻增大、放电频率增加等电生理特性背道而驰。根据本实验室提出的突触反应的表现受体动力学分析方法^[6],可探讨递质与受体结合、解离的速率和受体的亲和力等受体动力学性质,为抑制的机制研究提供思路。iDR-EPSP的表现受体动力学分析表明,表观最大反应 V_{max} 和表观结合速率常数 K_1 减小,而表观平衡解离常数 K_f 增大和表观解离速率常数 K_2 有增大趋势;该结果提示,NE作用后,突触后表现受体动力学过程发生改变,递质与受体结合速率减小和突触后受体亲和力降低;另外,表观最大反应 V_{max} 减小可能反映了能产生效应的受体总量的减少。因此,NE抑制外周传入的兴奋性突触传递可能涉及突触后受体动力学改变或突触后谷氨酸受体亲和力降低的机制。

另有研究表明,NE通过激活突触前的 α_1 和 β

肾上腺素能受体可增加脊髓腹角神经元自发性 EPSCs 的频率和幅度^[8],并增强脊髓 T13-L2 网络向运动神经元的谷氨酸能突触输入^[2]。而在小鼠内嗅皮层神经元中,NE 通过激活 α_2 -AR 减少谷氨酸能传递^[9];在大脑皮层中,激活 α_1 -AR 可抑制谷氨酸受体介导的兴奋性传递^[17-18]。与 α -AR 的复杂作用不同的是, β -AR 可在促进 LTP 的诱导和维持中发挥重要的作用^[19]。此外,Liu 等发现, α_{2A} -ARs 通过负向调节 AC/cAMP/PKA 通路并抑制 NMDA 受体功能, β -AR 通过正向调节 cAMP/PKA 途径增强 NMDA 受体功能, α_{1A} -ARs 可激活 PLC/IP3/Ca²⁺ 通路而抑制 NMDA 受体的功能^[20]。因此,一种较为可能的机制是,NE 既可通过 G 蛋白耦联受体介导的信号转导通路影响 K⁺ 通道来改变 MN 的兴奋性,又可通过信号转导通路影响谷氨酸受体等的功能,从而抑制外周传入的兴奋性突触传递。

综上所述,NE 抑制 iDR-EPSP 可能与改变突触后受体动力学过程并主要降低谷氨酸受体的亲和力有关,但仍需进一步验证;另外,NE 的作用可能是突触前和突触后多种受体的综合效应,NE 是否还存在其他更为复杂的机制,有待进一步的探索。

【参考文献】

- [1] BELIEZ L, BARRIÈRE G, BERTRAND SS, *et al.* Multiple monoaminergic modulation of posturo-locomotor network activity in the newborn rat spinal cord[J]. *Front Neural Circuits*, 2014, 8:99.
- [2] TARTAS M, MORIN F, BARRIÈRE G, *et al.* Noradrenergic modulation of intrinsic and synaptic properties of lumbar motoneurons in the neonatal rat spinal cord[J]. *Front Neural Circuits*, 2010, 4:4.
- [3] ABRAMETS II, KOMISSAROV IV. Effect of noradrenaline and serotonin on synaptic transmission in the rat spinal cord[J]. *Neurofiziologiia*, 1982, 14(3):241-247.
- [4] PETTIGREW LC, HOLTZ ML, CRADDOCK SD, *et al.* Microtubular proteolysis in focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(6):1189-1202.
- [5] 汪萌芽, 沈铿. 离体运动神经元对腹外侧索刺激的突触反应特征[J]. *生理学报*, 1997, 49(6):625-631.
- [6] 罗浩, 张艳, 汪萌芽. 离体脊髓运动神经元突触反应的表现受体动力学分析[J]. *皖南医学院学报*, 2013, 32(3):173-177.
- [7] HEIN L. Adrenoceptors and signal transduction in neurons[J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 326(2):541-551.
- [8] SHOJI H, OHASHI M, HIRANO T, *et al.* Mechanisms of noradrenergic modulation of synaptic transmission and neuronal excitability in ventral horn neurons of the rat spinal cord[J]. *Neuroscience*, 2019, 408:161-176.
- [9] PRALONG E, MAGISTRETTI PJ. Noradrenaline increases K-conductance and reduces glutamatergic transmission in the mouse entorhinal cortex by activation of alpha 2-adrenoreceptors[J]. *Eur J Neurosci*, 1995, 7(12):2370-2378.
- [10] BERRIDGE CW, WATERHOUSE BD. The locus coeruleus-noradrenergic system; modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2003, 42(1):33-84.
- [11] RAMOS BP, ARNSTEN AF. Adrenergic pharmacology and cognition; focus on the prefrontal cortex[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(3):523-536.
- [12] MARZO A, BAI J, OTANI S. Neuroplasticity regulation by noradrenaline in mammalian brain[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7(4):286-295.
- [13] ELLIOTT P, WALLIS DI. Serotonin and L-norepinephrine as mediators of altered excitability in neonatal rat motoneurons studied in vitro[J]. *Neuroscience*, 1992, 47(3):533-544.
- [14] WHITE SR, FUNG SJ, BARNES CD. Norepinephrine effects on spinal motoneurons[J]. *Prog Brain Res*, 1991, 88:343-350.
- [15] WHITE SR, FUNG SJ, JACKSON DA, *et al.* Serotonin, norepinephrine and associated neuropeptides; effects on somatic motoneuron excitability[J]. *Prog Brain Res*, 1996, 107:183-199.
- [16] BARBEAU H, NORMAN KE. The effect of noradrenergic drugs on the recovery of walking after spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2003, 41(3):137-143.
- [17] SALGADO H, GARCIA-OSCO F, MARTINOLICH L, *et al.* Pre- and postsynaptic effects of norepinephrine on γ -aminobutyric acid-mediated synaptic transmission in layer 2/3 of the rat auditory cortex[J]. *Synapse*, 2012, 66(1):20-28.
- [18] DINH L, NGUYEN T, SALGADO H, *et al.* Norepinephrine homogeneously inhibits alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate- (AMPA-) mediated currents in all layers of the temporal cortex of the rat[J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(11):1896-1906.
- [19] THOMAS MJ, MOODY TD, MAKHINSON M, *et al.* Activity-dependent beta-adrenergic modulation of low frequency stimulation induced LTP in the hippocampal CA1 region[J]. *Neuron*, 1996, 17(3):475-482.
- [20] LIU W, YUEN EY, ALLEN PB, *et al.* Adrenergic modulation of NMDA receptors in prefrontal cortex is differentially regulated by RGS proteins and spinophilin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(48):18338-18343.

临床浓度的依托咪酯对脊髓腹角神经元 GABA 和甘氨酸电流的作用

甄 骋^{1,2}, 靳 娜^{1,2}, 杨鑫宇^{1,2}, 李 妍^{1,2}, 储婉玉^{1,2}, 张环环³, 徐爱萍², 郑 超¹

(皖南医学院 1. 神经生物学研究室;2. 细胞电生理研究室;3. 心理生理学研究室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究临床浓度依托咪酯(ET)对脊髓腹角神经元 γ -氨基丁酸(GABA)诱导的电流和甘氨酸(Gly)诱导的电流的幅度及动力学指标的影响。**方法:**以7~14日龄的新生SD大鼠作为实验动物,将含腰骶膨大的脊髓切成厚度为300~500 μm 的薄片,经酶解消化后,机械吹打含腹角的切片,分离出单个神经元后进行穿孔膜片钳记录。在电压钳模式下($V_{\text{H}} = -70 \text{ mV}$),分别使用GABA(0.1 mmol/L)和Gly(30.0 $\mu\text{mol/L}$)在分离的脊髓腹角神经元上诱发出电流,并研究临床浓度的ET对这两种电流的峰电流、稳态电流的幅度和动力学指标的影响。**结果:**相当于临床浓度的3.0 $\mu\text{mol/L}$ 的ET自身无法在分离的脊髓腹角神经元上诱发出电流。但使用3.0 $\mu\text{mol/L}$ 的ET对记录的神经元预处理2 min后,与对照电流相比,能够增大GABA峰电流幅度和稳态电流幅度($P < 0.01$)。使用3.0 $\mu\text{mol/L}$ 的ET预处理2 min后,与对照电流相比,能够增大Gly峰电流幅度和稳态电流幅度($P < 0.01$)。同时,3.0 $\mu\text{mol/L}$ 的ET预处理2 min缩短了GABA电流的上升时间(RT)($P < 0.01$),而延长了其衰减时间(DT)($P < 0.01$)。使用相同浓度的ET预处理2 min后,Gly电流的RT缩短($P < 0.01$)而DT延长($P < 0.01$)。**结论:**临床浓度的ET对脊髓腹角神经元的GABA和Gly峰电流和稳态电流的幅度皆有增强作用,并且对GABA电流和Gly电流这两种电流的激活和失敏动力学指标皆具有差异性影响。

【关键词】依托咪酯;GABA 电流;Gly 电流;脊髓腹角神经元;膜片钳记录

【中图分类号】R 614;R 338.2;R-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.002

Effect of etomidate with clinic concentration on GABA- and Gly-induced currents in spinal cord ventral horn neurons

ZHEN Cheng, JIN Na, YANG Xinyu, LI Yan, CHU Wanyu, ZHANG Huanhuan, XU Aiping, ZHENG Chao

Neurobiology Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the effects of etomidate(ET) with clinic concentration on the amplitudes and dynamics index of γ -aminobutyric acid(GABA) - and glycine(Gly) -induced currents in spinal cord ventral horn neurons. **Methods:** Neonatal SD rats (aged 7-14 d) were used in this experiment. Spinal cord slices of lumbosacral enlargement with thickness of 300-500 μm were prepared and digested by enzyme, then the spinal cord ventral horn neurons were acutely isolated, on which perforated patch-clamp recordings were performed. In the voltage-clamp mode ($V_{\text{H}} = -70 \text{ mV}$), GABA (0.1 mmol/L) and Gly (30.0 $\mu\text{mol/L}$) were respectively applied to induce currents in the isolated ventral horn neurons, and the effects of pretreatment with etomidate on the peak current amplitudes, steady-state current amplitudes and dynamics indices of these two types of currents were examined. **Results:** 3.0 $\mu\text{mol/L}$ (equivalent to clinic concentration) ET failed to induce currents by itself in isolated spinal cord ventral horn neurons. After pretreatment with 3.0 $\mu\text{mol/L}$ ET for 2 min, GABA-induced peak currents and steady-state currents were increased ($P < 0.01$), and Gly-induced peak currents and steady-state currents were also increased ($P < 0.01$). Pretreatment with 3.0 $\mu\text{mol/L}$ ET shortened rise time(RT) of GABA currents ($P < 0.01$) and prolonged decay time (DT) ($P < 0.01$) as well as RT of Gly currents ($P < 0.01$), and prolonged DT ($P < 0.01$). **Conclusion:** Etomidate with clinic concentration can lead to enhanced effect on the amplitudes of both GABA- and Gly-induced peak currents and steady-state currents, and differentially affect the dynamics index (activation and desensitization) of GABA- and Gly-induced currents in spinal cord ventral horn neurons.

【Key words】 etomidate; GABA currents; glycine currents; spinal cord ventral horn neurons; patch-clamp recordings

基金项目:国家自然科学基金项目(31200828);安徽省自然科学基金面上项目(2108085MC91);安徽省高校学科拔尖人才学术资助项目(gxb-jzd2021061);安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2019A0411)

收稿日期:2022-03-28

作者简介:甄 骋(1994-),男,2019级硕士研究生,(电子信箱)zhencheng1119@163.com;

郑 超,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)chaozheng10@fudan.edu.cn,通信作者。

依托咪酯(Etomidate, ET)是一种临床上广泛使用的全身麻醉药。目前,ET全麻作用中枢机制的相关研究均提示增强 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能系统在ET抑制神经元兴奋性的作用中占据主导地位^[1]。甘氨酸(Glycine, Gly)和GABA是中枢神经系统中主要的两种抑制性神经递质。GABA在中枢神经系统中分布广泛,Gly则主要在脊髓和脑中干中发挥作用^[2]。大量的脊髓中间神经元通过释放GABA支配脊髓运动神经元^[3]。在脊髓水平上,促离子型GABA受体能够调节运动神经元的兴奋性^[4],而Gly受体也发挥一定程度的协同作用^[5]。本研究采用脊髓腹角神经元急性分离联合穿孔膜片钳实验记录技术,研究临床浓度ET对Gly电流和GABA电流的幅度及动力学指标的影响,从而为指导临床麻醉用药提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物 本研究采用1~2周龄的新生Sprague-Dawley(SD)乳大鼠,雌雄不拘,由合肥市庐江县白湖博源实验用品销售部提供。动物合格证号码SCXK(鲁):2019-0003。本研究的所有操作过程遵循皖南医学院实验动物饲养和使用的规章制度。

1.2 实验溶液及药品 参考前期实验相关工作^[6-8],配制人工脑脊液(ACSF)配方(mmol/L):124.0 NaCl、24.0 NaHCO₃、5.0 KCl、1.2 KH₂PO₄、2.4 CaCl₂、1.3 MgSO₄、10.0 Glucose,通入混合氧(95% O₂+5% CO₂)使溶液pH为7.35~7.45,置于4℃冰箱保存备用;标准细胞外液(SS)配方(mmol/L):10.0 Glucose、10.0 HEPES、150.0 NaCl、5.0 KCl、1.0 MgCl₂、2.0 CaCl₂,用Tris-base调节pH至7.4,置于4℃冰箱保存备用;电极液配方(mmol/L):0.5 EGTA、120.0 K-gluconate、20.0 KCl、2.0 MgCl₂、20.0 HEPES、2.0 Na₂-ATP、0.5 Na-GTP,用KOH调节pH至7.26,置于-20℃冰箱保存备用;ACSF、SS和电极液均用去离子水(Pure Flex, ELGA Lab Water, UK)配制。细胞膜穿孔药Amphotericin B(AB)配制:使用二甲亚砜(DMSO)配制40 mg/mL母液浓度,实验中使用浓度为200 μ g/mL(与电极液混合后使用)。其他实验药品母液的配制:ET 0.03 mol/L, GABA 0.1 mol/L, Gly 0.1 mol/L。其中,ET溶解于DMSO, GABA和Gly溶解于去离子水,ET置于4℃冰箱保存备用,其他药品置于-20℃冰箱保存备用。实验中ET的使用浓度为3.0 μ mol/L,相当于临床浓度^[9];GABA和Gly的使用浓度分别为0.1 mmol/L和30.0 μ mol/L^[6,10-11]。

1.3 脊髓腹角神经元的分离 将实验动物麻醉后,分离出含腰骶膨大的脊髓,固定于浴碟内并注入冰水混合的ACSF,使用震荡切片切取厚度为300~500 μ m的切片3~6片,转移至室温ACSF中孵育约35 min。之后,在33℃水浴锅中使用木瓜蛋白酶(Papain, 0.18 g/30 mL ACSF)溶液对脊髓切片酶解消化19~23 min,完成后缓冲约45 min,以上全过程不间断向溶液中输入混合氧。随后,截取切片腹角一侧,转移至盛有预先通入氧气的SS的培养皿中,机械吹打分离出单个神经元,用倒置显微镜(Leica DMI 3000B, Germany)观察,选择附着在培养皿底部的状态良好的神经元进行后续实验。

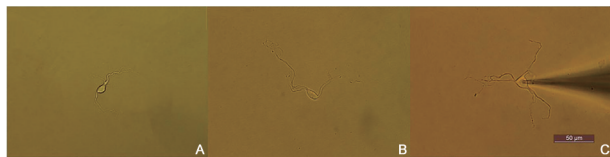
1.4 穿孔膜片钳记录 将培养皿中待记录的脊髓腹角神经元移至显微镜视野中央,放置好给药管。穿孔膜片钳实验应用电阻为5~10 M Ω 的玻璃记录电极(Sutter Instrument, Inc., USA),由电极拉制仪(PC-10, NARISHIGE, Japan)拉制而成,注入电极液后借助微操纵仪(MP-225, Sutter Instrument, Inc., USA)将电极尖端移至皿内液面下。用生物电信号放大器(MultiClamp 700B, Axon Instrument, Inc., USA)对失调电位进行补偿,使用微操纵仪控制电极靠近目标神经元至尖端与神经元接触,下移电极至阻值上升约2 M Ω ,给予负压使电极电阻值逐渐上升至G Ω 级。待细胞膜在穿孔药作用下自动形成穿孔膜片钳记录模式。使用快速给药系统(SF-77B, Warner Instrument Corporation, USA)进行溶液输送和更换。

1.5 数据记录形式 本实验记录的电生理数据经由生物电信号放大器和数模转换器(Digidata 1550A, Axon Instrument, Inc., USA)存入电脑,使用图像采集软件(LAS V3.8, Leica, Germany)截取显微镜下所见的神经元,运用Clampfit 10.6、Origin 5.0和SPSS 18.0软件进行数据记录、统计分析和图像制作。实验中记录的上升时间(rise time, RT)指诱导出的电流的上升支从峰电流的10%升至90%所用的时间,衰减时间(decay time, DT)指电流的下降支从峰电流的90%降至10%所用的时间。

1.6 统计学分析 本研究数据均进行归一化处理,以给予ET前GABA或Gly电流为对照电流(Control, 即有I-control、RT-control和DT-control),将给予ET后的电流的各个参数换算成对照电流相应参数的百分比。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用随机区组设计的方差分析,多组间两两比较采用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

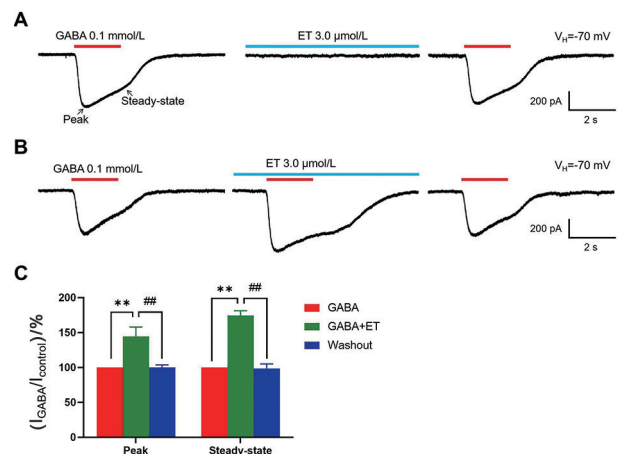
2.1 分离的脊髓腹角神经元的形态 采用脊髓切片酶消化联合腹角神经元急性分离法,利用图像采集软件拍摄,观察到分离的神经元胞体大而透亮,具有多种形态以及多而完整的突起(图1)。



A. 椭圆形的神经元;B. 棱形的神经元;C. 三角形的神经元在钳制时的状态。图中标尺为 50 μm。

图1 40倍显微镜下的脊髓腹角神经元

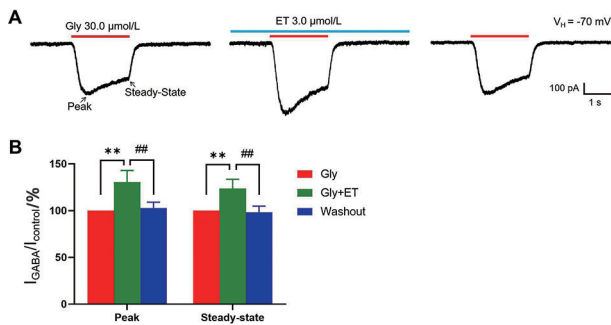
2.2 临床浓度的 ET 对脊髓腹角神经元 GABA 电流幅度的作用 3.0 μmol/L 的 ET 自身不能在脊髓腹角神经元上诱发出电流(图2A)。但应用 3.0 μmol/L 的 ET 对记录的神经元预处理 2 min 后, GABA (0.1 mmol/L) 峰电流幅度增大至对照电流的 (147.67±25.26)% ,稳态电流幅度增大至对照电流的 (171.26±23.27)% ($P<0.01$,图2B、C)。



A. 单独应用临床浓度的 ET 不能诱发电流;图中箭头指示峰电流(Peak)和稳态电流(Steady-state)的位置。B. 典型记录图显示 ET 对 GABA 峰电流和稳态电流具有可逆的增大作用;C. ET 预处理 2 min 对 GABA 峰电流和稳态电流幅度影响的统计图 ($n=4, F_{Peak} = 38.555, P_{Peak} < 0.001; F_{Steady-state} = 218.308, P_{Steady-state} < 0.001$)。与 GABA 相比, $**P<0.01$;与 GABA+ET 相比, $###P<0.01$ 。

图2 临床浓度的 ET 对脊髓腹角神经元 GABA 电流幅度的作用

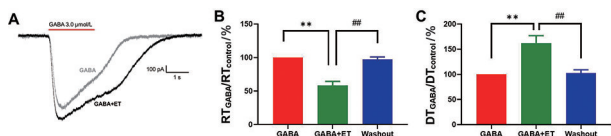
2.3 临床浓度的 ET 对脊髓腹角神经元 Gly 电流幅度的影响 使用 3.0 μmol/L 的 ET 预处理 2 min 后, Gly (30.0 μmol/L) 峰电流幅度增大至对照电流的 (128.37±6.93)% ,稳态电流幅度增大至对照电流的 (119.41±4.82)% ($P<0.01$,图3A、B)。



A. 典型记录图显示 ET 对 Gly 峰电流和稳态电流有可逆的增大作用;B. ET 预处理 2 min 对 Gly 峰电流和稳态电流幅度影响的统计图 ($n=4, F_{Peak} = 13.651, P_{Peak} = 0.006; F_{Steady-state} = 27.127, P_{Steady-state} = 0.001$)。与 Gly 相比, $**P<0.01$;与 Gly+ET 相比, $###P<0.01$ 。

图3 临床浓度的 ET 对脊髓腹角神经元 Gly 电流幅度的影响

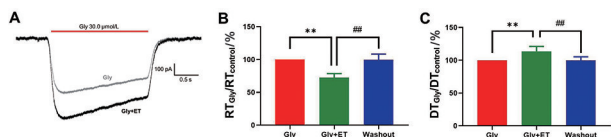
2.4 ET 对 GABA 电动力学指标的影响 将单用 0.1 mmol/L GABA 得到的电流曲线和使用 3.0 μmol/L 的 ET 预处理 2 min 后的 GABA 电流曲线重叠,能够发现 ET 预处理 2 min 使 GABA 电流的 RT 缩短而 DT 延长; GABA 电流的 RT 减小至对照电流的 (58.35±6.10)% ($P<0.01$,图4A、B),而 DT 则增大至对照电流的 (162.26±14.58)% ($P<0.01$,图4A、C)。



A. ET 预处理前(灰色)、后(黑色)的 GABA 电流;B. ET 对 GABA 电流上升时间影响的统计图;C. ET 对 GABA 电流衰减时间影响的统计图 ($n=5, F_{RT} = 151.145, P_{RT} < 0.001; F_{DT} = 78.875, P_{DT} < 0.001$)。与 GABA 相比, $**P<0.01$;与 GABA+ET 相比, $###P<0.01$ 。

图4 ET 对 GABA 电动力学指标的影响

2.5 ET 对 Gly 电动力学指标的影响 将使用 3.0 μmol/L ET 预处理前、后的 Gly (30.0 μmol/L) 电流曲线重叠,发现 ET 预处理 2 min 后使得 Gly 电流的 RT 缩短而 DT 延长; RT 减小至对照电流的 (72.53±6.19)% ($P<0.01$,图5A、B),DT 增大至对照电流的 (113.68±7.47)% ($P<0.01$,图5A、C)。



A. Gly 电流(灰色)和 ET 预处理后的 Gly 电流(黑色)的比较;B. ET 对 Gly 电流上升时间影响的统计图;C. ET 对 Gly 电流衰减时间影响的统计图 ($n=5, F_{RT} = 29.015, P_{RT} < 0.001; F_{DT} = 10.185, P_{DT} = 0.006$)。与 GABA 相比, $**P<0.01$;与 GABA+ET 相比, $###P<0.01$ 。

图5 ET 对 Gly 电动力学指标的影响

3 讨论

脊髓是人体运动控制的初级中枢,运动神经元是全身麻醉药发挥作用的主要靶点。有研究表明 ET 能够以浓度依赖的方式抑制脊髓腹角神经元的自发电流^[8],而 ET 在脊髓水平通过调制抑制性氨基酸受体发挥麻醉制动作用的研究则少有报道。目前,关于 ET 的作用主要聚焦于 GABA 能系统的研究^[12],而对于 ET 的麻醉制动作用是否牵涉到 Gly 能系统尚不明确^[13]。本研究结果表明 ET 对脊髓腹角神经元上的 GABA 和 Gly 诱发电流的峰电流成分、稳态电流成分、上升时间和衰减时间均有不同程度的影响,说明 ET 能够通过影响 GABA 和 Gly 能系统发挥麻醉作用。

目前,类似于具有麻醉效果的酒精能够同时影响 N 型乙酰胆碱受体(nAChR)介导电流的幅度和动力学特征^[14],而 ET 能够影响 GABA 和 Gly 受体介导峰电流和稳态电流的幅度,也影响其动力学指标。有研究表明,在大鼠脊髓背角神经元上 ET 能够通过模拟 GABA 激活 GABA_A受体并调节该受体的功能,从而增强两者结合后产生的效应^[15]。ET 与 GABA_A受体结合可能对受体的结构产生了影响,影响了受体与激动剂之间的亲和力,导致动力学指标的改变^[16]。

综上所述,临床浓度的 ET 在新生 SD 大鼠脊髓腹角神经元上,对 GABA 和 Gly 电流的峰电流成分、稳态电流成分均有增大作用。同时,ET 对 GABA 和 Gly 电流的上升时间和衰减时间存在差异性作用。本研究结果表明 GABA 和 Gly 系统皆参与 ET 的麻醉制动作用,进一步揭示了 ET 麻醉作用的脊髓中枢机制,也为指导临床上 ET 的科学合理使用,提供了新的研究基础和理论依据。

有研究表明,神经系统发育成熟后,GABA 能神经元会与发育时期存在功能上的转变^[17],因此,ET 对于成年大鼠脊髓腹角神经元上 GABA 和 Gly 电流的作用与本研究结果是否一致,不同发育阶段是否对 ET 的麻醉效果和机制产生影响?仍有待进一步探究。而 GABA 能系统和 Gly 能系统的交互作用是否参与 ET 的麻醉作用,从而实现 ET 在脊髓水平麻醉作用的调控,也需开展更深入的研究。

【参考文献】

- [1] BELELLI D, MUNTONI AL, MERRYWEST SD, *et al.* The in vitro and in vivo enantioselectivity of etomidate implicates the GABA_A receptor in general anaesthesia [J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45 (1):57-71.
- [2] 袁莲芳, 陈果, 贾宏阁, 等. GABA_A受体研究现状[J]. *现代临床医学*, 2014, 40(2):89-92.
- [3] ZHANG Y. GABA inhibitory network: a requirement of maintenance of consciousness [J]. *EBioMedicine*, 2021, 68:103330.
- [4] CASTRO A, AGUILAR J, ANDRES C, *et al.* GABA_A receptors mediate motoneuron tonic inhibition in the turtle spinal cord [J]. *Neuroscience*, 2011, 192:74-80.
- [5] WEBB TI, LYNCH JW. Molecular pharmacology of the glycine receptor chloride channel [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, 13(23):2350-2367.
- [6] JIN N, ZHU S, YANG X, *et al.* Orexin-A potentiates glycine currents by activating OX1R and IP3/Ca²⁺/PKC signaling pathways in spinal cord ventral horn neurons [J]. *Brain Research Bulletin*, 2021, 169:196-204.
- [7] 杨鑫宇, 朱苏月, 靳娜, 等. Orexin-A 通过激活 OX₁R、OX₂R 和非 Ca²⁺ 依赖的 PKC 抑制新生大鼠脊髓腹角神经元的 γ -氨基丁酸电流 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(5):694-701.
- [8] 朱苏月, 黄艳, 靳娜, 等. 依托咪酯降低新生大鼠离体脊髓腹角神经元的兴奋性及抑制 nAChR 的功能 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(5):676-682.
- [9] 郑超, 汪萌芽. 依托咪酯对新生大鼠离体脊髓运动神经元下行激活的影响 [J]. *生理学报*, 2012, 64(2):155-162.
- [10] 杨越, 司军强, 樊超, 等. 罗哌卡因对大鼠 DRG 神经元 GABA_A受体激活电流的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2013, 29(3):263-266.
- [11] 刘晓萌, 李峰, 马捷, 等. 四逆散含药血清对大鼠皮层神经元 GABA_A受体介导 Cl⁻电流的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(15):202-205.
- [12] 李隆渝, 罗天元, 余守洋, 等. 全身麻醉药物对 γ -氨基丁酸 A 受体作用的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2019, 35(2):212-216.
- [13] ANTKOWIAK B, RAMMES G. GABA (A) receptor-targeted drug development -New perspectives in perioperative anesthesia [J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2019, 14(7):683-699.
- [14] GAO F, CHEN D, MA X, *et al.* Alpha6-containing nicotinic acetylcholine receptor is a highly sensitive target of alcohol [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 149:45-54.
- [15] EVANS RH, HILL RG. GABA-mimetic action of etomidate [J]. *Experientia*, 1978, 34(10):1325-1327.
- [16] ZHANG ZX, LU H, DONG XP, *et al.* Kinetics of etomidate actions on GABA(A) receptors in the rat spinal dorsal horn neurons [J]. *Brain Res*, 2002, 953(1-2):93-100.
- [17] 范坤, 张敏, 侯一平. γ -氨基丁酸 A 受体对丙泊酚、依托咪酯麻醉的介导作用 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(16):6-8.

水溶性蜂胶对溃疡性结肠炎大鼠肠系膜动脉内皮的保护作用

李慧¹,张浩²,陈朋²,魏翔²,方莹³,王静¹,陈雪祎¹,孙丽¹,王海华¹

(皖南医学院 1. 生理学教研室;2. 临床医学院;3. 药学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探究水溶性蜂胶(WSP)对溃疡性结肠炎(UC)大鼠肠系膜动脉血管内皮功能的影响。**方法:**SD 雄性大鼠随机分成4组($n=6$),即正常对照组(NC组)、溃疡性结肠炎组(DSS组)、蜂胶低剂量组(L-WSP组)、蜂胶高剂量组(H-WSP组)。测量并记录各组大鼠结肠长度,HE染色观察结肠组织形态学变化。张力测定仪检测离体肠系膜动脉舒张功能。肠系膜血管HE染色并分析血管壁厚度/管腔半径(WT/LR)。检测肠系膜动脉中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性和一氧化氮(NO)含量。**结果:**与DSS组相比,L-WSP组和H-WSP组大鼠结肠长度增长($P<0.05$),结肠组织的结构和形态损伤减轻,肠系膜动脉血管壁变薄,WT/LR下降($P<0.01$),肠系膜动脉对乙酰胆碱(ACh)介导的舒张反应减弱($P<0.01$),肠系膜动脉eNOS活性和NO含量增加($P<0.01$);经左旋硝基精氨酸甲酯(L-NAME)孵育30 min后,肠系膜动脉对ACh介导的舒张反应减弱($P<0.05$)。**结论:**WSP能保护UC大鼠肠系膜动脉内皮损伤并改善动脉舒张功能,其机制可能与调节eNOS/NO信号通路有关。

【关键词】水溶性蜂胶;溃疡性结肠炎;肠系膜动脉;内皮型一氧化氮合酶;一氧化氮

【中图分类号】R 574.62;R-332;R 285.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.003

Protective effect of water-soluble propolis on mesenteric artery endothelium in rats with ulcerative colitis

Li Hui, ZHANG Hao, CHEN Peng, WEI Xiang, FANG Ying, WANG Jing, CHEN Xueyi, SUN Li, WANG Haihua

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

【Abstract】Objective: To investigate the effect of water soluble propolis (WSP) on vascular endothelial function of mesenteric artery in rats with ulcerative colitis (UC). **Methods:** Male SD rats were randomly divided into normal control group (NC group), ulcerative colitis group (DSS group), low WSP dose group (L-WSP group) and high WSP dose group (H-WSP group) ($n=6$ for each group). The colon length was measured and maintained in rats in each group, and histomorphological changes of the colon were observed by HE staining. Tensiometer was used to determine diastolic function of the isolated mesenteric artery. Mesenteric vessels were stained by HE for observing the vessel wall thickness / lumen radius (WT/LR). The activity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the content of nitric oxide (NO) in mesenteric artery were detected. **Results:** Compared with DSS group, rats in L-WSP and H-WSP group had increased length of the colon ($P<0.05$), decreased damage to the colon tissue both structurally and morphologically, thinned vascular wall of mesenteric artery, reduced ratio of WT/LR ($P<0.01$), improved relaxation response of mesenteric artery mediated by ACh ($P<0.01$), and decreased eNOS activity and NO content of mesenteric artery ($P<0.01$). After incubation with N-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME) for 30 min, the relaxation of mesenteric artery mediated by ACh was weakened ($P<0.05$). **Conclusion:** WSP can protect the endothelium of the mesenteric artery from injury and improve arterial diastolic function in UC rats. The mechanism may be related to regulation of eNOS/NO signaling pathway.

【Key words】 water soluble propolis; ulcerative colitis; mesenteric artery; endothelial nitric oxide synthase; nitric oxide

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是直肠和结肠黏膜的一种慢性、特发性和炎症性疾病^[1],其特征性在于反复腹痛、腹泻、黏液性脓性血便和体质量减轻以及结肠缩短等^[2],其发病率正在世界范围内增加,由于该病多复发,易延缓,并发生癌变,严重影响患者的生活质量,并且增加患者和社会的经济负

担,世界卫生组织将其列为现代难治性疾病之一^[3-4]。目前,临床对于UC的治疗尚缺乏根治手段。因此,寻找更为有效的治疗药物意义重大。

水溶性蜂胶(water soluble propolis, WSP)的生物活性在对抗氧化、炎症、肿瘤、病菌等方面发挥重要作用^[5]。前期实验发现WSP能够改善高血压大

基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2016A729, KJ2020A0606);国家级大学生创新创业训练计划项目(202110368034)

收稿日期:2022-04-12

作者简介:李慧(1997-),女,2020级硕士研究生,(电子信箱)1599738714@qq.com;

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

鼠的血管内皮损伤^[6]。文献报道,WSP能保护UC大鼠肠道黏膜屏障功能缓解结肠炎症^[7],但其机制尚不明确。本研究建立UC大鼠模型,观察不同浓度WSP对UC大鼠肠系膜动脉内皮功能的作用及机制,为临床UC患者的防治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 24只雄性SD大鼠[SPF级,(200±20)g],许可证号SYXK(皖)2018-004,河南朋悦实验动物繁育有限公司,实验前在室温下适应性喂养1周。

1.2 试剂与器材 DSS(MP 0216011080,Sigma公司)、WSP(批号:20210325-B,广州市杰禾蜂业有限公司);微血管张力测定仪(丹麦);去甲肾上腺素[NE,远大医药(中国)有限公司];乙酰胆碱(ACh,上海麦克林公司);硝普纳(SNP,广东宏远药业公司);左旋硝基精氨酸甲酯(N-nitro-L-arginine-methylester,L-NAME,Sigma公司);内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)和一氧化氮(nitric oxide,NO)(南京建成生物工程研究所)。

1.3 模型制备和给药方式 大鼠随机分成4组($n=6$),即正常对照组(NC组)、溃疡性结肠炎组(DSS组)、蜂胶低剂量组(L-WSP组)、蜂胶高剂量组(H-WSP组),模型制备:大鼠自由饮用5% DSS溶液7d复制UC模型;造模结束后,NC组和DSS组大鼠经口灌胃等量蒸馏水,L-WSP组和H-WSP组大鼠经口灌胃WSP 50 mg/(kg·d)和200 mg/(kg·d),连续7d,每日一次;观察并记录各大鼠的精神状态、饮食饮水和粪便情况。

1.4 实验方法

1.4.1 HE染色观察结肠组织的形态学变化 将固定于4%多聚甲醛中的大鼠结肠组织,分别用15%和30%的蔗糖溶液脱水1d,OCT包埋后切成8 μm的切片,放于-20℃冰箱保存。染色后在显微镜下观察结肠组织的组间变化。

1.4.2 张力测定仪(DMT)检测离体肠系膜血管张力变化 先将血管环标准化^[8],用60 mmol/L KPSS溶液刺激血管收缩2次,当收缩力>3 mN时血管活性较好^[9],可进行下一步实验。通过采集系统记录 $10^{-9} \sim 10^{-4}$ mol/L的ACh和SNP介导的肠系膜动脉血管的舒张强度变化。考虑其可能的作用机制,血管槽中加入 10^{-4} mol/L的L-NAME孵育血管30 min后加入上述浓度的ACh,记录血管舒张强度变化。用每一舒张强度占PE的 10^{-5} mol/L的收缩强度计算舒张效应,并用百分比表示[舒张强度即 $\Delta(Ach/$

$SNP)=PE$ 收缩平台-Ach/Snp舒张反应峰]。

1.4.3 大鼠肠系膜动脉血管组织结构观察 分离好大鼠肠系膜三级动脉血管在4%的多聚甲醛中固定,先后在15%和30%的蔗糖溶液中各脱水1d,OCT包埋切成7 μm切片,染色后观察血管结构,肠系膜动脉血管壁厚度/管腔半径(WT/LR)用Image-Pro Plus 6.0软件分析。

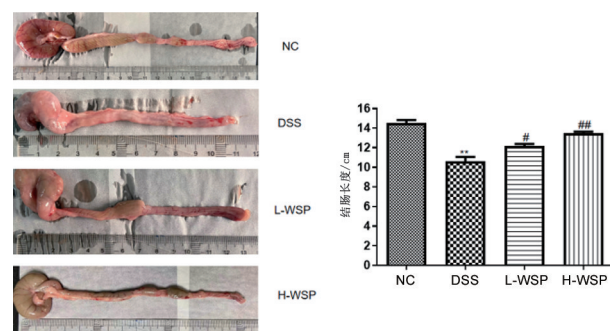
1.4.4 检测肠系膜动脉血管eNOS活性和NO含量 大鼠肠系膜动脉血管中NO用硝酸还原法测定,eNOS用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学分析 采用SPSS 18.0和graphpad prism 5进行数据分析及图片编辑。各实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验;多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠的一般状况 实验开始时,大鼠的精神状况、饮食饮水以及粪便等状况都比较正常。造模后,随着实验的进程,大鼠开始出现精神萎靡、不活跃、食欲下降、嗜睡扎堆,部分老鼠肛周还出现严重的血便,身形消瘦并且有拱背站立不稳现象。给予WSP灌胃后,大鼠的精神状况逐渐好转,开始活跃,肛周血迹逐渐减轻,隐血情况均有所好转。

2.2 大鼠结肠长度的变化 溃疡性结肠炎的一个重要特征是老鼠结肠长度缩短^[10]。与NC组比较,DSS组大鼠的结肠长度缩短($P < 0.01$)。与DSS组比较,L-WSP组大鼠结肠长度增长($P < 0.05$);H-WSP组大鼠结肠长度增长($P < 0.01$)(图1)。



$n=6, F=29.937, P < 0.001; ** P < 0.01$ vs. NC; # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$ vs. DSS.

图1 各组大鼠结肠长度分析

2.3 结肠组织形态学的组间变化 与NC组比较,DSS组大鼠结肠黏膜上皮遭到严重破坏,肠黏膜出现脱落,有大量的溃疡,糜烂严重,肠腺细胞和杯状

细胞形态结构破坏数量减少。与 DSS 组比较, L-WSP 和 H-WSP 组大鼠结肠组织的结构和形态损伤有所恢复, 结肠黏膜上皮细胞、腺体细胞和杯状细胞的数量和形态结构已接近正常大鼠(图 2)。

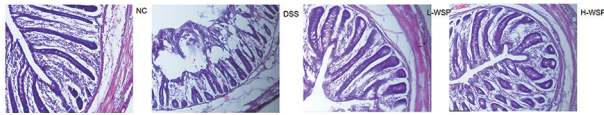
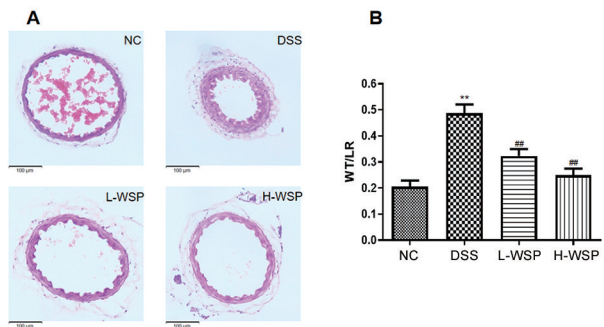


图 2 各组大鼠结肠组织形态学变化(10×10)

2.4 大鼠肠系膜动脉血管结构和 WT/LR 的变化

与 NC 组相比, DSS 组大鼠血管壁增厚, 且 WT/LR 升高 ($P < 0.01$)。与 DSS 组相比, L-WSP 组和 H-WSP 组大鼠的血管壁均变薄, WT/LR 均下降 ($P < 0.01$), 见图 3。

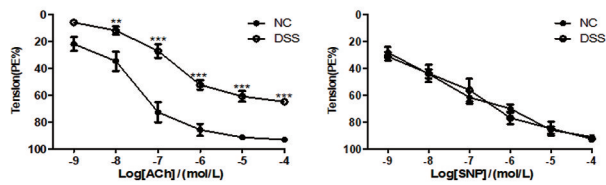


A. 大鼠肠系膜动脉血管 HE 染色切片(10×10); B. WT/LR ($n = 6$); $F = 19.922, P < 0.001$; $**P < 0.01$ vs. NC; $###P < 0.01$ vs. DDS。

图 3 大鼠肠系膜动脉血管结构和 WT/LR 的变化

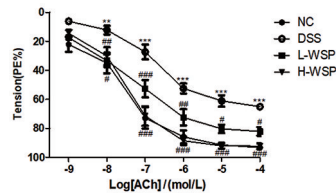
2.5 大鼠肠系膜动脉血管舒张功能的变化

2.5.1 ACh/SNP 介导 NC、DSS 组大鼠肠系膜动脉的舒张反应 与 NC 组相比, DSS 组大鼠肠系膜动脉对 ACh 介导的舒张反应减弱 ($P < 0.01$); 对 SNP 介导的舒张反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 4)。



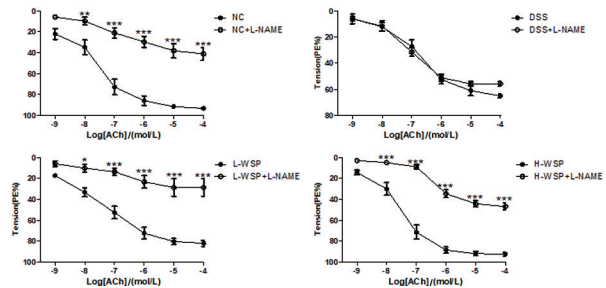
$n = 6, **P < 0.01, ***P < 0.001$ vs. NC。

图 4 ACh/SNP 介导 NC、DSS 组大鼠肠系膜动脉的舒张反应



$n = 6, **P < 0.01, ***P < 0.001$ vs. NC; $\#P < 0.05, \#\#\#P < 0.01, \#\#\#\#P < 0.001$ vs. DDS。

图 5 ACh 介导的各组大鼠肠系膜动脉舒张反应



$n = 6, *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001$ 。

图 6 抑制剂对大鼠肠系膜动脉舒张功能的影响

表 1 大鼠肠系膜动脉 eNOS 活性和 NO 含量的组间变化

组别	n	eNOS/(ng/moL)	NO/(μmol/L)
NC 组	6	6.837±0.215	15.154±1.725
DSS 组	6	4.968±0.346**	6.285±1.211**
L-WSP 组	6	5.613±0.121##	9.439±0.710##
H-WSP 组	6	6.021±0.331##	10.996±0.653##
F		50.581	60.741
P		<0.001	<0.001

注: $**P < 0.01$ vs. NC 组; $###P < 0.01$ vs. DDS 组。

3 讨论

UC 发病率日益增多, 患者病程反复发作, 致使肠道癌变的风险增加, 严重影响患者的生存质量, 寻找更有效的防治策略显得尤为重要。本研究采用 5% DSS 溶液诱导 UC 大鼠模型。结果表明, 与 NC 组相比, DSS 组大鼠的一般状态变差, 结肠长度明显缩短、结肠组织病理变化明显, 与 Saber 等^[11]报道的模型标准相似。有研究证实 UC 患者的病程严重程度与血管内皮功能障碍等相关^[12], 血管内皮功能受损, 使血管通透性增加及微循环功能障碍^[13]。若微循环功能障碍, 将引发一系列的病理生理变化, 致使

2.5.2 ACh 介导的各组大鼠肠系膜动脉舒张反应 与 NC 组相比, DSS 组大鼠肠系膜动脉对 ACh 介导的舒张反应降低 ($P < 0.01$)。与 DSS 组比较, L-WSP 组和 H-WSP 组大鼠肠系膜动脉对 ACh 介导的舒张反应增强 ($P < 0.05$) (图 5)。

2.5.3 抑制剂对大鼠动脉血管舒张反应的影响 NO 抑制剂 L-NAME 孵育血管 30 min 后, NC 组、L-WSP 组和 H-WSP 组大鼠肠系膜动脉对 ACh 介导的舒张反应均受到抑制 ($P < 0.05$); 而 DSS 组改变无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 6)。

2.6 大鼠肠系膜动脉 eNOS 活性和 NO 含量的变化 与 NC 组相比, DSS 组大鼠肠系膜血管中 eNOS 活性和 NO 含量降低 ($P < 0.01$); 与 DSS 组相比, L-WSP 和 H-WSP 组大鼠肠系膜血管中 eNOS 活性和 NO 含量增加 ($P < 0.01$) (见表 1)。

组织器官功能障碍^[14]。目前 UC 患者均以对症治疗为主且副作用大,尚缺乏根治手段,寻求有效防治策略迫在眉睫,富含多酚的食物和植物药由于在炎症局部作用、起效明显、副作用小等特点,在防治 UC 过程中具有潜力。

WSP 来自蜜蜂从富含多酚的植物中收集的树脂,实验显示 WSP 能改善高血压大鼠的血管内皮损伤^[6]。本研究显示 UC 大鼠肠系膜动脉血管壁增厚,WT/LR 上升。WSP 灌胃给药后大鼠肠系膜动脉血管壁变薄,WT/LR 下降,表明 WSP 对 UC 大鼠肠系膜动脉血管损伤有改善作用。

血管内皮细胞在调控血管收缩和舒张功能,维持机体内环境稳态以及新陈代谢等方面发挥重要作用。ACh 是胆碱能神经递质,能结合内皮上的 M3 受体刺激 NO 的产生舒张血管内皮^[15],SNP 则可以分解 NO 激活 sGC/cGMP/PKG 通路引起血管平滑肌产生舒张反应^[16-17]。本研究对血管张力检测发现,与 NC 组相比,DSS 组大鼠血管对 ACh 介导的舒张反应明显下降,而对 SNP 介导的舒张反应差异无统计学意义。表明 UC 会导致动脉血管内皮舒张功能障碍,而不是 SNP 介导的平滑肌舒张功能障碍。内皮细胞中 NO 主要是通过 eNOS 作用生成的并发挥内皮依赖性血管舒张效应,如果血管内皮功能障碍,导致 eNOS 活性降低,NO 生成亦减少,致使血管内皮舒张功能低下^[18]。本研究用 NO 抑制剂 L-NAME 孵育血管 30 min 检测血管对 ACh 介导舒张反应,同时检测肠系膜动脉血管组织中的 eNOS 和 NO 含量。结果显示,除 DSS 组外,各组大鼠肠系膜血管对 ACh 介导舒张反应均被抑制;UC 大鼠肠系膜动脉组织中 eNOS 活性和 NO 含量降低,用 WSP 干预后,肠系膜中 eNOS 活性和 NO 含量升高。

综上所述,WSP 对 UC 大鼠肠系膜动脉血管和内皮功能损伤有保护作用,其作用机制可能与调节 eNOS/NO 信号通路有关。

【参考文献】

- [1] LAI L, LI H, FENG Q, *et al.* Multi-factor mediated functional modules identify novel classification of ulcerative colitis and functional gene panel[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1-9.
- [2] WEN S, ZHONG Z, HE L, *et al.* Network pharmacology dissection of multiscale mechanisms for jiaoqi powder in treating ulcerative colitis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 275: 114109.
- [3] HUANG C, DONG J, JIN X, *et al.* Intestinal anti-inflammatory effects of fuzi-ganjiang herb pair against DSS-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 261: 112951.
- [4] ZHANG Q, DENG Y, WANG J, *et al.* Efficacy and safety of Shengling Atractylodes Powder in the treatment of ulcerative colitis: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(14): e25355.
- [5] KUBILIENE L, LAUGALIENE V, PAVILONIS A, *et al.* Alternative preparation of propolis extracts: comparison of their composition and biological activities[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 15(1): 1-7.
- [6] ZHOU H, WANG H, SHI N, *et al.* Potential protective effects of the water-soluble Chinese propolis on hypertension induced by high-salt intake[J]. *Clinical and Translational Science*, 2020, 13(5): 907-915.
- [7] 周华, 张敏. 水溶性蜂胶缓解大鼠溃疡性结肠炎作用机制研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2020, 32(6): 625-630.
- [8] 许云飞, 吴昀, 李文春. 益母草碱对大鼠肠系膜动脉的力学效应及其机制探讨[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2017, 35(5): 548-553.
- [9] 李浩, 张苏丽, 杨艳, 等. 利用微血管环技术检测肠系膜动脉三级分支张力的方法[J]. *中国应用生理学杂志*, 2014, 30(30): 214-217.
- [10] ZHAO YN, LI Y, ZHANG Y, *et al.* Establishment of ulcerative colitis model in mice by different drug delivery methods of dextran sodium sulfate[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2021, 41(1): 33-39.
- [11] SABER S, KHALIL RM, ABDO WS, *et al.* Olmesartan ameliorates chemically-induced ulcerative colitis in rats via modulating NFκB and Nrf2/HO-1 signaling crosstalk[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2019, 364: 120-132.
- [12] TRIANTAFYLLOU C, NIKOLAOU M, IKONOMIDIS I, *et al.* Effects of anti-inflammatory treatment and surgical intervention on endothelial glycocalyx, peripheral and coronary microcirculatory function and myocardial deformation in inflammatory bowel disease patients: a two-arms two-stage clinical trial. diagnostics (basel)[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(6): 993.
- [13] YAO S, SU C, WU SH, *et al.* Aliskiren Improved the endothelial repair capacity of endothelial progenitor cells from patients with hypertension via the Tie2/PI3K/AKT/eNOS signalling pathway[J]. *Cardiology Research and Practice*, 2020, 2020: 6534-6545.
- [14] YANG Z, CHEN L, SU C, *et al.* Impaired endothelial progenitor cell activity is associated with reduced arterial elasticity in patients with essential hypertension[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2010, 32(7): 444-452.
- [15] LI L, MATSUOKA I, SAKAMOTO K, *et al.* Differential effects of lysophosphatidylcholine and ACh on muscarinic K⁺, non-selective cation and Ca²⁺ currents in guinea-pig atrial cells[J]. *Fukushima Journal of Medical Science*, 2016, 62(1): 27-35.
- [16] FUKUSHIMA H, KOBAYASHI N, TAKESHIMA H, *et al.* Effects of olmesartan on Apelin/APJ and Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway in Dahl rats with end-stage heart failure[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2010, 55(1): 83-88.
- [17] 刘富群. 硝普纳联合多巴胺治疗难治性心力衰竭 48 例临床观察[J]. *中国基层医药*, 2008, 15(4): 669-670.
- [18] MATTHAEUS C, LIAN X, KUNZ S, *et al.* eNOS-NO-induced small blood vessel relaxation requires EHD2-dependent caveolae stabilization[J]. *Plos One*, 2019, 14(10): e0223620.

白念珠菌加剧酒精性肝病炎症损伤的潜在机制研究

肖楠¹,吴嘉迪²,卞海¹,颜贵明¹

(1.安徽中医药大学药学院,安徽合肥230012;2.华中科技大学基础医学院,湖北武汉430074)

【摘要】目的:研究白念珠菌(*Candida albicans*)对酒精性肝病(ALD)炎症损伤的影响。**方法:**构建ALD小鼠模型,将30只小鼠随机分为正常对照组、ALD模型组和ALD+C. *albicans* 干预模型组,检测小鼠血清生化甘油三酯(TG)和总胆固醇(T-CHO)水平,肝脏HE染色观察病理学变化并评估脂肪变性程度,ELISA法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ)水平,RT-PCR和qRT-PCR检测肝脏*tnf- α* 、*dectin-1*和白细胞介素-1 β (*il-1 β*)基因表达水平,Western blot检测肝脏Dectin-1蛋白表达水平。**结果:**ALD+C. *albicans* 干预模型组肝脏HE染色可见大量脂肪空泡,脂肪变性程度升高($P<0.05$),血清TG、T-CHO、TNF- α 和IFN- γ 水平升高($P<0.05$),肝脏*tnf- α* 、*dectin-1*和*il-1 β* mRNA和Dectin-1蛋白表达升高($P<0.05$)。**结论:**本研究结果表明C. *albicans*可能通过升高Dectin-1/IL-1 β 信号通路表达并释放TNF- α 与IFN- γ ,加剧ALD炎症损伤。

【关键词】白念珠菌;酒精性肝病;Dectin-1/IL-1 β 信号通路

【中图分类号】R 512.6;R 575.5;R-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.004

Potential mechanism of *Candida albicans* exacerbating inflammatory injury in alcoholic liver disease

XIAO Nan, WU Jiadi, BIAN Hai, YAN Guiming

College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

【Abstract】Objective: To study the effect of *Candida albicans* (*C. albicans*) on inflammatory damage in alcoholic liver disease (ALD). **Methods:** Mouse models of ALD were initially constructed, and then 30 mice were randomized to control group, ALD model group and ALD+C. *albicans* intervention model group. Serum biochemical triglyceride (TG) and total cholesterol (T-CHO) levels were measured. Liver tissues were stained by H&E to observe the pathological changes, and evaluate the grading of steatosis. ELISA was used to detect serum levels of TNF- α and IFN- γ . RT-PCR and qRT-PCR were performed to detect liver *tnf- α* , *dectin-1* and *interleukin-1 β* (*il-1 β*) gene levels. Western blot was used to detect the expression of Dectin-1 protein in the liver tissues. **Results:** In the ALD+C. *albicans* intervention model group, liver tissues by H&E staining showed a large number of fat vacuoles, and the grading of steatosis was significantly increased ($P<0.05$). Serum TG, T-CHO, TNF- α and IFN- γ levels were significantly increased ($P<0.05$), and *tnf- α* , *dectin-1* and *il-1 β* mRNA and Dectin-1 protein were highly expressed in the liver ($P<0.05$). **Conclusion:** The results of this study suggest that *C. albicans* may exacerbate inflammatory damage in ALD by increasing the expression of Dectin-1/IL-1 β signaling pathways and releasing TNF- α and IFN- γ .

