

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 40 No. 5 2021

- Preliminary study on the role of miR-139 in regulating macrophage polarization in allergic asthma
..... ZHONG Min,ZHANG Yingying,LÜ Kun(409)
- Salvianolic acid B ameliorating CCl₄ mediated renal injury in rats through Nrf2 pathway
..... ZHOU Huan,WANG Dongmei,LU Yong,*et al*(413)
- STX2 inhibits proliferation and migration of lung cancer cells by regulating JNK signaling pathway
..... WU Xingwei,LÜ Kun,GENG Biao(417)
- Mechanisms of metformin in regulating osteogenesis of bone mesenchymal stem cells under osteoporotic conditions
..... JI Buyun,ZHANG Yinchang,WAN Yuan,*et al*(422)
- Effects of gastrodin on the learning and memory ability and GalR2 expression in prefrontal cortex of Alzheimer disease rats
..... LIU Deling,LI Huaibin,HUANG Rui,*et al*(426)
- Correlation analysis on the PD-L1 and prognosis in colorectal cancer patients
..... PAN Yang,WANG Shengnan,WANG Chenci,*et al*(430)
- Preliminary study on paclitaxel-induced polypoid giant cancer cell and stemness maintenance in breast cancer
..... ZHANG Zhengxiang,ZHAO Weidong,TAO Yunxiang,*et al*(434)
- Correlation between serum PECAM-1,IGF-1 levels and clinicopathological features in patients with advanced gastric cancer
..... ZHANG Lei,WANG Jingkun,LI Xun,*et al*(438)
- Analysis on the clinical value of serum CEACAM1 in the diagnosis of colorectal cancer
..... HUANG Chenlei,WANG Yingying,LIU Xiaocen,*et al*(442)
- Clinical observation on the outcomes of percutaneous endoscopic lumbar discectomy for lumbar spinal stenosis
..... LI Chaoding,ZHANG Lei,GUAN Xuri,*et al*(445)
- Diagnostic value of serum marker ProGRP,Spondin-2 and PSA plus SPECT in the diagnosis of bone metastasis of prostate cancer
..... WANG Yingying,TAO Shaoneng,LIU Xiaocen,*et al*(448)
- Optical coherence tomography angiography in detection of vascular density in optic disc in young-middle aged patients with myopia
..... LI Hui,SUN Gongxun,ZHANG Lei,*et al*(451)
- Effect of high ligation of great saphenous vein, endovenous laser plus point stripping on moderate and severe varicose veins of lower extremity
..... TU Jia,XU Maoqi,LIU Liangchao,*et al*(455)
- Effect of Huaiqihuang granule plus azithromycin and budesonide on fractional exhaled nitric oxide and immune function in children with *Mycoplasma pneumoniae*
..... HAN Hong,GAO Chao,WANG Yujiao,*et al*(458)
- Epidemiological and clinical characteristics of female genital tuberculosis in 52 cases in Wuhu area
..... SUN Jian,DING Jin,YANG Jian,*et al*(462)
- Evaluating the value of transperineal ultrasound in diagnosis of stress urinary incontinence in females
..... YE Caihong,ZHU Xiangming,JIANG Feng,*et al*(466)
- Analysis on the standardized index of left heart and investigation on its correlation with TVR in pregnant women with preeclampsia
..... GONG Rujie,ZHU Xiangming(468)
- Appropriate dosage of nalbuphine or sufentanil combined with ropivacaine in patient-controlled epidural analgesia during labor
..... YANG Heng,ZHANG Dibao,ZHANG Yunyun,*et al*(471)
- Effect of different dose of sufentanil combined with ropivacaine intermittent epidural bolus on labor analgesia
..... YANG Liu,CHEN Yongquan,YAO Weidong,*et al*(475)
- Effects of anhedonia on first-episode depression:The mediating role of cognitive flexibility
..... YANG Jie,CHEN Lu,ZHANG Lei,*et al*(479)
- Survey on the relationship between psychological resilience and professional identity of nurses XIA Miao,GAO Yuling(483)
- Role of situational teaching method in clinical practice education for the clinical medical professionals
..... HE Chiyi,LI Lin,ZHOU Shuang,*et al*(486)
- Exploration and thinking of the innovative ideas running through the teaching of medical physiology
..... ZHENG Chao,ZHANG Huanhuan,HUANG Hongping,*et al*(489)
- Value of LncRNA ERVMER61-1 and RRM2 expression in evaluating the prognosis of patients with liver cancer
..... LIU Haohan,JIANG Fan,XU Nuoran,*et al*(493)
- Effect of nursing intervention based on chronic disease trajectory model on heart function,exercise capacity,mental state and quality of life in patients with heart failure CHEN Fengqin,MA Meiling,YANG Xueyan(498)
- Analysis on the effect of comprehensive nursing intervention on the patients with herniated disc following endoscopic foraminotomy
..... CHEN Zhengrong,WANG Heping,PEI Fulai,*et al*(502)
- Outcomes of different intervention methods for constipation in elderly patients undergoing maintenance hemodialysis
..... LIU Jinzhi,WU Shan,ZHANG Yu,*et al*(505)
- Cystic pancreatic lymphangioma;Report of one case YU Wenjian,WANG Xiaoming(509)

目 次

基础医学

miR-139 调控巨噬细胞极化在过敏性哮喘中的作用 钟 民 张莺莺 吕 坤 (409)

丹酚酸 B 通过 Nrf2 通路改善 CCl₄ 介导的大鼠肾损伤 周 欢 王冬梅 路 勇等(413)

STX2 通过调控 JNK 信号途径抑制肺癌细胞的增殖和迁移 吴兴伟 吕 坤 耿 彪 (417)

二甲双胍调节骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 成骨分化的机制研究 嵇步云 张银昌 万 媛等(422)

天麻素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力和前额叶皮质 GalR2 表达的影响
..... 刘德玲 李怀斌 黄 锐等(426)

临床医学

程序性死亡配体 1 与结直肠癌预后的相关性分析 潘 杨 王胜男 王臣慈等(430)

紫杉醇诱导乳腺癌多倍体巨细胞产生及干性维持的研究 张正祥 赵维东 陶运香等(434)

血清 PECAM-1、IGF-1 水平与进展期胃癌患者临床病理特征的相关性
..... 张 磊 汪景坤 李 洵等(438)

血清 CEACAM1 对结直肠癌诊断的临床价值分析 黄晨蕾 王莹莹 刘小岑等(442)

应用椎间孔镜技术治疗腰椎管狭窄症的临床疗效观察 李朝顶 张 磊 管旭日等(445)

血清标志物 ProGRP、Spondin-2、PSA 联合 SPECT 检查对前列腺癌骨转移的诊断价值
..... 王莹莹 陶绍能 刘小岑等(448)

光学相干断层扫描血管成像技术对中青年近视患者视盘区血管密度的观察
..... 李 惠 孙功勋 张 雷等(451)

大隐静脉高位结扎+腔内激光联合点式抽剥术治疗中重度下肢静脉曲张
..... 屠 佳 徐茂奇 刘良超等(455)

槐杞黄颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗支原体肺炎疗效分析
..... 韩 红 高 超 王玉娇等(458)

芜湖地区 52 例女性生殖结核流行病学和临床特征分析 孙 健 丁 锦 杨 剑等(462)

影像医学

经会阴超声诊断压力性尿失禁的价值分析 叶彩宏 朱向明 江 峰等(466)

子痫前期孕妇左心标化指标的分析及其和 TVR 相关性的研究 龚儒杰 朱向明 (468)

麻醉医学

纳布啡或舒芬太尼复合罗哌卡因在分娩镇痛中 PCEA 的适宜配伍 ... 杨 恒 张地宝 张云云等(471)

不同浓度舒芬太尼复合罗哌卡因用于硬膜外脉冲技术在分娩镇痛中的应用
..... 杨 柳 陈永权 姚卫东等(475)

心理学

快感缺失对首发抑郁的影响:认知灵活性的中介作用 杨 洁 陈 璐 张 蕾等(479)

护士心理韧性与职业认同的关系研究 夏 苗 高玉玲 (483)

医学教育研究

情境式教学法在临床医学专业人才培养实践教学中的作用 何池义 李 琳 周 爽等(486)

始终贯穿创新理念的医学生理学教学探索与思考 郑 超 张环环 黄宏平等(489)

大学生科技园地

LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达对评价肝癌患者预后的价值 ... 刘浩瀚 江 帆 许诺然等(493)

护理学

基于慢性疾病轨迹模式的护理干预对心力衰竭患者心功能、运动能力、心理状态及生活质量的影响
..... 陈凤芹 马美玲 杨雪艳 (498)

综合护理干预在椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症患者中的效果分析 ... 陈正荣 王和平 裴付来等(502)

不同干预方式在老年维持性血液透析患者便秘的应用效果 刘金芝 吴 珊 张 玉等(505)

短篇报道

胰腺囊性淋巴管瘤 1 例 虞文健 王小明 (509)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2021-10 * n

本期执行编委 王小明 朱向明 江晓春

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

Journal of Wannan Medical College

(双月刊 1974 年创刊)

Bimonthly(Founded in 1974)

第 40 卷 第 5 期(总 196 期)

2021, Vol. 40, No. 5(Sum No. 196)

2021 年 10 月出版

Oct 2021

主管单位 安徽省教育厅

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

主办单位 皖南医学院

Sponsor Wannan Medical College

主 编 廖圣宝

Editor in Chief LIAO Shengbao

编辑出版 皖南医学院学报编辑部

Editing and Publishing Editorial Board of Journal of Wannan Medical

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号 241002)

College (22 West Wenchang Road, Wuhu

电话:0553-3932553

241002, Anhui China)

印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司

Tel:86-553-3932553

发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分公司

Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

(邮发代号:26-235)

Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd

(License code:26-235)

责任编辑 陈 蓓

Executive Editor CHEN Bei

miR-139 调控巨噬细胞极化在过敏性哮喘中的作用

钟 民^{1,2}, 张莺莺^{1,3}, 吕 坤^{1,2}

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 重大疾病非编码 RNA 转化研究安徽普通高校重点实验室; 2. 中心实验室; 3. 检验科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:研究微小 RNA-139(miR-139)调控巨噬细胞极化在过敏性哮喘小鼠中的作用。**方法:**6~8 周龄的雌性野生型 C57BL/6 小鼠随机分为正常对照组和哮喘模型组。通过尘螨蛋白(Df1)联合氢氧化铝佐剂雾化攻击的方法诱导致敏和激发 C57BL/6 小鼠建立过敏性哮喘模型,对照组小鼠腹腔注射 PBS 进行致敏和雾化吸入磷酸盐缓冲液激发。末次雾化吸入 24 h 后获取小鼠肺泡灌洗液(BALF),采用 qRT-PCR 检测过敏性哮喘小鼠 BALF 中 miR-139 表达水平;分别静脉注射 miR-139 antagonist 及其对照 PBS 至过敏性哮喘小鼠;通过 HE 及 PAS 染色观察过敏性哮喘小鼠气管周围炎症细胞浸润水平;通过小鼠肺功能仪,观察各组小鼠的气道高反应性;通过流式细胞术检测气道组织中相关炎症细胞数目;通过 ELISA 检测 BALF 上清液炎症细胞因子的表达;采用流式细胞术检测 BALF 中 M1/M2 巨噬细胞比例变化;qRT-PCR 检测 BALF 细胞 M1/M2 巨噬细胞相关标志物。**结果:**过敏性哮喘小鼠 BALF 中 miR-139 表达增高($P<0.05$);抑制 miR-139 表达水平后过敏性哮喘小鼠气道炎症程度减轻,BALF 中炎症细胞及炎症细胞因子表达水平下降($P<0.05$);BALF 中 M2 型巨噬细胞比例及其相关标志物表达减少。**结论:**干扰 miR-139 表达水平可抑制 M2 型巨噬细胞极化,有效降低 Df1 诱导的小鼠过敏性哮喘易感性。

【关键词】微小 RNA-139;过敏性哮喘;肺泡灌洗液;巨噬细胞极化

【中图分类号】R 562.25;R 392.12 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.001

Preliminary study on the role of miR-139 in regulating macrophage polarization in allergic asthma

ZHONG Min, ZHANG Yingying, LÜ Kun

Key Laboratory of Non-coding RNA Transformation Research of Anhui Higher Education Institutes, The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To study the role of micro RNA-139(miR-139) in regulating macrophage polarization in allergic asthma mice. **Methods:** Female wild-type C57BL/6 mice aged 6-8 weeks were randomly divided into control and asthma group. Mouse models of allergic asthma were induced by intraperitoneally sensitization with 100 μ g *Dermatophagoides farinae* 1(Der fl) extract, and mice in the control group were challenged with equal volume of PBS via aerosol inhalation. Then, the bronchoalveolar lavage fluid(BALF) of mice was obtained at 24 h following the last nebulized challenge to determine the expression level of miR-139 in allergic asthma mice using qRT-PCR. miR-139 antagonist and PBS were given to allergic asthma mice. HE and PAS staining were performed to observe the level of inflammatory cell infiltration and airway remodeling. Lung function testing instrument was used to observe the airway hyperresponsiveness in mice of both groups. The number of inflammatory cells in airway tissues were detected by flow cytometry, and inflammatory cytokines in BALF were measured by ELISA. M1/M2 macrophages in BALF were determined by flow cytometry, and related markers of M1/M2 were detected by qRT-PCR. **Results:** The expression of miR-139 was significantly increased in the BALF of allergic asthma mice, yet the degree of airway inflammation in ALLERGIC ASTHMA mice was reduced after miR-139 expression was suppressed, including decreased inflammatory cells and cytokines in BALF($P<0.05$), and the proportion of M2 macrophages and related markers in BALF were also decreased. **Conclusion:** Interfering with the expression level of miR-139 can effectively reduce the susceptibility of Df1-induced allergic asthma in mice by inhibiting the polarization of M2 macrophages.

【Key words】miR-139; allergic asthma; bronchoalveolar lavage fluid; macrophage polarization

哮喘是一种异质性疾病,具有不同的临床表型,而过敏性哮喘作为其重要的表型之一,占成人哮喘

病例的 50% 以上,在儿童哮喘中更高达 90% 以上^[1]。作为复杂疾病,过敏性哮喘的发病机制十分

基金项目:国家自然科学基金项目(81772180)

收稿日期:2020-07-06

作者简介:钟 民(1980-),男,助理实验师,(电话)13625532927,(电子信箱)1794934630@qq.com;

吕 坤,男,教授,(电子信箱)lvkun315@126.com,通信作者。

复杂,至今尚未完全阐明。研究表明,过敏性哮喘与M2型巨噬细胞的活化和极化密切相关^[2-4],差异调控巨噬细胞极化可能为过敏性哮喘的免疫治疗提供新的途径。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类广泛存在于真核细胞中的长度为19~24个核苷酸的非编码小分子调控RNA,在基因调控方面起着极为重要的作用,控制细胞的生长发育,决定细胞分化的类型,调节细胞增殖与凋亡^[5-7]。本课题组在前期研究中为探讨 lncRNA AK085865 基因敲除后骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophage, BMDMs)中 miRNA 表达水平的变化,对野生型与 AK085865^{-/-}小鼠 BMDMs(M0)进行测序,发现了 miR-139 在 AK085865^{-/-}小鼠中低表达,抑制 miR-139 会促进巨噬细胞向 M1 极化,并抑制巨噬细胞向 M2 极化^[8]。然而,目前关于 miR-139 调控巨噬细胞极化在过敏性哮喘小鼠中的作用尚未被揭示。本研究拟对过敏性哮喘小鼠肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 miR-139 进行实时定量表达研究,初步探讨其调控巨噬细胞极化在过敏性哮喘中的作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物 6~8周雌性 C57BL/6 野生型小鼠购自南京青龙山实验动物中心,并饲养于皖南医学院弋矶山医院中心实验室的 IVC 动物实验室中,适应 7 d 后用于实验。按随机方法分为对照组和模型组,每组 10 只,用于检测 miR-139 表达水平。治疗分组则随机分为哮喘组和治疗组,每组 20 只。所有动物饲养以及动物实验操作遵从实验动物护理和使用指南(中华人民共和国科技部,2006),并获得皖南医学院动物伦理委员会批准。

1.2 主要试剂 尘螨蛋白由皖南医学院基础医学院提供;miR-139 antagomir 及 Bulge-LoopTM miRNA Primer set 购自广州锐博生物公司;HE 染液、PAS 染液及吉姆萨染液购自北京 Solarbio 公司;Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司;cDNA 第一链合成试剂盒购自赛默飞公司;PrimeScript RT-PCR Kit 购自 Takara 公司;SYBR[®] Green PCR 购自 QIAGEN 公司;小鼠的流式抗体:藻红蛋白-花青素 7 标记的抗 CD11c 抗体(PE-Cy7-CD11c)、别藻蓝蛋白标记的抗 iNOS 抗体(APC-iNOS)、别藻蓝蛋白标记的抗 CD206 抗体(APC-CD206)均购自美国 BD 生物公司;ELISA 试剂盒购自杭州联科生物股份有限公司;iNOS、Arg-1 及 GAPDH 引物均由上海生工生物公司设计合成。iNOS 上游引物:5'-ATCTTTGCCACCAAGATGGCCT-

GG-3', iNOS 下游引物:5'-TTCCTGTGCTGTGCTACAGTCCG-3';Arg-1 上游引物:5'-TGACTGAAGTAGACAAGCTGGGGAT-3', Arg-1 下游引物:5'-CGACATCAAAGCTCAGGTGAATCCG-3';GAPDH 上游引物:5'-GGTTGTCTCTCGACTTCA-3', GAPDH 下游引物:5'-TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC-3'。

1.3 主要方法

1.3.1 构建过敏性哮喘小鼠模型及治疗 尘螨蛋白液(Df1)和氢氧化铝佐剂充分混匀后于 0、7、14 天对小鼠进行腹腔注射(100 μg),对照组用 PBS 替代(100 μL);于第 21 天开始对小鼠雾化 1 周(50 μg),对照组用 PBS 替代(50 μL)。对于 miR-139 治疗,治疗组小鼠从第 20 天开始每天尾静脉注射 100 μg miR-139 antagomir,哮喘组小鼠则用 100 μL PBS 进行治疗,直到处死小鼠。

1.3.2 BALF 获取 末次雾化 24 h 后以 4% 水合氯醛腹腔注射麻醉小鼠,在会厌软骨处做一 T 形切口,插入气管插管,用注射器吸入 PBS 反复灌洗,并离心收集细胞待用。

1.3.3 组织病理学观察 小鼠 BALF 获取后,通过气管插管向肺组织灌注 4% 多聚甲醛使其膨胀,用眼科剪剪下并置于 4% 多聚甲醛中固定,行 HE 及 PAS 染色分别观察炎性细胞浸润及杯状细胞黏液分泌程度。

1.3.4 气道高反应检测 用无菌生理盐水配置不同浓度的乙酰胆碱,将小鼠放入无创性全呼吸量器描箱中,以生理盐水的 Penh 值为基础值,绘制不同乙酰胆碱浓度激发下 Penh 值变化的百分比曲线。

1.3.5 炎性细胞数目及炎性细胞因子检测 BALF 中炎性细胞数目检测使用瑞氏-吉姆萨染色(A 液和 B 液)计算。IFN-γ 及 IL-4 炎性细胞因子表达水平根据 ELISA 试剂盒说明书分别检测,根据所测 OD 值及标准品浓度绘制标准曲线,进而计算细胞因子浓度。

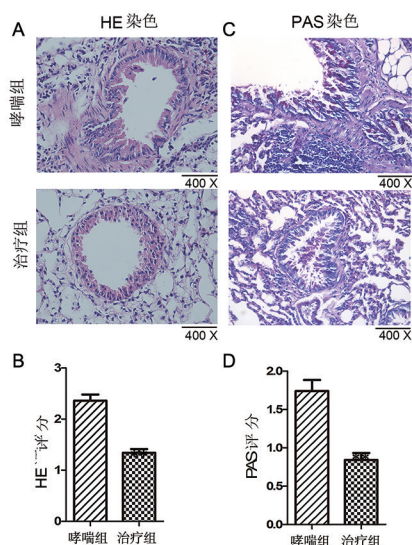
1.3.6 M1/M2 巨噬细胞表达水平检测 收集 BALF 中的细胞,根据流式抗体说明书进行相应的染色:M1 型巨噬细胞表型为 CD11c⁺iNOS⁺, M2 型巨噬细胞表型为 CD11c⁺CD206⁺;总 RNA 提取后进行逆转录反应后配备 qRT-PCR 反应体系, M1 型巨噬细胞检测标志物为 iNOS; M2 型标志物为 Arg-1。以 GAPDH 作为内参,用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 公式进行分析,判定 iNOS/Arg-1 的相对表达水平。

1.4 统计学分析 应用 Graphpad 7.0 软件对结果进行分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-139 在过敏性哮喘小鼠中高表达 实时荧光定量 PCR 检测结果显示 miR-139 在过敏性哮喘小鼠 BALF 中表达水平 (2.824 ± 0.266) 较对照组 (1.019 ± 0.191) 增加, 差异有统计学意义 ($t = 21.413, P = 0.000$), 说明 miR-139 在过敏性哮喘的发病过程中起着重要的作用。

2.2 抑制 miR-139 表达降低了过敏性哮喘小鼠肺组织炎症程度 通过建立尘螨蛋白 Df1 诱导的小鼠过敏性哮喘来确定抑制 miR-139 表达水平对哮喘发病的影响。在未经治疗的过敏性哮喘小鼠中, 支气管周围存在严重的炎症反应, 治疗 7 天后, 炎症反应减轻 ($t = 7.177, P = 0.000$), 伴随着杯状细胞增生与黏液分泌减少 ($t = 5.267, P = 0.001$;)。见图 1。



与哮喘组比较, $**P < 0.05$ 。

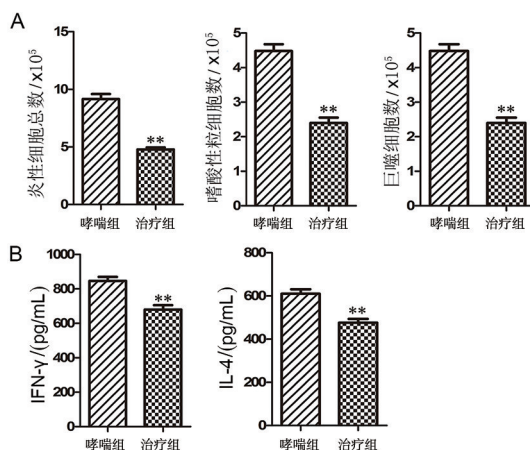
图 1 肺组织炎症程度

2.3 抑制 miR-139 表达减少了 BALF 中炎症细胞的数目和细胞因子表达水平 过敏性哮喘小鼠经治疗后, BALF 炎症细胞的总数量 ($t = 9.468, P = 0.000$)、嗜酸性粒细胞 ($t = 8.327, P = 0.000$) 与巨噬细胞 ($t = 5.375, P = 0.0058$) 均下降 (图 2A)。ELISA 结果表明, 抑制 miR-139 表达后哮喘小鼠 BALF 中炎症细胞因子也降低 ($IFN-\gamma: t = 4.784, P = 0.001$; $IL-4: t = 4.892, P = 0.001$; 图 2B), 表明沉默 miR-139 的表达能够减少炎症细胞分泌的细胞因子。

2.4 抑制 miR-139 表达减轻了过敏性哮喘小鼠气道高反应性 与哮喘组小鼠相比, 治疗组小鼠气道阻力 (R_n) 减少 ($15\text{mg/mL}: t = 4.762, P = 0.001$; $25\text{mg/mL}: t = 10.914, P = 0.000$; $50\text{mg/mL}: t = 11.398, P = 0.000$; 图 3)。

2.5 抑制 miR-139 表达抑制了过敏性哮喘小鼠体

内 M2 型巨噬细胞极化 本研究用流式检测了 M1 和 M2 型巨噬细胞的比例, 与哮喘组相比, 治疗后的哮喘小鼠 M2 型巨噬细胞在 BALF 中下降了约 55% ($CD206: t = 4.151, P = 0.003$; 图 4A), 与 PCR 结果相似 ($Arg-1: t = 11.465, P = 0.000$; 图 4B), 说明沉默 miR-139 的表达能够减轻哮喘气道微环境中 M2 型巨噬细胞极化。



与哮喘组比较, $**P < 0.05$ 。

图 2 BALF 中炎症细胞数目及细胞因子表达水平

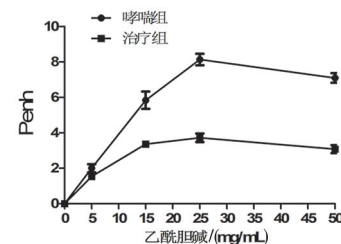
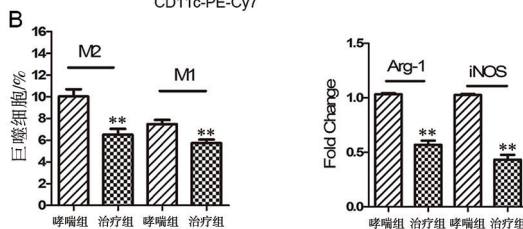
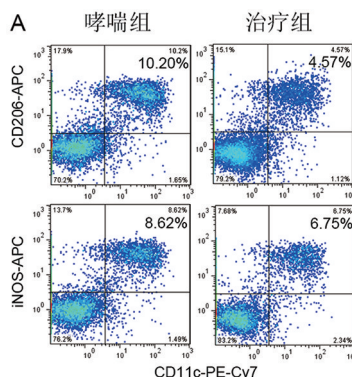


图 3 气道高反应性检测



A. 流式检测 BALF 中 M1/M2 巨噬细胞比例; B. qRT-PCR 检测 BALF 中 M1/M2 巨噬细胞相关基因表达水平。与哮喘组比较, $**P < 0.05$ 。

图 4 过敏性哮喘小鼠体内 M2 型巨噬细胞极化

3 讨论

巨噬细胞是一种重要的抗原提呈细胞,是正常肺组织中含量最丰富的免疫细胞群之一,通过合成和分泌多种如细胞因子等的炎性介质作用下,参与到其他炎症细胞的趋化和功能发挥中。在过敏原刺激下会激活肺上皮细胞和其他先天免疫细胞,活化细胞释放多种细胞因子并明显影响肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)极化和迁移。Mathie 等发现氯膦酸盐脂质体消耗 AMs 可以引起屋尘螨致敏小鼠的 Th2 型过敏性免疫反应^[9],但 Lee 等发现清除小鼠过敏性哮喘模型中 AMs 减轻了 Th2 型炎症程度和气道重塑,并伴随着 Th1 免疫应答的增强^[10]。M1 巨噬细胞可能是非过敏性哮喘的主要效应细胞,而 M2 巨噬细胞在过敏性哮喘中占主导作用。因此,通过分子干预调节巨噬细胞表型在治疗哮喘和其他过敏性炎症性疾病中具有重要潜力。

研究证明 miRNA 可通过调控巨噬细胞极化在感染、肿瘤生长、炎症活化等多种病理过程中发挥重要作用^[11-13]。目前已报道的 miR-148a-3p^[14]、miR-21^[15]与 miR-495^[16]等均可促进巨噬细胞向 M1 型极化,而 miR-511-3p^[17]、miR-146a^[18]与 miR-145-3p^[19]等则促进巨噬细胞向 M2 型极化。本课题组前期研究发现 miR-139 可调控巨噬细胞极化,因此,本研究中我们通过对过敏性哮喘小鼠静脉注射 miR-139 antagomir,试图阐明 miR-139 调控巨噬细胞极化在过敏性哮喘中的作用。通过干扰 miR-139 表达水平后,发现哮喘小鼠气道炎症程度及气道高反应性明显下降,伴随着 BALF 中 M2 型巨噬细胞比例的下降,提示 miR-139 基因敲除可减轻过敏性哮喘小鼠的易感性,为过敏性哮喘的发病机制研究和生物学防治提供了新的理论基础和实验依据。