【Key words】 *Candida albicans*; alcoholic liver disease; Dectin-1/IL-1 β signaling pathway

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是全球慢性肝病的主要原因之一,过度饮酒会导致脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌^[1]。除肝脏疾病外,长期饮酒还可导致肠道通透性增加和肠道菌群失调^[2],并通过“肝-肠轴”加剧ALD的发展。

肠道菌群在酒精相关的肝脏疾病中起着重要作用,长期饮酒会导致内毒素(脂多糖, Lipopolysaccha-

ride, LPS)通过门静脉进入肝脏^[3],在Kupffer细胞中激活TLR4/MyD88信号通路产生TNF- α ,导致肝细胞损伤^[4]。另有研究表明长期饮酒会导致念珠菌过度生长,增加IL-1 β 表达和分泌导致肝细胞损伤,促进酒精诱导的肝病发展^[5]。

白念珠菌(*Candida albicans*, *C. albicans*)是人体常见的共生真菌,可无症状地定植于胃肠道,在免疫缺陷患者中可由肠道转移至血液中^[6]。研究发

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085MH300)

收稿日期:2022-03-22

作者简介:肖楠(1994-),女,2019级硕士研究生,(电子信箱)346286821@qq.com;

颜贵明,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)922-119@163.com,通信作者。

现念珠菌素(Candidalysin)是由*C. albicans*分泌的一种肽毒素,与酒精性肝炎患者肝病的严重程度和病死率相关^[7]。本课题组前期研究证实^[8],长期摄入酒精会增加肠道真菌数量,本研究拟建立ALD炎症损伤模型,探讨*C. albicans*加重ALD的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级健康C57BL/6雄性小鼠30只,6~8周龄,体质量为(18±2)g,购于杭州子源实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(苏)2019-0004,动物伦理号:AHUCM-mouse-2021010,适应性饲养7d,小鼠自由饮食标准颗粒饲料和纯净水,室内温度控制在(20±2)℃。

1.1.2 菌株 *C. albicans* 标准株SC5314由第二军医大学姜远英教授惠赠。

1.1.3 药物与试剂 甘油三酯(Triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, T-CHO)试剂盒购于南京建成,20210322、20210319;HE染色液购于武汉雷根,0506A21;PCR引物采用Primer 5.0设计,并由上海生工合成;SYBR荧光染料购于日本东洋纺, I40927;2×Easy Taq PCR SuperMix 购于北京TRANS全式金, I40927;肿瘤坏死因子α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)和干扰素-γ(Interferon, IFN-γ)ELISA试剂盒购于上海酶联, MM-0132M1、MM-0182M1;β-actin抗体、抗Dectin-1抗体购于上海Affinity, 12w2944、38c0740。

1.1.4 仪器 OLYMPUS BX51正置显微镜(日本奥林巴斯);GeneTest系列基因扩增仪(中国杭州柏恒);ABI 7500实时荧光定量PCR仪(美国赛默飞);WB电泳仪、转膜仪(北京六一)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 30只雄性C57BL/6小鼠适应性喂养7d后随机分为3组,正常对照组6只,ALD模型组12只,ALD+*C. albicans*干预模型组12只,采用Lieber-DeCarli液体饲料自由饮食的方法建立ALD小鼠模型(表1)。正常对照组给予Lieber-DeCarli对照液体饲料;ALD模型组给予Lieber-DeCarli酒精液体饲料;ALD+*C. albicans*干预模型组给予Lieber-DeCarli酒精液体饲料,并于第6、9、12、15天给予*C. albicans*灌胃(1.0×10⁸ CFU/只),灌胃体积为0.1 mL/10 g;造模周期共计16d,第1~5天,酒精热量摄入为0%,第6~15天,酒精热量摄入为36%。第16天,正常对照组小鼠等热量糊精溶液灌胃,其余2组小鼠31.5%(V/V)酒精溶液灌胃,禁

食不禁水9h后处死。

表1 饲料配比表

饲料代码	酒精液体饲料 (TP 4030D)	对照液体饲料 (TP 4030C)
①40℃左右温水	约600 mL	约600 mL
②主料	148.0 g	218.8 g
③胆碱	0.53 g	0.53 g
④维生素	2.50 g	2.50 g
	搅拌,直至完全溶解	
⑤40℃左右温水	200 mL	
⑥95%或无水酒精	50 mL	
⑦水	定容到1 000 mL	定容到1 000 mL

1.2.2 标本处理 腹腔麻醉小鼠后眼球取血,离心取上清。取血后开腹取肝脏,将一部分肝脏固定于4%多聚甲醛中,另一部分保存于-80℃冰箱。

1.2.3 血清生化 按照生化试剂盒说明书检测TG和T-CHO水平。

1.2.4 血清炎症因子检测 按照ELISA试剂盒说明书检测TNF-α和IFN-γ水平。

1.2.5 肝脏组织形态学观察 取4%多聚甲醛固定的肝脏组织,常规石蜡包埋,切片厚度约4 μm,苏木精-伊红(HE)染色,正置显微镜观察肝脏病理学变化;参照中华医学会肝病学会制定的《酒精性肝病防治指南(2018年更新版)》^[9]进行肝细胞脂肪变性分度:F0,<5%;F1,≥5%~<33%;F2,≥33%~<66%;F3,≥66%。

1.2.6 RT-PCR与qRT-PCR检测基因表达水平 根据提取试剂盒说明书,用Trizol提取肝脏组织总RNA,采用逆转录试剂盒将RNA逆转录成cDNA。SYBR荧光染料完成qRT-PCR反应,以内参基因β-actin标准化测定目的基因*tnf-α*、*dectin-1*和*il-1β*的Ct值,2^{-ΔΔCt}计算相对表达水平;以2×EasyTaq[®]染料完成RT-PCR反应,琼脂糖凝胶电泳成像。各引物序列见表2。

1.2.7 Western blot检测蛋白表达水平 根据试剂盒说明书提取肝脏组织蛋白样品。SDS-PAGE制胶,电泳,切胶,转膜,室温封闭2h,加一抗Dectin-1(1:500),4℃孵育过夜,二抗(1:10 000)室温孵育2h,洗膜,曝光显影。

1.2.8 统计学方法 实验数据采用SPSS 26.0进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD-t检验;等级资料采用例数表示,组间比较采用秩和检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

表2 RT-PCR 与 qRT-PCR 基因引物序列

基因	正向引物序列(5'→3')	反向引物序列(5'→3')
<i>dectin-1</i>	GTGCACTAAGCTTTCCTGGG	TCCCGCAATCAGACTGAAG
<i>il-1β</i>	CAACCAACAAGTGATATTCTCCATG	GATCCACACTCTCCAGCTGCA
<i>tnf-α</i>	GCATGATCCGAGATGTGGAAGCTGG	CGCCACGAGCAGGAATGAGAAG
<i>β-actin</i>	ACCGAAGCTCCAATGAATCC	CCGGTGGTTCTACCAGAAGAG

2 结果

2.1 *C. albicans* 对 ALD 小鼠体质量和 TG、T-CHO 含量的影响 前5天为液体饲料适应性喂养,各组小鼠体质量稳步上升,从第6天造模期开始,与正常对照组相比,ALD 模型组与 ALD+*C. albicans* 干预模型组体质量均有降低趋势。血清学结果表明,与 ALD 模型组相比,ALD+*C. albicans* 干预模型组血清 TG 和 T-CHO 含量升高($P<0.05$)。见图 1、表 3。

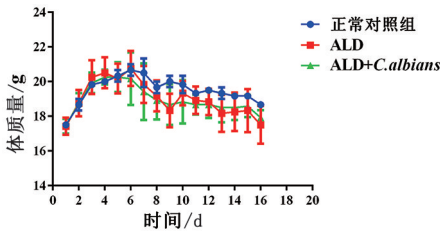


图1 各组小鼠体质量变化

表3 各组小鼠血清 TG 和 T-CHO 水平比较

组别	n	TG	T-CHO
正常对照组	6	0.26±0.04	6.18±0.47
ALD 模型组	12	0.50±0.02**	8.19±0.76*
ALD+ <i>C. albicans</i> 干预模型组	12	0.97±0.10#	13.12±0.60#
F		265.632	286.068
P		<0.001	<0.001

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 ALD 模型组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 *C. albicans* 对 ALD 小鼠血清 TNF-α 和 IFN-γ 含量的影响 与正常对照组相比,ALD 模型组小鼠血清中 TNF-α 和 IFN-γ 的含量升高($P<0.05$);与 ALD 模型组相比,ALD+*C. albicans* 干预模型组血清中 TNF-α 和 IFN-γ 的含量也升高($P<0.05$)。见表 4。

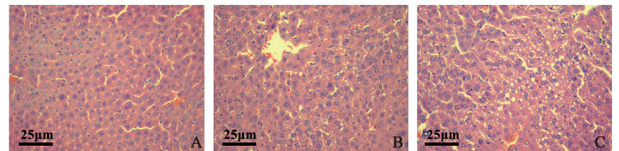
2.3 *C. albicans* 对 ALD 小鼠肝脏病理学变化的影响 HE 染色结果显示,正常对照组肝细胞无脂肪变性,肝细胞排列整齐;与正常对照组相比,ALD 模型组脂肪变性分度升高($P<0.05$),肝细胞可见脂肪空泡,有较大脂肪滴,肝细胞排列紊乱;与 ALD 模型组相比,ALD+*C. albicans* 干预模型组脂肪变性分度升高($P<0.05$),肝细胞破坏严重,可见

广泛脂肪变性,呈大泡样改变,脂肪空泡呈弥漫性分布。见图 2、表 5。

表4 各组小鼠血清 TNF-α 和 IFN-γ 水平比较

组别	n	TNF-α	IFN-γ
正常对照组	6	117.84±9.58	687.62±14.12
ALD 模型组	12	149.12±5.08*	850.12±89.26*
ALD+ <i>C. albicans</i> 干预模型组	12	288.47±14.63#	1326.36±40.67#
F		721.089	269.313
P		<0.001	<0.001

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与 ALD 模型组比较,# $P<0.05$ 。



A. 正常对照组;B. ALD 模型组;C. ALD+*C. albicans* 干预模型组。

图2 *C. albicans* 对 ALD 小鼠肝脏病理学变化的影响(×400)

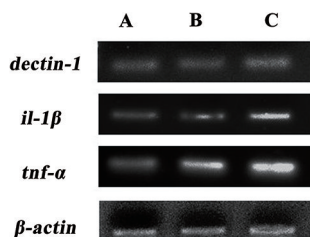
表5 各组小鼠肝脏脂肪变性分度比较

组别	n	肝脏脂肪变性分度				χ^2	P
		F0	F1	F2	F3		
正常对照组	6	6	0	0	0		
ALD 模型组*	12	0	2	8	2	19.186	<0.001
ALD+ <i>C. albicans</i> 干预模型组#	12	0	1	2	9		

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与 ALD 模型组比较,# $P<0.05$ 。

2.4 *C. albicans* 对 ALD 小鼠肝脏 *tnf-α*、*dectin-1* 和 *il-1β* mRNA 表达的影响 RT-PCR 与 qRT-PCR 结果显示,与正常对照组相比,ALD 模型组肝脏 *tnf-α*、*dectin-1* 和 *il-1β* 基因表达上调($P<0.05$);与 ALD 模型组相比,ALD+*C. albicans* 干预模型组肝脏 *tnf-α*、*dectin-1* 和 *il-1β* 基因表达上调($P<0.05$)。见图 3、表 6。

2.5 *C. albicans* 对 ALD 小鼠肝脏 Dectin-1 蛋白表达的影响 与正常对照组相比,ALD 模型组肝脏 Dectin-1 蛋白表达增多($P<0.05$);与 ALD 模型组相比,ALD+*C. albicans* 干预模型组肝脏 Dectin-1 蛋白表达增多($P<0.05$)。见图 4、表 7。



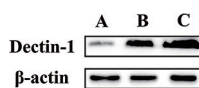
A. 正常对照组; B. ALD 模型组; C. ALD+C. albicans 干预模型组。

图3 RT-PCR 检测 C. albicans 对 ALD 小鼠肝脏 *tnf-α*、*dectin-1* 和 *il-1β* mRNA 表达的影响

表6 qRT-PCR 检测各组小鼠肝脏 *tnf-α*、*dectin-1* 和 *il-1β* mRNA 表达水平比较

组别	n	<i>dectin-1</i>	<i>il-1β</i>	<i>tnf-α</i>
正常对照组	6	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
ALD 模型组	12	1.56±0.05*	1.73±0.15*	1.59±0.11*
ALD+C. albicans 干预模型组	12	2.27±0.17#	2.36±0.27#	2.01±0.29#
F		275.287	98.068	52.694
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常对照组比较,*P<0.05;与 ALD 模型组比较,#P<0.05。



A. 正常对照组; B. ALD 模型组; C. ALD+C. albicans 干预模型组。

图4 Western blot 检测 C. albicans 对 ALD 小鼠肝脏 Dectin-1 蛋白表达的影响

表7 各组小鼠肝脏 Dectin-1 蛋白表达水平比较

组别	n	Dectin-1
正常对照组	6	0.52±0.23
ALD 模型组	12	1.08±0.14*
ALD+C. albicans 干预模型组	12	1.52±0.06#
F		106.034
P		<0.001

注:与正常对照组比较,*P<0.05;与 ALD 模型组比较,#P<0.05。

3 讨论

Dectin-1 主要位于肝脏 Kupffer 细胞和巨噬细胞的表面,能识别真菌细胞壁上的 β-葡聚糖^[10],通过激活 CARD 9 和 NF-κB,转录细胞因子 pro-IL-1β,并通过激活 NLRP3 和 caspase-1 炎性小体通路,导致 pro-IL-1β 裂解产生 IL-1β,从而引起肝脏炎症反应^[11]。

本课题组前期研究证实过量饮酒可引起大鼠肝细胞氧化损伤^[12];通过 Lieber-DeCarli 酒精液体饲料建立的 ALD 小鼠模型,发现酒精喂养导致小鼠肠道真菌失调,C. albicans 丰度增加,血清中 β-葡聚糖含量增多,引发 ALD 炎症反应。为了研究 C. albicans 是否可以直接作用于 Dectin-1/IL-1β 信

号通路加重 ALD 的炎症反应,我们采用 C. albicans 菌株定植小鼠并自由饮用 Lieber-DeCarli 酒精液体饲料,观察 C. albicans 是否对 ALD 脂肪变性、炎症损伤起到加重作用,并检测 *dectin-1*、*il-1β* 与 *tnf-α* 的 mRNA 与 Dectin-1 蛋白表达情况。

ALD 的特征是肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性,酒精摄入后会刺激脂肪分泌失调,导致 TG 在肝脏中沉积。本研究发现 C. albicans 会明显升高 ALD 小鼠血清中的 TG 和 T-CHO 的含量,HE 染色观察可见肝脏大量脂肪空泡,证实 C. albicans 会加重 ALD 小鼠肝脏脂肪变性,同时我们发现 C. albicans 会进一步上调 ALD 小鼠肝脏中 *dectin-1*、*il-1β* 和 *tnf-α* 的基因表达与 Dectin-1 蛋白表达,这与 Petrase 等^[13]研究结果一致,IL-1β 通路在酒精诱导的肝脏脂肪变性、炎症和损伤的发展中是必需的,阻断 IL-1β 可防止 ALD 的发生发展。

酒精会抑制自然杀伤(NK)细胞的抗纤维化作用,NK 细胞破坏活化的肝星状细胞(HSC)并产生 IFN-γ,诱导 HSC 凋亡;此外,酒精诱导氧化应激激活并释放 TNF-α,直接引起肝细胞脂肪变性、炎症和肝细胞坏死^[14]。本研究发现 C. albicans 刺激后 ALD 小鼠血清中 IFN-γ 与 TNF-α 的水平明显升高,表明 C. albicans 对 ALD 有加重影响。

我们的研究数据验证了 C. albicans 会加重 ALD 的发生发展,探讨了与 C. albicans 相关的 Dectin-1/IL-1β 信号通路的调控作用。未来了解肠道屏障损伤和修复机制,寻找易于检测的损伤标志物,开发修复屏障的药物是治疗肝脏和肠道相关疾病的重要步骤,并实现从基础研究到临床应用的转变。

【参考文献】

- [1] BUKONG TN, IRACHETA-VELLVE A, SAHA B, et al. Inhibition of spleen tyrosine kinase activation ameliorates inflammation, cell death, and steatosis in alcoholic liver disease [J]. Hepatology, 2016, 64(4):1057-71.
- [2] PURI P, LIANGPUNSAKUL S, CHRISTENSEN JE, et al. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis [J]. Hepatology, 2018, 67(4):1284-1302.
- [3] SZABO G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease [J]. Gastroenterology, 2015, 148(1):30-6.
- [4] 孟文文, 刘慧茹, 张文光, 等. 中药防治酒精性肝病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(3):868-881.
- [5] YANG AM, INAMINE T, HOCHRATH K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease [J]. J Clin Invest, 2017, 127(7):2829-2841.

基于网络药理学和实验验证探讨肠安 II 号方中白芍-白术药对治疗肠易激综合征的作用机制

吴亚宁¹,周辉辉¹,田雅晴¹,袁佳楠¹,程堃铭¹,郑咏秋^{1,2}

(皖南医学院 1. 中药学教研室;2. 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 芜湖 241002)

【摘要】目的:通过网络药理学和实验验证,明确肠安 II 号方中白芍-白术(PRA-AMR)药对治疗肠易激综合征(IBS)的活性成分,并探讨其关键作用机制。**方法:**从 TC MSP 数据库中获取 PRA-AMR 的活性成分和潜在靶点。IBS 的治疗靶点来源于 PharmGkb、OMIM、GeneCards、DrugBank 及 TTD 数据库。借助 STRING 数据库构建 PPI 网络。应用 GO 及 KEGG 数据库进行富集分析。运用 OpenBabel 3.1.1 及 AutoDock 4.2.6 软件和 pubchem 数据库完成分子对接。建立 HCoEpiC 细胞炎症损伤模型验证肠安 II 号方中 PRA-AMR 药对的关键作用机制。**结果:**PRA-AMR 药对中共筛选出 20 种活性成分,鉴定出 63 个潜在靶点参与 IBS 治疗,涉及 1 293 个生物学过程和 134 条信号通路。利用分子对接预测出 7 种活性组分与 8 个核心靶标存在较好结合。在体外,PRA-AMR 核心成分芍药苷与 3β-乙酰氧基苍术酮联用较单一给予芍药苷可以显著降低 LPS 诱导的 HCoEpiC 细胞炎症损伤模型 IL-6 的表达进而更大程度减轻结肠炎症。**结论:**肠安 II 号方中 PRA-AMR 药对可能通过抑制炎症因子 IL-6 的表达有效改善结肠炎症,缓解 IBS 的临床症状。

【关键词】白芍;白术;网络药理学;肠易激综合征;作用机制

【中图分类号】R 285;R 574;R 965 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.005

Mechanism of paeoniae radix alba-atractylodis macrocephalae rhizoma in Chang'an II decoction in the treatment of IBS by network pharmacology and experimental verification

WU Yaning, ZHOU Huihui, TIAN Yaqing, YUAN Jianan, CHENG Kunming, ZHENG Yongqiu

Department of Traditional Chinese Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To clarify the active components of paeoniae radix alba-atractylodis macrocephalae rhizome (PRA-AMR) in Chang'an II decoction for the treatment of irritable bowel syndrome (IBS), and investigate the key mechanism of action of this herbal prescription via network pharmacology and experimental verification. **Methods:** The active components and potential targets of the PRA-AMR were obtained from the TC MSP database. The therapeutic targets of IBS were retrieved from PharmGkb, OMIM, GeneCards, DrugBank and TTD databases. PPI networks were created by using STRING database, and enrichment analysis was performed based on GO and KEGG databases. Molecular docking was completed using software OpenBabel (version 3.1.1) and

基金项目:安徽省高校协同创新项目(GXXT-2020-024);皖南医学院博士科研启动经费(WYRCQD2018009);皖南医学院横向课题(H202003)

收稿日期:2022-05-03

作者简介:吴亚宁(1998-),女,2019 级硕士研究生,(电子信箱)3277346379@qq.com;

郑咏秋,女,研究员,(电子信箱)yongqiuzheng@sina.com,通信作者。

[6] GULATI M, NOBILE CJ. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms [J]. *Microbes Infect*, 2016, 18(5):310-321.

[7] CHU HK, DUAN Y, LANG S, et al. The *Candida albicans* exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):391-400.

[8] WU JD, WU DQ, MA KL, et al. Paeonol ameliorates murine alcohol liver disease via microbiota-mediated Dectin-1/IL-1 beta signaling pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1):199-214.

[9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3):195-203.

[10] ELDER MJ, WEBSTER SJ, CHEE R, et al. β-glucan size controls Dectin-1-mediated immune responses in human dendritic cells by regulating IL-1β production [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:791.

[11] DAMBUZA IM, BROWN GD. C-type lectins in immunity: recent developments [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 32:21-27.

[12] 颜贵明,戴敏,宣自华,等. 丹皮酚对急性肝细胞损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2015, 37(4):854-858.

[13] PETRASEK J, BALA S, CSAK T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10):3476-3489.

[14] 颜贵明,戴敏,宣自华. 丹皮酚对酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用 [J]. *中药材*, 2015, 38(3):550-555.

AutoDock (version 4.2.6). Finally, HCoEpiC cell inflammatory injury model was established to verify the key mechanism of action of the PRA-AMR in Chang'an II decoction. **Results**: A total of 20 active ingredients were screened from the PRA-AMR, and 63 potential targets were identified to participate in the treatment of IBS, involving 1293 biological processes and 134 signaling pathways. Seven active components were predicted to bind well to eight core targets by molecular docking. *In vitro*, the combination of paeoniflorin and 3β -acetoxy atractylodesone, the core components of PRA-AMR, can significantly reduce the expression of IL-6 in the LPS-induced HCoEpiC cell inflammatory injury model compared with single administration of paeoniflorin, thereby reducing colonic inflammation. **Conclusion**: PRA-AMR in Chang'an II decoction may effectively improve colon inflammation and relieve the clinical symptoms of irritable bowel syndrome by inhibiting the expression of inflammatory factor IL-6.

[Key words] paeoniae radix alba; atractylodis macrocephalae rhizoma; network pharmacology; irritable bowel syndrome; mechanism

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的一种以慢性腹痛或不适及排便习惯改变为主要特征的功能性肠病^[1]。流行病学调查显示,全球人口 IBS 患病率高达 10% ~ 15%^[2]。目前,临床治疗 IBS 药物常用的解痉剂、肠道动力感觉调节剂、益生菌或抗抑郁药物仅能针对性改善症状,存在治疗上的局限性^[3]。而中医药因其具有整体调节、多靶点的作用和临床实践特点,在 IBS 的治疗中具有独特的优势和疗效^[4]。

肠安 II 号方是由白芍、白术等多味药组成的痛泻要方加减方,该加减方具有温中散寒、疏肝补脾的疗效,是临床止痛止泻的传统经验性复方药物^[5],具有改善胃肠动力,修复肠黏膜屏障作用及消炎镇痛的功效^[6]。

白芍是毛茛科植物芍药的干燥根,为临床治疗类风湿性关节炎与肝病的常用中药^[7]。白术常用于腹胀泄泻,具有调节胃肠运动、抗炎、保肝、抗肿瘤等效用,在经典名方痛泻要方中作为君药,是治疗 IBS 重要中药之一^[8]。处方成分药效分析表明白芍-白术(paeoniae radix alba-atractylodis macrocephalae rhizoma, PRA-AMR)药对是肠安 II 号方发挥促进胃肠动力,止痛止泻,改善大便性状药效的关键中药药对^[5-6]。

本研究运用网络药理学方法预测肠安 II 号方中 PRA-AMR 治疗 IBS 的活性成分、核心靶标和信号通路,并在此基础上进行分子对接,以脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的人结肠上皮 HCoEpiC 细胞炎症损伤模型进行活性成分的体外细胞验证,探讨 PRA-AMR 治疗 IBS 的药效物质基础及其作用机制,为临床研究提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 数据库与分析软件 TCMSP 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)、PharmGKB 数据库(<https://www.pharmgkb.org>)、TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank 数据库(<https://go.drugbank.com>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、

UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>)、Bioconductor 数据库(<http://www.bioconductor.org>)、STRING 数据库(<http://string-db.org/cgi/input.pl>)、Cytoscape Version 3.8.0 软件。

1.2 药物活性成分的筛选 在 TCMSP 数据库中输入关键词“白术”“白芍”检索其化学成分,所得成分须满足类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 、口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 。同时,在该数据库获取 PRA-AMR 所对应的靶点,使用 Strawberry-perl 软件,对有效成分及药对靶点进行匹配读取,并筛除重复靶点形成数据文件。并利用 UniProt 数据库将基因靶点转换为基因简称。

1.3 IBS 相关靶点的筛选 通过数据库 GeneCards、DrugBank、OMIM、PharmGKB、TTD 数据库检索“irritable bowel syndrome”以获得 IBS 相关靶基因,并对基因进行并集及去重,利用 R \times 64 4.1.2 合并 IBS 疾病相关基因并制作 venn 图。

1.4 活性成分-IBS 靶点网络模型构建与分析 利用筛选的药对活性成分及靶点和治疗 IBS 靶点等相关信息导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化处理分析,进而构建 PRA-AMR 活性成分-疾病靶点网络模型。

1.5 PRA-AMR-IBS 靶点蛋白相互作用网络分析 通过在线进入 STRING 网站平台,将 PRA-AMR 活性成分靶点与 IBS 相关靶点的交集输出 PPI 核心靶标网络图,获取蛋白相互作用关系,根据节点连接数目绘制柱状图,获得核心靶标基因。

1.6 生物过程注释及代谢通路分析 通过 R Studio 软件进行京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)和基因本体(gene ontology, GO)富集分析。将靶点基因做出 GO 功能注释,并对 KEGG 数据库富集靶点基因参与的主要代谢途径进行注释筛选,通路富集分析设定 Pvalue 为 0.05。

1.7 分子对接验证 PRA-AMR 核心活性成分结构从 pubchem 中获取并以 sdf 格式下载,通过 OpenBabel 3.1.1 软件更改选择 mol 2 格式。利用 PDB 数据库下载文件建立靶点蛋白的 3D 结构,于

AutoDock 4.2.6 软件中将活性成分与靶点蛋白结构均转为格式 PD-BQT,进行分子对接并分析结合能力。

1.8 体外实验验证

1.8.1 实验材料 HCoEpiC 细胞(中国科学院上海细胞库);DMEM 培养基(gibco 公司);LPS(Sigma 公司);IL-6 ELISA 试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司);芍药苷(peaoniflorin,纯度≥98%,批号:wkq22032903,四川省维克奇生物科技有限公司);3β-乙酰氧基苍术酮(3β-acetoxyatractylone,纯度≥98%,批号:MUST-21030920,成都曼斯特生物科技有限公司),噻唑蓝(MTT,批号:EZ7890C117,德国 Biofroxx)。

1.8.2 HCoEpiC 细胞培养 选取对数生长期 HCo-EpiC 细胞,置于主要由 DMEM 与 10% 胎牛血清配置的完全培养基中,37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。

1.8.3 MTT 检测细胞活力 将 HCoEpiC 接种对数生长期的细胞到 96 孔板中 24 h,待细胞贴壁后,除对照组外,其余组均加入 5 μg/mL LPS。实验分为对照组(无 LPS、无芍药苷、无 3β-乙酰氧基苍术酮);模型组(5 μg/mL LPS);芍药苷(5、10 μmol/L)组;3β-乙酰氧基苍术酮(5、10 μmol/L)组;芍药苷+3β-乙酰氧基苍术酮(均为 5 μmol/L)组。各组分别孵育培养 12、24、48 h,每孔加入 20 μL 0.5% MTT 溶液,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中继续孵育 4 h,弃

去上清液,每孔再次加入二甲基亚砷 DMSO 150 μL。低速振荡 10 min,在 490 nm 处测量各孔的吸光值。细胞活力=(A 实验组-A 调零组)/(A 空白组-A 调零组)×100%。分组中 LPS、芍药苷、3β-乙酰氧基苍术酮剂量均参考相关文献^[10-11]。

1.8.4 ELISA 法检测细胞上清 IL-6 含量 取对数生长期的 HCoEpiC 细胞接种于培养皿中,置于培养箱中培养,实验分组同 1.8.3,加药孵育 12 h 后收集各组细胞培养液上清,离心除去细胞杂质,依据 IL-6 ELISA 试剂盒说明书进行测定,计算每组对应的 IL-6 含量。

1.9 统计学分析 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。各统计指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效成分的获取与筛选 从 TCMSPP 中检索筛选得知,白芍、白术有效成分分别为 13 和 7 个。见表 1~2。另将该药对在此数据库中分别查询共得靶点 1 764 个;后收集上述有效成分规定的靶标信息,借助 Strawberry-perl 软件,删去重复靶点数据并最终将其名称转变成 72 个基因名从而构成药物基因文件。

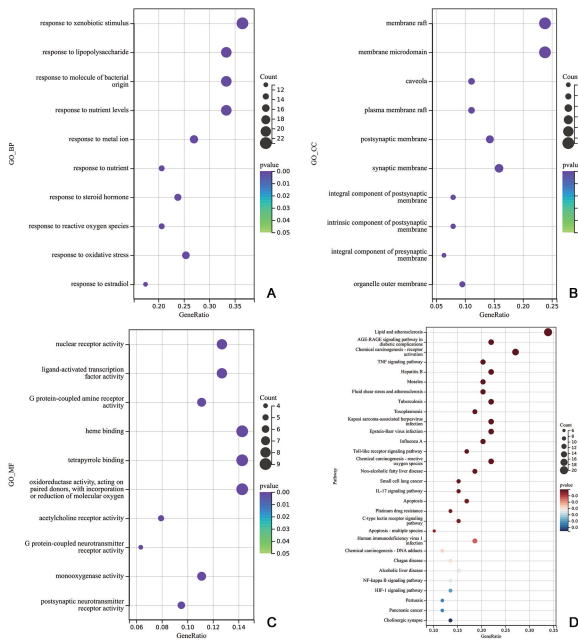
表 1 白芍潜在活性成分

MOLID	化合物	OB/%	DL
MOL001910	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	64.77	0.38
MOL001918	paeoniflorgenone	87.59	0.37
MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53
MOL001921	Lactiflorin	49.12	0.80
MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79
MOL001925	paeoniflorin_qt	68.18	0.40
MOL001928	albiflorin_qt	66.64	0.33
MOL001930	benzoyl paeoniflorin	31.27	0.75
MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24

表 2 白术潜在活性成分

MOLID	化合物	OB/%	DL
MOL000020	12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	62.40	0.22
MOL000021	14-acetyl-12-senecioid-2E,8E,10E-atractylentriol	60.31	0.31
MOL000022	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.30
MOL000028	α-Amyrin	39.51	0.76
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
MOL000049	3β-acetoxyatractylone	54.07	0.22
MOL000072	8β-ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21

分子功能 (molecular function, MF) 158 条。依据富集程度取排名前 10 的 GO 条目绘制气泡图,见图 6。与生物过程相关的主要有对外来刺激的反应、对细菌来源分子的反应、LPS 反应等;与细胞成分相关的主要有膜筏、膜微区、突触膜等;与分子功能相关的主要有血红素结合、四吡咯结合等。在 $P < 0.05$ 条件下,KEGG 分析共同靶点富集 134 条通路,主要涉及糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、化学致癌信号通路、肝炎 (hepatitis B) 信号通路、白介素-17 信号通路等通路,根据 P 值大小评定 KEGG 富集程度,取排名前 30 的结果构建 KEGG 功能富集气泡图 (图 6D)。



A. GO-BP; B. GO-CC; C. GO-MF; D. KEGG。

图 6 PRA-AMR 治疗 IBS 靶点 GO (排名前 10) 与 KEGG 富集分析 (排名前 30)

2.7 分子对接验证 运用分子验证方法预测成分与靶点的相互作用关系,如表 3 表示为 7 个核心活性成分化合物 (白芍 4 个、白术 3 个) 分别与 8 个

表 3 PRA-AMR 活性成分与治疗 IBS 潜在靶点的对接信息

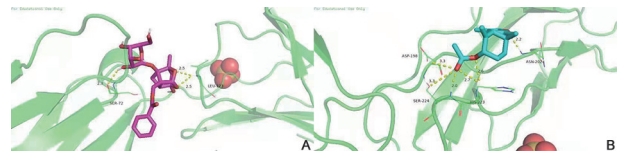
化合物	结合能/(kcal/mol)							
	PPARG	CAT	JUN	ESR1	IL-6	CASP3	PTGS2	AKT1
kaempferol	-7.9	-9.0	-10.0	-8.5	-6.7	-8.6	-9.2	-8.5
(+)-catechin	-7.4	-7.8	-9.4	-7.9	-7.2	-8.0	-8.6	-8.0
beta-sitosterol	-6.8	-8.2	-7.3	-7.6	-6.2	-8.0	-8.4	-7.7
paeoniflorin	-8.1	-8.8	-8.8	-6.7	-8.0	-8.1	-9.5	-9.3
14-acetyl-12-senecloyl-2E,8Z,10E-atractylentrolol	-7.3	-7.7	-6.1	-5.8	-4.7	-6.3	-6.5	-5.8
3β-acetoxyatractylone	-7.9	-8.6	-6.7	-8.9	-6.5	-7.9	-7.6	-7.7
8β-ethoxy atractylenolide III	-8.0	-8.4	-7.3	-7.9	-6.3	-7.3	-7.6	-7.7

2.8.2 芍药苷与 3β-乙酰氧基苍术酮对 LPS 诱导 HCoEpiC 细胞 IL-6 表达的影响 与对照组相比,

交集靶点分子对接信息,文献表明结合自由能小于 -5 kcal/mol 时,分子与靶标结合活性良好^[11]。结合力越强,化合物作用稳定性越好,结合能越小。由表 3 可知,PRA-AMR 治疗 IBS 排名首位的关键核心靶点 IL-6 与白芍活性成分芍药苷 (paeoniflorin) 对接自由能最小,为 -8.0 kcal/mol,可与 IL-6 稳定结合;3β-乙酰氧基苍术酮 (3β-acetoxyatractylone) 与 IL-6 结合自由能为 -6.5 kcal/mol,在白术筛选出候选活性成分中自由能最小,表明具有良好的结合。提示芍药苷、3β-乙酰氧基苍术酮可能是 PRA-AMR 治疗 IBS 的关键成分。对接分析如图 7。

2.8 体外细胞实验验证

2.8.1 芍药苷与 3β-乙酰氧基苍术酮对 LPS 诱导 HCoEpiC 细胞活力的影响 如图 8 所示,相比于对照组,12、24、48 h 后模型组 (LPS $5 \mu\text{g}/\text{mL}$) 细胞存活率降低 ($P < 0.01$);12、24、48 h 培养后 $5、10 \mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷组较模型组细胞活力增加 ($P < 0.05$);而与模型组相比, $5、10 \mu\text{mol}/\text{L}$ 3β-乙酰氧基苍术酮存活率差异无统计学意义 ($P > 0.05$);同时给予 $5 \mu\text{mol}/\text{L}$ 3β-乙酰氧基苍术酮、 $5 \mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷 12 h 组较仅给予 $5 \mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷组 HCoEpiC 细胞活力增加 ($P < 0.05$),而与 $10 \mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而给药孵育至 24、48 h 时, $5 \mu\text{mol}/\text{L}$ 3β-乙酰氧基苍术酮+ $5 \mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷组较给予 $5、10 \mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷组存活率有升高趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

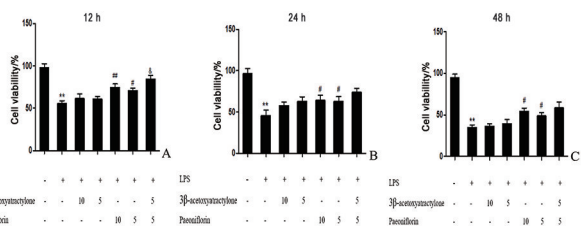


A. IL-6 与芍药苷; B. IL-6 与 3β-乙酰氧基苍术酮。

图 7 芍药苷、3β-乙酰氧基苍术酮与核心治疗靶点 IL-6 分子对接模式

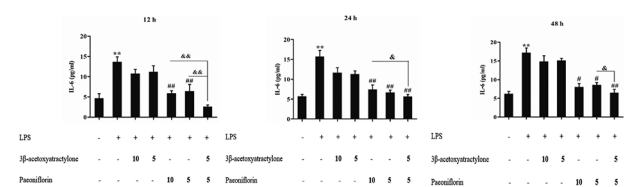
$5 \mu\text{g}/\text{mL}$ LPS 诱导增加模型组细胞上清 IL-6 的含量 ($P < 0.01$);与模型组相比, $5、10 \mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷组 IL-

6 含量减少($P<0.05$)。而给予 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 3 β -乙酰氧基苍术酮组较模型组 IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$);然而,5 $\mu\text{mol/L}$ 3 β -乙酰氧基苍术酮+5 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷联用组较仅芍药苷给药组 IL-6 水平下降($P<0.05$) (图 9)。



A. 12 h; B. 24 h; C. 48 h。 $F_{12\text{h}} = 69.424$, $F_{24\text{h}} = 111.461$, $F_{48\text{h}} = 63.554$, $P<0.001$ 。

图 8 芍药苷与 3 β -乙酰氧基苍术酮对 LPS 诱导 HCoEpiC 细胞活力的影响



与对照组比较, ** $P<0.01$; 与模型组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 与 LPS+5 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷+5 $\mu\text{mol/L}$ 3 β -乙酰氧基苍术酮组比较, & $P<0.01$ 。 $F_{12\text{h}} = 9.843$, $F_{24\text{h}} = 40.905$, $F_{48\text{h}} = 28.415$, $P<0.001$ 。

图 9 芍药苷与 3 β -乙酰氧基苍术酮对 LPS 诱导 HCoEpiC 细胞 IL-6 表达的影响

3 讨论

中医理论认为肝郁脾虚是 IBS 的重要诱因, 中医药在治疗 IBS 方面表现出明显的优势^[4]。PRA-AMR 是肠安 II 号方治疗 IBS 的重要药味, 但该药对发挥治疗作用的机制尚不明确, 限制其临床的推广应用^[12]。

本研究利用网络药理学和分子对接手段并进行体外验证对 PRA-AMR 治疗 IBS 的主要活性成分和作用机制进行初步探讨。

本研究应用网络药理学方法初步筛选出 PRA-AMR 中治疗 IBS 的主要药效成分为芍药苷、芍药新苷、苯甲酰芍药苷、山奈酚、3 β -乙酰氧基苍术酮等, 已有研究发现芍药苷可通过增加降钙素基因相关肽(CGRP)、肠血管活性肽(VIP)、5-HT 等神经肽的合成与分泌, 调节脑-肠轴, 缓解疼痛, 逆转肠推进障碍, 从而缓解 IBS 症状^[13]。另外, 通过 KEGG 通路富集分析我们发现 IL-17 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、化学致癌信号通路、肝炎(hepatitis B) 信号通路等通路均是 PRA-AMR 治疗 IBS 的潜在信号通路。已有研究表明 IL-17 信号通

路是介导肠道黏膜炎症的关键通路, 黏膜炎症严重程度与 IL-17 水平呈正相关^[14]。TNF 是一种多效促炎细胞因子, 在临床实践中 TNF 抗体药物已广泛用于肠道疾病炎症的治疗, Park 等^[15]通过临床观察发现结肠炎患者体内血清中 TNF 水平显著升高, 经治疗后可恢复正常水平。

根据 PRA-AMR 治疗 IBS 靶点的 PPI 网络筛选得出关键核心靶点 IL-6 在治疗 IBS 中发挥重要作用。IL-6 是由 T 细胞等多种细胞产生的促炎细胞因子, 可通过多种信号转导炎症反应并诱发肠神经感觉异常从而加重患者的内脏敏感程度。研究认为, IBS 发病表现出循环 IL-6 水平的上调, 因此, 通过抑制靶点 IL-6 表达可能降低其致病因素, 缓解 IBS 患者疼痛表现及炎症状态, 达到治疗目的^[16]。依据网络药理学结果推测 PRA-AMR 可能通过关键主要活性成分芍药苷、3 β -乙酰氧基苍术酮调节 IL-6 水平以改善 IBS 炎症作用。因此, 进一步采用 LPS 诱导 HCoEpiC 细胞炎症损伤模型, 选择 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷与 3 β -乙酰氧基苍术酮评价预测结果, 通过 MTT 法检测两种关键成分对该模型细胞活性的影响及对 PRA-AMR 治疗 IBS 的核心靶点 IL-6 进行验证。LPS 诱导细胞炎症, 模型组 IL-6 含量较正常组显著上升; 与模型组比较, IL-6 含量给予 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷后明显下降, 提示芍药苷具有减轻肠细胞炎症作用, 符合预测结果; 而 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 3 β -乙酰氧基苍术酮较模型组未显著抑制 IL-6 表达; 有趣的是, 5 $\mu\text{mol/L}$ 3 β -乙酰氧基苍术酮与 5 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷联用较仅给予 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 芍药苷组明显下调 IL-6 水平, 表明白芍活性成分芍药苷可通过抑制炎症因子 IL-6 表达有效改善结肠炎症, 而 3 β -乙酰氧基苍术酮显著促进其抑炎效果, 表明白芍白术作为中医临床治疗 IBS 经典药对的广泛合理性, 可能与芍药苷、3 β -乙酰氧基苍术酮调节 IL-6 有关, 为肠安 II 号复方中白芍与白术配伍治疗 IBS 机制的网络药理学预测提供进一步实验支持。

本研究应用网络药理学方法研究了 PRA-AMR 治疗 IBS 的主要活性成分及作用机制, 并通过分子对接和细胞实验证实了结果。芍药苷与 3 β -乙酰氧基苍术酮是筛选出的此药对治疗 IBS 主要活性成分, 两者合用较单一成分抗结肠炎症效果增强, 与网络药理学所得结果相符, 从而为 PRA-AMR 配伍在肠安 II 号复方中发挥作用及临床应用肠安 II 号方研究奠定理论基础。然而, PRA-AMR 治疗 IBS 其他相关作用机制仍需更多实验进行系统完善的验证研究。

【参考文献】

- [1] SAADATI S, SADEGHI A, MOHAGHEGH-SHALMANI H, *et al.* Effects of a gluten challenge in patients with irritable bowel syndrome: a randomized single-blind controlled clinical trial [J]. *Sci Rep*, 2022, 12:4960.
- [2] WU X, WANG J, YE Z, *et al.* Risk of colorectal cancer in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of population-based observational studies [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:819122.
- [3] WU J, LV L, WANG C. Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:827395.
- [4] BAO C, WU L, SHI Y, *et al.* Long-term effect of moxibustion on irritable bowel syndrome with diarrhea: a randomized clinical trial [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15:17562848221075131.
- [5] CHEN T, YIN XL, KANG N, *et al.* Chang'an II decoction(肠安 II 号方)-containing serum ameliorates tumor necrosis factor- α -induced intestinal epithelial barrier dysfunction via MLCK-MLC signaling pathway in rats [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2020, 26(10):745-753.
- [6] WANG FY, SU M, ZHENG YQ, *et al.* Herbal prescription Chang'an II repairs intestinal mucosal barrier in rats with post-inflammation irritable bowel syndrome [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6):708-715.
- [7] SANG X, YING J, WAN X, *et al.* Screening of bioactive fraction of radix paeoniae alba and enhancing anti-allergic asthma by stir-frying through regulating pi3k/akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:863403.
- [8] XU W, FANG S, WANG Y, *et al.* Molecular mechanisms associated with macrophage activation by Rhizoma Atractylodis Macrocephalae polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 147: 616-628.
- [9] CANDELLI M, FRANZA L, PIGNATARO G, *et al.* Interaction between lipopolysaccharide and gut microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6242.
- [10] WEN J, XU B, SUN Y, *et al.* Paeoniflorin protects against intestinal ischemia/reperfusion by activating LKB1/AMPK and promoting autophagy [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146:104308.
- [11] FU L, WU Z, CHU Y, *et al.* Explore the mechanism of astragalus mongholicus bunge against nonalcoholic fatty liver disease based on network pharmacology and experimental verification [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2022, 2022:4745042.
- [12] ZHANG H, ZHANG S, HU M, *et al.* An integrative metabolomics and network pharmacology method for exploring the effect and mechanism of Radix Bupleuri and Radix Paeoniae Alba on anti-depression [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 189:113435.
- [13] CAI T, WANG X, LI B, *et al.* Deciphering the synergistic network regulation of active components from SiNiSan against irritable bowel syndrome via a comprehensive strategy: Combined effects of synephrine, paeoniflorin and naringin [J]. *Phytomedicine*, 2021, 86:153527.
- [14] LUCACIU LA, ILIEȘ M, VESA ȘC, *et al.* Serum Interleukin (IL)-23 and IL-17 profile in Inflammatory Bowel Disease (IBD) patients could differentiate between severe and Non-severe disease [J]. *J Pers Med*, 2021, 11:963-975.
- [15] PARK YE, MOON HS, YONG D, *et al.* Microbial changes in stool, saliva, serum, and urine before and after anti-TNF- α therapy in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Sci Rep*, 2022, 12:6359.
- [16] O' BRIENR, BUCKLEY MM, O' MALLEY D. Divergent effects of exendin-4 and interleukin-6 on rat colonic secretory and contractile activity are associated with changes in regional vagal afferent signaling [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(10):e14160.

我校举办第六届全国生物化学与分子生物学会基础医学青年论坛

为搭建青年学者学术交流和合作平台,展现优秀青年学者在基础医学领域的最新研究进展,2023年4月14~16日,第六届全国生物化学与分子生物学会基础医学青年论坛在芜湖举行。本次论坛由中国生物化学与分子生物学会基础医学分会和皖南医学院联合主办,皖南医学院、深圳大学医学部承办,北京大学医学部、复旦大学医学院、上海交通大学医学院、中山大学中山医学院、汕头大学医学院、深圳大学国际肿瘤中心协办。中国科学院院士沈岩、中国工程院院士刘德培及来自全国相关领域的青年学者150余人参加论坛,围绕组织稳态和微环境等相关主题进行深入交流探讨。

全国生物化学与分子生物学会基础医学分会会长、中国科学院院士沈岩,分会主任委员朱卫国教授,芜湖市副市长朱的娥,学校党委副书记、院长廖圣宝,副院长韩永升出席开幕式,开幕式由韩永升主持。

论坛期间,中国工程院刘德培院士、复旦大学雷群英教授、北京师范大学邱小波教授分别作“主动脉瘤及其表观遗传机制”“营养和细胞代谢可塑性”“靶向泛素-蛋白酶体通路”主旨报告,我校徐晓辉教授、吕坤教授受邀作大会报告,宋质银等18位专家作精彩学术报告,孙梦杰等6位博士、博士后分享了自己的研究成果。会上,青年参会代表踊跃提问、积极互动,现场学术气氛浓厚。

本次论坛是我校主办的生物化学与分子生物学领域的一次学术盛会,对拓宽学术视野、增进学术交流、合作共同发展具有重要促进作用。同时,论坛的举办加强了我校与省内外知名高校的交流与合作,扩大了学校的学术影响力与美誉度,对促进我校基础医学的学科建设与人才培养起到积极推动作用。

(皖南医学院 科研处供稿)

血浆热休克蛋白 90 α 在胰腺癌临床分期中的价值

刘 斌,钱道海

(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:探讨血浆中热休克蛋白 90 α (HSP90 α) 在胰腺癌临床分期中的价值及意义。**方法:**选取 2019 年 1 月~2021 年 12 月弋矶山医院肝胆外科收治的胰腺癌患者 78 例,按照美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版胰腺癌分期系统,根据分期结果分为早期组($n=21$)和中晚期组($n=57$),收集两组患者一般资料、血常规、血生化及 HSP90 α 等肿瘤标志物进行统计学相关分析。**结果:**中晚期组胰腺癌患者 CA199、CA125、CEA、HSP90 α 指标水平表达高于早期组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,CA125 和 HSP90 α 的血浆水平升高是中晚期胰腺癌的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线预测分析显示,单独检测血浆 HSP90 α 较 CA125 在确定胰腺癌临床分期中具有更高的特异度。**结论:**血浆 HSP90 α 水平在胰腺癌分期中具有重要临床参考价值。

【关键词】热休克蛋白 90 α ;胰腺癌早期诊断;特异度

【中图分类号】R735.9;R 446.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.006

Diagnostic value of plasma heat shock protein 90 α in clinical staging of pancreatic cancer

LIU Bin, QIAN Daohai

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

【Abstract】Objective: To investigate the diagnostic value and significance of plasma heat shock protein 90 α (Hsp90 α) in clinical staging of pancreatic cancer. **Methods:** Seventy-eight pancreatic cancer patients treated in our department were included from January 2019 to December 2021, and divided into early stage group ($n=21$) and middle-late stage group ($n=57$) according to the pancreatic cancer staging specified in the eighth edition of American Joint Commission on Cancer (AJCC) staging systems. The general data, blood routine tests, biochemical parameters, HSP90 α and other tumor markers were collected from the two groups and statistically analyzed. **Results:** The levels of CA199, CA125, CEA and HSP90 α in patients with advanced pancreatic cancer was higher than those in patients in the early stage group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the elevated plasma levels of CA125 and HSP90 α were risk factors for advanced pancreatic cancer ($P<0.05$). The ROC curve prediction analysis indicated that single detection of plasma HSP90 α had a higher specificity than that of CA125 in determining the clinical stage of pancreatic cancer. **Conclusion:** The plasma Hsp90 α level has important clinical value in the staging of pancreatic cancer.

【Key words】 HSP90 α ; pancreatic cancer, early diagnosis; specificity

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道肿瘤,由于其解剖位置及生物学特性,早期缺乏典型的临床症状,确诊时往往已是晚期,失去了最佳手术时机,预后不良。因此,提高胰腺癌的早期发现率,进行分期并早期治疗,是决定预后的关键^[1]。现有的血清肿瘤标志物如 CA199、CEA、CA125 等已广泛应用于胰腺癌的临床检测。但肿瘤标志物的单一检测对胰腺癌的诊断缺乏足够的灵敏度和特异度,并且不能

很好地进行胰腺癌分期^[2]。目前没有其它肿瘤特异性标志物被推荐用于早期胰腺癌的诊断。

热休克蛋白 90 α (heat shock protein α , HSP90 α) 作为一种新型肿瘤标志物,被发现可用于胰腺癌的辅助诊断,其是一种高度保守的蛋白质,是细胞蛋白的分子伴侣,对细胞的正常存活和生长至关重要,能够在多种肿瘤中上调表达^[3]。HSP90 α 可由骨髓来源的巨噬细胞和受刺激的胰腺导管上皮细胞分泌产

基金项目:安徽省重点研究与开发计划(202004j07020051);弋矶山医院引进人才科研基金资助项目(YR202122);弋矶山医院科研能力“高峰”培育计划资助项目(GF2019G03)

收稿日期:2022-04-07

作者简介:刘 斌(1990-),男,主治医师,(电子信箱)396972962@qq.com;

钱道海,男,副主任医师,(电子信箱)978969429@qq.com,通信作者。

生,以促进巨噬细胞相关胰腺癌的发展^[4]。本研究主要通过观察不同分期胰腺癌患者血浆 HSP90α 的相关情况,分析血浆中 HSP90α 在预测确诊胰腺癌患者中分期的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2021 年 12 月弋矶山医院肝胆外科收治的胰腺癌患者 78 例,男 47 例(60.3%),女 31 例(39.7%),年龄 30~83(62.15±10.07)岁。所有胰腺癌患者均经手术或穿刺取材组织病理学检查确诊,本研究经医院医学伦理委员会审核通过,所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法 回顾性分析 78 例胰腺癌患者的相关临床资料,根据美国癌症联合委员会(American Joint Commission on Cancer, AJCC)第 8 版胰腺癌分期系统^[5]对患者进行分期。按照分期结果将 TisNOMO、I 期患者归纳为早期组,其余纳入中晚期组。分别收集两组患者一般资料及在我院检验室采集的血常

规、生化指标及血清肿瘤标志物进行数据相关统计分析,肿瘤标志物参考范围为:CA199 0~37 U/mL、CA125 0~35 U/mL、CEA 0~5.0 ng/mL、HSP90α 0~82 ng/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料用例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验;胰腺癌分期影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型。采用受试者工作特征曲线(receiver operation curve, ROC)预测 HSP90α 对胰腺癌分期的诊断价值并计算截断值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料、血常规、生化指标及肿瘤标志物对比 中晚期组胰腺癌患者 CA199、CA125、CEA、HSP90α 指标表达水平平均高于早期组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料、血常规、生化指标及肿瘤标志物对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	早期组(n=21)	中晚期组(n=57)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	61.62±12.30	62.35±9.24	0.283	0.778
性别				
男性	12(57.1)	35(61.4)	0.116	0.733
女性	9(42.9)	22(38.6)		
BMI/(kg/m ²)	20.2(18.7,22.15)	20.6(19.4,21.8)	0.507	0.612
白细胞/(×10 ⁹ /L)	6.4(4.6,7.8)	7(4.6,9.05)	0.907	0.364
血红蛋白/(g/L)	110.48±22.59	108.46±15.97	0.441	0.661
血小板/(×10 ⁹ /L)	183(143.5,255.5)	221(131,318.5)	0.636	0.524
谷丙转氨酶/(U/L)	17(12.5,36.95)	27.8(19,44)	1.837	0.066
谷草转氨酶/(U/L)	18.4(15,26.7)	21(15.1,33.5)	1.087	0.277
白蛋白/(g/L)	33.1(26.85,39.3)	35.9(28.7,38)	0.282	0.778
前白蛋白/(g/L)	19.92±7.74	19.50±6.42	0.246	0.807
葡萄糖/(mmol/L)	5.45(4.25,7.15)	5.25(4.75,6.68)	0.124	0.901
超氧化歧化酶/(U/L)	117(100,132)	110(89.5,134.5)	0.349	0.727
VEGFR/(ng/L)	198.45(145.38,297.8)	185.07(112.92,326.7)	0.625	0.532
CA199/(U/mL)	28.3(10.85,220.76)	407.61(20.97,1200)	2.369	0.018
CA125/(U/mL)	9.23(4.92,27.4)	46.4(20.7,138.8)	4.534	<0.001
CEA/(ng/mL)	2.89(1.91,3.95)	4.44(2.4,5.84)	2.112	0.035
Hsp90α/(ng/mL)	50.377(36.54,66.38)	90.1(53.395,125.83)	3.746	<0.001

2.2 胰腺癌分期的多因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,按照 $P < 0.10$ 的标准,将单因素分析中谷丙转氨酶、CA199、CA125、CEA、HSP90α 作为自变量,构建多因素 Logistic 回归模型。CA125($OR = 5.963, 95\% CI: 1.682 \sim 21.135$)和 HSP90α($OR = 6.307, 95\% CI: 1.580 \sim 25.180$)水平升高是中晚期胰腺癌的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血浆中 HSP90α 预测胰腺癌分期的诊断价值

ROC 曲线显示,HSP90α 的临界值为 68.29 ng/mL,其 AUC 为 0.778(95% CI:0.666~0.889),灵敏度和特异度分别为 66.67% 和 80.95%;血清 CA125 的临界值为 14.00 ng/mL,其 AUC 为 0.836(95% CI:0.728~0.945),灵敏度和特异度分别为 89.47% 和 71.43%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、

图 1。

表 2 胰腺癌分期的多因素 Logistic 回归分析

指标	B	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
CA125	1.786	0.646	7.649	0.006	5.963	1.682 ~ 21.135
HSP90 α	1.842	0.706	6.799	0.009	6.307	1.580 ~ 25.180
Constant	-0.252	0.384	0.431	0.511		

注:赋值说明如下,谷丙转氨酶 <40 U/L=0, ≥ 40 U/L=1; CA199 <37 U/mL=0, ≥ 37 U/mL=1; CEA <5 ng/mL=0, ≥ 5 ng/mL=1; CA125 <35 U/mL=0, ≥ 35 U/mL=1; HSP90 α <82 ng/mL=0, ≥ 82 ng/mL=1。

表 3 HSP90 α 、CA125 预测胰腺癌分期的灵敏度和特异度

指标	临界值	AUC	灵敏度/%	特异度/%
HSP90 α	68.29 ng/mL	0.778	66.67	80.95
CA125	14.00 U/mL	0.836	89.47	71.43

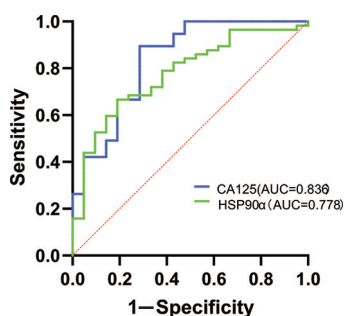


图 1 血浆中 HSP90 α 、CA125 的 ROC 曲线

3 讨论

胰腺癌的 5 年生存率不足 10%, 早期检出率低、进展快、耐药性发展、缺乏适当治疗等是预后差的主要因素^[6]。提高早期胰腺癌的诊断率以及对确诊胰腺癌患者进行有效分期值得深入研究。CA199 对胰腺癌的诊断灵敏度为 60% ~ 90%, 特异度为 68% ~ 91%^[7]。且多项研究表明, CA199 在无法切除的胰腺癌患者中较高, 当其水平过高时, 可作为不可切除胰腺癌的预测指标^[8]。但作为唯一被批准用于胰腺癌常规管理的血清生物标志物, 在诊断胰腺癌中却存在几个缺点^[9]。首先, 该标志物对于某些患有特定转移或黄疸的患者可能缺乏足够的灵敏度和特异度。其次, Lewis 抗原阴性的个体很少或几乎不分泌 CA199。此外, CA199 还易受炎症、胆道梗阻等多种因素影响而异常升高, 因而不建议作为早期胰腺癌的诊断指标, 临床上多需要结合影像技术等协助诊断。虽然目前已有大量研究试图寻找合适的肿瘤标志物(如 CEA、CA125 等)以帮助我们诊断早期胰腺癌, 但这些研究结果的临床适用性尚未明确^[10]。因此, 寻找简便、经济、快速、有效的检测指标来进行胰腺癌临床分期具有显著临床应用价值。

本研究中, 我们通过二因素多分类 Logistic 回归分析得出血浆中 CA125 和 HSP90 α 是能够有效预测胰腺癌分期的两个因素。绘制 ROC 曲线分析发现, 在预测胰腺癌分期方面, 单独检测血浆 CA125 的灵敏度为 89.47%, 特异度为 71.43%, AUC = 0.836; 单独检测血浆 HSP90 α 的灵敏度为 66.67%, 特异度为 80.95%, AUC = 0.778。结果表明, 单一检测血浆 HSP90 α 时特异度明显高于单一检测 CA125。进一步表明在确诊胰腺癌的患者人群中, HSP90 α 能够比 CA125 更好地预测早期胰腺癌, 这为临床工作中对于确诊胰腺癌患者的分期提供了一个经济、方便、快速、有效的检测指标, 为患者早期治疗提供一定的临床价值, 同时我们计算出 HSP90 α 截断值为 68.29 ng/mL, 意味着在经过病理确诊胰腺癌患者中, 该数值为胰腺癌分期提供了一定的临床参考价值。

在现有的临床实践指南中, 关于胰腺癌早期诊断尚无统一定论。近期研究发现, 术后 CEA 和 CA125 作为 CA199 的补充, 能够很好地预测胰腺癌预后, 但也指出其对早期胰腺癌的诊断或筛查并没有用处^[11]。因此, 下一步我们需纳入更多的样本和多中心数据来进一步研究验证, 另可追加胰腺癌患者行周期性化学药物治疗的随访资料, 分析对比血浆 HSP90 α 与胰腺癌治疗预后之间的关系, 更好地验证 HSP90 α 在胰腺癌治疗预后中的意义及价值。综上所述, HSP90 α 能够在胰腺癌患者分期中提供一定的临床参考价值, 值得深入研究。

【参考文献】

- [1] LIU F, DU F, CHEN X. Multiple tumor marker protein chip detection system in diagnosis of pancreatic cancer[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12:333.
- [2] GU YL, LAN C, PEI H, et al. Applicative value of serum CA199, CEA, CA125 and CA242 in diagnosis and prognosis for patients with pancreatic cancer treated by concurrent chemoradiotherapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15):6569-6573.
- [3] CHEN CC, CHEN LL, LI CP, et al. Myeloid-derived macrophages and secreted HSP90alpha induce pancreatic ductal adenocarcinoma development[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(5):e1424612.
- [4] NAHLEH Z, TFAYLI A, NAJM A, et al. Heat shock proteins in cancer: targeting the 'chaperones'[J]. Future Med Chem, 2012, 4(7):927-935.
- [5] 白雪莉, 马涛, 梁廷波. 美国癌症联合委员会第 8 版胰腺癌分期系统更新简介及解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(2): 146-148.
- [6] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors [J]. World J Oncol, 2019, 10(1):10-27.

食管癌微创和开放 Ivor-Lewis 术的效果分析

姚杰¹,程元骏¹,张友明¹,臧国辉¹,田界勇²

(1. 池州市人民医院 胸心外科,安徽 池州 247000;2. 中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院 胸外科,安徽 合肥 230031)

【摘要】目的:探讨微创食管切除术(MIE Ivor-Lewis)与开放食管切除术(OE Ivor-Lewis)治疗食管癌的安全性、可行性和短期结果。**方法:**回顾性分析2018年5月~2021年12月接受MIE Ivor-Lewis或OE Ivor-Lewis治疗的食管癌患者的临床和手术资料。比较两组患者的基础特征、病理资料、手术方式、围手术期结果和生存率。**结果:**54例患者90 d内无1例死亡。32例接受MIE Ivor-Lewis治疗,22例接受OE Ivor-Lewis治疗。与OE组比较,MIE组手术时间长($P<0.05$),清扫淋巴结数量多($P<0.05$),肺部并发症、吻合口狭窄发生率低($P<0.05$)。**结论:**与OE相比,MIE治疗食管癌在围手术期结局方面具有优势,并发症少。

【关键词】食管癌;食管切除术;胸腹腔镜;Ivor-lewis术;术后并发症

【中图分类号】R 735.1;R 655.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.007

Analysis on the outcomes of minimally invasive versus open Ivor-Lewis esophagectomy for esophageal cancer

YAO Jie, CHENG Yuanjun, ZHANG Youming, ZANG Guohui, TIAN Jieyong

Department of Cardiothoracic Surgery, People's Hospital of Chizhou, Chizhou 247000, China

【Abstract】Objective: To observe the safety, feasibility and short-term outcomes of minimally invasive esophagectomy (MIE Ivor-Lewis) and open esophagectomy (OE Ivor-Lewis) in the treatment of esophageal cancer. **Methods:** Clinical and surgical data were collected from the patients with esophageal cancer treated with MIE Ivor-Lewis or OE Ivor-Lewis between May 2018 and December 2021. Then the two groups were compared regarding basic demographical information, pathological findings, surgical modality, perioperative outcomes and survival rate. **Results:** No death occurred within 90 days in the 54 patients included in this study. Thirty-two patients received MIE Ivor-Lewis approach, and another 22 were treated by OE Ivor-Lewis. Compared with OE Ivor-Lewis approach, patients treated by MIE Ivor-Lewis had longer operative time, more number of dissected lymph nodes, lower incidences of pulmonary complications and anastomotic stenosis (all $P<0.05$). **Conclusion:** MIE Ivor-Lewis approach is superior to OE Ivor-Lewis in the perioperative outcome, and has fewer complications in the treatment of esophageal cancer.

【Key words】 esophageal cancer; esophagectomy; thoracic laparoscopy; Ivor-lewis surgery; postoperative complication

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b116)

收稿日期:2022-04-06

作者简介:姚杰(1979-),男,副主任医师,(电子信箱)yaojiethoracic@163.com;

田界勇,男,副主任医师,(电子信箱)tjyong77@sina.cn,通信作者。

[7] KAUR S, SMITH LM, PATEL A, *et al.* A combination of MUC5AC and CA19-9 improves the diagnosis of pancreatic cancer: a multi-center study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1):172-183.

[8] USHIDA Y, INOUE Y, ITO H, *et al.* High CA199 level in resectable pancreatic cancer is a potential indication of neoadjuvant treatment [J]. *Pancreatol*, 2021, 21(1):130-137.

[9] STAAL B, LIU Y, BARNETT D, *et al.* The sTRA plasma biomarker: blinded validation of improved accuracy over CA199 in pancreatic cancer diagnosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(9):2745-2754.

[10] HERREROS-VILLANUEVA M, GIRONELLA M, *et al.* Molecular markers in pancreatic cancer diagnosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 418:22-29.

[11] XU HX, LIU L, XIANG JF, *et al.* Postoperative serum CEA and CA125 levels are supplementary to perioperative CA199 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Surgery*, 2017, 161(2):373-384.