【参考文献】

- [1] VOSKAMP AL, KORMELINK TG, VAN WIJK RG, *et al.* Modulating local airway immune responses to treat allergic asthma: lessons from experimental models and human studies[J]. *Seminars Immunopathology*, 2020, 42(1): 95-110.
- [2] SARADNA A, DO DC, KUMAR S, *et al.* Macrophage polarization and allergic asthma[J]. *Translational Research*, 2018, 191: 1-14.
- [3] ROBBE P, DRAJER C, BORG TR, *et al.* Distinct macrophage phenotypes in allergic and nonallergic lung inflammation[J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2015, 308(4): 358-367.
- [4] LI R, SHANG Y, HU X, *et al.* ATP/P2X7r axis mediates the pathological process of allergic asthma by inducing M2 polarization of alveolar macrophages[J]. *Experimental Cell Research*, 2020, 386(1): 111708.
- [5] BEJERANO T, ETZION S, ELYAGON S, *et al.* Nanoparticle delivery of miRNA-21 mimic to cardiac macrophages improves myocardial remodeling after myocardial infarction[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(9): 5885-5891.
- [6] ESSANDOH K, LI YT, HUO JZ, *et al.* MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response[J]. *Shock*, 2016, 46(2): 122-131.
- [7] ARORA S, DEV K, AGARWAL B, *et al.* Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases[J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4-5): 383-396.
- [8] ZHANG YY, LI XQ, WANG C, *et al.* lncRNA AK085865 promotes macrophage M2 polarization in CVB3-induced VM by regulating ILF2-ILF3 complex-mediated miRNA-192 biogenesis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 441-451.
- [9] MATHIE SA, DIXON KI, WALKER SA, *et al.* Alveolar macrophages are sentinels of murine pulmonary homeostasis following inhaled antigen challenge[J]. *Allergy*, 2015, 70(1): 80-89.
- [10] LEE YG, JEONG JJ, NYENHUIS S, *et al.* Recruited alveolar macrophages, in response to airway epithelial-derived monocyte chemoattractant protein 1/CCL2, regulate airway inflammation and remodeling in allergic asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52: 772-784.
- [11] WEI C, YANG CG, WANG SY, *et al.* Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 64.
- [12] CHIA N, KUMAR RK, FOSTER PS, *et al.* Enhanced pro-inflammatory response of macrophages to interleukin-33 in an allergic environment[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 176(1): 74-82.
- [13] ALIPOOR SD, MORTAZ E, TABARSI P, *et al.* Bovis bacillus calmette-guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 105.
- [14] HUANG F, ZHAO JL, WANG L, *et al.* miR-148a-3p mediates notch signaling to promote the differentiation and M1 activation of macrophages[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1327.
- [15] XI JJ, HUANG Q, WANG L, *et al.* miR-21 depletion in macrophages promotes tumoricidal polarization and enhances PD-1 immunotherapy[J]. *Oncogene*, 2018, 37(23): 3151-3165.
- [16] HU F, TONG JK, DENG BL, *et al.* MiR-495 regulates macrophage M1/M2 polarization and insulin resistance in high-fat diet-fed mice via targeting FTO[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(11-12): 1529-1537.
- [17] ZHOU YF, DO DC, ISHMAEL FT, *et al.* Mannose receptor modulates macrophage polarization and allergic inflammation through miR-511-3p[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 350-364. e8.
- [18] HUANG C, LIU XJ, ZHOU Q, *et al.* MiR-146a modulates macrophage polarization by inhibiting notch1 pathway in RAW264.7 macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32: 46-54.
- [19] HUANG Y, DU KL, GUO PY, *et al.* IL-16 regulates macrophage polarization as a target gene of miR-145-3p[J]. *Mol Immunol*, 2019, 107: 1-9.

丹酚酸 B 通过 Nrf2 通路改善 CCl₄ 介导的大鼠肾损伤

周欢¹,王冬梅¹,路勇¹,叶长江¹,陈祥祥¹,黄浩宇¹,孙恩涛¹,浦春²

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

【摘要】目的:探讨丹酚酸 B(SalB)通过核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)通路改善 CCl₄ 介导的大鼠肾组织氧化应激状态。**方法:**采用 50% CCl₄ 腹腔注射建立 AKI 大鼠模型,并对模型组大鼠进行 SalB(80、160 mg/kg)灌胃治疗,检测血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平,采用 HE 染色进行病理检测;比色法检测肾组织中丙二醛(MDA)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)的水平;荧光定量 PCR 检测 Nrf2、HO-1 的 mRNA 表达水平。**结果:**通过 HE 验证成功制备 AKI 模型;血清学结果表明 SCr、BUN 在 CCl₄ 模型组升高($P<0.05$),在 SalB 治疗组下降($P<0.05$);在 CCl₄ 模型组,SOD 含量降低,MDA 含量升高($P<0.05$),在 SalB 治疗组 SOD 含量升高,MDA 含量下降($P<0.05$);荧光定量 PCR 结果显示 CCl₄ 模型组肾组织中 Nrf2 和 HO-1 表达降低($P<0.05$);SalB 能增加 CCl₄ 模型组肾组织中 Nrf2 和 HO-1 的表达水平($P<0.05$)。**结论:**SalB 能通过 Nrf2 通路改善 CCl₄ 所介导的大鼠肾组织氧化应激状态。

【关键词】四氯化碳;急性肾损伤;丹酚酸 B;氧化应激;核因子 E2 相关因子 2 通路

【中图分类号】R 285.5;R-332;R 692 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.002

Salvianolic acid B ameliorating CCl₄ mediated renal injury in rats through Nrf2 pathway

ZHOU Huan, WANG Dongmei, LU Yong, YE Changjiang, CHEN Xiangxiang, HUANG Haoyu, SUN Entao, PU Chun

School of Laboratory Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect of salvianolic acid B(SalB) on CCl₄ mediated oxidative stress in rat kidney through Nrf2 pathway. **Methods:** AKI rat model was established by intraperitoneal injection of 50% CCl₄, and then subjected to intragastric administration with SalB in dose of 80 mg/kg and 160 mg/kg, respectively. Levels of serum creatinine(SCr) and urea nitrogen(BUN) were detected, and the kidney tissues were taken and undergone pathological examination via HE staining. Colorimetry was used to measure the levels of malondialdehyde(MDA) and total superoxide dismutase(T-SOD) in renal tissues. Fluorescent quantitative PCR was performed to detect mRNA expression level of Nrf2 and HO-1. **Results:** AKI model was successfully prepared by HE validation; Serological measurement showed that SCr and BUN were increased in CCl₄ model group($P<0.05$), yet decreased in SalB treatment group($P<0.05$). Decreased SOD content and increased MDA level were observed in CCl₄ model group($P<0.05$). SOD content was increased, and MDA level was decreased in SalB treatment group($P<0.05$). Fluorescence quantitative PCR results showed that the expression of Nrf2 and HO-1 was decreased in CCl₄ model group, and SalB facilitated up-regulation of Nrf2 and HO-1 expression in renal tissues from rats in CCl₄ model group($P<0.05$). **Conclusion:** SalB can improve CCl₄ mediated oxidative stress in rat kidney through Nrf2 pathway.

【Key words】 carbon tetrachloride; AKI; salvianolic acid B; oxidative stress; Nrf2 pathway

肾脏在调节血容量和毒素及药物的排出方面起着关键作用,具有很高的药物吸收能力,也使得它们容易受到药物毒性影响导致肾脏损伤。四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)是一种环境污染相关的肝毒性物质,在氧化应激过程中,肾脏是其另一个重

要靶器官^[1]。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)是一种在细胞保护中具有重要作用的经典转录因子,在应激条件下 ROS 过量时 Nrf2 就会被激活^[2]。丹酚酸 B(salvianolic acid B, SalB)是中药丹参的水溶性成分,具有抗

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK201911);皖南医学院重点科研项目(WK2020Z10);皖南医学院青年卓越人才资助项目(wyqnyx201902);国家自然科学基金项目(31870352)

收稿日期:2021-01-08

作者简介:周欢(1991-),女,助教,(电话)15056476338,(电子信箱)15056476338@126.com;

孙恩涛,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)asdentao@126.com,通信作者;

浦春,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)philepepu@163.com,通信作者。

氧化、抗炎、肾脏保护等多种生物活性^[3]。最新研究表明 SalB 参与了多种疾病中 Nrf2 信号通路的激活,并且发现 SalB 通过激活 Nrf2 信号通路保护缺血再灌注引起的肾损伤^[4]。然而,目前尚无证据表明 SalB 是否通过 Nrf2 通路保护 CCl₄ 引起的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。因此,本研究探讨 CCl₄ 诱导的大鼠模型中 SalB 的潜在作用,并探讨与 Nrf2 通路相关的分子机制。

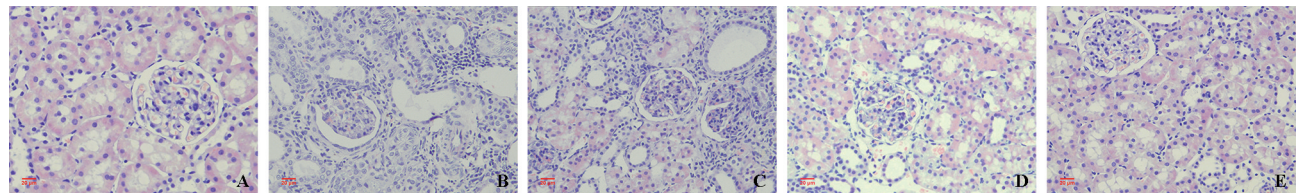
1 材料和方法

1.1 材料 健康雄性 SD 大鼠,体质量(180±20)g,由浙江省医学科学院实验动物中心提供,动物许可证号[SCXK(浙)2019-000]。主要试剂包括丹酚酸 B(上海麦克林),MDA 及 SOD 检测试剂盒(南京建成生物研究所),RNA 抽提剂 TRIZOL(美国 Invitrogen 公司),M-MLV 逆转录酶(Servicebio),SYBR Green 荧光染料(Servicebio)。

1.2 方法

1.2.1 50 只大鼠平均分为正常对照组,模型组,SalB 低、高剂量组,SalB 对照组。正常对照组生理盐水灌胃 7 d,模型组生理盐水灌胃 6 d,第 7 天给予 3 mL/kg CCl₄ 和橄榄油 1:1 腹腔注射,SalB 低、高剂量组分别给予 SalB(80、160 mg/kg)灌胃 7 d^[8],3 h 后给予 3 mL/kg CCl₄ 和橄榄油 1:1 腹腔注射,SalB 对照组给予 SalB(160 mg/kg)灌胃 7 d,CCl₄ 腹腔注射后 24 h,处死所有大鼠留取血清、肾组织。

1.2.2 血清 SCr、BUN 测定 腹主动脉采血,进行肌酐(SCr),尿素氮(BUN)检测。



A. 正常对照组;B. 模型组;C. SalB 低剂量组;D. SalB 高剂量组;E. SalB 对照组。

图1 病理学改变(HE染色,×400)

2.2 大鼠肾功能 与正常对照组比较,CCl₄ 模型组,SalB 低、高剂量组大鼠血清 SCr、BUN 均升高($P < 0.05$),而与 SalB 对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与 CCl₄ 模型组比较,SalB 高剂量组和 SalB 对照组 SCr、BUN 均降低($P < 0.05$);与 SalB 高剂量组比较,SalB 低剂量组 SCr 升高($P < 0.05$),SalB 对照组 SCr、BUN 均降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 氧化应激指标 与正常对照组比较,CCl₄ 模型组,SalB 低、高剂量组大鼠肾组织 SOD 含量均降低($P < 0.05$),而与 SalB 对照组比较差异无统计学

1.2.3 HE 病理染色 取左侧肾组织,于多聚甲醛中保存 24 h 后石蜡包埋,常规 HE 染色,观察大鼠肾组织病理变化。

1.2.4 氧化应激指标检测 依照试剂盒说明书,化学比色法测定肾组织总 SOD 活力、丙二醛(MDA)含量。

1.2.5 实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)

采用 Prime 5.0 软件设计 GAPDH、Nrf2、HO-1 基因引物序列,上海生物工程有限公司合成,GAPDH: 5'-CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG-3',5'-GGTGGAGAATGGGAGTTGCT-3';Nrf2:5'-GACAAGCCACAGGACTACAAGAA-3',5'-CGTATCCACCAGAGTGAA-AAGAA-3';HO-1:5'-CAGCATGTCCAGGATTTGTC-3',5'-TTCTCTGTGGAGCTGAAGCA-3'。取大鼠肾脏组织 100 mg,提取总 RNA,逆转录成 cDNA,qRT-PCR 方法检测 Nrf2、HO-1 基因 mRNA 表达水平。

1.2.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学改变 光镜下正常对照组及 SalB 对照组大鼠肾组织结构均正常。各实验组大鼠可见不同程度的肾损伤,肾小球结构大体正常,肾小管上皮细胞肿胀,刷状缘脱落,部分肾小管管腔扩张,模型组偶可见炎性细胞。见图 1。

意义($P > 0.05$);与 CCl₄ 模型组比较,SalB 高剂量组和 SalB 对照组 SOD 均升高($P < 0.05$);与 SalB 高剂量组比较,SalB 对照组 SOD 升高($P < 0.05$)。与正常对照组比较,CCl₄ 模型组,SalB 低、高剂量组大鼠肾组织 MDA 含量均升高($P < 0.05$),而与 SalB 对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与 CCl₄ 模型组比较,SalB 高剂量组和 SalB 对照组 MDA 均降低($P < 0.05$),与 SalB 高剂量组比较,SalB 低剂量组 MDA 升高($P < 0.05$),SalB 对照组 MDA 降低($P < 0.05$)。见表 2。

表1 各组大鼠 SCr、BUN 水平的比较

组别	n	SCr/($\mu\text{mol/L}$)	BUN/(mmol/L)
正常对照组	10	14.23 \pm 1.55	6.37 \pm 1.99
CCl ₄ 模型组	10	31.72 \pm 1.75 ^a	12.41 \pm 3.78 ^a
SalB 低剂量组	10	29.40 \pm 3.81 ^{ac}	10.21 \pm 3.43 ^a
SalB 高剂量组	10	25.72 \pm 3.66 ^{ab}	9.17 \pm 1.71 ^{ab}
SalB 对照组	10	14.79 \pm 1.71 ^{bc}	6.37 \pm 2.40 ^{bc}
F		92.583	8.648
P		0.000	0.000

注:与正常对照组相比,a P <0.05,与 CCl₄ 模型组相比,b P <0.05,与 SalB 高剂量相比,c P <0.05。

表2 各组大鼠 SOD、MDA 水平的比较

组别	n	SOD/(nmol/mg)	MDA/(U/mg)
正常对照组	10	159.28 \pm 17.08	2.26 \pm 0.96
CCl ₄ 模型组	10	117.09 \pm 18.02 ^a	6.08 \pm 1.86 ^a
SalB 低剂量组	10	127.73 \pm 18.41 ^a	5.48 \pm 2.12 ^{ac}
SalB 高剂量组	10	137.86 \pm 17.66 ^{ab}	3.77 \pm 1.45 ^{ab}
SalB 对照组	10	155.58 \pm 18.51 ^{bc}	2.06 \pm 0.61 ^{bc}
F		10.044	14.720
P		0.000	0.000

注:与正常对照组相比,a P <0.05,与 CCl₄ 模型组相比,b P <0.05,与 SalB 高剂量相比,c P <0.05。

2.4 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 表达水平 与正常对照组比较,CCl₄ 模型组大鼠肾组织 Nrf2 含量降低,SalB 对照组大鼠肾组织 Nrf2 含量升高(P <0.05);与 CCl₄ 组比较,SalB 高剂量组和 SalB 对照组 Nrf2 均升高(P <0.05),与 SalB 高剂量组比较,SalB 低剂量组 Nrf2 降低(P <0.05),SalB 对照组 Nrf2 升高(P <0.05)。与正常对照组比较,CCl₄ 模型组和 SalB 低剂量组大鼠肾组织 HO-1 含量降低(P <0.05),SalB 高剂量组大鼠肾组织 HO-1 含量升高(P <0.05),而与 SalB 对照组比较差异无统计学意义(P >0.05),与 CCl₄ 组比较,SalB 高剂量组和 SalB 对照组 HO-1 均升高(P <0.05),与 SalB 高剂量组比较,SalB 低剂量组和 SalB 对照组 HO-1 降低(P <0.05)。见表3。

表3 各组大鼠 Nrf-2 和 HO-1 的 mRNA 表达水平的比较

组别	n	Nrf-2	HO-1
正常对照组	10	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00
CCl ₄ 模型组	10	0.76 \pm 0.18 ^a	0.70 \pm 0.18 ^a
SalB 低剂量组	10	0.89 \pm 0.07 ^c	0.72 \pm 0.14 ^{ac}
SalB 高剂量组	10	1.07 \pm 0.17 ^b	1.43 \pm 0.22 ^{ab}
SalB 对照组	10	1.47 \pm 0.36 ^{abc}	1.22 \pm 0.37 ^{bc}
F		18.414	21.108
P		0.000	0.000

注:与正常对照组相比,a P <0.05,与 CCl₄ 模型组相比,b P <0.05,与 SalB 高剂量相比,c P <0.05。

3 讨论

急性肾损伤与各种肾脏疾病密切相关,肾脏在调节血容量和毒素及药物的排出方面起着关键作用,也使它们容易受到药物毒性影响从而导致肾脏损伤。本研究结果表明,在 CCl₄ 模型中氧化应激增加,SalB 治疗后氧化应激指标下降,肾功能改善,表明氧化应激的增加可能在 CCl₄ 所致的肾脏损伤中有重要作用。

在造模成功的前提下,SalB 低、高剂量组和 SalB 对照组 SCr 和 BUN 与 CCl₄ 组相比均降低,提示 SalB 对肾脏有保护作用。HE 结果表明 CCl₄ 组大鼠在 SalB 治疗后小管病变明显改善,小管损伤减少,说明 SalB 能缓解 CCl₄ 所致的肾损伤。不同剂量 SalB 对大鼠的治疗作用,高剂量组的治疗效果比低剂量组好,提示 SalB 的作用可能有不同剂量的依赖性。

氧化应激是指 CCl₄ 自由基衍生物产生和积累的病理过程,内源性抗氧化酶(CAT、SOD 等)代表机体对抗 ROS 的第一道防线^[6]。本研究中,暴露于 CCl₄ 24 h 后,SOD 的抗氧化防御酶活性降低,正如其他研究结果所示^[7],说明 CCl₄ 能引起肾脏的氧化损伤。SalB 各组大鼠肾组织 MDA 均低于 CCl₄ 模型组,SOD 高于 CCl₄ 模型组,前期的研究也发现 SalB 可以保护组织躲避氧化剂的损伤^[8],表明 SalB 可显著抑制 CCl₄ 所致大鼠肾脏的脂质过氧化,降低 MDA 水平、增加 SOD 等抗氧化产物的生成。而本研究中 SalB 高剂量组抗氧化能力最强,一定的浓度范围内 SalB 对 ROS 清除能力增强,之前的报道^[9]也提示 SalB 在 ROS 的清除上有不同剂量的依赖性。

Nrf2 是在抗氧化防御系统中起着关键作用的转录因子,它能够在 ROS 的产生和内源性细胞抗氧化系统之间保持平衡^[10]。氧化应激条件下 Nrf-2 进入细胞核,然后激活各种抗氧化剂酶,如 HO-1、GST 等。本研究中肾组织实时定量 PCR 结果显示,CCl₄ 模型组中 Nrf-2 和 HO-1 的 mRNA 表达量受到抑制,与以往文献报道一致^[11],说明 Nrf-2 和 HO-1 参与了 CCl₄ 模型大鼠的氧化应激过程。与 CCl₄ 模型组比较,SalB 低、高剂量组和 SalB 对照组 Nrf-2 和 HO-1 的 mRNA 表达量均升高,表明 SalB 能够增加 Nrf-2 和 HO-1 的 mRNA 表达,与前期研究一致^[12]。AKI 是一个较为复杂的过程,本研究结果提示 SalB 具有抗氧化反应的作用,这可能只是肾脏氧化应激反应众多机制中的一种,后续我们还将继续完善动物模型研究及体外氧化应激细胞增殖等经典通路的探索。此外,本研究结果提示 SalB 高剂量组的抗氧化应激的作用优于低剂量组,后续也将重点探讨 SalB

的最佳剂量及其可能机制。

综上所述,本研究观察 SalB 作用下 CCl₄ 模型大鼠血清、肾组织相关指标的变化,结果发现 SalB 能够减轻 CCl₄ 大鼠肾脏组织中氧化应激水平,并对肾功能起到相当程度的保护作用。SalB 已被证实多种疾病中有较好疗效,其在肾脏损伤及保护作用仍然需要进一步研究,为基础研究向临床及产业化转化提供有力的理论支持。

【参考文献】

[1] MBARKI S,ALIMI H,BOUZENNA H,*et al.* Phytochemical study and protective effect of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek seeds) against carbon tetrachloride-induced toxicity in liver and kidney of male rat[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2017,88:19.

[2] UNGVARI Z,TARANTINI S,NYÚL-TÓTH Á,*et al.* Nrf2 dysfunction and impaired cellular resilience to oxidative stressors in the aged vasculature;from increased cellular senescence to the pathogenesis of age-related vascular diseases[J]. *Gero Science*,2019,41(6):727-738.

[3] HUANG MQ,ZHOU CJ,ZHANG YP,*et al.* Salvianolic acid B ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in db/db mice through the AMPK pathway [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016,40(5):933-943.

[4] PANG Y,ZHANG PC,LU RR,*et al.* Andrade-oliveira salvianolic acid B modulates Caspase-1-mediated pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury via Nrf2 pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*,2020,11:541426.

[5] REN YN,TAO SJ,ZHENG SG,*et al.* Salvianolic acid B improves vascular endothelial function in diabetic rats with blood glucose

fluctuations via suppression of endothelial cell apoptosis[J]. *European Journal of Pharmacology*,2016,791:308-315.

[6] POPOVIĆ D,KOČIĆ G,KATIĆ V,*et al.* Protective effects of anthocyanins from bilberry extract in rats exposed to nephrotoxic effects of carbon tetrachloride[J]. *Chemico-Biological Interactions*,2019,304:p.61-72.

[7] KANG KY,KIM JN,CHANG IY,*et al.* Calretinin immunoreactivity in normal and carbon tetrachloride-induced nephrotoxic rats[J]. *Acta Histochemica*,2011,113(7):712-716.

[8] ABDULLAH A,MUHAMMED IC. Milk thistle impedes the development of carbontetrachloride-induced liver damage in rats through suppression of bcl-2 and regulating caspase pathway[J]. *Life Sciences*,2014,117(1):13-18.

[9] YANG MC,YOU FL,WANG Z,*et al.* Salvianolic acid B improves the disruption of high glucose-mediated brain microvascular endothelial cells via the ROS/HIF-1 α /VEGF and miR-200b/VEGF signaling pathways [J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 630: 233-240.

[10] GAO P,LI L,JI L,*et al.* Nrf2 ameliorates diabetic nephropathy progression by transcriptional repression of TGF β 1 through interactions with c-Jun and SPI [J]. *BBA-Gene Regulatory Mechanisms*, 2014,1839(11):1110-1120.

[11] MA JQ,DING J,XIAO ZH,*et al.* Puerarin ameliorates carbon tetrachloride-induced oxidative DNA damage and inflammation in mouse kidney through ERK/Nrf2/ARE pathway [J]. *Food & Chemical Toxicology*,2014,71:264-271.

[12] LIAO D,CHEN Y,GUO Y,*et al.* Salvianolic acid B improves chronic mild stress-induced depressive behaviors in rats;involvement of AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. *Journal of Inflammation Research*,2020,13:195-206.

《皖南医学院学报》第十届编辑委员会名单

主 编： 廖圣宝

副主编： 郑兰荣 朱向明 柯永胜 郑咏秋

常务编委(按姓氏笔画排序)： 王小明 朱向明 江晓春 杭荣华 郑兰荣 郑咏秋

赵金红 柯永胜 钟树志 高家林 储照虎 廖圣宝

编 委(按姓氏笔画排序)： 王小明 王海华 卢林明 史良会 吉兆宁 吕大伦 年四辉 朱向明

刘少峰 江晓春 汤圣兴 李小宁 李 艳 李铁臣 李 倩 杨江华

吴志浩 吴茂旺 吴 锋 何池义 汪萌芽 汪裕伟 张士发 张大发

陈永权 陈兴无 陈晓鹏 杭荣华 周发友 周志明 郑兰荣 郑咏秋

赵金红 胡卫华 柯永胜 钟树志 姚应水 秦晓明 袁 慧 柴 琳

倪观太 徐宏光 徐 亮 徐 蕾 高家林 郭 平 陶秀彬 黄后宝

黄来全 章宏祥 韩 军 储照虎 鲁卫华 谢海棠 廖圣宝 翟 建

颜 亮

STX2 通过调控 JNK 信号途径抑制肺癌细胞的增殖和迁移

吴兴伟¹, 吕坤¹, 耿彪²

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

【摘要】目的:本研究主要探讨 STX2 对非小细胞肺癌(NSCLC)的增殖和迁移的抑制作用及其潜在分子机制。**方法:**实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测肺正常细胞系(16-HBE)和肺癌细胞系(A549 和 H1299)中 STX2 的差异性表达;将 STX2 在肺癌细胞系中敲低后,通过 CCK-8 检测细胞活力,平板克隆实验检测细胞增殖能力,通过细胞 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力;Western blot 检测 CDK2、E-cadherin、MMP-2、MMP-9 的表达及 JNK 的磷酸化水平。**结果:**肺正常细胞系与肺癌细胞系相比 STX2 是低表达的,体外实验表明 STX2 表达下调可促进细胞增殖、细胞迁移和侵袭;进一步的实验表明,STX2 表达降低可以显著增加 CDK2、MMP-2、MMP-9 的表达以及抑制 E-cadherin 的表达水平。通过研究 STX2 可能参与的信号分子通路,发现与对照组相比,STX2 敲低组促进了 JNK 的磷酸化水平。**结论:**STX2 可能可以通过 JNK 途径影响 NSCLC 的进展,STX2 可能是 NSCLC 中的一个潜在的预后生物标志物和潜在治疗靶点。

【关键词】STX2;增殖;迁移;JNK 信号途径;非小细胞性肺癌

【中图分类号】R 734.2;R 329.28 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.003

STX2 inhibits proliferation and migration of lung cancer cells by regulating JNK signaling pathway

WU Xingwei, LÜ Kun, GENG Biao

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

【Abstract】Objective: To investigate the inhibitory effect of STX2 and its potential molecular mechanism in the proliferation and migration of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:** RT-q PCR was performed to detect the differential expression of STX2 in normal lung cell line(16-HEB) and lung cancer cell line(A549 and H1299). After STX2 in lung cancer cell line was knocked down, cell viability was examined by CCK-8, cell proliferation was observed using plate cloning assay, and cell migration and invasion were detected by Transwell assay. The expression of CDK2, E-cadherin, MMP-2, MMP-9 and the phosphorylation of JNK was measured by Western blotting. **Results:** Compared with lung cancer cell line, STX2 was low expressed in normal lung cell lines, and *in vitro* experiments showed that down-regulation of STX2 had promoted cell proliferation, cell migration and invasion. Further observations revealed that decreased expression of STX2 had significantly increased the expression of CDK2, MMP-2, MMP-9, yet decreased E-cadherin expression. We found that STX2 knockdown group promoted the phosphorylation of JNK compared with the control group. **Conclusion:** STX2 may affect the progression of NSCLC through JNK pathway, which suggests that STX2 can be served as a potential prognostic biomarker in non-small cell lung cancer and a potential therapeutic target for this neoplasm.

【Key words】 syntaxin2; proliferation; migration; JNK signaling pathway; non-small cell lung cancer

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的癌症,其侵袭性强,治疗困难,近年来死于肺癌的人数在世界范围内一直呈指数级增长^[1-2],其中 NSCLC 约占所有肺癌病例的 85%^[3-5],肺癌的主要诱因是环境污染和吸烟^[6],NSCLC 的治疗技术包括手术、靶向治疗、化疗等^[7-8]。尽管在过

去的 20 年内,NSCLC 的治疗取得了重大进展,但 NSCLC 患者的 5 年生存率仍然小于 15%^[9],患者局部复发、转移和耐药等常见^[10-12]。因此,目前迫切需要探明 NSCLC 的致病机理,以便寻找准确的肿瘤标志物和治疗靶点。Syntaxin2(STX2)是突触融合家族的重要成员,并且高度保守。STX2 通过其 C

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085QH351)

收稿日期:2021-01-04

作者简介:吴兴伟(1996-),男,2018 级硕士研究生,(电话)15055972671,(电子信箱)490668414@qq.com;

吕坤,男,教授,(电子信箱)lvkun315@126.com,通信作者。

末端域锚定到细胞膜上,并通过其 N 末端域起作用,在几种癌症的肿瘤发生或转移中,STX2 参与通过调节几个关键癌基因的表达水平,如 β -catenin 和 MMP9 的表达^[13-15]。然而,STX2 在肿瘤中,特别是 NSCLC 中的临床和生物学作用尚不清楚。在本研究中,我们旨在探讨 STX2 在 NSCLC 增殖、迁移和侵袭中的作用及其可能的分子机制。

1 材料与方法

1.1 细胞培养和转染 肺癌细胞系来源于中国科学院(上海)细胞库。细胞在含有 10% 胎牛血清(Gibco, USA)的 RPMI-1640(Gibco, USA)中于 37℃ 和 5% CO₂ 的培养箱中培养。设计并合成抗 STX2 的 siRNA (si-STX2)。根据 GenMute 转染试剂盒(SignaGen, USA)的协议,在大约 60% 的汇合处用 siRNA 转染细胞。

1.2 实时定量 PCR 用 TRIzol (Ambion, life technologied, Carlsbad, CA, USA) 从细胞和组织中提取的总 RNA (1 μ g), 在 cDNA 合成试剂盒 (Thermol-scientific) 反转录成 cDNA。定量实时 PCR (RT-PCR) 用 QuantiNova™ SYBR® Green PCR Kit (Qiagen, Hilden, Germany)。STX2 的引物, 正向: ATTCGGT-GCTGTCTCGGAAGTTTG; 反向: TCGTGGTCTGTGGT-GGTTCTCC。用 $\Delta\Delta$ Ct 法估计 STX2 表达的差异。si-STX2 的引物, si-STX2-1: GGATCTTCGGATACGA-AGA; si-STX2-2: GCATCCGAGAGTTGCATGA; si-STX2-3: GGTGCTGTCTCGGAAGTTT。

1.3 Western blot 整个细胞在裂解缓冲液中裂解 (KeyGen, China)。用 BCA 蛋白检测试剂盒 (Beyotime, China) 测定蛋白浓度。蛋白质样品 (30 μ g) 用 SDS-PAGE 分离, 蛋白质转移到 NC 膜上 (PALL)。在室温下用 5% 脱脂牛奶 (Bio-Rad, 美国) 将膜封闭 1h, 然后在 4℃ 下用稀释的一级抗体孵育过夜。然后在室温下用 HRP 结合的次级抗体孵育 1h。用 ECL 溶液 (Bio-Rad, USA) 观察印迹。本研究使用的 CDK2、E-cadherin、MMP-2、MMP-9、p-JNK、JNK、 β -actin 兔单克隆抗体均购自 Cell Signaling Technology (CST)。

1.4 CCK-8 实验 根据制造商的指南, 使用 CCK-8 试剂盒检测肺癌细胞株的细胞活性。简单的说, 细胞以 5×10^3 /孔的密度接种于 96 孔板中, 转染 24、48、72 h 后, 将 CCK-8 分别加入每孔孵育 2 h 后。450 nm 处的 OD 吸光度由多检测微板阅读器 (美国 Bio-Tek) 检测, 每次重复 3 次。

1.5 平板克隆实验 在 6 孔细胞培养板中培养 2 000 个/孔转染处理后的细胞, 随后在新的培养

基中培养 2 周。4% 多聚甲醛室温固定细胞 20 min。PBS 洗涤, 结晶紫染色 20 min, 结果用 Image, J 1.52 版软件进行分析。

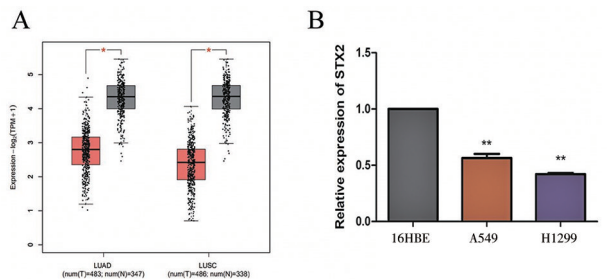
1.6 Transwell 实验 用微孔膜过滤器 (8 μ m 孔径, 微孔) 进行侵入实验。简单地, 将 50 μ L 基质凝胶 (BD) 加入上腔, 37℃ 孵育 1h, 在上腔中接种 5×10^4 个体积为 200 μ L 的细胞。然后在 24 孔板的孔中放置 Transwell 室, 在下室中加入 600 μ L RPMI 1 640 培养基 (含 10% FBS)。孵育 24 h 后, 用棉签去除未迁移的细胞。移行细胞用 4% PFA 固定 30 min, 结晶紫溶液染色 20 min, 用磷酸盐缓冲液冲洗后, 对 5 个随机场进行拍照。

1.7 STX2 的 TCGA 验证 UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>) 是一个有效的癌症数据在线分析和挖掘网站, 主要是基于 TCGA 的相关癌症数据在数据库中进行分析。我们验证了 STX2 在 UALCAN 肺癌数据库中的表达水平。

1.8 统计学分析 使用 GraphPad Prism 5.0 进行统计学分析。采用单因素方差分析或者 t 检验进行组间分析比较, 所有值至少代表 3 个独立实验。用 t 检验分析平均数之间的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌细胞系中的 STX2 低表达 本课题组在 TCGA 数据库中分析了肺癌和癌旁组织中 STX2 的表达。与癌旁组织相比, 癌组织中 STX2 的表达水平平均下降 (LUAD: Tumor vs. Normal $P = 0.034$, LUSC: Tumor vs. Normal $P = 0.026$, 图 1A)。本课题组用 RT-qPCR 检测了 STX2 在正常人支气管上皮细胞株 (16HBE) 和两种肺癌细胞株 (A549 和 H1299) 中的表达。结果表明, 肺癌细胞株 A549 和 H1299 中 STX2 的表达低于人支气管上皮细胞株 16HBE (16HBE vs. A549 $P = 0.006$; 16HBE vs. H1299 $P = 0.004$, 图 1B)。

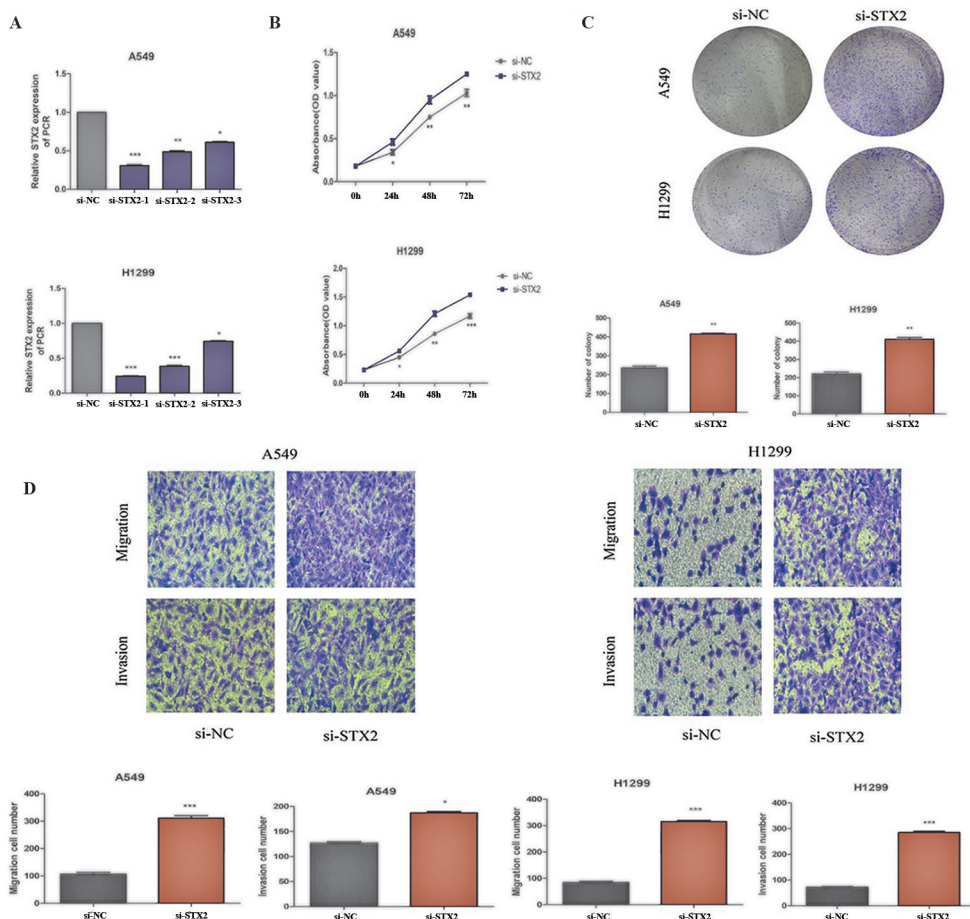


** $P < 0.01$ 。

图1 STX2 在 NSCLC 中低表达

2.2 下调 STX2 可以促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移 为了研究 STX2 对 NSCLC 的增殖和迁移的影响,本课题组将 STX2 特异性小干扰 RNA (si-STX2) 转染到 A549 和 H1299 中。本课题组证实转染后,STX2 的表达水平降低(A549:si-STX2-1 vs. si-NC $P=0.000$, si-STX2-2 vs. si-NC $P=0.003$, si-STX2-3 vs. si-NC $P=0.034$;H1299:si-STX2-1 vs. si-NC $P=0.000$, si-STX2-2 vs. si-NC $P=0.000$, si-STX2-3 vs. si-NC $P=0.034$,图 2A)。接下来,本课题组研究了表达低水平 STX2 在 NSCLC 细胞增殖和迁移中的作用。本课题组发现下调的 STX2 可以促进 A549 和 H1299 细胞的活性和增殖能力。用 CCK8 检测细胞活性,与对照组相比,STX2 下调显著促进 A549 和 H1299 细胞的细胞活性(A549:24 h, si-NC vs. si-

STX2 $P=0.047$, 48 h, si-NC vs. si-STX2 $P=0.003$, 72 h, si-NC vs. si-STX2 $P=0.003$;H1299:24 h, si-NC vs. si-STX2 $P=0.039$, 48 h, si-NC vs. si-STX2 $P=0.003$, 72 h, si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$,图 2B)。平板克隆实验结果表明 STX2 下调可以促进 A549 和 H1299 的细胞增殖(A549:si-NC vs. si-STX2 $P=0.005$;H1299:si-NC vs. si-STX2 $P=0.005$,图 2C)。用 Transwell 检测其迁移和侵袭能力,与对照组相比,STX2 下调显著促进 A549 和 H1299 细胞的迁移和侵袭能力(A549 Migration: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, Invasion: si-NC vs. si-STX2 $P=0.043$;H1299 Migration: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, Invasion: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$,图 2D)。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图 2 下调 STX2 促进 A549 和 H1299 的增殖、迁移和侵袭

2.3 下调 STX2 可以促进增殖相关蛋白 CDK2 的表达、促进 MMP-2、MMP-9 的表达水平和上皮细胞间质化 CDK2 是经典的增殖相关蛋白;基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 是降解 IV 型胶原的主要酶,它被证明与肺癌的发生发展

密切相关;上皮间质转化(EMT)在肿瘤细胞转移过程中起着重要作用,已被广泛认识。因此,本课题组用 si-STX2 处理 A549 和 H1299 细胞,用 Western blot 检测 CDK2、MMP2、MMP9 和 E-cadherin 的蛋白水平。本课题组发现与对照组相比,下调 STX2 组

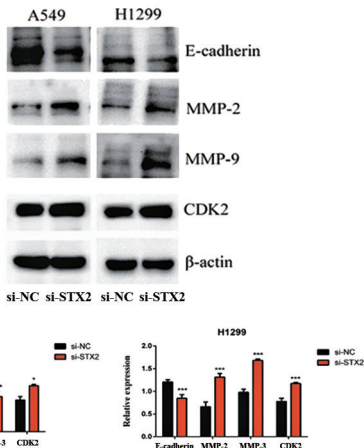
可以显著促进 CDK2、MMP-2、MMP-9 的表达水平以及降低 E-cadherin 的表达水平(A549, E-cadherin: si-NC vs. si-STX2 $P=0.006$, MMP2: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, MMP9: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, CDK2: si-NC vs. si-STX2 $P=0.029$; H1299, E-cadherin: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, MMP2: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, MMP9: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, CDK2: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$, 图3)。

3 讨论

STX2 是突触融合家族的重要成员,并且高度保守。已有报道 STX2 在癌症中的作用^[16]。然而,这些发现并没有深入地去探讨 STX2 所参与的分子机制,这表明 STX2 在肿瘤发生和癌症发展中的作用仍然知之甚少。因此,在本研究中本课题组主要探究 STX2 对肺癌的生物学功能的影响和其所参与的分子机制。抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭是肿瘤治疗的重要策略。因此在本研究中,本课题组主要探讨了 STX2 对 NSCLC 增殖、迁移和侵袭的影响,并探讨其可能的分子机制。

本研究中,本课题组从 TCGA 和 GEO 数据库中分析 NSCLC 中的基因差异性表达,并且发现 STX2 在肺癌组织中的表达与正常组织相比表达下调。RT-qPCR 结果表明 STX2 在 NSCLC 细胞与正常支气管上皮细胞相比是低表达的。本课题组还发现将 STX2 在 NSCLC 细胞系中表达下调后,促进了 NSCLC 细胞增殖,同时促进了 NSCLC 细胞的迁移、侵袭能力。实验结果说明 STX2 可以影响 NSCLC 的增殖、迁移和侵袭等生物学功能。CDK2 是重要的细胞增殖相关蛋白,与肿瘤的发生密切相关^[17]。基质金属蛋白酶(MMPs)已被认为与癌症的增殖、侵袭等生物学功能密切相关^[18]。E-cadherin 在癌症中表达改变标志着癌细胞的恶性特性,比如侵袭行为^[19]。为了研究 STX2 对 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭的影响机制,本课题组将 STX2 在 NSCLC 细胞系 A549 和 H1299 中下调处理后,Western blot 检测 NSCLC 细胞系 A549 和 H1299 中 CDK2、MMP-2、MMP-9 以及 E-cadherin 的表达,本课题组发现 STX2 下调后 CDK2 表达水平升高,MMP-2 和 MMP-9 表达水平也上升,EMT 标志物中的 E-cadherin 表达水平降低。

JNK 信号分子(c-Jun 氨基末端激酶,c-Jun N-terminal kinase)又被称为应激活化蛋白激酶,是哺乳类细胞中丝裂原活化蛋白激酶信号通路的一类。它在细胞增殖、凋亡和应激等多种生理和病理过程中起重要作用,也在肿瘤的发生发展过程中起着很重要的作用^[20-21]。为了确定 STX2 是否影响 NSCLC 细胞的 JNK 信号分子,本课题组检测了其表达这种信号分子的磷酸化水平,将 siRNA-STX2 转染到细胞内,用 Western blot 检测 JNK 总蛋白和磷酸化水平,观察到 STX2 的敲低可以通过 JNK 信号分子的激活,促进 JNK 的磷酸化的表达,但是 JNK 总蛋白水平没有变化。JNK 及其家族其他信号分子是否参与 STX2 对 NSCLC 细胞的抑癌作用我们尚不

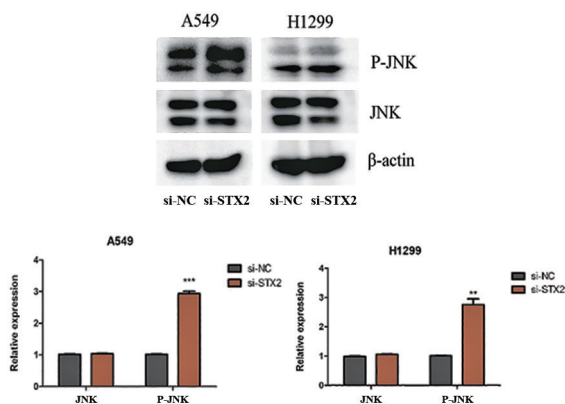


* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图3 下调 STX2 对增殖和迁移相关蛋白的影响

2.4 下调 STX2 影响 JNK 信号分子的磷酸化水平

JNK 信号分子在肿瘤的发生发展过程中起着很重要的作用,与肿瘤的恶性增殖、侵袭和迁移密切相关。因此,本课题组研究了 si-STX2 能否影响 JNK 的磷酸化水平。结果显示在 A549 和 H1299 细胞中 si-STX2 与 si-NC 相比,si-STX2 组显著促进 JNK 的磷酸化水平。此外,JNK 的总蛋白水平变化差异无统计学意义(A549, P-JNK: si-NC vs. si-STX2 $P=0.000$; H1299, P-JNK: si-NC vs. si-STX2 $P=0.005$, 图4)。这些结果提示 si-STX2 可以通过激活 JNK 的磷酸化水平促进 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭。



** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图4 下调 STX2 激活 JNK 信号分子

清楚。下一步,我们将进一步分析研究 STX2/JNK 信号分子对 NSCLC 的影响。

综上所述,本研究结果表明,敲低 STX2 可以激活 JNK 信号分子促进 NSCLC 细胞的 CDK2 以及 MMPs 和 EMT 标志物的表达,从而促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移,为其抗肿瘤活性提供了新的见解,为 STX2 可能作为肺癌治疗的生物标记物和治疗靶点提供了理论支持。

【参考文献】

- [1] LIU H, HAN L, LIU Z, *et al.* Long noncoding RNA MNX1-AS1 contributes to lung cancer progression through the miR-527/BRF2 pathway [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234: 13843-13850.
- [2] CASCIARO M, DI SALVO E, PIOGGIA G, *et al.* Microbiota and microRNAs in lung diseases: mutual influence and role insights [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24: 13000-13008.
- [3] ZHENG M. Classification and pathology of lung cancer [J]. *Surgical oncology clinics of North America*, 2016, 25: 447-468.
- [4] WANG L, QU J, ZHOU L, *et al.* MicroRNA-373 inhibits cell proliferation and invasion via targeting BRF2 in human non-small cell lung cancer A549 cell line [J]. *Cancer Research and Treatment*, 2018, 50: 936-949.
- [5] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391: 1023-1075.
- [6] LIN XM, LIU SB, LUO YH, *et al.* 10-HDA induces ROS-mediated apoptosis in A549 human lung cancer cells by regulating the MAPK, STAT3, NF- κ B, and TGF- β 1 signaling pathways [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 3042636.
- [7] ZAPPA C, MOUSA SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances [J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2016, 5: 288-300.
- [8] ROSELL R, KARACHALIOU N. Lung cancer: maintenance therapy and precision medicine in NSCLC [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10: 549-550.
- [9] STELLA GM, LUISETTI M, POZZI E, *et al.* Oncogenes in non-small-cell lung cancer: emerging connections and novel therapeutic dynamics [J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2013, 1: 251-261.
- [10] BURRELL RA, MCGRANAHAN N, BARTEKJ, *et al.* The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution [J]. *Nature*, 2013, 501: 338-345.
- [11] HUANG YT, HEIST RS, CHIRIEAC LR, *et al.* Genome-wide analysis of survival in early-stage non-small-cell lung cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27: 2660-2667.
- [12] HOLOHAN C, VAN SCHAEYBROECK S, LONGLEY DB, *et al.* Cancer drug resistance: an evolving paradigm [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13: 714-726.
- [13] CHEN CS, NELSON CM, KHAUV D, *et al.* Homology with vesicle fusion mediator syntaxin-1a predicts determinants of epimorphin/syntaxin-2 function in mammary epithelial morphogenesis [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284: 6877-6884.
- [14] BASCOM JL, FATA JE, HIRAI Y, *et al.* Epimorphin overexpression in the mouse mammary gland promotes alveolar hyperplasia and mammary adenocarcinoma [J]. *Cancer Research*, 2005, 65: 8617-8621.
- [15] JIA YL, SHI L, ZHOU JN, *et al.* Epimorphin promotes human hepatocellular carcinoma invasion and metastasis through activation of focal adhesion kinase/extracellular signal-regulated kinase/matrix metalloproteinase-9 axis [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2011, 54: 1808-1818.
- [16] MIURA K, YOSHINO R, HIRAI Y, *et al.* Epimorphin, a morphogenic protein, induces proteases in rodent hepatocytes through NF- κ B [J]. *Journal of Hepatology*, 2007, 47: 834-843.
- [17] LI S, MA YM, ZHENG PS, *et al.* GDF15 promotes the proliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1 and Erk1/2 through the receptor ErbB2 [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research CR*, 2018, 37: 80.
- [18] WINER A, ADMAS S, MIGNATTI P. Matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy: turning past failures into future successes [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2018, 17: 1147-1155.
- [19] LU W, KANG Y. Epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression and metastasis [J]. *Developmental Cell*, 2019, 49: 361-374.
- [20] WOLIN IAV, HEINRICH IA, NASCIMENYO APM, *et al.* ConBr lectin modulates MAPKs and Akt pathways and triggers autophagic glioma cell death by a mechanism dependent upon caspase-8 activation [J]. *Biochimie*, 2020, 180: 186-204.
- [21] ZHOU N, WEI Z, QI Z, *et al.* Abscisic acid-induced autophagy selectively via mapk/jnk signalling pathway in glioblastoma [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2020, 34: 221-254.

二甲双胍调节骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 成骨分化的机制研究

嵇步云^{1a},张银昌^{1b},万媛²,林家婷^{1a}

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a. 口腔科;b. 关节外科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 口腔医学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨二甲双胍调节骨质疏松大鼠颌骨间充质干细胞(BMSCs)成骨分化的生物学机制。**方法:**体外提取骨质疏松大鼠下颌骨 BMSCs,分为对照组和用药组,培养到第3代后,采用 ROS 试剂盒检测 BMSCs 胞内活性氧(ROS)产生、细胞计数 kit-8 试剂盒(CCK-8)分析细胞的增殖能力、β-半乳糖苷酶染色技术(SA-β-Gal)分析两组 BMSCs 衰老能力、茜素红钙结节染色技术分析 BMSCs 成骨分化能力,Western blot 蛋白印迹技术分析 BMSCs 成骨分化因子 Runx2 和 ALP 表达的影响。**结果:**在体外缺氧和无血清(H/SD)培养条件下,二甲双胍降低骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 胞内 ROS 的产生($P<0.01$);二甲双胍可增强 BMSCs 体外增殖能力($P<0.01$)、抗衰老能力($P<0.05$)和成骨矿化能力($P<0.05$),同时增强成骨标志物 Runx2 和 ALP 的表达($P<0.01$)。**结论:**体外培养的骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 中加入 50 mmol/L 的二甲双胍,可降低胞内 ROS,促进 BMSCs 增殖,延缓细胞衰老,诱导 BMSCs 向成骨细胞分化。

【关键词】自噬;细胞内氧化应激;成骨分化;二甲双胍

【中图分类号】R-332;R 587.2;R 681 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.004

Mechanisms of metformin in regulating osteogenesis of bone mesenchymal stem cells under osteoporotic conditions

Ji Buyun, ZHANG Yinchang, WAN Yuan, LIN Jiating

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

【Abstract】Objective: To explore the biological mechanism of metformin in regulating osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (BMSCs) of osteoporotic rat jaw bone. **Methods:** BMSCs were extracted from jaw bone of osteoporotic rat using *in vitro* technique, and divided into control group (Sham group) and medication group (Ovx group, treated with 50 mmol/L metformin). ROS kit was used to detect intracellular reactive oxygen species (ROS) production by the third subculture. Cell counting kit-8 (CCK-8) was used to analyze the proliferation ability. Senescence-associated β-galactosidase (SA-β-Gal) technique and Alizarin red calcium nodule staining were employed to estimate the anti-aging ability and osteogenic differentiation of BMSCs, respectively. Western blot assay was performed to measure the expression of osteogenic differentiation factors Runx2 and ALP. **Results:** *In vitro*, under hypoxic and serum-free (H/SD) culture conditions, metformin reduced the intracellular ROS production of BMSCs in osteoporotic rats ($P<0.01$), whereas metformin significantly improved BMSCs proliferation ($P<0.01$), anti-aging ability ($P<0.05$) and osteogenic mineralization ability ($P<0.05$), as well as notably enhanced the expression of osteogenic markers Runx2 and ALP ($P<0.01$). **Conclusion:** *In vitro*, 50 mmol/L metformin can reduce intracellular ROS, promote the proliferation of BMSCs, delay cell senescence, and induce the jaw BMSCs of osteoporotic rats to differentiate into osteoblasts.