食管癌是临床常见的恶性肿瘤,发病率在我国所有癌症居第6位,病死率位居第4位,严重威胁人类的健康。食管癌的治疗原则是以手术切除为主的综合治疗。对于局部晚期食管癌,经胸食管切除术(Ivor-Lewis procedure)加淋巴结切除术仍是治疗的主要方式,可将5年生存率提高到40%^[1]。然而,食管切除术是一项要求很高的手术,术后发病率和病死率非常高。术后并发症发生率高达75%^[2],肺并发症最常见^[3],而90 d病死率可高达13%^[4]。

微创食管切除术是在20世纪90年代引入的,目的是为了降低术后发病率和病死率^[5]。微创切除恶性病变已被广泛应用于肝细胞癌^[6]、胃癌^[7]。自20世纪以来,微创食管切除术(MIE Ivor-Lewis)在治疗食管癌患者中已经变得非常重要^[8]。文献报道微创技术与开放食管切除术(OE Ivor-Lewis)相比的优势,包括更少的失血、更短的住院时间、减少术后总发病率和肺部并发症^[9]。此外,在肿瘤预后方面,微创方法被证明是相同的,收获的淋巴结数量^[10]、R0切除率^[11]、总生存率和无病生存率相当^[10]。本研究对54例接受MIE Ivor-Lewis或OE Ivor-Lewis的食管癌患者进行回顾性分析,比较患者术后和短期预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年5月~2021年12月池州市人民医院胸心外科接受MIE Ivor-Lewis或OE Ivor-Lewis的食管癌手术患者54例临床资料。MIE组32例;OE组22例。纳入标准:①术前胃镜病理明确诊断为食管癌;②术前头颅CT平扫、胸全腹增强CT检查、颈部及锁骨上淋巴结B超检查等未见远处转移;③术后病理分期符合2009UICC分期I、II、III期;④术前肺功能或血气分析、憋气试验提示患者可耐受较长时间单肺通气。排除标准:①资料不全者;②术前接受新辅助治疗者;③未采用Ivor-Lewis手术患者;④行腹腔镜手术中转开胸或开腹患者。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 所有患者术前均完善相同的检查,接受相同的消化道、呼吸道准备,术前4 h口服250 mL纯牛奶,术前置入胃管及营养管(营养管插在胃管前端的侧孔内),采用静脉全麻,开放手术采用双腔气管插管;腹腔镜手术采用单腔气管插管。

1.2.2 MIE组手术方法 腹腔镜下游离胃,麻醉成功后,患者采用头高足低位,常规采用“五孔法”(见图1),即脐下2 cm的镜孔,右腹直肌外缘脐上2 cm

处,右锁骨中线肋缘下为术者主副操作孔,左锁骨中线肋缘下及剑突下0.5 cm处为助手副操作孔。腹腔镜探查腹腔,巡回负压抽吸胃管,术者小纱布挤压胃,将胃内残余气液排空呈收缩状态,保留胃网膜右血管及其血管弓。游离胃大小弯网膜,Ham-lock结扎离断胃左血管,超声刀离断胃短血管,同时清扫贲门旁、胃大小弯、胃左血管旁淋巴结,扩大食管裂孔,腔镜下游离食管至下肺静脉水平。剑突下做一5 cm直切口进腹,嘱巡回护士回抽胃管及营养管至距门齿20 cm处。在贲门处切断食管,残端消毒后缝扎,将胃呈自然状态平摊,用直线切割缝合器从胃角处与大弯侧平行方向切除大部分胃小弯及贲门,制成直径3 cm的管状胃。3-0可吸收线连续加缝小弯侧,胃底处前壁缝线与食管残端缝线连接。关闭各腔镜孔,依次关腹部。

转换体位为左侧卧位,胸腹部消毒,腹部贴好膜保护腹部切口,摇床置患者侧俯卧位。于腋中线第4、7肋间,肩胛线第7、10肋间(四孔连线为平行四边形)做操作孔,一操作孔接三通连接气腹机向胸腔内注入CO₂,保持8 mmHg的压力形成人工气胸。腔镜下游离、结扎、切断奇静脉弓,打开下段食管处胸膜后上提下段食管,将连接线提至胸腔内并剪断。提起下段食管向上单向式游离食管至肿瘤上方至少5 cm以上,同时清扫下肺韧带旁、食管旁、隆突下、喉返神经旁等处淋巴结。将腋中线第4肋间操作孔顺肋间隙向前方延长约5 cm,依层进胸,置入切口保护圈。肿瘤上方5 cm远处食管上荷包钳,缝好荷包线,离断食管,取出标本,近端食管内置入吻合器抵针座,收紧荷包线并打结。顺势自然提起管状胃,小弯侧朝上,缝线朝前,管状胃头端切开置入吻合器从大弯侧靠近胃网膜右血管弓处与食管行端侧机械吻合。距吻合口3 cm处用腔镜下直线切割缝合器闭合切除残端。腔镜下行残端浆肌层包埋。留置引流管,经鼻置入胃管、引流管于胃腔内,不拔除营养管内导丝。术后第1天,待胃蠕动后,在床边通过营养管内注水辅助,将其置入幽门内。

1.2.3 OE组手术方法 麻醉成功后,患者平卧位,上腹正中切口进腹。游离胃,清扫淋巴结后制作管胃。改左侧卧位,取右第4肋间隙MS(不切断背阔肌)切口进胸(见图2)。其余手术方式与腹腔镜组相同。

1.2.4 术后处理 两组术后均采用胃肠减压;肠内、肠外营养;预防感染;制酸;化痰、排痰等处理。若1周后无发热,引流管颜色清亮,胸片或胸部CT复查良好后,给予流质饮食并逐渐过渡。

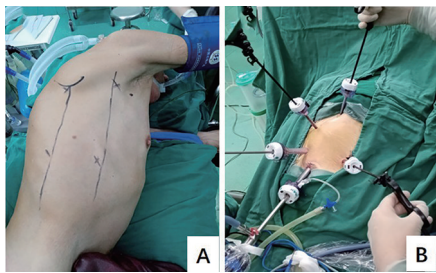


图1 胸腔镜体表标记(A)和实际操作(B)

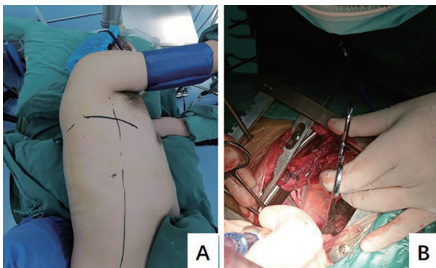


图2 MS切口体表标记(A)和实际操作(B)

1.2.5 资料收集 收集两组患者的手术时间、术中失血量、术中淋巴结清扫个数;术后住院天数、90 d内死亡例数;术后并发症包括:声音嘶哑、心律失常、肺部感染、乳糜胸、吻合口瘘、吻合口狭窄、胃动力障碍等;术后病理类型及淋巴结转移个数。

1.2.6 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;分类资料采用例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组患者的基础和病理特征差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 术中及术后结果 与 OE 组比较,MIE 组手术时间长($P < 0.05$),清扫淋巴结数量多($P < 0.05$),肺部并发症、吻合口狭窄发生率低($P < 0.05$),见表2。

3 讨论

OE Ivor-Lewis 是中下段食管癌的经典手术。尽管只有约 20% ~ 30% 的食管癌病例为局限性疾病,但是手术切除仍然是主要的治疗方法^[12]。然而,手术过程的复杂性和高达 59% 的术后高发病率阻碍了手术成功的前景,最终导致对患者长期生存的负面影响^[13]。为了减少术后并发症和提高患者康复,在 20 世纪 90 年代引入了 MIE Ivor-Lewis^[5]。最近的研究显示 MIE Ivor-Lewis 术后的呼吸并发症和吻合口瘘发生率分别为 17% 和 9%,在不影响长期预后的情况下,MIE Ivor-Lewis 能够减少肺部并发

症^[14],且肺部感染率显著降低,术后住院时间缩短^[15],这凸显了该方法的安全性和可行性。在本研究中,MIE 组和 OE 组的出血量、再手术情况、乳糜瘘、吻合口瘘、心律失常、胃排空延迟、住院时间、呼吸机使用时间、90 d 病死率差异无统计学意义,说明 MIE Ivor-Lewis 方法是安全可行的。除手术时间外,这些结果与其他报道的研究^[16]一致。在本研究中,由于 MIE 组的胸内吻合和钉线埋入更为复杂,消耗时间较多,两组手术时间差异有统计学意义。且 MIE 组在淋巴结清扫数量、降低肺部并发症、吻合口狭窄和喉返神经损伤率占优势。在我们的研究中,MIE Ivor-Lewis 术后 90 d 的病死率为 0%,低于以往研究^[16],可能与入组病例少有关。

表1 患者的基础和病理特征

资料	MIE 组(n=32)	OE 组(n=22)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	67.44±8.76	65.82±9.08	0.658	0.514
性别	男 29	21	0.019	0.891
	女 3	1		
吸烟史	是 21	13	0.239	0.625
	否 11	9		
伴随疾病	有 13	12	1.016	0.313
	否 19	10		
肿瘤位置	中段 14	11	0.205	0.651
	下段 18	11		
病理类型	鳞癌 30	21		1.000*
	腺癌 1	0		
	其他# 1	1		
病理分期	I 5	5	0.183	0.855
	II A 12	5		
	II B 10	8		
	III A 4	3		
	III B 1	1		

注: * Fisher 确切概率法。#神经内分泌癌,小细胞癌。

表2 患者术中及术后结果[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	MIE 组(n=32)	OE 组(n=22)	t/χ^2	P
手术时间/min	472.41±74.82	396.41±84.33	3.482	0.001
出血量/mL	215.85±182.37	214.01±202.36	0.035	0.972
再手术	1(3.13)	1(4.55)		1.000*
清扫淋巴结数量	21.13±6.454	16.29±8.196	2.423	0.019
肺部并发症	1(3.13)	6(27.27)	4.768	0.029
乳糜瘘	0(0.00)	1(4.55)		0.407*
吻合口瘘	1(3.13)	0(0.00)		1.000*
吻合口狭窄	2(6.26)	7(31.82)	4.434	0.035
喉返神经损伤	1(3.13)	5(22.73)	3.282	0.070
心律失常	5(15.63)	1(4.55)	0.693	0.405
胃排空障碍	4(12.5)	2(9.09)	0.000	1.000
住院时间/d	14.96±6.75	15.45±10.54	0.208	0.836
呼吸机使用时间/h	24.27±2.67	23.76±1.98	0.762	0.449
90 d 病死率	0(0.00)	0(0.00)		

注: * Fisher 确切概率法。

喉返神经损伤可导致吸痰、咳痰功能障碍,增加呼吸系统并发症的发生率。Luketich 等^[16]报道,MIE Ivor-Lewis 与喉返神经损伤减少相关,因此,他们更倾向于 MIE Ivor-Lewis 的胸部入路。在本研究中,MIE 组有较少的肺部并发症和喉返神经损伤,说明 MIE Ivor-Lewis 可减少喉返神经损伤。

Nakajima 等^[17]引入一种“柔性”管状胃,旨在为管状胃尖端提供足够的血液(与胃次全管相同),同时为无张力吻合提供足够的长度(与狭窄管状胃相同),这种管状胃形成方法有助于减少吻合口瘘的发生率。本研究中,与 MIE 组相比,OE 组出现 1 例吻合口瘘,潜在原因包括:①患者基础病多,胃周围血管可能存在微小病变;②管状胃较短导致胃网膜右血管受牵拉;③管状胃排空不畅,胃食管吻合口张力增大。

MIE Ivor-Lewis 在技术上要求很高,需要在开放和微创手术方面的丰富经验。我们在手术中获得了一些宝贵的经验:①在腹腔内清除小弯脂肪组织,增加管状胃长度,减少管状胃宽度;②食管胃吻合术前先用吻合器切除胃底,胃管易成形;③需要对管状胃的切缘进行连续缝合并行浆基层包埋;④吻合口在胃后壁,应靠近血管弓,同时避免损伤血管弓;⑤术前 4 h 口服 250 mL 纯牛奶,腔镜下可术中清晰看到胸导管的走形及乳糜渗出,方便术中决定是否需要结扎胸导管;⑥术中经手辅助置入营养管,增加胃壁和胃网膜右动脉的损伤,且胃无蠕动,幽门痉挛,很难置入。待术后第 1 天胃蠕动恢复后,营养管可轻松置入幽门。

综上所述,MIE 组的淋巴结清扫数量多,呼吸并发症、吻合口狭窄、喉返神经病变发生率较低,表明 MIE Ivor-Lewis 是安全可行的,结果可靠。本研究的局限性在于采用回顾性设计,入组的患者数量少,且缺乏对长期影响特别是对生活质量影响的探索。

【参考文献】

[1] WANG J, WEI N, JIANG N, *et al.* Comparison of Ivor-Lewis versus sweet procedure for middle and lower thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a strobe compliant study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(6): e14416.

[2] COURRECH STAAL EF, ALEMAN BM, BOOT H, *et al.* Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(10): 1482-1496.

[3] WANG W, LIU Q, YU Y, *et al.* Hand-assisted sputum excretion can effectively reduce postoperative pulmonary complications of esophageal cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 3721-3730.

[4] RAYMOND DP, SEDER CW, WRIGHT CD, *et al.* Predictors of major morbidity or mortality after resection for esophageal cancer: a society of thoracic surgeons general thoracic surgery database risk adjustment model[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(1): 207-214.

[5] CUSCHIERI A, SHIMI S, BANTING S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach[J]. *J R Coll Surg Edinb*, 1992, 37(1): 7-11.

[6] BAUSCHKE A, KISSLER H, SETTMACHER U. Minimal-invasive leberchirurgie [Minimally invasive liver surgery [J]. *Chirurg*, 2021, 92(9): 853-860.

[7] JU MR, WANG SC, ZEH HJ, *et al.* Minimally invasive gastrectomy for cancer and anastomotic options [J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(1): 49-60.

[8] VAN DER SLUIS PC, SCHIZAS D, LIAKAKOS T, *et al.* Minimally Invasive Esophagectomy[J]. *Dig Surg*, 2020, 37(2): 93-100.

[9] VAN DER SLUIS PC, VAN DER HORST S, MAY AM, *et al.* Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2019, 269(4): 621-630.

[10] DANTOC MM, COX MR, ESLICK GD. Does minimally invasive esophagectomy (MIE) provide for comparable oncologic outcomes to open techniques? A systematic review[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(3): 486-494.

[11] BURDALL OC, BODDY AP, FULLICK J, *et al.* A comparative study of survival after minimally invasive and open oesophagectomy [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(2): 431-437.

[12] NJEI B, MCCARTY TR, BIRK JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a seer database analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(6): 1141-1146.

[13] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.

[14] SDRALIS E, DAVAKIS S, SYLLAIOS A, *et al.* Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer in octogenarians. Clinical and oncological outcomes[J]. *J BUON*, 2020, 25(1): 520-526.

[15] BIERE SS, VAN BERGE HENEGOUWEN MI, MAAS KW, *et al.* Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1887-1892.

[16] LUKETICH JD, PENNATHUR A, AWAIS O, *et al.* Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(1): 95-103.

[17] NAKAJIMA Y, KAWADA K, TOKAIRIN Y, *et al.* Flexible gastric tube: a novel gastric tube formation method to prevent anastomotic leakage[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(6): e445-e447.

不明原因不孕症患者 HSG 术后 IUI 治疗效果分析

严永旭,赵夏丽,姜根凤,陈思文,洪程程,胡卫华

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 生殖医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨子宫输卵管造影(HSG)术后不同时间对不明原因不孕症(UI)患者行宫腔内人工授精(IUI)助孕的妊娠结局影响。**方法:**回顾性分析弋矶山医院生殖医学科2016年1月~2021年6月UI患者行IUI共333周期,根据其行HSG与IUI的间隔时间分为2组,A组为HSG术后3个月内行IUI助孕,共157个周期,B组为HSG术后3个月以上行IUI助孕,共176个周期,分析其术后妊娠情况。**结果:**A组单周期妊娠率及活产率分别低于B组(14.01% vs. 22.73%, 11.46% vs. 19.89%) ($P<0.05$),但两组间流产率(18.18% vs. 12.50%)差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**UI患者HSG术后何时行IUI均不增高其流产率,HSG术后过早行IUI助孕并不能提高UI患者单周期妊娠率及活产率。

【关键词】不明原因不孕症;子宫输卵管造影;宫腔内人工授精;妊娠率

【中图分类号】R 711.6;R 714.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.008

Analysis of IUI treatment effect in patients with unexplained infertility after HSG

YAN Yongxu, ZHAO Xiali, JIANG Genfeng, CHEN Siwen, HONG Chengcheng, HU Weihua

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

【Abstract】Objective: To investigate the effect of different time after hysterosalpingography (HSG) on the pregnancy outcome of intrauterine artificial insemination (IUI) in patients with unexplained infertility (UI). **Methods:** Retrospective analysis was performed in the UI patients following 333 cycles of IUI in our department between January 2016 and June 2021. According to the interval between HSG and IUI, UI patients were divided into group A and group B. patients in group A received IUI within 3 months after HSG (a total of 157 cycles), and those in group B underwent IUI more than 3 months after HSG (a total of 176 cycles). The postoperative pregnancy was analyzed. **Results:** The single cycle pregnancy rate (14.01%) and live birth rate (11.46%) of UI patients with IUI within 3 months after HSG were significantly lower than those of UI patients with IUI more than 3 months after HSG (22.73% and 19.89%) ($P<0.05$), yet there was no significant difference in abortion rate (18.18% and 12.50%) between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The timing of IUI performed in UI patients after HSG will not increase the abortion rate, and too early assisted pregnancy by IUI after HSG will not improve the single cycle pregnancy rate and live birth rate of UI patients, either.

【Key words】 unexplained infertility; hysterosalpingography; intrauterine insemination; pregnancy

世界卫生组织将未采取任何避孕措施且有规律性生活至少1年时间而未受孕者定义为不孕症。不孕症的发生受许多因素影响,常见的有男方因素、女方输卵管因素、排卵因素等。然而经过不孕症常规诊断评估后仍有部分患者无法确定不孕病因,该不孕状态被称为不明原因不孕症(unexplained infertility, UI),其发病率约占不孕症的10%~30%。UI是一种生育能力低下的状态,属于排除性诊断,由于没有发现明确、特定的生殖缺陷或功能的损害,因此目前临床上对于UI的治疗尚无统一的治疗策略。研究认为宫腔内人工授精(intrauterine insemination,

IUI)因其有效性、经济性和安全性可作为UI的一线治疗^[1]。

行IUI前提是至少一侧输卵管通畅,而子宫输卵管造影(hysterosalpingogram, HSG)被认为是检查输卵管通畅度的金标准^[2],也被常用于IUI前输卵管通畅度的检测。研究显示HSG术后早期妊娠率较高^[3],HSG术后早期行IUI助孕是否对UI患者妊娠结局有影响还有待进一步研究。本研究通过对UI女性于HSG术后行IUI助孕患者的相关数据分析,研究IUI妊娠率与HSG术后间隔时间的相关性,探讨HSG术后不同时间行IUI治疗对妊娠结局

基金项目:安徽高校研究生科学研究项目(YJS20210550)

收稿日期:2022-05-10

作者简介:严永旭(1989-),女,主治医师,(电子信箱)952169508@qq.com;

胡卫华,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)weihuahu@126.com,通信作者。

影响,为 UI 患者进一步临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月~2021 年 6 月于弋矶山医院生殖医学科行 IUI 助孕的 177 例不孕症患者,共 333 个 IUI 周期。纳入标准:①中国专家共识^[4]诊断符合 UI 的患者,有规律性生活未避孕满 1 年未孕,HSG 检查、排卵功能、男方精液常规分析及形态分析评估均未见明显异常;②均为诱导排卵周期,促排药物为来曲唑(Letrozole, LE, 江苏恒瑞),根据卵泡生长情况,必要时添加注射用尿促性素(human chorionic gonadotropin, HMG, 丽珠药业);③当卵泡达到 18 mm 成熟直径时使用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG, 丽珠药业),必要时添加注射用醋酸曲普瑞林(达菲林,法国 IPSEN)药物破卵;④HCG 注射后 36 h 内行一次 IUI 助孕。所有患者 IUI 的周期,均严格禁止无保护性交,同时所有周期中直径在 15 mm 以上的卵泡均少于 3 个。排除标准:女方年龄>40 岁、既往曾有盆腔手术史、非碘化油的 HSG 检查、男女双方有遗传性疾病及复发性流产史等。

1.2 研究分组 共 333 个周期,根据行 IUI 治疗与 HSG 术后时间间隔分为 2 组,A 组 HSG 术后 3 个月内行 IUI 治疗,共 157 个周期;B 组 HSG 术后 3 个月后行 IUI 治疗,共 176 个周期。

1.3 观察指标 一般资料包括女性年龄、不孕年限、不孕类型、体质量指数(body mass index, BMI)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、垂体泌乳素(pituitary prolactin, PRL)、雌二醇(Estradiol, E₂)、睾酮(Testosterone, T)、HCG 日内膜厚度、IUI 洗精后前向精子总数。主要观察指标包括单周期妊娠率(临床妊娠周期数/IUI 周期数×100%)、流产率(流产周期数/临床妊娠周期数×100%)、活产率(活产周期数/IUI 周期数×100%)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件进

行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、BMI、FSH、LH、PRL、E₂、IUI 洗精后前向精子总数、不孕类型差异均无统计学意义(*P*>0.05),而两组的不孕年限、HCG 日内膜厚度、T 差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

一般资料	A 组(<i>n</i> =157)	B 组(<i>n</i> =176)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	28.80±3.25	29.12±3.22	0.893	0.372
不孕年限/年	1.86±1.31	2.23±1.58	2.316	0.021
BMI/(kg/cm ²)	22.15±3.10	22.63±3.45	1.331	0.184
FSH/(ng/mL)	6.32±1.78	6.44±2.09	0.570	0.569
E ₂ /(ng/mL)	49.77±34.36	48.20±26.91	0.466	0.641
PRL/(ng/mL)	15.27±9.03	14.65±7.21	0.692	0.489
LH/(ng/mL)	4.20±2.20	4.23±2.34	0.114	0.909
T/(ng/mL)	0.66±0.43	0.77±0.53	2.146	0.033
IUI 洗精后前向精子总数/×10 ⁶	27.28±15.85	26.84±14.71	0.264	0.792
HCG 日内膜/mm	8.27±1.80	8.77±1.94	2.445	0.015
原发性不孕率/%	68.15(107/157)	68.18(120/176)	0.000	0.995

2.2 妊娠结局 HSG 术后行 IUI 助孕 UI 患者共 177 例,妊娠 62 例,累计妊娠率为 35.03%,其中 9 例患者流产,流产率为 14.52%,活产婴儿中无新生儿畸形。

2.2.1 时间-妊娠趋势分析 HSG 术后行 IUI 助孕 UI 患者共 333 个周期,妊娠 62 例,单周期妊娠率为 18.62%。HSG 术后不同间隔时间单周期妊娠率显示,间隔 1、2、3、6 个月单周期妊娠率较低,见表 2。

2.2.2 IUI 单周期结局 A 组行 IUI 助孕的单周期妊娠率(14.01%)、活产率(11.46%)均低于 B 组(22.73%、19.89%)(*P*<0.05),但两组间流产率差异无统计学意义(*P*>0.05),详见表 3。

表 2 HSG 术后间隔不同时间单周期妊娠率

间隔时间	1 个月	2 个月	3 个月	4 个月	5 个月	6 个月	>6 个月
单周期妊娠率/%	15.15(5/33)	16.13(10/62)	11.29(7/62)	25.49(13/51)	32(8/25)	12.5(3/24)	21.05(16/76)

表 3 单周期妊娠结局

组别	<i>n</i>	临床妊娠率[<i>n</i> (%)]	流产率/%	活产率/%
A 组	157	22(14.01)	18.18(4/22)	11.46(18/157)
B 组	176	40(22.73)	12.50(5/40)	19.89(35/176)
χ^2		4.159	0.053	4.397
<i>P</i>		0.041	0.817	0.036

3 讨论

自 1922 年首次应用 HSG 检查输卵管通畅度以来,其已广泛应用于临床^[5]。HSG 辐射剂量极低,对胎儿的危害和致病率较低,在安全辐射范围内^[6],因此 HSG 术后建议积极备孕。多项研究表

明,碘化油造影剂对改善妊娠结局有作用^[3,5,7]。有研究表明,HSG术应用碘化油造影剂可提高术后6个月内妊娠女性的持续妊娠率和活产率^[3]。他们认为,油剂造影剂可能对输卵管和子宫腔进行了机械清理,使卵子更自由地通过着床部位,碘化油造影剂的油剂或其碘含量可能对输卵管上皮的纤毛活动产生了刺激作用,其可能具有系统性影响,导致产生更容易受精的卵子,并可能为精子的上升和穿透创造了更有利的条件,甚至可能直接刺激了精子的活动和寿命等^[5]。因此,我们选用碘油造影术后的UI患者作为研究对象。国外一项长期随访研究认为碘化油造影剂的有益效果主要在手术后的前6个月,但随着造影术后经过的时间越长,预计碘化油造影剂对输卵管冲刷的影响就越小^[8]。何梅等^[9]研究显示,HSG后6个月的累计妊娠率可达到23.77%,而其妊娠患者中93.09%在4个月经周期内怀孕,因此建议行HSG后应给予4个月试孕时间。

本研究主要讨论的人群是在我生殖医学中心行IUI助孕的UI患者。IUI是很多生殖医学中心首选的UI患者助孕方式^[1,10]。很少有针对UI患者在HSG术后行IUI不同时间点是否有有益的讨论。本研究根据HSG间隔时间不同,回顾性分析其不同时间妊娠结局的差异。间隔4个月的单周期妊娠率达25.49%,间隔5个月的单周期妊娠率达32%,明显较高,间隔6个月的单周期妊娠率只有12.50%,明显降低,考虑第5、6两个周期数少引起差异的可能。根据单周期妊娠率,将单周期IUI妊娠差异间隔时间分为3个月(见表2),发现间隔3个月内行IUI助孕并未有效提高单周期妊娠率和活产率,与前面一些研究认为HSG术后早期妊娠率、活产率高的结果不相符,考虑我们纳入的数据并不是所有的UI患者,而仅为HSG术后部分选择行IUI助孕的UI患者,因此结果可能存在差异。临床上自然流产率为15%~25%^[11],本研究中流产率与其相符,短期内行IUI助孕不增加其流产率。UI作为一种排除性诊断,没有找到夫妇不孕的原因,并不意味着没有病因,应广泛研究其他可能导致受孕失败的原因,如卵巢和睾丸功能障碍、输卵管运输缺陷、精子和卵母细胞质量、着床失败、子宫内膜容受性和子宫内膜异位症等^[12]。因此,这可能也是碘化油对输卵管的作用在UI患者行IUI助孕时未见明显优势的原因之一。同时影响IUI妊娠率的主要因素是累积周期数^[13],本研究并没有将行IUI的UI患者按累积周期数统计,因此可能存在妊娠率的差异。Matsumoto等^[14]通过将IVF的患者分成行HSG组和未行HSG组,

HSG造影剂选用的是碘化油,他们发现X线可能会提高卵母细胞潜能,进而改善女性的生殖力。本研究显示从累计妊娠率上看碘化油的HSG对UI患者行IUI助孕是有益的。

综上所述,本研究显示UI患者HSG术后何时行IUI均不增加其流产率,但是HSG术后过早行IUI助孕也不能提高UI患者的单周期妊娠率及活产率。本研究的最大局限是研究人群规模小、没有考虑IUI累积周期数与妊娠率相关性等。需要更多的研究和前瞻性研究来评估其他因素是否会影响HSG术后IUI的UI患者的妊娠结局。

【参考文献】

- [1] COHLEN B, BIJKERK A, VAN DER POEL S, *et al.* IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations[J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(3): 300-319.
- [2] 中华医学会放射学分会介入专委会妇儿介入学组. 子宫输卵管造影中国专家共识[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2018, 6(3): 185-187.
- [3] VAN RIJSWIJK J, PHAM CT, DREYER K, *et al.* Oil-based or water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women: a cost-effective analysis of a randomized controlled trial[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(4): 754-760.
- [4] 杨一华, 黄国宁, 孙海翔, 等. 不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(9): 984-992.
- [5] WEIR WC, WEIR DR. Therapeutic Value of Salpingograms in Infertility[J]. *Fertil Steril*, 1951, 2(6): 514-522.
- [6] Committee on obstetric practice. Committee opinion No. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(4): e210-e216.
- [7] DREYER K, VAN RIJSWIJK J, MIJATOVIC V, *et al.* Oil-based or water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women[J]. *N Engl J Med*, 2017, 76(21): 2043-2052.
- [8] BURKS HR, HANSEN KR. Oil or water-based contrast for hysterosalpingography[J]? *Fertil Steril*, 2020, 114(1): 75-76.
- [9] 何梅, 李蕊, 邱夏, 等. 不孕患者子宫输卵管超声造影术后自然妊娠情况分析[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(1): 30-33.
- [10] PENZIAS A, BENDIKSON K, FALCONE T, *et al.* Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(2): 305-322.
- [11] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1): 3-9.
- [12] SADEGHI MR. Unexplained infertility, the controversial matter in management of infertile couples[J]. *J Reprod Infertil*, 2015, 16(1): 1-2.
- [13] GUAN H, TANG H, PAN L, *et al.* Pregnancy predictors in unexplained infertility after intrauterine insemination[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(8): 102071.
- [14] MATSUMOTO H, FUKUDA A, MIZUNO S, *et al.* Effect of X-ray exposure during hysterosalpingography on capabilities of female germ cells[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(12): 3233-3242.

输卵管远端病变患者腹腔镜术后自然妊娠的影响因素分析

张 岚,余 红,李玉立,殷 菲

(芜湖市第二人民医院 生殖医学科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:分析输卵管远端病变不孕患者经腹腔镜手术治疗后获得自然妊娠的影响因素。**方法:**选择2019年9月~2021年4月因输卵管远端病变行腹腔镜治疗的不孕患者,统计临床资料,随访术后妊娠情况,分析可能影响腹腔镜术后自然妊娠的因素。比较妊娠组、未妊娠组之间相关因素的差异。**结果:**纳入分析的输卵管远端病变患者腹腔镜术后自然妊娠率为39.58%。妊娠组术前输卵管梗阻数量少于未妊娠组,术中发现输卵管微小病变的比例高于未妊娠组($P<0.05$)。多因素COX回归模型显示,术中发现输卵管微小病变是术后妊娠的独立影响因素($OR=3.171,95\%CI:1.042\sim 9.654,P<0.05$)。**结论:**病变范围小、受损轻的输卵管远端病变不孕患者术后获益更大,术中注意识别输卵管微小病灶并进行处理,恢复输卵管伞端功能,可提高手术患者宫内妊娠率。

【关键词】不孕症;输卵管远端病变;盆腔粘连;腹腔镜手术

【中图分类号】R 711.6;R 656 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.009

Analysis on the factors affecting spontaneous pregnancy in patients with distal tubal lesions after laparoscopic surgery

ZHANG Lan, YU Hong, LI Yuli, YIN Fei

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

【Abstract】Objective: To analyze the factors affecting spontaneous pregnancy in infertile patients with distal tubal lesion after laparoscopic surgery. **Methods:** Infertile patients with distal tubal lesion undergone laparoscopic surgery were included from September 2019 to April 2021. The clinical data were collected and pregnancy after laparoscopic surgery was followed up to analyze the factors potentially affecting spontaneous pregnancy after operation. Additionally, the differences of related factors between pregnant group and non-pregnant group were compared. **Results:** The natural pregnancy rate was 39.58% in patients with distal tubal lesions after laparoscopic surgery. The number of tubal obstruction before operation was less in pregnant group than in non-pregnant group, and the proportion of tubal micro-lesions found during operation was higher than that in non-pregnant group (all $P<0.05$). Multivariate COX regression model showed that discovery of small fallopian tube lesions during operation was an independent factor affecting postoperative pregnancy ($OR=3.171,95\%CI:1.042\sim 9.654,P<0.05$). **Conclusion:** Infertility patients of distal fallopian tube lesions with minor involvement and damage can benefit more after operation. It is important to identify and treat the minor fallopian tube lesions during surgery, and restore the function of tubal umbrella end, which can improve the intrauterine pregnancy of such victims.

【Key words】infertility; distal tubal lesion; pelvic adhesion; laparoscopic surgery

输卵管因素引起的不孕在不孕患者中占据一定的比例,其助孕方式有手术或体外受精,对于可修复的输卵管梗阻及周围粘连或内异症导致伞端功能异常的患者,腹腔镜手术治疗可恢复其自然生育的功能,也是一种较好的选择。本研究选取2019年9月~2021年4月芜湖市第二人民医院因输卵管远端病变进行腹腔镜手术的48例不孕患者为研究对象,术后随访1年,统计术后自然妊娠情况,分析患者临床资料及术中操作与术后妊娠的相关性,探索输卵管

远端病变患者腹腔镜术后获得自然妊娠的影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年9月~2021年4月我院因输卵管远端病变行腹腔镜手术的不孕患者共48例,术后随访1年。患者年龄25~39(31.42 ± 3.48)岁,术前不孕时长(35.60 ± 26.54)个月。纳入标准:①在生殖医学科经规范化诊治,符合不孕症临

基金项目:芜湖市科技计划项目(2020ms3-13)

收稿日期:2022-08-03

作者简介:张 岚(1981-),女,副主任医师,(电子信箱)zltree0828@163.com。

床诊断的患者,纠正可能存在的排卵障碍或其他不孕因素,通过B超检查及输卵管通畅性检查确定有输卵管远端病变;②术前评估提示卵巢功能良好;③患者依从性高,术后配合随访。排除标准:①卵巢功能减退或储备功能明显低下患者;②男方重度少弱畸精症或无精症;③子宫畸形、宫腔粘连或输卵管近端梗阻;④手术方式为结扎或切除输卵管;⑤术后行IVF治疗的患者。

1.2 手术方法及术后处理 完善常规腹腔镜术前准备,采取月经干净后3~7d或口服复方短效避孕药期间手术,将宫腔造影管插入宫腔并使用延长管连接美兰液体,腹腔镜观察患者盆腔及输卵管情况,如子宫、卵巢、输卵管形态及盆腔有无粘连。开放美兰液体自宫腔通液,观察输卵管有无扭曲、局部狭窄或膨大、伞端溢出美兰是否通畅,根据术中情况行输卵管造口、周围粘连带去除、微小病变处理,若发现盆腔子宫内异位灶则选择异位灶切除或电灼。术毕再次通液,输卵管蠕动良好、伞端通畅为手术治疗有效。生理盐水反复冲洗盆腔并吸净,关腹前往盆腔内注入生理盐水50 mL+地塞米松10 mg,部分患者放置盆腔引流管,术后持续生理盐水灌注4~5d以形成水膜预防粘连^[1]。

1.3 观察指标 记录患者临床基本信息(年龄、不孕时间),手术时长,术中情况及处理(单侧或双侧梗阻、是否合并微小病灶、是否合并盆腔粘连、是否合并盆腔内异灶),术后输卵管通畅度(单侧或双侧通畅),术后是否行盆腔灌注治疗等。术后随访是否妊娠、妊娠方式(促排卵周期或自然周期)、妊娠距手术的时间、妊娠结局。将患者分为妊娠组(仅包括宫内临床妊娠者)及未妊娠组,比较两组数据间的差异。将各项因素与是否妊娠做相关性分析,找出对术后妊娠影响较大的因子。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件处理数据。计量资料均用 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以率(%)表示;计量资料采用t检验或秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。影响因素分析采用Cox回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 所有患者中,术前单侧输卵管梗阻7例,双侧梗阻17例,双侧通畅但因病灶或粘连影响伞端拾卵功能者24例;术中发现输卵管微小病变(如憩室、副开口、黏膜桥)18例,盆腔粘连32例,盆腔内异症12例;手术时长(108.58±45.52)min;术后接受盆腔灌注治疗31例;术后单侧通畅且伞端功

能良好8例,双侧通畅且伞端功能良好40例。

术后1年内宫内妊娠共19例(术后1~6个月和7~12个月内妊娠分别15例和4例,总妊娠率39.58%),宫内妊娠距手术时间为2~10(5.11±2.84)个月;其中自然周期妊娠10例,促排妊娠9例,不良结局1例(孕7周胚停);另有宫外孕1例(2.08%),生化妊娠2例(4.16%)。

2.2 两组患者基本资料及术中情况对比 根据术后随访结果,将患者分为妊娠组与未妊娠组。结果显示,妊娠组术前输卵管梗阻数量少于未妊娠组,术中发现输卵管微小病变的比例高于未妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者基本资料及术中情况对比

项目	妊娠组 (n=19)	未妊娠组 (n=29)	t/Z/ χ^2	P
年龄/岁	31.21±2.86	31.55±3.88	0.329	0.744
不孕时间/月	36(12,48)	24(13.5,48)	0.455	0.649
手术时长/min	106.36±54.19	110.03±39.80	0.253	0.802
术前梗阻数	0(0,1)	1(0,2)	2.096	0.036
术后通畅数	2(2,2)	2(1,2)	1.698	0.090
盆腔粘连[n(%)]	10(52.63)	22(75.86)	2.788	0.095
微小病变[n(%)]	11(57.89)	7(24.13)	5.581	0.018
内异症[n(%)]	7(36.84)	5(17.24)	1.423	0.233
术后灌注[n(%)]	13(68.42)	18(62.06)	0.202	0.653

2.3 术后妊娠的多因素COX分析 根据单因素分析结果,按照 $P<0.10$ 的标准筛选出术前输卵管梗阻数目、术后输卵管通畅数目、盆腔粘连、微小病变等变量进行多因素COX回归模型(Enter法),因变量为妊娠结局(妊娠=1、非妊娠=0)。结果显示,术中发现输卵管微小病变是术后妊娠的独立影响因素($P<0.05$),见表2。

表2 术后妊娠多因素分析

项目	B	S. E.	Wald χ^2	P	HR(95% CI)
盆腔粘连	-0.815	0.464	3.086	0.079	0.442(0.178~1.099)
微小病变	1.154	0.568	4.129	0.042	3.171(1.042~9.654)
术后通畅数目	1.681	1.042	2.603	0.107	5.373(0.697~41.418)
术前梗阻数目	-0.225	0.345	0.549	0.775	0.775(0.394~1.522)

3 讨论

输卵管因素不孕为女性不孕患者常见病因,主要包括输卵管梗阻、积水、伞端功能受限等,影响输卵管拾卵或蠕动而造成不孕。对于输卵管因素不孕的患者,往往面临两个选择:手术治疗或体外受精,前者经过手术的方式,恢复输卵管功能,可以使患者获得自然妊娠的机会,而后者成功率高,没有手术创

伤,不需要过多等待的时间。虽然辅助生殖技术日益发展,但国外学者对近十余年的不孕症患者进行调查,发现选择腹腔镜手术治疗的患者比例并未减少^[3],说明不孕症患者的手术治疗仍然具有一定的地位和自身优势。

输卵管病变根据部位主要分为输卵管近端梗阻、中段病变及远端病变,输卵管近端梗阻可能与宫腔粘连、黏液栓及息肉阻塞、结节性输卵管炎及闭锁纤维化有关,输卵管中段病变的病因主要为既往行绝育术或异位妊娠导致输卵管中部断裂,远端病变常见为输卵管积水、伞端内聚、部分粘连等,往往与既往盆腔感染、盆腔子宫内膜异位症等因素有关。有国外学者对预后良好的输卵管远端梗阻患者进行调查,发现自然妊娠率可高达50%以上^[5]。本研究主要为输卵管远端病变患者进行手术,解决积水、伞端包裹、周围粘连、微小病变的等问题,若术中发现盆腔粘连、盆腔内异位病灶等一并处理,术后妊娠率接近40%,与国外报道略有差距。分析原因,可能为纳入患者输卵管损伤程度轻重不一,导致预后存在差异,今后应进一步加强术前对输卵管病变程度的评估及预后的判断,提高手术后妊娠率。

对于输卵管修复手术,除了术前的预估与决策,术中正确且精细的操作也至关重要。有学者指出,如果输卵管周围没有致密范围大的粘连、管腔黏膜丰富、管腔扩张小,术中保留较多的输卵管系膜,那么对术后妊娠是有利的,而广泛致密的输卵管周围粘连、管腔黏膜稀疏或完全消失、管壁炎性增厚,则预后较差^[6]。手术过程中尽量操作精细、减少周围损伤,保护卵巢侧支循环,也更利于术后妊娠^[7]。因此,我们在术中仔细观察输卵管情况,恢复镜下所见形态特征良好的输卵管功能,尽量分离盆腔粘连并注意周围组织的保护。

本研究将术后妊娠患者与未妊娠患者进行单因素对比,发现术前输卵管梗阻数目及输卵管微小病变在两组间的差异明显,说明仅因单侧输卵管发生梗阻或输卵管通畅但功能欠佳的患者,比双侧梗阻的患者能获得更大的手术收益,这与国内一些学者的研究结果一致^[8]。另外,微小病变的发现与处理对患者的预后很有意义,而看似微小的病灶如输卵管憩室、伞端黏膜桥、系膜囊肿等实际上会对输卵管伞端拾卵功能和妊娠产生影响。已形成盆腔粘连的患者,病程相对较长,感染或内异症等因素导致了输卵管功能受损程度相对严重,经手术改善生育力更为困难;而术中发现微小病变的输卵管尚处于受损的早期,经过手术处理能够更好地恢复输卵管功能;

同时,尽可能获得更多可用的输卵管会对术后妊娠更有利。

对于生殖外科手术,预防术后粘连很重要,粘连复发或新的粘连形成可导致不良预后,失去了恢复并促进生育能力的治疗意义。本研究对于患者的防粘连处理,主要为术中生理盐水充分冲洗盆腔,最后留置生理盐水50 mL及地塞米松10 mg在盆腔内^[10]。部分患者保留腹腔引流管,手术次日开始盆腔生理盐水每日500 mL,灌注5 d左右,在创面周围形成水膜预防粘连,同时利于炎性物质稀释^[1]。经对比,灌注治疗的患者术后妊娠率有所提高,但差异无统计学意义。

综上所述,对于输卵管远端病变导致不孕的患者,我们应选择病变范围小、受损轻的患者进行手术治疗;在术前充分评估卵巢功能,术中精细操作保护减少对卵巢血供影响;注意微小病灶的处理,不仅保证输卵管通畅度,更应注重其功能的恢复;尽量使双侧输卵管均有受孕机会;术后使用一定的防粘连手段,提高手术患者宫内妊娠率。

【参考文献】

- [1] 郎景和,段华,李光仪,等.《妇科内镜诊疗技术》[M].北京:人民卫生出版社,2016:185.
- [2] 陈亚琼,陈俊,侯海燕,等.输卵管外科手术在治疗输卵管性不孕中的应用[J].国际生殖健康,2016,25(3):187-190.
- [3] FOSTER L,ROBOSON SJ,YAZDANI A, et al. Changes in the incidence and uptake of reproductive surgery versus in vitro fertilization in Australia between 2001 and 2015; a population-based study [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol,2019,59(2):272.
- [4] 关菁.腹腔镜下输卵管因素不孕的显微外科修复[J].实用妇产科杂志,2015,31(3):166-169.
- [5] YU X,CAI H,ZHENG X, et al. Tubal restorative surgery for hydrosalpinges in women due to in vitro fertilization [J]. Arch Gynecol Obstet,2018,297(5):1169.
- [6] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Committee opinion: role of tubal-surgery in the era of assisted reproductive technology [J]. Fertil Steril,2012,97(3):539-545.
- [7] 王婉童,马晓欣.不同腹腔镜手术方式治疗输卵管积水对卵巢储备功能及IVF-ET妊娠结局的影响[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(7):820-822.
- [8] 李薇薇,林姬,陈灼英,等.宫腹腔镜联合治疗输卵管积水不孕患者的妊娠结局分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(23):2058-2061.
- [9] 关菁,郑兴邦.生殖外科术后粘连高危患者的识别与手术处理[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(10):5-8.
- [10] 李红琴,应小燕.宫腹腔镜联合诊治输卵管性不孕症改进手术方法后的妊娠结局[J].中国微创外科杂志,2016,16(3):217-220.

淀粉样变致限制型心肌病的临床特征研究

刘 慧¹,林丙来¹,董 艳²,王学成³,谢 欣³,余金波³,曹克将²,杨 兵³,李小荣³

(1.安徽省皖南康复医院 芜湖市第五人民医院 心内科,安徽 芜湖 241000;2.南京医科大学第一附属医院 心内科,江苏南京 210029;3.同济大学附属东方医院 心内科,上海 200120)

【摘要】目的:探讨继发于心肌淀粉样变(CA)的成人限制型心肌病(RCM)的临床特征。**方法:**分析2013~2019年确诊为CA致RCM患者的基本特征、临床症状、心电图及心脏超声表现等。**结果:**连续入选RCM患者22例,平均年龄(55.36±12.51)岁,其中男性13例(59.09%)。患者纽约心功能分级(NYHA)Ⅲ级和Ⅳ级者占81.82%。12例(54.54%)以胸闷气喘为主,5例(22.72%)以下肢水肿为主,其余有腹胀、晕厥等。68.18%表现为肢体导联低电压,90.91%的胸导联R波递增不良,59.09%的患者出现假性梗死Q波。心脏超声显示,22例患者LVDD(45.62±8.39)mm,LVEF(52.72±12.03)%,IVS13(10,14)mm,17例(77.28%)LVEF>40%,11例(50.00%)患者出现中重度三尖瓣关闭不全。19例患者Pro-BNP 2 933(2 437,5 955)ng/L。**结论:**继发于CA的RCM患者,多表现为射血分数保留的心衰,具有独特的心电学和超声特征,可为临床诊断提供一定的线索与依据。

【关键词】限制型心肌病;淀粉样变;临床特征;罕见病

【中图分类号】R 542.2;R 445 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.010

Clinical characteristics of restrictive cardiomyopathy secondary to amyloidosis

LIU Hui, LIN Binglai, DONG Yan, WANG Xuecheng, XIE Xin, YU Jinbo, CAO Kejiang, YANG Bing, LI Xiaorong

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics of restrictive cardiomyopathy (RCM) secondary to amyloidosis in adults. **Methods:** The baseline characteristics, clinical symptoms, parameters of ECG and echocardiography of patients with RCM secondary to cardiac amyloidosis were collected from 2013 to 2019 and retrospectively analyzed. **Results:** In total, 22 consecutive RCM cases were included. Thirteen of them were males (59.09%), with an average age of (55.36±12.51) years. Classification of the cardiac function by NYHA showed that 81.82% patients were in grade III and IV. The main clinical symptoms were associated with chest tightness and shortness of breath (n=12 cases, 54.54%), edema at lower limbs (n=5 cases, 22.72%), abdominal distension and syncope. By electrocardiographic features, 68.18% showed low voltage of limb lead, 90.91% of the thoracic lead had poor R-wave increase, 59.09% had pseudo infarct Q wave. Echocardiographic findings: LVDD (45.62±8.39) mm, LVEF (52.72±12.03)%, IVS 13 (10, 14) mm, LVEF>40% in 17 cases (77.28%), and moderate to severe tricuspid regurgitation in 11 cases (50%). Pro-BNP level was 2 933 (2 437, 5 955) ng/L in 19 cases. **Conclusion:** Patients with RCM secondary to myocardial amyloidosis are usually characterized by heart failure with preserved ejection fraction as well as unique electrocardiographic and ultrasonic pictures, which can provide certain clues and basis for clinical diagnosis of this condition.

【Key words】 restrictive cardiomyopathy; amyloidosis; clinical characteristics; rare disease

限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)是以心室充盈受限和舒张功能障碍,预后较差为特征的一类罕见的心肌病,淀粉样物质沉积在心肌细胞外基质引起心肌淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA),是最常见的引起继发性RCM的原因^[1-2]。Hahn等研究显示,在临床诊断为射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,

HFpEF)患者中,进一步行心内膜活检病理检查发现,14%患者随后明确诊断为CA^[3]。由此可见,CA及RCM并非临床医生之前所认为的罕见病,只是既往对其认识度不够而易误诊为冠心病或肥厚性心肌病等。我们既往探讨分析了16例淀粉样变致限制型心肌病患者的心电学特征^[2],在此基础上,本研究拟进一步总结分析经病理确诊、继发于CA的

基金项目:浦东新区卫生和健康委员会项目(PW2019D-1);浦东新区临床高峰学科(PWYgf2021-01);国家自然科学基金项目(81800246)

收稿日期:2022-04-23

作者简介:刘 慧(1984-),女,主治医师,(电子信箱)woxingwoshou2008@sina.com;

李小荣,男,副主任医师,(电子信箱)jsxrli@yeah.net,通信作者。

RCM 患者的基本特征、临床症状、心电图及心脏超声结果等,总结该种疾病的临床特征,为临床的早期诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续入选 2013 ~2019 年入住南京医科大学第一附属医院及同济大学附属东方医院,经病理活检确诊的 RCM 患者 22 例。所有患者均进行详细的病史采集和体格检查,行 12 导联心电图、超声心动图检查,24 h 动态心电图、限制型心肌病(pro-Brain natriuretic peptide, Pro-BNP)等检查。RCM 诊断参照 2011 年中华医学会心血管病学分会关于遗传性心脏离子通道病与心肌病基因检测专家共识规定的诊断标准^[4],CA 诊断参照欧洲心脏病学会心肌和心包疾病工作组的立场声明^[5]。入选标准为:①CA 诊断明确,均经组织病理检查显示刚果红染色阳性;②有心力衰竭的症状和体征。

1.2 心电参数采集 采集标准 12 导联同步心电图和 24 h 动态心电图,分析心电相关参数。具体参见课题组既往研究^[2]。

1.3 超声心动图参数采集 超声心动图采用美国 GE 公司 Vivid E9 型彩色多普勒超声诊断仪,由超声医师采集各房室舒缩末内径大小、室间隔厚度、瓣膜关闭、室壁运动情况、是否存在心包积液及心肌回声改变特点等。采用 Simpson 法测量左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)。

1.4 病理检查 经导管心内膜活检或直接取舌肌或其他组织进行活检。中性福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋、制片,进行 HE 及刚果红染色。HE 检查确定组织属性,刚果红染色确定有无淀粉样变性,若刚果红染色在偏振光下见苹果绿样折光物质即为阳性。

1.5 统计学方法 所有符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以百分位数(%)表示。所有数据采用 SPSS 16.0 软件进行分析。

2 结果

2.1 临床基本特征 共入选患者 22 例,其中南京医科大学第一附属医院 19 例,同济大学附属东方医院 3 例。患者年龄 19 ~ 74 (55.36 ± 12.51) 岁;其中男性 13 例(59.09%)。患者病程(15.59 ± 16.32)个月。12 例(54.54%)患者以胸闷气喘为主要症状就诊,5 例(22.72%)以下肢水肿为主,其余为腹胀 2 例(9.09%)、晕厥 2 例(9.09%)、躯体麻木 1 例

(4.55%)。纽约心功能分级(New York heart association, NYHA)心功能分级 II 级 4 例(18.18%)、III 级 10 例(45.45%)、IV 级 8 例(36.36%)。患者入院时平均心率(74.64 ± 20.29)次/分钟,收缩压(107.13 ± 17.83)mmHg,舒张压(69.86 ± 11.42)mmHg。

2.2 心电图特征 22 例 RCM 患者中,15 例(68.18%)患者表现为肢体导联低电压,20 例(90.91%)患者胸导联 R 波递增不良,13 例(59.09%)患者出现 Q 波,所有患者心电图均出现了非特异性的 T 波低平倒置等改变,典型心电图改变见图 1。另有 7 例(31.82%)可见碎裂 QRS 波,其中 5 例出现在 II、III、avF 导联。



图 1 RCM 患者 12 导联心电图

2.3 超声心动图特征 22 例患者 LVDd(45.62 ± 8.39)mm, LVEF(52.72 ± 12.03)%。所有患者均出现左房增大,14 例(63.63%)出现左室壁心肌增厚。室壁运动异常 15 例(68.18%),其中 6 例(27.27%)患者室壁运动减弱,7 例(31.82%)患者左室后壁与室间隔呈异向运动,1 例(4.54%)患者节段性室壁运动障碍,1 例(4.54%)患者室壁运动僵硬。17 例(77.28%)患者 LVEF ≥ 40%,16 例(72.72%)患者出现中重度二尖瓣、三尖瓣关闭不全,15 例(68.18%)患者出现少到中等量心包积液。1 例(4.54%)患者出现左心耳血栓。见表 1。

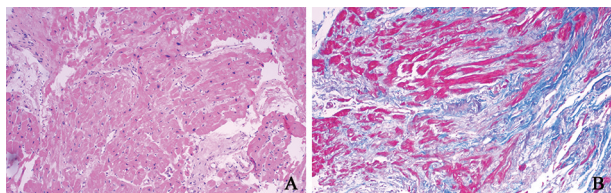
表 1 淀粉样变致 RCM 患者心脏彩超参数

项目	$n(\%), M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$
LAD/mm	43(40.5, 46.0)
RAD/mm	42(38.5, 47.0)
IVS/mm	13(10, 14)
LVPW/mm	12.35 ± 2.35
LVDd/mm	45.62 ± 8.39
LVDs/mm	31.5(28.5, 38.25)
RVDd/mm	35.50 ± 5.60
LVEF/%	52.37 ± 12.21
LVEF ≤ 40%	5(22.72)
心包积液	15(68.18)
三尖瓣中重度关闭不全	11(50.00)

2.4 实验室检查 22 例患者中 11 例(50.00%) 检出有蛋白尿,14 例(63.63%) 出现低蛋白血症(白蛋白 < 35 g/L), 13 例(59.09%) 肝功能异常, 9 例(40.91%) 肾功能异常, 12 例(54.54%) 合并甲状腺功能异常。11 例(50.00%) 患者出现 NSE 轻度增高,其增高水平为 (22.92 ± 4.21) ng/mL。19 例患者完善了 NT-ProBNP 检查,其 Pro-BNP 为 $2\ 933$ ($2\ 437, 5\ 955$) ng/L。

2.5 影像学检查 所有患者均进行冠脉 CT 或造影检查,其中 3 例患者合并冠心病,2 例患者合并冠状动脉粥样硬化,余均为阴性。7 例患者完善了心脏 MRI 检查,其中 2 例提示左右心室广泛线样高信号影,2 例患者提示心肌延迟强化。2 例提示室壁运动减弱。

2.6 病理检查 22 例患者均进行了病理学检查且呈阳性。其中舌肌活检 10 例,心内膜心肌活检 5 例,腓肠肌活检 3 例,唇腺活检 4 例。如图 2 所示,来自同一病例的心肌活检 HE 染色显示,(右室间隔)少许心肌组织,部分细胞核大、深染,呈退行性改变;Masson 染色心肌细胞呈红色,心肌间胶原纤维呈蓝色,刚果红染色示心肌纤维内及血管周见刚果红染色阳性物质,偏振光下呈苹果绿双折射。



A. HE 染色;B. Masson 染色。

图 2 来自同一病例的心肌活检

2.7 误诊情况 在首次医疗诊治中,7 例(31.82%) 疑诊 RCM,68.18% 的都曾误诊或漏诊,其中误诊为扩张型心肌病 6 例(27.27%),误诊为冠心病 4 例(14.81%),误诊为肥厚性心肌病 2 例,肺动脉高压 1 例,首诊心律失常 1 例,首诊肝硬化失代偿 1 例。

3 讨论

本研究显示,淀粉样变致 RCM 患者就诊的平均年龄为 (55.36 ± 12.51) 岁,性别差异无统计学意义,心功能均较差,临床症状以胸闷气喘为主。心电图主要表现为肢体导联低电压,胸导联 R 波递增不良及假性梗死 Q 波。多数患者 LVEF > 40%,且常合并中重度三尖瓣关闭不全。

CA 主要分为原发性轻链型淀粉样变(AL 型)

和转甲状腺素蛋白淀粉样变(ATTR 型)。因淀粉样物质所沉着脏器不同而在临床中表现多样,一旦累及心肌,则表现为胸闷、腹胀及下肢水肿等心功能不全表现,BNP 普遍增高。目前 CA 暂无特效治疗,其治疗主要包含两方面,一是针对心功能不全的对症治疗,另一方面是治疗潜在的淀粉样变。对于经基因检测证实为遗传性 ATTR 型 CA 且 NYHA I 或 II 级症状的患者,建议使用氯苯唑酸,以减少症状、心肌淀粉样变住院和病死率^[6]。

CA 患者心脏彩超往往有一些特征性改变,如左室壁增厚、室间隔增厚、心房扩大以及少量的心包积液等,而 LVEF 降低一般到病程晚期心肌细胞坏死和纤维化对收缩功能产生影响后才出现^[5]。本组病例中,77.28% 的患者 LVEF $\geq 40%$,100% 左房增大,68.18% 有少到中等量心包积液,与上述结论基本一致。CA 患者心脏彩超提示室壁增厚,但并未在心电图上形成导联高电压,相反,出现广泛导联低电压现象,形成“质/电矛盾”,与我们之前研究报道相似^[2],这种现象主要与淀粉样物质浸润干扰心室壁内电传导有关。但在不同类型 CA 中心电表现不一,在 AL 型中低电压现象可高达 60%,而在 ATTR 型中仅占 20% 左右^[7],其原因可能是 ATTR 型心房、心室和传导系统内淀粉样蛋白沉积缓慢,而 AL 型更像是一种急性心肌炎,疾病进展快速,迅速发展至终末期心力衰竭^[8]。在胸前导联出现 r 波递增不良或假性梗死 Q 波是该疾病的另一个特征表现,其原因可能与淀粉样蛋白浸润心肌细胞或冠状动脉和心肌微小血管有关,易误诊为冠心病^[9]。实验室检查中,CA 患者常合并有肝肾功能异常,很多患者出现了甲状腺功能减退及 NSE 增高,这也从侧面反映 CA 可累及全身多个系统,包括肾、肝、胃肠道、甲状腺、周围神经和自主神经等,此外 CA 所致的心功能不全也可进一步加重肝肾功能损害。

正因为淀粉样变临床表现的多样性、心电和超声干扰性导致了易出现误诊或延迟确诊。本研究中,误诊率达 68.18%,较谢旭晶等报道的误诊率 50% 高^[10]。CA 早期诊断极其困难,为此,梅奥诊所等研究人员开发了一种基于人工智能(AI)的工具,可以从标准 12 导联心电图或超声心动图预测 CA。结果显示基于 AI 的心电图受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.91,检测任一类型 CA 的阳性预测值为 0.86。因此,未来利用 AI 驱动的心电图可有效检测 CA,利于这种危及生命的疾病早期诊断^[11-12]。

(下转第 146 页)

组合定位法在肾盂旁囊肿并同侧肾结石输尿管软镜术中的作用

李智强,陈从其,林云侨,陈锦添

(宁德师范学院附属宁德市医院 泌尿外科,福建 宁德 352100)

【摘要】目的:探讨组合定位法在肾盂旁囊肿并同侧肾结石输尿管软镜术中的作用。**方法:**将 150 例肾盂旁囊肿并同侧肾结石患者随机分为对照组与观察组,对照组行常规输尿管软镜治疗,观察组采取组合定位法行输尿管软镜治疗。对比手术指标、住院时间、并发症、手术效果及患者满意度。**结果:**观察组手术时间[(42.84±7.95)min]、住院时间[(6.76±1.25)d]均短于对照组[(45.68±8.72)min、(7.24±1.36)d]($P<0.05$),术中出血量[(37.12±3.24)mL]少于对照组[(39.85±4.63)mL]($P<0.05$);观察组总并发症发生率(2.67%)、术后 6 个月的结石清除率(94.67%)、囊肿治疗有效率(90.67%)及术后 12 个月的囊肿复发率(4.00%)与对照组(5.33%、93.33%、88.00%、5.33%)比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者对手术的总满意度(93.33%)高于对照组(82.67%)($P<0.05$)。**结论:**肾盂旁囊肿并同侧肾结石输尿管软镜治疗中应用组合定位法,可获得良好的手术效果,且可减轻手术创伤,提高患者满意度,具有临床推广应用价值。

【关键词】组合定位法;肾盂旁囊肿;肾结石;输尿管软镜

【中图分类号】R 692.4;R 692.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.011

Applying combined localization method to flexible ureteroscopy of renal cyst in patients with ipsilateral renal calculi

LI Zhiqiang, CHEN Congqi, LIN Yunqiao, CHEN Jintian

Department of Urology, Affiliated Ningde Municipal Hospital of Ningde Normal University, Ningde 352100, China

【Abstract】Objective: To investigate the role of combined localization in flexible ureteroscopy of renal cyst in patients with ipsilateral renal calculi. **Methods:** 150 patients with renal cyst and ipsilateral renal calculi were randomly divided into control group and observational group. Patients in the control group received conventional flexible ureteroscopy, and those in the observational group were treated with flexible ureteroscopy by combined localization method. The two groups were compared regarding the operative indexes, length of hospital stay, incidence of complications, operative outcomes and patient's satisfaction. **Results:** The operative time and length of hospital stay were shorter, and intraoperative blood loss were lower in the observational group than in the control group [(42.84±7.95) min vs. (45.68±8.72) min; (6.76±1.25) d vs. (7.24±1.36) d; (37.12±3.24) mL vs. (39.85±4.63) mL, respectively, all $P<0.05$]. There was no significant difference in the total incidence rate of complications, stone clearance rate and effective rate of cyst treatment at 6 months after operation and the cyst recurrence rate at 12 months after operation between the observational group and control group (2.67%, 94.67%, 90.67% and 4.00% vs. 5.33%, 93.33%, 88.00% and 5.33%, $P>0.05$). Patients in the observational group had higher total satisfaction rate with surgery than those in the control group (93.33% vs. 82.67%, $P<0.05$). **Conclusion:** Application of combined localization in flexible ureteroscopy of renal cyst in patients with ipsilateral renal calculi is valuable in clinic because it can lead to better surgical results, as well as reduce surgical trauma and improve patient's satisfaction.