【Key words】autophagy; reactive oxygen species; osteogenic differentiation; metformin

目前,种植牙技术具有很高的成功率,但是仍有些患者因为骨整合不良等原因导致种植体脱落,这可能与种植体周围可获得的骨质和骨量有关^[1]。全身性骨质疏松相关的骨代谢疾病,增加了骨愈合延迟的风险^[2],导致骨微结构损坏,骨量减少,活性氧生成增加,成骨细胞功能障碍、生存能力和增殖能

力显著降低等^[3]。

大量流行病学和临床试验研究表明,二甲双胍可促进人骨髓细胞向成骨细胞分化^[4]。实验表明二甲双胍可刺激成骨细胞相关的 Runx 转录因子 2 (Runx2) 和骨保护素表达,抑制糖基化终产物和细胞内氧化应激的产生,从而在临床上提高种植牙的

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2020A0617)

收稿日期:2021-01-28

作者简介:嵇步云(1989-),男,住院医师,(电话)15255303286,(电子信箱)20171018@wnmc.edu.cn;

林家婷,女,副主任医师,(电子信箱)20141247@wnmc.edu.cn,通信作者。

成功率^[5]。然而,二甲双胍对骨质疏松大鼠颌骨间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞转化的潜在机制仍不清楚。

本研究旨在体外构建骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 细胞模型基础上,通过研究对比二甲双胍作用于 BMSCs 后,细胞增殖能力、抗衰老能力和成骨分化能力等的变化,为临床骨质疏松患者牙周治疗和种植牙手术的局部用药提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料及实验试剂 12 周龄雌性 SD 大鼠 20 只,体质量约(240±10)g,分为对照组[去卵巢(ovx)]和用药组[去卵巢+50 mmol/L 二甲双胍(ovx+met)],每组 10 只。购于南京医科大学动物研究所;DMEM 低糖培养基(美国 Gibco 有限公司);胎牛血清(美国 Hyclone 有限公司);二甲双胍(美国 Sigma 有限公司);Nanog(美国 Abcam 有限公司);SOX2(美国 R&D 有限公司);OCT3/4(美国 Santa Cruz 有限公司);P16(武汉三鹰有限公司);P21(武汉三鹰有限公司);P53(武汉三鹰有限公司);Runx2(Cell Signal 公司);ALP(美国 Abcam 公司);GAPDH(美国 Bioworld 公司);山羊抗兔 IgG(北京中杉金桥有限公司)和山羊抗小鼠 IgG(北京中杉金桥有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 二甲双胍溶液的制备 将 5 mg 二甲双胍溶解在 1 mL PBS 中,将溶液用膜过滤并用 PBS 稀释至 50 mmol/L 终浓度,用于后续实验。

1.2.2 骨质疏松大鼠造模 采用 10% 水合氯醛按照 0.3 mL/100 g 的浓度行 SD 大鼠腹腔麻醉,手术线结扎后切除卵巢,按照同样的方法完成对侧卵巢切除手术。

1.2.3 细胞培养与处理 处死大鼠断头后取下颌骨,剥除下颌骨上的肌肉和肌腱,将骨髓冲洗入 15 mL 的离心管,反复 3 次。离心,弃上清,加入含 4 mL 培养液的大皿中,移入孵育箱,每隔 3 d 换液 1 次。每组实验重复 3 次。

1.2.4 胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)测定 将 BMSCs 爬片,待爬满盖玻片后,加入 1 mL 稀释后的 DCFH-DA,37℃ 乏氧细胞培养箱内孵育 30 min,行正置荧光显微镜观察阳性细胞。

1.2.5 BMSCs 增殖能力的测定 取第 3~4 代 BMSCs 消化、离心,按照 5.0×10^3 的细胞密度接种于 96 孔培养板内。待 BMSCs 贴壁 1、3、5、7 d 后取出 96 孔板,每孔加入 10 mL 细胞计数 kit-8 试剂盒(cell

counting kit-8, CCK-8) 溶液,37℃、5% CO₂ 孵育箱孵育 4 h 后,利用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度值。

1.2.6 细胞衰老相关的 β-半乳糖苷酶染色技术(senescence-associated β-galactosidase, SA-β-Gal)染色 将 BMSCs 以 5×10^4 /孔的密度接种在 12 孔板中,培养过夜。后用 PBS 洗涤,β-半乳糖苷酶染色溶液于 37℃ 条件下孵育 16 h,行倒置显微镜观察阳性细胞,并计数。

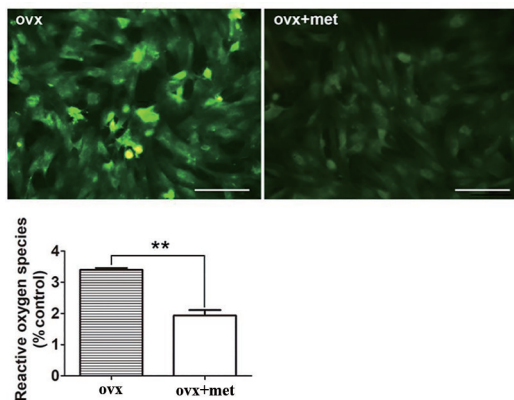
1.2.7 成骨诱导 将 BMSCs 接种到 12 孔板中(5.0×10^4 个细胞/孔),当细胞生长到 80% 时,将 ovx 组和 ovx+met 组培养基换成成骨诱导液,第 14 天后行 2% 茜素红 S(pH 4.2)染色 10 min,并在光学显微镜下观察钙化结节。

1.2.8 Western blot 蛋白印迹实验 将 ovx 组和 ovx+met 组 BMSCs 接种于 6 孔板中培养 7 d,后提取总蛋白,曝光机曝光。

1.2.9 统计学分析 使用 GraphPad Prism 5 软件进行绘图及数据分析。数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 二甲双胍对骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 胞内 ROS 的影响 在体外缺氧和无血清(hypoxia and serum deprivation culturing conditions, H/SD)培养条件下,骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 胞内 ROS 生成增加,50 mmol/L 二甲双胍刺激 6 h 后,胞内 ROS 水平下降。实验结果显示,与 ovx+met 组相比,ovx 组的 ROS 细胞呈亮绿色;且二甲双胍改善骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 胞内 ROS 水平增高(*P* < 0.01)(图 1)。

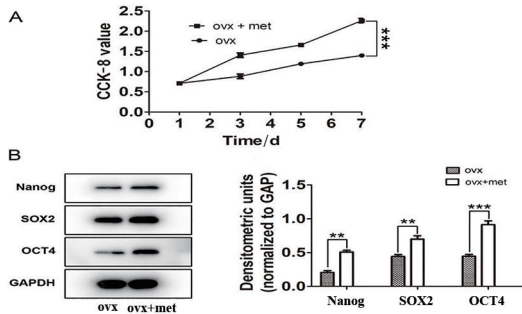


标尺 = 100 μm, *n* = 3, 每个值代表 mean ± SD; ** *P* < 0.01。

图 1 H/SD 条件下二甲双胍降低骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 胞内 ROS 水平

2.2 二甲双胍对骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 增殖能力的影响 本实验将第 3~4 代大鼠颌骨 BMSCs 以 5×10^3 /孔的密度接种于 96 孔细胞培养板内,ovx+

met 组加入 50 mmol/L 二甲双胍培养液, 37℃、5% CO₂ 培养至第 1、3、5、7 天取出, CCK-8 试剂盒检测细胞增殖能力。结果显示, ovx+met 组自第 3 d 起 BMSCs 增殖能力均强于 ovx 组 ($P < 0.001$) (图 2A)。同时, 将大鼠颌骨 BMSCs 以 5×10^4 /孔的密度接种于 6 孔细胞培养板, 待细胞生长至 70% ~ 80% 后, 在 ovx+met 组加入 50 mmol/L 二甲双胍溶液, 7 d 后提取总蛋白, Western blot 蛋白印迹技术检测 BMSCs 的 Nanog、SOX2 和 OCT4 干性因子的表达。结果显示, ovx+met 组 Nanog、SOX2 和 OCT4 干性因子表达水平均较 ovx 组上调 ($P < 0.01$) (图 2B)。



A. 酶标仪检测颌骨 BMSCs 在不同时间点, 450 nm 处的吸光度值; B. Western blot 蛋白印迹技术检测大鼠颌骨 BMSCs 中 Nanog、SOX2 和 OCT4 干性因子的表达, 以 GAPDH 为内参, $n = 3$, 每个值代表 mean \pm SD; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

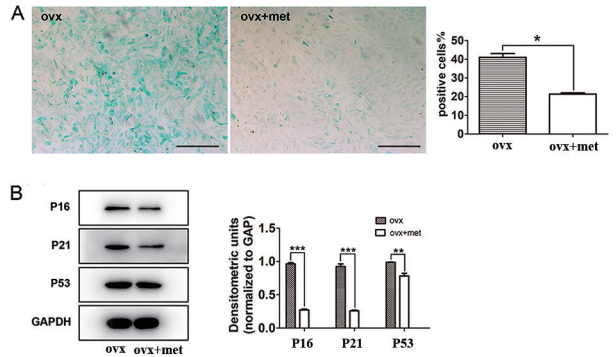
图 2 二甲双胍促进骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 增殖

2.3 二甲双胍对骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 衰老的影响 倒置显微镜观察 50 mmol/L 二甲双胍刺激后, ovx+met 组 BMSCs 衰老细胞 (蓝染细胞) 少于 ovx 组 ($P < 0.05$) (图 3A)。同时, 本实验利用 Western blot 蛋白印迹技术检测加入二甲双胍后 BMSCs 的衰老因子的表达情况。待第 3 ~ 4 代 BMSCs 细胞生长至 70% ~ 80% 后提取总蛋白, Western blot 蛋白印迹技术检测 P16、P21 和 P53 蛋白表达。结果显示, ovx+met 组衰老因子 P16、P21 和 P53 的表达均较 ovx 组下调 ($P < 0.01$) (图 3B)。

2.4 二甲双胍对骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 的成骨分化能力的影响 茜素红染色技术提示, 成骨诱导液培养 14 d 后, 光学显微镜下观察, 50 mmol/L 二甲双胍刺激后, 骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 胞内钙化结节着色范围大, 颜色深, ovx 组 BMSCs 胞内钙化结节着色范围小。实验结果显示, ovx+met 组 BMSCs 成骨分化能力强于 ovx 组 ($P < 0.05$) (图 4)。

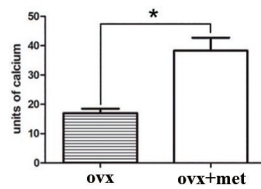
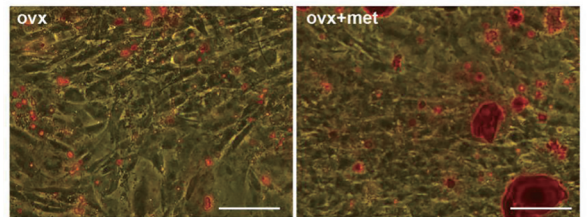
2.5 二甲双胍对骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 成骨分化因子的表达影响 本实验将第 3 ~ 4 代大鼠颌骨 BMSCs 细胞以 5×10^4 /孔的密度接种于细胞培养板内, ovx+met 组加入 50 mmol/L 二甲双胍培养液,

37℃、5% CO₂ 培养至第 7 天取出, Western blot 蛋白印迹技术检测细胞成骨分化因子 Runx2 和 ALP 的表达能力。实验结果显示, ovx+met 组 BMSCs 成骨分化因子的表达水平均高于 ovx 组 ($P < 0.01$) (图 5)。



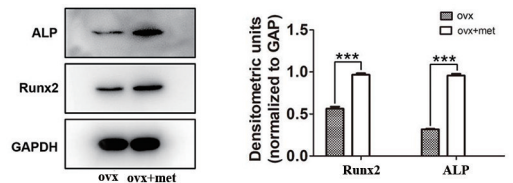
A. SA-β-Gal 实验检测加入二甲双胍后, 倒置显微镜观察 ovx+met 组骨质疏松大鼠 BMSCs 的蓝染细胞; B. Western blot 蛋白印迹技术检测 50 mmol/L 二甲双胍逆转骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 衰老 (标尺 = 100 μm, $n = 3$; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)。

图 3 二甲双胍对骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 衰老的影响



标尺 = 100 μm, $n = 3$, * $P < 0.05$ 。

图 4 二甲双胍促进骨质疏松 BMSCs 的成骨分化



Western blot 蛋白印迹技术检测大鼠颌骨 BMSCs 中 Runx2 和 ALP 的表达, 以 GAPDH 为内参 ($n = 3$, *** $P < 0.001$)。

图 5 二甲双胍促进骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 中 Runx2 和 ALP 蛋白表达

3 讨论

越来越多的证据表明二甲双胍对葡萄糖和脂质代谢具有有益作用, 并且取得良好的治疗指数和安全性^[6]。有研究证实, 将 1% 二甲双胍凝胶局部输送到牙周袋中, 可显著改善牙周袋的探诊深度和临

床附着水平^[7],说明二甲双胍能渗透到骨组织中并保持一定的浓度,从而发挥成骨作用。

有研究证实,壳聚糖基二甲双胍在体外可增强抗菌活性,改善牙槽骨特性^[8]。二甲双胍作用于骨的机制可能通过 AMPK 信号传导来改善骨形成^[9]。作为 AMPK 信号的激动剂,二甲双胍可通过增加细胞内成骨因子如 Runx2 的表达,直接和间接增强细胞代谢,促进细胞成骨^[10]。二甲双胍减少细胞内 ROS 的产生并逆转高糖下 AGEs 对成骨细胞的有害作用^[11],还可以防止氧化应激对成骨细胞在内的许多组织和细胞的改变^[12]。

在体外,本研究利用全骨髓贴壁培养法提取骨质疏松大鼠和正常大鼠颌骨 BMSCs,构建 BMSCs 增殖、衰老和矿化成骨等细胞模型,研究二甲双胍对颌骨 BMSCs 的作用机制。

在 H/SD 培养条件下,50 mmol/L 二甲双胍作用于 BMSCs 后,正置荧光显微镜下可见 *ovx+met* 组大鼠颌骨 BMSCs 胞内 ROS 水平下降($P<0.001$)。CCK-8 实验结果显示自第 3 天起二甲双胍培养的 BMSCs(*ovx+met* 组)增殖能力强于全培养液培养的 BMSCs(*ovx* 组)。Western blot 蛋白印迹技术验证二甲双胍上调大鼠颌骨 BMSCs 胞内 Nanog、SOX2 和 OCT4 干性因子的表达($P<0.01$)。

在体外对两组 BMSCs 进行 SA- β -Gal 试剂盒检测,进一步验证二甲双胍抗衰老的实验假设,培养液中加入二甲双胍后,BMSCs 衰老细胞(蓝染细胞)少于普通培养液培养的 BMSCs 的 *ovx* 组。

本研究使用成骨矿化诱导液培养 BMSCs 14 d 后,*ovx+met* 组 BMSCs 着色范围很大,说明在体外,使用现配制的矿化诱导液后,BMSCs 具有向成骨细胞分化的能力,符合 BMSCs 具有多向分化的特性。Western blot 蛋白印迹技术从蛋白水平验证了我们的假设,这与茜素红实验结果一致,具有可信性。具体机制可能有:①二甲双胍通过降低 ROS 水平来促进 BMSCs 年轻化,向成骨细胞分化;②二甲双胍可增加 BMSCs 的干细胞数量,表明二甲双胍通过增加 BMSCs 的增殖和抗衰老能力间接介导成骨作用^[13];③二甲双胍可直接促进 BMSCs 的成骨分化^[14]。因此二甲双胍相关的成骨作用增加是个多途径的过程。

本研究结果表明:在体外,二甲双胍可通过降低胞内 ROS,促进增殖和抗衰老,调节骨质疏松大鼠颌骨 BMSCs 向成骨细胞分化,这项研究有助于我们进一步了解二甲双胍在口腔临床中的潜在应用价

值,但二甲双胍作用于 BMSCs 的具体机制尚需进一步研究。

【参考文献】

- [1] INSUA A, MONJE A, WANG HL, *et al.* Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105:2075-2089.
- [2] JIAO H, XIAO E, GRAVES DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13:327-335.
- [3] YAMASHITA-MIKAMI E, TANANKA M, SAKURAI N, *et al.* Correlations between alveolar bone microstructure and bone turnover markers in pre-and post-menopausal women[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115:e12-19.
- [4] WANG P, MA T, GUO D, *et al.* Metformin induces osteoblastic differentiation of human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12:437-446.
- [5] SERRAO CR, BASTOS MF, CRUZ DF, *et al.* Role of metformin in reversing the negative impact of hyperglycemia on bone healing around implants inserted in type 2 diabetic rats[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2017, 32:547-554.
- [6] ZHENG J, WOO SL, HU X, *et al.* Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects[J]. *Front Med*, 2015, 9:173-186.
- [7] PRADEEP AR, PATNAIK K, NAGPAL K, *et al.* Efficacy of locally-delivered 1% metformin gel in the treatment of intrabony defects in patients with chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial[J]. *J Investig Clin Dent*, 2016, 7:239-245.
- [8] KHAJURIA DK, PATIL ON, KARASIK D, *et al.* Development and evaluation of novel biodegradable chitosan based metformin intrapocket dental film for the management of periodontitis and alveolar bone loss in a rat model[J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 85:120-129.
- [9] ZHANG CS, LI M, MA T, *et al.* Metformin activates AMPK through the Lysosomal pathway[J]. *Cell Metab*, 2016, 24:521-522.
- [10] GAO Y, LI Y, XUE J, *et al.* Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635:231-236.
- [11] ZHEN D, CHEN Y, TANG X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function[J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24:334-344.
- [12] MARYCZ K, TOMASZEWSKI KA, KORNICKA K, *et al.* Metformin decreases reactive oxygen species, enhances osteogenic properties of adipose-derived multipotent mesenchymal stem cells *in vitro*, and increases bone density *in vivo*[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:9785890.
- [13] CHEN D, XIA D, PAN Z, *et al.* Metformin protects against apoptosis and senescence in nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration *in vivo*[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2441.
- [14] SMIESZEK A, TOMASZEWSKI KA, KORNICKA K, *et al.* Metformin promotes osteogenic differentiation of adipose-derived stromal cells and exerts pro-osteogenic effect stimulating bone regeneration[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12):482.

天麻素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力和前额叶皮质 GalR2 表达的影响

刘德玲,李怀斌,黄锐,赵健

(皖南医学院 人体解剖学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:观察天麻素对阿尔茨海默病(AD)大鼠学习记忆能力和前额叶皮质甘丙肽受体 2(GalR2)表达的影响,探讨天麻素对 AD 具有神经保护作用的可能机制。**方法:**40 只雄性 SD 大鼠,随机分为正常组、模型组、天麻素+甘丙肽受体激动剂组、天麻素组、天麻素+甘丙肽受体抑制剂组,每组各 8 只。采用大鼠双侧海马注射 Aβ1-42 方法复制 AD 模型,用水迷宫检测大鼠行为学变化,Nissl 染色观察大鼠前额叶皮质神经元的形态改变,免疫组织化学方法和 Western blot 法检测大鼠前额叶皮质 GalR2 的表达变化。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠学习记忆能力下降($P<0.05$),前额叶皮质神经元胞体皱缩,核仁不清,GalR2 表达上调($P<0.05$);与模型组比较,天麻素组大鼠 GalR2 的表达降低($P<0.05$),学习记忆能力有所改善($P<0.05$),天麻素+甘丙肽受体激动剂组 GalR2 的表达下调更为明显($P<0.05$)。**结论:**天麻素可通过调节 GalR2 的表达来改善大鼠的学习记忆能力,具有一定的神经保护作用。

【关键词】天麻素;阿尔茨海默病;前额叶皮质;甘丙肽受体

【中图分类号】R-332;R 285.5;R 749.16 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.005

Effects of gastrodin on the learning and memory ability and GalR2 expression in prefrontal cortex of Alzheimer disease rats

LIU Deling, LI Huaibin, HUANG Rui, ZHAO Jian

Department of Human Anatomy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of gastrodin on the learning and memory ability and the expression of galanin receptor 2(GalR2) in prefrontal cortex of model rats with Alzheimer disease(AD), and explore the possible mechanism of neuroprotective effect of gastrodin on AD. **Methods:** Forty male SD rats were randomly divided into normal group, model group, gastrodin+galanin receptor agonist group, gastrodin group, and gastrodin+galanin receptor inhibitor group($n=8$ for each group). Rat models of AD were established by injecting Aβ1-42 into bilateral hippocampus, and observed for the changes of behaviors with water maze. The morphological changes of neurons in the prefrontal cortex were observed by Nissl staining, and GalR2 expression in the prefrontal cortex was detected by immunohistochemistry and Western blot. **Results:** The learning and memory ability of rats in model group was decreased ($P<0.05$), with shrunk cell bodies of neurons in prefrontal cortex, unclear nucleoli and significantly up-regulated GalR2 expression ($P<0.05$) as compared with normal group. Down-regulated GalR2 expression and improved learning and memory ability were observed in gastrodingroup, and down-regulation of GalR2 was more obvious in gastrodin+galanin receptor agonist group compared to model group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Gastrodin can improve the learning and memory ability by regulating the expression of GalR2, and possesses certain neuroprotective effect in model rats of Alzheimer's disease.

【Key words】gastrodin; Alzheimer disease; prefrontal cortex; galanin receptor

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种神经退行性疾病,以 65 岁以上老年人多发,学习记忆能力逐渐下降表现较为明显。大量研究表明,海马和前额叶皮质等脑区最易被累及,目前尚无特效

治疗方法。甘丙肽(Galanin, Gal)广泛分布于中枢神经系统,参与神经传递和神经内分泌的调节,对神经元的再生和认知记忆等功能具有重要意义,其中甘丙肽受体 2(galanin receptor 2, GalR2)是介导 Gal

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1608085QH223);皖南医学院重点科研基金项目(WK2020Z12)

收稿日期:2020-12-14

作者简介:刘德玲(1989-),女,2018 级硕士研究生,(电话)19965398139,(电子信箱)studentwe@126.com;

赵健,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)309778721@qq.com,通信作者。

发挥神经保护作用的主要受体亚型^[1]。天麻素可通过多种途径发挥神经保护作用,减轻 AD 模型大鼠症状并提高学习记忆能力,但其具体作用机制仍在不断研究中。本研究通过观察天麻素对 AD 大鼠前额叶皮质的 GalR2 表达是否有影响,进一步探讨其参与认知功能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物与分组 SD 健康雄性清洁级大鼠 40 只,体质量 190~210 g,由山东省实验动物中心提供,生产许可证号 SCXK(鲁)2019-0003。适应性饲养 1 周后,实验大鼠随机分为正常组(N 组)、模型组(M 组)、天麻素+甘丙肽受体激动剂(G+M1145)组、天麻素组(G 组)、天麻素+甘丙肽受体抑制剂(G+M871)组,每组大鼠数量为 8 只。

1.2 主要试剂 β 1-42, Nissl 染色液, M871, M1145, 天麻素注射液, 二抗, DAB 显色剂。

1.3 动物模型制作 N 组:不做处理。M 组:大鼠予以 1% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(剂量 0.1 mL/100 g),之后将大鼠固定于鼠脑立体定位仪操作台,将头部皮毛剔除,碘伏消毒,沿正中中线切开头部皮肤暴露前囟,参照包新民的《大鼠脑立体定向图谱》,于前囟后 3.6 mm,中线旁开 2.8 mm,深度 4.1 mm,将颅骨钻一小孔,用微量进样器在两侧海马分别注射 β 1-42(剂量 5 μ L),每侧注入时间为 10 min,留针 5 min。G 组:造模 24 h 后,将天麻素注射液按 10 mg/kg 进行腹腔注射,每日 1 次,连续 3 周。G+M871 组和 G+M1145 组:造模 24 h 后,在进行天麻素腹腔注射治疗的同时,分别予以侧脑室(前囟后 0.4 mm,中线旁开 1.4 mm,深 3.7 mm)注射 M871 和 M1145 进行干预 1 次,剂量 10 μ L,其余同 G 组。

1.4 行为学检测 Morris 水迷宫检测各组大鼠学习记忆能力:水池直径 1.2 m,深 0.6 m,平台直径 0.09 m,高度约为 0.25 m,将平台隐藏于水面下 1~2 cm,距池壁约 0.3 m 处(本实验将平台放置在第 4 象限)。测试前 1 天,将每组大鼠引至平台适应 10 s。测试的第 1~4 天将大鼠分别从 4 个象限面向水池壁放入水中,每次投放的象限顺序不同,但每个象限的投放点相同。大鼠在平台停留时间超过 5 s 即可认为找到平台,记录大鼠从入水到在平台停留所需的时间即为逃避潜伏期。如 90 s 内仍未找到平台,则其潜伏期被记录为 90 s。第 5 天将原平台撤离,记录 90 s 内大鼠的运动轨迹。

1.5 指标检测 每组中 4 只大鼠采用 Nissl 染色和

免疫组化方法观察前额叶皮质神经元的形态变化及 GalR2 免疫反应阳性神经元的数量改变。每组中另外 4 只大鼠用 Western blot 法检测前额叶皮质 GalR2 蛋白的表达。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,其图像分析测量软件为 Image Pro Plus,测量条带平均灰度值为 IOD 值。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠水迷宫实验结果 与 N 组比较, M 组、G+M871 组和 G 组平均逃避潜伏期均延长($P < 0.05$),目标象限停留时间缩短;与 M 组比较, G 组和 G+M1145 组大鼠平均逃避潜伏期缩短($P < 0.05$),目标象限停留时间增加;与 G+M871 组比较, G 组和 G+M1145 组大鼠平均逃避潜伏期缩短($P < 0.05$),目标象限停留时间增加。详见表 1。

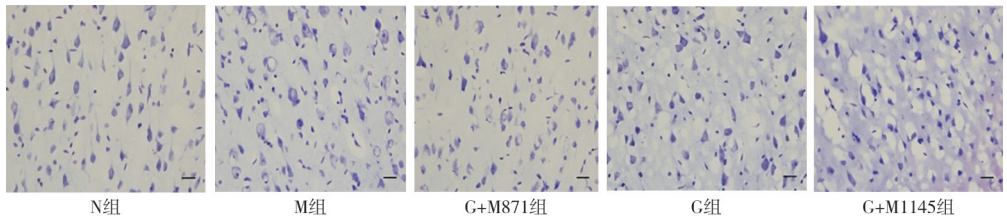
表 1 各组大鼠逃避潜伏期和 GalR2 表达的变化

组别	逃避潜伏期 (n=8, s)	IOD 值(n=4)	GalR2 免疫阳性 细胞数(n=4, 个/高倍视野)
N 组	55.50±3.51	1.0652±0.0116	43.25±3.59
M 组	77.13±6.83 ^a	1.2020±0.0739 ^a	60.75±2.50 ^a
G+M871 组	81.13±3.94 ^a	1.1605±0.0280 ^a	58.50±1.73 ^a
G 组	62.63±4.10 ^{abc}	1.1147±0.0559 ^b	44.25±2.06 ^{bc}
G+M1145 组	54.13±3.94 ^{bc}	1.0063±0.0586 ^{bc}	41.25±3.59 ^{bc}
F	57.528	9.197	43.500
P	0.000	0.001	0.000

注:与 N 组比较, a $P < 0.05$;与 M 组比较, b $P < 0.05$;与 G+871 组比较, c $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠 Nissl 染色结果 N 组 Nissl 染色阳性神经元数量较多,分布较密集;胞体多数呈圆形,核仁清晰可见,突起明显。M 组神经元数量较 N 组减少,呈现胞体皱缩或空泡状、核仁不清、突起减少等形态的改变。与 M 组比较, G 组和 G+M1145 组神经元数量增多,细胞形态与 N 组接近,细胞突起较多;而 G+M871 组神经元数量和形态变化与 M 组差异不明显。详见图 1。

2.3 各组大鼠 Western blot 检测结果 与 N 组比较, M 组和 G+M871 组前额叶皮质 GalR2 蛋白的表达量增加($P < 0.05$);与 M 组比较, G 组和 G+M1145 组 GalR2 蛋白的表达量降低($P < 0.05$);与 G+M871 组比较,而 G+M1145 组 GalR2 蛋白的表达量降低($P < 0.05$)。其他详见图 2 和表 1。



Nissl 染色法, ×400, 标尺 30 μm。

图1 各组大鼠前额叶皮质神经元形态

2.4 各组大鼠免疫组化染色结果 与 N 组比较, M 组和 G+M871 组大鼠前额叶皮质区 GalR2 阳性神经元的数量增加 ($P < 0.05$); 与 M 组比较, G 组和 G+M1145 组 GalR2 阳性神经元数量减少 ($P < 0.05$); 与 G+M871 组比较, G 组和 G+M1145 组 GalR2 阳性神经元数量减少 ($P < 0.05$)。其他详见图 3 和表 1。

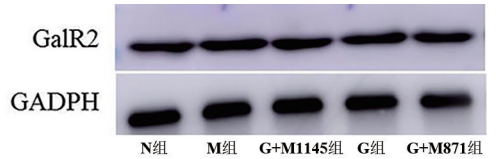
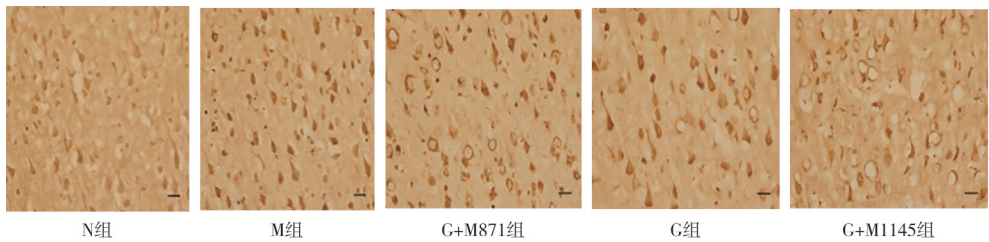


图2 各组大鼠前额叶皮质 GalR2 蛋白的表达(Western blot 法)



免疫组化染色, ×400, 标尺 30 μm。

图3 各组大鼠前额叶皮质 GalR2 的表达

3 讨论

AD 是老年人中最常见的慢性神经退行性疾病,世界卫生组织预测到 2050 年全世界将有 1.35 亿痴呆人群,其中半数以上是 AD 患者,并且因 AD 及其引发的并发症导致的死亡人数明显增加^[2]。既往对 AD 发病机制和治疗的研究主要集中在海马区域,而大脑前额叶皮质也参与了人类的高级认知过程^[3],在情景记忆的编码和提取过程中发挥着重要的作用^[4],是大脑新皮质中的重要联络脑区之一^[5]。研究发现,AD 患者的前额叶皮质较正常人群不仅在结构体积上明显缩小^[6],而且在神经元超微结构上也发生了明显变化^[7],某些神经递质的表达水平也随着改变^[8-9]。本研究结果显示,AD 模型大鼠前额叶皮质的 GalR2 表达明显上调,细胞皱缩、核仁不清,细胞突起数量也有所减少,并且大鼠在目标象限停留时间明显缩短,进一步说明该脑区在 AD 发病过程中被累及,并影响了学习记忆能力。

人 Gal 是由 30 个氨基酸残基组成的神经肽,是 G 蛋白偶联受体家族成员之一,其受体共有三种亚型 GalR1 ~ 3。GalR1 在大鼠的脑和脊髓中都有表达,可参与痛觉传递、肠道分泌和运动等生理过程。GalR2 在各个脑区都有分布,在大脑皮层和海马呈

现出高表达,在中枢神经系统的发育和损伤修复过程中也有一定的作用,是介导 Gal 发挥神经保护作用的主要受体亚型^[1]。GalR3 在中枢神经系统的分布不均,主要对情绪、摄食、痛觉传递和垂体激素的释放等起调节作用^[10]。研究发现^[11-12],AD 早期脑内的选择性认知区域 GalR 结合率增加,模型组海马区 Gal 的表达量升高。Gal 可破坏兴奋性胆碱能突触前受体,反馈性减少乙酰胆碱释放,损伤突触可塑性,Gal 的过度表达抑制了胆碱传递,限制海马长时程增强,加剧 AD 的临床表现^[13]。但也有观点表明,Gal 在中枢神经系统中与乙酰胆碱共同释放,并可刺激海马区胆碱能神经传递,减轻 AD 症状的发展^[11],Gal 的过度表达对促进基底前脑胆碱能神经元生存及功能的基因表达起到正向调节作用^[14]。因此,关于 Gal 在 AD 中的作用机制仍有争议。

目前 AD 的发病机制尚不完全明确,国内外也缺少针对 AD 的有效治疗手段及药物。西医治疗 AD 以单靶点药物为主,多靶点药物偏少,而中医强调治病求本,在辨证用药的基础上常联合针刺综合治疗,实现多通道干预,从而达到多靶点治疗,具有一定优势。现在中医药在治疗 AD 方面取得了令人瞩目的成果,中医药防治痴呆是今后发展的一个重

要方向^[15]。天麻素是一种传统的中草药,因其副作用较少,已被广泛应用于临床许多疾病的治疗,在治疗 AD 方面也有着很好的疗效^[16-17]。研究发现,天麻素在治疗 AD 过程中可激活 Wnt 信号通路,缓解 A β 所致的神经损伤,有效发挥了神经保护作用^[18-19]。另外,天麻素也可以通过调节胆碱能系统的机能,增强神经细胞突触兴奋性,改善 AD 大鼠的学习记忆能力^[20]。本研究结果显示,天麻素可降低 AD 模型大鼠前额叶皮质 GalR2 表达,改善大鼠的学习记忆能力,并在侧脑室注射 GalR 激动剂或拮抗剂后,大鼠的学习记忆能力也随之改变,提示天麻素可通过调节 GalR2 的表达水平治疗 AD。中药治疗疾病的机制较为复杂,天麻素对神经系统的保护作用通过多个途径发挥,但关于其具体作用机制,尚需进一步深入探讨。

【参考文献】

- [1] SUN J, XU S, LI H, *et al.* Galanin protects rat cortical astrocyte from oxidative stress: involvement of GalR2 and pERK1/2 signal pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 2716028-2716036.
- [2] GAUGLER J, JAMES B, JOHNSON T, *et al.* 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2016, 12(4): 459-509.
- [3] PUIG MV, ANTZOULATOS EG, MILLER EK. Prefrontal dopamine in associative learning and memory[J]. *Neurosci*, 2014, 282: 217-229.
- [4] GIANNOTTI G, HEINSBROEK JA, YUE AJ, *et al.* Prefrontal cortex neuronal ensembles encoding fear drive fear expression during long-term memory retrieval [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10709-10715.
- [5] MATSUMOTO A, KAKIGI R. Subliminal semantic priming changes the dynamic causal influence between the left frontal and temporal cortex[J]. *J Cogn Neurosci*, 2014, 26(1): 165-174.
- [6] WATSON R, COLLOBY SJ, BLAMIRE AM, *et al.* Subcortical volume changes in dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging [J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(4): 529-536.
- [7] 赵唯贤, 郭梅珍, 王保伟, 等. 逍遥散对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区及前额叶超微结构的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(10): 2776-2778.
- [8] 王艳莉, 刘丽霞, 王少虎, 等. α 7nAChR 和 nNOS 在 A β 诱导的认知障碍大鼠皮质及海马表达的时间和空间变化[J]. *生理学报*, 2016, 68(6): 775-782.
- [9] JING ZH, WEI XM, WANG SH, *et al.* The synergetic effects of nitric oxide and nicotinic acetylcholine receptor on learning and memory of rats[J]. *Acta Physiol Sin*, 2014, 66(3): 307-314.
- [10] ŠÍPKOVÁ J, KRAMÁRIKOVÁ I, HYNIE S, *et al.* The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(5): 729-740.
- [11] COUNTS SE, PEREZ SE, MUFSON EJ. Galanin in Alzheimer's disease: neuroinhibitory or neuroprotective[J]? *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(12): 1842-1853.
- [12] 陆盈盈, 高良才, 袁崇刚. D-半乳糖致老年性痴呆模型的评价和海马脑区甘丙肽表达研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2007, 14(4): 191-193.
- [13] 叶紫河, 何玲. 阿尔茨海默病相关神经肽的研究进展[J]. *药学进展*, 2016, 40(8): 571-576.
- [14] COUNTS SE, PEREZ SE, GINSBERG SD, *et al.* Neuroprotective role for galanin in Alzheimer's disease[J]. *Exp Suppl*, 2010, 102: 143-162.
- [15] 李佳美, 任路, 王旭. 针药并举疗法对阿尔茨海默病小鼠模型神经病理影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(2): 183-186.
- [16] JANG JH, SON Y, KANG SS, *et al.* Neuropharmacological potential of *Gastrodia elata* blume and its components[J]. *Evid-based Compl Alt*, 2015, 2015(10): 226-227.
- [17] HU Y, LI C, WEI S. Gastrodin alleviates memory deficits and reduces neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropathology*, 2014, 34(4): 370-377.
- [18] 林志川, 文国强, 吕艳, 等. 天麻素对阿尔茨海默症大鼠神经保护作用的研究[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(8): 1435-1441.
- [19] 周楠楠, 朱燃, 赵雪梅, 等. 天麻素抑制小鼠大脑内 A β 斑块形成及其作用机制[J]. *药学学报*, 2016, 51(4): 588-594.
- [20] 孔海龙, 韦旭, 周倩, 等. 针药结合对阿尔茨海默病模型大鼠海马 CA1 区 ChAT、AChE 表达的影响[J]. *皖南医学院学报*, 2018, 37(4): 310-313.

程序性死亡配体 1 与结直肠癌预后的相关性分析

潘 杨¹,王胜男^{2a},王臣慈¹,盛莉莉¹,谷生丽^{2b}

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤内科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 a. 生物化学与分子生物学教研室;b. 医学寄生虫学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨程序性死亡配体 1(PD-L1)在结直肠癌组织中的表达及与患者生存期的关系。**方法:**采用免疫组织化学法(IHC)分别检测手术切除的 100 例结直肠癌组织及其对应的 20 例癌旁组织中 PD-L1 的表达情况,并分析其与患者生存预后的相关性。**结果:**PD-L1 在结直肠癌组织中的阳性表达率为 40.00%,癌旁组织为 15.00%。Kaplan-Meier 生存分析显示,PD-L1 阳性者的总生存期(OS)较阴性者缩短($P=0.000$);以淋巴结转移数目和 TNM 分期进行分组,发现 N0 和 II 期亚组中 PD-L1 阳性者的 OS 均低于阴性者($P=0.000$)。**结论:**PD-L1 在结直肠癌组织中的表达高于癌旁组织,并与患者的生存预后密切相关,提示 PD-L1 有望成为判断结直肠癌预后的新标志物。

【关键词】结直肠癌;程序性死亡配体 1;预后

【中图分类号】R 735.3;R 329.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.006

Correlation analysis on the PD-L1 and prognosis in colorectal cancer patients

PAN Yang, WANG Shengnan, WANG Chenci, SHENG Lili, GU Shengli

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

【Abstract】Objective: To investigate the relationship of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression and the survival of patients with colorectal carcinoma (CRC). **Methods:** PD-L1 expression was detected in the postoperative CRC tissues from 100 patients together with the adjacent normal tissues in 20 of the 100 patients using immunohistochemistry (IHC), and the correlation of PD-L1 expression with the prognosis was analyzed. **Results:** The positive-expression rate of PD-L1 in CRC tissues was 40.00%, and 15.00% in the adjacent normal tissues. Kaplan-Meier survival analysis showed that the overall survival (OS) was significantly shorter in patients with positive PD-L1 than in those with negative PD-L1 ($P=0.000$). Subgrouping by the number of lymph node metastasis and TNM stage revealed that the OS was shorter in patients with positive PD-L1 in the N0 and II stage subgroups than in those with negative PD-L1 ($P=0.000$). **Conclusion:** PD-L1 was highly expressed in CRC tissues compared to the adjacent normal tissues, and strongly correlated with the survival of such patients. The findings suggest PD-L1 can be a new marker for estimating the prognosis of patients with CRC.

【Key words】colorectal carcinoma; programmed death-ligand 1; prognosis

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,其病死率居世界第三位,已成为一种严重威胁健康的恶性疾病^[1]。尽管目前针对结直肠癌的靶向治疗使患者的总体生存率显著提高,但仍有近半数患者死于复发或转移^[2]。因此,探究结直肠癌的潜在治疗靶点具有重要的临床意义。程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)又称 CD274 或 B7-H1,是免疫卡控点的重要成员,可与程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)结合,传导 T 细胞抑制性信号,介导肿瘤的免

疫逃逸^[3]。众多研究表明,PD-L1 可在肾细胞癌^[4]、乳腺癌^[5]、非小细胞肺癌^[6]等多种恶性肿瘤中表达升高,并与患者的生存预后密切相关,但对结直肠癌的报道较少。因此,本研究旨在分析 PD-L1 在结直肠癌组织中的表达及与临床预后的相关性,从而为肿瘤的免疫治疗提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料 收集 2013 年 12 月~2015 年 12 月入住弋矶山医院肿瘤内科并接受 D2 根治术的 100 例结

基金项目:皖南医学院重点基金项目(WK2020ZF17);北京康盟慈善基金会医学科研发展基金项目(YXKY-TB206002)

收稿日期:2020-11-20

作者简介:潘 杨(1995-),女,2018 级硕士研究生,(电话)18375349219,(电子信箱)18375349219@163.com;

盛莉莉,女,副主任医师,硕士生导师,(电子信箱)13605535185@163.com,通信作者。

直肠癌患者,所有患者术前均未行放化疗,术后病理均证实为结直肠腺癌,病理和随访资料完整。100例患者中男性54例,女性46例;年龄34~80岁,中位年龄62岁;右半结肠癌19例,左半结肠癌24例,横结肠癌9例,直肠癌48例;有淋巴结转移者34例,无淋巴结转移者66例;有脉管浸润者38例,无脉管浸润者62例;大体类型:溃疡型70例,隆起型30例;分化程度:中分化87例,低分化13例;美国癌症联合会(AJCC)分期:I期9例,II期57例,III期34例。采用电话、门诊等方式长期随访,时间截止于2020年10月,所有患者的肿瘤组织石蜡标本均取自病理科。随机抽取20例患者的癌旁组织石蜡标本(距手术切缘>5 cm)作为对照组,其中男性11例,女性9例;年龄34~76岁,中位年龄66岁。

1.2 方法 石蜡标本均经5 μm厚连续切片、40℃水温摊片和60℃ 1 h烤片制成切片后,再用PV-6000通用型免疫组化试剂盒检测PD-L1的表达情况。其中PD-L1兔单克隆抗体的工作浓度为1:100;阴性对照为PBS代替一抗,阳性对照为扁桃体阳性切片。

1.3 结果判读 细胞膜和(或)细胞质出现棕黄色颗粒为PD-L1阳性。根据阳性细胞所占肿瘤细胞总数的百分比(tumor proportion score, TPS),将5%定义为肿瘤组织中PD-L1阳性^[7]。以上结果均由2名高年资病理医师独立评估,不一致时由第3名病理医师判决。

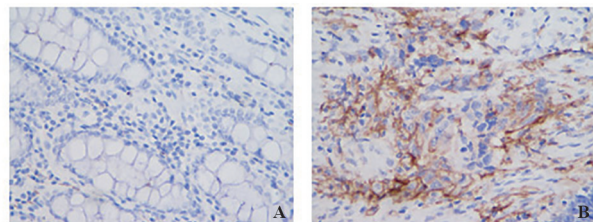
1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。 χ^2 检验用于计数资料分析,Kaplan-Meier法用于生存分析,Cox风险回归模型用于预后的单因素和多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD-L1在结直肠癌组织及癌旁组织中的表达情况 PD-L1主要定位于细胞膜,呈棕黄色颗粒,见图1。结直肠癌组织的PD-L1阳性表达率高于癌旁组织[40.00%(40/100) vs. 15.00%(3/20)],差异

有统计学意义($\chi^2=4.530, P=0.033$)。

2.2 PD-L1与结直肠癌患者生存预后的相关性 100例结直肠癌患者的中位随访时间为65.5个月(0~82个月)。Kaplan-Meier生存分析显示,PD-L1阳性者的平均总生存期(OS)较阴性者缩短[(52.15±4.61)月 vs. (71.55±2.80)月],且5年生存率也降低[45.00%(18/40) vs. 80.00%(48/60)],差异均有统计学意义($P<0.05$),见图2。由于PD-L1阴性组的死亡患者未过半,我们无法比较两组的中位OS。亚组分析显示,以淋巴结转移数目分组时,N0和N1亚组中PD-L1阳性者的OS缩短($P<0.05$);再以TNM分期分组时,II期亚组中PD-L1阳性者的OS也缩短($P<0.05$),见图3、4。由于I期患者数量过少,我们仅作II期和III期的分析,此外,N2和III期亚组中PD-L1阳性者的OS虽有下降,差异却无统计学意义($P>0.05$)。



A. PD-L1在结直肠癌旁组织阴性表达($\times 400$);B. PD-L1在结直肠癌组织阳性表达($\times 400$)。

图1 PD-L1在结直肠癌组织及癌旁组织的表达情况

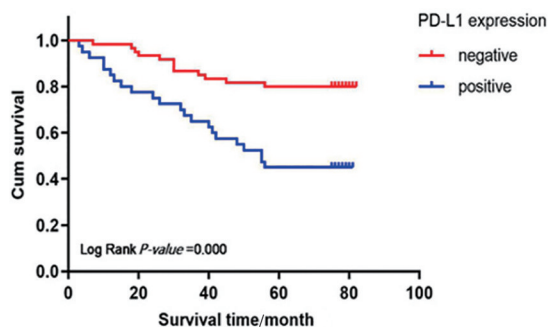
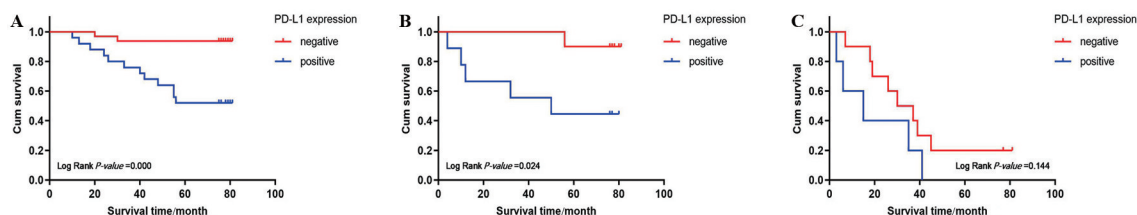
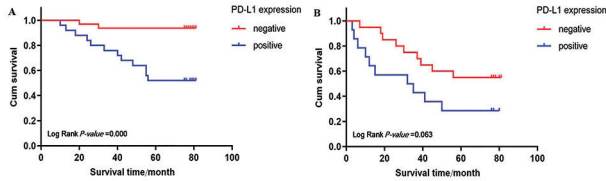


图2 PD-L1表达与结直肠癌患者OS的关系



A. 两组患者中N0亚组的生存曲线;B. 两组患者中N1亚组的生存曲线;C. 两组患者中N2亚组的生存曲线。

图3 两组患者中不同淋巴结转移数目亚组的预后比较



A. II期亚组的生存曲线;B. III期亚组的生存曲线。

图4 两组患者中不同TNM分期亚组的预后比较

表1 单因素分析结直肠癌的预后危险因素

变量	B	S. E.	Wald χ^2	P	HR	95% CI
性别(男性 vs. 女性)	0.695	0.349	3.972	0.046	2.004	1.012 ~ 3.969
年龄(<50岁 vs. \geq 50岁)	0.746	0.605	1.523	0.217	2.109	0.645 ~ 6.900
肿瘤位置(直肠 vs. 结肠)	0.335	0.349	0.925	0.336	1.398	0.706 ~ 2.769
肿瘤大小(<4 cm vs. \geq 4 cm)	-0.206	0.344	0.358	0.550	0.814	0.415 ~ 1.597
浸润深度(T1 vs. T2~4)	0.824	0.729	1.279	0.258	2.280	0.546 ~ 9.516
淋巴结转移(无转移 vs. 有转移)	1.188	0.346	11.761	0.001	3.281	1.664 ~ 6.469
脉管转移(无转移 vs. 有转移)	0.622	0.349	3.168	0.075	1.862	0.939 ~ 3.691
大体类型(隆起型 vs. 溃疡型)	0.011	0.376	0.001	0.977	1.011	0.483 ~ 2.114
分化程度(低分化 vs. 中分化)	-0.415	0.450	0.847	0.357	0.661	0.273 ~ 1.597
TNM分期(Stage I vs. Stage II~III)	1.333	1.015	1.724	0.189	3.792	0.519 ~ 27.728
PD-L1表达(阴性 vs. 阳性)	1.250	0.360	12.087	0.001	3.491	1.725 ~ 7.064

表2 多因素分析结直肠癌的预后危险因素

变量	B	S. E.	Wald χ^2	P	HR	95% CI
性别(男性 vs. 女性)	0.351	0.366	0.921	0.337	1.421	0.693 ~ 2.910
淋巴结转移(无转移 vs. 有转移)	1.104	0.361	9.358	0.002	3.017	1.487 ~ 6.121
脉管转移(无转移 vs. 有转移)	0.768	0.364	4.440	0.035	2.155	1.055 ~ 4.400
PD-L1表达(阴性 vs. 阳性)	1.369	0.382	12.850	0.000	3.930	1.859 ~ 8.304

3 讨论

人体免疫系统可识别、清除肿瘤细胞,发挥免疫监控效应;但肿瘤细胞自身也可表达免疫卡控点分子诱导T细胞衰竭,发挥免疫逃逸效应^[8]。PD-1是免疫球蛋白超家族成员,具有胞外IgV结构域、跨膜结构域以及免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和转换基序(ITSM)组成的细胞浆尾区,主要表达于T细胞、B细胞、NK细胞等免疫细胞表面^[9];而PD-L1是免疫卡控点重要成员,主要表达于活化的T细胞、B细胞、DC细胞或经细胞因子(IFN、TNF等)刺激的上皮、间质、免疫等细胞^[10]。当PD-1与PD-L1结合时,可激活ITIM和ITSM基序使下游效应分子PI3K去磷酸化,从而抑制T细胞活化所需的基因和细胞因子的转录、翻译过程^[11]。

鉴于PD-1/PD-L1信号通路是肿瘤免疫逃逸的重要途径,研究设计免疫卡控点的抑制剂成为免疫治疗的新方向。目前已有多项研究表明,PD-L1在非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、肾癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中表达升高,发挥免疫负性调节作用,促进

2.3 结直肠癌预后危险因素的分析 单因素Cox回归分析显示,性别、有无淋巴结转移以及PD-L1表达情况与结直肠癌的预后存在相关性($P < 0.05$)。根据单因素分析结果,我们以 $P < 0.10$ 的标准进行多因素Cox回归分析。结果显示,有淋巴结转移或脉管转移以及PD-L1表达阳性是结直肠癌预后的独立危险因素($P < 0.05$),见表1、2。

肿瘤的发生发展^[12]。Qing等^[13]用免疫组化法分析了107例胃癌组织中PD-L1和APE1表达及与生存预后的关系,发现PD-L1和APE1高表达是胃癌预后的危险因素;而Jung等^[14]也用免疫组化法分析了85例肝癌组织中PD-Ls(PD-L1和PD-L2)表达及与生存预后的关系,发现PD-Ls高表达是肝癌预后的危险因素。由此推测,PD-L1可能是判断癌症预后的重要参考指标。

关于PD-1/PD-L1与结直肠癌预后的研究尚有争议。复旦大学蔡三军^[15]团队分析了TCGA数据库中356例结直肠癌标本,发现PD-1/PD-L1高表达患者的预后更好;然后用免疫组化法检测了276例结直肠癌标本中肿瘤细胞PD-L1(TCs-PD-L1)和肿瘤浸润淋巴细胞PD-1(TILs-PD-1)的表达水平,发现TCs-PD-L1和TILs-PD-1均与患者OS呈正相关,且TILs-PD-1是结直肠癌的独立预后因素。反之,Li等^[16]对检索的10项PD-L1与结直肠癌预后关系的研究进行了Meta分析,发现PD-L1表达升高可能提示结直肠癌预后不良。为了进一步探究PD-L1

对不同亚型结直肠癌预后的影响,Droeser 等^[17]将 1 491 例结直肠癌患者根据有无错配修复(MMR)缺陷进行分组,发现 MMR 阳性伴 PD-L1 高表达提示生存期延长;Koganemaru 等^[18]将 235 例结直肠癌患者根据 PD-L1 的表达细胞进行分组,发现 TCs-PD-L1 高表达提示生存期缩短,而 TILs-PD-L1 高表达则提示生存期延长。由此可见,国内外针对 PD-L1 与结直肠癌预后关系的研究缺乏共识,我们有必要对中国地区结直肠癌患者 PD-L1 的表达及与临床预后的相关性进行深入探讨。

本研究中,我们发现 PD-L1 在结直肠癌组织中的表达水平高于癌旁组织(40.00% vs. 15.00%, $P=0.033$),且阳性患者的平均 OS(52.15 月 vs. 71.55 月, $P=0.000$)和 5 年生存率(45.00% vs. 80.00%, $P=0.000$)均降低。根据淋巴结转移数目和 TNM 分期进行分组时,发现 N0、N1 和 II 期亚组中 PD-L1 阳性患者的 OS 均低于阴性患者($P<0.05$);而 N2 和 III 期亚组差异无统计学意义($P>0.05$)。考虑原因可能是样本量过小导致结果不能反映总体,还需扩大样本进一步分析。单因素分析显示,女性结直肠癌患者的预后更差,这与 Yang 等^[19]结论一致,即女性结直肠癌患者可能受内源性激素作用存在较高的死亡风险;而多因素分析显示,有淋巴结转移或脉管转移以及 PD-L1 表达阳性是结直肠癌预后的独立危险因素($P<0.05$),至于分化程度和 TNM 分期不能影响结直肠癌预后的原因可能是病理医师存在主观评估的差异。鉴于 PD-L1 对抗肿瘤免疫反应的影响,我们推测高表达的 PD-L1 可能促进结直肠癌的淋巴结转移,这与 Kamiya 等^[20]结论一致,即 TCs-PD-L1 高表达是皮肤鳞状细胞癌淋巴结转移的危险因素。

综上所述,我们认为 PD-L1 是判断结直肠癌临床预后的重要参考指标,并可能影响肿瘤的生长、侵袭、转移等生物学行为,但其确切的作用机制还有待于进一步探索。

【参考文献】

[1] ARNOLD M, SIERRA MS, LAVERSANNE M, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.

[2] TOIYAMA Y, OKUGAWA Y, FLESHMAN J, *et al.* MicroRNAs as potential liquid biopsy biomarkers in colorectal cancer: a systematic review[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(2): 274-282.

[3] CONSTANTINIDOU A, ALIFIERIS C, TRAFALIS DT. Targeting programmed cell death-1 (PD-1) and ligand (PD-L1): a new era in cancer active immunotherapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 194: 84-106.

[4] WANG Z, PENG S, XIE H, *et al.* Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(2): 165-175.

[5] JIANG C, CAO S, LI N, *et al.* PD-1 and PD-L1 correlated gene expression profiles and their association with clinical outcomes of breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 233.

[6] XIA H, SHEN J, HU F, *et al.* PD-L1 over-expression is associated with a poor prognosis in asian non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 469: 191-194.

[7] HUANG WT, LU HI, WANG YM, *et al.* Positive programmed cell death-ligand 1 expression predicts poor treatment outcomes in esophageal squamous cell carcinoma patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Clin Med*, 2019, 8(11): 1864.

[8] CHANG LS, BARROSO-SOUSA R, TOLANEY SM, *et al.* Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65.

[9] KAWAZOE A, KUWATA T, KUBOKI Y, *et al.* Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(3): 407-415.