【Key words】 combined localization method; renal cyst; renal calculus; flexible ureteroscopy

肾囊肿并同侧肾结石是临床泌尿外科较为常见的一种疾病,近年来发病率呈逐渐上升趋势^[1]。随着泌尿微创技术的进步、发展与成熟,输尿管软镜技术已成为治疗肾盂旁囊肿并同侧肾结石的主流手段,研究指出,对肾结石合并同侧肾囊肿患者采取输尿管软镜下钬激光碎石联合囊肿内切开引流术,手

术效果良好^[2]。但术中准确地找到淡红色肾盂黏膜与肾囊肿壁的解剖位置等是保证手术成功的关键。组合定位法是将术前一系列相关检查如泌尿系 B 超、全尿路 CT 平扫等与术中 B 超有机地结合在一起而对病变位置进行定位,研究表明在经皮肾镜取石治疗中采取组合定位法具有定位精确、简便安

基金项目:宁德市指导性科技计划项目(20190029)

收稿日期:2022-05-25

作者简介:李智强(1988-),男,主治医师,(电子信箱)lzhq096@163.com;

陈锦添,男,主治医师,(电子信箱)527006840@qq.com,通信作者。

全的优点,可减少穿刺通道建立时间、提高一次穿刺成功率等^[3]。本研究探讨组合定位法在肾盂旁囊肿并同侧肾结石患者输尿管软镜治疗中的应用效果,以期指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年5月~2020年7月宁德市医院泌尿外科收治的150例肾盂旁囊肿并同侧肾结石患者,以随机数字表将其分为对照组与观察组,各75例。对照组男46例,女29例;年龄25~69(41.26±8.03)岁;左侧39例,右侧36例;囊肿直径3.02~6.53(4.91±0.85)cm;结石数量1~3(1.63±0.32)颗;最大结石直径0.43~2.00(1.17±0.23)cm;CT值10~20(15.19±1.68)Hu;伴不同程度腰部酸胀不适或腰痛者57例,肾盂积水4例,血尿13例,局限性肾盏积水3例。观察组男49例,女26例;年龄23~74(42.73±8.42)岁;左侧41例,右侧34例;囊肿直径3.05~6.39(4.82±0.76)cm;结石数量1~3(1.71±0.34)颗;最大结石直径0.38~1.95(1.11±0.22)cm;CT值10~20(15.25±1.73)Hu;伴不同程度腰部酸胀不适或腰痛者58例,肾盂积水5例,血尿12例,局限性肾盏积水2例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审批。

纳入标准:均符合肾盂旁囊肿并同侧肾结石诊断标准^[4],经泌尿系增强CT扫描等明确诊断;囊肿与结石位于同一侧;囊肿直径 ≥ 3 cm,结石数量 ≤ 3 颗,最大结石直径 ≤ 2 cm;均拟行输尿管软镜治疗;年龄 ≥ 18 岁;术前检查肾功能正常或轻度异常;知情同意、自愿参与、便于随访。

排除标准:伴重要脏器严重功能障碍;脑血管疾病;凝血功能异常;先天性泌尿系统畸形;糖尿病;既往接受过肾脏与输尿管手术;恶性肿瘤;全身感染。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采取常规输尿管软镜治疗。术前常规行泌尿系B超、全尿路CT平扫、腹部平片及静脉肾盂造影检查,明确肾盂旁囊肿与肾结石的部位和大小。患者全麻,取截石位,经尿道在输尿管硬镜直视下进入膀胱,将斑马导丝置入患侧输尿管内,然后在导丝引导下将14F-45cm(男)或12F-35cm(女)的输尿管软镜导引鞘(购自湖南瑞邦医疗科技有限公司)置入并拔出内芯,接着在直视下将纤维输尿管软镜(德国wolf)置入。进入集合系统,结合术前检查结果,同时对肾盂、肾盏进行探查,寻及肾结石位置,采用钬激光、以20W击碎结石至粉末

状,对于较大结石则采取套石网篮取出,确定各肾盏无较大的结石残留;另根据术前相关检查对肾盏、肾脏血管与肾囊肿的解剖位置进行评估,并且在输尿管软镜下发现相应集合系统内外凸的淡蓝色或半透明囊肿,冲开囊肿周围碎石,找到囊壁与肾盂黏膜交界处,置入钬激光光纤并将能量调至40~50W,在距离正常肾盂黏膜大约2~3mm处切开囊壁,然后检查囊腔内有无异常组织、出血等情况,在输尿管软镜监视下留置斑马导丝,上达囊肿内,下至膀胱,在导丝引导下置入6F双J管,其近端置入囊腔内,退镜,留置导尿管引流。术后1~3个月拔出双J管。

1.2.2 观察组 采取组合定位法行输尿管软镜治疗。术前常规检查同对照组。患者全麻,取截石位,输尿管软镜置入方式同对照组,待进入集合系统后,根据术前一系检查列检查结果,同时结合术中输尿管软镜探查结果,在B超引导下,确定肾结石位置,实施钬激光治疗(操作同对照组);另根据组合定位法(术前检查及术中B超定位下)评估的肾囊肿解剖位置,在输尿管软镜辅助下找到囊肿,待软镜进入肾盂内目标区域或目标肾盏,再次通过B超监视确认,进行囊肿内切开引流术(操作同对照组)。

1.3 观察指标

1.3.1 手术时间、术中出血量及住院时间 其中出血量=吸引器储存罐中的血量(用吸引器将手术中的出血送入大透明罐中)+血纱布的血量-注水量-冲水量。

1.3.2 手术效果^[5] 术后6个月复查腹部CT,若残留结石最大直径 < 4 mm,则为结石清除;术后6个月,若囊肿体积较术前缩小 $\geq 50\%$,则为囊肿治疗有效;术后12个月,门诊复查腹部CT,若囊肿治疗有效者再次出现囊肿或囊肿增大的情况,则为囊肿复发。

1.3.3 并发症 术中并发症可见出血、输尿管穿孔、感染性休克、肾或临近脏器损伤等,术后并发症可见感染、尿漏、脓毒血症、活动性出血等。

1.3.4 患者满意度 于术后12个月进行自拟问卷调查,共计10个条目,各条目均按照0、5、10分计分,总分100分,分为很满意(≥ 80 分)、比较满意(> 60 分)、不满意(≤ 60 分),统计总满意率[(很满意例数+比较满意例数)/总例数 $\times 100\%$]^[6]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料用例数和百分数表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术指标及住院时间比较 观察组手术时间、住院时间短于对照组,术中出血量少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 手术指标及住院时间比较

组别	n	手术时间/min	术中出血量/mL	住院时间/d
观察组	75	42.84±7.95	37.12±3.24	6.76±1.25
对照组	75	45.68±8.72	39.85±4.63	7.24±1.36
t		2.084	4.184	2.250
P		0.039	0.00	0.026

2.2 手术效果比较 观察组术后6个月的结石清除率、囊肿治疗有效率及术后12个月的囊肿复发率与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 手术效果比较[n(%)]

组别	n	术后6个月		术后12个月
		结石清除率	囊肿治疗有效率	囊肿复发率
观察组	75	71(94.67)	68(90.67)	3(4.00)
对照组	75	70(93.33)	66(88.00)	4(5.33)
χ^2		0.000	0.280	0.000
P		1.000	0.597	1.000

2.3 并发症发生情况比较 观察组术中1例出血、术后1例感染,对照组术中2例出血、术后2例感染,观察组总并发症发生率[2.67%(2/75)]与对照组[5.33%(4/75)]比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.174, P = 0.677$)。

2.4 患者满意度比较 观察组患者对手术的总满意度(93.33%)高于对照组(82.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 患者满意度比较[n(%)]

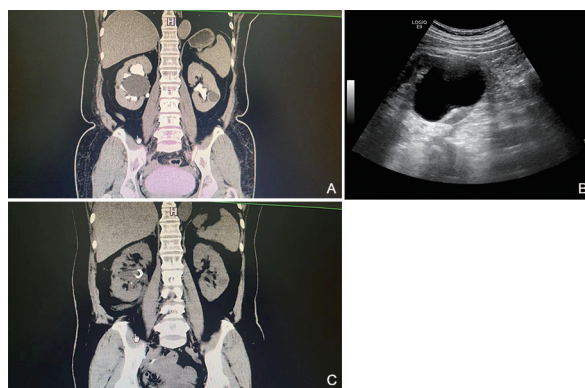
组别	n	很满意	比较满意	不满意	总满意
观察组	75	55	15	5	70(93.33)
对照组	75	50	12	13	62(82.67)
χ^2					4.040
P					0.044

2.5 典型病例 双肾囊肿患者术前、术中及术后检查见图1。

3 讨论

肾囊肿并同侧肾结石在临床上并不少见,可能是因囊肿压迫引发集合系统梗阻、受压变形,出现积水梗阻与感染等,从而导致肾结石的发生^[7]。目前,输尿管软镜技术已成为临床治疗直径<2.0 cm肾结石的首选方案,且随着软镜技术的改进、革新与成熟,其在治疗肾盂旁囊肿中亦显示出一定的效果

与独特的优势^[8-9]。



A. 术前见双肾囊肿,大者位于右肾,直径约5.4 cm,边界清,位于右侧肾盂旁呈贯穿肾实质走行,右肾内见多发铸型致密结石影;左肾见稍小囊肿及结石;B. 术中见左肾盂旁囊肿伴左肾结石,术中彩超组合定位;C. 术后3 d复查CT,囊肿及结石处理效果满意。

图1 术前、术中、术后检查

在进行输尿管软镜治疗时,除了要准确把握结石负荷,还要对肾结石与肾盂旁囊肿的位置与压迫程度进行精准分析、评估以避免钬激光内切时损伤正常肾盂黏膜而引起大出血或结石残留^[10]。术中辅助应用实时B超,可引导操作者更好地调节输尿管软镜调节方向,且在B超下能够清晰地发现输尿管软镜与钬激光光纤的线状高回声、囊肿与肾盂的紧邻区域,帮助操作者更好地了解切开部位同囊肿、肾盂肾盏的关系,指导操作者更加准确地选取与确定手术切开部位,另软镜进入目标区域后可通过B超再次确认。

本研究结果发现,两组手术并发症、结石清除率、囊肿治疗有效率及囊肿复发率差异均无统计学意义,但观察组手术时间、住院时间均较对照组缩短,术中出血量较对照组减少,提示肾盂旁囊肿并同侧肾结石输尿管软镜治疗中应用组合定位法可减少手术创伤。本研究将术前一系列影像学检查结果与术中B超定位相结合对肾结石位置进行定位,同时经输尿管软镜探查,虽相较于常规治疗步骤增多,但这种组合定位法可帮助操作者术中迅速准确地判断结石位置及寻找到结石,并帮助术者准确了解到囊肿位置和囊肿壁范围,从而有效缩短术中探查病变的时间,能够更加精确地指导手术操作者开展一系列手术操作,进而减少手术时间;同时可指导操作者在碎石前将结石移动并远离囊肿、碎石后将囊肿周围结石尽可能地冲入肾盏内,进而可避免碎石划破组织导致出血而影响视野,减少囊肿壁内切时出血与损伤的概率,减少术中出血量等^[11]。另研究发现,观察组患者对手术的总满意率较对照组高。在进行输尿管软镜治疗肾盂旁囊肿并同侧肾结石患者

中采取组合定位法,缩短了患者手术时间及住院时间,减少了术中出血量,手术效果佳,术后复发率较低,并发症较少,患者对手术的整体满意度较高。

综上所述,在肾盂旁囊肿并同侧肾结石输尿管软镜治疗中应用组合定位法,安全有效,同时可缩短手术时间、住院时间,减少术中出血量及提高患者对手术的满意度,值得推广。本研究尚存在一定的不足之处,如纳入研究的样本量相对较少,研究指标较为局限,并未分析该种方法的经济效益等,后续需扩大样本量进一步开展多中心研究。

【参考文献】

[1] YANG B, LI J, LIU J, *et al.* Safe surgical treatment of peripelvic renal cyst combined with renal calculi by percutaneous nephroscopy [J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(2) : 370-375.

[2] 张翅腾, 秦国庆, 蒋韬, 等. 输尿管软镜技术治疗肾结石合并同侧肾囊肿的临床体会[J]. *中国内镜杂志*, 2021, 27(3) : 66-70.

[3] 郑铎, 田彦, 王志强. 组合定位法在经皮肾镜取石治疗中的应用[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(27) : 30-31.

[4] 谌贻璞. *肾内科学* [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 46

-47.

[5] 刘亮程, 曹贵华, 黄贵闽, 等. 经皮输尿管镜治疗同侧肾囊肿合并肾结石疗效分析[J]. *中国微创外科杂志*, 2020, 20(11) : 1046-1049.

[6] 周饶饶, 赵方正, 王诗驿, 等. 输尿管软镜碎石术联合体外超声波碎石与经皮肾镜碎石取石术治疗 2~4 cm 肾结石的疗效分析[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47(12) : 823-828.

[7] WEN J, XU G, HE G, *et al.* The Clinical efficacy and safety of flexible ureteroscopic treatment for parapelvic renal cyst and secondary renal stone[J]. *Urol J*, 2020, 17(3) : 243-247.

[8] BABOUDJIAN M, GONDRAN-TELLIER B, ABDALLAH R, *et al.* Single use and reusable flexible ureteroscopies for the treatment of urinary stones; a comparative study of perioperative complications [J]. *Prog Urol*, 2021, 31(6) : 368-373.

[9] 罗后宙, 朱家利, 汪溢, 等. 输尿管软镜钬激光内切开术在治疗肾囊性疾病中的应用价值初探[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(1) : 145-147.

[10] ZEWU Z, HEQUN C, YU C, *et al.* Long-term outcome after flexible ureteroscopy with holmium laser for simultaneous treatment of a single renal cyst and ipsilateral renal stones [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(8) : 3601-3612.

[11] 刘聪颖, 何涛, 陈孝彬, 等. 经皮肾镜与输尿管软镜治疗多囊肾合并肾结石的疗效分析[J]. *四川医学*, 2020, 41(8) : 789-793.

(上接第 142 页)

本研究存在一定的局限性:①因 CA 相对罕见,且部分怀疑病例拒绝行进一步病理检查致使纳入的样本数较少。②本研究跨越年代较长,大部分患者失访,预后不详,无法进行全因死亡危险因素分析。③病例未进行精确分型,未能进一步探索比较不同分型间的临床表现差异。

综上所述,在原因不明的心功能不全患者中出现心房增大、室间隔及左室壁增厚、肢体导联广泛低电压、R 波递增不良或伪 Q 波性心肌梗死则高度提示 CA,应积极建议患者行心脏 MRI 及病理活检检查尽快确诊,并及时治疗。

【参考文献】

[1] YILMAZ A, BAUERSACHS J, BENDEL F, *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(4) : 479-506.

[2] 孙敏丽, 李小荣, 陈椿, 等. 淀粉样变致限制型心肌病的心电图特征分析[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2016, 30(6) : 509-512.

[3] HAHN VS, YANEK LR, VAISHNAV J, *et al.* Endomyocardial biopsy characterization of heart failure with preserved ejection fraction and prevalence of cardiac amyloidosis [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(9) : 712-724.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会.

遗传性心脏离子通道病与心肌病基因检测中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(12) : 1073-1082.

[5] GARCIA-PAVIA P, RAPEZZI C, ADLER Y, *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(4) : 512-526.

[6] MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36) : 3599-3726.

[7] MAURER MS, ELLIOTT P, COMENZO R, *et al.* Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis [J]. *Circulation*, 2017, 135(14) : 1357-1377.

[8] CAPPELLI F, VIGNINI E, MARTONE R, *et al.* Baseline ECG features and arrhythmic profile in transthyretin versus light chain cardiac amyloidosis [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(3) : e006619.

[9] 张艳春, 董剑廷, 冯力, 等. 心脏淀粉样变患者临床心电图分析 [J]. *实用心电学杂志*, 2021, 30(2) : 82-85.

[10] 谢旭晶, 罗艳婷, 黄卓山, 等. 心肌淀粉样变性患者的临床特征研究 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2020, 26(5) : 439-443.

[11] GROGAN M, LOPEZ-JIMENEZ F, COHEN-SHELLY M, *et al.* Artificial intelligence-enhanced electrocardiogram for the early detection of cardiac amyloidosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(11) : 2768-2778.

[12] GOTO S, MAHARA K, BEUSSINK-NELSON L, *et al.* Artificial intelligence-enabled fully automated detection of cardiac amyloidosis using electrocardiograms and echocardiograms [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1) : 2726.

右美托咪定对脊柱手术患者眼动脉血流速度和术后恢复质量的影响

周颖婷¹, 陈永权², 沈亮¹, 杨成伟¹, 康芳¹, 李娟¹

(1. 中国科技大学附属第一医院(南区) 麻醉科, 安徽 合肥 230071; 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:利用 TCD 监测观察右美托咪定对俯卧位脊柱手术患者眼动脉血流速度的影响,并通过 QoR-15 量表评估右美托咪定对患者恢复质量的影响。**方法:**选择 120 例在我院择期行全麻下经椎间孔入路腰椎体融合术(TLIF)的患者,年龄 18~65 岁,ASA 分级 I~III 级,随机分为右美组($n_1=60$)和对照组($n_2=60$)。右美组首次测量眼动脉血流速度后静脉输注负荷剂量右美托咪定 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 15 min,然后持续静脉输注 $0.4\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 至术毕;对照组首次测量眼动脉血流速度后静脉输注生理盐水 $0.25\text{mL}/\text{kg}$ 15 min,然后持续静脉输注 $0.1\text{mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 至术毕。记录两组患者入室时(T_0)、麻醉诱导(T_1)、插管后(T_2)、俯卧位(T_3)、切皮时(T_4)、术中一小时(T_5)、术毕(T_6)、平卧位(T_7)各个时点 50 毫米 TCD 下眼动脉收缩期血流速度(V_s)、舒张期血速度(V_d)、平均血流速度(V_m)、阻力指数(RI),同时于术前一天(D_1)、术后第一天(D_2)和术后第三天(D_3)用 QoR-15 量表评估两组患者恢复情况。**结果:**与 T_0 时比较,右美组患者 $T_3\sim T_7$ 时、对照组 $T_3\sim T_6$ 时 V_s 降低($P<0.05$),两组患者 $T_3\sim T_6$ 时 V_d 、 V_m 均降低($P<0.05$)、 $T_3\sim T_7$ 时 RI 升高($P<0.05$);右美组 T_5 、 T_6 时 V_d 和 V_m 高于对照组($P<0.05$),RI 低于对照组($P<0.05$)。两组患者 D_2 时 QoR-15 A 卷评分低于 D_1 、 D_3 ($P<0.05$),B 卷评分高于 D_1 、 D_3 ($P<0.05$);右美组患者 D_2 时 QoR-15 A 卷评分高于对照组,B 卷评分低于对照组($P<0.05$)。**结论:**右美托咪定可改善俯卧位脊柱患者眼动脉血流,同时有利于患者术后恢复。

【关键词】右美托咪定;眼动脉;术后恢复质量

【中图分类号】R 614.2;R 681.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.012

Effect of dexmedetomidine on ophthalmic artery blood velocity and postoperative recovery in patients undergoing spinal surgery

ZHOU Yingting, CHEN Yongquan, SHEN Liang, YANG Chengwei, KANG Fang, LI Juan

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230071, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of dexmedetomidine (Dex) on ophthalmic artery (OA) blood velocity in patients undergoing prone spinal surgery by transcranial Doppler (TCD) and to evaluate its effect on patients' recovery by the 15-item Quality of Recovery scale (QoR-15). **Methods:** One hundred and twenty patients (aged from 18 to 65 years, ASA I-III) undergoing transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) under general anesthesia in our hospital were included and equally randomized to group D (dexmedetomidine) and group C (controls). Patients in both groups underwent OA blood flow velocity measurement. After that, those in group D received intravenous DEX ($1\mu\text{g}/\text{kg}$, 15 min) before anesthesia induction, followed by $0.4\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ till the end of the surgery, and saline was intravenously administered in patients in group C ($0.25\text{mL}/\text{kg}$, 15 min), followed by $0.1\text{mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ till completion of the operation. The systolic (V_s), diastolic (V_d), mean (V_m) OA blood velocity and resistance index (RI) of patients in both groups were monitored by TCD after entering the operating room (T_0), anesthesia induction (T_1) and intubation (T_2), on turning to prone position (T_3), at skin incision (T_4), 1 hour after surgery (T_5), at the end of surgery (T_6) and on returning to supine position (T_7). QoR-15 scale was used to evaluate patients' recovery in both groups 1 day before (D_1), 1 day after (D_2) and three days after (D_3) the surgery. **Results:** Compared with the values at T_0 , V_s at $T_3\sim T_7$ in group D and at $T_3\sim T_6$ in group C was decreased ($P<0.05$), V_d and V_m were decreased at $T_3\sim T_6$ ($P<0.05$) and RI increased at $T_3\sim T_7$ ($P<0.05$) in both groups. At T_5 and T_6 , the V_d and V_m in group D were significantly higher than those in group C, while the RI in group D were significantly lower than those in group C ($P<0.05$). In both groups, the scoring on QoR-15 scale A at D_2 was significantly lower than that at D_1 and D_3 ($P<0.05$), yet on QoR-15 scale B at D_2 was markedly higher ($P<0.05$). At D_2 , scoring on QoR-15 scale A was notably higher in group D than in group C, whereas the scores of QoR-15 scale B were significantly higher ($P<0.05$). **Conclusion:** Dex can improve OA blood flow in patients undergoing prone spinal surgery and contribute to the patients' postoperative recovery.

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020A0605)

收稿日期:2022-06-15

作者简介:周颖婷(1993-),女,住院医师,(电子信箱)zhouyt1993@163.com;

李娟,女,主任医师,(电子信箱)987305735@qq.com,通信作者。

[Key words] dexmetomidine; ophthalmic artery; quality of postoperative recovery

围手术期视力丧失(periooperative visual loss, POVL)是脊柱手术严重的并发症之一,脊柱手术患者 POVL 发病率是所有其他非眼科手术的 50 倍^[1]。俯卧位导致的眼内压升高、视神经灌注降低是造成眼部缺血性疾病的主要原因^[2-3]。经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD)监测眼动脉血流速度可为眼部缺血性疾病的防治提供依据^[4]。右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,腹腔镜下妇科手术患者应用右美托咪定可以降低气管插管、高压气腹、体位等引起的高血压^[5-6],但很少有研究观察右美托咪定对眼动脉血流的影响。本研究拟利用 TCD 监测观察右美托咪定对俯卧位脊柱手术患者眼动脉血流速度的影响,并通过 QoR-15 量表评估右美托咪定对患者恢复质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在中国科技大学附属第一医院南区择期行全麻下经椎间孔入路腰椎体融合术(transforaminal lumbar interbody fusion, TLIF)的患者 120 例,年龄 18~65 岁,ASA 分级 I~III 级, BMI 18~30 kg/m²。排除标准:有任何眼部疾病病史;有明显的心肺疾患、肝肾功能不全;已知对研究用药过敏或术中发现药物过敏反应者;有烟酒或药物成瘾、长期服用镇静、催眠药物史。按照随机数字表法分为右美组和对照组,每组 60 例。本研究已通过伦理委员会批准,与家属签署知情同意书,伦理号:2022KY 伦审第 008 号。

1.2 方法 麻醉方法:患者入室后常规开放静脉通路,面罩吸氧,监测 ECG、SpO₂、BP、BIS,测量首次眼动脉血流速度。右美组,首次测量后静脉输注负荷剂量右美托咪定(1 μ g/kg),15 min 输注完毕,进行麻醉诱导,诱导后持续静脉输注 0.4 μ g/(kg·h)至术毕。对照组,首次测量后静脉输注生理盐水 0.25 mL/kg 15 min,然后持续静脉输注 0.1 mL/(kg·h)至术毕。麻醉诱导使用依托咪酯 0.2 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,3 分钟后行气管插管,连接麻醉机,通气参数设置为:FiO₂ 60%,VT 8~10 mL/kg,RR 10~14 次/min, P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。麻醉维持采用靶控输注 Marsh 药代模型的丙泊酚和 Minito 药代模型的瑞芬太尼,持续吸入 1%七氟醚,维持 MAP 和 HR 波动幅度不超过基础水平 20%,BIS 维持在 40~60。俯卧位时,患者头部至于马蹄形头托上,偏向一侧,确保双侧眼部

不受压。

眼动脉血流测量方法:用 Digi-Life 经颅多普勒超声(德国 DWL Doppler-Box),根据经颅多普勒超声眼窗的操作标准^[7]床旁检测患者双侧眼动脉血流参数,包括收缩期血流速度(Vs)、舒张期血速度(Vd)、平均血流速度(Vm)、阻力指数(RI),取双侧眼动脉血流参数的平均数记录。患者仰卧位时,超声探头(2 MHz,功率 17MW)轻置于患者眼脸上,角度向内侧倾斜;患者俯卧位时,超声探头放置在眼睑的上外侧象限,而不挤压眼球,然后将其向下轻轻倾斜,直到识别出眼动脉。

1.3 观察指标 ①患者入室时(T₀)、麻醉诱导(T₁)、插管后(T₂)、俯卧位(T₃)、切皮时(T₄)、术中一小时(T₅)、术毕(T₆)、平卧位(T₇)各个时点的 Vs、Vd、Vm 及 RI。②患者术前(D₁)、术后第一天(D₂)和术后第三天(D₃)的恢复质量(QoR-15)。③患者 D₁、D₂和 D₃时点采用失眠严重程度指数量表(ISI 量表)进行睡眠评分。④两组患者 T₀~T₇各个时间段的 NIBP、HR、MAP 值。⑤患者麻醉中瑞芬太尼及丙泊酚的用量、麻醉时间、手术时间、手术期间维持俯卧位体位时间,失血量、尿量、液体摄入量。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;多组间比较采用重复测量资料的方差分析,内部两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 右美组患者术中丙泊酚及瑞芬太尼用量均少于对照组(P<0.05);两组患者其余项目比较差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

2.2 手术期间不同时间点生命体征的比较 与 T₀ 时比较,右美组 T₁~T₇ 时 HR、MAP 均降低(P<0.05);对照组 T₃~T₇ 时 HR、MAP 降低(P<0.05)。两组患者 T₀、T₇ 时间点时 HR、MAP 比较差异均无统计学意义(P>0.05),右美组 T₁~T₆ 时 HR、MAP 均低于对照组(P<0.05)。见表 2。

2.3 两组患者各时间点眼动脉血流参数的比较 与 T₀ 时比较,右美组患者 T₃~T₇ 时、对照组 T₃~T₆ 时 Vs 降低(P<0.05),两组患者 T₃~T₆ 时 Vd、Vm 均降低(P<0.05)、T₃~T₇ 时 RI 升高(P<0.05);右美组 T₅、T₆ 时 Vd 和 Vm 高于对照组(P<0.05),RI 低

于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 围术期术后恢复质量及睡眠质量的比较 两组患者 D₂ 时 QoR-15 A 卷评分低于 D₁、D₃ ($P<0.05$) ; B 卷评分高于 D₁、D₃ ($P<0.05$) ; 右美组患者 D₂ 时 QoR-15 A 卷评分高于对照组, B 卷评分低于对照组(均 $P<0.05$), 其他详见表4。两组患者在 D₂ 时 ISI 评分均分别低于 D₁ 和 D₃ 时 ($P<0.05$), 右美组患者 D₂ 时 ISI 评分高于对照组 ($P<0.05$), 见表5。

3 讨论

眼动脉自颈内动脉分出后经视神经管入眶, 分成两个独立的系统, 一是视网膜中央血管系统, 供应视网膜内数层; 二是睫状血管系统, 供应除视网膜中央动脉供应外的眼球其他部分。TCD 是利用超声多普勒效应来检测颅内脑底动脉环上的各个主要动脉血流动力学参数的一项无创性检查方法^[8], 可精确测定血管的各个节段, 其最大分辨能力为 1mm, 能对眼动脉进行细致检测^[9]。脊柱手术围手术期视力下降最常见的原因是缺血性视神经病变(ische-

mic optic neuropathy, ION), 占比高达 89%^[10], ION 与俯卧位头部静脉压升高相关, 早期眼底镜检查显示眼底正常, 数月后才出现症状^[11]。术中通过 TCD 监测眼动脉血流变化, 可早发现视神经血流异常。

表1 患者一般资料比较($n=60, \bar{x}\pm s$)

指标	右美组	对照组	t/χ^2	P
年龄/岁	51.63±5.55	50.94±7.11	0.593	0.555
性别(男/女)	34/26	32/28	0.135	0.714
身高/cm	166.56±8.12	165.69±6.88	0.633	0.528
体质量/kg	67.97±12.99	66.44±10.05	0.722	0.472
BMI/(kg/m ²)	24.21±3.80	24.18±2.82	0.049	0.961
ASA 分级(Ⅱ/Ⅲ)	(36/24)	(37/23)	0.035	0.852
麻醉时间/min	155.00±53.20	148.44±31.50	0.822	0.413
手术时间/min	125.94±42.94	125.00±24.49	0.147	0.883
俯卧体位时间/min	132.50±43.63	131.25±25.20	0.192	0.848
出血量/mL	143.13±47.73	137.50±44.65	0.667	0.506
尿量/mL	487.55±38.88	500.00±34.52	1.855	0.066
液体摄入量/mL	1 256.25±389.52	1 290.63±317.40	0.530	0.597
丙泊酚使用量/mg	493.44±169.49	556.88±175.31	2.015	0.046
瑞芬太尼使用量/μg	1 133.13±407.35	1 291.56±416.08	2.108	0.037

表2 手术期间不同时间点的生命体征比较($n=60, \bar{x}\pm s$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	F	P
HR/(次/分钟)	右美组	77.75±9.65	65.13±4.94 *	64.50±5.06 *	61.70±7.32 *	61.32±6.77 *	59.63±4.43 *	62.31±4.71 *	64.50±5.40 *	50.141	<0.001
	对照组	77.38±11.27	74.00±12.70	73.75±10.16	69.07±9.11 *	65.75±4.71 *	63.13±5.14 *	66.00±4.82 *	63.57±6.16 *	23.003	<0.001
	t	0.193	5.042	6.314	4.883	4.163	3.995	4.246	0.883		
	P	0.847	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.379		
MAP/mmHg	右美组	100.57±11.07	93.45±8.34 *	92.18±9.52 *	87.93±7.09 *	87.68±10.29 *	84.75±8.62 *	86.07±7.43 *	91.43±7.91 *	20.219	<0.001
	对照组	97.82±12.33	98.63±7.91	98.75±7.94	93.88±7.04 *	94.00±6.53 *	91.05±7.24 *	92.25±8.18 *	89.75±10.35 *	10.027	<0.001
	t	1.286	3.493	4.103	4.614	4.014	4.335	4.335	1.001		
	P	0.201	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.319		

注:与 T₀ 时相比, * $P<0.05$ 。

表3 不同时间经颅多普勒超声眼动脉血流参数($n=60, \bar{x}\pm s$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	F	P
Vs/(cm/s)	右美组	36.62±8.00	36.17±6.76	37.07±7.72	29.15±4.37 *	28.73±6.53 *	29.32±5.52 *	28.88±6.01 *	32.55±6.38 *	24.049	<0.001
	对照组	35.43±7.67	36.73±5.82	36.88±7.04	29.02±5.43 *	28.57±6.05 *	28.75±5.68 *	28.15±6.12 *	31.85±6.09 *	22.882	<0.001
	t	0.827	0.492	0.136	0.148	0.145	0.554	0.662	0.615		
	P	0.410	0.624	0.892	0.882	0.885	0.581	0.509	0.540		
Vd/(cm/s)	右美组	7.72±2.84	7.85±2.32	7.97±2.12	5.82±2.17 *	5.77±2.44 *	5.52±2.01 *	5.62±1.98 *	7.23±2.06	14.848	<0.001
	对照组	7.75±2.21	7.23±2.45	7.47±2.12	5.15±2.13 *	5.22±2.31 *	4.17±1.69 *	4.28±1.73 *	6.98±1.79	30.481	<0.001
	t	0.072	1.415	0.710	1.700	1.269	3.980	3.926	0.238		
	P	0.943	0.160	0.198	0.092	0.207	<0.001	<0.001	0.480		
Vm/(cm/s)	右美组	15.57±3.30	15.22±2.91	15.63±3.63	13.02±3.23 *	12.68±3.04 *	12.78±3.34 *	12.67±2.57 *	15.15±2.88	12.618	<0.001
	对照组	15.18±2.66	15.30±2.15	15.23±2.35	12.90±2.21 *	12.57±2.38 *	10.68±2.10 *	10.72±2.14 *	14.72±2.64	14.293	<0.001
	t	0.701	0.178	0.717	0.231	0.234	4.121	4.511	0.859		
	P	0.485	0.859	0.475	0.818	0.816	<0.001	<0.001	0.392		
RI/(cm/s)	右美组	0.76±0.09	0.75±0.08	0.72±0.13	0.89±0.22 *	0.85±0.14 *	0.87±0.09 *	0.85±0.12 *	0.82±0.11 *	14.520	<0.001
	对照组	0.79±0.11	0.78±0.09	0.78±0.14	0.88±0.06 *	0.88±0.12 *	0.94±0.08 *	0.93±0.10 *	0.83±0.14 *	20.994	<0.001
	t	0.069	2.240	2.295	0.506	0.860	4.481	3.786	0.429		
	P	0.287	0.027	0.023	0.614	0.392	<0.001	<0.001	0.668		

注: * 与 T₀ 时相比, $P<0.05$ 。

表4 围术期不同时间 QoR-15 评分($n=60, \bar{x} \pm s$)

指标	D ₁	D ₂	D ₃	F	P
A 卷					
右美组	85.32±6.45	76.84±4.59 [*]	83.18±6.13 [#]	31.364	<0.001
对照组	84.28±5.78	73.68±5.02 [*]	82.37±5.96 [#]	61.821	<0.001
t	0.924	3.586	0.740		
P	0.357	<0.001	0.461		
B 卷					
右美组	10.37±2.78	16.15±4.24 [*]	11.40±3.27 [#]	47.594	<0.001
对照组	10.55±2.66	20.92±5.13 [*]	11.57±3.18 [#]	142.459	<0.001
t	0.369	5.549	0.283		
P	0.713	<0.001	0.778		

注:与 D₁时相比, * P<0.05;与 D₂时相比,#P<0.05。

表5 围术期不同时间 ISI 量表失眠严重程度评分($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	D ₁	D ₂	D ₃	F	P
右美组	21.38±2.60	19.63±2.78 [*]	22.18±2.40 [#]	13.769	<0.001
对照组	20.70±2.61	17.44±2.68 [*]	21.68±2.92 [#]	39.232	<0.001
t	1.437	4.416	1.025		
P	0.153	<0.001	0.307		

注:与 D₁时相比, * P<0.05;与 D₂时相比,#P<0.05。

本研究通过术中监测眼动脉血流发现,俯卧位后患者眼动脉血流速度 V_s、V_d 明显减慢,RI 明显升高,这可能是因为体位引起头部静脉压升高,导致眼动脉血流供应减少,并且随着俯卧位时间延长这种情况愈加明显。而右美组的患者虽然不能逆转这一改变,但在俯卧位 1 h 后,V_d、V_m 高于对照组,RI 低于对照组,说明右美托咪定可在一定程度上改善眼动脉远端的血流灌注,这可能是由于右美托咪定激动血管内皮细胞的 α₂ 肾上腺素受体,增加一氧化氮合酶介导的一氧化氮释放,从而在一定程度上抑制血管收缩^[12] 导致。

另外,本研究中右美组患者气管插管时血压、心率明显低于对照组,说明右美托咪定 1ug/kg 的负荷量有效减少了气管插管的应激反应。以往研究表明在多节段脊柱融合术中输注右美托咪定可适度提高恢复质量,并可能减少术后早期的疲劳^[13];本研究采用 QoR-15 量表评估术后恢复质量,右美组患者术后第一天 QoR-15 量表 A 卷评分高于对照组,B 卷低于对照组,可能与右美托咪定镇痛、减轻炎症反应等作用有关。由于手术后的疼痛刺激、术后心电图监护等影响,很多患者术后会出现睡眠剥夺^[14],而使用右美托咪定可改善术后睡眠质量^[15]。本研究与先前研究结果一致,对照组患者术后第一天 ISI 评分较术前明显降低,而右美组患者术后第三天 ISI 评分较术前无明显差异。

综上所述,右美托咪定可改善俯卧位脊柱患者术中眼动脉血流供应,同时可改善患者术后恢复质量及术后睡眠质量。

【参考文献】

- [1] RAJ A, ARYA SK, SOOD S. Unilateral visual loss due to central retinal artery occlusion with total ophthalmoplegia following cervical spine surgery in prone position [J]. Nepal J Ophthalmol, 2015, 7: 191-193.
- [2] GEERAERTS T, DEVYS JM. Postoperative visual loss following prone spinal surgery [J]. Br J Anaesth, 2005, 95(5): 719-720.
- [3] SZMUK P, STEINER JW, POP RB, et al. Intraocular pressure in pediatric patients during prone surgery [J]. Anesth Analg, 2013, 116(6): 1309-1313.
- [4] LIM NC, FAN CH, YONG MK, et al. Assessment of depression, anxiety, and quality of life in singaporean patients with glaucoma [J]. J Glaucoma, 2016, 25(7): 605-612.
- [5] SCHERR M, SCHWERTHOEFFER D, FROBOESE T, et al. Psychiatric effects and side effects of the alpha-2-antagonist yohimbine; a review of literature and case report [J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2009, 77(10): 585-590.
- [6] MOWAFI HA, ALDOSSARY N, ISMAIL SA, et al. Effect of dexmedetomidine premedication on the intraocular pressure changes after succinylcholine and intubation [J]. Br J Anaesth, 2008, 100(4): 485-489.
- [7] 华扬, 高山, 吴钢, 等. 经颅多普勒超声操作规范及诊断标准指南 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2008, 5(2): 197-222.
- [8] WANG RF, WILLIAMSON JE, KOPCZYNSKI C, et al. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes [J]. J Glaucoma, 2015, 24(1): 51-54.
- [9] MOLLOY BL. Implications for postoperative visual loss; steep trendelenburg position and effects on intraocular pressure [J]. AANA J, 2011, 79(2): 115-121.
- [10] NICKELS TJ, MANLAPAZ MR, FARAG E. Perioperative visual loss after spine surgery [J]. World J Orthop, 2014, 5(2): 100-106.
- [11] LEE LA. Perioperative visual loss and anesthetic management [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2013, 26(3): 375-381.
- [12] 杨峰, 林成新. 右美托咪定心血管效应的机制 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(9): 999-1002.
- [13] BEKKER A, HAILE M, KLINE R, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2013, 25(1): 16-24.
- [14] KRENK L, JENNUM P, KEHLET H. Sleep disturbances after fast track hip and knee arthroplasty [J]. Br J Anaesth, 2012, 109(5): 769-775.
- [15] 唐润栋, 徐晓林, 姜彦, 等. 右美托咪定复合舒芬太尼术后镇痛对经腹腔镜切除术患者睡眠质量的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(3): 222-225.

耳穴埋豆辅助舒芬太尼对腰麻下 PPH 术后的影响

屈添平¹,温佐强¹,马 岚²,徐茂奇³

(芜湖市中医医院 1. 麻醉科;2. 针灸科;3. 外三科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探究耳穴埋豆辅助舒芬太尼对腰麻下痔上黏膜环切术(PPH)术后的影响。**方法:**选取芜湖市中医医院2020年1~6月收治的100例腰麻下PPH术患者作为研究对象,按随机数表法分为对照组和观察组各50例。对照组单纯采用舒芬太尼静脉镇痛,观察组采用耳穴埋豆辅助舒芬太尼静脉镇痛,比较两组术后自控镇痛的使用情况、焦虑自评量表(SAS)评分、视觉模拟量表(VAS)评分、满意度评分、伯格曼舒适度量表(BCS)评分以及术后呕吐、尿潴留等发生率。**结果:**观察组术后24h镇痛有效按压次数和舒芬太尼总消耗量均少于对照组($P<0.05$)。两组术后SAS评分均低于术前($P<0.05$),且观察组下降幅度优于对照组($P<0.05$)。观察组术后6、12、24hVAS评分均低于对照组,而BCS评分均高于对照组($P<0.05$)。观察组术后满意度评分高于对照组($P<0.05$)。观察组术后恶心呕吐、尿潴留以及插导尿管发生率均低于对照组($P<0.05$)。**结论:**耳穴埋豆辅助舒芬太尼,有减轻腰麻下PPH术后疼痛的趋势,能减少术后舒芬太尼用量,有利于减少术后恶心呕吐,降低尿潴留发生率,提高患者术后舒适度与满意度,值得推广。

【关键词】痔上黏膜环切术;耳穴埋豆;舒芬太尼;术后镇痛;并发症

【中图分类号】R 614.2;R 657.18 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.013

Effect of auricular points pressing with beans assisting sufentanil on the postoperative pain in patients undergone PPH under spinal anesthesia

QU Tianping, WEN Zuoqiang, MA Lan, XU Maoqi

Department of Anesthesiology, Wuhu Hospital of traditional Chinese Medicine, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of auricular points pressing with beans assisting sufentanil on postoperative pain relief in patients undergone procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH) under spinal anesthesia. **Methods:** One hundred patients undergone PPH by spinal anesthesia in our hospital were included between January and June of 2020, and equally allocated to control group and observational group by random table method. Simple sufentanil or auricular points pressing with beans assisting sufentanil was applied respectively to analgesia in patients in the control and observational group. Then the two groups were compared regarding postoperative self-control analgesia, scores on self-rating anxiety scale (SAS), satisfaction with the analgesia, visual analogue scale (VAS), Bruggmann comfort scale (BCS) and the incidence of postoperative nausea/vomiting and urinary retention.

Results: Patients in the observational group had lower number of effective pressing of analgesics and total consumption of sufentanil than those in the control group with 24 hours after operation ($P<0.05$). Although scores on postoperative SAS were decreased in both groups compared to those before operation ($P<0.05$), yet the decrease was dominant in the observational group ($P<0.05$). VAS score was lower and BCS was higher in the observational group than in control group at 6, 12, and 24th hour (all $P<0.05$). Patients in the observational had higher satisfaction with postoperative analgesia, yet lower incidence of postoperative nausea/vomiting and urinary retention as well as urethral catheterization than those in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Auricular points pressing with beans assisting sufentanil is worthy of recommendation to patients undergoing PPH under lumbar anesthesia, because this protocol can reduce the postoperative pain and dose of postoperative sufentanil, incidence of postoperative nausea/vomiting and urinary retention, and improve the patients' comfort and satisfaction.

【Key words】 procedure for prolapse and hemorrhoids; auricular points pressing with beans; sufentanil; postoperative analgesia; complications

痔上黏膜环切术(procedure for prolapse and hemorrhoids, PPH)是目前治疗混合痔的主要手术方法,具有创伤小、术后恢复快等优点,在临床上取得

了广泛应用,可有效改善患者痔疮症状^[1],但是术后由于局部损伤、水肿等刺激,容易导致疼痛出现。舒芬太尼是常见的术后镇痛药物,具有良好的镇痛

基金项目:芜湖市科技计划项目(2021cg22)

收稿日期:2022-07-12

作者简介:屈添平(1985-),男,主治医师,(电子信箱)119192056@qq.com;

徐茂奇,男,副主任医师,硕士生导师,(电子信箱)1030500958@qq.com,通信作者。

效果,但可引起恶心呕吐、皮肤瘙痒、尿潴留等并发症。耳穴埋豆是中医处理和防治这些并发症的有效手段^[2-3]。本研究旨在了解耳穴埋豆辅助舒芬太尼静脉镇痛对腰麻下 PPH 术后镇痛效果及不良反应的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1~6 月在芜湖市中医医院腰麻下行 PPH 治疗的患者 100 例作为研究对象,年龄 24~65 岁。根据随机数表法分为对照组和观察组各 50 例。纳入标准:①ASA 分级 1~2 级;②无精神类疾病,可配合完成调查研究;③无耳廓畸形与破损、感染等疾病;④患者和(或)家属签署知情同意书。排除标准:①镇痛药物依赖;②舒芬太尼过敏;③尿路狭窄,重度前列腺肥大,膀胱或输尿管结石;④合并严重系统性疾病;⑤近期使用免疫抑制剂。

1.2 方法 两组均实施腰麻,在 L₂₋₃或 L₃₋₄ 间隙用 25 G 腰麻针穿刺,见脑脊液流出后,缓慢回收脑脊液,一次性注入用脑脊液稀释的 0.5% 罗哌卡因 15 mg。手术结束前 10 min 左右,连接静脉镇痛泵,药物配伍为舒芬太尼 2 μg/kg,加盐酸阿扎司琼氯化钠注射液(盐酸阿扎司琼 10 mg)至 100 mL,混合输注 2 mL/h,单次按压 3 mL,锁定时间为 15 min。在此基础上,观察组给予耳穴埋豆:主穴取神门、皮质下、肠、肛门、胃、膀胱;配穴取交感、三焦。消毒耳廓后,取王不留行籽埋贴在相应穴位,边贴边揉压,直至出现胀痛或灼热感为止^[4],每次每穴 1~2 min,留豆 3 d。按压频率为术前或术中按压 1 次,术后 2、4 h 各按压 1 次,之后每天 3~5 次。

1.3 观察指标 比较两组术后 24 h 镇痛有效按压次数和舒芬太尼总消耗量、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、术前和术后焦虑状况、满意度评分、伯格曼舒适度量表(Bruggrmann comfort scale, BCS)评分以及术后并发症的发生情况。①焦虑状况:采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)进行评价,标准分的分界值为 50 分,50~59 分为轻度焦虑,60~69 分为中度焦虑,70 分以上为重度焦虑。②疼痛程度:采用 VAS 进行评价,分值 0~10 分,0 分表示无疼痛,1~3 分表示轻度疼痛,4~6 分表示中度疼痛,7~9 分表示重度疼痛,10 分表示最高级别疼痛。③满意度评分:0 分表示不满意,1 分表示比较满意,2 分表示满意,3 分表示非常满意。④BCS 评分:0 分,持续性疼痛;1 分,安静时无痛,深呼吸或咳嗽时疼痛剧烈;2 分,安静时无痛,深呼吸

或咳嗽时疼痛轻微;3 分,深呼吸时无痛;4 分,深呼吸和咳嗽时均无痛。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 26.0 软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验;计数资料采用 *n*(%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较 两组患者在年龄、性别、身高、体质量及手术时间等一般资料上差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较(*n*=50, $\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	观察组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	43.26±11.03	42.70±11.39	0.250	0.803
性别/(男/女)	29/21	28/22	0.041	0.840
体质量/kg	68.22±7.79	66.73±6.25	1.055	0.294
身高/cm	170.08±6.35	169.12±7.26	0.704	0.483
手术时间/min	37.41±7.32	34.73±7.58	1.798	0.075

2.2 两组患者术后镇痛情况的比较 观察组术后 24 h 镇痛有效按压次数和舒芬太尼总消耗量均少于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组镇痛情况的比较(*n*=50, $\bar{x} \pm s$)

组别	有效按压次数	24 h 舒芬太尼消耗量/μg
对照组	3.01±0.75	78.56±2.16
观察组	2.56±0.64	73.28±1.53
<i>t</i>	3.227	14.105
<i>P</i>	0.002	<0.001

2.3 两组患者 SAS 和满意度评分的比较 两组患者术前 SAS 评分比较差异无统计学意义(*P*>0.05);两组术后 SAS 评分均低于术前,且观察组下降幅度优于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);观察组术后满意度评分[(2.63±0.32)分]高于对照组[(2.42±0.35)分],差异有统计学意义(*t*=3.131, *P*=0.002)。见表 3。

表 3 两组术前、术后 SAS 评分比较(*n*=50, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	术前 SAS	术后 SAS	$\bar{d} \pm s_d$	<i>t</i> _{配对}	<i>P</i> _{配对}
对照组	58.62±7.40	42.74±7.10	15.88±11.30	9.935	<0.001
观察组	59.70±6.70	37.54±6.23	22.16±10.08	15.542	<0.001
<i>t</i>	0.765		2.932		
<i>P</i>	0.446		0.004		

2.4 两组患者术后 VAS 和 BCS 评分的比较 两组患者术后 2 h VAS 与 BCS 评分差异无统计学意义(*P*>0.05)。观察组术后 6、12、24 h VAS 评分均低于对照组,而观察组术后 6、12、24 h BCS 评分均高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表4 两组术后VAS和BCS评分的比较(n=50, $\bar{x} \pm s$, 分)

指标	术后2 h	术后6 h	术后12 h	术后24 h
VAS 评分				
对照组	0.00±0.00	3.88±0.92	2.61±0.52	2.10±0.35
观察组	0.00±0.00	3.06±0.74	2.03±0.41	1.67±0.26
t	0.000	4.911	6.913	6.974
P	1.000	<0.001	<0.001	<0.001
BCS 评分				
对照组	4.00±0.00	1.93±0.42	2.27±0.56	2.47±0.54
观察组	4.00±0.00	2.15±0.38	2.52±0.61	2.72±0.63
t	0.000	2.747	2.135	2.130
P	1.000	0.007	0.035	0.036

2.5 两组术后首次排尿时间和并发症情况的比较

观察组术后首次排尿时间[(5.10±0.45)h]短于对照组[(6.03±0.56)h],差异有统计学意义(t=9.154, P<0.001)。观察组术后恶心呕吐、尿潴留以及插导尿管发生率均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 两组术后并发症情况的比较[n=50, n(%)]

组别	恶心呕吐	尿潴留	皮肤瘙痒	插导尿管
对照组	12(24.00)	10(20.00)	7(14.00)	8(16.00)
观察组	4(8.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)
χ^2	4.762	4.332	3.397	4.000
P	0.029	0.037	0.065	0.046

3 讨论

PPH是混合痔常见的治疗方法,用吻合器对直肠黏膜及黏膜下层组织进行环形切除,不影响肛垫生理功能^[5]。PPH术治疗混合痔效果明显,但会引发术后疼痛、尿潴留等并发症。因此,必须积极地减少术后并发症,提升患者的舒适度。本研究采用25G腰麻细针穿刺,实行单次腰麻。同时为了避免硬膜外镇痛的感染、导管折断等风险,本研究的术后镇痛方式为静脉自控镇痛。

阿片类药物是围术期疼痛治疗的重要药物之一,具有良好的镇痛效果^[6]。舒芬太尼是 μ 阿片受体激动剂,与其亲和力是芬太尼的8~10倍,镇痛强度更强,镇痛效果更好^[7]。但从临床实践来看,单纯性地使用舒芬太尼用于腰麻下PPH术后镇痛,容易引起恶心呕吐、瘙痒、尿潴留等^[8]。

《灵枢·口问》谓“耳者宗脉之所聚”^[2-3],刺激交感、胃穴能有效抑制患者的呕吐;刺激神门穴有补气宁心、安神定志的作用^[9];皮质下穴位有抗炎止痛,松弛内脏平滑肌的作用;穴位直肠、肛门可以活血消肿,清热利湿。中医理论上,尿潴留称“癃闭”,病性为本虚,肾阳虚,累及肺脾,虚弱,气不水,使膀

胱开闭失,导致小便滴漏^[10]。耳穴埋豆并按摩是无创疗法,疗效可靠,方法简单,患者更愿意接受^[11]。

本研究结果显示,观察组术后24h镇痛有效按压次数和舒芬太尼总消耗量均低于对照组,两组术后6、12、24hVAS均分<3分,但观察组低于对照组;观察组术后6、12、24hBCS评分均高于对照组,临床上VAS<3分可以不处理,但结合BCS评分,提示耳穴埋豆辅助舒芬太尼的应用,有降低疼痛程度的趋势,使疼痛程度更低,患者舒适度更高。观察组术后首次排尿时间短于对照组,恶心呕吐、尿潴留发生率低于对照组,表明耳穴埋豆辅助舒芬太尼的应用引发的并发症更少,显示了耳穴埋豆的安全性。研究表明,疼痛是人产生不良情绪的重要因素,且两者呈正相关,疼痛越剧烈,不良情绪越严重,患者满意度会降低^[12-13]。因此,对于PPH术后患者而言,不良情绪也是重要的评价指标之一。本研究结果显示,术后两组SAS均分<50分,观察组下降幅度优于对照组,且观察组术后满意度高于对照组,提示患者术后均无明显的焦虑,但耳穴埋豆辅助舒芬太尼能够更好地提升患者的满意度。分析原因,可能是耳穴埋豆的应用,能更好地减轻患者术后疼痛,降低应激反应,减轻不良情绪^[14],使患者舒适度提高,进而达到了提高患者满意度的目的。

综上所述,耳穴埋豆辅助舒芬太尼应用在腰麻下PPH术后镇痛患者中,可减少镇痛有效按压次数和舒芬太尼总消耗量,降低疼痛程度和术后恶心呕吐、尿潴留发生率,提高患者满意度和舒适度,具有良好的临床应用及推广价值。

【参考文献】

- [1] 林庆国, 华国花, 王天明, 等. 改良单荷包四点牵引法在PPH治疗环状混合痔中的临床效果观察[J]. 新医学, 2022, 53(1): 37-40.
- [2] 贺照霞, 刘君颖, 张红娟, 等. 耳穴埋豆联合穴位按摩防治胃镜检查继发恶心呕吐的疗效探讨[J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(3): 52-56.
- [3] 刘承玄, 熊维建, 杨敬, 等. 耳穴压豆法对经皮肾脏穿刺活检术后患者排尿功能的影响[J]. 河南中医, 2020, 40(8): 1274-1276.
- [4] 刘国军. 穴位敷贴联合耳穴压豆治疗肛肠病术后尿潴留临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(9): 1377-1378.
- [5] 苏锦华, 梁嘉迪, 钱玉儿, 等. PPH联合闭合性痔切除术对环状混合痔的疗效[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(3): 200-203.
- [6] 马俊丽, 魏新川. 阿片类受体拮抗剂预防全身麻醉术后恶心呕吐研究进展[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(12): 1406-1408.

实时三维超声联合斑点追踪成像技术评价二尖瓣修复术后左心室结构与功能改变的临床价值

丁 静¹,刘表虎¹,纪文艳¹,陶善强¹,练菲菲¹,杨 优¹,韦 俊²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 超声医学科;2. 胸心外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:联合运用实时三维超声心动图(RT-3DE)及二维斑点追踪成像技术(2D-STI)探讨二尖瓣脱垂患者二尖瓣修复术后左心室结构与功能改变的临床价值。**方法:**选取63例接受二尖瓣修复的二尖瓣脱垂患者为病例组,术前1周内及术后6个月行超声心动图检查测量相关超声参数。选择志愿者33例作为对照组。**结果:**与对照组比较,逆向重构组、非逆向重构组术前左心室舒张末期内径(LVESD)、左心室收缩末期内径(LVEDD)、二尖瓣反流面积(MRs)均增大,差异有统计学意义($P < 0.05$);逆向重构组及非逆向重构组术后LVESD、LVEDD、MRs均较术前缩小($P < 0.05$);而逆向重构组与非逆向重构组术后LVESD、LVEDD、MRs变化幅度差异均无统计学意义($P > 0.05$);与对照组相比,逆向重构组、非逆向重构组术前左心室整体纵向应变(LVGLS)、左心室整体圆周应变(LVGCS)、左心室射血分数(LVEF)均减小($P < 0.05$),左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)均增大($P < 0.05$);逆向重构组及非逆向重构组术后LVGLS、LVGCS较术前增大($P < 0.05$),LV-EDV、LVESV、LVEF较术前缩小($P < 0.05$);逆向重构组术后LVGCS、LVEDV、LVESV变化幅度优于非逆向重构组($P < 0.05$)。**结论:**RT-3DE联合2D-STI可用于评估二尖瓣修复术后左心室结构与功能改变,具有一定的临床应用价值。

【关键词】二尖瓣修复;二尖瓣脱垂;左心室重构

【中图分类号】R 542.5;R 445.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.014

Real-time three-dimensional echocardiography plus two-dimensional speckle tracking imaging to evaluate the changes of left ventricular structure and function after mitral valve repair

DING Jing, LIU Biao-hu, JI Wen-yan, TAO Shan-qiang, LIAN Fei-fei, YANG You, WEI Jun

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

【Abstract】Objective: To assess the clinical application of real-time three-dimensional echocardiography (RT-3DE) combined with two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI) in evaluating the changes of left ventricular structure and function in patients with mitral valve prolapse after mitral valve repair. **Methods:** Sixty-three patients with mitral valve prolapse undergone mitral valve repair were included in case group. The relevant ultrasonic parameters were measured by echocardiography within 1 week before operation and 6 months after operation. Another 33 volunteers were included in control group. **Results:** Compared with the control group, there were significant increases in the values of the preoperative left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and mitral regurgitation area (MR area) of the reverse remodeling group (RR group) and the non-reverse remodeling group (non-RR group) ($P < 0.05$). The postoperative LVEDD, LVESD, and MR area values of the RR group and non-RR group were significantly smaller than those before surgery ($P < 0.05$). There was no significant difference in the changes of LVEDD, LVESD, and MR area values between the RR group and non-RR group ($P > 0.05$). The values of preoperative left ventricular global longitudinal strain (LVGLS), global circumferential strain (LVGCS), and ejection fraction (LVEF) in the RR group and non-RR group significantly decreased compared to the control group (all $P < 0.05$), while those of the left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and end-systolic volume (LVESV) significantly increased ($P < 0.05$). The postoperative LVGLS and LVGCS values of the RR group and non-RR group were significantly higher than those before surgery ($P < 0.05$), whereas the postoperative LVEDV, LVESV, and LVEF values were significantly lower ($P < 0.05$). The value changes of LVGCS, LVEDV, and LVESV in RR group were more visible than those in non-RR group ($P < 0.05$). **Conclusion:** RT-3DE combined with 2D-STI is effective in clinical application and can be used to evaluate the changes in left ventricular structure and function after mitral valve repair.