[10] QIN S, XU L, YI M, *et al.* Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 155.

[11] ZAK KM, GRUDNIK P, MAGIERA K, *et al.* Structural biology of the immune checkpoint receptor PD-1 and its ligands PD-L1/PD-L2[J]. *Structure*, 2017, 25(8): 1163-1174.

[12] ALSAAB HO, SAU S, ALZHRANI R, *et al.* PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561.

[13] QING Y, LI Q, REN T, *et al.* Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 901-909.

[14] JUNG HI, JEONG D, JI S, *et al.* Overexpression of PD-L1 and PD-L2 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(1): 246-254.

[15] LI Y, LIANG L, DAI W, *et al.* Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 55.

[16] LI Y, HE M, ZHOU Y, *et al.* The prognostic and clinicopathological roles of PD-L1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 139.

[17] DROESER RA, HIRT C, VIEHL C, *et al.* Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(9): 2233-2242.

[18] KOGANEMARU S, INOSHITA N, MIURA Y, *et al.* Prognostic value of programmed death ligand 1 expression in patients with stage III colorectal cancer[J]. *Cancer Science*, 2017, 108(5): 853-858.

[19] WANSHUI YANG, EDWARD L, GIOVANNUCCI, *et al.* Endogenous sex hormones and colorectal cancer survival among men and women [J]. *International Journal of Cancer*, 2020, 147(4): 920-930.

[20] KAMIYA S, KATO J, KAMIYA T, *et al.* Association between PD-L1 expression and lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(2): e108-e112.

紫杉醇诱导乳腺癌多倍体巨细胞产生及干性维持的研究

张正祥,赵维东¹,陶运香²,杨志敏¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 肿瘤内科;2. 皮肤科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察紫杉醇(PTX)对乳腺癌异质性的影响,探讨乳腺癌多倍体巨细胞(PGCC)的特征及对肿瘤复发的影响。**方法:**观察经PTX处理后乳腺癌4T1、MDA-MB-231细胞的形态变化。运用免疫荧光、免疫组化方法、Western blot方法检测了PTX处理后乳腺癌细胞的干性标志物表达。收集新辅助化疗(NACT)后的手术患者资料,运用HE染色、免疫组化等方法进一步验证NACT后乳腺癌组织内出现的异质性变化。**结果:**PTX能诱导乳腺癌4T1、MDA-MB-231细胞产生PGCC,并能维持存在较长时间,且PGCC表达干性标志物。相对未治疗乳腺癌,经NACT后手术切除标本中能观察到较多的PGCC存在,同时表达干性标志物及Ki67。**结论:**PTX会诱导乳腺癌发生异质性变化,产生的PGCC是导致肿瘤复发的细胞学基础。

【关键词】紫杉醇;乳腺癌;多倍体巨细胞;干性;新辅助化疗

【中图分类号】R 737.9;R 285.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.007

Preliminary study on paclitaxel-induced polyploid giant cancer cell and stemness maintenance in breast cancer

ZHANG Zhengxiang, ZHAO Weidong, TAO Yunxiang, YANG Zhimin

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

【Abstract】Objective: To observe the effect of paclitaxel on the heterogeneity of breast cancer, and explore the characteristics of polyploid giant cancer cell (PGCC) and its impact on tumor recurrence. **Methods:** The morphological changes of breast cancer 4T1 and MDA-MB-231 cells treated with paclitaxel were observed. The expression of stemness markers in breast cancer cells treated with paclitaxel were detected by immunofluorescence, immunohistochemical and Western blot. The data of surgical patients after neoadjuvant chemotherapy were collected, and the heterogeneous changes in breast cancer tissue after neoadjuvant chemotherapy were further verified by HE staining and immunohistochemistry. **Results:** Paclitaxel induced breast cancer 4T1, MDA-MB-231 cells to produce PGCCs, which maintained for a long time and expressed stemness markers. There were more PGCCs in surgical specimens, in which stemness markers and Ki67 were also expressed, following neoadjuvant systemic therapy than in biopsy specimens. **Conclusion:** Paclitaxel can induce heterogeneous changes in breast cancer, producing PGCC that can be cytological basis for tumor recurrence.

【Key words】 paclitaxel; breast cancer; polyploid giant cancer cell; stemness; neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤^[1],化疗是晚期乳腺癌重要的治疗手段,化疗后肿瘤内部会产生与普通癌细胞明显不同的形态和分子特征,这也是导致肿瘤异质性增强并产生化疗抵抗的原因。紫杉醇(paclitaxel,PTX)是一种微管降解抑制剂,是乳腺癌常见的一线化疗药物^[2],但同样会存在乳腺癌治疗后耐药或进展,本研究运用PTX探索了体外乳腺癌细胞在化疗药物作用下的形态变化,探索了多倍体巨细胞(polyploid giant cancer cell,PGCC)的存在特征,并初步探索了PGCC的干性特征,为探索

肿瘤复发机制和靶向治疗提供了一种思路。

1 材料与方 法

1.1 材料 人乳腺癌细胞MDA-MB-231和鼠乳腺癌细胞4T1均购自中国科学院细胞库,细胞培养在含10%胎牛血清(杭州四季青)、1%青霉素和1%链霉素的Dulbecco改良Eagles's培养基(北京, Thermo)中,培养箱环境温度37℃,含5%CO₂。

1.2 临床样本 选取2020年1~12月弋矶山医院初诊乳腺癌患者44例,具有粗针穿刺活检(core

基金项目:国家自然科学基金项目(81602674);弋矶山医院引进人才基金(KY23960106);皖南医学院中青年科研基金(WK2018F11)

收稿日期:2021-01-23

作者简介:张正祥(1981-),男,主治医师,(电话)18955383367,(电子信箱)zhzhx@live.cn;

杨志敏,男,副主任医师,(电子信箱)yang0210zhim@yeah.net,通信作者。

needle biopsy, CNB)及手术切除的完整病理资料,病理确诊为乳腺浸润性癌,均为女性,平均年龄(53.70±7.65)岁,所有患者手术前均经过规范新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT),其中2例患者NACT过程中使用2种方案(1例TEC×4周期+NP×1周期;另1例PEC×1周期+TCbH×3周期)进行序贯化疗,其余患者均使用单一方案进行4~6周期化疗。所有患者化疗方案均含有“T”,即紫杉类药物,包括PTX、多西他赛、白蛋白紫杉醇。详见表1。

表1 44例NACT乳腺癌患者的临床基本资料

临床特征		n(%)
NACT后MP退缩分级	1级	0(0.00)
	2级	10(22.73)
	3级	13(29.55)
	4级	8(18.18)
	5级	13(29.55)
NACT方案	TEC(TAC,PEC)	23(52.27)
	EC(AC)-T(HP)	8(18.18)
	THP	5(11.36)
	TCbH(P)	9(20.45)
	NP	1(2.27)
分子表型	HR+HER2-	14(31.82)
	HR+HER2+	12(27.27)
	HR-HER2+	12(27.27)
	HR-HER2-	6(13.64)
手术后TNM分期	0	12(27.27)
	I	8(18.18)
	II	9(20.45)
	III	15(34.09)

1.3 方法

1.3.1 细胞爬片及细胞染色 将专用细胞爬片铺入24孔板内,4T1和MDA-MB-231细胞以2×10⁵/孔密度接种于其上,24h后使用含10nmol/LPTX培养液进行培养48h^[3],对照组加入DMSO培养,随后特定的时间点使用4%多聚甲醛(pH7.4)固定30min,蒸馏水洗,苏木精细胞核染色。入0.5%盐酸乙醇溶液分化,蒸馏水洗后伊红溶液染色,后用梯度乙醇溶液脱水,二甲苯透明,并用树胶固封后显微镜观察。

1.3.2 细胞免疫荧光 细胞经4%多聚甲醛(pH7.4)固定,用0.3%Triton-X100渗透,并用5%的驴血清在PBS中于室温下阻断1h,一抗4℃下孵育过夜后,荧光标记的二抗在室温下孵育20min。细胞核用4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染色。用徕卡SP8共聚焦激光扫描显微镜进行细胞分析。

1.3.3 免疫组织化学 因Miller-Payne(MP)分级5级标本中残存癌细胞难以评估,故选取非5级标

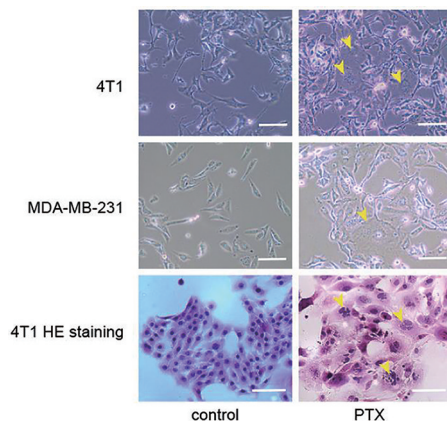
本,经HE观察后选取蜡块进行切片,脱蜡、梯度酒精脱水,0.1mol/L柠檬酸盐缓冲液(pH6.0)高压锅内抗原修复,3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶。血清封闭,一抗4℃孵育过夜。二抗室温孵育1h。应用3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精染色细胞核。阳性判定标准:在细胞浆及细胞核出现棕黄色颗粒为阳性。光镜下随机观察6个400倍视野,记录阳性细胞百分比。

1.3.4 Western blot 预冷的RIPA裂解液裂解细胞,离心机12000r/min×10min收集制备蛋白,10%SDS-PAGE进行分离转移到PVDF膜,室温下用含有1%BSA的TBST封闭1h,加入鼠抗人OCT4(稀释度1:1000),SOX-2(稀释度1:1000),NANOG(稀释度1:1000),β-actin(稀释度1:1000)一抗后4℃孵育过夜,1×TBST洗涤3次,5分钟/次。加入HRP标记的驴抗鼠IgG二抗室温孵育1h。ECL试剂显影检测。

1.3.5 统计分析 采用SPSS18.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}±s$ 表示,两组间比较采用配对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

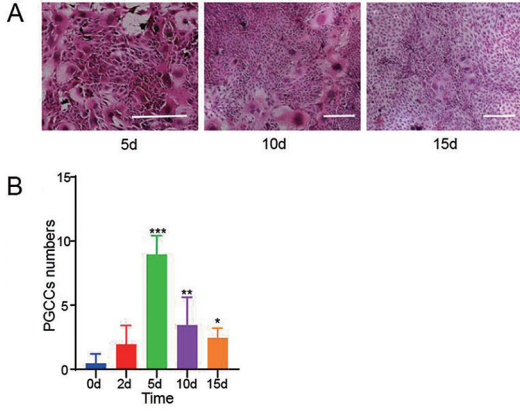
2.1 PTX诱导乳腺癌细胞产生PGCC 利用PTX处理乳腺癌细胞4T1和MDA-MB-231,PTX处理后两种细胞形态发生明显变化,异质性增强,主要表现为细胞增大,出现PGCC。PGCC除了多核特征外,也表现为奇异核、微核,染色质不均质浓染等表现。详见图1。



出现PGCC(箭头所示)。标尺100μm。上、中图为相差显微镜下图像,下图为HE染色图像。

图1 4T1和MDA-MB-231细胞经PTX处理后的形态变化
2.2 PGCC会维持存在较长时间 为了验证PGCC

的最终归宿,本研究利用细胞爬片观察了 PTX 处理后 15 天内的乳腺癌 PGCC 数量变化。PTX 处理后第 5 天 PGCC 数量达到最高,在处理后第 15 天 PGCC 虽较前期明显减少,仍然存在于细胞群体内,且数量仍较对照组即未处理组增多,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见图 2。

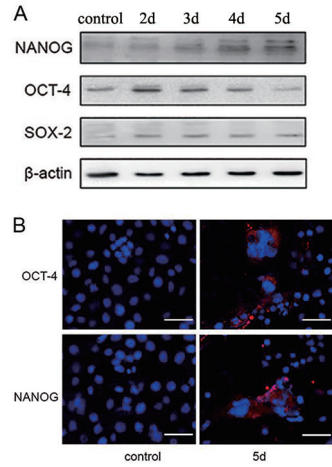


A. 5、10、15 d 的代表性图像,HE 染色,标尺 200 μm ; B. 不同时间点 PGCC 数量(计数 6 个随机高倍视野下)对比 ($F = 28.425, P = 0.000$; 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)。

图 2 MDA-MB-231 细胞 PTX 处理后长时间 PGCC 观测

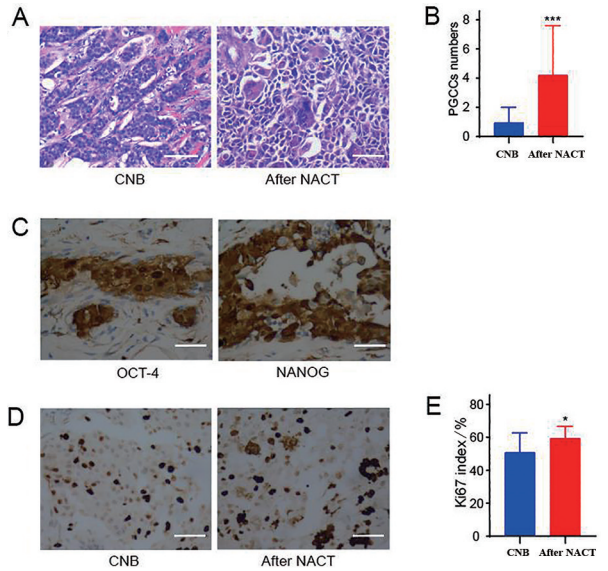
2.3 PTX 诱导乳腺癌细胞干性增加,且 PGCC 表达干性标志物 因为 PGCC 产生后有维持存在的特性,为了验证 PGCC 是否有干性特征,本研究进行了干性标志物的检测(图 3A),在 PTX 处理后,细胞群体内的干性标志物 NANOG、OCT-4、SOX-2 明显增强。为了进一步验证 PGCC 是否有干性,本研究进行了 OCT-4、NANOG 免疫荧光检测,可见 PGCC 细胞浆呈强阳性表达,胞核呈弱阳性表达(图 3B)。

2.4 NACT 后乳腺癌组织的 PGCC 明显增多,并具有增殖活性 为了进一步探索人体内化疗药物如 PTX 对癌细胞的作用,本研究选取了 NACT 乳腺癌患者资料,所有患者均进行了以 PTX 或多西他赛等紫杉类药物为主的术前化疗方案(表 1)。HE 切片上可以看出,和术化前粗针穿刺标本组织相比,经 NACT 后手术切除的癌组织内存在较多的 PGCC,差异有统计学意义($t = 7.672, P = 0.000$)(图 4A、B)。干性标志物染色显示 NACT 后肿瘤细胞呈核及胞浆内表达(图 4C),其中多核 PGCC 细胞同样呈阳性表达。Ki67 免疫组化提示 PGCC 明显表达(图 4D),而且和周围的非 PGCC 癌细胞相比,Ki67 染色程度较深,证实该类细胞与普通癌细胞相比,有较强的增殖能力。且和术化前标本相比,经化疗刺激后再增殖的癌组织具有较高的 Ki67 指数,差异有统计学意义($t = 2.485, P = 0.017$)(图 4E)。



A. Western blot 检测紫杉醇处理后干性标志物 NANOG、OCT-4、SOX-2 表达; B. 免疫荧光显示 OCT-4、NANOG 表达较对照组升高。标尺 25 μm 。

图 3 MDA-MB-231 细胞 PTX 处理后干性标志物的表达情况



A. CNB 标本与 NACT 后手术标本 HE 染色对比; B. NACT 后 PGCCs 数量增多(计数 6 个高倍视野下); C. NACT 后手术标本中检测 OCT-4、NANOG 干性标志物表达; D. 1 例患者 NACT 前后的 Ki67 染色代表图像; E. NACT 后 Ki67 阳性指数增高。标尺 100 μm , * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

图 4 NACT 后乳腺癌组织的形态学及干性特征

3 讨论

癌组织内非程序化的细胞多倍体会导致基因组不稳定性^[4],与肿瘤低分化程度及 P53 突变有关,高度多倍体肿瘤的侵袭性较高^[5]。PGCC 被认为是促进癌症的根源^[6],但也有研究认为这些多倍体细胞存在肿瘤抑制作用^[7]。

PTX 诱导产生的 PGCC 和肿瘤组织内固有多核巨细胞有所不同,化疗药物产生的 DNA 损伤可以促进肿瘤组织内产生大量的 PGCC,大部分 PGCC 会死

亡,但是一部分 PGCC 可以存活并通过不对称分裂产生增殖活跃的子代细胞^[8-10],反而成为肿瘤逃逸化疗的细胞机制。有研究证实小剂量放射线或化疗药物能使肿瘤组织产生干性增加^[11],但具体机制不清。本研究从细胞和组织层面均证实了 PGCC 在化疗后产生增多,并持续维持较长时间,这和癌性干细胞具有自我更新能力、具有较长寿命相符,说明 PGCC 与肿瘤化疗抵抗相关^[12]。PGCC 也表达干性标志物,是一种肿瘤起始细胞^[13]。OCT-4、SOX-2 在 PGCC 上均呈明显的胞浆表达,这和其他癌种的表现一致^[14]。干性维持是一个动态的过程,肿瘤干性标志物的胞浆表达可能是干性维持过程的一个环节,OCT4 细胞内不同定位表达可以被认为是干细胞不同阶段的指标,这也解释了不同癌症类型中 OCT4 定位差异^[15]。另外,Ki67 在 PGCC 中也观察到明显表达,说明 PGCC 处于增殖状态,这和 PGCC 的干性增殖特征是一致的。

随着综合治疗进步,乳腺癌患者接受术前 NACT 越来越多,生存率和生活质量都得到了极大提高,但是晚期乳腺癌仍然不能根治。本研究探索了 NACT 后乳腺癌内部异质性,特别是 PGCC 对肿瘤复发的意义,为复发机制研究提供了思路。但是要指出的是,不同患者从 NACT 中获益程度不尽相同^[16],本次研究中肿瘤退缩程度也有明显差异,表 1 显示 MP 分级从 1 级至 5 级不等,这与 NACT 后手术的时间间隔、化疗药物的不同都可能相关,但也有可能是肿瘤某些本质特征导致的,如内分泌基因表型、P53 基因是否突变等,有待后续进一步探索。

【参考文献】

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

[2] ABU SAMAAN TM, SAMEC M, LISKOVA A, *et al.* Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 789.

[3] ZASADIL LM, ANDERSEN KA, YEUM D, *et al.* Cytotoxicity of

paclitaxel in breast cancer is due to chromosome missegregation on multipolar spindles[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(229): 229ra43.

[4] DONNE R, SAROUL-AÏNAMA M, CORDIER P, *et al.* Polyploidy in liver development, homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(7): 391-405.

[5] BOU-NADER M, CARUSO S, DONNE R, *et al.* Polyploidy spectrum: a new marker in HCC classification[J]. *Gut*, 2020, 69(2): 355-364.

[6] CHEN J, NIU N, ZHANG J, *et al.* Polyploid giant cancer cells (PGCCs): the evil roots of cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(5): 360-367.

[7] ZHANG S, ZHOU K, LUO X, *et al.* The Polyploid state plays a tumor-suppressive role in the liver[J]. *Developmental Cell*, 2018, 44(4): 447-459.

[8] WHITE-GILBERTSON S, VOELKEL-JOHNSON C. Giants and monsters: Unexpected characters in the story of cancer recurrence[J]. *Advances in Cancer Research*, 2020, 148: 201-232.

[9] MITTAL K, DONTAMSETTY S, KAUR R, *et al.* Multinucleated polyploidy drives resistance to Docetaxel chemotherapy in prostate cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2017, 116(9): 1186-1194.

[10] AMEND SR, TORGA G, LIN KC, *et al.* Polyploid giant cancer cells: unrecognized actuators of tumorigenesis, metastasis, and resistance[J]. *Prostate*, 2019, 79(13): 1489-1497.

[11] ATASHZAR MR, BAHARLOU R, KARAMI J, *et al.* Cancer stem cells: a review from origin to therapeutic implications[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(2): 790-803.

[12] ZHANG PY, YANG YJ, XUE Y, *et al.* Cancer stem cells: targeting tumors at the source[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2015, 19(10): 1821-1828.

[13] MCNEELY T, LEONE M, YANAI H, *et al.* DNA damage in aging, the stem cell perspective[J]. *Human Genetics*, 2020, 139(3): 309-331.

[14] RASTI A, MEHRAZMA M, MADJD Z, *et al.* Co-expression of cancer stem cell markers OCT4 and NANOG predicts poor prognosis in renal cell carcinomas[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 11739.

[15] VAN SCHAIJK B, DAVIS PF, WICKREMESEKERA AC, *et al.* Subcellular localisation of the stem cell markers OCT4, SOX2, NANOG, KLF4 and c-MYC in cancer: a review[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2018, 71(1): 88-91.

[16] 《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(版)》编写组. 乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版)[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 4(49): 296-304.

血清 PECAM-1、IGF-1 水平与进展期胃癌患者临床病理特征的相关性

张磊¹,汪景坤¹,李洵¹,樊丽伟¹,付晓霞¹,赵玉红¹,张东姣¹,赵彦焕¹,王园园²

(1. 中国人民解放军第八十二集团军医院 消化内科,河北 保定 071000;2. 河北医科大学第一医院 消化内科,河北 石家庄 050023)

【摘要】目的:观察血清血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在进展期胃癌(GC)患者中的表达情况,并分析两者与临床病理特征的关系。**方法:**前瞻性纳入2017年3月~2020年6月中国人民解放军第八十二集团军医院收治符合条件的85例进展期GC患者,记录患者病理特征及基线资料,检测血清PECAM-1、IGF-1水平,并分析两者与进展期GC患者临床病理特征的关系。**结果:**85例进展期GC患者中,肿瘤直径>5 cm 37例,临床分期IV期43例,组织低/中分化39例,病理类型为腺癌50例,淋巴结转移28例;不同肿瘤直径、组织分化程度、病理类型患者血清PECAM-1、IGF-1比较,差异无统计学意义($P>0.05$);IV期及淋巴结转移患者血清PECAM-1、IGF-1水平均高于III期及无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清PECAM-1、IGF-1单独及联合预测进展期GC患者临床高分期及淋巴结转移风险的曲线下面积(AUC)>0.80,均有一定预测价值。**结论:**血清PECAM-1、IGF-1过表达可能与进展期GC患者临床高分期、淋巴结转移密切相关,且两者用于预测患者病理分期及淋巴结转移有一定价值。

【关键词】进展期胃癌;血小板内皮细胞黏附分子-1;胰岛素样生长因子-1;临床病理特征;相关性

【中图分类号】R 735.2;R 365 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.008

Correlation between serum PECAM-1, IGF-1 levels and clinicopathological features in patients with advanced gastric cancer

ZHANG Lei, WANG Jingkun, LI Xun, FAN Liwei, FU Xiaoxia, ZHAO Yuhong, ZHANG Dongjiao, ZHAO Yanhuan, WANG Yuanyuan

Department of Gastroenterology, The 82nd Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Baoding 071000, China

【Abstract】Objective: To investigate the expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and analyze the relationship of the two protein levels and clinicopathological features in patients with advanced gastric cancer (GC). **Methods:** Eighty-five eligible patients with advanced GC treated in our hospital were prospectively included from March 2017 to June 2020. All patients were maintained on their pathological features and baseline data, and underwent measurement of serum PECAM-1 and IGF-1 levels. Then the relationship between the levels of the two proteins and the clinicopathological features was analyzed in patients of advanced GC. **Results:** Of the 85 patients with advanced GC, tumor diameter > 5cm was seen in 37. Forty-three patients were in clinical stage IV, and 39 were in low/medium differentiation. Pathological findings demonstrated that 50 patients were adenocarcinoma, and lymph node metastasis occurred in 28. The serum PECAM-1 and IGF-1 levels were not significantly different in patients with different tumor diameter, histological differentiation and pathological type ($P>0.05$), yet patients of stage IV and with lymph node metastasis had higher serum PECAM-1 and IGF-1 levels than those of stage III and without lymph node metastasis ($P<0.05$). Single detection of serum PECAM-1 or IGF-1 or combined measurement of the two proteins was certain predictive value in advance GC patients with high clinical stage and risks of lymph node metastasis (AUC>0.80). **Conclusion:** Over expression of PECAM-1 and IGF-1 may be closely related to high clinical stage and lymph node metastasis in patients with advanced GC, and both of the proteins have certain value in predicting the pathological stage and lymph node metastasis.