【Key words】mitral valve repair; mitral valve prolapse; left ventricular remodeling

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2020xskt525, 2020xsxkc458)

收稿日期:2022-03-10

作者简介:丁 静(1996-),女,2020级硕士研究生,(电子信箱)1064512994@qq.com;

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

二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse,MVP)是较常见的瓣膜疾病,二尖瓣修复术(mitral valve repair,MVR)是MVP的首选治疗方法^[1],能纠正血流动力学、降低左心室容量负荷,导致左心室逆向重构^[2]。目前对于术后左心室结构与功能变化的评价多依赖二维超声参数,主观性较强,精细化不足。实时三维超声心动图(real-time three-dimensional echocardiography,RT-3DE)联合二维斑点追踪成像(two-dimensional speckle-tracking imaging,2D-STI)可以准确评估患者术后心室容积及心肌力学改变,能够按照心脏重构情况对患者精细化分组,并且能依靠患者术前存在的差异,对MVR术后左心室结构与功能变化做出定量评估,从而为临床手术效果及预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月~2021年9月在弋矶山医院就诊的MVP患者63例及健康对照组33例。MVP患者纳入标准:①术前确诊为MVP者;②首次且在我院行MVR。病例组术后6个月复查,按照术后左心室收缩末期容积是否较前减小15%^[3],分为左心室逆向重构组33例和非逆向重构组30例。对照组纳入标准:与MVP患者年龄及性别相匹配并且无明显MVP及反流者。排除标准:①风湿性心脏病、原发性心肌病、心房颤动等导致的二尖瓣反流;②左心室射血分数(left ventricular ejection fractions,LVEF)<50%;③图像质量不佳及无法完成随访者。所有入组患者均为术前1周内及术后6个月随访。本研究经院伦理委员会通过,患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 飞利浦EPIQ7 C彩色多普勒超声诊断仪,配有S5-1、X5-1探头及QLAB10.5定量

分析软件。受试者置于左侧卧位,常规连接ECG,待窦性心律且图像稳定时检查。于常规二维超声心动图检查测得左心室收缩末期径(left ventricular end systolic diameter,LVESD)、左心室舒张末期径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)、二尖瓣反流面积(mitral regurgitation area,MRs)。取心尖四腔、三腔、两腔及二尖瓣瓣膜、乳头肌、心尖切面,以连续3个心动周期的动态图存储。标准四腔心切面启动“HM”模式收集左心室三维图像。

1.3 图像分析 选取心尖四腔、三腔、两腔及二尖瓣瓣膜、乳头肌、心尖切面的动态图像,选择aCMQ插件,以软件自动分析出左心室17节段收缩期峰值应变,得到左心室整体纵向应变(global longitudinal strain of left ventricle,LVGLS)及整体圆周应变(global circumferential strain of left ventricle,LVGCS)。选取左心室三维动态图像,选择3DQA插件分析,软件自动分析出LVEF,手动描绘左心室心内膜边界,测得左心室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume,LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume,LVESV)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计数资料采用n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本/配对样本t检验;多组间比较采用单因素方差分析(多组间两两比较采用q检验)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 3组研究对象年龄、性别、BSA、高血压病、冠心病、2型糖尿病(T2DM)、HR差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 一般临床资料比较 $[\bar{x}\pm s,n(\%)]$

组别	n	男性	年龄/岁	BSA/m ²	冠心病	高血压病	T2DM	HR/(次/分钟)
对照组	33	18(54.5)	56.21±10.13	1.77±0.19	7(21.2)	9(27.3)	5(15.2)	73.15±9.70
逆向重构组	33	18(54.5)	54.39±10.05	1.68±0.10	8(24.2)	10(30.3)	4(12.1)	70.76±6.49
非逆向重构组	30	10(33.3)	57.47±9.60	1.73±0.11	7(23.3)	5(16.7)	3(10.0)	71.23±7.52
χ^2/F		3.719	0.765	2.801	0.090	1.697		0.816
P		0.156	0.468	0.069	0.956	0.428	0.927*	0.445

注:* Fisher确切概率法。

2.2 常规超声参数比较 逆向重构组、非逆向重构组术前LVESD、LVEDD、MRs均较对照组增大(P<0.05),见表2。逆向重构组及非逆向重构组术后LVESD、LVEDD、MRs均较术前缩小(P<0.05),而逆向重构组与非逆向重构组术后LVESD、LVEDD、

MRs变化幅度差异均无统计学意义(P>0.05),见表3。

2.3 三维及应变超声参数分析比较 逆向重构组、非逆向重构组术前LVGLS、LVGCS、LVEF较对照组减小(P<0.05),LVEDV、LVESV较对照组增大(P<

0.05),见表4。逆向重构组及非逆向重构组术后LVGLS、LVGCS较术前增大($P < 0.05$),LVEDV、LVESV、LVEF较术前缩小($P < 0.05$),逆向重构组术后LVGCS、LVEDV、LVESV变化幅度优于非逆向重构组($P < 0.05$),见表5、图1。

表2 3组术前LVESD、LVEDD、MRs比较[$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	LVESD/mm	LVEDD/mm	MRs/m ²
对照组	33	28.90±2.16	47.27±2.55	0.56(0.39,0.93)
逆向重构组	33	38.55±3.72*	58.88±3.70*	11.03(10.35,12.50)*
非逆向重构组	30	37.29±2.03*	58.05±3.02*	10.65(10.13,11.92)*
F/χ^2		154.616	139.667	64.735
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表3 逆向重构组及非逆向重构组术后与术前LVESD、LVEDD、MRs比较

指标	组别	术前	术后	$\bar{d} \pm s_d$	t	P
LVESD/mm	逆向重构组	38.55±3.72	32.32±3.07	6.23±4.29	8.347	<0.001
	非逆向重构组	37.29±2.03	31.48±2.18	5.81±3.48	9.149	<0.001
	t	1.690		0.422		
	P	0.097		0.675		
LVEDD/mm	逆向重构组	58.88±3.70	47.94±2.08	10.95±4.35	-5.570	<0.001
	非逆向重构组	58.05±3.02	47.18±3.20	10.87±1.53	-5.295	<0.001
	t	0.979		0.097		
	P	0.331		0.923		
MRs/m ²	逆向重构组	11.48±1.57	3.03±0.60	8.45±1.66	29.179	<0.001
	非逆向重构组	11.03±1.51	2.73±0.70	8.29±1.76	25.791	<0.001
	t	1.167		0.364		
	P	0.248		0.717		

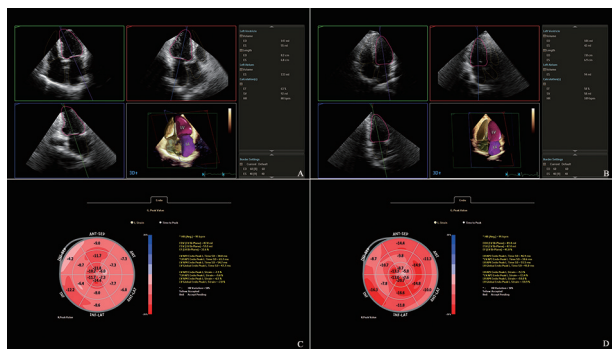
表4 3组术前LVGLS、LVGCS、LVEDV、LVESV、LVEF比较

组别	n	LVGLS/%	LVGCS/%	LVEDV/(mL/m ²)	LVESV/(mL/m ²)	LVEF/%
对照组	33	-20.67±3.24	-21.61±2.32	41.84±3.99	16.26±1.28	68.18±2.86
逆向重构组	33	-7.12±1.87*	-11.71±1.36*	61.84±3.64*	22.38±2.85*	63.06±2.70*
非逆向重构组	30	-5.97±2.15*	-10.12±1.56*	62.81±3.07*	22.04±2.42*	62.53±2.96*
F		257.874	290.454	349.965	109.530	39.114
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表5 逆向重构组及非逆向重构组术后与术前LVGLS、LVGCS、LVEDV、LVESV、LVEF指标比较

指标	组别	术前	术后	$\bar{d} \pm s_d$	t	P
LVGLS/%	逆向重构组	-7.12±1.87	-11.07±1.66	3.95±2.44	9.305	<0.001
	非逆向重构组	-5.97±2.15	-10.01±1.60	4.04±3.03	7.300	<0.001
	t	-2.273		-0.125		
	P	0.027		0.901		
LVGCS/%	逆向重构组	-11.71±1.36	-15.72±2.42	4.01±2.92	-5.222	<0.001
	非逆向重构组	-10.12±1.56	-11.77±0.95	1.65±1.36	6.662	<0.001
	t	-4.325		4.160		
	P	<0.001		<0.001		
LVEDV/(mL/m ²)	逆向重构组	61.84±3.64	51.24±3.52	10.60±1.73	-5.570	<0.001
	非逆向重构组	62.81±3.07	55.81±2.81	7.00±3.18	-5.295	<0.001
	t	-1.135		5.510		
	P	0.261		<0.001		
LVESV/(mL/m ²)	逆向重构组	22.38±2.85	18.40±2.40	3.98±1.38	16.593	<0.001
	非逆向重构组	22.04±2.42	20.05±2.35	1.99±1.05	10.446	<0.001
	t	0.505		6.395		
	P	0.615		<0.001		
LVEF/%	逆向重构组	63.06±2.70	60.06±1.34	3.00±2.50	6.893	<0.001
	非逆向重构组	62.53±2.96	60.63±1.54	1.90±2.76	3.772	0.001
	t	0.739		1.660		
	P	0.462		0.102		



A ~ B 分别为病例组术前术后 LVEF 值; C ~ D 分别为病例组术前术后牛眼图。

图1 病例组手术前后超声影像对比图

3 讨论

MVR 是目前临床治疗由 MVP 引起二尖瓣反流的首选方法^[4]。研究表明,有效的 MVR 可降低左心室容量负荷,导致左心室逆向重构^[5-6]。目前多依赖二维超声心动图对术后进行评估,难以体现逆向重构组与非逆向重构组之间左心室结构及功能上的差异,这可能会影响对不同心脏恢复功能的患者术后左心室逆向重构的准确评估。本研究采用 RT-3DE 联合 2D-STI 对 MVR 术后患者左心室变化情况进行定量评价,为临床手术提供精准的术后疗效评估。

RT-3DE 是通过立体观察心脏的结构、功能来量化心脏容积的成像模式^[7]。研究表明,MVR 术后由于左心室后负荷的急性增加和前负荷的降低,LVEDV 的下降是降低后负荷增加的有利影响^[8],常规二维超声检查 LVESD、LVEDD 及 MRs 两组间术后比较差异无统计学意义,无法直观、精确显示左心室容积的变化,难以区分术后两组间的差异。故本研究纳入三维容积参数 LVEDV、LVESV 指数来进行左心室功能的预测。结果表明 MVR 术后逆向重构组、非逆向重构组较术前 LVEDV、LVESV 缩小,差异有统计学意义;逆向重构组 LVEDV、LVESV 较非逆向重构组术后改善更明显,差异有统计学意义。这说明在 MVR 术后 6 个月内,左心室容积较术前减少,但由于左心室逆向重构组 LVEDV、LVESV 减少得更明显,导致后负荷降低得更显著,左心室功能得到明显的改善。此外,研究认为^[9]术前由于容量负荷增大,左心室将出现伪高估 EF,术后由于反流的改善、负荷的降低,LVEF 在 6 个月仍较术前降低,与我们的研究结果一致。尽管术后左心室重构逆转,但 LVEF 较术前降低。

2D-STI 是不依赖角度及旋转的一种新的评价心肌功能的方法,是对 RT-3DE 的补充,可以在解剖

改变之前用于评价心脏功能早期变化^[10]。研究认为 LVGLS 可作为 MVR 术后预后的评价指标^[11]。本研究中与对照组相比,逆向重构组、非逆向重构组术前 LVGLS、LVGCS 明显缩小;逆向重构组比非逆向重构组术前 LVGLS、LVGCS 增大,术前两组心肌均受损,并且非逆向重构组心肌损伤更为严重,2D-STI 可在容积变化前早期发现心室心肌功能障碍。两组内术后与术前相比 LVGLS、LVGCS 均明显增大;两组间术后相比,逆向重构组 LVGLS、LVGCS 大于非逆向重构组,差异均有统计学意义。MVR 术后两组心肌运动改善,在左心室发生逆向重构后,逆向重构组心肌恢复效能更好,这与 LVEDV、LVESV 一致性良好。

综上,联合使用 RT-3DE 的容积参数及 2D-STI 的应变参数,弥补了二维参数在 MVR 术后参数的精细化不足。两种技术的联合可区分 MVR 术后左心室逆向重构组和非逆向重构组的左心室功能变化,发现逆向重构组在术前根据 2D-STI 心肌运动可以判断出术后心肌改善情况,并且在 MVR 术后左心室容量负荷过载明显改善后,重构组心室心肌运动发生了较为显著的改善,从而为临床手术效果及预后提供参考依据。

【参考文献】

- [1] TUSA MB, BARLETTA M, POPOLO RUBBIO A, et al. Acute changes in mitral valve geometry after percutaneous valve repair with MitraClip XT_R by three-dimensional echocardiography[J]. J Echocardiogr, 2021, 38(11):1913-1923.
- [2] ESSAYAGH B, SABBAG A, ANTOINE C, et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(6):637-649.
- [3] VAN WIJNGAARDEN AL, TOMŠIČA, MERTENS BJA, et al. Mitral valve repair for isolated posterior mitral valve leaflet prolapse: The effect of respect and resect techniques on left ventricular function[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 164(5):1488-1497.
- [4] 姚莉萍,董莉亚,张丽,等. 二尖瓣脱垂微创修复手术后左心室结构和功能改变[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2019, 26(10):958-962.
- [5] BASSO C, ILCETO S, THIENE G, et al. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death[J]. Circulation, 2019, 140(11):952-964.
- [6] KUKAVICA D, GUGLIELMO M, BAGGIANO A, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse: introducing an era of multimodality imaging-based diagnosis and risk stratification[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(3):467-482.
- [7] WUNDERLICH NC, HO SY, FLINT N, et al. Myxomatous mitral valve disease with mitral valve prolapse and mitral annular disjunction: clinical and functional significance of the coincidence[J]. Cardiovasc Dev Dis, 2021, 8(2):9-24.

二维超声斑点追踪成像评价多发性骨髓瘤患者右心室收缩功能的研究

申 晴,尹 航,石紫旋,赵田英,张 霞

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 超声医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨二维超声斑点追踪成像(2D-STI)技术评价多发性骨髓瘤(MM)患者右心室收缩功能的临床应用价值。**方法:**选取40例初诊的MM患者,根据修订的国际分期系统(R-ISS)以I期和II期患者为B组,以III期患者为C组;另选取健康体检者25例为对照组(A组),获取常规二维及右心室功能参数,2D-STI技术获取右心室整体纵向应变(RVGLS)。**结果:**C组右心室心肌做功指数(Tei指数)较A、B组增高($P<0.05$),C组右心室面积变化率(FAC)、三尖瓣环收缩期峰值速度(S')较A组减小($P<0.05$)。与对照组相比,MM患者RVGLS绝对值均减小($P<0.05$),且以C组减小最为明显($P<0.05$)。MM患者 β_2 -MG水平与RVGLS绝对值呈负相关($P<0.001$),白蛋白与RVGLS绝对值呈正相关($P<0.01$),B型钠尿肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)与RVGLS绝对值均呈负相关($P<0.05$)。**结论:**MM患者右心室收缩功能受损,随着临床分级的加重受损更加明显。2D-STI技术可以早期客观、敏感地评估MM患者右心室收缩功能的变化情况,帮助临床诊疗,改善预后。

【关键词】斑点追踪成像;多发性骨髓瘤;右心室

【中图分类号】R 445.1;R 733.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.015

Application of two-dimensional speckle tracking imaging in estimating right ventricular contraction in patients with multiple myeloma

SHEN Qing, YIN Hang, SHI Zixuan, ZHAO Tianying, ZHANG Xia

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

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical value of two-dimensional speckle tracking imaging (2D-STI) in evaluating right ventricular systolic function in patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** Forty newly diagnosed MM patients were included, and divided into group B (stage I and II) and group C (stage III) according to disease severity graded by the revised international staging system (R-ISS). Another 25 healthy subjects were recruited in the control group (group A). The parameters of routine echocardiography and right ventricular function were collected, and the overall longitudinal strain of right ventricle (RVGLS) was obtained by 2D-STI technique. Finally, the above parameters were compared for the differences among groups. **Results:** Compared with group A and B, the right ventricular myocardial performance index (Tei) was increased in patients in group C. Right ventricular fractional area change (FAC) and tricuspid annulus systolic peak velocity (S') were decreased in patients in group C compared to those in group A ($P<0.05$). By comparison with the control group, the absolute value of RVGLS was decreased in MM patients ($P<0.05$), and the decrease was dominant in group C ($P<0.05$). The level of β_2 -MG protein in MM patients was negatively correlated with the absolute value of RVGLS ($P<0.001$), yet the albumin level was

基金项目:芜湖市科技计划项目(2020ms3-5)

收稿日期:2022-05-15

作者简介:申 晴(1994-),女,2020级硕士研究生,(电子信箱)1137968917@qq.com;

张 霞,女,主任医师,副教授,(电子信箱)yjsusd@163.com,通信作者。

[8] SINGH V, KUMAR S, BHANDARI M *et al.* Global longitudinal strain: is it a superior assessment method for left ventricular function in patients with chronic mitral regurgitation undergoing mitral valve replacement [J]? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 36(2):119-126.

[9] HAYATA Y, SAWABATA N, ABE T, *et al.* Improvement in left cardiac function following mitral valve repair: analyses based on cardiac magnetic resonance imaging [J]. *In Vivo*, 2020, 34(5):2897-2903.

[10] HUANG X, YUE Y, WANG Y, *et al.* Assessment of left ventricular systolic and diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy using real-time three-dimensional echocardiography and two-dimensional speckle tracking imaging [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2018, 16(1):16-23.

[11] YANG LT, AHN SW, LI Z, *et al.* Mitral valve prolapse patients with less than moderate mitral regurgitation exhibit early cardiac chamber remodeling [J]. *Am Soc Echocardiogr*, 2020, 33(7):815-825.

positively correlated with the absolute value of RVGLS ($P < 0.01$), and B-type natriuretic peptide (BNP) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were negatively correlated with the absolute value of RVGLS ($P < 0.05$). **Conclusion:** Impaired right ventricular systolic function was seen in patients with multiple myeloma, and the impairment tends to be more obvious with aggravation of clinical grade. 2D-STI technology can be used to objectively and sensitively quantitatively evaluate the changes of right ventricular systolic function in MM patients at an early stage, which is helpful for clinical diagnosis and treatment of this entity and improving the prognosis of the patients.

【Key words】 speckle tracking imaging; multiple myeloma; right ventricle

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种血液系统的恶性疾病,是以浆细胞克隆性增殖,同时向外周血分泌大量单克隆免疫球蛋白轻链为特征的恶性肿瘤,可累及多个系统,其中以心脏受累最为严重,且与该病的预后密切相关^[1]。由于MM起病隐匿,早期识别并判断心脏功能较为关键。近年来研究者发现右心室与疾病的预后及转归有关^[2]。二维超声斑点追踪成像(two-dimensional speckle-tracking imaging, 2D-STI)技术通过逐帧追踪心肌感兴趣区斑点的活动路径,不受心脏室壁运动影响,近年来已用于评估右心室功能^[3]。本研究旨在探讨2D-STI技术评价MM患者右心室功能变化的临床应用价值,为临床诊治提供影像学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年2月~2022年4月于弋矶山医院初诊MM患者40例,年龄 ≥ 18 岁,EF $\geq 50\%$,均符合2013年WHO诊断标准。根据修订的国际分期系统(R-ISS)^[4]对MM患者进行分级,R-ISS I期:血清 $\beta 2$ -MG < 3.5 mg/L,血清白蛋白 ≤ 3.5 g/dL,无高危遗传学异常且乳酸脱氢酶水平正常;R-ISS III期:血清 $\beta 2$ -MG水平 > 5.5 mg/L,高危遗传学异常或高乳酸脱氢酶水平;R-ISS II期:除I、III期外的所有其他可能的原因。排除标准:室壁运动异常、严重瓣膜病、冠心病、心肌病、肾衰竭等其他严重疾病。

根据R-ISS分期将MM患者分为B组20例(I期、II期)、C组20例(III期)。同期选取年龄、性别等匹配的健康体检者25例为对照组(A组)。测定MM患者的血清学指标,包括 $\beta 2$ -MG、白蛋白、B型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase myocardial band, CK-MB)等。

1.2 仪器与方法 采用Philips EPIQ 7C超声诊断仪,频率为1~5 MHz的S5-1探头和Qlab 10.5工作站。取左侧卧位,连接心电图,常规超声测量参数包括:左房内径(left atrium diameter, LAD)、左室内径(left ventricular internal diameter, LVID)、室间隔厚度(interventricular septum, IVS)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall, LVPW)及主动脉内径(aor-

tic diameter, AO),并测定EF值。采用美国超声心动图学会推荐标准^[5]进行右心室常规参数的测定:右心室内径(基底段、中间段、长径),并通过体表面积(boby surface area, BSA)标化,获得标化后参数右心室横径指数(right ventricular transverse diameter, RVEDDI);在心尖四腔观测定右心室面积变化率(fractional area change, FAC);右心室游离壁TDI测量三尖瓣环侧壁峰值速度(S'、E'、A')及右心室心肌做功指数(Tei index, Tei指数);M超测量三尖瓣侧瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)。2D-STI指标:选取以右心室为主的心尖四腔切面,取连续4个心动周期的动态图像,启动Qlab工作站中的aCMQ分析软件,软件自动生成感兴趣区,允许手动调整右心室壁区域,获得右心室纵向应变曲线,得到右心室整体纵向应变(right ventricular global longitudinal strain, RVGLS)值。

1.3 统计学方法 应用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(多组间两两比较采用LSD- t 检验);非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料用百分比来表示,组间比较采用 χ^2 检验;不同指标间相关性分析采用Pearson相关或Spearman相关。一致性采用Kendall's W分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般资料对比 C组的 $\beta 2$ -MG、BNP、CK-MB含量较B组更高,白蛋白含量较B组更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 各组间超声心动图心脏构型参数比较 C组RVEDDI值较A组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 各组间右心室功能参数比较 C组RVGLS绝对值较B组减小,且B组的RVGLS绝对值较A组减小(均 $P < 0.05$);C组Tei指数较A、B组增高,而C组FAC、S'、RVGLS绝对值较A组减小(均 $P < 0.05$),见表3、图1。

2.4 相关性分析

2.4.1 根据 R-ISS 分期标准 MM 患者 β 2-MG、白蛋白水平与各超声参数的相关性 Pearson 相关分析表明, β 2-MG 与 RVGLS 绝对值呈负相关($r=-0.796$,

$P<0.001$);白蛋白与 RVGLS 绝对值呈正相关($r=0.416$, $P=0.009$)。见图 2。

表 1 各组一般资料及血清学指标比较

资料	A 组	B 组	C 组	F/t/z/ χ^2	P
年龄/岁	57.28±6.41	61.80±9.75	61.65±7.54	2.435	0.096
性别(男/女)	18/7	14/6	10/10	2.718	0.257
BMI/(kg/m ²)	22.88±3.18	22.24±2.96	22.37±2.29	0.328	0.722
BSA/m ²	1.70±0.16	1.65±0.17	1.59±0.13	2.994	0.057
收缩压/mmHg	131.16±16.21	125.05±14.76	132.3±17.73	1.172	0.317
HR/(次/分钟)	70±12.08	75.1±14.60	75.45±12.58	1.260	0.291
β 2-MG/(mg/L)		2.68±0.69	8.70±2.96	8.853	<0.001
白蛋白/(g/dL)		34.53±5.06	29.69±6.74	2.567	0.014
CK-MB/(ng/mL)		11(10~13)	16(14.13~20.68)	3.563	<0.001
BNP/(ng/mL)		114(48.75~225.25)	262.25(97.75~416.25)	2.854	0.004
TNT/(ng/mL)		0.004(0.003~0.005)	0.005(0.004~0.012)	1.860	0.063
CRP/(mg/L)		3.76(1.43~13.93)	6.41(1.2~17.5)	0.419	0.675
LDH/(μ /L)		158.5(136.38~186)	153.5(119.25~194.525)	0.473	0.636

表 2 各组超声心动图心脏构型参数比较

参数	A 组	B 组	C 组	F	P
LAD/mm	37.92±6.01	37.2±3.25	39.65±3.21	1.569	0.216
LVID/mm	47.6±4.05	47.65±5.38	48.8±5.11	0.414	0.663
IVS/mm	8.64±1.47	8.55±1.40	8.9±1.59	0.303	0.739
LVPW/mm	8.12±1.01	8.5±1.24	8.45±1.23	0.737	0.483
AO/mm	34.84±3.60	36.95±4.15	36±4.05	1.636	0.203
LVEF/%	66.32±3.50	64.5±4.05	63.35±6.77	2.133	0.127
RVD1/mm	36.16±3.54	36.00±3.24	37.20±3.41	0.746	0.479
RVD2/mm	21.92±3.30	21.65±3.41	22.15±4.11	0.097	0.908
RVD3/mm	57.72±6.79	61.25±8.07	58.35±8.00	1.313	0.276
RVEDDI/(mm/m ²)	21.40±2.73	22.49±2.43	23.53±2.27 ^a	4.059	0.022

注:与 A 组比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 各组右心室功能参数比较

参数	A 组	B 组	C 组	F	P
Tei 指数	37.16±4.09	41.09±4.92	41.31±6.28 ^{ab}	4.842	0.011
S'/(cm·s)	12.40±2.06	11.08±1.74	11.06±1.75 ^a	3.898	0.025
FAC/%	44.96±5.34	37.58±6.19	37.41±4.56 ^a	14.713	<0.001
TAPSE/mm	20.2±3.29	18.76±3.55	18.83±4.19	1.139	0.327
RVEDA/mm	14.36±3.69	14.92±3.40	14.86±4.64	0.143	0.867
RVESA/mm	7.96±2.34	9.25±2.26	9.36±3.16	2.074	0.134
E'/(cm·s)	9.79±2.07	8.3±2.17	8.84±1.95	3.018	0.056
A'/(cm·s)	14.32±3.93	14.23±3.02	12.73±4.16	1.187	0.312
E'/A'	0.72±0.21	0.59±0.12	1.41±3.27	1.192	0.310
RVGLS 绝对值/%	23.91±1.98	21.49±2.87 ^a	18.56±1.73 ^{ab}	32.142	<0.001

注:与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$ 。

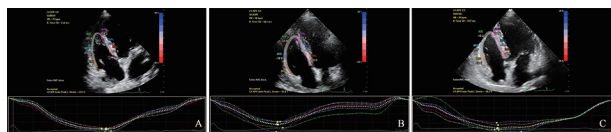


图 1 各组右心室纵向应变曲线
A. A 组以右心室为主的心尖四腔心切面纵向应变曲线;B. B 组以右心室为主的心尖四腔心切面纵向应变曲线;C. C 组以右心室为主的心尖四腔心切面纵向应变曲线。

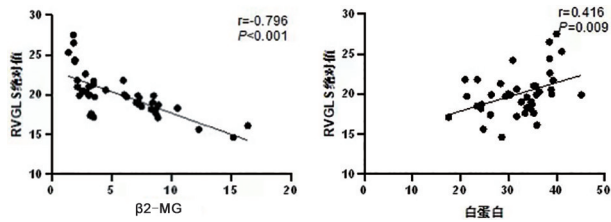


图 2 β 2-MG、白蛋白与 RVGLS 绝对值的相关性

2.4.2 MM 患者心肌损伤标记物与右心室功能相关性 Spearman 相关分析表明,BNP 与 Tei 指数、FAC 相关性无统计学意义($P>0.05$),与 RVGLS 绝对值呈负相关($r_s=-0.436$, $P=0.005$);CK-MB 与 Tei 指数、FAC 相关性无统计学意义($P>0.05$),与 RVGLS 绝对值呈负相关($r_s=-0.375$, $P=0.017$)。

2.5 一致性分析 根据 Kendall's W 分析,另外由两位经验丰富的超声医师按照标准测量 RVGLS,一致性系数为 0.895,一致性较好。

3 讨论

MM 是一种浆细胞性恶性增殖性疾病,其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增殖,常伴有骨髓外组

织器官的广泛浸润及大量 M 蛋白分泌,导致 MM 患者一系列靶器官功能受损,其中以心脏受累最为严重。多数患者发现心脏受损时已达晚期,预后差,因此早期发现 MM 患者心肌损害并了解其严重程度至关重要。既往关于 MM 患者左心室的研究居多,而右心室作为心脏“泵”功能的一部分,室壁较薄,收缩力较差,其结构与功能在 MM 患者发生心血管不良事件中同样起着重要作用^[3]。本研究采用 2D-STI 技术评价 MM 患者右心室功能变化情况,为临床诊治提供影像学依据。

2D-STI 技术基于二维超声成像,通过识别心肌内回声斑点信号并进行定量分析,进而追踪心肌运动轨迹,得到感兴趣区域内心肌形变,即应变^[6]。既往已证实左心室整体纵向应变对心功能不全患者的诊断和危险分层都是可靠的,特别是对于那些 LVEF 保留的患者。研究表明右心室以纵向螺旋纤维为主,约 80% 的排出量取决于纵向运动^[7]。本研究在常规二维超声基础上,通过 2D-STI 技术评价 MM 患者的右心室收缩功能指标 RVGLS 的变化情况。

本研究发现 R-ISS I 期和 II 期 MM 患者右心室收缩功能的常规二维超声参数变化不明显,然而 R-ISS III 期患者的 FAC、S'均减小,Tei 指数均增高,由于早期 MM 患者的右心构型与功能无明显变化,随着异常增殖的骨髓瘤细胞分泌大量单克隆免疫球蛋白,对心肌间质的广泛浸润,将直接抑制心肌收缩力,进而导致右心室的收缩功能下降。再加上右心室形态结构复杂,故需要一个能够动态观察、不受角度依赖的测量方法评价右心室收缩功能。

研究发现:与对照组比较,MM 患者的 RVGLS 绝对值减小($P < 0.05$),且以 C 组(R-ISS III 期)减小最为明显($P < 0.05$)。这表明 MM 患者体内异常增殖的单克隆免疫球蛋白处于低水平,即 R-ISS I 期和 II 期时,就已经出现早期的亚临床右心室心肌损害;而随着心肌细胞的广泛浸润,加重了氧化应激,进而影响心肌细胞对 Ca^{2+} 的转运^[8],右心室收缩功能的下降程度更明显,从而说明 2D-STI 技术可以作为早期评价右心室收缩功能检查手段。

梅奥分期将 $\beta 2$ -MG 作为评估 MM 患者病情严重程度的指标,可能预示心肌损害程度^[9]。本研究发现 MM 患者 $\beta 2$ -MG 水平与 RVGLS 绝对值相关性较强,呈负相关($r = -0.796$),这说明 RVGLS 能够客观、准确地评估右心室收缩功能。既往已经证明

BNP、CK-MB 等在早期预测心肌损伤方面具有一定的优势^[10],本研究中 MM 组 RVGLS 绝对值与 BNP、CK-MB 含量相关性无统计学意义,这可能与本研究选取样本量较少有关。

本研究应用 2D-STI 技术的优势在于能够对心肌运动进行实时观察,不受室壁运动及与声束方向夹角的依赖性。但选取样本量较少,故结果可能存在偏差,今后还需增加样本量方能取得更精准数据。

综上所述,2D-STI 技术能早期、客观准确地评价 MM 患者右心室收缩功能,为临床诊疗提供可靠的影像学依据。

【参考文献】

- [1] 余芬,杨顺实,孙晓枫,等. 超声斑点追踪成像技术评价多发性骨髓瘤患者左心室收缩期旋转运动[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(2): 228-231.
- [2] LIU Z, ZHANG L, LIU M, *et al.* Myocardial injury in multiple myeloma patients with preserved left ventricular ejection fraction; non-invasive left ventricular pressure-strain myocardial work[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 782580.
- [3] 翁昌梅,王志兰,邹文娟,等. 二维斑点追踪成像在评价 COPD 患者右室收缩中的应用研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(1): 45-48.
- [4] PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, *et al.* Revised international staging system for multiple myeloma; a report from international myeloma working group[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2863-2869.
- [5] MITCHELL C, RAHKO PS, BLAUWET LA, *et al.* Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the american society of echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(1): 1-64.
- [6] CHALARD A, AMARANTINI D, TISSEYRE J, *et al.* Spastic co-contraction, rather than spasticity, is associated with impaired active function in adults with acquired brain injury: a pilot study[J]. *J Rehabil Med*, 2019, 51(4): 307-311.
- [7] LI CY, GAO BL, PAN T, *et al.* Quantitative analysis of the right auricle with 256-slice computed tomography[J]. *Surg Radiol Anat*, 2017, 39(4): 383-391.
- [8] LAVATELLI F, IMPERLINI E, ORRU S, *et al.* Novel mitochondrial protein interactors of immunoglobulin light chains causing heart amyloidosis[J]. *FASEB J*, 2015, 29(11): 4614-4628.
- [9] 黄栩芾,冯俊,张聪丽,等. 梅奥分期系统在中国原发性轻链型淀粉样变患者中的临床应用价值[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(4): 278-282.
- [10] 吴珊,张卫平,王健,等. 二维斑点追踪技术及血清学参数评估肝硬化患者右心室功能[J]. 临床消化病杂志, 2020, 32(5): 312-315.

认知行为团体咨询对大学生强迫症状的干预效果

吴义高¹,唐莹²,江芹¹,黄慧兰¹,吴扬¹,王瑞权¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 医学心理科,安徽 芜湖 241001;2. 芜湖市中医医院 内分泌科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨认知行为团体咨询(CBGC)对大学生强迫症状的干预效果。**方法:**2019年9月和2020年9月共招募存在中度强迫症状的大学生84名,将其随机分至干预组($n=42$)和对照组($n=42$),干预组接受为期8周的CBGC,对照组在干预期和追踪期不接受任何处理。在基线水平、8周末、随访3个月末和6个月末,通过症状自评量表(SCL-90)、帕多瓦量表(PI)、Frost完美主义量表(FMPS)和生活满意度问卷(SWLS)来评估干预效果。**结果:**干预组在CBGC 8周后SCL-90总分、SCL-90强迫因子得分、PI总分和FMPS总分均低于对照组(均 $P<0.05$),SWLS得分高于对照组(均 $P<0.05$);随访3个月末和6个月末SCL-90总分和强迫因子得分、PI总分、FMPS总分、FMPS-消极完美主义得分均低于对照组(均 $P<0.05$),FMPS-积极完美主义得分、SWLS得分高于对照组(均 $P<0.05$)。**结论:**CBGC能有效降低大学生的强迫症状,提高总体心理健康水平,促进积极完美主义倾向,降低消极完美主义倾向,提升生活满意度。

【关键词】大学生;强迫症状;认知行为团体咨询

【中图分类号】R 749.7;B 849.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.017

Intervention effect of cognitive-behavioral group counseling on obsessive-compulsive symptoms of college students

WU Yigao, TANG Ying, JIANG Qin, HUANG Huilan, WU Yang, WANG Ruiquan

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

【Abstract】Objective: To observe the intervention effect of cognitive-behavioral group counseling on obsessive-compulsive symptoms of college students. **Methods:** Eighty-four college students with moderate obsessive-compulsive symptoms were recruited from September 2019 to September 2020, and randomized to intervention group ($n=42$) and control group ($n=42$). Students in the intervention group underwent cognitive-behavioral group counseling for 8 weeks, while those in the control group did not receive any treatment in the intervention and follow-up period. The intervention effect was evaluated by Symptom Check List 90 (SCL-90), Padua Inventory (PI), Frost Multidimensional Perfectionism Scale (FMPS) and Satisfaction with Life Scale (SWLS) at baseline, at the end of 8 weeks, of 3 months and of June. **Results:** After 8 weeks of intervention, students in the intervention group had lower total scores on SCL-90, scoring of obsessional factor on SCL-90, PI and FMPS than those in the control group (all $P<0.05$), whereas the scores on SWLS were higher in the intervention group than in the control group ($P<0.05$). At the end of 3 and 6 months of follow-up, the total scores of SCL-90, obsessive-compulsive factor, PI, FMPS and negative perfectionism on FMPS were lower, yet the scores of positive perfectionism on FMPS and SWLS were higher in the intervention group than in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Cognitive-behavioral group counseling could effectively reduce the level of obsessive-compulsive symptoms, improve the level of overall mental health, promote the positive perfectionism tendency, reduce the negative perfectionism tendency, and boost the life satisfaction in college students.

【Key words】 college students; obsessive-compulsive symptoms; cognitive-behavioral group counseling

大学生是强迫症状的高危人群^[1],有强迫症状的大学生占12.4%^[2]。强迫症状表现为想控制自己的思想和行为,往往又无法控制,这不仅严重影响自身的学业、人格的健全成长,而且严重损害其身心健康和生活满意度^[3]。由于高校的心理咨询师数

量有限,多数有强迫症状的大学生没有得到及时有效的心理干预。因存在这种供需失衡,故大学生强迫症团体心理咨询是一种高效、低成本的心理治疗形式。认知行为团体咨询(cognitive behavioral group counseling, CBGC)是指在团体情境下将认知疗法与

基金项目:安徽高校人文社会科学研究项目(SK2019A0226,SK2021A0887);日本心理卫生冈本纪念财团助成项目(平成31研3)

收稿日期:2022-05-09

作者简介:吴义高(1982-),男,副主任医师,副教授,(电子信箱)wuyigao2000@126.com。

行为疗法相结合,帮助团体成员改变认知、情感、态度和行为^[4]。以往关于CBGC的实验研究大多集中在临床强迫症患者,对其强迫症状有很好的干预效果^[5]。本研究以强迫症的认知行为理论为基础,对有强迫症状的大学生制定了相应的团体干预方案,干预效果满意,报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 2019年9月(第1期)和2020年9月(第2期),以皖南医学院为基地,选取在校大学生为研究对象,通过张贴海报、电话邀约(在大学生心理健康咨询中心做过咨询的具有强迫问题的学生)等方式招募到自述存在强迫问题困扰的大学生,并逐一做鉴别性访谈。入组标准:①症状自评量表(Symptom Check List 90, SCL-90)强迫症状分量表得分 ≥ 3 分;②强迫困扰持续6个月及以上;③同时存在强迫和反强迫的表现;④对社会功能有中等程度的影响。排除标准:①明确有严重精神障碍;②有严重的人格障碍;③正在服用精神药物治疗。

采用随机对照实验设计,第1、2期干预组分别为25、19人,对照组分别为24、18人,两期中干预组均有1人中途退出。最终收集有效数据84份。干预组男性19人,女性23人,年龄(19.31 ± 1.26)岁;对照组男性16人,女性26人,年龄(19.55 ± 1.40)岁。两组年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 工具

1.2.1 SCL-90 包括90个项目,包括躯体化、强迫症状、人际关系、抑郁等10个方面。1~5分表示症状存在的严重程度,分数越高症状越重。强迫分量表包含10个题目。

1.2.2 帕多瓦量表(Padua Inventory, PI) 包含60个项目,采用0~4的5点计分,0代表“没有”,4代表“极重”,得分越高,强迫症状越严重。包括4个因子,即检查、污染/清洗、思维失控与怀疑感和受驱使与行为失控感。

1.2.3 Frost多维完美主义量表(Frost Multidimensional Perfectionism Scale, FMPS) 共27个题目,采用Likert 5点评分,分为消极完美主义和积极完美主义,消极完美主义包括担心错误、行动迟疑、父母期望和个人标准4个维度,积极完美主义包括条理性1个维度,得分越高代表完美程度越高。

1.2.4 生活满意度量表(Satisfaction With Life Scale, SWLS) 共5个题目,采用Likert 7点计分,1~7分别代表“非常不同意”到“非常同意”。计算5个题目的平均分,得分越高代表生活满意程度越高。

1.3 干预方法

1.3.1 干预方案 干预组接受为期8周的CBGC,干预组分别于2019年9月和2020年9月开始分两期进行,因此干预组大学生随机化分成4个团体(每期2个)。为了确保同质化,尽可能减少干预时间内额外变量的影响,每期2个团体在每周不同的时间同时进行会谈,每次2h,持续8周。

每次会谈由同一团体带领者带领,地点安排在学校的大学生心理健康教育中心的团体咨询室。对照组在干预组结束6个月后才开始进行干预,在干预期和追踪随访期不接受任何处理。所有参与者都阅读并签署知情同意书,承诺干预期和等待期内,必要时可以和研究者约谈咨询。

每期团体带领者为1名资深的接受过CBGC培训的心理咨询师,1名应用心理学研究生辅助。4人干预前接受了CBGC培训和同质化的训练,并接受心理督导。参考强迫症的团体认知行为治疗手册^[6],对成员进行半结构式的团体干预。

1.3.2 干预效果评估 研究对象在干预前(基线期)、干预8周后、随访3个月末以及6个月末的量表测试评分。两组在不同时间段的测量结果比较,以及两组之间的测量结果比较。

1.4 统计学方法 使用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用随机区组设计的方差分析,多组间两两比较采用LSD- t 检验;分类资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点SCL-90总分及强迫因子得分比较

干预组SCL-90总分及强迫因子得分在8周后、3个月末、6个月末均低于基线($P < 0.05$),且干预组在CBGC 8周后、3个月末、6个月末SCL-90总分及强迫因子得分均低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同时间点PI量表总分及各维度得分比较

干预组PI量表总分及思维失控与怀疑感、受驱使与行为失控感维度得分在8周后、3个月末、6个月末均低于基线($P < 0.05$),检查、污染/清洗维度得分在8周后低于基线($P < 0.05$)。干预组CBGC 8周后、3个月末、6个月末PI量表总分及思维失控与怀疑感、受驱使与行为失控感维度得分均低于对照组($P < 0.05$),检查、污染/清洗维度得分在8周后低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组不同时间点 SCL-90 总分及强迫因子得分比较(n=42, $\bar{x}\pm s$)

变量	组别	基线	8 周后	3 个月末	6 个月末	F	P		
SCL-90 总分	干预组	247.10±26.94	195.45±24.43*	199.02±25.28*	200.74±24.50*	689.980	<0.001		
	对照组	240.57±22.62	238.98±26.54	236.19±26.57	236.40±25.81			2.246	0.086
	t	1.203	7.821	6.567	6.495				
	P	0.232	<0.001	<0.001	<0.001				
SCL-90 强迫因子	干预组	3.86±0.37	2.34±0.47*	2.40±0.49*	2.46±0.45*	334.716	<0.001		
	对照组	3.75±0.33	3.78±0.38	3.81±0.42	3.79±0.44			1.289	0.281
	t	1.916	15.547	14.193	13.554				
	P	0.059	<0.001	<0.001	<0.001				

注:与基线比较,*P<0.05。

表2 两组不同时间点 PI 量表总分及各维度得分比较(n=42, $\bar{x}\pm s$)

变量	组别	基线	8 周后	3 个月末	6 个月末	F	P		
PI 总分	干预组	63.86±21.66	44.57±20.32*	45.24±20.35*	45.67±20.17*	507.369	<0.001		
	对照组	63.50±19.64	63.88±18.51	64.24±18.24	64.05±17.61			0.369	0.776
	t	0.079	4.553	4.505	4.449				
	P	0.937	<0.001	<0.001	<0.001				
PI-检查	干预组	5.79±2.57	3.83±1.89*	5.88±2.31	5.67±2.54	27.783	<0.001		
	对照组	5.71±2.54	5.74±2.12	5.79±2.41	5.74±2.48			0.076	0.973
	t	0.128	4.351	0.185	0.130				
	P	0.898	<0.001	0.854	0.897				
PI-污染/清洗	干预组	8.90±4.63	6.07±3.45*	8.83±4.44	9.05±4.76	75.676	<0.001		
	对照组	9.12±4.52	9.02±4.26	9.31±4.37	9.21±4.38			0.981	0.404
	t	0.215	3.494	0.495	0.167				
	P	0.830	0.001	0.622	0.868				
PI-思维失控与怀疑感	干预组	42.71±14.32	25.40±13.03*	23.26±11.90*	23.71±12.33*	337.401	<0.001		
	对照组	41.83±14.25	41.57±14.25	42.19±14.00	41.83±13.88			0.253	0.859
	t	0.283	5.427	6.767	6.325				
	P	0.778	<0.001	<0.001	<0.001				
PI-受驱使与行为失控感	干预组	6.69±3.24	4.67±2.20*	4.62±2.68*	4.74±2.68*	6.704	<0.001		
	对照组	7.05±3.35	7.76±5.00	6.95±3.28	7.26±3.25			0.520	0.669
	t	0.497	3.670	3.570	3.886				
	P	0.621	<0.001	0.001	<0.001				

注:与基线比较,*P<0.05。

2.3 不同时间点 FMPS 量表总分及各维度得分比较 干预组 FMPS 量表总分及消极完美主义得分在 8 周后、3 月末、6 月末均低于基线(P<0.05),积极完美主义得分在 8 周后、3 月末、6 月末均高于基线(P<0.05);而对照组 FMPS 量表总分、消极完美主义得分在 8 周后均低于基线(P<0.05)。干预组 CBGC 后 FMPS 量表总分及消极完美主义得分在 8 周后、3 月末、6 月末均低于对照组(P<0.05),积极完美主义得分在 8 周后、3 月末、6 月末均高于对照组(P<0.05)。见表 3。

2.4 不同时间点 SWLS 得分比较 干预组 SWLS 得分在 8 周后、3 个月末、6 个月末均高于基线(P<0.05),且干预组 CBGC 后 SWLS 得分在 8 周后、3 个月末、6 个月末均高于对照组(P<0.05)。见表 4。

3 讨论

本研究结果显示,整个干预期内干预组的 SCL-90 总分、强迫因子分和 PI 量表总分等均显著下降。干预组比对照组能够更有效地缓解强迫症状和心理痛苦,提高总体的心理健康水平,且总体干预效果能持续存在 6 个月以上,这与方双虎等^[7]研究基本一致。但进一步研究发现,PI 因子分“检查”和“污染/清洗”得分在 8 周后呈下降趋势,随访 3 个月和 6 个月回落至基线水平,说明 CBGC 对反复“检查”和“污染/清洗”症状的疗效相对短暂,容易反复,但对“思维失控与怀疑感”“受驱使与行为失控感”症状疗效更为持久。国外有研究^[17]表明,认知行为治疗对强迫思维为主的症状表现较好,但以强迫行为表现的症状疗效并不显著。

表3 两组不同时间点 FMPS 量表总分及各维度得分比较($n=42, \bar{x} \pm s$)

变量	组别	基线	8 周后	3 个月末	6 个月末	F	P
FMPS 总分	干预组	79.31±18.38	61.57±15.50*	62.21±15.19*	62.67±15.46*	323.192	<0.001
	对照组	79.19±19.21	70.71±15.08*	78.98±18.24	77.83±17.41	21.737	<0.001
	t	0.029	2.741	4.576	4.222		
	P	0.977	0.008	<0.001	<0.001		
FMPS-积极完美主义	干预组	19.45±4.77	23.00±3.71*	22.40±3.34*	22.12±3.55*	9.538	<0.001
	对照组	19.48±4.84	19.86±4.05	19.71±4.02	19.45±3.67	0.216	0.885
	t	0.023	3.708	3.335	3.385		
	P	0.982	<0.001	0.001	0.001		
FMPS-消极完美主义	干预组	60.40±21.98	38.10±14.50*	40.05±14.20*	40.55±14.74*	146.066	<0.001
	对照组	59.48±20.72	49.69±15.55*	58.79±19.29	58.36±18.40	22.969	<0.001
	t	0.199	3.534	5.071	4.896		
	P	0.843	0.001	<0.001	<0.001		

注:与基线比较,* $P<0.05$ 。

表4 两组不同时间点 SWLS 得分比较

组别	基线	8 周后	3 个月末	6 个月末	F	P
干预组	3.22±0.80	4.44±0.52*	4.42±0.53*	4.35±0.54*	66.381	<0.001
对照组	3.23±0.74	3.19±0.75	3.27±0.64	3.22±0.59	0.342	0.795
t	0.057	8.896	8.993	9.186		
P	0.955	<0.001	<0.001	<0.001		

注:与基线比较,* $P<0.05$ 。

在本研究中,干预组在整个干预期积极完美主义得分呈增高趋势,消极完美主义得分呈下降趋势,这与已有研究结果^[8-9]基本一致。此外,对照组在干预8周后也有积极的改变,但是这种变化并不持久,在随访3个月和6个月后才恢复至基线水平,表明CBGC不仅能减轻强迫症状,还能帮助增加条理性等积极完美主义倾向,降低关注错误、犹豫行事等消极完美主义倾向,这都有助于预防强迫的发生和发展。值得注意的是,对照组在未经干预的情况下,在8周后也取得了进步,但在3个月末和6个月末就回落到了基线水平,这可能缘于心理学中的“霍桑效应”^[10],被试因获得额外的关注会出现完美主义倾向努力上升的情况,但随着时间的逐渐延长,这种效应就会逐渐减弱。本研究还显示,干预组在整个干预期内生活满意度分数得到显著提高,对照组则无明显变化,这表明经过CBGC的大学生的自我满意度和幸福感明显得到提升。

综上所述,本研究中的CBGC对有强迫症状的大学生有显著效果。干预后不仅能显著降低大学生的强迫症状,提高整体心理健康水平,而且具有持续性效果;此外,在3个月和6个月的随访结束时,积极完美主义倾向增加,消极完美主义倾向减弱,生活满意度水平明显提升,这些积极的改变有助于预防强迫症状的发生和发展。

虽然本研究取得了一些有价值的结果,但仍存

在一些局限性。本研究对干预方案的效果进行了初步检验,需要在未来通过增加样本量进一步验证。其次,为了观察CBGC对大学生强迫症状的长期干预效果,有必要将随访期进一步延长至1年及以上。最后,尽管本研究随后对对照组进行了相同的干预,但并未比较干预后的效果,需要进一步完善。

【参考文献】

- [1] 崔晓霞,汪国瑞,杨积芳,等.某高校2016~2018年“优良学风班”学生心理健康状况分析[J].皖南医学院学报,2019,38(5):482-485.
- [2] 刘国华.15000名大学生强迫症状调查[J].中国健康心理学杂志,2017,25(3):330-334.
- [3] HOPPEN LM, KUCK N, BÜRKNER PC, et al. Low intensity technology-delivered cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis [J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1):322.
- [4] 马霞,梁树广,田亚强,等.团体干预改善大学新生抑郁症状的随机对照试验[J].中国心理卫生杂志,2021,35(8):651-656.
- [5] 刘莹,张宗凤,叶惠玲,等.强迫症团体认知行为治疗与药物治疗的随机对照研究[J].中华精神科杂志,2020(2):129-133.
- [6] 范青,高睿,白艳乐,等.强迫症规范化团体认知行为治疗手册[M].上海:上海交通大学出版社,2020.
- [7] 方双虎,郑凯.团体心理咨询对大学生强迫症状的干预效果[J].中国临床心理学杂志,2010,18(54):671-674.
- [8] ROZENTAL A, SHAFRAN R, WADE TD, et al. Guided web-based cognitive behavior therapy for perfectionism: results from two different randomized controlled trials[J]. J Med Internet Res, 2018, 20(4):e154.

医学院校非医专业大学生专业承诺、自我效能感和职业生涯规划的关系

王 甜,周继红

(蚌埠医学院 研究生院,安徽 蚌埠 233000)

【摘要】目的:了解医学院校非医专业学生专业承诺现状,探讨其专业承诺、自我效能感与职业生涯规划间的作用机制。**方法:**以蚌埠市某医学院校非医专业1 050名大学生为调查对象,采用大学生专业承诺量表、一般自我效能感量表、大学生职业生涯规划量表对学生进行问卷调查。**结果:**某医学院校非医专业大学生专业承诺的总分为(95.371±16.416)分,专业承诺处于中等偏上水平;女生专业承诺总分及规范承诺、理想承诺维度得分均高于男生($P<0.05$);大一年级专业承诺各维度得分高于其他各年级($P<0.001$),大二年级继续承诺维度得分高于大三年级($P<0.01$);第一志愿专业承诺各维度得分高于调剂志愿($P<0.001$);医学院校非医专业大学生专业承诺、自我效能感、职业生涯规划之间两两相关,自我效能感在专业承诺和职业价值观之间有中介效应,中介效应占总效应的56.3%。**结论:**医学院校非医专业学生专业承诺较高,自我效能感在专业承诺和职业生涯规划之间起中介作用。高校应发挥学校、任课教师、辅导员联动作用,强化学生专业认同,做好职业生涯规划。

【关键词】医学院校;非医专业;专业承诺;自我效能感;职业生涯规划

【中图分类号】B 844.2;R-4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.016

Research on the relationship among status of professional commitment, self-efficacy and career planning in non-medical undergraduates in a medical college

WANG Tian,ZHOU Jihong

Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

【Abstract】Objective: To understand the status of professional commitment in non-medical students in a medical college, and explore the roles and mechanisms of professional commitment, self-efficacy and career planning. **Methods:** 1 050 non-medical undergraduates were recruited from a medical college in Bengbu city. All students underwent questionnaire survey using Professional Commitment Scale for College Students, General Self-efficacy Scale and Career Planning Scale for College S. **Results:** The total mean score was 95.371 ± 16.416 for professional commitment of non-medical students in a medical college, and the professional commitment was at the above-average level in general. The total score on professional commitment and the components on ideal commitment were higher in females than in males ($P<0.05$). The scoring on commitment to major was higher in freshmen than those of other grades ($P<0.001$), and higher in sophomore than juniors ($P<0.001$). The scoring on professional commitment was higher in students enrolled by their first choice than those enrolled by alternative choice ($P<0.001$). There was a pairwise correlation between professional commitment, self-efficacy and career planning among non-medical college students in medical colleges. Self-efficacy had an intermediary effect on professional commitment and professional values, and the intermediary effect accounted for 56.3% of the total effect. **Conclusion:** Professional commitment appears relatively higher in non-medical students in a medical college, and self-efficacy plays an intermediary role between professional commitment and career planning. College authority should give full play to the multi-directional linkage role of schools, teachers and counselors, in order to jointly guide non-medical students to strengthen their professional identity and career planning.

【Key words】 medical college; non-medical major; professional commitment; self-efficacy; career planning

基金项目:2019年蚌埠医学院人文社科基金重点项目(BYKY2019183skZD);2020年安徽省省级质量工程教研一般项目(2020jyxm1186)

收稿日期:2022-05-17

作者简介:王 甜(1985-),女,讲师,(电子信箱)510494894@qq.com;

周继红,女,教授,硕士生导师,(电子信箱)875170753@qq.com,通信作者。

[9] 王渊,王佩,许婷婷,等.强迫症状维度与强迫信念的相关性研究[J].中国神经精神疾病杂志,2019,45(1):11-14.

[10] LIU R, LIU Z, WANG X. Intraoperative time-out to promote the Implementation of the critical view of safety in laparoscopic cholecys-

tectomy: on the comprehension of criteria, disease severity, and Hawthorne effects [J]. J Am Coll Surg, 2022, 234(6): 1261-1262.

医学教育是卫生健康事业发展的重要基石,国家《关于促进互联网+医疗健康发展的意见》《医药卫生中长期人才发展规划(2011-2020年)》等相关文件提出,对医学教育学科、专业进行优化,开设非医专业,有利于推动医学教育改革,为完善卫生健康人才体系打下坚实基础^[1]。以我国近百所医学院校为例,均设有理、工、管等非医学类专业,而医学院校非医专业建设的迅速发展也暴露了诸多问题,如医学院校在人才培养模式上以医学教育为主,非医专业在经费支持、师资建设等方面处于劣势:非医专业社会认可度有限,一部分学生属于调剂而来,学生对专业认识不全面、认可度低,专业思想不稳定,就业不稳定等情况随之而来^[2]。医学院校非医专业学生对所学专业的认同,会直接影响其专业学习的效果及未来的职业发展,是医学院校培养综合性医学人才的重要一环。本研究探讨医学院校非医专业学生的专业承诺、自我效能感与职业生涯规划之间的内在关系及作用机制,为改进医学院校非医专业教学体系,提升学生专业认可度,帮助学生规划职业生涯,提升就业质量提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用问卷调查法,通过随机抽样的方式对蚌埠市某高等医学院校理科、工科、管理学等近医非医专业学生发放问卷1 050份,回收1 050份,有效问卷1 021份,有效率97.3%。其中男生470人,女生551人;一年级291人,二年级447人,三年级179人,四年级104人;所学专业为第一志愿的796人,非第一志愿的225人。

1.2 研究工具 ①采用连榕等于2004年编制的《大学生专业承诺量表》,包含4个维度:情感承诺、规范承诺、继续承诺、理想承诺^[3-4],共27个条目,其总分和各维度的 α 系数分别为0.919、0.849、

0.830、0.844、0.549,采用Likert-5级评分法,得分越高,大学生的专业承诺水平越高。②采用Ralf Schwarzer等编制的一般自我效能感量表,中文版共10个项目,为单维量表,其Cronbach α 系数为0.87,具有良好的信度。该量表只有1个维度,共10个项目,采用四点记分法,得分越高,大学生的一般自我效能感越强^[5]。③采用刘敬芝编制的大学生职业生涯规划量表^[6],包含生涯觉知、自我探索、环境探索、生涯决策、生涯行动以及生涯调整6个维度,共28个条目。该量表总分和各维度的 α 系数分别为0.908、0.867、0.882、0.852、0.803、0.792、0.807,均符合相应的要求。采用Likert-5级评分法,得分越高,大学生进行职业生涯规划的态度越强。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计量资料采用 t 检验, F 检验(多组间两两比较采用LSD- t 检验),多因素分析采用多元线性回归分析,相关性分析采用直线相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 医学院校非医专业大学生专业承诺整体现状

1 021名非医专业大学生的情感承诺(32.031±5.830)分,继续承诺(19.873±3.744)分,规范承诺(19.414±3.498)分,理想承诺(24.053±5.015)分,专业承诺总分(95.371±16.416)分。

2.2 医学院校非医专业大学生专业承诺差异分析

女生专业承诺总分及规范承诺、理想承诺维度得分高于男生,差异有统计学意义($P<0.05$);大一年级专业承诺各维度得分高于其他各年级,差异有统计学意义($P<0.001$);大二年级继续承诺维度得分高于大三年级,差异有统计学意义($P<0.01$);第一志愿专业承诺各维度得分高于调剂志愿,差异有统计学意义($P<0.001$),见表1。

表1 医学院校非医专业大学生专业承诺差异分析

因素	情感承诺		继续承诺		规范承诺		理想承诺		专业承诺		
	$\bar{x}\pm s$	t/F	$\bar{x}\pm s$	t/F	$\bar{x}\pm s$	t/F	$\bar{x}\pm s$	t/F	$\bar{x}\pm s$	t/F	
性别	男	31.842±6.152	-0.947	19.657±3.839	-1.701	19.004±3.781	13.022*	24.212±5.373	5.252*	94.725±17.505	4.888*
	女	32.912±5.552		20.056±3.654		19.763±3.200		23.909±4.690		95.920±15.425	
年级	大一	34.579±5.133	30.494***	21.510±3.607	31.740***	20.651±3.053	20.724***	26.240±4.439	29.542***	102.980±14.653	34.887***
	大二	31.410±5.228 ^a		19.546±3.320 ^a		19.204±3.128 ^a		23.454±4.523 ^a		93.613±14.354 ^a	
	大三	30.600±6.646 ^a		18.631±3.990 ^{ab}		18.492±4.205 ^a		22.894±5.664 ^a		90.615±18.738 ^a	
	大四	30.000±6.323 ^a		18.806±3.878 ^a		18.423±3.882 ^a		22.466±5.452 ^a		89.700±17.813 ^a	
是否第一志愿	是	32.648±5.548	6.497***	20.428±3.670	9.306***	19.773±3.308	6.295***	24.626±4.812	6.753***	97.474±15.677	7.954***
	否	29.839±6.275		17.897±3.397		18.138±3.848		22.013±5.198		87.888±16.832	

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$,与大一年级比较,^a $P<0.01$,与大二年级比较,^b $P<0.01$ 。

2.3 医学院校非医专业大学生专业承诺、自我效能感、职业生涯规划相关性分析 医学院校非医专业

大学生专业承诺总分及各维度、自我效能感总分与职业生涯规划总分及各维度间均呈正相关($P<$

0.01),自我效能感和专业承诺的相关系数为0.712,职业生涯规划和专业承诺的相关系数为0.737,职业生涯规划和自我效能感的相关系数为0.813,见表2。

2.4 自我效能感在专业承诺与职业生涯规划中的中介作用 ①以专业承诺为自变量,职业生涯规划为因变量进行回归分析显示,专业承诺对职业生涯规划

划有预测力($P<0.001$);②以专业承诺为自变量,自我效能感为因变量进行回归分析显示,专业承诺可预测自我效能感($P<0.001$);③以专业承诺和自我效能感为自变量,职业生涯规划为因变量进行回归分析显示,专业承诺和自我效能感可预测职业生涯规划($P<0.001$)。自我效能感在专业承诺和职业价值观间具有一定的中介效应(56.3%),见表3。

表2 医学院校非医专业大学生专业承诺、自我效能感、职业生涯规划相关性分析

项目	情感承诺	继续承诺	规范承诺	理想承诺	专业承诺总分	自我效能感	生涯知觉	生涯决策	环境探索	自我探索	生涯调整	生涯行动	职业生涯规划总分
情感承诺	1.000	0.716**	0.796**	0.876**	0.956**	0.718**	0.679**	0.642**	0.653**	0.617**	0.386**	0.679**	0.734**
继续承诺	0.716**	1.000	0.609**	0.740**	0.839**	0.483**	0.501**	0.460**	0.462**	0.404**	0.180**	0.429**	0.489**
规范承诺	0.796**	0.609**	1.000	0.723**	0.856**	0.627**	0.777**	0.520**	0.678**	0.649**	0.375**	0.553**	0.715**
理想承诺	0.876**	0.740**	0.723**	1.000	0.940**	0.698**	0.630**	0.634**	0.607**	0.560**	0.389**	0.634**	0.696**
专业承诺总分	0.956**	0.839**	0.856**	0.940**	1.000	0.712**	0.713**	0.638**	0.667**	0.621**	0.377**	0.651**	0.737**
自我效能感	0.718**	0.483**	0.627**	0.698**	0.712**	1.000	0.705**	0.729**	0.667**	0.672**	0.520**	0.739**	0.813**
生涯知觉	0.679**	0.501**	0.777**	0.630**	0.713**	0.705**	1.000	0.627**	0.769**	0.762**	0.438**	0.647**	0.859**
生涯决策	0.642**	0.460**	0.520**	0.634**	0.638**	0.729**	0.627**	1.000	0.719**	0.628**	0.505**	0.771**	0.858**
环境探索	0.653**	0.462**	0.678**	0.607**	0.667**	0.667**	0.769**	0.719**	1.000	0.744**	0.450**	0.661**	0.866**
自我探索	0.617**	0.404**	0.649**	0.560**	0.621**	0.672**	0.762**	0.628**	0.744**	1.000	0.429**	0.619**	0.831**
生涯调整	0.386**	0.180**	0.375**	0.389**	0.377**	0.520**	0.438**	0.505**	0.450**	0.429**	1.000	0.542**	0.695**
生涯行动	0.679**	0.429**	0.553**	0.634**	0.651**	0.739**	0.647**	0.771**	0.661**	0.619**	0.542**	1.000	0.850**
职业生涯规划总分	0.734**	0.489**	0.715**	0.696**	0.737**	0.813**	0.859**	0.858**	0.866**	0.831**	0.695**	0.850**	1.000

注:** $P<0.01$ 。

表3 医学院校非医专业大学生专业承诺、自我效能感、职业生涯规划回归分析

步骤	自变量	因变量	系数	R ²	P
①	专业承诺	职业生涯规划	0.715	0.543	<0.001
②	专业承诺	自我效能感	0.265	0.506	<0.001
③	专业承诺	职业生涯规划	0.312	0.711	<0.001
	自我效能感		1.518		<0.001

注:中介效应=(0.265×1.518/0.715)×100%=56.3%。

3 讨论

3.1 医学院校非医专业大学生专业承诺现状分析

本研究结果显示,医学院校的非医专业大学生专业承诺整体水平中等偏上,和以往研究结果有差异,尤其一年级的专业承诺水平相对更高一些。以往研究结果中,医学院校非医专业大学生专业承诺水平普遍偏低,受教学资源的投入和分配集中在医学类专业影响,非医专业学生认为自己的专业属于非重点甚至边缘学科,会萌生较强的学业自卑心理,进而对所学专业的认同度更低,学习积极主动性降低,与外界交流度低,对职业规划和期望认识片面化、碎片化,学生存在转专业、退学等现象^[7]。本研究中,非医专业大学生专业承诺水平中等偏上,可能因为研究对象多来自皖北农村地区,就业压力较大,学生就业

期望更加务实,而该医学院校非医专业开设已经有一定时间,专业设计经过完善较为合理,和医学结合较为紧密。同时辅导员和任课教师对学生在专业认识上加强了引导,学生认同度较以前有所提升。因此,本研究结果是多方因素综合作用下,非医专业大学生专业承诺向好发展的呈现。

在影响专业承诺的因素中,男女生在情感承诺、继续承诺上差异不显著,在规范承诺和专业承诺总分上均呈现出女性高于男性^[8];在理想承诺上,男性高于女性,与以往部分研究一致,原因和女生面对的就业压力更大有一定关系。本研究对象所属医学院校处于皖北地区,学生多来自农村,女生更趋向于就业,因此在学习上更加努力,具有积极性。相对而言,男生对未来的理想,取得更高的抱负感等方面有更高的要求,因此在理想承诺方面略高于女生。

一年级的专业承诺及各个维度得分均高于其他年级,所学专业为第一志愿的学生专业承诺得分高于调剂学生,与以往研究一致^[9]。刚入校的学生及满足第一志愿的学生对专业没有抵触情绪,处于兴趣较浓的探索阶段,因此专业承诺得分明显较高。

3.2 医学院校非医专业大学生专业承诺、自我效能感、职业生涯规划的影响分析

以往研究显示医学院校非医专业大学生专业承诺与职业生涯规划间有

显著相关性,且专业承诺能显著预测职业生涯规划。在本研究中,专业承诺、自我效能感和职业生涯规划呈现显著的正相关,且在各维度的相关性分析上,专业承诺、自我效能感、职业生涯规划也都呈现显著的正相关。因此专业承诺越高,自我效能感越高,职业生涯规划态度也越强,与以往研究结果一致^[10]。

以往的研究结果显示,学生的自我效能感在专业承诺和学习倦怠等因素中具有中介作用,但没有结果显示自我效能感在专业承诺和职业生涯规划中的作用机制。本研究结果证实自我效能感在专业承诺和职业生涯规划中起到中介作用,充分说明自我效能感通过对专业承诺的积极调节,能够更好地加强专业承诺对职业生涯规划的促进作用。专业承诺越高,自我效能感越高,专业承诺通过调节更高的自我效能感,促使学生更好地进行职业生涯规划。

综上所述,近年来医学院校非医专业建设呈现快速发展,与医学专业相比,非医专业在一定程度上存在社会认可度有待提高,学生就业前景不明确,生源不稳定等现状。部分医学院校在非医专业建设中加强非医专业的医学背景,开设部分医学课程,但缺乏系统的培养方案,导致实际中课程教授和学生培养出现割裂,非医学生的专业认同更低,学习的自我效能感更差,对未来的职业规划也无从谈起。

在非医专业建设中,科学的课程设置直接影响专业人才培养目标实现的可能性^[11]。医学院校要重视并完善非医专业的学科建设,注重对师资队伍的培养,明确专业特色,优化课程设置;遵循非医专业学生的认知规律,改进教学方法,推动学科间的知识融合;同时突出专业特色,强化实践教学,摸索符合培养学生能力,可持续发展的综合性人才培养思路^[12]。此外,要加强辅导员和专业老师对学生的引导,加强家校协同配合,全方面引导学生深层次认识所学专业,针对不同年级学生,有重点地进行专业剖析,发掘所学专业潜力,加强职业生涯辅导;可通过设立榜样示范、激发学习动机、鼓励替代性学习等手段逐步提高学生专业承诺和自我效能感^[13]。本研究中,专业承诺各维度与职业生涯规划各维度的正相关性结果启示我们,职业生涯规划教育要密切联系大学生所学专业,从入学开始,通过课程学习、见习、实习、大学生创新创业活动、生涯规划辅导等途径,激发学生学习动力,提高学生专业承诺水平^[14]。在校期间,要充分考虑到不同专业、年级及个人的差异,遵循客观规律,灵活选取、运用不同方法和手段为学生提供个性化、持续性的职业生涯辅导,引导学

生树立正确的就业观,先就业、再择业。帮助学生立足专业特色,结合自身特点、能力及社会需求等实际情况,找到适合个人发展的职业生涯道理,调整就业期望,选择合适的职业^[15]。学校要从创业理论、创新思维、创业技能培训等多渠道对学生进行双创教育,提高非医专业学生的职业规划主动性。

总之,在日益严峻的就业形势下,医学专业非医专业学生既拥有多学科交叉的优势,也面临着巨大挑战,深入分析专业承诺、自我效能感和职业生涯规划的相互作用机制,完善非医专业建设,提升非医专业学生专业承诺,能更好地促进非医专业学生就业。

【参考文献】

- [1] 张林. 加快新医科建设 推动医学教育创新实践[J]. 中国大学教学,2021(4):7-12.
- [2] 梁蕊纓. 医学院校非医学专业就业现状研究——以某中医院校管理类专业为例[J]. 企业科技与发展,2019(1):266-267.
- [3] 李晓炫.“双创”背景下大学生专业承诺对创新能力影响研究综述[J]. 产业创新研究,2020(15):111-112.
- [4] 魏雅婷. 基于大学生专业承诺影响的择业效能感研究[J]. 中国市场,2021,20(7):175-176.
- [5] 潘小焮. 大学生自我效能感及应对方式对职业决策的影响[J]. 闽南师范大学学报(自然科学版),2022,35(1):127-132.
- [6] 刘敏芝. 职业生涯规划对大学生职业成熟度影响的研究——以西南交通大学为例[D]. 成都:西南交通大学,2014.
- [7] 陈小燕,孔露诗,何伊梅. 成就动机对医学生考试焦虑的影响:自我效能感的中介作用[J]. 卫生职业教育,2022,40(2):141-144.
- [8] 冯淑丹,刘洋. 医学院校非医专业本科生之专业承诺现状与职业生涯规划的关系研究[J]. 医学与法学,2018,10(1):79-82.
- [9] 宋志英,范立刚. 地方高校大学生专业承诺对学习投入的影响——心理资本的中介作用[J]. 安庆师范大学学报(社会科学版),2022,41(2):86-90.
- [10] 李雯. 大学生专业承诺与职业决策自我效能感的关系研究——以西安外国语大学为例[J]. 西部素质教育,2019,5(14):60-61.
- [11] 王晴,彭桂英,曾郁敏. 医学院校非医学专业医学免疫学与微生物学课程的教学实践[J]. 卫生职业教育,2022,40(8):65-66.
- [12] 杨玲,吕叶辉,姚磊,等. 医学院校非医专业医学基础课程教学改革与探讨[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(21):173-175.
- [13] 张文江,金莉莉,张敏. 大学生学习投入、学业自我效能感与学习倦怠的关系[J]. 兵团教育学院学报,2021,31(4):39-43.
- [14] 陈秀芹. 大学生专业承诺对学习倦怠的影响:职业自我效能感的中介作用[J]. 中国成人教育,2019(17):33-36.
- [15] 赵衍辉. 提升大学生职业生涯规划教育实效性对策探究——以白城师范学院为例[J]. 白城师范学院学报,2021,35(6):90-93.

股骨头坏死患者焦虑、抑郁现状及影响因素

任怡雯,周正新,程溢芬,朱磊,管玉香

(安徽中医药大学第一附属医院 骨科,安徽 合肥 230000)

【摘要】目的:调查成人股骨头坏死(ONFH)患者焦虑、抑郁风险状况,并分析其影响因素。**方法:**选取安徽中医药大学第一附属医院2016年1月~2021年5月收治的148例成人ONFH住院患者,对其焦虑和抑郁情况进行调查,并采用Logistic多元回归分析探讨患者焦虑和抑郁发生的危险因素。**结果:**成人ONFH住院患者单纯焦虑、单纯抑郁、焦虑和抑郁共患病例占比18.24%、19.59%、13.51%,其中焦虑、抑郁占比分别为31.76%、33.11%。女性、农村、婚姻状况、家庭月收入、ONFH IV期及以上、自费均是其发生焦虑的危险因素($P<0.05$),农村、婚姻状况、家庭月收入、合并骨质疏松症、ONFH IV期及以上、自费均是其发生抑郁的危险因素($P<0.05$)。**结论:**成人ONFH住院患者焦虑和抑郁占比高,女性、农村、婚姻状况、家庭月收入、ONFH分期等均是焦虑、抑郁发生的危险因素。

【关键词】股骨头坏死;焦虑;抑郁;危险因素

【中图分类号】R 473.6;R 749.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.018

Investigation on the status and influencing factors of anxiety and depression in hospitalized patients with osteonecrosis of the femoral head

REN Yiwen, ZHOU Zhengxin, CHENG Yifen, ZHU Lei, GUAN Yuxiang

Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230000, China

【Abstract】Objective: To investigate the risk status of anxiety and depression in adult patients with osteonecrosis of the femoral head (ONFH), and analyze the factors affecting incidence of anxiety and depression in this group of patients. **Methods:** 148 adult patients with ONFH treated in our hospital were included from January 2016 to May 2021. All patients underwent survey on the status of anxiety and depression. The results were analyzed using logistic multiple regression model for the risk factors affecting incidence of anxiety and depression. **Results:** The prevalence of simple anxiety, simple depression, and concomitant with both anxiety and depression in adult ONFH inpatients were 18.24%, 19.59% and 13.51%, respectively. Of the full prevalence, anxiety and depression accounted for 31.76% and 33.11%, respectively. The risk factors for anxiety were associated with females, patients living in rural areas, marital status, monthly family income, ONFH IV or above and self-funded medical treatment ($P<0.05$), and the risks responsible for depression were involved in patients living in the rural area, marital status, monthly family income, concomitant with osteoporosis, ONFH IV and self-funded medical expense ($P<0.05$). **Conclusion:** The proportion of anxiety and depression in adult patients with ONFH is high, and female, patients living in rural areas, marital status, monthly family income and ONFH stage are the risk factors of anxiety and depression.

【Key words】osteonecrosis of the femoral head; anxiety; depression; risk factors

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是指因为股骨头缺血导致的股骨头结构改变、塌陷等,可导致髋部和(或)腹股沟区疼痛、跛行等,严重影响患者的肢体功能和生活质量。有研究指出^[1],我国ONFH发病率约为2%,且随着老龄化趋势的加重ONFH发病率正逐年增长。目前临床上针对ONFH患者常采用手术治疗,但多数患者由于身体不适、担忧手术效果和预后、经济压力大等原

因可出现焦虑、抑郁等负性情绪^[2-3]。有资料显示^[4],ONFH患者焦虑患病率、抑郁患病率、焦虑抑郁共患病率分别高达20.4%、21.8%、15.7%,不仅影响患者的诊疗配合度,还容易产生医患矛盾,影响患者的医疗服务体验。了解成人ONFH住院患者焦虑、抑郁的影响因素有助于指导护理,提高服务质量。本研究对成人ONFH住院患者的焦虑、抑郁情况进行调查并分析其影响因素,报道如下。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085MH281)

收稿日期:2022-04-30

作者简介:任怡雯(1985-),女,主管护师,(电子信箱)renyiwenah01@163.com;

管玉香,女,主任护师,(电子信箱)897213643@qq.com,通信作者。

1 对象与方法

1.1 一般资料 选取安徽中医药大学第一附属医院骨科2016年1月~2021年5月收治的148例成人ONFH住院患者。纳入标准:①确诊为成年ONFH且分期 \geq Ⅱ期^[5];②住院患者,能配合调查;③签署知情同意书。排除标准:①合并心脑血管病者;②有原发性焦虑/抑郁者;③有严重器质性疾病者,如急性肾衰竭、肝硬化、恶性肿瘤等;④近6个月内遭受巨大打击者,如亲人离世等;⑤有严重创伤者,如深度烧伤等;⑥有沟通障碍无法配合本研究者。

1.2 调查工具

1.2.1 患者一般资料调查表 收集患者一般资料,包括性别、年龄、居住地、婚姻状况、家庭月收入、合并基础疾病、ONFH诱因、病情、缴费方式。

1.2.2 患者焦虑情况调查 于患者入院后开始治疗前采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)^[6]对其焦虑情况进行评价,共包括20个条目,每个条目1~4分,将总分 $\times 1.25$ 取整数得到标准分,得分越高表示焦虑越严重。

1.2.3 患者抑郁情况调查 于患者入院后开始治疗前采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)^[7]对患者的抑郁情况进行评价,条目数、评分方法、标准分计算均同上,得分越高表示抑郁越严重。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析;计数资料 $[n(\%)]$ 采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,计量资料 $(\bar{x} \pm s)$ 采用成组 t 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 焦虑、抑郁检出情况 纳入的148例患者中单纯焦虑、单纯抑郁、焦虑和抑郁共患病例占比分别为18.24%(27/148)、19.59%(29/148)、13.51%(20/148),其中焦虑、抑郁占比分别为31.76%(47/148)、33.11%(49/148)。

2.2 有无发生焦虑、抑郁患者的一般资料比较 发生和未发生焦虑患者性别、居住地、婚姻状况、家庭月收入、合并骨质疏松症、病程、ONFH分期和缴费方式比较差异有统计学意义($P < 0.05$),发生和未发生抑郁患者居住地、婚姻状况、家庭月收入、合并骨质疏松症、患侧、ONFH分期及缴费方式比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 焦虑、抑郁影响因素分析 以是否发生焦虑、抑郁作为因变量,将一般资料比较 $P < 0.10$ 的变量

纳入自变量,同时赋值并进行 Logistic 多元回归分析(向前法),结果显示女性、农村、婚姻状况、家庭月收入、股骨头坏死Ⅳ期及以上、自费均是成人ONFH住院患者焦虑的危险因素($P < 0.05$),农村、婚姻状况、家庭月收入、合并骨质疏松症、ONFH Ⅳ期及以上、自费均是成人ONFH住院患者抑郁的危险因素($P < 0.05$),见表2。

3 讨论

3.1 成人ONFH住院患者焦虑、抑郁现状分析 成人ONFH患者病情重、疼痛剧烈且活动明显受限,是骨科领域医学工作者关注的重点疾病之一。本研究中焦虑、抑郁及两者共患病例占比分别为18.24%、19.59%、13.51%,其中焦虑、抑郁占比分别为31.76%、33.11%,焦虑稍低于陈天添^[8]报道的34.31%,抑郁则稍高于其报道的32.35%。了解此类患者负性心理的危险因素,有助于指导护理工作,提升护理质量,意义重大。

3.2 影响成人ONFH住院患者焦虑、抑郁的人口社会学因素 本研究结果显示,女性、农村、婚姻状况是成人ONFH住院患者焦虑的危险因素,而农村、婚姻状况是其抑郁的危险因素,与既往报道一致^[9-11]。分析原因:女性心理敏感,承受能力差,容易胡思乱想,因此容易发生焦虑,而女性倾诉、发泄的能力相对强于男性,故女性抑郁危险较低;农村患者大多因缺乏对疾病认知、担忧疾病费用问题等产生焦虑、抑郁;离异或丧偶患者缺少来自伴侣的关爱、照护和情感支持,因此也容易发生焦虑、抑郁。建议临床针对以上患者提供个体化健康宣教和心理支持,寻求社会爱心帮助,以缓解其不良情绪,帮助其渡过难关。

3.3 影响成人ONFH住院患者焦虑、抑郁的疾病因素 本研究还发现,合并骨质疏松症、股骨头坏死Ⅳ期及以上是成人ONFH患者焦虑、抑郁发生的危险因素。分析原因:①合并基础疾病可增加治疗难度,加重其经济负担,Xu等^[12]报道也证实合并基础疾病可加重患者的焦虑、抑郁情绪;②ONFH Ⅳ期及以上患者疼痛剧烈,而疼痛和负性情绪互为因果^[13],且治疗难度增加也会给患者造成心理压力。建议对此类患者加强心理护理,并对Ⅳ期及以上患者增加疼痛护理,以降低焦虑、抑郁发生率。

3.4 影响成人ONFH住院患者焦虑、抑郁的经济因素 本研究结果显示,家庭月收入、自费也是成人ONFH住院患者焦虑、抑郁的危险因素。有研究指出^[14],成人ONFH患者手术费用约为3~4万元甚

至更高,约是3 000元左右月收入的家庭1年的收入,而低收入水平、无医保自费患者会增加经济压力和心理负担。故而针对此类患者叮嘱其安心配合治

疗、早日康复才是减轻经济负担的重要方法,还可帮助其向医院申请费用减免,向社会爱心人士求助,减轻经济压力。

表1 发生与未发生焦虑、抑郁患者一般资料比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

一般资料	发生焦虑 (n=47)	未发生焦虑 (n=101)	$\chi^2/t/Z$	P	发生抑郁 (n=49)	未发生抑郁 (n=99)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			12.795	<0.001			0.163	0.686
男	18(38.30)	70(69.31)			28(57.14)	60(60.61)		
女	29(61.70)	31(30.69)			21(42.86)	39(39.39)		
年龄/岁	63.58±10.13	62.23±9.74	0.775	0.440	64.10±10.09	61.95±9.85	1.240	0.217
居住地			12.381	<0.001			11.371	0.001
城镇	7(14.89)	45(44.55)			8(16.33)	44(44.44)		
农村	40(85.11)	56(55.45)			41(83.67)	55(55.56)		
婚姻状况			9.700	0.002			10.824	0.001
在婚	28(59.57)	84(83.17)			29(59.18)	83(83.84)		
未婚、离异或丧偶	19(40.43)	17(16.83)			20(40.82)	16(16.16)		
家庭月收入/元			3.803	<0.001			3.766	<0.001
0~3 000	17(36.17)	21(20.79)			18(36.73)	20(20.20)		
3 001~5 000	28(59.57)	42(41.58)			28(57.14)	42(42.42)		
>5 000	2(4.26)	38(37.62)			3(6.12)	37(37.37)		
合并高血压			0.475	0.491			1.261	0.262
是	20(42.55)	37(36.63)			22(44.90)	35(35.35)		
否	27(57.45)	64(63.37)			27(55.10)	64(64.65)		
合并糖尿病			1.087	0.297			2.517	0.113
是	16(34.04)	26(25.74)			18(36.73)	24(24.24)		
否	31(65.96)	75(74.26)			31(63.27)	75(75.76)		
合并高脂血症			0.149	0.699			1.788	0.181
是	14(29.79)	27(26.73)			17(34.69)	24(24.24)		
否	33(70.21)	74(73.27)			32(65.31)	75(75.76)		
合并骨质疏松症			5.584	0.018			8.992	0.003
是	33(70.21)	50(49.50)			36(73.47)	47(47.47)		
否	14(29.79)	51(50.50)			13(26.53)	52(52.53)		
ONFH 诱因			1.743	0.627			2.708	0.439
创伤	25(53.19)	57(56.44)			27(55.10)	55(55.56)		
激素	11(23.40)	28(27.72)			10(20.41)	29(29.29)		
酒精	7(14.89)	12(11.88)			8(16.33)	11(11.11)		
未明原因	4(8.51)	4(3.96)			4(8.16)	4(4.04)		
病程/月	19.32±3.66	17.74±3.15	2.696	0.008	18.74±3.58	17.99±3.06	1.325	0.187
患侧			1.363	0.243			6.704	0.010
单侧	41(87.23)	94(93.07)			40(81.63)	95(95.96)		
双侧	6(12.77)	7(6.93)			9(18.37)	4(4.04)		
ONFH 分期(侧)			5.224	0.022			6.520	0.011
Ⅲ期及以下	13(27.66)	48(47.52)			13(26.53)	48(48.48)		
Ⅳ期及以上	34(72.34)	53(52.48)			36(73.47)	51(51.52)		
缴费方式			10.177	0.001			14.500	<0.001
医保	29(61.70)	86(85.15)			29(59.18)	86(86.87)		
自费	18(38.30)	15(14.85)			20(40.82)	13(13.13)		

表2 影响成人 ONFH 住院患者焦虑、抑郁发生的因素分析

影响因素	焦虑						抑郁					
	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
女性	0.395	0.135	8.561	0.003	1.484	1.139 ~ 1.934						
农村	1.614	0.482	11.213	0.001	5.022	1.953 ~ 12.916	1.713	0.583	8.633	0.003	5.545	1.769 ~ 17.381
婚姻状况	0.479	0.231	4.300	0.038	1.614	1.027 ~ 2.539	0.317	0.135	5.514	0.019	1.373	1.054 ~ 1.789
家庭月收入	1.047	0.413	6.427	0.011	2.849	1.268 ~ 6.400	1.215	0.418	8.449	0.004	3.370	1.485 ~ 7.645
合并骨质疏松							0.533	0.228	5.465	0.019	1.704	1.090 ~ 2.664
ONFH IV期及以上	0.852	0.364	5.479	0.019	2.344	1.149 ~ 4.784	0.635	0.259	6.011	0.014	1.887	1.136 ~ 3.135
自费	1.365	0.632	4.665	0.031	3.915	1.135 ~ 13.510	1.513	0.718	4.440	0.035	4.540	1.111 ~ 18.541
常数项	-3.917	1.514	6.694	0.010			-3.802	1.624	5.481	0.019		

虽然关于 ONFH 焦虑、抑郁发生因素的相关报道较多,但本研究着重于从人口社会学因素、疾病因素、经济因素全面、系统地分析了相关影响因素,尤其证实了婚姻状况是 ONFH 住院患者焦虑、抑郁发生的危险因素,且本研究工作有助于指导临床降低成年 ONFH 患者焦虑、抑郁发生率,减轻患者的痛苦和医疗负担,具有一定临床意义。本研究有一定的局限性,如样本量较小、单一中心研究等可能导致结果存在偏倚,另外提出的护理措施可行性、有效性也有待探讨等,未来仍需大样本、多中心研究进一步验证结果及优化护理方案。

【参考文献】

[1] 陈卫衡. 中国股骨头坏死数据库的现状与挑战[J]. 中医正骨, 2020,32(1):1-3.

[2] SEIJAS R, SALLENT A, RIVERA E, et al. Avascular necrosis of the femoral head[J]. J Invest Surg, 2019, 32(3):218-219.

[3] 李怀木, 方玮, 韩雪昆, 等. 人工全髋关节置换术治疗成人股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(11):2462-2466.

[4] 陈圣宝, 殷吉旻, 胡海, 等. 股骨头坏死患者焦虑和抑郁情绪现状调查[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2013, 33(4):445-449.

[5] 赵德伟, 胡永成. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年

版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2012, 6(3):89-92.

[6] 郭国祯, 骆芳美. 统计焦虑量表信度与效度考验[J]. 辅导与谘商学报, 2011, 33(1):23-35.

[7] 孙振晓, 刘化学, 焦林瑛, 等. 医院焦虑抑郁量表的信度及效度研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(2):198-201.

[8] 陈天添. 老年股骨头坏死患者的心理状态及护理对策探析[J]. 医学美容, 2014, 23(12):518-518.

[9] 张瑶, 高云涛, 郭建英, 等. 慢性骨性疼痛患者焦虑与抑郁情况及影响因素[J]. 职业与健康, 2019, 35(9):1252-1255.

[10] PAN X, WANG J, LIN Z, et al. Depression and anxiety are risk factors for postoperative pain-related symptoms and complications in patients undergoing primary total knee arthroplasty in the united states[J]. J Arthroplasty, 2019, 34(10):2337-2346.

[11] MCCRABB S, BAKER AL, ATTIA J, et al. Comorbid tobacco and other substance use and symptoms of anxiety and depression among hospitalised orthopaedic trauma patients[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1):28.

[12] XU J, TWIGGS J, PARKER D, et al. The association between anxiety, depression, and locus of control with patient outcomes following total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(3):720-724.

[13] 王倩, 汤然钧, 胡晨笛, 等. 围术期心理护理干预对四肢骨折患者术后镇痛效果及焦虑状况的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(2):351-353.

[14] 钟玉霖, 杨业春, 陈楚玉. 2004年~2010年股骨头坏死住院病例统计分析[J]. 中国病案, 2011, 12(5):49.

(上接第 153 页)

[7] 谢庆国. 静脉麻醉诱导气管内插管手术麻醉诱导舒芬太尼或芬太尼镇痛比较[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(10):1658-1660.

[8] 郭云观, 冯艺. 亦敌亦友——术后阿片类药物镇痛研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(10):721-726.

[9] 千维娜, 李治, 李仁廷, 等. 耳穴埋豆联合五羟色胺受体拮抗剂在肿瘤化疗中的应用价值[J]. 西部中医药, 2022, 35(3):119-123.

[10] 李琰异, 李雯, 常光哲, 等. 论眼针配合体针在中风后尿潴留治疗中的作用[J]. 中国中医急症, 2021, 30(1):165-167.

[11] 肖嵘, 钟平. 耳穴压豆联合穴位按摩治疗痔疮术后尿潴留 98 例

临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23:104.

[12] 薛娜, 马芳芳, 程培育, 等. 调神止痛针刺法治疗中重度癌痛临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(3):334-337, 424.

[13] 付素娟, 张夏, 陈丽, 等. 耳穴埋豆干预联合舒适护理在扁桃体等离子消融术后的效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(7):125-128.

[14] 李妍, 张玉丽, 袁冬. 耳穴埋豆干预措施对手术患者不良情绪及应激反应的影响分析[J]. 中国疗养医学, 2020, 29(6):636-638.

老年脆性骨折患者自我效能现状及影响因素分析

闫苗苗¹,陶秀彬²

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

【摘要】目的:探讨老年脆性骨折患者自我效能现状及影响因素。**方法:**2020年5月~2021年9月采用一般情况调查表、骨质疏松症自我效能量表、健康赋权量表对某省级三甲综合教学医院骨科住院的老年脆性骨折患者进行问卷调查。**结果:**老年脆性骨折患者自我效能总分为(55.14±12.47)分,其中锻炼自我效能为(22.02±8.59)分,食钙自我效能为(32.89±7.37)分;健康赋权总分为(88.65±14.32)分,与骨质疏松自我效能呈正相关($r=0.840, P<0.01$);多元线性回归分析显示,骨折部位与健康赋权是老年脆性骨折患者自我效能的影响因素($P<0.05$),可以解释总变异度的72.6%。**结论:**老年脆性骨折患者自我效能与骨折的部位及健康赋权能力密切相关,医护人员可以通过提供不同骨折部位的护理干预、提高脆性骨折患者健康赋权能力来提高患者自我效能,促进脆性骨折患者康复。

【关键词】脆性骨折;骨质疏松症;自我效能;健康赋权;影响因素

【中图分类号】R 683;R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.019

Status and influencing factors of self-efficacy in elderly patients with fragility fracture

YAN Miaomiao, TAO Xiubin

Department of Hand, Foot and Ankle Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the status and influencing factors of self-efficacy in elderly patients with fragility fracture. **Methods:** Between May 2020 and September 2021, the elderly patients with fragility fracture admitted to the orthopedic department of a level-3 teaching hospital were surveyed by questionnaire response, including general demographical information scale, Osteoporosis Self-efficacy Scale (OSES) and Health Empowerment Scale. **Results:** The total score of self-efficacy was (55.14±12.47) points in the elderly patients with fragility fracture, in which the self-efficacy on exercise and calcium intake was (22.02±8.59) points and (32.89±7.37) points, respectively. The total score of health empowerment was (88.65±14.32) points, and positively correlated with the self-efficacy regarding osteoporosis ($r=0.840, P<0.001$). Multiple linear regression analysis showed that fracture site and health empowerment were the most important factors affecting self-efficacy of osteoporosis ($P<0.05$), which accounted for 72.6% of the total variation. **Conclusion:** Self-efficacy of elderly patients with fragility fracture is closely related to fracture location and health empowerment. Medical staff can raise the self-efficacy and health empowerment of patients with fragility fracture by providing targeted nursing intervention at specific fracture site, thus facilitating the rehabilitation of such patients.

【Key words】 fragility fracture; osteoporosis; self-efficacy; health empowerment; influencing factors

脆性骨折是指骨质疏松导致骨质量、骨密度及骨强度下降,在遭受低能量或者非暴力时发生的骨折^[1],具有病死率高、治愈率低、生活质量差、康复费用高等特点,发生率随年龄的增长而呈现上升趋势^[2-3]。脆性骨折患者的增加,直接给家庭和社会造成巨大的经济和照护负担。通过管理可调整的风险因素,如定期负重锻炼,增加钙和维生素D摄入,减少吸烟和饮酒等可预防脆性骨折发生^[4]。

自我效能是指一个人在组织和实施健康行为活动时,应对困难的能力^[5]。自我效能越高的人,越能坚持健康行为,提高自我效能是获得积极健康行为的有效途径^[6]。本研究旨在探索脆性骨折患者自我效能的影响因素,针对影响因素进行护理干预,从而提高患者自我效能水平,促进患者康复,也为医护人员针对脆性骨折患者的健康教育提供参考依据。

基金项目:芜湖市科技计划项目(2019rkx4-1)

收稿日期:2022-01-10

作者简介:闫苗苗(1986-),女,副主任护师,(电子信箱)20365324@qq.com;

陶秀彬,女,主任护师,教授,硕士生导师,(电子信箱)1325609568@qq.com,通信作者。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用方便抽样法选取 2020 年 5 月 ~ 2021 年 9 月某省级三甲综合教学医院骨科住院患者 210 例作为研究对象,纳入标准:①根据中国骨质疏松性骨折诊疗指南,确诊为脆性骨折的患者^[7];②年龄≥60 岁;③具有良好的沟通能力;④自愿参与本研究。排除标准:①患有严重心、肺、肾等多脏器功能障碍的重症患者;②语言沟通障碍或精神疾病史;③不能配合问卷调查者。

1.2 研究工具

1.2.1 一般情况调查表 患者一般资料包括性别、年龄、职业、受教育程度、家庭月收入情况、付费方式、骨折部位及治疗方法等。

1.2.2 骨质疏松症自我效能量表 (Osteoporosis Self-Efficacy Scale, OSES) Horan 等编制,胡蓉芳等^[8]汉化,用于评估执行骨质疏松相关的功能锻炼和摄钙行为的自信程度。共 2 个分量表 19 个条目(锻炼自我效能 9 个条目、食钙自我效能 10 个条目),采用 Likert 5 级评分,从“完全没有信心”到“非常有信心”依次计 1~5 分,得分越高,患者的信心越大,各分量表均分为实际得分除以条目数,均分越高,患者自我效能越好。总量表 Cronbach α 系数为 0.940。

1.2.3 老年慢性疾病健康赋权量表 杨阳等^[9]编制,共 5 个维度 26 个条目(责任信念 4 个条目、获取支持 6 个条目、增长知识 6 个条目、参与治疗 5 个条目、重建自我 5 个条目),采用 Likert 5 级评分,从“完全不重要”到“非常重要”依次计 1~5 分,得分越高,患者的健康赋权能力越高,对疾病、生活及健康的调控能力越好。Cronbach α 系数为 0.927。

1.3 资料收集和质量控制 本研究通过医院伦理审查,患者签署知情同意书,所有问卷均由经过培训的骨科专科护士发放及回收,向患者解释填写问卷的目的及注意事项,问卷采用匿名方式,仅用于研究使用,对于填写困难者,由研究者解释并协助其填写。剔除无效问卷。共发放 215 份问卷,回收有效问卷 210 份,有效回收率 97.67%。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件对回收数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,计数资料用 $n(\%)$ 描述。单因素采用两独立样本 t 检验或方差分析,Spearman 相关分析描述自我效能与健康赋权的相关关系,多元线性回归分析老年脆性骨折患者自我效能的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 老年脆性骨折患者自我效能与健康赋权的得

分情况 老年脆性骨折患者自我效能现状见表 1。自我效能总分为(55.14±12.47)分。

表 1 老年脆性骨折患者自我效能与健康赋权的得分情况

量表	满分	实际得分	条目均分
自我效能总分	95	55.14±12.47	2.90±0.66
锻炼自我效能	45	22.02±8.59	2.44±0.95
食钙自我效能	50	32.89±7.37	3.29±0.74
健康赋权总分	130	88.65±14.32	3.41±0.55
责任信念	20	14.80±3.45	3.70±0.86
获取支持	30	22.26±3.50	3.71±0.58
增长知识	30	17.98±5.17	2.99±0.86
参与知识	25	16.32±4.11	3.26±0.82
重建自我	25	17.31±3.76	3.46±0.75

2.2 老年脆性骨折患者自我效能与健康赋权的相关性 老年脆性骨折患者自我效能与健康赋权及各维度间均呈正相关($P<0.05$),见表 2。

表 2 老年脆性骨折患者自我效能与健康赋权相关性分析

项目	食钙自我效能	锻炼自我效能	自我效能总分
责任信念	0.433**	0.511**	0.594**
获取支持	0.234**	0.475**	0.451**
增长知识	0.503**	0.554**	0.684**
参与知识	0.462**	0.626**	0.677**
重建自我	0.275**	0.490**	0.493**
健康赋权总分	0.717**	0.788**	0.840**

注:** $P<0.05$ 。

2.3 不同特征老年脆性骨折患者自我效能得分比较 不同性别、年龄、治疗方式、文化程度、付费方式、骨折部位、月收入及职业老年脆性骨折患者骨质疏松自我效能差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 老年脆性骨折患者自我效能影响因素的多元线性回归分析 以 OSES 总分为因变量,单因素分析中 $P<0.10$ 的变量及健康赋权总分为自变量,进行多元线性回归分析(逐步回归法)。骨折部位和健康赋权为老年脆性骨折患者自我效能的影响因素($P<0.05$),可以解释总变异度的 72.6%。见表 4。

3 讨论

3.1 老年脆性骨折患者自我效能现状 由表 1 可见,老年脆性骨折患者的自我效能总得分为(55.14±12.47)分,其中食钙自我效能(32.89±7.37)分、锻炼自我效能(22.02±8.59)分,均低于常模(33.99±8.70)分、(29.32±9.02)分^[8],可能与本次调查对象为骨质疏松性骨折患者的运动功能受限有关。近期研究表明^[10],老年人自我效能在采用以饮食和运动

为基础的预防性健康行为,包括预防跌倒方面具有预测能力,运动可以通过减少跌倒的发生率,进一步改善骨质疏松症的结局,从而减少跌倒相关性骨折。低自我效能影响钙摄入、运动和其他有助于预防骨质疏松行为的依从性^[11]。因此,加强老年人骨骼保健的行为,如运动锻炼、钙和维生素D摄入尤为重要。

表3 不同特征老年脆性骨折患者自我效能得分比较

因素	n(%)	自我效能得分	t/F	P
性别			2.430	0.016
男	83(39.5)	57.70±13.62		
女	127(60.5)	53.46±11.40		
年龄/岁			8.421	<0.001
60~69	92(43.8)	60.49±13.88		
70~79	66(31.4)	52.20±8.04		
80~89	43(20.5)	50.95±10.33		
≥90	9(4.3)	42.00±9.64		
职业			8.167	<0.001
务农	106(50.5)	52.86±12.03		
工人	61(29.0)	56.26±11.41		
教师	14(6.7)	62.36±17.23		
干部	13(6.2)	59.00±16.83		
其他	16(7.6)	56.50±6.35		
文化程度			5.427	<0.001
小学及以下	105(50.0)	54.37±9.93		
初中	43(20.5)	56.35±11.52		
高中	45(21.4)	60.18±14.25		
大专及以上	17(8.1)	66.53±11.63		
月收入/元			4.895	<0.001
≤3 000	124(59.0)	53.02±11.49		
>3 000	86(41.0)	58.20±13.32		
付费方式			11.288	<0.001
新农合	86(41.0)	53.03±12.75		
医疗保险	94(44.8)	58.86±11.42		
自费	20(9.5)	52.15±8.48		
公费	10(4.8)	44.20±15.29		
骨折部位			5.815	<0.001
髌部	104(49.5)	51.84±11.20		
脊柱	30(14.3)	58.47±17.71		
上肢	25(11.9)	62.56±7.81		
下肢	51(24.3)	56.27±11.03		
治疗方式			3.181	0.002
保守治疗	61(29.0)	50.95±9.85		
手术治疗	149(71.0)	56.85±13.03		

表4 老年脆性骨折患者自我效能的影响因素

因素	B	S. E.	Beta	t	P
骨折部位	1.687	0.431	0.170	3.917	0.000
健康赋权	0.756	0.046	0.868	16.394	0.000
Constant	15.479	5.987		2.585	0.010

注: $R^2=0.726, F=58.938, P<0.001$ 。

3.2 老年脆性骨折患者自我效能的影响因素分析

3.2.1 单因素分析

由表3可知,老年脆性骨折患者骨质疏松自我效能在不同人口学特征间差异均有统计学意义。男性患者自我效能总分高于女性,其中男性锻炼自我效能得分为(23.64±9.22)分,高于女性(20.97±8.01)分,差异有统计学意义($P=0.027$),与Solimeo等^[12]的研究结果一致。男性食钙自我效能得分为(33.51±8.30)分,与女性(32.48±6.70)分差异无统计学意义($P=0.325$),与Doheny等^[13]的研究结果一致;与Solimeo等^[12]研究结果有差距,其认为女性食钙自我效能高于男性,而男性锻炼自我效能高于女性,分析原因可能与本研究样本量较少有关。表3显示,年龄越大,自我效能越低;教师自我效能最高,务农者自我效能最低;受教育程度越高,自我效能越高;收入越高,自我效能越高;手术治疗者比保守治疗者自我效能高。

3.2.2 多元线性回归分析

脊柱、髌骨、前臂远端和肱骨近端等是脆性骨折最常发生的部位,特别是髌骨骨折,具有高病死率和低治愈率等特点^[2]。由表3可知骨折部位中自我效能最高的是上肢骨折(62.56±7.81)分,其次是脊柱骨折(58.47±17.71)分、下肢骨折(56.27±11.03)分,最低的是髌部骨折(51.84±11.20)分,可能与下肢骨折导致肢体活动受限比上肢骨折明显有关。脆性骨折后影响患者锻炼和钙摄入,从而影响患者自我效能。提示医护人员应加强对不同骨折部位的护理干预,特别是具有容易发生严重并发症的髌骨骨折,应着重加强患者功能锻炼及钙摄入饮食指导,提高患者自我效能。

健康赋权能力强调患者积极开发和利用知识,从而获得自身发展和满足,增强自信心,提升自我意识及自我效能,控制疾病、促进健康^[9]。在骨科病房,护士在护理和教育患者方面发挥着重要作用,优质的健康教育能够提高患者对疾病的认知水平^[14]。由表2、4可知,患者健康赋权是老年脆性骨折患者自我效能的影响因素,其中增长知识和参与治疗与自我效能相关性最高,提示骨科护士可以通过加强患者健康教育,鼓励患者参与治疗,学习疾病相关知识,提高患者健康赋权能力,从而提高自我效能,促进脆性骨折患者康复。研究发现骨科护士骨质疏松症相关的自我效能及健康信念均为中度水平^[14],提示骨科医护人员需提高自身的自我效能认知水平,才能更好地教育患者,提高脆性骨折患者的自我效能管理能力。

(下转第180页)

老年住院患者衰弱现状及影响因素分析

杨正霞^{1,2a}, 罗彩凤¹, 迟晨汝³, 费小芸^{2b}, 童小梨^{2c}, 匡霞^{2d}, 杨玉辉^{2d}

(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 a. 护理部; b. 内分泌科; c. 老年科; d. 心内科, 安徽 芜湖 241001; 3. 皖南医学院 护理学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:调查老年住院患者衰弱现状并分析其影响因素,为临床老年衰弱患者制定针对性干预措施提供参考。**方法:**选取2021年10月~2022年1月芜湖市某三甲医院的500例住院老年患者为研究对象,采用一般资料调查表、衰弱量表、社会衰弱量表、电子健康素养量表进行调查。**结果:**老年住院患者衰弱发生率为30.4%, Logistic回归分析显示,女性($OR=1.754$, 95% $CI:1.091\sim2.818$)、电子健康素养水平低($OR=3.236$, 95% $CI:1.079\sim9.703$)、社会衰弱($OR=4.497$, 95% $CI:2.441\sim8.284$)是老年住院患者衰弱的危险因素,体育锻炼($OR=0.172$, 95% $CI:0.066\sim0.388$)是老年住院患者衰弱的保护因素($P<0.05$)。**结论:**老年住院患者衰弱发生率高,医护人员应重视老年住院患者衰弱的评估,采取有针对性的护理干预措施预防或减缓老年住院患者衰弱的发生发展。

【关键词】老年住院患者;衰弱;影响因素

【中图分类号】R 592; R 473.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.020

Analysis on the current incidence of debilitation and influencing factors in elderly hospitalized patients

YANG Zhengxia, LUO Caifeng, CHI Chenru, FEI Xiaoyun, TONG Xiaoli, KUANG Xia, YANG Yuhui

Medical School, Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China

【Abstract】Objective: To investigate the current incidences of debilitation in elderly hospitalized patients, and analyze the factors affecting debilitation for planning targeted intervention in clinic for this group of patients. **Methods:** 500 elderly inpatients were recruited from a tertiary hospital in Wuhu City between October 2021 and January 2022, and underwent survey using general data questionnaire, debilitation scale, social debilitation scale and electronic health literacy scale. **Results:** The incidence of debilitation was in the elderly hospitalized patients. Logistic regression analysis showed that female ($OR=1.754$, 95% $CI:1.091\sim2.818$), low e-health literacy ($OR=3.236$, 95% $CI:1.079\sim9.703$), social frailty ($OR=4.497$, 95% $CI:2.441\sim8.284$) were risk factors resulting in frailty in the elderly inpatients, yet physical exercise ($OR=0.172$, 95% $CI:0.066\sim0.388$) was a protective factor for frailty in this group of patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The incidence of debilitation looks higher in elderly hospitalized patients. The findings suggest that health providers should pay attention to the measurement of debilitation in the elderly hospitalized patients, and take targeted nursing interventions to prevent or slow down the development of debilitation in such patients.

【Key words】 elderly hospitalized patients; frailty; influencing factors

衰弱作为一种最突出的老年化临床症候群,比老年人的实际年龄更能反映健康结局,已成为人口老年化社会中一个重大的公共卫生问题^[1]。衰弱是指机体生理储备减少,并且由于多个相互关联的系统(如大脑、内分泌系统、免疫系统和骨骼肌)受损而增加对压力源的易感性,一种随增龄而发生的生理性老年衰弱综合征^[2]。研究表明,衰弱可以造成老年人不良健康结局,导致跌倒的风险增加、住院

治疗时间延长、失能甚至死亡风险增高^[3]。了解影响老年住院患者衰弱的影响因素有助于制定有针对性的衰弱干预措施,进一步延缓衰弱的进展^[4]。本研究旨在探讨老年住院患者的衰弱现状及其影响因素,为早期制定临床干预措施提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 于2021年10月~2022年1月采

基金项目:安徽省社会科学创新发展研究课题(2020CX223)

收稿日期:2022-04-08

作者简介:杨正霞(1973-),女,副主任护师,副教授,2020级硕士研究生,(电子信箱)xiayang9525@sina.com。

用便利抽样法选取芜湖市某三甲医院心内科、老年科 500 例老年住院患者为研究对象。纳入标准:①患者年龄≥60 岁;②住院时间≥1 d;③病情平稳,意识清楚;④获知情同意,自愿参与。排除标准:①严重疾患或危重症患者;②认知、交流障碍者。

1.2 研究工具

1.2.1 一般资料调查表 回顾既往文献,结合本研究目的自行设计,包括性别、年龄、居住地、文化程度、体育锻炼时间、最近 1 年住院次数等。

1.2.2 衰弱量表 2001 年由国际老年营养学会专家团提出,适用于筛查临床老年人群的衰弱状况^[2]。包含 5 个条目,各条目答“是”计 1 分,答“否”计 0 分,总分值 0~5 分,≥3 分表示存在衰弱。

1.2.3 社会衰弱量表 社会衰弱状况采用社会衰弱量表评估,包括 5 个条目,每个条目回答“是”计 1 分,答“否”计 0 分,总分值 0~5 分,≥3 分表示社会衰弱^[5]。

1.2.4 电子健康素养量表(e Health Literacy Scale, e HEALS) 该量表由 2013 年郭帅军等^[6]汉化,包括 3 个维度,共 8 个条目。每个条目采用 Likert 5 级计分法,1 分代表“非常不相符”,5 分代表“非常相符”。得分越高表示电子健康素养水平越高,得分>32 分表示电子健康素养水平高。

1.3 调查方法 在取得心内科、老年科等护士长的同意和支持下,由调查员向老年住院患者解释此次调查研究目的与内容,签署知情同意后再面对面发放调查问卷。对于文化程度较低的老年住院患者填写调查问卷有难度者,调查员根据患者的回答代为填写。本调查研究共发放 510 份问卷,共回收有效问卷 500 份,问卷有效回收率 98.03%。

1.4 统计学方法 采用问卷星进行双人数据录入核对,应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示;老年住院患者衰弱性检出率比较采用 χ^2 检验,老年住院患者衰弱的影响因素采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 500 例老年住院患者中男性 240 人(48.0%),女性 260 人(52.0%);居住地农村 96 人(19.2%),城镇 151 人(30.2%),城市 253 人(50.6%)。见表 1。

2.2 衰弱发生情况及单因素分析 500 例患者中发生衰弱者 152 例(30.4%)。不同性别、文化程度、年龄、体育锻炼时间、最近 1 年住院次数的老年住院患者衰弱发生情况差异均有统计学意义($P<$

0.05)。电子健康素养水平高的老年住院患者衰弱发生率低;社会衰弱的老年住院患者衰弱发生率高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 老年住院患者衰弱的单因素分析[$n=500, n(\%)$]

项目	n	衰弱		χ^2	P
		否	是		
性别				8.476	0.004
男	240	182(75.8)	58(24.2)		
女	260	166(63.8)	94(36.2)		
居住地				3.919	0.141
农村	96	59(61.5)	37(38.5)		
城镇	151	110(72.8)	41(27.2)		
城市	253	179(70.8)	74(29.2)		
文化程度				23.261	<0.001
文盲	184	108(58.7)	76(41.3)		
小学	121	84(69.4)	37(30.6)		
初中	93	69(74.2)	24(25.8)		
高中	53	46(86.8)	7(13.2)		
大专及以上	49	41(83.7)	8(16.3)		
年龄/岁				59.908	<0.001
60~69	214	182(85.0)	32(15.0)		
70~79	176	118(67.0)	58(33.0)		
80~89	97	43(44.3)	54(55.7)		
≥90	13	5(38.5)	8(61.5)		
体育锻炼时间/(min/d)				65.072	<0.001
从不	79	28(35.4)	51(64.6)		
1~30	278	195(70.1)	83(29.9)		
31~59	83	73(88.0)	10(12.0)		
≥60	60	52(86.7)	8(13.3)		
最近 1 年住院次数/次				26.478	<0.001
1	79	66(83.5)	13(16.5)		
2	193	145(75.1)	48(24.9)		
3	130	87(66.9)	43(33.1)		
4	98	50(51.0)	48(49.0)		
电子健康素养水平				20.231	<0.001
低	436	288(66.1)	148(33.9)		
高	64	60(93.8)	4(6.2)		
是否社会衰弱				82.817	<0.001
否	415	324(78.1)	91(21.9)		
是	85	24(28.2)	61(71.8)		

2.3 老年住院患者衰弱影响因素的 Logistic 回归分析 以是否存在衰弱为因变量(1=衰弱,0=非衰弱),以单因素分析中 $P<0.1$ 的 7 项变量作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(向前法)。结果显示,女性($OR=1.754, 95\% CI: 1.091 \sim 2.818$)、电子健康素养水平低($OR=3.236, 95\% CI: 1.079 \sim 9.703$)、社会衰弱($OR=4.497, 95\% CI: 2.441 \sim 8.284$)是老年住院患者衰弱的危险因素,体育锻炼($OR=0.172, 95\% CI: 0.066 \sim 0.388$)是老年住院患者衰弱的保护因素($P<0.05$),见表 2。

表2 老年住院患者衰弱影响因素的多因素 Logistic 回归分析(n=500)

因素	比较组	参照组	B	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
性别	女	男	0.562	0.242	5.389	0.020	1.754	1.091~2.818
年龄/岁	70~79	60~69	0.532	0.282	3.567	0.059	1.703	0.980~2.960
	80~89		1.181	0.327	13.061	0.000	3.256	1.717~6.177
	≥90		0.478	0.730	0.429	0.512	1.613	0.386~6.748
	体育锻炼/(min/d)	1~30	从不	-0.948	0.306	9.581	0.002	0.388
	31~59		-1.834	0.453	16.423	0.000	0.160	0.066~0.388
	≥60		-1.760	0.493	12.756	0.000	0.172	0.066~0.452
近1年住院次数/次	2	1	0.155	0.396	0.154	0.695	1.168	0.537~2.539
	3		0.322	0.414	0.604	0.437	1.380	0.613~3.106
	4		0.932	0.425	4.807	0.028	2.541	1.104~5.847
电子健康素养水平	低	高	1.174	0.560	4.392	0.036	3.236	1.079~9.703
社会衰弱	是	否	1.503	0.312	23.269	0.000	4.497	2.441~8.284
Constant			-2.389	0.673	12.607	0.000		

3 讨论

3.1 老年住院患者衰弱的现状 本研究中,老年住院患者衰弱发生率为 30.4% (152/500),略高于杨艳蓉等以 223 例>60 岁住院患者为研究对象得出的 27.4% 的衰弱综合征发病率^[7]。最近一项关于中国老年衰弱患病率的系统评价显示^[8],中国住院患者衰弱患病率为 22.6%,低于本研究的衰弱发生率。本研究中老年住院患者衰弱发生率偏高,原因可能是本研究开展的时间为 2021 年,抽取的研究对象年龄 ≥70 岁者占 50% 以上。随着《“健康中国 2030”规划纲要》的实施和人口老年化进程的加快,老年住院患者衰弱状况应引起广大医务人员的重视。

3.2 老年住院患者衰弱的影响因素分析

3.2.1 性别 本研究发现女性老年住院患者衰弱的患病率(36.2%)高于男性(24.2%),其衰弱的患病风险为男性老年住院患者的 1.75 倍。这可能受女性体内激素水平的影响,老年女性在绝经后体内的雌激素水平降低,导致女性的骨钙丢失量及丢失速度要比男性高,更加容易造成维生素 D 缺乏,从而导致了神经-肌肉不平衡以及肌肉力量衰退^[9]。

3.2.2 年龄 本研究发现年龄是老年住院患者衰弱的危险因素,即老年住院患者年龄越大,衰弱发生率越高,与王宁等^[10]研究结果一致。衰弱是一种与年龄相关的综合征,其特点是机体生理功能储备减少至阈值以下,其患病率随着年龄的增长而增加^[2]。

3.2.3 体育锻炼 本研究显示既往参加体育锻炼的频率增多是老年住院患者衰弱的保护因素,与 Dent 等^[11]研究一致。国际衰弱和肌肉减少症研究会议在 2019 年 9 月 30 日发布《国际临床实践指南:身体衰弱的识别和管理》指出预防和治疗衰弱的最可行方法是体育锻炼^[12]。由于老年住院患者多存

在行走困难,住院期间安排有氧训练时优先考虑在固定功率的自行车上练习,待老年住院患者身体好转后再考虑在地面上行走锻炼。

3.2.4 近 1 年住院次数 本研究显示近 1 年住院次数 4 次者衰弱发生风险是 1 次者的 2.541 倍,可能因为住院次数与机体内稳态、机体功能间存在一定关联性。研究表明,住院对老年患者来说是应激,造成维生素 D 及蛋白质等营养素吸收障碍或摄入量不足而出现负氮平衡,导致肌肉量下降及肌力减退等情况,进而增加老年住院患者发生衰弱风险^[13]。

3.2.5 电子健康素养水平 本研究提示电子健康素养水平低是影响老年住院患者衰弱的危险因素。电子健康素养水平高的患者可以较好地使用网络健康资源查找健康信息,并能正确运用这些信息和服务维护和促进自身健康。研究显示患者健康素养水平越高,越能坚持良好的运动习惯,医嘱执行力越强,病情关注程度越高,依从性也越高^[14],有利于促进疾病康复,减少并发症发生,因而其衰弱程度也越低。

3.2.6 社会衰弱 本研究提示社会衰弱是影响老年住院患者衰弱的危险因素。研究指出社会衰弱一般发生在身体衰弱之前并会促进衰弱的发展^[15]。日本的研究显示,社会衰弱会引起骨骼肌减少和肌力下降,增加老年人因跌倒而导致失能的风险^[16]。医护人员应尽早发现老年住院患者的社会衰弱,尽早干预,减少衰弱及其他不良事件的发生。

本研究中老年住院患者衰弱发生率较高,医护人员应高度重视老年住院患者的衰弱评估。本研究为横断面研究,电子健康素养、社会衰弱与衰弱的因果关系不能明确;研究对象仅来自芜湖市某三甲医院老年科、心内科的老年住院患者且研究样本量较小,研究结果的外推还需大样本量数据来验证。

【参考文献】

[1] MA L,ZHANG L,SUN F, *et al.* Cognitive function in Prefrail and frail community-dwelling older adults in China[J]. *BMC Geriatr*, 2019,19(1):53.

[2] FRIED LP,TANGEN CM,WALSTON J, *et al.* Frailty in older adults:evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001,56(3):M146-M156.

[3] WANG Y,HAN HR,YANG W, *et al.* Associations between risk factors for cardiovascular diseases and frailty among community-dwelling older adults in Lanzhou,China[J]. *Int J Nurs Sci*,2021,8(2):168-174.

[4] DENT E,MARTIN FC,BERGMAN H, *et al.* Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions [J]. *Lancet*, 2019,394(10206):1376-1386.

[5] MA L,SUN F,TANG Z. Social frailty is associated with physical functioning, cognition, and depression, and predicts mortality[J]. *J Nutr Health Aging*,2018,22:989-995.

[6] 郭帅军,余小鸣,孙玉颖,等. eHEALS 健康素养量表的汉化及适用性探索[J]. *中国健康教育*,2013,2:106-108,123.

[7] 杨艳蓉,汪子琪,李铮,等. 60 岁以上住院患者衰弱现状及其与认知功能的相关性分析[J]. *中国全科医学*,2020,17:2132-2136,2141.

[8] 田鹏,杨宁,郝秋奎,等. 中国老年衰弱患病率的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*,2019,6:656-664.

[9] PROVINCE MA,HADLEY EC,HORNBROOK MC, *et al.* The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-

analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries:Cooperative Studies of Intervention Techniques [J]. *JAMA*,1995,273(17):1341-1347.

[10] 王宁,曲华,王玲. 住院老年患者衰弱现状及影响因素分析[J]. *齐鲁护理杂志*,2020,5:74-77.

[11] DENT E,MORLEY J E,CRUZ-JENTOFT A J, *et al.* Physical frailty:ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management [J]. *J Nutr Health Aging*,2019,23(9):771-787.

[12] 刘盼,潘一鸣,马丽娜. 衰弱识别和管理国际临床实践指南解读[J]. *中华老年医学杂志*,2022,41(3):245-249.