【Key words】 advanced gastric cancer; platelet endothelial cell adhesion molecule-1; insulin-like growth factor-1; clinicopathological features; correlation

胃癌(gastric cancer, GC)早期无明显症状,患者易错过最佳治疗时机,部分患者确诊时已为进展期

GC,癌组织浸润程度深,不利于预后^[1]。研究显示,肿瘤分期、淋巴结转移等病理特征均是影响进展期

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20201189);保定市科技计划项目(18ZF181)

收稿日期:2021-01-29

作者简介:张磊(1980-),男,副主任医师,(电话)15383721595,(电子信箱)xinhospital@163.com;

汪景坤(1983-),女,副主任医师,(电子信箱)freesky522@sina.com,通信作者。

GC 患者预后的重要因素,积极寻求可早期预测患者临床病理特征如分期、转移等十分必要^[2]。既往临床常通过检测血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)评估、预测 GC 患者临床病理特征及预后,但该指标易受炎症反应及慢性疾病等因素影响^[3]。血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)属于免疫球蛋白超家族,在肿瘤血管、淋巴管中均有表达,据报道,PECAM-1 在肿瘤生长中起重要作用^[4]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)具有促进细胞增殖分化、抑制凋亡等功能,可促进肿瘤血管生成^[5]。血清 IGF-1、PECAM-1 可能与 GC 患者临床病理特征也有一定联系,为找到其他可用的进展期 GC 血清标志物,本研究重点观察血清 PECAM-1、IGF-1 在进展期 GC 患者中表达,并分析两者与临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻纳入 2017 年 3 月~2020 年 6 月中国人民解放军第八十二集团军医院收治符合条件的 85 例进展期 GC 患者为研究对象,本研究获得本院伦理委员会批准同意,患者及家属签署知情同意书。85 例患者中男 51 例,女 34 例;年龄 47~69 (60.58±2.41)岁;美国纽约心脏病学会(New York heart association, NYHA)^[6]心功能分级: I 级 41 例、II 级 44 例。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①进展期 GC 符合相关诊疗学^[7]中诊断标准,且经胃镜活检组织学病理检查确诊;②患者在本院接受以手术为主的综合治疗方案,预计生存期>3 个月;③初治患者。

1.2.2 排除标准 ①合并其他恶性肿瘤;②合并肾衰竭、心肌炎等重要脏器疾病者;③伴脑梗死、糖尿病等影响血清 PECAM-1、IGF-1 水平的疾病;④伴凝血功能障碍;⑤合并感染性疾病的患者;⑥既往接受放疗治疗者。

1.3 方法

1.3.1 进展期 GC 患者病理特征评估 依据手术病理结果明确进展期 GC 患者临床病理特征,主要包括:肿瘤直径(≤ 5 cm、 > 5 cm)、临床分期^[8](III 期、IV 期)、组织分化程度^[9](低/中分化、高分化)、病理类型(腺癌、鳞癌或其他)、淋巴结转移^[10]。

1.3.2 实验室指标检测方法 患者入院次日清晨取空腹外周静脉血 4 mL,使用 TD5A 型离心机(长

沙湘锐离心机有限公司),以 3 000 r/min 速率离心 10 min,取血清,置于冰冻环境下保存待检;采用酶联免疫吸附法检测患者血清 PECAM-1、IGF-1 水平;试剂盒均由美国 R&D 公司提供,操作严格遵照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。计数资料以%和 n 表示,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计量资料组间比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。绘制受试者工作曲线(ROC),并计算曲线下面积(AUC)用于预测进展期 GC 患者不同临床病理特征风险的价值(AUC>0.9 表示预测性能较高,0.70~0.90 表示有一定预测性能,0.5~0.7 表示预测性能较差)。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同临床病理特征进展期 GC 患者血清 PECAM-1、IGF-1 水平比较 85 例进展期 GC 患者中,肿瘤直径 > 5 cm 37 例,临床分期 IV 期 43 例,组织低/中分化 39 例,病理类型为腺癌 50 例,淋巴结转移 28 例。不同肿瘤直径、组织分化程度、病理类型患者血清 PECAM-1、IGF-1 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);IV 期及淋巴结转移患者血清 PECAM-1、IGF-1 水平均高于 III 期及无淋巴结转移者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测进展期 GC 患者临床高分期风险的价值分析 将进展期 GC 患者临床分期作为状态变量($1 = \text{IV 期}, 0 = \text{III 期}$),将血清 PECAM-1、IGF-1 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线(见图 1),结果显示,当血清 PECAM-1、IGF-1 的 cut-off 值分别取 294.26 ng/mL、109.27 $\mu\text{g/L}$ 时,提示 GC 患者临床高分期风险高,且此时血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测进展期 GC 患者临床高分期的 AUC>0.80,均有一定预测价值。见表 2。

2.3 血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测进展期 GC 患者淋巴结转移风险的价值分析 将进展期 GC 患者淋巴结转移作为状态变量($1 = \text{转移}, 0 = \text{未转移}$),将血清 PECAM-1、IGF-1 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线(见图 2),结果显示,当血清 PECAM-1、IGF-1 cut-off 值分别取 287.12 ng/mL、106.32 $\mu\text{g/L}$ 时,提示 GC 患者淋巴结转移高风险,且此时血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测进展期 GC 患者淋巴结转移的 AUC>0.80,均有一定预测价值。见表 3。

表1 不同临床病理特征的进展期 GC 患者血清 PECAM-1、IGF-1 水平比较

临床病理特征	n	PECAM-1/(ng/mL)	t/Z	P	IGF-1/(μg/L)	t/Z	P
肿瘤直径	≤5 cm	277.97(273.23,281.38)	0.310	0.756	108.69±6.00	0.418	0.677
	>5 cm	277.88(273.20,281.72)			109.25±6.12		
临床分期	Ⅲ期	288.76(283.25,293.89)	7.454	<0.001	106.99(103.09,110.59)	7.761	<0.001
	Ⅳ期	305.89(300.30,312.55)			119.54(115.70,123.10)		
组织分化程度	低/中分化	288.97±12.75	0.363	0.718	113.36±7.85	0.566	0.573
	高分化	290.02±13.52			112.41±7.14		
病理类型	腺癌	279.63±12.75	0.279	0.791	111.03±6.10	0.875	0.384
	鳞癌或其他	280.41±12.41			109.85±6.07		
淋巴结转移	有	301.82(299.65,304.46)	7.462	<0.001	116.04(114.77,117.37)	7.466	<0.001
	无	283.06(280.64,286.89)			107.54(105.76,109.58)		

表2 血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测进展期 GC 患者临床分期风险的价值

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	P	灵敏度	特异度	约登指数
PECAM-1	294.26	0.858	0.781 ~ 0.936	<0.001	0.977	0.548	0.525
IGF-1	109.27	0.852	0.772 ~ 0.932	<0.001	0.884	0.405	0.289
联合检测	-	0.926	0.876 ~ 0.977	<0.001	0.977	0.619	0.596

表3 血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测进展期 GC 患者淋巴结转移风险的价值

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	P	灵敏度	特异度	约登指数
PECAM-1	287.12	0.887	0.815 ~ 0.958	<0.001	0.964	0.509	0.473
IGF-1	106.32	0.805	0.694 ~ 0.916	<0.001	0.893	0.421	0.314
联合检测	-	0.930	0.866 ~ 0.995	<0.001	0.964	0.579	0.543

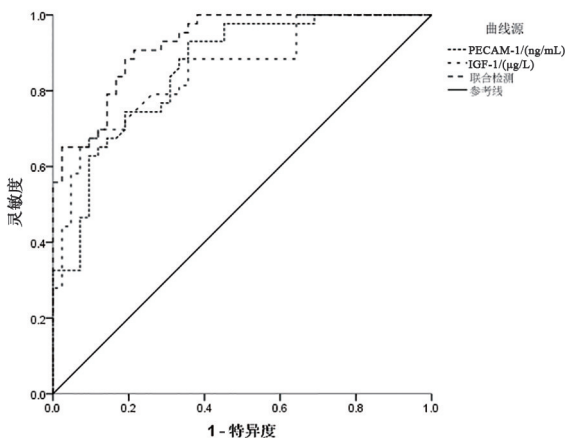


图1 血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测 GC 患者临床高分期风险的 ROC 曲线

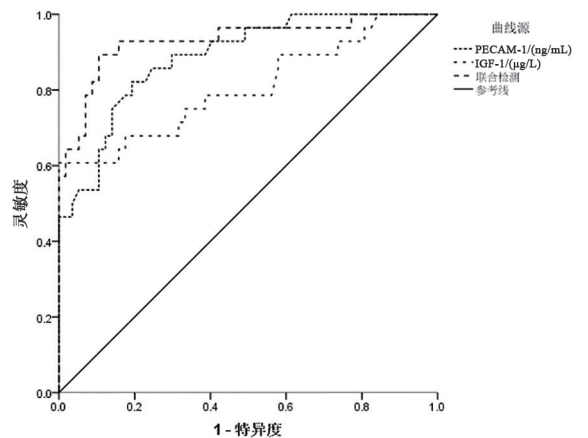


图2 血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测 GC 患者淋巴结转移风险的 ROC 曲线

3 讨论

进展期 GC 恶性程度高,手术或标准化化疗后 5 年生存率仍处于较低水平^[11]。有研究指出,患者性别、年龄、肿瘤类型、分期、淋巴结转移等临床病理特征均可能是中晚期 GC 预后影响因素^[12]。

以往病理检查虽准确率高,但创伤性大,且对于无法获得肿瘤组织患者,应用受限^[13]。血清学指标成为评估、监测癌症患者预后重要检查手段^[14]。PECAM-1 是血管内皮细胞标志物,作用范围广,与炎症及细胞迁移有关,且在血管生成、细胞凋亡等过

程中发挥重要作用^[15]。据报道,PECAM-1 在淋巴管及肿瘤血管中均有表达,参与肿瘤发生及血管生成,在肿瘤侵袭及转移等过程中均发挥重要作用,肿瘤组织中新生血管表达明显升高,而血管新生常提示肿瘤浸润生长及转移^[16]。IGF-1 是 IGF 信号通路关键的信号转导蛋白,在细胞增殖、生长及抗凋亡等过程中发挥重要作用^[17]。研究显示,IGF-1 可促进肿瘤血管生成,提高肿瘤细胞中血管内皮生长因子表达,增加 GC 细胞恶性程度及转移潜力^[18]。血清 IGF-1、PECAM-1 可能与进展期 GC 患者临床病理特

征存在一定联系。

本研究结果显示,Ⅳ期及淋巴结转移患者血清 PECAM-1、IGF-1 水平均高于Ⅲ期及无淋巴结转移患者,说明血清 PECAM-1、IGF-1 过表达可能与进展期 GC 患者临床分期及淋巴结转移有关。分析原因可能为,PECAM-1 的激活、基质金属蛋白酶及相关黏附分子等的激活与肿瘤细胞增殖同时发生,可降解细胞外及血管基膜,产生大量生长因子及基质水介酶,使微血管新生,导致肿瘤细胞浸润向其他部位基质迁移,最终增加肿瘤增殖及转移等风险^[19]。IGF-1 可提高肿瘤细胞中血管内皮生长因子浓度,而血管生成在肿瘤侵袭及转移等过程中发挥重要作用,因此 IGF-1 过表达加速肿瘤细胞扩散及转移^[20]。此外,IGF-1 可激活细胞外基质水解酶活性,使得肿瘤外基质降解增加,促进细胞转移^[21]。进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 PECAM-1、IGF-1 单独及联合预测进展期 GC 患者临床高分期及淋巴结转移风险的 AUC 均>0.80,且当血清两者 cut-off 值分别为 294.26 ng/mL、109.27 μg/L 和 287.12 ng/mL、106.32 μg/L 时,获得最佳预测价值,进一步证实血清 PECAM-1、IGF-1 过表达可作为患者临床分期及淋巴结转移早期评估标志物,未来可考虑早期监测进展期 GC 患者血清 PECAM-1、IGF-1 水平,针对水平过表达的患者,可结合其他影像学检查结果及其他标志物表达为患者设计合理的治疗方案,以提高治疗效果,促进良性预后。但本研究也存有一定局限,如未对血清 PECAM-1、IGF-1 之间的关系进行探究,关于两者是否在进展期 GC 中可相互影响、共同参与患者淋巴结转移、临床高分期等过程尚未明确,具体结论仍需进一步证实。

综上所述,血清 PECAM-1、IGF-1 过表达可能与进展期 GC 患者临床高分期、淋巴结转移密切相关,且两者用于预测患者病理分期及淋巴结转移有一定价值。

【参考文献】

[1] ROBERT S, MALGORZATA S, JERZY M, *et al.* Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(7): 239-248.

[2] 朱信强, 张明, 丁闯, 等. 不同病理类型进展期胃癌的预后因素分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(5): 580-586.

[3] 刘佳, 白玉贤, 魏孝礼. 甲胎蛋白阳性胃癌相关基因及治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(6): 442-447.

[4] ABRAHAM V, CAO GY, PARAMBATH A, *et al.* Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 488-502.

[5] 谭生权, 张碧涛, 孙建华. 血清胰岛素样生长因子 1 与 E-钙黏蛋白在胃癌患者中的表达及临床意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(5): 467-470.

[6] DOUNYA S, MAGER YL, OORT FJ, *et al.* New York heart association class assessment by cardiologists and outpatients with congenital cardiac disease: a head-to-head comparison of three patient-based versions[J]. *Cardiology in the Young*, 2012, 22(1): 26-33.

[7] 王天宝. 实用胃肠恶性肿瘤诊疗学(上卷)[M]. 广东: 广东科技出版社, 2012: 554.

[8] WANG W, LI Y, ZHANG Y, *et al.* Incorporation of extranodal metastasis of gastric carcinoma into the 7th edition UICC TNM staging system[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e19557.

[9] CHIARAVALLI AM, KLERSY C, VANOLI A, *et al.* Histotype-based prognostic classification of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9): 896-904.

[10] LEE CM, CHO JM, JANG YJ, *et al.* Should lymph node micrometastasis be considered in node staging for gastric cancer: the significance of lymph node micrometastasis in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): 765-771.

[11] LUCHUAN C, SHENHONG W, ZAISHENG Y, *et al.* Analysis of risk factors and prognosis of No. 8p lymph node metastasis in cases with advanced gastric cancer[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2017, 20(2): 218-223.

[12] 杨民连. 胃癌患者预后影响因素分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(12): 2154-2156.

[13] 于云鹏, 俞静, 杨林, 等. 早期胃癌临床病理学特征及年代变化趋势分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2018, 20(2): 98-101.

[14] 刘谦, 夏兴洲, 李金丽, 等. 胃癌患者癌组织及血清中 lncRNA EXOC7 的表达及其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(10): 1117-1121.

[15] 袁梅琴, 王增, 吕汪霞, 等. 血清 PECAM-1 在Ⅳ期胃癌中的表达及意义[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(5): 476-479.

[16] 陈明枝, 杨红, 王彩虹, 等. PECAM1 在 NSCLC 老年患者癌组织中的表达及意义[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(4): 614-617.

[17] BRAAK BT, SIEZEN CL, LEE JS, *et al.* Insulin-like growth factor 1 receptor activation promotes mammary gland tumor development by increasing glycolysis and promoting biomass production[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 14-18.

[18] PEAKE BF, EZE SM, YANG L, *et al.* Growth differentiation factor 15 mediates epithelial mesenchymal transition and invasion of breast cancers through IGF-1R-FoxM1 signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94393-94406.

[19] TERASHIMA M, ICHIKAWA W, OCHIAI A, *et al.* TOP2A, GGH, and PECAM1 are associated with hematogenous, lymph node, and peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients enrolled in the ACTS-GC study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57574-57582.

[20] 袁梅琴, 王增, 王海洋, 等. 血清 PECAM-1 和 IGF-1 水平与晚期胃癌临床病理特征及预后的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(7): 1051-1053, 1132.

[21] 孙卉, 钱亚云. 胰岛素样生长因子系统和 EMT 在胃癌中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(7): 104-108.

血清 CEACAM1 对结直肠癌诊断的临床价值分析

黄晨蕾^{1,2}, 王莹莹¹, 刘小岑¹, 李小宁², 陶绍能¹

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

【摘要】目的:检测血清癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM1)在结直肠癌患者血清中的水平,探讨其在结直肠癌中的诊断价值并分析其与临床病理资料之间的关系。**方法:**采用 ELISA 法测定了 50 例结直肠癌患者、30 例结直肠良性疾病患者和 30 例健康对照者血清 CEACAM1 水平,并进一步分析其与临床病理特征的相关性及诊断效能。**结果:**结直肠癌组 CEACAM1 血清浓度[469.1(258.1~637.5)pg/mL]较结直肠良性疾病组[246.8(206.9~311.3)pg/mL]和健康对照组[245.2(207.1~287.9)pg/mL]升高($P<0.05$);Ⅲ/Ⅳ期结直肠癌患者血清 CEACAM1 浓度高于 I/Ⅱ期患者($P<0.01$)。有淋巴结转移与远处转移的结直肠癌患者血清 CEACAM1 浓度均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析表明,血清 CEACAM1 是筛选结直肠癌患者的一种潜在生物标志物(AUC=0.749,54.0%)。CEACAM1 对结直肠癌的诊断特异度(96.7%)略高于 CEA(86.7%);CEACAM1 与 CEA 联合检测效能(AUC=0.822)和灵敏度(76.0%)略提高。**结论:**血清 CEACAM1 可能是结直肠癌的一种潜在生物标志物。与 CEA 联合检测可略提高结直肠癌的诊断效能并与结直肠癌的分期、转移相关。

【关键词】癌胚抗原相关细胞黏附分子 1;结直肠癌;血清;诊断

【中图分类号】R 446.11;R 735.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.009

Analysis on the clinical value of serum CEACAM1 in the diagnosis of colorectal cancer

HUANG Chenlei, WANG Yingying, LIU Xiaocen, LI Xiaoning, TAO Shaoneng

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

【Abstract】Objective: To assess the diagnostic value of serum carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1(CEACAM1) level in patients with colorectal cancer, and investigate its relationship with clinicopathological data. **Methods:** Serum CEACAM1 level was measured in 50 patients of colorectal cancer, 30 patients with benign colorectal disease and 30 healthy controls using ELISA, and the correlation between CEACAM1 and clinicopathological features and diagnostic efficacy were analyzed. **Results:** Serum CEACAM1 concentration in the colorectal cancer group [469.1(258.1~637.5) pg/mL] was significantly higher than that in the benign colorectal disease group [246.8(206.9~311.3) pg/mL] and the healthy control group [245.2(207.1~287.9) pg/mL] ($P<0.05$), and higher in patients with stage III/IV colorectal cancer than in those with stage I/II ($P<0.01$). Still, evidently increased serum CEACAM1 level was seen in colorectal cancer patients with lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum CEACAM1 was a potential biomarker for screening of colorectal cancer(AUC=0.749;54.0%). The diagnostic specificity of CEACAM1 in colorectal cancer(96.7%) was slightly higher than that of CEA(86.7%), and combined measurement of CEACAM1 and CEA can improve the detection efficiency(AUC=0.822) and sensitivity(76.0%) to a certain degree. **Conclusion:** Serum CEACAM1 may be a potential biomarker for colorectal cancer, and is associated with staging and metastasis of colorectal cancer. Combined detection of it with CEA can slightly improve the diagnostic efficacy.

【Key words】 carcinoembryonic antigen associated cell adhesion molecule 1; colorectal cancer; serum; diagnosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球男性第三大常见癌症,也是全球女性第二大癌症,在总人群中发病率排名第四,病死率排名第二^[1]。流行病学资料显示,CRC 患者的 5 年生存率从 I 期患者 90% 到转移性疾病患者 10% 不等^[2]。早期发现 CRC 对减少与疾病相关的发病率和病死率是至关重要的,但对 CRC 的早期诊断仍缺乏有效的肿瘤标

志物。因此选择合适的生物标志物对 CRC 的诊断和评价具有重要的临床价值。

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是最广泛使用的 CRC 分子标记,已被证实是一种有价值的患者监测工具。然而,使用 CEA 作为 CRC 标记的主要担忧是其与其他类型癌症和良性条件的相关性。由于其灵敏度和(或)特异度不足,不太可能成

基金项目:皖南医学院重大疾病非编码 RNA 转化研究安徽普通高校重点实验室课题(RNA202006)

收稿日期:2020-11-25

作者简介:黄晨蕾(1995-),女,2019 级硕士研究生,(电话)18375333616,(电子信箱)chenlei Huang711@163.com;

陶绍能,男,副主任技师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)tsntyc@sina.com,通信作者。

为独立的诊断检测指标。近年来,临床研究发现癌胚抗原相关细胞黏附分子1(carcinoembryonic antigen related cell adhesionmolecule 1,CEACAM1)与肿瘤的发生发展密切相关^[3],因为CEACAM-1存在于人体的外周血中,并通过血液分布到各组织器官。因此,它可以作为诊断和评价肿瘤患者的重要生物标志物之一。在本研究中,我们收集了50例CRC患者,评价血清CEACAM1检测在CRC诊断中的临床价值及其与临床病理特征的相关性。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取弋矶山医院2018年1~12月住院CRC患者(CRC组)50例,男35例,女15例;平均年龄(62.3±11.5)岁。结直肠良性疾病患者(CBD组)30例,男20例,女10例;平均年龄(55.0±10.6)岁。所有病例均有病理诊断,术前未接受任何抗肿瘤治疗。30例健康体检者(NC组)作为对照组,男23例,女7例;平均年龄(61.1±12.5)岁。

1.2 主要仪器及试剂 CEA检测采用雅培微粒子化学发光免疫分析法,试剂为雅培原装配套试剂。CEACAM1采用ELISA法检测,试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0统计软件进行统计学处理,采用GraphPad Prism 5.0绘图软件进行绘图。计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whiney U检验,3组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

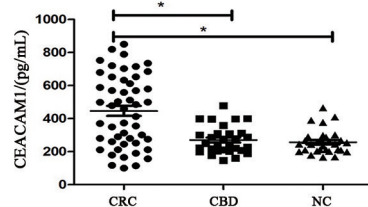
2 结果

2.1 各组血清CEACAM1浓度比较 CRC组CEACAM1血清浓度[469.1(258.1~637.5)pg/mL]较CBD组[246.8(206.9~311.3)pg/mL]和NC组[245.2(207.1~287.9)pg/mL]升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而CBD、NC组CEACAM1血清浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图1。

2.2 CRC患者血清CEACAM1浓度与临床病理参数的关系 结果显示,CRC患者血清CEACAM1浓度与年龄、性别和病理类型均无相关性($P > 0.05$)。Ⅲ/Ⅳ期CRC患者血清CEACAM1浓度高于Ⅰ/Ⅱ期患者($P < 0.01$)。有淋巴结转移与远处转移的CRC患者血清CEACAM1浓度均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 CRC患者血清CEACAM1、CEA水平绘制ROC曲线 血清CEACAM1是筛选CRC患者的一种潜在生物标志物($AUC = 0.749, 54.0%$)。CEACAM1

对结直肠癌的诊断特异度(96.7%)略高于CEA(86.7%);CEACAM1与CEA联合检测效能($AUC = 0.822$)和灵敏度(76.0%)略有提高。见表2、图2。



$H = 20.427, P = 0.000$;多组间两两比较, * $P < 0.001$ 。

图1 3组CEACAM1血清浓度比较

表1 CRC患者血清CEACAM1浓度与临床病理参数的关系 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

病理参数	n	CEACAM1/(pg/mL)	Z	P
年龄/岁			-0.472	0.637
≥60	29	459.2(256.1~600.5)		
<60	21	478.9(243.7~709.2)		
性别			-0.381	0.703
男	35	459.2(252.2~612.3)		
女	15	478.9(275.2~703.2)		
TNM分期			-5.670	0.000
Ⅰ/Ⅱ期	23	260.0(179.3~313.3)		
Ⅲ/Ⅳ期	27	588.7(499.9~715.2)		
病理类型			-1.403	0.161
溃疡型+浸润型	44	436.2(247.2~621.6)		
隆起型	6	549.0(356.2~762.1)		
淋巴结转移			-5.418	0.000
有	24	600.5(505.5~719.2)		
无	26	267.6(187.7~350.8)		
远处转移			-2.083	0.037
有	7	570.0(558.9~685.5)		
无	43	370.5(245.5~612.3)		

表2 CEACAM1在CRC中的诊断效能分析

指标	AUC	灵敏度/%	特异度/%	P	95% CI
CEACAM1	0.749	54.0	96.7	0.000	0.649~0.850
CEA	0.732	58.0	86.7	0.000	0.634~0.830
CEACAM1+CEA	0.822	76.0	88.3	0.000	0.737~0.906

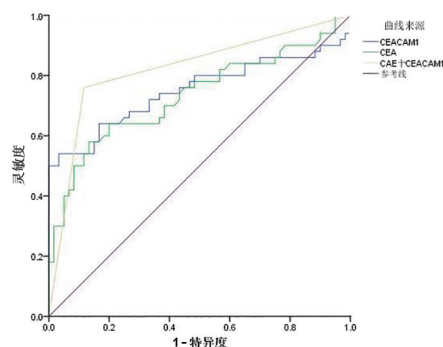


图2 血清CEA、CEACAM1诊断CRC的ROC曲线

3 讨论

CRC 是临床常见的恶性肿瘤。目前,在结直肠肿瘤的诊断中,传统的肿瘤标志物如血清 CEA 虽然对 CRC 的诊断有一定的诊断价值,但仍缺乏灵敏度和特异度高的血清标志物^[4]。因此,寻找新的 CRC 诊断的血清学标志物具有重要意义。

CEACAM1 是一种单通道跨膜糖蛋白,属于癌胚抗原家族。该蛋白广泛表达在各种增殖和静止的上皮细胞、内皮细胞和造血细胞。CEACAM1 参与多种细胞生物学事件,如血管形成、细胞的运动性、细胞的增殖、感染和炎症等^[5]。CEACAM1 对肿瘤的发生发展非常重要,CEACAM1 表达改变已在许多癌症中被报道^[6-8]。然而,CEACAM1 在癌症患者中的表达相关研究仍然存在争议。目前,对 CEACAM1 在 CRC 中的报道仍不多,因此,我们评估了 CEACAM1 在 CRC 中的表达。

本研究发现 CRC 患者的血清 CEACAM1 水平较结直肠良性疾病患者及健康体检者是高表达的。研究显示,血清 CEACAM1 的诊断效率在不同癌症之间存在差异,作为单一诊断生物标志物,血清 CEACAM1 的 AUC 在 NSCLC 患者中较高(0.96)^[5];在 CRC 患者中 AUC 相对较低(0.749),与胰腺癌的相当(0.78)^[9]。此外,ROC 数据证实 CEACAM1 在鉴别 CRC 患者与良性疾病及对照组中具有低灵敏度。将 CEACAM1 与 CEA 联合检测可将 AUC 诊断准确率提高至 0.822(灵敏度 76%;特异度 88.3%)。CEACAM1 与 CEA 联合检测效能(AUC=0.822)和灵敏度(76.0%)较单项指标仅略有提高,这可能与本研究纳入的患者较少有一定关系。

笔者进一步分析了 CEACAM1 与临床病理特征的相关性。结果显示血清 CEACAM1 水平与 TNM 分期、淋巴结转移和远处转移显著相关,与年龄、性别和病理类型均无相关性。提示 CEACAM1 可以作为 CRC 患者预后判断的指标。

大多数血清标志物研究关注的是癌细胞中分泌的易检测蛋白的特异度过表达,而这些蛋白在相应的正常细胞中不表达^[10]。本研究中,在诊断时收集了所有参与者的血清样本,血清 CEACAM1 水平测定使用的是商品化的 ELISA 试剂盒,CEACAM1 分析采用的是定量检测方法。这些优点使研究结果可

靠。然而,本研究中也存在一些局限性。本研究的研究对象较少,可能影响了诊断效率,因此应该尝试在大队列中进行这项工作,以验证血清 CEACAM1 对 CRC 患者的诊断效率。血清 CEACAM1 的来源不清楚,血清 CEACAM1 水平是否完全可归因于此 CEACAM1 在该肿瘤组织中的过表达仍需要进一步的研究。综上所述,本研究提示血清 CEACAM1 可能是 CRC 的诊断和预后标志物。与 CEA 联合检测可略提高 CRC 的诊断效能并与其分期、转移相关。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] VAN CUTSEM E, CERVANTES A, NORDLINGER B, *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3):iii1-iii9.
- [3] HUAIJUN W, YING F, HONGXING Z, *et al.* Clinical value of combined detection of serum APE1-Aabs and CEACAM-1 in the diagnosis of colorectal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5):1286-1289.
- [4] RASMUSSEN L, NIELSEN HJ, CHRISTENSEN IJ. Early detection and recurrence of colorectal adenomas by combination of eight cancer-associated biomarkers in plasma[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 13:273-284.
- [5] ZHOU MQ, DU Y, LIU YW, *et al.* Clinical and experimental studies regarding the expression and diagnostic value of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in non-small-cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:359.
- [6] LI N, YANG JY, WANG XY, *et al.* Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 is expressed and as a function histotype in ovarian tumors[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2016, 20:7-12.
- [7] ZHOU M, JIN Z, LIU Y, *et al.* Up-regulation of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in gastrointestinal cancer and its clinical relevance[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2017, 49(8):737-743.
- [8] LUEBKE AM, RICKEN W, KLUTH M, *et al.* Loss of the adhesion molecule CEACAM1 is associated with early biochemical recurrence in TMPRSS2:ERG fusion-positive prostate cancers[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(2):575-583.
- [9] 龚道元, 伏红霞, 彭艳, 等. 胰腺癌患者血清 CEACAM1 的测定及其诊断价值[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(1):164-166.
- [10] YU H, YU J, REN Y, *et al.* Serum CEACAM1 level is associated with diagnosis and prognosis in patients with osteosarcoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153601.