[13] HAMMAMI S,ZARROUK A,PIRON C, *et al.* Prevalence and factors associated with frailty in hospitalized older patients[J]. *BMC Geriatr*,2020,20(1):144.

[14] 周美玲,许秀君,陈燕芳,等. 动机性访谈对维持性血液透析患者健康素养和生活质量的影响[J]. *中华现代护理杂志*,2019,25(24):3156-3160.

[15] CHEN ZEKUN *et al.* Social frailty and longitudinal risk of depressive symptoms in a Chinese population: the Rugao longevity and aging study[J]. *Psychogeriatrics;The Official Journal Of The Japanese Psychogeriatric Society*,2021,21(4):483-490.

[16] GADELHA AB,NERI S,OLIVEIRA RJ, *et al.* Severity of sarcopenia is associated with postural balance and risk of falls in community-dwelling older women [J]. *Exp Aging Res*,2018,44(3):258-269.

(上接第 176 页)

综上所述,老年脆性骨折患者的自我效能受多重因素影响,其中骨折部位和健康赋权是最重要的影响因素,医护人员应通过针对不同骨折部位的护理干预及提高患者健康赋权能力,从而提高脆性骨折患者的自我效能,促进患者尽早康复。

【参考文献】

[1] 夏维波,章振林,林华,等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. *中国骨质疏松杂志*,2019,25(3):281-309.

[2] 林华,徐又佳,刘强,等. 骨质疏松性骨折围手术期干预指南 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,2018,11(5):438-448.

[3] SI L,WINZENBERG TM,JIANG Q, *et al.* Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China;2010-2050 [J]. *Osteoporos Int*,2015,26(7):1929-1937.

[4] KALKIM A,DAGHAN S. Theory-based osteoporosis prevention education and counseling program for women:a randomized controlled trial[J]. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*,2017,11(2):119-127.

[5] SAHIB MN. Validation and assessment of osteoporosis self-efficacy among Iraqi general population[J]. *Open Nurs*,2018,12:76-85.

[6] 高丛丛,张秀敏,张丙银,等. 山东省中老年人骨质疏松症自我效能和自我管理行为调查[J]. *中国公共卫生*,2020,36(7):994-997.

[7] 邱贵兴,裴福兴,胡侦明,等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. *中华骨与关节外科杂志*,2015,8(5):371-374.

[8] 胡蓉芳,姜小鹰,吴小南,等. “骨质疏松症自我效能量表”汉化版的测试研究[J]. *国外医学(护理学分册)*,2005,24(11):696-698.

[9] 杨阳. 老年慢性病患者健康赋权量表的研制及应用 [D]. 武汉:华中科技大学,2017:1-80.

[10] KOSMA M,CARDINAL BJ. The transtheoretical model, physical activity, and falls risks among diverse older adults [J]. *Act Adapt Aging*,2016,40(1):35-52.

[11] 石倩,杨雨佳,高丽,等. 骨密度异常人群骨质疏松知识与自我效能的调查分析[J]. *中华护理杂志*,2013,48(4):331-334.

[12] SOLIMEO SL,NGUYEN VT,EDMONDS SW, *et al.* Sex differences in osteoporosis self-efficacy among community-residing older adults presenting for DXA [J]. *Osteoporos Int*,2019,30(5):1033-1041.

[13] DOHENY MO,SEDLAK CA,ESTOK PJ, *et al.* Osteoporosis knowledge, health beliefs, and DXAT-scores in men and women 50 years of age and older [J]. *Orthop Nurs*,2007,26(4):243-250.

[14] DAI W,PENG L,XIONG Y, *et al.* Osteoporosis health beliefs and self-efficacy among orthopedic nurses in Hunan Province, China [J]. *Int J Orthop Trauma Nurs*,2021,40:100839.

“病例分析+竞赛演练”教学法在临床血液学检验技术教学中的运用

张 军¹,李光曦¹,汤思思¹,李小宁²,张志云³

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 血液内科;2. 检验科;3. 肝胆外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨“病例分析+竞赛演练”教学法在临床血液学检验技术教学中的应用。**方法:**分别对不同年级学生采用传统教学法和“病例分析+竞赛演练”教学法,通过学生期末考试成绩和满意度反馈进行比较评价。**结果:**“病例分析+竞赛演练”教学法有助于提高学生考试成绩,两组学生期末考核成绩差异有统计学意义($P<0.05$)。83.93%的学生表示“病例分析+竞赛演练”教学法有助于提高学习兴趣,帮助建立临床思维。**结论:**“病例分析+竞赛演练”教学法对于提升学生理论和实验成绩有显著作用,学生对该类型的教学法满意度评价较高,但在细致考评体系和提高学生积极性等方面仍需进一步优化。

【关键词】病例分析;竞赛演练;课程改革;临床血液学

【中图分类号】R 446.11;R-4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.021

Application of case-analysis plus competition practice to teaching clinical hematology

ZHANG Jun, LI Guangxi, TANG Sisi, LI Xiaoning, ZHANG Zhiyun

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

【Abstract】Objective: To assess the application of case-analysis plus competition practice to teaching clinical hematology. **Methods:** The traditional teaching mode and case-analysis plus competition practice methods were used to instruct students in different grades. Then the results were compared through scores on the final exam and satisfaction feedback. **Results:** Case-analysis plus competition practice teaching methods did help to improve students' exam scores, and there was statistical difference between the two groups regarding students' final examination scores ($P<0.05$). 83.93% of the students claimed that the new methods was helpful to improve their interest in learning and build clinical thinking. **Conclusion:** Case-analysis plus competition practice teaching mode can lead to significant effect on improving the scores of students in theoretical and experimental tests, and has received higher satisfaction of the students towards such teaching. Yet it still needs to be further optimized in the detailed evaluation system and improving students' enthusiasm in learning.

【Key words】case analysis; competition practice; curriculum reform; clinical hematology

临床血液学检验技术是医学检验专业的重要课程之一,主要培养学生运用各种检验技术和仪器,对患者的血液或骨髓实施检验,识别疾病相关的骨髓细胞形态,分析其病理变化和病程进展,为临床诊断和治疗血液系统疾病提供科学的参考依据^[1]。骨髓细胞具有形态多样、分类复杂的特点,需要大量的阅片实践,教学过程存在较高的难度^[2]。

传统教学法通过教师的课堂讲解,引导学生理解课本知识,再由学生各自在显微镜下观察,对于不认识或不确定的细胞,学生之间可互相讨论或请老师确认。这种教学方式相对死板,学生阅片能力的提高有赖于其自身学习自主性,且课本知识相对平面,学生理解上存在难度,很难将所学知识的临床应

用融会贯通^[3]。为使血液学检验技术授课更易理解学习,我们采用“病例分析+竞赛演练”教学模式,并探讨该模式教学效果和存在问题,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择皖南医学院2018、2019级医学检验技术本科专业的小班学生为研究对象。以2019级学生为实验组,采用“病例分析+竞赛演练”教学法授课,男生24人,女生32人,年龄(20.75±1.06)岁;2018级学生为对照组,采用传统教学法授课,男生33人,女生50人,年龄(21.34±1.05)岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2020jyxm2092)

收稿日期:2022-05-09

作者简介:张 军(1980-),男,副主任技师,(电子信箱)544372683@qq.com;

张志云,女,主管护师,(电子信箱)516544320@qq.com,通信作者。

1.2.1 “病例分析+竞赛演练”教学法内涵 病例分析是指在课堂上导入真实临床病例,使学生在模拟实操环境中充分了解教学内容,建立血液疾病诊断思维模式,从而提高理论实践综合能力^[4]。竞赛演练是将一部分教学病例分析以学生组队竞赛的方式进行,强调学生通过小组合作,共同探讨病例,给予合适的临床诊断,最终将小组讨论结果纳入学科成绩评定,增强学生的学习竞争效力;同时将教学主体由教师转为学生,增加学生自主学习兴趣^[5-6]。“病例分析+竞赛演练”教学法是将两种教学法结合起来,优势互补,更好地实施和完成课堂教学向临床实践转变的过程,为高年级学生走向临床工作岗位打下坚实的基础^[7]。

1.2.2 “病例分析+竞赛演练”教学法实施策略

1.2.2.1 血液系统病例库建立与教学病例设置

根据临床血液学教研大纲,以医学检验技术本科专业实践能力要求为导向,临床血液学检验实验课程分成红细胞系统疾病、白细胞系统疾病及凝血系统障碍 3 篇。依托弋矶山医院血液内科,学科带教老师收集与上述 3 个系统相关的典型临床病例,入选病例要求:①患者知情同意,略去隐私、保密信息;②病例典型,相关病历记录、实验室检查、影像学资料等完整详实;③具有清晰的外周血和骨髓细胞形态图片。教改设置病例分析项目如表 1。

表 1 实验项目与所需设置的典型病例

序号	实验项目	设置病例分析
1	红细胞检验	缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、溶血性贫血、再生障碍性贫血
2	白细胞检验	急性白血病、慢性白血病、多发性骨髓瘤
3	凝血系统障碍	血友病、严重肝病、弥散性血管内凝血
4	血栓性疾病	深静脉血栓、心脑血管梗死、脑梗死

遴选教学病例后,教师针对不同病例设置相关问题,如患者的主要临床症状是什么?结合检验结果和临床表现,提示患者可能患有哪些疾病?根据骨髓形态学可否进一步明确疾病类型?是否还需要下一步检查加以佐证?如何鉴别相似的其他血液系统疾病等。

1.2.2.2 “病例分析+竞赛演练”教学法实施流程

将学生分成若干学习组,课前 1 周布置预设的教学病例及相关问题,鼓励学生课下通过查阅教科书、相关文献等手段分析讨论上述设置的病例。课上由各组学生代表以 PPT 形式阐述组内的观点、结果以及分析思路。为尽量让每位同学参与到“竞赛演练”中,要求每人至少担任 1 次小组汇报人。各组发言结束后,教师对其进行统一的指正补充及点评,

给出预设问题的标准答案,归纳总结病例中存在的知识难点和重点。每节课针对讨论的病例设置 2~3 题随堂检测,题目可与课前问题相同,也可额外拓展。课堂小测用于帮助教师和学生评估对于该病例知识点的掌握情况,并在课后进行总结和反思。

该教学法考核标准分为课堂表现(70%)和小测成绩(30%)两个维度,由授课老师进行评价。课堂表现包括小组和个人表现,其中小组表现强调汇报 PPT 制作、汇报内容是否有条理、知识的运用与拓展、团队协作等方面,个人表现强调学习积极性、个人汇报回答问题情况等。“病例分析+竞赛演练”教学法具体实施流程见图 1。

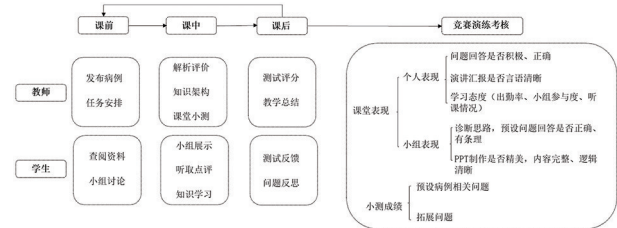


图 1 “病例分析+竞赛演练”教学法实施流程图

1.3 评价方法 ①考试成绩评价:两组期末考核内容与难度一致,均由理论考核(70%)和实验考核(30%)组成;②教学法评价:对学生的教学满意度进行问卷调查,以便在教学过程中不断总结和优化新型教学改革方案^[8]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数(n)和百分率($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生期末考核成绩比较 实验组期末理论考核及实验成绩均较对照组提高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组学生期末考核成绩等级比较 对两组学生中取得优秀或良好等级(≥ 75 分)的人数进行统计并分析显示,“病例分析+竞赛演练”教学法能够显著提高学生实验课和理论课成绩等级,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 问卷调查结果 在课后对实验组学生进行问卷调查,问卷回收率 100%。结果显示,有 91.07% 的学生喜欢“病例分析+竞赛演练”教学法,认为该教学法可以更多举行和推广;83.93% 的学生表示“病例分析+竞赛演练”教学法有助于提高学习兴趣,帮助建立临床思维和解决问题能力。见表 3。

表1 两组学生期末考核成绩比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	期末成绩	实验成绩
对照组	83	67.59±8.09	68.84±8.84
实验组	56	74.59±7.70	78.19±14.22
t		5.101	4.780
P		<0.001	<0.001

表2 两组学生期末考核成绩等级比较

组别	n	期末成绩		实验成绩	
		良好	一般	良好	一般
对照组	83	20	63	26	57
实验组	56	33	23	35	21
χ^2		17.198		13.197	
P		<0.001		<0.001	

表3 实验组对“病例分析+竞赛演练”教学法评价结果

项目	赞同人数	百分比/%
你是否喜欢“病例分析+竞赛演练”教学法	51	91.07
该教学法有助于提高我的学习兴趣	47	83.93
该教学法有助于提高我的创新能力	30	53.57
该教学法有助于提高我的团结协作能力	34	60.71
该教学法有助于培养我问题解决能力	44	78.57
该教学法有助于建立我的临床思维	56	100.00
该教学法流程安排是否合理	44	78.57
该教学法考核标准是否合理	55	98.21
指导老师在教学过程中是否起到引导作用	55	98.21
是否建议更多举行和推广该教学法	51	91.07

3 讨论

本研究结果显示“病例分析+竞赛演练”教学法在一定程度提高了学生自主学习的积极性并在学生建构临床思维、解决临床问题中起到积极引导作用。我们也通过访谈的方式与部分参与“病例分析+竞赛演练”教学法的学生进行交流,很多学生反馈在课前准备中,有效掌握了文献查找办法,学会自主拓宽知识面。还有学生表示,课堂上尝试条理清晰的讲解,既强化自己对相关疾病的深刻理解,又锻炼了自己的语言表达能力。

在实施“病例分析+竞赛演练”过程中,我们也发现了诸多问题和不足。由于病例分析对于学生理论知识的掌握有一定要求,部分基础较薄弱的学生在该过程中参与度和收益度提升并不明显,渐渐对主动学习产生抵触情绪;且医学生学习任务较重,新的教学方式大大增加了学生课外学习的压力,直接导致部分学生对课后讨论积极性不高^[9-10]。我们认为提升学生学习积极性不是一蹴而就的。我们需进一步细致“病例分析+竞赛演练”的考核评价标准,增加组内学生互评、组间互评的项目,防止组内出现

“搭便车”学习者,进一步激励学生自主学习意识^[11]。我们期望这种教学模式可以进一步推广到更多学科,使学生更好适应接受这种教学模式。

同时,在我们实施“病例分析+竞赛演练”过程中,发现教师需花费大量的时间筛选病例、设置问题,并在课后对学生查找资料进行引导,这些都对教学资料、师资提出了更高的要求。我们期望学院层面进一步制订相应的保障和激励政策,从人力、物力、财力等方面保障教师实施教学模式改革。协助建立医院-学院联动的病例资源库,扩充可供教学使用的病例数量,缩短单个教师的备课时间,切实提高教师实施教学改革的动力^[12]。

综上,在今后的教学过程中,我们会积极推进“病例分析+竞赛演练”教学内容和考核体系的优化,为临床输送优质检验人才贡献力量。

【参考文献】

- [1] 欧阳惠君,樊兴,廖群艳.血液学检验技术教学中存在问题及解决办法[J].广东职业技术教育与研究,2019(6):51-53.
- [2] 刘双凤,彭克军,邓念华.病例为主导临床血液学检验综合实验教学模式的建立[J].实验技术与管理,2016,33(8):181-183.
- [3] 冯志超.案例式教学与循证思维相结合构建血液学检验教学新方法[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(5):171.
- [4] 周鑫宇,胡新,纪叶,等.启发式临床教学联合病例分析的翻转课堂在神经外科护理带教中的应用[J].卫生职业教育,2022,40(2):59-61.
- [5] 李江滨,陈嘉,戴彤,等.实验设计竞赛在医学检验技术专业课程教学中的实施[J].卫生职业教育,2020,38(5):86-87.
- [6] 方丹妮,金丽君,张鸿.情景模拟教学结合竞赛式考核在第2~3年规范化培训医护人员心肺复苏培训中的应用[J].中国毕业后医学教育,2018,2(5):347-350.
- [7] 蔡静怡,谢朝阳,余路新,等.PBL联合CBS教学法在临床血液学检验技术教学中的应用[J].中国医药导报,2018,15(34):77-80.
- [8] 陶香林,蒋平,叶长江,等.“情境+竞赛”式教学法在卫生检验与检疫专业实践教学中的探索[J].牡丹江医学院学报,2019,40(3):177-179.
- [9] 区文华.案例教学法在部分医学检验实习教学中的应用价值分析[J].临床检验杂志(电子版),2019,8(1):187-188.
- [10] 陈鑫,甘春葆,曾敏敏,等.形态学案例分析在医学微生物教学中的探讨与实践[J].医学理论与实践,2019,32(21):3573-3574.
- [11] 王频佳,程曦,万莉,等.临床检验技能大赛对医学检验技术专业实践教学的启示[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(9):972-974.
- [12] 易艳军,蒋显勇,肖红,等.《临床血液学检验技术》教学中应用线上线下混合式教学的研究与探索[J].检验医学与临床,2021,18(21):3205-3207.

教师在场的开放式护理技能共学社区的构建及效果评价

马少勇^{1,2}, 李树雯³, 桑青松¹

(1. 安徽师范大学 教育科学学院,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院 护理学院,安徽 芜湖 241002;3. 安徽医科大学 护理学院,安徽 合肥 230032)

【摘要】目的:探讨教师在场的开放式护理技能共学社区对提高护理实践教学效果的作用。**方法:**采用整群抽样选取皖南医学院2019、2020级护理学专业1177名本科生为研究对象,按年级分为对照组和实验组,对照组(2019级)采用传统的开放式护理技能共学模式,实验组(2020级)采用教师在场的开放式护理技能共学模式。运用护理实验学形成性评价成绩评价练习效果的差异性。**结果:**2020级护理学专业学生的综合性实验2、期末操作考、护理实验成绩均高于2019级护理学专业学生($P < 0.001$);而2019级护理学专业学生的综合性实验1成绩高于2020级护理学专业学生($P < 0.001$)。2020级护理学专业学生的护理实验成绩80分及以上的学生占比[69.4% (372/536)]高于2019级护理学专业学生[45.7% (293/641)]($\chi^2 = 66.674, P < 0.001$)。**结论:**教师在场的开放式护理技能共学社区是护理实践教学的有益补充,对护理实践教学效果的提高具有促进作用。

【关键词】护理技能;共学社区;学习生态;效果评价

【中图分类号】R 47-4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.022

Construction and evaluation of the effects of open learning community for training of nursing skills with presence of advisor

MA Shaoyong, LI Shuwen, SANG Qinsong

School of Educational Science, Anhui Normal University, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To assess the effects of open learning community for improving the training of nursing skills with presence of advisors. **Methods:** By cluster sampling, 1177 undergraduates majoring in nursing, enrolled in Wannan Medical College in 2019 and 2020, were included, and divided into observational group and control group. Students in the control group were given conventional open learning mode, and those in the observational group were instructed by open learning community with presence of an advisor. The training outcomes in nursing skills were formatively assessed based on the curriculum Nursing Experiment for comparison of the difference between groups. **Results:** The scores on Comprehensive Experiment 2, real performance of nursing skills in the final term examination and nursing experiment were higher in students enrolled in 2020 than those enrolled in 2019 ($P < 0.001$), yet students enrolled in 2019 had higher scores on Comprehensive Experiment 1 than those enrolled in 2020 ($P < 0.001$). The proportion of scoring on nursing experiment by 80 or above was significantly higher in students enrolled in 2020 than those enrolled in 2019 [69.4% (372/536) vs. 45.7% (293/641)], $\chi^2 = 66.674, P < 0.001$. **Conclusion:** The open learning community for training of nursing skills with presence of advisors can be beneficial supplement to nursing practice, and conducive to improvement of nursing skills for nursing students in nursing practice.

【Key words】nursing skills; community learning; learning ecology; effect evaluation

人才培养质量作为高等教育竞争力的重要指标,直接关系到高等教育的竞争力。《全国护理事业发展规划(2016-2020年)》提出加强护教协同工作,提高护理人才培养质量,强化实践教学环节,注重职业道德、创新精神和护理实践能力培养。实践教学是理论学习过渡到实践应用的桥梁^[1],护理实

践教学是护理人才培养的关键环节^[2],是护理教育的重要组成部分,其教学质量直接影响着护理教育及护理人才培养质量的提高。

随着社会进步和医学科学不断发展,人们对健康的认识和需求不断增强,社会对护理专业人员的知识与能力有更多的期待,提出了更高的要求。苏

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2020xfm72);安徽省高校优秀拔尖人才培养项目(gxgnfx2020007)

收稿日期:2022-06-07

作者简介:马少勇(1987-),男,实验师,(电子信箱)598154783@qq.com;

桑青松,男,教授,(电子信箱)s7210qs1@mail.ahnu.edu.cn,通信作者。

霍姆林斯基指出:在人的心灵深处有一种根深蒂固的需要,这就是希望感到自己是一个发现者、研究者、探索者^[3]。开放式护理技能共学社区(以下简称“共学社区”)作为学生进行自主护理操作练习和进行探索性、研究性实验的重要场所,对于满足学生的学习需求具有重要作用。每个个体通过护理实践课程的学习对知识的掌握程度存在差异性,这就敦促我们思考更有效、直接的开放式护理技能共学方案。学界很少对“教师是谁”等教师存在论基础问题加以深入研究^[4]。因此,探讨教师在场的开放式共学社区中的作用无疑具有适切性。鉴于此,本研究对传统开放式护理技能共学社区学习生态进行优化,并探讨教师在场的开放式护理技能共学模式对促进护理实践教学效果的作用,以期优化开放式护理技能共学社区学习生态提供新方法,为促进护理实践教学效果提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 整群抽样选取皖南医学院 2019、2020 级护理学专业本科生共计 1 177 人为研究对象。按年级分为对照组(2019 级)641 人和实验组(2020 级)536 人,对照组采用传统的开放式护理技能共学模式,实验组采用教师在场的开放式护理技能共学模式。

1.2 研究方法

1.2.1 开放式共学模式设计 两组均采用小组合作式开放式共学模式,2019、2020 级护理学专业共 10 个大班,每个大班约 150 人,以大班为单位,每大班按学号分为 6 组,每组 ≤24 名学生,设组长 1 名,每组按学号分为 6 小组,每小组 2~4 人,根据各大班课余时间情况由实验中心统一安排在一至周五晚及周六、周日进行开放练习,护理实践技能期末考试前每组每周进行 2 次、每次 1 h 的开放练习。对照组在进行开放练习时进行合作式共学,练习过程中教师不在场;实验组在开放练习时进行合作式共学的基础上安排指导教师在场值班,并进行现场指导、答疑。

1.2.2 开放式共学社区管理模式设计 采用实验中心教师、勤工俭学学生、实验组组长三级管理模式,加强共学社区安全、卫生管理。开放练习后各实验组组长安排学生整理用物、确保共学社区整洁并进行安全检查,在此基础上,值班勤工俭学同学对共学社区再次进行整理、安全检查,实验中心值班教师及时巡查;共学社区用物的种类及数量由实验中心工作人员与相应教研室教师共同商定,由实验中心

教师及勤工俭学同学共同准备,并及时补充。

1.2.3 效果评价 由护理实验学形成性评价成绩进行评价。护理实验学形成性评价成绩由护理实践操作期末考试成绩、综合性实验 1 成绩、综合性实验 2 成绩组成。

1.3 统计学分析 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;分类资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验课成绩比较 2020 级护理学专业学生的综合性实验 2、期末操作考、护理实验成绩均高于 2019 级护理学专业学生($P < 0.001$);而 2019 级护理学专业学生的综合性实验 1 成绩高于 2020 级护理学专业学生($P < 0.001$),见表 1。

表 1 2019、2020 级护理学专业学生实验课成绩比较

年级	综合性实验 1	综合性实验 2	期末操作考	护理实验
2019 级	85.37±4.90	81.88±5.11	77.02±9.58	78.34±7.70
2020 级	82.43±4.75	86.16±4.07	82.09±10.68	82.53±8.63
t	10.424	15.653	8.579	8.809
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 形成性评价成绩分布区间比较 2020 级护理学专业学生的护理实验成绩 80 分及以上的学生占比[69.4%(372/536)]高于 2019 级护理学专业学生[45.7%(293/641)]($\chi^2 = 66.674, P < 0.001$)。

表 2 2019、2020 级护理学专业学生形成性成绩分布区间比较 [$n(\%)$]

年级	<60	60~	70~	80~	90~
2019 级	9(1.4)	82(12.8)	257(40.1)	275(42.9)	18(2.8)
2020 级	12(2.2)	30(5.6)	122(22.8)	276(51.5)	96(17.9)

3 讨论

实践教学是培养学生实践能力和创新能力的关键环节^[5],护理实践教学作为护理教育的重要组成部分,其质量的高低直接影响着护理教育及护理人才培养的质量,而护理专业学生学习的课程多,课业任务重,用于实践教学的课时、学生进行实践操作练习的时间较为有限,构建教师在场的共学社区,促进教学相长则显得尤为必要,开放练习作为实践教学的有益补充,其组织运行模式及实效性应引起护理教育工作者足够的关注。

3.1 教师在场的共学社区是护理教育的有益补充 研究表明,通过教师在场的共学社区学习,学生的

综合实验2、护理实验期末考及护理实验成绩均高于进行教师不在场的开放练习学生的相应成绩。可能的原因是开放式护理技能共学模式下指导老师根据练习者个人的具体情况,因人而异进行有针对性的个性化指导,直面护理技能自主练习中存在的问题,提高了指导的针对性和实效性。研究表明,2019级护理专业的学生综合性实验1成绩高于2020级护理专业的学生,可能与综合性实验1的实验成绩构成有关,氧气疗法作为综合性实验1成绩的构成部分,考虑到开放式学习社区练习的安全性,该操作未在开放练习中开放,教师在场指导对该操作项目得分影响不显著。这一结果也从侧面表明教师在开放式共学社区的作用。指导老师与同学们有更多的交流、共同探索、更多的陪伴,增进同学们对课程的思考,深化对课程的认识,也潜移默化地促进了多样化的学习共同体的形成。

3.2 积极学习情绪、行为促进高效的护理技能学习的发生 学业情绪控制-价值理论认为,学习者在学习上的自我控制和价值评价是产生学业情绪的决定性因素^[6]。在教育环境中,学生的控制感及对与学习有关的行为评价越好,就越容易体会到积极情绪^[7],班杜拉认为个体的期待、信念、情绪等主体因素影响或决定着他的行为方式。教师在场的开放式护理技能学习模式区别于规范的课堂教学形式,学生在开放练习过程中更能够在轻松的学习氛围中自主进行护理技能训练,有更加充足的“学”中“思”的时间,反复强化护理技能练习促进护理技能的提升,而这一收获又将启动练习者的奖赏系统,另外,教师在场及时有针对性的指导更易满足学生的学习期待,促进学生产生对护理技能以至于护理专业课程的积极情绪,从而激发学生更积极的学习行为。

3.3 教师在场的共学社区模式持续反哺护理实践教学 本研究表明,2020级护理专业学生的护理实验成绩80分及以上的学生占比为69.4%,明显高于2019级护理专业学生,教师在场的开放式护理技能实训效果较好,但仍有30%左右的学生的护理实验成绩有待提高,提示教师在共学社区进行指导时,应多关注护理操作技能较薄弱者,鼓励学习者“互教互练”,发挥小组合作学习模式的作用。建构

主义学习理论认为学习者以个体的方式对事物建构理解,因此,不同的学习者在学习护理技能时对其理解和认识存在差异性,学生护理操作存在问题的多样性和个性化,小组合作式学习模式及有教师在场丰富了学生的视角,对护理技能的理解更为丰富、全面。充分激发护理技能学习团队潜能,多视角审视操作过程中的优与劣,在练中“教”,在“教”中学。教师在场的共学模式促进教学相长,持续反哺护理实践教学。人才培养的关键在教师^[8],教师在场的共学模式也为教师进行“教”中“学”,实现教学相长提供更多的可能。詹姆斯·马奇指出,经验是“有用的老师”,但又是“不完美的老师”,教师通过深入开放练习指导促进护理实践教学闭环运行的实现,教师在场更容易发现学生在学习实践操作后存在的问题,从而促进带课教师反思、改善教学方案,促进良好教学效果的实现。

综上,教师在场的共学社区模式持续反哺护理实践教学,对提高护理人才培养质量起着重要的作用,是护理教育的有益补充。教师在场优化了开放式护理技能共学社区生态,提高了开放练习反哺护理实践教学的实效性,具有一定的推广价值。

【参考文献】

- [1] 魏小锐,李阳苹.面向应用型人才培养的校企联合实验室建设与实践[J].实验室研究与探索,2015,34(2):231-234.
- [2] 张凤,史亚琴,郭瑜洁,等.以专业认证为契机加强护理实践教学改革[J].中华护理教育,2016,13(7):500-503.
- [3] 苏霍姆林斯基.给教师的建议[M].杜殿坤,编译.北京:教育科学出版社,1984:58-59.
- [4] 亢明铭.作为“中间人”的高校教师在场问题初探[J].黑龙江高教研究,2019(10):106-109.
- [5] 耿玉,张东平,时焕岗.应用型本科院校专业实践教学体系探索与实践[J].实验室研究与探索,2021,40(8):216-220.
- [6] PEKRUN R,ELLIOT AJ,MAIER MA. Achievement goals and discrete achievement emotions: a theoretical model and prospective test[J]. Journal of Educational Psychology, 2006, 98(3): 583-597.
- [7] KING RB,GAERLAN MJM. How you perceive time matters for how you feel in school: investigating the link between time perspectives and academic emotions[J]. Current Psychology, 2014, 33(3): 282-300.
- [8] 丁亚萍,崔焱.国家级一流本科护理专业建设—以南京医科大学为例[J].中华护理教育,2021,18(5):407-411.

三种营养评估工具在重症脑卒中患者中的应用价值

李君卓,张瑞昕,杨雯,李欣,刘光维

(重庆医科大学附属第一医院 神经内科,重庆 400016)

【摘要】目的:应用营养控制状态评分(CONUT)、那不勒斯预后评分(NPS)和预后营养指数(PNI)对重症脑卒中患者进行营养评估,比较三种工具的应用效果,为重症脑卒中患者的营养评估提供依据。**方法:**选取166例重症脑卒中患者,使用CONUT、NPS和PNI进行营养评估,计算三种工具的最佳临界值、灵敏度、特异度和受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC);采用Logistic回归分析影响患者院内死亡的危险因素。**结果:**三种评估工具的AUC分别为0.880、0.717、0.898。采用逼近理想解的排序(TOPSIS)法对三种评估工具AUC、灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值和Kappa值进行综合评价,优劣排序PNI最优,CONUT次之,NPS最差;Logistic回归分析结果显示,PNI \leq 40.25分($OR=10.358$)、高CCI($OR=1.531$)和高总蛋白($OR=1.062$)是重症脑卒中患者院内死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论:**三种评估工具中,PNI在评估重症脑卒中患者营养状况和预测院内死亡风险中具有最高价值。

【关键词】营养控制状态评分;那不勒斯预后评分;预后营养指数;重症脑卒中;院内死亡

【中图分类号】R 473.54 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.023

Application value of three nutritional assessment tools in patients with severe stroke

Li Junzhuo, ZHANG Ruixin, YANG Wen, LI Xin, LIU Guangwei

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

【Abstract】Objective: To evaluate the nutrition status of patients with severe stroke by using Controlling Nutritional Status Score (CONUT), Naples Prognostic Score (NPS) and Prognostic Nutritional Index (PNI), and compare the application effects of the three tools so as to provide relevant basis for evaluation of the nutrition in patients with severe stroke. **Methods:** 166 patients with severe stroke were included as research subjects, and undergone nutritional evaluation using CONUT, NPS and PNI. The optimal critical value, sensitivity, specificity, and area under receiver operating characteristic curve (AUC) of the three tools were calculated. Logistic regression model was used to analyze the risk factors of in-hospital death. **Results:** The AUC of three tools were 0.880, 0.717 and 0.898, respectively. Comprehensive evaluation of AUC, sensitivity, specificity, negative and positive predictive values, and Kappa value of three tools by the Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution (TOPSIS) indicated that PNI was the best, followed by CONUT and NPS. Logistic regression analysis showed that PNI \leq 40.25 points, high CCI score, and high total protein level were risk factors for in-hospital death in patients with severe stroke ($P<0.05$). **Conclusion:** Among the three assessment tools, PNI has the highest value in assessing the nutritional status and predicting the risk of in-hospital death in patients with severe stroke.

【Key words】controlling nutritional status; Naples prognostic score; prognostic nutritional index; severe stroke; in-hospital mortality

营养不良是脑卒中后最常见的并发症之一,与患者预后不良和病死率增高密切相关^[1]。重症脑卒中患者常伴有意识障碍、胃轻瘫等,导致患者摄入不足和吸收不良的风险增加,使得患者更易发生营养不良^[2]。早期识别患者营养不良,并制定营养支持方案至关重要。营养控制状态评分(Controlling Nutritional Status, CONUT)、那不勒斯预后评分(Na-

ples Prognostic Score, NPS)及预后营养指数(Prognostic Nutritional Index, PNI)可以根据血液参数快速计算,简单、客观,已成功应用于心血管疾病患者和缺血性卒中患者^[3-4],但这三种工具用于重症脑卒中患者营养评估的研究鲜有报道。本研究拟通过比较CONUT、NPS、PNI在重症脑卒中患者中的应用效果,为重症脑卒中患者营养评估提供依据。

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM045)

收稿日期:2022-06-09

作者简介:李君卓(1997-),女,2020级硕士研究生,(电子信箱)2806263165@qq.com;

刘光维,女,主任护师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)18523438683@163.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1~12月入住重庆医科大学附属第一医院神经内科重症监护室(NICU)的166例重症脑卒中患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②美国国立卫生院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分 ≥ 16 分^[5];③首次入住NICU。排除标准:①心、肾、肝等脏器衰竭;②严重代谢性疾病、内分泌疾病;③入院前4周内有感染症状;④基线资料不全。本研究已获医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 ①一般资料:年龄、性别、体质量指数(BMI)、高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)病史;②疾病相关资料:脑卒中类型、NIHSS评分、查尔森合并症指数(Charlson Comorbidity Index,CCI);③实验室指标:血红蛋白、总蛋白、白蛋白、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、总胆固醇。

1.2.2 营养评估工具 CONUT:包括白蛋白、总胆固醇、淋巴细胞计数,总分0~12分,0~1分为营养正常,2~4分为轻度营养不良,5~8分为中度营养不良,9~12分为重度营养不良。NPS:包括白蛋白、总胆固醇、中性粒细胞/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值,总分0~4分,NPS < 1 分为营养正常,1~2分为轻度营养不良,3~4分为中重度营养不良。PNI:PNI=白蛋白(g/L)+5 \times 淋巴细胞计数(10^9 /L),PNI ≥ 45 分为营养正常, < 45 分为营养不良。

1.2.3 营养不良评定标准 BMI < 18.5 kg/m²或白蛋白 < 35 g/L,认为患者发生营养不良。

1.2.4 住院结果 住院结果从电子病历中获得,以住院期间死亡为观察终点。

1.2.5 统计学方法 采用SPSS 26.0及MedCalc 20.0软件进行统计学处理,并采用R语言(4.0.0)实现逼近理想解的排序(technique for order preference by similarity to ideal solution,TOPSIS)法。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 t 检验或Mann-Whitney U检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以各评估工具评估结果为检验变量,以营养不良为状态变量,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)。采用多因素Logistic回归分析得出与患者院内死亡相关的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 本研究共纳入重症脑卒中患

者166例,男性84例,女性82例;中位年龄71.00(60.00,81.00)岁;缺血性卒中127例(76.51%),出血性卒中39例(23.49%);52例(31.33%)患者发生营养不良;34例(20.48%)患者在住院期间死亡。营养不良组患者总蛋白、血红蛋白、总胆固醇水平低于无营养不良组($P < 0.001$),CONUT、NPS、CCI得分高于无营养不良组,PNI得分低于无营养不良组($P < 0.001$),冠心病患病率和院内病死率高于无营养不良组($P < 0.05$),见表1。

2.2 三种评估工具ROC曲线分析、最佳临界值及评估效果 CONUT、NPS及PNI评估重症脑卒中患者营养不良的AUC依次为0.880、0.717和0.898。达最佳临界值时分别检出营养不良患者48例(28.92%)、69例(41.57%)和52例(31.33%),三种评估工具最佳值对应的灵敏度、特异度等见表2、图1。采用TOPSIS^[6]对三种评估工具的AUC、灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值和Kappa值进行综合评价。CONUT、NPS和PNI的正负理想方案的距离比值[与负理想方案距离/(与负理想方案距离+与正理想方案距离)]分别为0.693、0.000和1.000。距离比值越大,表示越远离负理想方案,越接近正理想方案,即PNI最优,CONUT次之,NPS最差。

2.3 重症脑卒中患者院内死亡的单因素分析 存活组和死亡组患者在合并COPD、CCI、是否患有营养不良、CONUT、NPS、PNI评分方面差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 重症脑卒中患者院内死亡的多因素分析 根据单因素分析结果 $P < 0.1$ 的7个变量纳入多因素Logistic回归模型(向前法)。结果显示,PNI ≤ 40.25 分、高CCI和高总蛋白是重症脑卒中患者院内死亡的危险因素($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

适宜的评估方法可以及时发现重症脑卒中患者发生营养不良,目前常用的营养评估工具如主观全面评定量表在该类患者中应用较为局限,而医护人员在使用CONUT、NPS及PNI时,只需要查询临床常规血液检查结果便能快速评估。本研究显示,营养不良组与无营养不良组患者在CONUT、NPS、PNI之间的差异有统计学意义,提示三种评估工具在重症脑卒中患者中具有较好的营养不良识别能力。

本研究结果显示,PNI的AUC值、灵敏度和特异度均高于CONUT、NPS,表明其对营养不良的分辨、检出和鉴别能力较强。采用TOPSIS法对三种

营养评估工具进行综合评价, 优劣排序 PNI 最优, CONUT 次之, NPS 最差。PNI 包含白蛋白和淋巴细胞计数, CONUT 所涉及的评估内容还包括总胆固醇。白蛋白能反映机体蛋白质储存情况, 是临床最常用的营养学指标之一^[7]。淋巴细胞计数既能反映患者的营养状况, 也能反映免疫功能, 是营养不良引起免疫功能下降的指标^[8]。总胆固醇一般用于营养状况的粗略筛查, 其在营养评估中的灵敏度和特异度较差^[7], 这可能是 CONUT 准确性低于 PNI 的原因。而 NPS 除白蛋白和总胆固醇外还纳入中性粒细胞/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值这两个常见的炎症指数指标^[9], 重症脑卒中患者疾病负担重, 机体常处于炎症状态, 可能导致部分未发生营养不良但合并炎症的患者评分偏高, 因此, NPS 的营养评估结果可能具有不准确性。

本研究结果表明, 三种营养评估工具和营养不

良评定标准中只有 PNI 是重症脑卒中患者院内死亡的独立预测因子, 这与 Yuan 等^[10] 研究结果相似。PNI 中的白蛋白和淋巴细胞计数降低表明患者免疫营养状态低下。白蛋白有抗氧化、抗炎等生理效应, 其水平下降与患者死亡风险增加有关^[11]。淋巴细胞是机体免疫应答的重要组成部分, 在诱导神经保护中具有调节作用, 低淋巴细胞计数与脑卒中患者不良结局有关^[12]。研究表明, PNI 与恶性肿瘤和心血管疾病患者不良预后相关^[4]。本研究中, PNI 与重症脑卒中患者院内死亡有关, 提示医护人员需重视该类患者的营养状况。

综上所述, PNI、CONUT 和 NPS 对重症脑卒中患者营养不良的发生均有一定的识别能力。采用 TOPSIS 法综合评价, 优劣排序 PNI 最优, 且 PNI 可预测患者院内死亡的发生, 更推荐应用 PNI 对重症脑卒中患者进行营养评估。

表 1 重症脑卒中患者一般资料 [n(%), M(P₂₅, P₇₅), $\bar{x} \pm s$]

项目	营养不良 (n=52)	无营养不良 (n=114)	$t/\chi^2/Z$	P	
年龄/岁	72.50(60.00,80.50)	70.00(60.75,81.25)	0.078	0.938	
性别	男	28(53.85)	56(49.12)	0.319	0.572
	女	24(46.15)	58(50.88)		
脑卒中类型	缺血性卒中	43(82.69)	84(73.68)	1.612	0.204
	出血性卒中	9(17.31)	30(26.32)		
高血压	有	31(59.62)	79(69.30)	1.498	0.221
	无	21(40.38)	35(30.70)		
糖尿病	有	24(46.15)	41(35.96)	1.556	0.212
	无	28(53.85)	73(64.04)		
冠心病	有	16(30.70)	17(14.91)	5.638	0.018
	无	36(69.23)	97(85.09)		
COPD	有	5(9.62)	7(6.14)	0.643	0.423
	无	47(90.38)	107(93.60)		
NIHSS/分	20.00(18.00,21.00)	18.00(17.00,22.00)	0.924	0.355	
CCL/分	4.00(3.00,5.00)	3.00(3.00,4.00)	2.248	0.025	
总蛋白/(g/L)	62.00(59.00,65.00)	71.00(67.00,76.00)	7.440	<0.001	
血红蛋白/(g/L)	116.75±28.31	133.09±21.85	4.060	<0.001	
总胆固醇/(mmol/L)	3.64(3.05,4.54)	4.34(3.60,4.89)	3.463	0.001	
中性粒细胞计数/(10 ⁹ /L)	8.11(5.47,11.23)	8.29(6.70,12.51)	1.015	0.310	
淋巴细胞计数/(10 ⁹ /L)	0.95(0.71,1.47)	1.01(0.70,1.27)	0.024	0.981	
单核细胞计数/(10 ⁹ /L)	0.54(0.37,0.79)	0.56(0.39,0.78)	0.754	0.451	
院内死亡	20(38.46)	14(12.28)	15.029	<0.001	
CONUT/分	6.00(4.00,7.00)	3.00(2.00,4.00)	7.949	<0.001	
NPS/分	4.00(3.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	4.774	<0.001	
PNI/分	36.66±6.11	45.31±4.71	9.968	<0.001	

表 2 三种评估工具最佳临界值及相关指标

方法	最佳临界值	AUC	95% CI	P	灵敏度/%	特异度/%	约登指数	阴性预测值/%	阳性预测值/%	Kappa 值	正负理想方案的距离比值	优劣排序
CONUT	>4.00 分	0.880	0.821 ~ 0.925	<0.001	69.23	89.47	0.587	86.40	75.00	0.600	0.693	2
NPS	>3.00 分	0.717	0.641 ~ 0.784	<0.001	67.31	70.18	0.375	82.50	50.70	0.344	0.000	3
PNI	≤40.25 分	0.898	0.841 ~ 0.939	<0.001	78.85	90.35	0.692	90.40	78.80	0.692	1.000	1

表3 重症脑卒中患者院内死亡的单因素分析[n(%),M(P₂₅,P₇₅),x±s]

项目		存活组(n=132)	死亡组(n=34)	t/Z/χ ²	P
年龄/岁		71.00(60.00,81.00)	71.00(60.75,79.50)	0.072	0.943
性别	男	65(49.24)	19(55.88)	0.477	0.490
	女	67(50.76)	15(44.12)		
脑卒中类型	缺血性卒中	100(75.76)	27(79.41)	0.201	0.654
	出血性卒中	32(24.24)	7(20.59)		
高血压		89(67.42)	21(61.76)	0.387	0.534
糖尿病		48(36.36)	17(50.00)	2.110	0.146
冠心病		24(18.18)	9(26.47)	1.166	0.280
COPD		6(4.55)	6(17.65)	6.920	0.009
CCL/分		3.00(3.00,4.00)	5.00(3.00,6.00)	3.023	0.003
NIHSS/分		19.00(17.00,21.00)	20.00(17.00,22.00)	1.026	0.305
总蛋白/(g/L)		69.00(64.00,75.00)	64.00(62.00,72.00)	1.757	0.079
血红蛋白/(g/L)		128.70±24.88	125.15±26.38	1.005	0.315
营养不良		32(24.24)	20(58.82)	15.029	<0.001
CONUT	无营养不良(CONUT≤4.00分)	101(76.52)	17(50.00)	9.248	0.002
	营养不良(CONUT>4.00分)	31(23.48)	17(50.00)		
NPS	无营养不良(NPS≤3.00分)	83(62.88)	14(41.18)	5.243	0.022
	营养不良(NPS>3.00分)	49(37.12)	20(58.82)		
PNI	无营养不良(PNI>40.25分)	101(76.52)	13(38.24)	18.416	<0.001
	营养不良(PNI≤40.25分)	31(23.48)	21(61.76)		

表4 重症脑卒中患者院内死亡的多因素分析

项目	β	S. E.	Wald χ ²	P	OR	95% CI
PNI≤40.25分	2.338	0.573	16.626	<0.001	10.358	3.367~31.861
高CCI	0.426	0.127	11.233	0.001	1.531	1.194~1.964
高总蛋白/(g/L)	0.060	0.029	4.282	0.039	1.062	1.003~1.124
Constant	-8.194	2.299	12.709	<0.001		

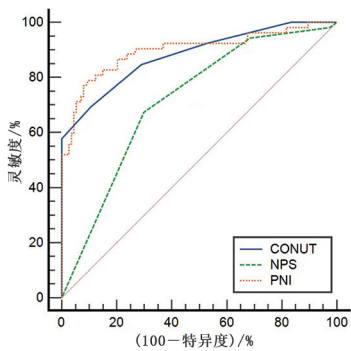


图1 三种评估工具对营养不良评估的ROC曲线

【参考文献】

[1] SABBOUH T, TORBEY MT. Malnutrition in stroke patients: risk factors, assessment, and management[J]. Neurocrit Care, 2018, 29(3):374-384.

[2] YUAN F, YANG F, ZHANG W, et al. Optimizing early enteral nutrition in severe stroke (OPENS): protocol for a multicentre randomized controlled trial[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1):24.

[3] YANG ZW, WEI XB, FU BQ, et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in hypertensive patients in a community setting[J]. Front Nutr, 2022, 9:822376.

[4] XIANG W, CHEN X, YE W, et al. Prognostic nutritional index for predicting 3-month outcomes in ischemic stroke patients undergoing thrombolysis[J]. Front Neurol, 2020, 11:599.

[5] CHANG JY, LEE JS, KIM BJ, et al. Influence of hemoglobin concentration on stroke recurrence and composite vascular events[J]. Stroke, 2020, 51:1309-1312.

[6] 郑悦平, 胡美玲, 王丽倩, 等. 三种静脉血栓栓塞症风险评估模型在住院脑卒中患者的应用价值[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(1):44-48.

[7] 徐春兰, 沈麒云, 黄柳燕, 等. 慢性肾病患者营养评估方法的研究进展[J]. 护理研究, 2018, 32(9):1354-1356.

[8] SHRONTS EP. Basic concepts of immunology and its application to clinical nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 1993, 8(4):177-183.

[9] 李灿晓, 梁楠, 李世杰, 等. 淋巴细胞相关炎症指数预测甲状腺癌预后研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6):706-709.

[10] YUAN K, ZHU S, WANG H, et al. Association between malnutrition and long-term mortality in older adults with ischemic stroke[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5):2535-2542.

[11] MOROTTI A, MARINI S, LENA UK, et al. Significance of admission hypoalbuminemia in acute intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol, 2017, 264(5):905-911.

[12] KIM J, SONG TJ, PARK JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(2):464-467.

基于倾向性匹配法分析肠内营养支持在重症急性胰腺炎患者中的作用

卢倩¹,童钟¹,潘爱红²

(合肥市第一人民医院 1.肝胆胰外科;2.护理部,安徽 合肥 230001)

【摘要】目的:探讨肠内营养支持在重症急性胰腺炎(SAP)患者中的作用。**方法:**选取2014年12月~2022年1月合肥市第一人民医院收治的198例SAP患者,根据有无肠内营养支持分为无肠内营养组(103例)和肠内营养组(95例)。利用倾向性匹配法设计,比较匹配后两组治疗前后的营养指标、免疫功能指标、住院时间、出院时体质量指数(BMI)及治疗期间并发症发生率。**结果:**经倾向性评分获得82对患者,在治疗过程中由于脱落等原因剔除10对,最终纳入72对患者为研究对象。治疗后肠内营养组ALB、PA、TRF、IgA、IgG水平,CD3⁺、CD4⁺占比及出院时BMI均高于无肠内营养组,治疗期间并发症总发生率(9.72%)低于无肠内营养组(23.61%)($P<0.05$),两组患者住院时间[(28.89±5.76)d vs. (30.08±6.32)d]差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**在常规治疗的基础上给予肠内营养支持能够有效改善SAP患者的营养状态,提高免疫功能,且并发症少。

【关键词】倾向性匹配法;重症急性胰腺炎;肠内营养

【中图分类号】R 473.57 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.024

Analysis of the effect of enteral nutritional support in patients with severe acute pancreatitis by propensity matching method

LU Qian, TONG Zhong, PAN Aihong

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First People's Hospital of Hefei, Hefei 230001, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect of enteral nutrition support in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods:** 198 SAP patients treated in our hospital were included from December 2014 to January 2022, and divided into non-enteral nutrition group ($n=103$) and enteral nutrition group ($n=95$) according to presence or absence of enteral nutrition support. The study was designed using propensity matching method (PSM), and the two groups were compared regarding the nutritional and immune function indexes before and after treatment, length of hospital stay, body mass index (BMI) at discharge and the incidence of complications during treatment. **Results:** Eighty-two pairs of patients were obtained through propensity score. However, 10 pairs were excluded due to withdrawal during treatment, and 72 pairs of patients were finally included as the study subjects. After treatment, the levels of albumin (ALB), prealbumin (PA), transferrin (TRF), IgG, IgA, CD3⁺, CD4⁺ and BMI at discharge were higher in the enteral nutrition group than in the non-enteral nutrition group. Patients in the enteral nutrition group had lower incidence of complications during treatment than those in the non-enteral nutrition group (9.72% vs. 23.61%, $P<0.05$), yet there was no significant difference in length of hospital stay between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Enteral nutrition support on the basis of conventional treatment can effectively improve the nutritional status of patients with SAP, improve immune function, and produce fewer complications.

【Key words】 propensity matching method; severe acute pancreatitis; enteral nutrition

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急腹症,具有病情险恶、并发症多,病死率高的特点,占急性胰腺炎的10%~20%^[1]。此类患者身体机能长期处于高度消耗和快速代谢状态,造成糖利用受阻,肝脏白蛋白合成障碍,导致机体代谢紊乱^[2],引起身体营养状况持续

恶化,因此需要提供快速有效的营养支持,避免身体机能受到严重损坏。宋春芬等^[3]研究发现,与肠内营养支持相比,全胃肠外营养支持能够减轻患者炎症反应,并发症发生率低;而吴蒙等^[4]研究发现,肠内营养支持能够改善患者预后,维持患者营养水平,既往研究结果存在较大争议。倾向性匹配法(propensity matching method, PSM)是一种基于统计学原理

基金项目:合肥市卫生健康委科研课题项目(Hwk2021zd004)

收稿日期:2022-05-10

作者简介:卢倩(1982-),女,主管护师,(电子信箱)11801959@sina.com。

pensity score matching, PSM) 是用于研究中病例均衡选择性偏倚热门的一种统计学方法, 能够增加研究结果的可信度。因此, 本研究拟在 PSM 基础上进一步探讨肠内营养支持在 SAP 患者中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月 ~ 2022 年 1 月合肥市第一人民医院收治的 198 例 SAP 患者, 根据有无肠内营养支持分为无肠内营养组 (103 例) 和肠内营养组 (95 例)。纳入标准: ①均符合《中国急性胰腺炎诊治指南》^[5] 中对 SAP 的诊断标准, 经 CT 扫描确诊; ②年龄 18 ~ 75 岁; ③无营养支持治疗禁忌证; ④发病 24 h 内入院。排除标准: ①合并自身免疫性疾病、其他消化系统疾病; ②合并恶性肿瘤、严重高血压、糖尿病、造血系统疾病、心脑血管疾病; ③认知功能障碍; ④肝、肾功能不全者; ⑤既往存在胰腺炎病史者; ⑥需手术治疗者。脱落、剔除标准: ①因无法忍受肠内营养或未完成临床治疗全程者; ②治疗期间死亡者; ③其他各种原因提前退出治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

无肠内营养组患者入院后给予常规治疗, 另给予乌司他丁注射液 (广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字 H20040506, 规格: 2 mL、10 万单位), 1 次/日; 注射用生长抑素 (成都圣诺生物制药有限公司, 国药准字 H20183247, 规格: 0.25 mg) 静脉滴注, 1 次/d; 依诺肝素钠注射液 (深圳市天道医药有限公司, 国药准字 H20056847, 规格: 0.4 mL、4 000 AXa IU) 皮下注射, 6 000 IU/次, 每 12 h 1 次; 左氧氟沙星氯化钠注射液 [山东齐都药业有限公司, 国药准字 H20203477, 规格: 左氧氟沙星 (按 $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ 计) 0.5 g 与氯化钠 0.9 g] 100 mL 静脉滴注, 0.5 g/次, 1 次/日, 同时给予肠外营养。

肠内营养组在常规治疗的基础上给予经鼻空肠管肠内营养支持治疗, 观察患者是否出现呕吐、腹泻等不良反应, 如出现不良反应则减少输注或停止输注; 若患者未出现不良反应, 则从第 2 天起将输注量加至全量。两组均连续治疗 2 周。

1.2.2 PSM

本研究为非随机对照研究, 为增加对比性采用 PSM 均衡组间基线资料。①在 SPSS 21.0 中建立方程: 输入 198 例患者的所有协变量赋值数据, 包括年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、发病诱因, 运用 Logistic 回归模型分析; ②经 SPSS 21.0 分析后将得出回归系数及优势比, 得出回归方程 P 值即为倾向值; ③卡钳匹配: 卡钳值设置为 0.1。将肠内营养组的研究对象随机排序, 并

选择第 1 位患者, 同时无肠内营养组中查找倾向值差别在卡钳值范围 ± 0.1 的患者, 若找到患者, 则匹配成功; 若找不到, 则舍弃该患者, 继续对肠内营养组的第 2 位患者进行配对, 直至肠内营养组所有患者都匹配完成。

1.3 观察指标

比较匹配后两组患者治疗前、后血清白蛋白 (Albumin, ALB)、前白蛋白 (Prealbumin, PA)、转铁蛋白 (Transferrin, TRF)、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) 和免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 以及住院时间、出院时 BMI、并发症发生率。

1.4 统计学方法

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

2 结果

2.1 两组患者匹配前后基线资料比较

匹配前两组患者年龄、性别、BMI、发病诱因比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。将肠内营养组作为基准组进行 PSM 匹配, 经倾向性评分得到 82 对患者, 在治疗过程中, 肠内营养组脱落、剔除 8 例 (2 例因无法忍受肠内营养退出, 6 例死亡), 无肠内营养组脱落、剔除 5 例 (3 例因自身原因无法继续参加, 2 例死亡), 最终得到 72 对患者。匹配后两组年龄、性别、BMI、发病诱因比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 匹配后两组患者治疗前后营养指标比较

治疗后两组 ALB、PA、TRF 水平均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且肠内营养组的 ALB、PA、TRF 水平高于无肠内营养组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 匹配后两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗后两组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 占比及 IgA、IgG 水平高于治疗前 ($P < 0.05$), 且肠内营养组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 占比及 IgA、IgG 水平高于无肠内营养组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 匹配后两组患者住院时间以及出院时 BMI 比较

肠内营养组患者住院时间 [(28.89 ± 5.76) d] 与无肠内营养组患者 [(30.08 ± 6.32) d] 相比差异无统计学意义 ($t = 1.181, P = 0.240$), 肠内营养组患者出院时 BMI [(22.93 ± 4.41) kg/m^2] 高于无肠内营养组 [(21.47 ± 4.33) kg/m^2] ($t = 2.004, P = 0.047$)。

2.5 匹配后两组患者并发症发生率比较

肠内营养组并发症总发生率 (9.72%) 低于无肠内营养组 (23.61%) ($P < 0.05$), 见表 4。

表1 匹配前后患者基线资料比较[$n(\%)$, $\bar{x}\pm s$]

基本资料	匹配前		χ^2/t	P	匹配后		χ^2/t	P	
	无肠内营养组 ($n=103$)	肠内营养组 ($n=95$)			无肠内营养组 ($n=72$)	肠内营养组 ($n=72$)			
年龄/岁	53.87±10.11	56.73±10.21	1.979	0.049	53.72±10.33	54.69±10.73	0.554	0.581	
性别	男	56(54.37)	4.106	0.043	46(63.89)	49(68.06)	0.278	0.598	
	女	47(45.63)			30(31.58)	26(36.11)			23(31.94)
BMI/(kg/m^2)	23.28±4.26	22.07±4.12	2.028	0.044	23.71±3.59	23.18±3.77	0.867	0.387	
发病诱因	胆源性	45(43.69)	47(49.47)	0.665	0.415	39(54.17)	42(58.33)	0.254	0.614
	高脂血症	19(18.45)	16(16.84)	0.087	0.767	11(15.28)	8(11.11)	0.546	0.460
	酒精性	15(14.56)	12(12.63)	0.157	0.692	8(11.11)	7(9.72)	0.074	0.785
	暴饮暴食	24(23.30)	20(21.05)	0.145	0.704	14(19.44)	15(20.83)	0.043	0.835

表2 两组患者治疗前后营养指标比较

指标	组别	n	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$	
ALB/(g/L)	无肠内营养组	72	30.56±6.07	36.43±7.34	5.86±2.77	17.931	<0.001	
	肠内营养组	72	31.28±6.02	40.82±7.11				
	t		0.713					7.590
	P		0.477					<0.001
PA/(mg/L)	无肠内营养组	72	189.98±36.72	257.09±49.86	67.11±21.19	26.870	<0.001	
	肠内营养组	72	186.62±37.43	282.18±54.33				
	t		0.543					6.748
	P		0.588					<0.001
TRF/(g/L)	无肠内营养组	72	1.70±0.38	2.13±0.47	0.43±0.21	17.194	<0.001	
	肠内营养组	72	1.73±0.32	2.28±0.38				
	t		0.419					3.946
	P		0.676					<0.001

表3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

指标	组别	n	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$	
CD ₃₊ /%	无肠内营养组	72	50.75±10.28	55.68±10.73	4.93±2.04	20.537	<0.001	
	肠内营养组	72	50.25±9.96	63.00±11.28				
	t		0.296					17.608
	P		0.767					<0.001
CD ₄₊ /%	无肠内营养组	72	34.50±6.70	39.03±6.95	4.53±0.98	39.274	<0.001	
	肠内营养组	72	33.78±6.42	47.90±9.14				
	t		0.660					16.955
	P		0.722					<0.001
IgA/(g/L)	无肠内营养组	72	0.98±0.15	1.14±0.17	0.16±0.07	19.598	<0.001	
	肠内营养组	72	0.96±0.17	1.34±0.22				
	t		0.582					13.211
	P		0.561					<0.001
IgG/(g/L)	无肠内营养组	72	8.43±1.57	9.05±1.65	0.63±0.29	18.564	<0.001	
	肠内营养组	72	8.49±1.59	10.63±2.11				
	t		0.236					14.647
	P		0.814					<0.001

表4 两组患者并发症发生率比较[$n(\%)$]

组别	n	腹腔感染	心力衰竭	应激性溃疡	急性呼吸窘迫	肾衰	总发生率
无肠内营养组	72	6(8.33)	2(2.78)	3(4.17)	5(6.94)	1(1.39)	17(23.61)
肠内营养组	72	3(4.17)	1(1.39)	1(1.39)	2(2.78)	0(0.00)	7(9.72)
χ^2		0.474	0.000	0.257	0.601		5.000
P		0.491	1.000	0.612	0.438	1.000*	0.025

注: * Fisher 确切概率法。

3 讨论

SAP 患者新陈代谢快,治疗过程中长时间禁食会导致患者出现营养不良。在常规治疗的基础上给予营养支持治疗对 SAP 患者意义重大。以往临床多采取肠外营养支持,该方法操作简单,能够满足胰腺炎患者的营养需求,但在实际应用中发现肠外营养会导致肠黏膜萎缩,对患者造成二次伤害^[6]。肠内营养是一种代谢所需营养物质及其他各种营养素都经胃肠道提供的新兴营养支持方式^[7],对维持人体肠道机械活动及免疫屏障功能具有重要意义。

本研究结果显示,治疗后肠内营养组 ALB、PA、TRF、IgA、IgG 及 CD3⁺、CD4⁺ 占比高于无肠内营养组,表明在常规治疗的基础上给予肠内营养支持治疗能够改善患者机体营养状况、提高免疫功能。分析原因:肠内营养将营养物质直接输入空肠,为机体提供足够多的营养物质,改善患者营养状态,且肠内营养更加符合人体正常生理活动,能够防止患者由于长期禁食而导致的肠黏膜萎缩,促进肠黏膜修复,保护肠黏膜,减少肠道细菌和内毒素移位而导致的继发性感染,减少体内炎症因子的分泌^[8-9]。何建伟等^[10]研究发现,将肠内营养应用于 SAP 患者中,血清 PA、ALB 水平明显提高,肠黏膜屏障功能得到良好修复,患者营养状态得以改善,与本研究结果一致。本研究结果还显示,肠内营养组患者出院时 BMI、并发症发生率均优于无肠内营养组,这可能由于采用经鼻空肠管肠内营养支持治疗能够将患者体内的负氮平衡转化为正氮平衡,减少胰腺感染、多脏器功能障碍综合征的发生,降低患者并发症发生率,提高患者 BMI。有研究^[11]表明,SAP 患者在发病 2~3 h 内便会出现胃肠黏膜受损,屏障功能下降,并发症风险增加,实施肠内营养能够快速调节肠道菌群紊乱,促进肠道蠕动和受损黏膜修复,减少并发症的发生,进一步证实了本研究结果。

本研究的创新点是使用了 PSM,PSM 作为均衡基线混杂因素的半参数方法,在非随机对照研究中的应用日益广泛。施婷婷等^[12]通过实例分析得出,经过匹配之后,两组间的基线协变量的分布差异不具有统计学意义,并且两组间具有较好的均衡可比性,同时能够降低协变量较多带来的数据分析难度。

因此本研究在病例对照研究的基础上采用 PSM 能够有效提高非随机对照研究资料间协变量的均衡性,以保证无肠内营养组和肠内营养组的可比性。

综上所述,调整潜在混杂因素后,在常规治疗的基础上给予肠内营养支持能够改善患者机体营养状况,调节免疫功能,提高患者 BMI,缩短住院时间,降低并发症发生率。

【参考文献】

- [1] SIREGAR GA, SIREGAR GP. Management of severe acute pancreatitis[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7 (19): 3319-3323.
- [2] JABLONSKA B, MROWIEC S. Nutritional support in patients with severe acute pancreatitis-current standards[J]. Nutrients, 2021, 13 (5): 1498.
- [3] 宋春芬. 肠内营养支持和全胃肠外营养支持治疗急性胰腺炎的临床疗效分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49 (13): 1740-1742.
- [4] 吴蒙, 丁宁. 肠内营养与肠外营养支持在重症胰腺炎合并局部并发症患者中的应用效果及对 Hb、ALB、CRP、APACHE II 评分的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37 (6): 42-43.
- [5] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19 (5): 321-331.
- [6] LIU M, GAO C. A systematic review and meta-analysis of the effect of total parenteral nutrition and enteral nutrition on the prognosis of patients with acute pancreatitis [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10 (10): 10779-10788.
- [7] LESSER MNR, LESSER LI. Nutrition support therapy [J]. Am Fam Physician, 2021, 104 (6): 580-588.
- [8] GUO YB, LIU Y, MA J, et al. Effect of early enteral nutrition support for the management of acute severe pancreatitis: A protocol of systematic review[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (32): e21569.
- [9] CHEN X, YANG K, JING G, et al. Meta-analysis of efficacy of rhu-barb combined with early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44 (6): 1066-1078.
- [10] 何建伟, 夏小丽, 田巍巍, 等. 早期经鼻空肠管肠内营养支持联合益生菌对重症急性胰腺炎患者营养状况和肠道黏膜损伤程度的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40 (11): 2925-2931.
- [11] 刘畅. 空肠置管给予整蛋白制剂对重症急性胰腺炎的疗效分析[J]. 西南国防医药, 2020, 30 (1): 16-18.
- [12] 施婷婷, 刘振球, 袁黄波, 等. 倾向性评分匹配法在非随机对照研究中的应用[J]. 中国卫生统计, 2021, 38 (2): 312-314.

预警管理在预防内镜下黏膜剥离术后出血的护理效果

徐倩倩,汪玲玲,何池义

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 消化内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨预警管理在预防消化道内镜下黏膜剥离(ESD)术后出血的应用效果。**方法:**选取2021年1~10月在弋矶山医院接受ESD治疗的100例患者作为研究对象,随机将其分为对照组(50例)及观察组(50例),对照组进行常规护理,观察组在常规护理的基础上增加预警管理干预。比较两组患者术后出血、焦虑、再入院率及护理满意度情况。**结果:**两组患者术后出血率和再入院率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后(出院当天)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分均较术前(入院第2天)降低($P<0.05$),且观察组下降幅度优于对照组($P<0.05$)。观察组满意率(96.00%)高于对照组(76.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**预警管理可以预防和及时处理ESD术后出血,值得临床上推广应用。

【关键词】内镜下黏膜剥离术;预警管理;出血;围术期焦虑;再入院率

【中图分类号】R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.025

Nursing effect of early warning management in prevention of bleeding in patients after endoscopic submucosal dissection

XU Qianqian, WANG Lingling, HE Chiya

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

【Abstract】Objective: To observe the application effect of early warning management in prevention of bleeding in patients following endoscopic mucosal dissection (ESD). **Methods:** One hundred patients undergone ESD in our hospital were included from January to October of 2021, and randomized to control group ($n=50$) and observational group ($n=50$). Patients in the control group received simple conventional nursing, and those in the observational group were given additional early warning management besides the routine nursing. Then the two groups were compared regarding incidences of postoperative bleeding, anxiety, readmission rate and satisfaction with the nursing. **Results:** There was no significant difference in the postoperative bleeding rate and readmission rate between groups ($P>0.05$). The scoring on Hamilton Anxiety Scale (HAMA) was reduced at the day of discharge compared to the second day of admission in both groups ($P<0.05$), yet the decrease was dominant in observational group ($P<0.05$). Patients in the observational group had higher satisfaction rate in nursing than those in the control group (96.00% vs. 76.00%; $P<0.05$). **Conclusion:** Early warning management is worthy of clinical recommendation because this nursing procedure can prevent and manage postoperative bleeding from ESD.

【Key words】 endoscopic submucosal dissection; early warning management; bleeding; perioperative anxiety; readmission rate

消化道肿瘤是一种发病及死亡风险均较高的疾病,其中以食管癌、胃癌、肠癌最常见。近年来,内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在该类疾病早期治疗中的应用得到重视及推广。ESD能将消化道较大的黏膜病灶进行完整切除,具有微创性特点,能达到根治目的,且病变部位的复发率较低^[1-2]。但与外科手术治疗相比,ESD术后易发生出血和穿孔,有文献报道ESD术后迟发型出血发生率为1.8%~15.6%,术中穿孔发生率

为1.2%~8.2%^[3]。若术后没有及时发现出血先兆并采取措施,会导致患者发生低血容量性休克甚至危及生命。预警管理是根据患者存在的风险因素做出预断,使患者更好地配合疾病治疗,提高护理效果,是一种超前的预防护理^[4]。采取相应的干预措施对预防和发现术后出血并及时处理意义重大。本研究对ESD患者实施预警管理,在及时发现并处理出血、降低患者再入院率及患者的围术期焦虑程度方面取得较满意效果,现报道如下。

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201904a07020028)

收稿日期:2022-05-31

作者简介:徐倩倩(1986-),女,主管护师,(电子信箱)394921598@qq.com;

汪玲玲,女,主管护师,(电子信箱)554906716@qq.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过医院伦理委员会审查。选取 2021 年 1 ~ 10 月在弋矶山医院接受 ESD 的 100 例患者作为研究对象。纳入标准:符合消化道早癌或癌前病变的临床诊断标准,需接受 ESD 的患者。排除标准:严重心肺、神经及血液系统疾病不能进行手术的患者。患者均签署知情同意书,随机分为对照组和观察组,每组 50 例。对照组胃食管病变 27 例,结直肠病变 23 例,男 30 例,女 20 例,年龄 19 ~ 75(55.14±12.24)岁;观察组胃食管病变 30 例,结直肠病变 20 例,男 31 例,女 19 例,年龄 32 ~ 83(58.22±11.46)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 对照组予以常规护理。观察组在对照组基础上加以预警管理。

1.2.1 小组培训和患者评估 成立 ESD 管理小组,核心成员包括床位医生,责任护士。成员培训:掌握 ESD 的相关知识,明确预警管理流程。患者办理入院时,由责任护士评估患者情况并记录在电子病历上。病灶因素(病变大小、部位、深度、病理类型)和操作因素(整块切除情况、手术时间等)由手术医生记录在电子病历上。观察组 50 例患者中,低风险 33 例,中风险 16 例,高风险 1 例。对评估为低、中、高风险患者给予不同药物预防出血,中高风险患者在病历上进行标识,管理小组成员均应知晓。

1.2.2 术前预警管理 心理护理:将心理护理执行到整个诊疗过程。入院后,评估患者焦虑程度,根据个体差异进行针对性心理疏导。为患者宣传内镜手术优点,介绍成功案例,指导慢病患者术前用药。健康教育:详细介绍 ESD 相关知识,根据患者个体差异制定专属健康教育处方。完善术前准备:协助医生做好术前准备,详细记录患者基本情况。术前为肠道 ESD 患者发肠道准备宣教单,详细介绍泻药服用时间、方法及注意事项。

1.2.3 术后预警管理 一般护理:予患者术后常规护理。健康宣教:根据手术部位选择合适的术后体位。术后 24 ~ 72 h 可辅助床边活动,以卧床休息为主,避免剧烈咳嗽。禁食禁饮 72 h,无出血情况后可进食流食。胃肠减压护理:管道双重固定,记录刻度便于观察管道有无脱出。并发症的观察及护理:术后密切观察患者各项生命体征的变化,查看有无出血先兆,若患者出现以上出血情况需及时告知医生并配合抢救,必要时实施内镜下止血治疗或外科手术治疗。

1.2.4 延续预警管理 为患者出院后提供健康处

方,持续回访,避免迟发性出血的发生。具体内容包括①运动休息:术后 15 d 内应轻缓适度活动,避免各种体力劳动。②饮食指导:术后 1 周可进低脂半流饮食,术后 1 个月可进食含粗纤维少的饮食,忌生冷油腻刺激食物,细嚼慢咽,饮食有节,再逐渐过渡到普通饮食。③保持大便通畅,避免增加腹压的动作。④遵医嘱用药,定期复查。⑤出院回访:出院后第 3、7、14、28 天电话回访,包括饮食活动、用药、腹痛、大便情况。根据患者情况,给予具体指导。

1.3 观察指标

1.3.1 术后出血情况 术后出血判定标准:术后 24 h ~ 30 d 内出现消化道出血症状且血红蛋白、红细胞压积呈下降趋势,为发生术后出血。患者术后无出血症状,大便正常,为未发生术后出血。

1.3.2 患者焦虑情况评价 采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)^[5]。该量表由 Hamilton 于 1959 年编制,包括 14 个项目。《CCMD-3 中国精神疾病诊断标准》将其列为焦虑症的重要诊断工具,临床上常将其用于焦虑症的诊断及程度划分的依据。采用 0 ~ 4 分的 5 级评分法,0 分为无症状;1 分为轻;2 分为中等;3 分为重;4 分为极重。总分越高,焦虑程度越严重,HAMA 14 项版本分界值为 14 分。在患者入院第 2 天及出院当天由责任护士在病区对 100 例患者发放量表进行评分,共发放量表 100 份,回收 100 份。

1.3.3 术后患者再入院率 对观察组患者出院第 3、7、14、28 天进行回访,对照组患者出院第 14 d 进行电话回访,包括饮食活动、排便及用药情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后出血及再入院情况比较 观察组术后出血率和再入院率均低于对照组,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

表 1 两组患者术后出血及再入院情况比较(*n* = 50)

组别	术后出血	术后出血率/%	再入院	再入院率/%
对照组	5	10.00	5	10.00
观察组	0	0.00	0	0.00
χ^2		3.368		3.368
<i>P</i>		0.066		0.066

2.2 两组患者围术期焦虑评分比较 两组患者术前(入院第 2 天)HAMA 评分差异无统计学意义(*P* >

0.05)。两组患者术后(出院当天)HAMA 评分均较术前(入院第2天)降低($P < 0.05$),且观察组下降幅度高于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者围术期 HAMA 评分比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
对照组	13.24±1.32	12.16±1.52	1.08±1.23	6.228	<0.001
观察组	13.22±1.62	10.54±1.45	2.68±2.30	8.245	<0.001
t	0.068		4.343		
P	0.946		<0.001		

2.3 两组患者护理满意度比较 观察组的满意率(96.00%)高于对照组(76.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组患者满意度比较[$n=50, n(\%)$]

组别	非常满意	基本满意	不满意	满意度
对照组	22(44.00)	16(32.00)	12(24.00)	38(76.00)
观察组	30(60.00)	18(36.00)	2(4.00)	48(96.00)
χ^2				8.306
P				0.004

3 讨论

ESD 的广泛应用使我国胃肠癌的复发率得到了控制,但其操作难度大,耗时较长,可能导致出血和穿孔等并发症^[6-7]。有研究发现:病灶部位位于胃窦、有基础疾病、病灶>2 cm、合并溃疡和迟发性出血相关^[8]。病变直径越大术后出血风险性越大,当病变直径 ≥ 10 mm 后出血风险增加,与徐佳昕等^[9]研究结果一致。出血给患者带来巨大的危害,患者会因为术后出血或者出院后迟发性出血需要再次入院治疗,对于出血量大且速度快的患者,易发生低血容量性休克甚至会危及生命,出血再次入院治疗加重患者家庭的经济负担。本研究将预警管理护理应用在 ESD 患者中,观察组预警管理评分中高风险共有 17 人,均未发生术后出血,术后出血发生率及患者的再入院率虽然两组差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组术后出血和再入院患者都明显减少,且患者术后焦虑得到了改善($P < 0.05$),护理满意度较对照组更高($P < 0.05$)。

本研究 100 例行 ESD 患者中,发生出血的 5 例,均为对照组患者,观察组无出血病例。对照组术后出血的 5 例患者中 3 例为出院后过早地投入工作和运动,出现了反复血便,属出院后迟发性出血。这 5 例出血患者均依从性差,对我们采取的护理措施及相关宣教执行力度不够,认为 ESD 为微创手术,

无肉眼可见伤口,无需过度关注,可以早期正常工作及生活,没有考虑到自身的病变情况及个体差异。

对照组 5 例术后出血患者均再次入院,入院后均给予药物止血治疗及部分患者内镜下的电凝止血,钛夹止血治疗后,患者均安全出院。针对 ESD 进行预警管理,早期干预,在做好各项基础护理、导管护理、生命体征监测同时,加强术前宣教和术后观察,出院发放健康教育处方、视频宣教等,增加术后回访次数,对出血高风险患者重点观察回访,从而及早发现患者出血并及时住院进行止血处理。

综上所述,对接受 ESD 治疗的患者实施预警管理可早期发现出血并及时纠正出血,同时降低术后出血的发生率、降低 ESD 术后出血对患者的危害程度和患者的再入院率,有效减轻患者的焦虑程度,提高围术期护理满意度,降低了护理风险事件,让患者对医院护理服务更加信赖,从而提高医院消化内科护理服务的质量^[10],具有较好的临床意义,值得推广应用。

【参考文献】

- [1] 李隆松,令狐恩强,王赞滔,等. 体外自助式扩张球囊预防食管大面积病变内镜黏膜下剥离术后狭窄的长期疗效分析[J]. 中华消化内镜杂志,2021,38(9):712-717.
- [2] SAKAGUCHI Y, TSUJI Y, SHINOZAKI T, et al. Steroid injection and polyglycolic acid shielding to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection: a retrospective comparative analysis (with video)-ScienceDirect [J]. Gastrointest Endosc, 2020,92(6):1176-1186.
- [3] 李永超,郑德权,胡晓霞,等. 结肠息肉内镜下黏膜切除术迟发性出血的危险因素分析[J]. 中国内镜杂志,2020,26(3):57-61.
- [4] 王玲玲,李萍,张秀敏. 标准化预警降低护理中断事件的效果分析[J]. 护理学杂志,2019,34(14):47-50.
- [5] 石俊英. 医护一体化管理模式在肾穿活检术患者中的应用[J]. 护理研究,2020,34(22):4111-4113.
- [6] 李兆申,令狐恩强,王洛伟,等. 中国内镜黏膜下剥离术相关不良事件防治专家共识意见精简版(2020年,无锡)[J]. 中华消化杂志,2020,40(8):512-517.
- [7] 刘思,张倩,邢洁,等. 内镜黏膜下剥离术和内镜黏膜切除术治疗早期胃癌的术后出血影响因素分析[J]. 中华消化内镜杂志,2019,36(8):552-557.
- [8] 杨敏,李会玲,赵民艳. 112 例内镜黏膜下剥离术治疗早期胃黏膜下肿瘤的回溯性研究[J]. 实用癌症杂志,2020,35(1):104-108.
- [9] 徐佳昕,蔡明琰,徐晓玥,等. 内镜保胆息肉切除术治疗胆囊息肉初探[J]. 中华消化内镜杂志,2020,37(4):253-256.
- [10] 赖敏玲. 风险管理在消化内科护理管理中的应用效果[J]. 医学理论与实践,2018,31(1):151-152.

皮肤炎重叠 ANCA 相关性血管炎 1 例并文献复习

陈兰芳,何倩,盛君

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

【摘要】目的:探讨皮肤炎重叠 ANCA 相关性血管炎(AAV)患者的临床特征和治疗转归,提高人们对这种疾病的认识。**方法:**回顾性分析弋矶山医院 1 例皮肤炎重叠 ANCA 相关性血管炎患者的病例资料,并检索 pubmed、中国知网、万方等国内外数据库查找相关文献,分析、归纳其临床特点。**结果:**本例患者在大剂量激素联合环磷酰胺治疗后病情逐步缓解,目前门诊随访病情稳定。**结论:**皮肤炎很少累及肾脏,一旦出现肾脏受累要考虑重叠 AAV 可能,虽然皮肤炎重叠 AAV 非常罕见,目前病因不明,但一旦确诊,及时予以激素联合环磷酰胺治疗非常重要。

【关键词】皮肤炎;ANCA 相关性血管炎

【中图分类号】R 593.21;R 758.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.026

Dermatomyositis overlapping ANCA-associated vasculitis: A case report with literature review

CHEN Lanfang, HE Qian, SHENG Jun

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics and outcomes of patients with dermatomyositis overlapping ANCA-associated vasculitis (AAV), thereby improving people's understanding of this disease. **Methods:** We retrospectively analyzed clinical data of a patient with dermatomyositis overlapping ANCA-associated vasculitis from Wannan Medical College Yijishan Hospital, and we searched the relevant literatures in databases such as pubmed, CNKI, Wanfang, and the clinical characteristics of this disease were analyzed and summarized. **Results:** The patient's condition was gradually relieved after high-dose glucocorticoids combined with cyclophosphamide, and this patient was stable in outpatient follow-up to date. **Conclusion:** Dermatomyositis rarely involves the kidney, when it does, maybe it implies dermatomyositis overlapping AAV. Although dermatomyositis overlapping AAV is rare and the etiology is unknown at present, it is very important to give glucocorticoids combined cyclophosphamide once diagnosed.

【Key words】 dermatomyositis; ANCA-associated vasculitis

皮肤炎是一种自身免疫性疾病,临床表现存在很大的个体差异,除肌肉受累外,很多其他器官也会受累,但通常不累及肾脏,皮肤炎累及肾脏的常见原因是横纹肌溶解。但肾脏病变是 ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)常见的临床表现,也是影响患者预后的重要因素,很多患者因肾功能急性进展而需要长期血液透析治疗。皮肤炎重叠 AAV 的病例非常罕见,既往仅有 3 例皮肤炎重叠 AAV 的病例报道,本研究报道 1 例皮肤炎与 AAV 重叠的患者,经过大剂量激素冲击及环磷酰胺治疗后症状缓解,肾功能恢复正常。

1 临床资料

患者,女,47 岁,入我院前 50 余天无明显诱因

下出现头昏,就诊于当地医院,血压 240/120 mmHg,血红蛋白 95 g/L,肌酐 191 μmol/L,该院予以控制血压、至灵胶囊等治疗好转后出院,就诊前 1 个月又出现四肢近端肌肉疼痛、下蹲起床困难、饮水呛咳、生活不能自理,外院就诊血红蛋白 78 g/L,白蛋白 25.7 g/L,肌酐 189 μmol/L,肌钙蛋白 0.16 ng/mL,类风湿因子 9.5 IU/mL, C 反应蛋白 22.8 mg/L,就诊我院急诊内科,住院期间出现发热,体温波动于 37.5 ~ 38.0℃,血沉 92.4 mm/h, C 反应蛋白 16.9 mg/L,多肿瘤标志物未见异常,抗环状瓜氨酸肽抗体正常,肌酐 209.9 μmol/L,补体 C₃ 0.63 g/L,补体 C₄ 0.12 g/L,血红蛋白 72 g/L,白蛋白 19.3 g/L,抗核抗体阳性,滴度 1:320,抗 SSA 抗体阳性,肌酸激酶 1 334 U/L,乳酸脱氢酶 531 U/L,谷草转氨酶 109 U/L。心脏彩

基金项目:芜湖市科技计划项目(2021cg41)

收稿日期:2022-06-04

作者简介:陈兰芳(1982-),女,副主任医师,(电子信箱)chenlanfang2005@hotmail.com。

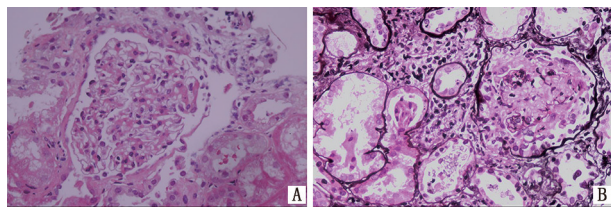
超检查提示升主动脉扩张,左房增大。胸部 CT 提示两肺下叶炎症,双侧胸腔积液,左侧明显,请我科会诊考虑皮炎转入我科。查体:眼周皮肤可见红色皮疹,双肘关节伸面,双手近端指间关节伸面暗红色斑疹(见图 1),双手皮肤粗糙,开裂,以手指侧面明显,双下肺呼吸音略低,未闻及明显干湿性啰音。四肢近端肌力 IV 级,远端肌力正常,不能下蹲,起床困难,双下肢轻度凹陷性浮肿。入院后检查:尿 12 h 艾迪氏计数示白细胞 $0.90 \times 10^6/12\text{ h}$,红细胞 $4.00 \times 10^6/12\text{ h}$,管型 $0.00 \times 10^3/12\text{ h}$;尿常规示红细胞计数 $430.70\text{ 个}/\mu\text{L}$ 、潜血+++、尿蛋白+;血常规:白细胞 $10.7 \times 10^9/\text{L}$ 、红细胞 $2.87 \times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白 76 g/L 、血小板 $191 \times 10^9/\text{L}$;电解质正常,铁蛋白 $>2\,000.00\text{ ng/mL}$;24 h 尿蛋白 $0.78\text{ g}/24\text{ h}$;抗人球蛋白试验阴性,酸溶血试验阴性,蔗糖溶血试验阴性;抗双链 DNA 抗体 2.40 IU/mL ;肌炎抗体谱示抗 PL-7 抗体 IgG(++),抗 RO-52 抗体 IgG(++),ANCA(间接免疫荧光)示 p-ANCA(++),c-ANCA(-);ANCA(免疫印迹法):抗 MPO 抗体 IgG(++);抗 PR3 抗体 IgG(-),抗肾小球基底膜抗体阴性。大腿肌肉 MRI 示双侧大腿及臀部肌肉、肌筋膜及皮下脂肪组织异常改变,考虑炎症肌病可能。左侧上下肢肌电图示肌源性改变。全身 PET-CT 示:①全身多处肌肉 FDG 代谢弥漫性轻度增高,考虑炎症改变;全身皮下渗出水肿;②右肺中叶及两肺下叶间质性炎症;两肺下叶轻度膨胀不全;纵隔及两肺门多发炎性增生性淋巴结;双侧胸膜及心包增厚,双侧胸腔积液、心包积液。骨髓细胞学检查未见明显异常。诊断为皮炎重叠 AAV,予以静滴甲强龙 60 mg/d ,肌痛改善不明显,故予以静滴甲强龙 200 mg/d ,共治疗 7 d,并联合丙种球蛋白 20 g/d ,共 3 d,后恢复为甲强龙 60 mg/d ,治疗 7 d,患者肌痛缓解,四肢肌力、吞咽、饮水恢复正常,肌酐下降至正常,但复查血沉、肌酸激酶、乳酸脱氢酶及铁蛋白较前有上升,贫血加重(血沉 83.0 mm/h ;肌酸激酶 $1\,988\text{ U/L}$ 、乳酸脱氢酶 824 U/L ;血红蛋白 62 g/L 、血小板 $194 \times 10^9/\text{L}$;尿常规示红细胞计数 $2\,721.50\text{ 个}/\mu\text{L}$ 、白细胞+、潜血+++、尿蛋白++) ,予以静滴甲强龙 500 mg/d ,再次治疗 3 d,联合静滴环磷酰胺 1.0 g/次 ,共 2 次,患者皮疹消退,复查肌酸激酶下降至 312 U/L ,贫血改善(血红蛋白 95 g/L),血尿改善,复查双侧胸腔积液,心包积液吸收,予以出院。出院后,患者在我科门诊随访,并继续予以静滴环磷酰胺 1.0 g ,每月 1 次,治疗 6 个月后停用环磷酰胺,改为口服吗替麦考酚酯 0.5 g ,每日 2 次,泼尼松逐渐减量至每日 10 mg 维持,病情一直控制稳

定。但患者在 1 年后再次出现尿潜血+++ ,尿红细胞+++ ,就诊于外院,行肾穿刺活检,病理报告提示细胞新月体形成并纤维素坏死,免疫荧光阴性,电镜未见电子致密物沉积,符合 AAV 肾损伤(Ⅲ型新月体性肾小球肾炎)(见图 2),并再次予以静滴环磷酰胺 0.4 g ,每 2 周 1 次,共 6 次,同时继续予以吗替麦考酚酯 0.5 g ,每日 2 次,泼尼松加量至每日 40 mg ,后逐渐减量至每日 10 mg ,经以上治疗后患者尿红细胞转为阴性,尿潜血-~+,随访至 2022 年 5 月 23 日均病情稳定。



A. 掌指关节伸面、近端指间关节,伸面暗红色皮疹,略突出皮面;B. 右肘关节伸面暗红色皮疹,略突出皮面,伴有脱屑。

图 1 Gottron 疹



A. HE $\times 200$,可见细胞新月体形成伴纤维素样坏死;B. PAS $\times 400$,未见明确钉突样结构及“睫毛样”结构,未见明显双轨征。

图 2 肾脏病理

2 讨论

皮炎属于炎症肌病的范畴,是一种主要累及肌肉、皮肤、肺、心脏及胃肠道系统的自身免疫性疾病,但肾脏受累非常少见^[1],皮炎肾脏病变主要包括急性肾损伤和慢性肾小球肾炎两种类型,前者发生于急性期,主要是由于横纹肌溶解后肌红蛋白尿对肾小管的毒性作用引起肾损害,临床上肌酸激酶显著升高,往往超过 $10\,000\text{ U/L}$,出现明显血尿、管型尿、高钾血症、酸中毒甚至急性肾衰竭等表现;后者少见,主要见于病例报道,可以出现各种病理类型,以膜性肾病常见,临床上以尿蛋白、尿红细胞为主,发病缓慢^[2-3]。该患者肌酸激酶升高,但最高不超过 $2\,000\text{ U/L}$,也无酸中毒、高钾血症的表现,临床上无横纹肌溶解的证据,但患者肾脏病变进展快,也与慢性肾小球肾炎不相符,因此不考虑皮炎所致肾损害。AAV 主要包括肉芽肿性多血管炎,显微镜

下多血管炎及嗜酸性肉芽肿血管炎^[4], AAV 常常出现肾脏受累,病理表现为少免疫复合物性肾小球肾炎,肾脏病变是影响 AAV 患者预后的重要因素,患者就诊时肾功能水平与其是否出现终末期肾病及生存期密切相关^[5]。该患者除了有典型皮炎表现外,存在明显的血尿、肌酐升高、贫血、P-ANCA 和 MPO-ANCA 阳性,按照 2017 年 EULAR/ACR 炎性肌病分类标准^[6]和 2022 年 ACR/EULAR 显微镜下多血管炎分类标准^[7],该患者皮炎和 AAV 均诊断明确,所以诊断皮炎重叠 AAV。

与多发性肌炎相比,皮炎出现非 ANCA 相关性的血管炎表现更为常见,与成人 DM 相比,青少年皮炎患者出现非 ANCA 相关性血管炎的概率更高,且抗 PL7 抗体与坏死性血管炎有关,但皮炎重叠 AAV 的病例罕见^[8]。2011 年, Kawai 等首次报道了 1 例 60 岁的男性患者,在诊断无肌病皮炎 10 年后出现快速进展的肾小球肾炎,并 MPO-ANCA 阳性,但治疗效果不佳^[9]。2014 年, Yuste 等报道了 1 例 47 岁的中年女性,在诊断皮炎同时检查 MPO-ANCA 阳性,尿常规提示有潜血和蛋白,并在治疗后 1 个月出现肾功能进行性恶化,以往有研究发现 CD8 阳性 T 淋巴细缺陷在皮炎和 AAV 发病中起到一定作用,而在 Gottron 疹中发现大量 MPO 阳性的中性粒细胞浸润,因此笔者推测皮炎和 AAV 重叠与此有关,但具体发病机制目前尚不清楚,需要进一步研究^[10]。2017 年, Bauer 等也报道了 1 例 62 岁的老年女性,在诊断皮炎 7 个月时检查 P-ANCA 和 MPO-ANCA 阳性,尿常规提示蛋白++, 潜血+++ ,肾功能异常,行肾穿刺活检提示为少免疫复合物性肾小球肾炎,予以大剂量激素及环磷酰胺治疗后病情缓解^[11]。到目前为止,本例为第 4 例报道皮炎重叠 AAV 的病例,皮炎和 AAV 同时出现,大剂量激素和环磷酰胺治疗后病情好转,与以上 3 例患者相比本例无显著差异。另外 Dein 等报道了 1 例 44 岁女性皮炎患者,在病情稳定期出现急性肾功能不全,并抗肾小球基底膜抗体和 MPO-ANCA 阳性,病理提示为新月体性肾小球肾炎伴有线性荧光,且最终需要血液透析治疗^[12], Panda 等报道了 1 例青少年皮炎合并 AAV^[13]。除了个案报道外,并无其他研究报道,有待后续更多的报道和研究。我们在以后的工作中遇到皮炎患者出现肾脏

受累时要注意检查 ANCA,警惕皮炎重叠 AAV,以便及时予以积极治疗,避免肾功能恶化。

【参考文献】

- [1] MARASCO E, CIOFFI E, COMETI L, *et al.* One year in review 2018: idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(6): 937-947.
- [2] CUCCHIARI D, ANGELINI C. Renal involvement in idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(1): 99-107.
- [3] THOMPSON C, PIGUET V, CHOY E. The pathogenesis of dermatomyositis[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(6): 1256-1262.
- [4] ARMAN F, BARSOUM M, SELAMET U, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, update on molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Int J Nephrol Renovasc*, 2018, 11: 313-319.
- [5] BINDA V, MORONI G, MESSA P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(2): 197-208.
- [6] LUNDBERG IE, TJÄRNLUND A, BOTTAI M, *et al.* EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(12): 2271-2282.
- [7] SUPPIAH R, ROBSON JC, GRAYSON PC, *et al.* 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(3): 400-406.
- [8] SHARMA A, DHOORIA A, AGGARWAL A, *et al.* Connective tissue disorder-associated vasculitis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(6): 31.
- [9] KAWAI H, KITAGAWA W, SUZUKI N, *et al.* Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-related crescentic glomerulonephritis after treatment for clinically amyopathic dermatomyositis: a coincidental combination or not[J]? *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(4): 577-581.
- [10] YUSTE C, RAPALAI M, PRITCHARD BA, *et al.* Overlap between dermatomyositis and ANCA vasculitides[J]. *Clin Kidney J*, 2014, 7(1): 59-61.
- [11] BAUER EM, BRAHN E. Microscopic polyangiitis with dermatomyositis[J]. *Eur J Rheumatol*, 2017, 4(4): 291-293.
- [12] DEIN EJ, CRESPO-BOSQUE M, TIMLIN H, *et al.* Double-positive with positive anti-glomerular basement membrane antibody and ANCA-positive disease in a patient with dermatomyositis[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 3(4): 34-36.
- [13] PANDA PK, SURI TM, SOOD R, *et al.* Overlap syndrome: juvenile dermatomyositis and perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis, a case report and review of literature[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(12): 2219-2224.

以腹泻为主要临床表现的肠病相关 T 细胞淋巴瘤 1 例

杨林,韩真,何池义,周爽,王巍

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 消化内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨以长期腹泻为主要临床表现的肠病相关 T 细胞淋巴瘤(EATL)的病程进展、诊断方法及预后。**方法:**观察和分析 1 例 EATL 患者临床资料、实验室检查、影像学评估及病理学特征。**结果:**EATL 可表现为长期腹泻伴有体质量下降。累及部位不仅限于小肠,还可以累及结肠和直肠。**结论:**EATL 是一种非常罕见的来源于 T 细胞小肠上皮内淋巴细胞的肿瘤。在腹泻患者诊治过程中,常规治疗无效且未能明确病因时,需要多部位获取胃肠道病理标本,并且应考虑存在 EATL 的可能。

【关键词】肠道相关 T 细胞淋巴瘤;腹泻;单形性亲上皮性肠道 T 细胞淋巴瘤

【中图分类号】R 735.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.027

A case of enteropathy-associated T-cell lymphoma presenting with diarrhea

YANG Lin, HAN Zhen, HE Chiyi, ZHOU Shuang, WANG Wei

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

【Abstract】Objective: To investigate the course, diagnosis and prognosis of enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) presenting with diarrhea.

Methods: The clinical, laboratory and radiographic data, and pathological features of EATL were analyzed in one case. **Results:** Patient with EATL presented with diarrhea accompanied by weight loss. The lesions were not limited to the small intestine, and also occurred in the colon and rectum.

Conclusion: EATL is a rare tumor derived from T-cell of small intestinal intraepithelial lymphocytes. During the diagnosis and treatment of patients with diarrhea, when conventional treatment is ineffective and the cause is not clear, pathological specimens should be taken from multiple sites of gastrointestinal tract, and the possibility of EATL should be considered.

【Key words】 enteropathy-associated T-cell lymphoma; diarrhea; monomorphic epitheliotropic intestinal T-Cell lymphoma

肠病相关 T 细胞淋巴瘤(enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL)是一种罕见且高侵袭性的肠道 T 细胞淋巴瘤,占恶性淋巴瘤的 1% 左右^[1],中位生存期约 7 个月,5 年生存率不到 20%^[2],具有高度侵袭性、高病死率、预后差等特点,主要影响小肠黏膜,临床症状非特异,常表现为慢性腹泻,尽管有明显的组织学特征,但往往难以诊断^[3]。现报道 1 例以长期腹泻为主要临床表现的患者,诊疗期间经内镜检查发现肠道多发溃疡,活组织病理检查最终确诊为 EATL。

1 资料与方法

1.1 病例资料 患者,男,66 岁,因“反复腹泻 2 年,消瘦 4 个月”入院。患者两年前无明显诱因下出现腹泻、稀软便,平均 2~3 次/日,每日总量 300~400 mL,

伴腹胀不适,无腹痛,未予以重视。近 4 个月腹泻症状加重,夜间症状明显,为稀水样便,3~4 次/日,每日总量 400~500 mL,自诉体质量减轻约 10 kg。查体:神清,精神一般,消瘦,心肺听诊均正常,未触及肿大淋巴结,腹软,无压痛,肠鸣音 6 次/分钟,身高 176 cm;体质量 47 kg;BMI 15.17 kg/m²(正常值 18.5~24.9 kg/m²)。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 血常规检查示轻度贫血,血生化检查示总蛋白 43.6 g/L;白蛋白 18.8 g/L。

1.2.2 影像学检查 腹部 CT 平扫+增强未见明显异常。骨髓穿刺未见明显异常。PET-CT 示全段结肠直管壁欠均匀增厚,FDG 代谢呈结节状、条状增高。肠镜示:结肠炎。小肠碘水 DR 造影提示炎症病变-克罗恩病可能。小肠镜检查示十二指肠降

基金项目:芜湖市科技计划项目(2021cg45)

收稿日期:2022-06-19

作者简介:杨林(1997-),女,2021 级硕士研究生,(电子信箱)1403685062@qq.com;

王巍,男,主治医师,(电子信箱)wwwy@wnmc.edu.cn,通信作者。

部与水平部交界处可见环形溃疡,伴有充血、水肿,周边可见黏膜隆起增生伴狭窄(图1)。

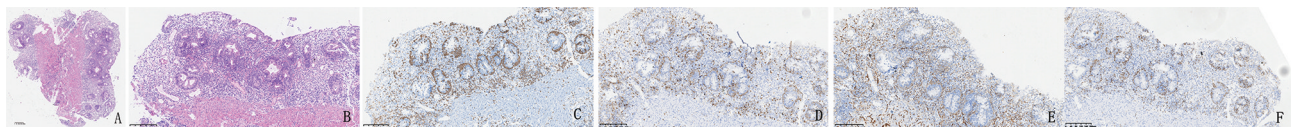
1.2.3 病理检查 镜下可见大肠黏膜上皮损失脱落,隐窝扭曲,上皮内异型淋巴细胞极度增生浸润至固有层,淋巴细胞较小,胞质淡染,见少量嗜酸性粒细胞浸润(图2A、B)。

1.2.4 免疫组化结果 CD3、CD7、CD56、TIA-1 阳性,CD8、GranzymeB 部分阳性,CD20、EBER ISH 阴性,CD4、CD5 丢失,Ki-67 高增殖指数(图2C~E);

结合病理和免疫组化考虑肠病相关 T 细胞淋巴瘤。



图1 小肠镜检查(十二指肠降部与水平部交界处)



A. 肿瘤呈浸润生长,部分异型淋巴细胞累及上皮(HE×4);B. 间质及上皮内异型淋巴细胞增生(HE×10);C. 瘤细胞 CD3 阳性(×10);D. CD8 部分阳性(×10);E. CD56 阳性(×10);F. TIA-1 阳性(×10)。

图2 直肠组织显微镜下表现

2 结果

根据临床病程、影像学评估及病理检查最终诊断为 EATL,转入血液内科进一步治疗,予以“Gemox”方案化疗,具体剂量为盐酸吉西他滨 1.4 g+奥沙利铂 140 mg,化疗后患者出现骨髓抑制,伴有口腔真菌感染、肺部感染、肝功能不全、心功能不全、电解质紊乱、低蛋白血症,最终治疗无效死亡。

3 讨论

3.1 流行病学及分型 EATL 是一种非常罕见的来源于 T 细胞肠上皮内淋巴细胞的肿瘤^[4],分为 I 型和 II 型,两者在发病人群、临床表现、形态学及免疫表型等方面存在着较大的差异^[5]。EATL I 型是一种与腹腔疾病高度相关的大细胞淋巴瘤,多发于西方国家,主要表现为吸收不良、体质量减轻、乳糜泻等相关症状,约占 EATL 的 80%~90%,免疫表型上一般表现为 CD8 和 CD56 阴性^[6]。EATL II 型由小到中型细胞组成,多发于亚裔或西班牙裔人种,临床常表现为小肠梗阻或穿孔,多见于空肠和回肠,约占 EATL 的 10%~20%,免疫表型上一般表现为 CD3、CD8 和 CD56 阳性^[7]。2016 年世界卫生组织修订版新定义中,将 EATL II 型更名为单形性亲上皮性肠道 T 细胞淋巴瘤(monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)^[8]。

3.2 临床特征 EATL 是成熟 T 细胞淋巴瘤的一种罕见亚型,是属于非霍奇金淋巴瘤其中的一个亚型,属于结外的淋巴瘤病变,具有高度侵袭性,预后极差^[9]。其最常见的受累部位是小肠,尤其是空肠和回肠,也可以累及胃、十二直肠及大肠等,患者主

要表现为肠道占位、肠穿孔或炎症性肠病的相关症状;内镜下常表现为单个或多个肿块、深溃疡、浅溃疡或相对正常的表现;镜下肿瘤细胞呈高度异质性,大小形态相对单一,且多局限于溃疡部位,伴有肉芽组织和炎症细胞的浸润^[10]。

3.3 病例分析 本例患者中年男性,结合病史首先考虑胃肠道系统慢性疾病,同时 AIDS、糖尿病以及其他部位恶性肿瘤等非肠道性疾病也会导致腹泻、体质量下降等情况,需要予以鉴别。该患者粪便常规、结核感染 T 细胞检测及人类免疫缺陷病毒均未见明显异常;行内镜检查后最终病理及免疫组化提示 EATL II 型,转入血液内科行进一步治疗。EATL 极易被误诊的原因:①EATL 最常见的受累部位是小肠,尤其是空肠和回肠,而本例中该患者最先发现的累及部位是结肠、直肠及十二指肠等不典型部位;②EATL 的诊断主要依靠病理,其主要起源于黏膜下层,早期未侵犯黏膜层^[11],因此即使多次活检仍较难发现病变组织;③镜检时由于镜下表现为淋巴细胞弥漫浸润,且肉芽组织增生,可能会掩盖少量的肿瘤细胞;④EATL 是非常罕见的来源于 T 细胞的淋巴瘤,发病率极低,且临床表现与症状特异性低,与克罗恩病、慢性结肠炎等肠道性疾病鉴别有一定的困难,因此在诊断时可能未曾考虑到血液系统疾病。

3.4 总结 据相关文献报道,EATL 是一种侵袭性淋巴瘤,恶性程度高,预后差^[1]。肠病相关 T 细胞淋巴瘤可累及结肠、直肠等,而不仅限于空肠、回肠等常见部位,并且在反复腹泻的患者诊治过程中,常规治疗无效且未能明确病因时,需要多部位获取胃肠道病理标本,必要时行小肠镜下活检或手术探查获取病理,同时应当考虑是否存在 EATL 的可能。

【参考文献】

- [1] OZAKA S,INOUE K,OKAJIMA T, *et al.* Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma presenting as melena with long-term survival;a case report and review of literature[J]. World J Gastroenterol,2021,27(38):6501-6510.
- [2] PAN ST,WANG RC,SU YZ, *et al.* Lymphomatous effusion of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma is characterized by azurophilic granules and is a dismal sign:report of two new cases with literature review[J]. Diagn Cytopathol,2021,49(7):E247-E252.
- [3] RAMIREZ-QUINTERO JD,CARVAJAL JJ,ECHEVERRI C, *et al.* Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma in a patient with chronic diarrhea and steatorrhea[J]. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed),2021,3(86):319-322.
- [4] NISHIMURA MF,NISHIMURA Y,NISHIKORI A, *et al.* Primary gastrointestinal T-cell lymphoma and indolent lymphoproliferative disorders:practical diagnostic and treatment approaches[J]. Cancers (Basel),2021,13(22):5774.
- [5] FEI F,REDDY V,PATEL CR, *et al.* Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma;a study of four cases and review of literature[J]. Ann Clin Lab Sci,2020,50(6):806-812.
- [6] 郑鸿,洪小南,刘晓健,等. 肠病相关 T 细胞淋巴瘤 2 例[J]. 肿瘤学杂志,2018,24(5):529-530.
- [7] 喻芳,徐静,姜支农. 全胃肠道弥漫性肠病相关 T 细胞淋巴瘤一例[J]. 中华病理学杂志,2016(1):56-58.
- [8] 缪祎,朱华渊,徐卫. 世界卫生组织 2016 年淋巴瘤分类更新解读[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(8):647-653.
- [9] AI SOMALI Z,HAMADANI M,KHARFAN-DABAHA M, *et al.* Enteropathy-associated T cell lymphoma[J]. Curr Hematol Malig Rep,2021,16(2):140-147.
- [10] 魏娟,陈春燕,蒋康,等. 表现为十二指肠降部溃疡合并梗阻的肠病相关 T 细胞淋巴瘤[J]. 中华消化杂志,2019,39(9):630-634.
- [11] 刘芳,顾莹莹,陈国勤,等. 肠病相关 T 细胞淋巴瘤误诊 2 例及文献复习[J]. 中国误诊学杂志,2003,3(4):485-487.

· 短篇报道 ·

文章编号:1002-0217(2023)02-0203-03

类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤临床病理观察及文献复习

邢雪雪^{1a},田晓蕾^{1a},顾倩^{1b},罗永红^{2a},梅晶晶^{2b},汪向明^{2b}

(1. 皖南医学院 a. 研究生学院;b. 病理解剖学教研室,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a. 妇产科;b. 病理科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤(UTROSCT)的临床特征及组织病理学特点、免疫表型与鉴别诊断。**方法:**回顾性分析 1 例 UTROSCT 的临床病理特征,采用免疫组化方法检测 AE1/AE3、CK7、inhibin- α 、calretinin、Melan A、ER、PR、CD10、Caldesmon、Ki-67 在 UTROSCT 中的表达模式,进行文献复习。**结果:**患者女性,56 岁,肿瘤组织直径 2.0 cm,与周围组织边界不清,肿瘤组织侵及子宫肌层。肿瘤细胞呈梁状、条索状、腺样和巢状排列,部分肿瘤细胞呈弥漫分布。肿瘤细胞中等大小、形态较一致,核呈圆形或卵圆形,可见小核仁,未未见不典型核分裂像或病理性核分裂像;肿瘤细胞胞质丰富、透亮,呈嗜酸性。免疫组化标记结果:肿瘤细胞 AE1/AE3、CK7、Inhibin- α 、calretinin、PR 和 CD10 呈阳性表达;肿瘤细胞 Melan A、Caldesmon 和 ER 呈阴性表达。**结论:**UTROSCT 是一种罕见的原发于子宫的间叶源性低度恶性肿瘤,最终确诊需依赖组织形态学特点及免疫表型,同时须与多种肿瘤鉴别。

【关键词】卵巢;性索肿瘤;子宫肿瘤;免疫表型;鉴别诊断**【中图分类号】**R 737.33;R 365 **【文献标志码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2023.02.028**Clinicopathological observation of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors with literature review**

XING Xuexue, TIAN Xiaolei, GU Qian, LUO Yonghong, MEI Jingjing, WANG Xiangming

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics, histopathological characteristics, immunophenotype and differential diagnosis of uterine

基金项目:芜湖市科技局科技成果转化项目(2021cg26)

收稿日期:2022-10-12

作者简介:邢雪雪(1996-),女,2020 级硕士研究生,(电子信箱)1905325844@qq.com;

汪向明,男,副主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)2413881016@qq.com,通信作者。

tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT). **Methods:** The clinicopathological characteristics were retrospectively analyzed in one case of UTROSCT. Immunohistochemistry was used to detect the expression of AE1/AE3, CK7, Inhibin- α , calretinin, Melan A, ER, PR, CD10, Caldesmon and Ki-67 in UTROSCT, and related literatures were reviewed. **Results:** The patient was a 56-year-old female. The tumor measured 2 cm in diameter, with inexplicitly defined boundary between the tumor and surrounding tissues, and infiltrated into the myometrium. The tumor cells were arranged in beam-like, striated, glandular and nest-like patterns, and some tumor cells were diffuse. In addition, the tumor cells were of medium size and uniform, with round or oval nuclei and small nucleoli seen under microscopy. No atypical mitotic or pathological mitosis was observed. The cytoplasm of tumor cells was abundant, bright and eosinophilic. Immunohistochemical markers showed positive expression of AE1/AE3, CK7, Inhibin- α , calretinin, PR and CD10, yet negative expression of Melan A, Caldesmon and ER. **Conclusion:** UTROSCT is a rare mesenchymal neoplasm originating in the uterus. The final diagnosis depends on histological morphology and immunohistochemistry, and must be differentiated from other neoplasms.

【Key words】 ovary; sex cord tumor; uterine tumor; immunophenotype; differential diagnosis

类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤 (uterine tumors resealing ovarian sex cord tumors, UTROSCT) 最早由 Clement 和 Scully 所报道^[1], 是女性生殖系统中较为少见的肿瘤。在 2020 年 WHO 女性生殖系统肿瘤分类中, UTROSCT 被归类为子宫杂类间叶肿瘤, 其定义为形态学类似卵巢性索间质肿瘤的子宫肿瘤, 但不含可识别的子宫内膜间质成分, 国际疾病分类编码为 8590/1^[2]。我们报道 1 例 UTROSCT, 并结合文献对其临床病理特征和免疫表型进行分析。

1 病例资料

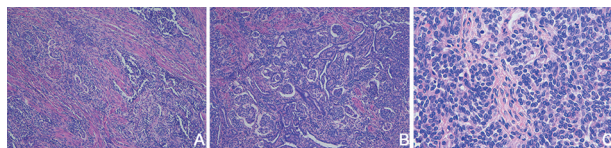
患者女性, 56 岁, 因阴道流血 1 周入院。B 超示宫腔线显示不清, 内膜增厚呈团状, 回声不均。妇科检查宫颈口见一 1.5 cm×1.0 cm 赘生物, 因宫腔占位全麻下行腹腔镜全子宫及双侧附件切除术, 手术切除标本经 10% 中性福尔马林溶液固定, 石蜡包埋, 常规 4 μ m 切片, 苏木精-伊红染色法 (HE) 染色。免疫组织化学染色 (Envision 法), 所用一抗 AE1/AE3、CK7、Inhibin- α 、calretinin、Melan A、ER、PR、CD10、Caldesmon、Ki-67 均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.1 大体表现 宫体 4.5 cm×4.0 cm×3.0 cm, 宫底见一灰黄灰白色息肉样隆起, 大小 2.0 cm×2.0 cm×1.5 cm, 边界清楚, 切面实性、灰白、质软。双侧卵巢和双侧输卵管均未见异常。

1.2 镜下表现 肿瘤组织与周围组织边界不清, 侵犯子宫肌层和子宫内膜 (见图 1A)。肿瘤细胞呈小梁状、条索状、腺管状和巢状排列 (见图 1B), 肿瘤细胞大小较为一致, 异型性不明显, 胞浆丰富嗜伊红, 部分肿瘤细胞呈泡沫状。肿瘤细胞核呈圆形或卵圆形, 核深染, 未见不典型核分裂像或病理性核分裂像 (见图 1C)。肿瘤内部可见束状排列的平滑肌成分。无血管、淋巴管及子宫外侵犯。

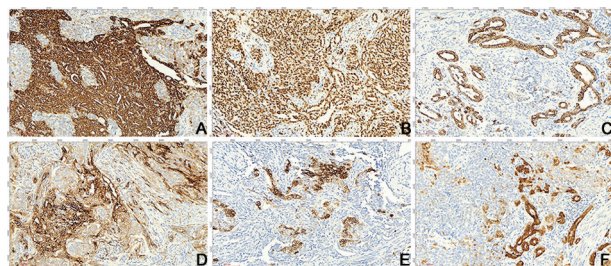
1.3 免疫组化标记结果 肿瘤细胞: AE1/AE3 (见图 2A) 与 PR (见图 2B) 阳性表达; CK7 (见图 2C)、CD10 (见图 2D)、Inhibin- α (见图 2E) 及 calretinin

(见图 2F) 均部分表达; Ki-67 (+, 3%); Melan-A、ER、Caldesmon 均呈阴性表达。



A. HE×40; B. HE×100; C. HE×200。

图 1 UTROSCT 镜下表现



A. AE1/AE3 阳性 (IHC×200); B. PR 阳性 (IHC×200); C. CK7 部分阳性 (IHC×200); D. CD10 部分阳性 (IHC×200); E. Inhibin- α 部分阳性 (IHC×200); F. calretinin 部分阳性 (IHC×200)。

图 2 UTROSCT 免疫组化

2 讨论

UTROSCT 好发于中年女性, 常伴有阴道流血或盆腔疼痛, 少部分病例系偶然体检发现。大部分肿瘤表现为子宫肌壁间或黏膜下肿块。从病理形态上来看, 该肿瘤类似于卵巢的性索-间质肿瘤, 大体切面呈灰白、灰黄或棕褐色, 实性, 质软或质韧。肿瘤细胞具有广泛的形态学特征, 肿瘤细胞大小较一致, 部分病例中可见泡沫样细胞, 胞质丰富且透明, 病理性核分裂像罕见。肿瘤细胞排列成小梁状、条索状、腺管状和巢状结构, 肿瘤细胞也可呈片状或局灶分布, 出血和坏死不常见。肿瘤内部可见束状排列的平滑肌成分, 但是否为正常的子宫平滑肌成分或是肿瘤的分化形式之一, 还需要进一步的研究。

UTROSCT 表达性索分化标记物 (如 calretinin、MelanA、CD99 和 Inhibin- α)、上皮标记物 (如细胞角蛋白 CK)、平滑肌标记物 (如结蛋白 Desmin), 还表达 CD10 和激素受体等相关标记物。从免疫组化表

型分析,该肿瘤几乎完全分化为性索成分。最新研究表明^[3-4],calretinin 阳性和至少 1 个上述其他标志物阳性更有助于 UTROSCT 的诊断。尽管 calretinin 在 UTROSCT 的诊断中较为特异,但 calretinin 也有阴性的报道^[5],因此 UTROSCT 的病理诊断须综合分析病理组织学形态和免疫组化表型。与免疫组化相比,分子检测在肿瘤的诊断与鉴别诊断中似乎更具临床病理意义。和具有性索样分化的子宫内膜间质肉瘤相比,UTROSCT 缺乏 JAZF1-SUZ12 融合基因的证据^[7]。随着对 UTROSCT 的不断研究,发现其存在 NCOA2/3 等相关基因融合^[8],这表明 UTROSCT 可能代表一个不同实体。

由于 UTROSCT 的罕见性,目前尚无充足的临床研究数据确定其组织学起源与发生机制。有关文献提出了几种 UTROSCT 组织发生的理论^[6],例如来自未分化的间充质干细胞、来自胚胎发生过程中移位的卵巢组织、子宫内膜间质瘤中性索成分的过度生长或来自子宫腺肌症和子宫内膜异位症的病灶。

UTROSCT 尽管大部分情况下是良性的,但具有复发或转移的可能,少数病例报道 UTROSCT 出现转移至淋巴结、阑尾、肺、网膜和腹膜^[9]。

子宫内膜间质肿瘤典型的组织学形态为富于类似子宫内膜螺旋小动脉、广泛浸润子宫平滑肌及侵犯血管及淋巴管^[10]。子宫内膜间质肿瘤可出现局灶性索样区域,但肿瘤性索标志物为阴性。子宫内膜间质肿瘤具有特异的 JAZF1-SUZ12、JAZF1-JJAZ1 基因融合,而 UTROSCT 缺乏这些基因改变^[11]。

平滑肌肿瘤细胞可表现为圆形或多角形,易误诊为 UTROSCT,但缺乏典型的小梁样、条索状、腺样等性索样排列结构。尽管免疫表型瘤细胞表达 Caldesmon、SMA,但不表达相关性索分化标志物。

具有血管周上皮样细胞分化的肿瘤细胞呈巢状排列方式,胞质透亮,间质具有丰富的血管网;免疫表型:瘤细胞常表达 Melan-A、HMB-45、S-100 等标志物,不广泛表达相关性索标记物。

滑膜肉瘤也可原发于子宫,其形态也易与 UTROSCT 混淆。免疫表型:瘤细胞表达 TLE1、Bcl-2 及 CD99;分子遗传学:滑膜肉瘤由特定的 SS18-SSX 融合基因而驱动^[12]。

UTROSCT 目前仍无标准的治疗方案。Sato 等^[13]研究提示,单独子宫切除术有较高的复发率,而扩大的根治性手术,包括双侧卵巢及双侧输卵管切除术、淋巴结清扫术和网膜切除术,可以降低 UTROSCTs 侵袭性及复发率。但对于确诊 UTROSCT 的年轻女

性,应考虑保留生育能力的管理,子宫切除术应在生育结束后进行。UTROSCT 需要进一步的临床队列研究及随访,以便为今后 UTROSCT 的临床诊断及治疗提供资料支持。

【参考文献】

- [1] GOEBEL EA,HERNANDEZ BONILLA S,DONG F,*et al.* Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT): a morphologic and molecular study of 26 cases confirms recurrent NCOA1-3 rearrangement[J]. *Am J Surg Pathol*,2020,44(1):30-42.
- [2] 张天铭,龚艳,汪必成,等. 类似卵巢性、索肿瘤的子宫肿瘤的临床病理特征和免疫表型[J]. *诊断病理学杂志*,2022,29(3):207-211.
- [3] CARBONE MV,CAVALIERE AF,FEDELE C,*et al.* Uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: conservative surgery with successful delivery and case series[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2021,256:326-332.
- [4] YE S,WU J,YAO L,*et al.* Clinicopathological characteristics and genetic variations of uterine tumours resembling ovarian sex cord tumours[J]. *J Clin Pathol*,2022,75(11):776-781.
- [5] BENNETT JA,LASTRA RR,BARROETA JE,*et al.* Uterine tumor resembling ovarian sex cord stromal tumor (UTROSCT): a series of 3 cases with extensive rhabdoid differentiation, malignant behavior, and ESR1-NCOA2 fusions[J]. *Am J Surg Pathol*,2020,44(11):1563-1572.
- [6] 林洁,李媛,陈皇,等. 类似卵巢性索肿瘤的子宫肿瘤五例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*,2022,29(1):49-53.
- [7] GRITHER WR,DICKSON BC,FUH KC,*et al.* Detection of a somatic GREB1-NCOA-1 gene fusion in a uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) [J]. *Gynecol Oncol Rep*,2020,34:100636-100639.
- [8] DICKSON BC,CHILDS TJ,COLGAN TJ,*et al.* Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor: a distinct entity characterized by recurrent NCOA2/3 gene fusions[J]. *Am J Surg Pathol*,2019,43(2):178-186.
- [9] DIMITRIADIS GK,WAJMAN DS,BIDMEAD J,*et al.* Ectopic hyperprolactinaemia due to a malignant uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors (UTROCST) [J]. *Pituitary*,2020,23(6):641-647.
- [10] 汪向明,黄曦,顾倩,等. 子宫内膜间质肉瘤 26 例临床病理分析[J]. *皖南医学院学报*,2022,41(4):333-336.
- [11] COX HY,CACCHIOLLO B,GALAN M,*et al.* Pitfalls of frozen section in gynecological pathology: a case of endometrial tumor with sex cord-like elements[J]. *Int J Surg Pathol*,2018,26(4):327-329.
- [12] EL BEAINO M,RASSY E,HADID B,*et al.* Synovial sarcoma: a complex disease with multifaceted signaling and epigenetic landscapes[J]. *Curr Oncol Rep*,2020,22(12):124.
- [13] SATO M,YANO M,SATO S,*et al.* Uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor (UTROSCT) with sarcomatous features without recurrence after extended radical surgery: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*,2020,99(11):e19166.