应用椎间孔镜技术治疗腰椎管狭窄症的临床疗效观察

李朝顶,张磊,管旭日,杨六中,孙焱

(徐州市中医院 骨科,江苏 徐州 221009)

【摘要】目的:探讨经皮椎间孔镜技术(PELD)治疗腰椎管狭窄症(LSS)的临床疗效。**方法:**收集徐州市中医院2016年2月~2018年2月应用PELD行腰椎椎板减压术的LSS患者32例,采用VAS评分、Mac-Nab疗效标准进行临床疗效评价。**结果:**32例患者均顺利完成手术,VAS评分术前 8.22 ± 1.16 ,术后1个月 2.59 ± 0.76 ,末次随访时 0.91 ± 1.00 。术后1个月和末次随访时VAS评分均低于术前($P<0.05$);末次随访时VAS评分低于术后1个月($P<0.05$)。术后平均随访(11.3 ± 6.6)个月,优良率达77.3%。**结论:**经皮PELD治疗LSS,手术时间短,术中出血量少,术后恢复快,临床疗效显著,值得临床推广应用。

【关键词】腰椎管狭窄症;椎间孔镜技术;疗效观察

【中图分类号】R 687.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.010

Clinical observation on the outcomes of percutaneous endoscopic lumbar discectomy for lumbar spinal stenosis

LI Chaoding, ZHANG Lei, GUAN Xuri, YANG Liuzhong, SUN Yan

Department of Orthopedics, Xuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou 221009, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical effect of percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PELD) in the treatment of lumbar spinal stenosis. **Methods:** Thirty-two patients with lumbar spinal stenosis undergone decompression by PELD in our hospital were included from February of 2016 to 2018. The clinical effects were evaluated with visual analogue scale (VAS) and by Mac-Nab criteria. **Results:** PELD was successfully completed in the 32 patients. Scoring for low back and leg pain by VAS was 8.22 ± 1.16 before surgery, 2.59 ± 0.76 one month following operation and 0.91 ± 1.00 at final follow-up. VAS scoring at one month after surgery and at final follow-up was reduced compared to pre-operation ($P<0.05$), and was lower at final follow-up than at one month after surgery ($P<0.05$). The average follow-up was (11.3 ± 6.6) months, and the good rate was 77.3%. **Conclusion:** Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for lumbar spinal stenosis can be worthy of wider clinical recommendation because of the shortened operative time, less intraoperative blood loss, quick recovery after surgery, and remarkable clinical efficacy.

【Key words】 lumbar spinal stenosis; endoscopic lumbar discectomy; curative effect observation

腰椎管狭窄症(lumbar spinal stenosis, LSS)是脊柱外科的常见疾病,临床上常采用开放手术进行治疗,但该术式手术创伤较大,术中出血较多,术后恢复期较长且易产生并发症,难以较好地维持患者中远期疗效。近年来,随着椎间孔镜技术(percutaneous endoscopic lumbar discectomy, PELD)的不断成熟,LSS治疗在临床上已逐渐采用经皮PELD,手术对患者的损伤亦大大减轻,临床效果较为显著。徐州市中医院2016年2月起应用PELD治疗LSS患者32例,临床近期疗效较为满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 入选标准:参照既往研究^[1-3]LSS诊断标准,①主要表现为间歇性跛行,下肢放射痛等;②CT和MRI等影像学诊断显示椎间孔和(或)侧隐窝狭窄,中央椎管和(或)混合性椎管狭窄;③双侧或单侧根性症状,伴有抑或无伴有马尾受压征;④双节(或单节)段椎管狭窄症状;⑤椎管骨质增生与影像学诊断相符合,压迫主要在后方黄韧带。排除标准:①腰椎滑脱、腰椎明显不稳、单纯椎间盘突出等原因引起的椎管狭窄;②突出压迫

基金项目:安徽省科技计划项目(08020303078);安徽省教育厅自然科学基金项目(KJ2008A09ZC);江苏省中医药局科技项目(YB201828);徐州市科技项目(KC19184)

收稿日期:2021-03-10

作者简介:李朝顶(1975-),男,副主任医师,(电话)15862182189,(电子信箱)cdinglee@163.com。

主要表现在前方椎间盘;③腰椎骨性感染、精神异常、肿瘤和语言交流困难等。

1.2 临床资料 收集我院2016年2月~2018年2月收治LSS患者32例的临床资料,男15例,女17例;年龄53~89(71.59±10.37)岁。受累椎间隙L₄₋₅ 23例,L₃₋₄ 2例,L₂₋₃ 1例,L₂₋₃和L₃₋₄ 1例,L₄₋₅和L_{5~S1} 1例,L_{5~S1} 4例。所有患者均在门诊接受8周规范保守治疗无效后行PELD手术。透视下侧方经皮穿刺至病变节段下位椎体上关节突尖部。

1.3 手术方法

1.3.1 采用PELD腰椎椎板间入路 患者术前准备完善并成功麻醉后,取俯卧位,用垫腰枕和髻枕悬空腹部,使腰部后正中线与床面平行。在C形臂X线透视下用克氏针在体表定位,确定责任节段关节突内缘平行线与下位椎板上缘平行线交点为穿刺点,并作标记线。透视观察导管位置正侧位在责任椎间隙。将腰椎内窥镜插入导管,镜下咬除部分椎板扩大椎板间隙,完全暴露黄韧带后,清理部分增厚的黄韧带,并充分暴露神经根。必要时可探查同侧神经根管和对侧神经根管。

1.3.2 采用PELD经椎间孔入路 从切口经侧后方肌群缓慢穿刺至病变节段下位椎体上关节突尖部,在关节突表面麻醉。用尖刀片切开皮肤小口约7 mm,从切口经侧后方肌群缓慢刺入责任节段的椎间孔处。透视观察:正位片上,穿刺针经责任节段上关节突顶点,指向责任椎体上缘中点,尖端深达椎弓根内侧缘;侧位片上,穿刺针经责任节段上关节突顶点,指向并接近责任间隙下位椎体后缘顶点。穿刺针位置满意。由穿刺针植入导丝,拔除穿刺针,沿导丝由细到粗逐级插入一级导杆和各级套管,用一级环锯、二级环锯、三级环锯逐步磨除上关节突冠状面及腹侧面,直至工作套筒插入椎管内。透视见套筒经上关节突尖部,套筒尖端位置在正位近责任间隙下位椎体上缘中点,侧位位于责任间隙下位椎体后上缘。将椎间孔镜插入。分离与神经根粘连的椎间盘,摘除增生肥厚的黄韧带及侧隐窝扩大成形。在尽量减少纤维环破坏的前提下摘除纤维环内退变松动的髓核。射频止血,封闭、成形开窗纤维环,灭活纤维环表面窦椎神经。探查行走神经根及出口神经根,未见压迫,搏动良好,拔除外套管,无菌包扎小切口。

1.4 观察指标 观察术中出血量和并发症,记录手术时间、术后下床时间和行走距离以及治疗过程中的不良反应。患者术后预防性使用抗生素1~3 d,术后24 h内绝对卧床,第2天佩戴腰围方可下地活

动。随访采用VAS评分、Mac-Nab疗效标准进行效果评价^[4-7]。①优:无痛,症状完全消失,活动无限制;②良:活动轻度受限,偶尔出现腰痛或腿痛,对患者的正常工作和生活稍微影响;③可:症状减轻,功能改善,但仍会出现间歇性疼痛,对患者的正常工作和生活有影响;④差:症状治疗前后无改善,甚至加重,需要再次进行治疗。

1.5 数据分析 采用SPSS 18.0 统计软件进行。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用随机区组设计方差分析,多组间两两比较采用SNK法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的手术时间、术中出血量及住院时间等情况 32例LSS患者全部顺利完成手术,均未发生硬膜囊撕裂和神经根损伤及椎间隙或穿刺通道软组织感染。患者术后切口均一期愈合。手术时间50~90(70.3±15.2) min,术中出血量10~20(15.6±3.9) mL;术后住院5~7(5.5±1.3) d。

2.2 患者手术前后VAS评分比较 术后1个月和末次随访时VAS评分均低于术前($P < 0.05$);末次随访时VAS评分亦低于术后1个月($P < 0.05$)。见表1。

表1 LSS患者手术前后VAS评分比较

时间	VAS评分	F	P
术前	8.22±1.16 ^a	383.97	<0.001
术后1个月	2.59±0.76 ^b		
末次随访时	0.91±1.00 ^c		

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

2.3 患者术后并发症发生及随访情况 术后2例出现下肢反跳痛,1~2周后恢复。随访4~18(11.3±6.6)个月,无复发患者。术后末次随访按改良Mac-Nab疗效标准评定:优20例,良7例,可4例,差1例,优良率77.3%。

3 讨论

LSS临床上主要表现为腰腿疼痛的一类疾病,椎体后柱结构的病理性改变是椎管狭窄的一个重要因素,发病原因包括不同因素导致的椎管容积减少,脊髓受压、神经根麻木等,好发部位多为主椎管、神经根管(侧隐窝)和椎间孔,受累下肢表现为感觉和运动障碍。LSS是患者腰腿疼痛甚至致残的主要原因之一,其治疗方法临床上曾普遍采用传统的脊柱外科手术,如开放手术减压并后路椎体间融合术、全椎板切除减压术等,临床疗效一般较好,可彻底减压

患者的神经根管及侧隐窝;使用患者自体骨即可满足植骨要求,无需人工骨或异体骨源;且脊柱内固定有助于骨床与植(置)入物密切接触。然而,传统后路椎体间融合术(posterior lumbar interbody fusion, PLIF)椎管内操作较多,创伤大、出血多,且术中存在损伤腰椎解剖结构的危险,故年老体弱或合并其他疾病的LSS患者较难耐受该术式。

随着微创外科的发展,经皮PELD微创治疗腰椎病变为外科医师解决LSS提供了一种新的术式。该术式为可视化操作,将传统开放椎管减压术与内镜技术有机结合,可减少椎管内干扰,更好地实现椎管及神经根管扩大成型,有效实现神经组织减压,且降低了手术难度,较好地避免了因剥离肌肉、软组织、椎板及关节突的操作而造成手术伤害,更有利于术后恢复,提高了年老体弱LSS患者对手术治疗的期望值^[7-8]。

PELD虽然对腰椎管狭窄减压有明显的临床疗效和独特的微创优势,但应用PELD治疗椎管狭窄症较腰椎间盘突出症难度大,对硬膜囊、神经损伤等并发症及放射暴露问题对术者依然存在风险。因此,应用PELD治疗LSS是否作为一种安全有效的手术方式亦有学者持不同意见,如Polikandriotis等^[8-10]认为PELD治疗LSS手术时间短、创伤小、术中出血少、术后并发症少,安全有效。Ahn等^[11-12]总结PELD治疗不同部位LSS的手术技巧,讨论了选择经椎板间隙入路和经椎间孔入路治疗不同部位LSS的优势与不足。由此可见应用PELD治疗LSS对大部分的腰椎管狭窄患者是安全有效的,但对于黄韧带肥厚或者合并一些骨化狭窄的患者,则不能盲目减压,否则有加大手术风险的可能,因此术者术前必须明确椎管狭窄致病因素,充分做好术前准备。

我院治疗的LSS患者多高龄体弱,基础疾病多,不能耐受常规开放手术,或是畏惧常规开放手术的创伤风险。但患者疾病症状严重,痛苦难忍,严重影响生活质量,需手术干预解除病痛。这时PELD微创手术的优势就很明显,切口仅7 mm,几乎没有出血,创伤小,风险小,术后恢复快。回顾我院32例LSS患者,术前均长期饱受病痛折磨,多尝试过多种

保守治疗,但收效甚微,不能达到治疗目的。经过我们的PELD微创治疗,患者的症状得到改善,取得了与开放手术同样的疗效,同时又避免了开放手术的较大创伤和风险。

综上所述,虽然PELD技术治疗LSS疗效确切,安全性高,是一种安全有效的方法。但其仍不能实现100%减压,LSS的治疗仍存在足够提升空间,需要广大外科医生进一步研究与探索。

【参考文献】

- [1] 赵一民,汤玮,王振东,等.经皮椎间孔镜技术治疗腰椎管狭窄症的早期临床疗效分析[J].中国矫形外科杂志,2016,24(19):1745-1748.
- [2] 张豪伟,刘帅,韦学昌,等.经皮椎间孔镜技术治疗老年退变性腰椎管狭窄症的临床效果观察[J].黑龙江医药,2019,32(2):464-466.
- [3] 李强.经皮椎间孔镜治疗老年性腰椎管狭窄症疗效观察[J].中国卫生标准管理,2016,7(14):52-53.
- [4] 高明林.经皮椎间孔镜治疗腰椎管狭窄的临床疗效相关因素分析[J].中国冶金工业医学杂志,2018,35(1):98-99.
- [5] 张英民,郭洪生,薛伟,等.经皮椎间孔镜技术治疗腰椎管狭窄症的应用效果[J].三峡大学学报(自然科学版),2017,39(S1):103-104.
- [6] 范智芳.经皮椎间孔镜技术治疗退变性腰椎管狭窄症疗效及安全性分析[J].中国实用医药,2016,11(22):58-59.
- [7] 许勇,陈仙,李利平,等.经皮椎间孔镜治疗腰椎管狭窄症的体会[J].中国骨与关节损伤杂志,2013,28(7):651-652.
- [8] POLIKANDRIOTIS JA,HUDAK EM,PERRY MW.Minimally invasive surgery through endoscopic laminotomy and foraminotomy for the treatment of lumbar spinal stenosis[J].J Orthop,2013,10(1):13-16.
- [9] 陈志文,马岩,李同涛,等.经皮椎间孔镜技术与MIS-TLIF手术治疗腰椎管狭窄症的疗效比较[J].中国骨与关节损伤杂志,2018,33(9):969-971.
- [10] 李利军,常峰,海涌,等.经皮椎间孔镜治疗腰椎管狭窄症临床疗效评价[J].中国骨伤,2018,31(7):617-620.
- [11] AHN Y.Transformaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy:technical tips to prevent complications[J].Expert Rev Med Devices,2012,9(4):361-366.
- [12] 华强,赵慧毅,胡治平.经皮椎间孔镜治疗老年性腰椎管狭窄症的临床疗效分析[J].中国矫形外科杂志,2016,24(3):278-280.

血清标志物 ProGRP、Spondin-2、PSA 联合 SPECT 检查对前列腺癌骨转移的诊断价值

王莹莹,陶绍能,刘小岑,陈晓磊,杨继文,葛俊亮

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 核医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨血清标志物胃泌素释放肽前体(ProGRP)、脊柱蛋白-2(Spondin-2)、前列腺特异性抗原(PSA)联合单光子发射型计算机断层成像(SPECT)检查对前列腺癌(PCa)骨转移的诊断价值。**方法:**收集2018年7月~2020年7月弋矶山医院确诊的62例PCa患者,骨转移组40例,无骨转移组22例;检测血清标志物ProGRP、Spondin-2、PSA。比较两组患者ProGRP、Spondin-2、PSA差异,分析其与PCa骨转移的相关性。**结果:**与无骨转移组比较,骨转移组患者Spondin-2、ProGRP、PSA升高($P<0.05$); >2 个骨转移灶患者与 ≤ 2 个骨转移灶患者相比,血清Spondin-2增高($P<0.05$),而两组骨转移患者PSA及ProGRP比值差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者fPSA/PSA比值差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归分析显示,血清标志物PSA($OR=1.149$)、Spondin-2($OR=1.438$)、ProGRP($OR=1.211$)水平升高是PCa骨转移的危险因素($P<0.05$)。**结论:**血清标志物ProGRP、Spondin-2、PSA与PCa骨转移相关,为其危险因素;fPSA/PSA与骨转移无关。

【关键词】前列腺癌骨转移;单光子发射型计算机断层成像;前列腺特异性抗原;脊柱蛋白-2;胃泌素释放肽前体

【中图分类号】R 737.25;R 446.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.011

Diagnostic value of serum marker ProGRP, Spondin-2 and PSA plus SPECT in the diagnosis of bone metastasis of prostate cancer

WANG Yingying, TAO Shaoneng, LIU Xiaocen, CHEN Xiaolei, YANG Jiwen, Ge Junliang

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

【Abstract】Objective:To investigate the diagnostic value of combined serum maker ProGRP, Spondin-2 and PSA with single-photon emission computed tomography(SPECT) in the diagnosis of bone metastasis in patients of prostate cancer(PCa). **Methods:**Sixty-two patients with PCa diagnosed in our hospital were included from July 2018 to July 2020. Of the 62 patients,40 were bone metastasis, and 22 were free. All patients underwent measurement of serum maker ProGRP, Spondin-2 and PSA. The difference of ProGRP, Spondin-2 and PSA was compared between the two groups for analysis of correlation of PCa with bone metastasis. **Results:**Compared with the non-bone metastasis group, the values of Spondin-2, ProGRP and PSA were significantly increased in the two groups of patients with bone metastasis($P<0.05$), and the serum Spondin-2 value was significantly higher in patients with >2 bone metastases than those with ≤ 2 bone metastases($P<0.05$). However, there was no significant difference in the ratio of PSA and ProGRP between the two groups of patients with bone metastases($P>0.05$), and in the ratio of fPSA/PSA among the three groups of patients($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated levels of serum marker PSA($OR=1.149$), Spondin-2($OR=1.438$) and ProGRP($OR=1.211$) were risk factors for bone metastasis of prostate cancer($P<0.05$). **Conclusion:**The serum marker ProGRP, Spondin-2 and PSA are risk factors for, and strongly related to bone metastasis in patients of prostate cancer, yet fPSA/PSA has no relation with bone metastasis in such victims.

【Key words】bone metastasis, prostate cancer; single-photon emission computed tomography; prostate-specific antigen; Spondin-2; ProGRP

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性生殖系统常见的肿瘤,其发病率在欧美等国家常年居于首位,近年来我国PCa患者亦在快速增加,并日趋年轻化。PCa易发生骨转移^[1],引起骨痛,并发病理性骨折和(或)神经压迫等。当发生骨转移时,几乎很

难被治愈,治疗只能减缓骨转移瘤的生长。因此,早期发现并预测骨转移,能为PCa的诊疗工作提供帮助。单光子发射型计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)全身骨显像因对骨异常的敏感性较高,是临床常用于判断骨转

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2018F29)

收稿日期:2020-12-15

作者简介:王莹莹(1989-),女,主治医师,(电话)13855399867,(电子信箱)850247303@qq.com;

陶绍能,男,副主任技师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)tsntyc@sina.com,通信作者。

移瘤的影像检查技术。前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA) 作为 PCa 较为经典的肿瘤检测指标, 研究发现^[2]其在 PCa 骨转移中亦有重要的价值。胃泌素释放肽前体(ProGRP) 作为小细胞肺癌特异性肿瘤标志物, 其在 PCa 组织中表达明显高于前列腺增生者。脊柱蛋白-2(Spondin-2) 是一种在肺癌细胞中表达不同的细胞外基质蛋白, 研究证实^[3]其也表达于 PCa 细胞中。本研究通过测定血清标志物 Spondin-2、ProGRP、PSA 联合 SPECT 全身骨显像, 探讨以上因素在 PCa 骨转移中的诊断价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 7 月 ~ 2020 年 7 月在弋矶山医院确诊的 62 例 PCa 患者的临床资料; 骨转移组患者 40 例, 年龄 51 ~ 87 (66.23 ± 11.79) 岁; 无骨转移组患者 22 例, 年龄 48 ~ 88 (69.46 ± 10.90) 岁。排除近期有外伤、手术史、接受过二磷酸盐治疗的患者。

1.2 仪器与方法

1.2.1 标本采集 使用雅培 i2000 微粒粒子化学发光免疫分析仪测定患者空腹血清 PSA、fPSA 值, 采血前 1 周避免尿道内插管、前列腺穿刺及直肠指诊等检查。使用罗氏 Cobas601 电化学发光仪器测定患者血清 ProGRP 值。采用 ELLISA 进行 Spondin-2 检测。

1.2.2 SPECT 全身骨显像 设置扫描参数, 采用

美国 GE 公司 SPECT 采集图像。患者注射骨显像显像剂药物 15 ~ 25 mCi 99mTc-MDP 后 3 ~ 6 h 后行核素全身骨显像, 期间嘱患者饮水 500 ~ 1 000 mL, 显像前嘱患者排空膀胱, 显像完成后由有经验的核医学医师对检查结果作出综合判断。

骨转移的诊断标准: ①SPECT 显示多处出现异常放射性浓聚影或缺损灶, 排除骨折、手术、外伤、退变等所致良性改变; ②SPECT 扫描示 1 ~ 2 处放射性异常浓聚灶, 同时结合患者其他影像学检查, 如 CT 或 MRI 示骨质破坏; ③骨活检证实为骨转移灶。

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, 多组间比较采用方差分析, 多组间两两比较采用 LSD 法。采用 ROC 曲线和二元 Logistic 回归分析 Spondin-2、ProGRP、PSA 对骨转移的诊断效能。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清标志物 PSA、fPSA、Spondin-2、ProGRP 检测 与无骨转移组比较, 骨转移患者 Spondin-2、ProGRP、PSA 升高 (P < 0.05); > 2 个骨转移灶数目患者与 ≤ 2 个骨转移灶患者相比, 血清 Spondin-2 增高 (P < 0.05), 而两组骨转移患者 PSA 及 ProGRP 比值水平差异无统计学意义 (P > 0.05)。3 组患者 fPSA/PSA 比值差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 PCa 骨转移组与非骨转移组检测指标比较

组别	n	PSA/(ng/mL)	fPSA/PSA	ProGRP/(pg/mL)	Spondin-2/(μg/L)
骨转移转移灶>2	26	56.691 ± 32.989 *	0.147 ± 0.054	55.668 ± 27.720 *	18.794 ± 7.844 * #
骨转移转移灶≤2	14	51.311 ± 27.582 *	0.129 ± 0.055	46.910 ± 7.925 *	13.344 ± 4.918 *
无骨转移组	22	16.720 ± 11.204	0.161 ± 0.059	32.083 ± 9.380	8.810 ± 2.777
F		15.483	1.493	9.001	17.515
P		0.000	0.233	0.000	0.000

注: 与无骨转移组相比, * P < 0.05; 与骨转移转移灶 ≤ 2 相比, # P < 0.05。

2.2 各因素诊断 PCa 的 ROC 曲线分析 两种及以上血清标志物联合应用时, 其 AUC 和约登指数略高于 PSA、Spondin-2、ProGRP 单独诊断。见图 1、表 2。

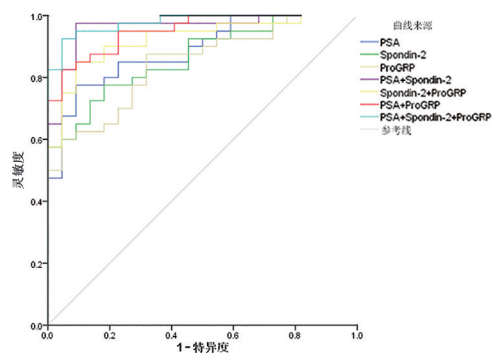


图 1 血清标志物在诊断 PCa 骨转移中的 ROC 曲线分析

表 2 各指标与 PCa 骨转移的关系

标志物	截断值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	约登指数
PSA	26.909	0.888	0.807 ~ 0.968	0.775	0.909	0.684
ProGRP	35.465	0.843	0.748 ~ 0.939	0.875	0.682	0.557
Spondin-2	11.450	0.864	0.776 ~ 0.951	0.775	0.818	0.593
PSA+ProGRP		0.951	0.904 ~ 0.998	0.825	0.955	0.780
PSA+		0.961	0.914 ~ 1.000	0.975	0.909	0.884
Spondin-2						
ProGRP+		0.924	0.858 ~ 0.990	0.850	0.909	0.759
Spondin-2						
PSA+ProGRP		0.978	0.950 ~ 1.000	0.925	0.955	0.880
+Spondin-2						

2.3 PCa 骨转移影响因素的多因素 Logistic 回归分析 血清标志物 PSA($OR=1.149$)、Spondin-2($OR=1.438$)、ProGRP($OR=1.211$) 水平升高是 PCa 骨转移的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 Logistic 回归分析各指标与 PCa 骨转移的关系

标志物	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
PSA	0.139	0.054	6.628	0.010	1.149	1.034 ~ 1.277
ProGRP	0.192	0.085	5.036	0.025	1.211	1.025 ~ 1.432
Spondin-2	0.363	0.150	5.873	0.015	1.438	1.072 ~ 1.930
Constant	-14.538	4.650	9.774	0.002		

3 讨论

作为男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,PCa 的发病率不断上升。一般情况下,早期 PCa 患者多无明显特征,当患者出现临床症状时,大部分患者已经处于晚期,甚至伴有远处转移^[4]。一旦癌细胞扩散到骨骼,很少被治愈,并且会引起一系列症状,包括疼痛、骨折风险增加和高钙血症等^[5-6]。临床早期发现骨转移病灶,对提高治疗效果具有积极作用。99mTc-MDP 全身骨显像是目前临床诊断骨转移瘤的常用检查方法,其灵敏度高,通常可比 X 线影像提前 3~6 个月甚至更长时间发现骨转移灶,但特异性差,整体诊断准确率尚无法达到 100%。因此 PCa 骨转移的诊断需联合其他检测指标。

血清标志物因其检测方法简便,能够早期反映疾病变化,临床上应用较多,笔者推测通过检测 PCa 相关血清标志物可以提高早期骨转移检测灵敏度。

PSA 是存在于前列腺腺泡及导管上皮胞浆中的丝氨酸蛋白酶,研究证实 PSA 对 PCa 骨转移有重要的诊断意义^[7-8]。Motten 等报道 PSA>20 ng/mL 对 PCa 骨转移有重要的临床意义^[9]。但在良性前列腺增生、感染及相关操作或创伤时(如导尿、前列腺穿刺活检、膀胱镜检查等)亦可以引起血清 PSA 的升高。本研究中,骨转移组患者的 PSA 高于非骨转移组,两组间 tPSA/PSA 差异无统计学意义,但在骨转移组中,PSA 与骨转移灶检出数目无相关性。

Spondin-2 是最初发现于卵巢癌的一种细胞外基质蛋白,参与细胞与基质间的侵袭和转移。Luca-relli 等研究发现,PCa 患者中 Spondin-2 表达水平较高,在肿瘤及其微环境中发挥重要功能^[10-11]。本研究中发现 PCa 骨转移组 Spondin-2 水平高于无骨转移组,且与骨转移灶数目呈正相关,提示 Spondin-2

可能与前列腺癌骨转移有关,并参与骨转移的病理过程,可用于预测前列腺癌骨转移,反映前列腺癌骨转移的程度。

ProGRP 作为胃泌素释放肽的前体结构,是小细胞肺癌的特异性肿瘤标志物。虽有研究证实 Pro-GRP 可能是 PCa 潜在的肿瘤标志物^[12],但其在 PCa 骨转移中作用尚未被探讨。本研究发现 PCa 骨转移组 ProGRP 高于无骨转移组,提示 ProGRP 可作为前列腺癌一种潜在的高度特异性的肿瘤标志物,提高其骨转移诊断的灵敏度。对 ProGRP 在骨转移中的作用机制还需要进一步探讨。

ROC 曲线分析表明,两种或以上血清标志物联合检测,其 AUC 和约登指数略高于 PSA、Spondin-2、ProGRP 单独诊断。Logistic 回归分析表明,PSA、ProGRP、Spondin-2 水平升高是 PCa 骨转移的危险因素。但由于本研究中样本量相对较少,结果仍需大样本研究验证。总之,血清标志物 PSA、ProGRP、Spondin-2 在 PCa 骨转移中可能具有一定的诊断价值。

【参考文献】

- [1] CHEN S, WANG L, QIAN K, *et al.* Establishing a prediction model for prostate cancer bone metastasis[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2019, 15(1):208-220.
- [2] WEI RJ, LI TY, YANG XC, *et al.* Serum levels of PSA, ALP, IC-TP, and BSP in prostate cancer patients and the significance of ROC curve in the diagnosis of prostate cancer bone metastases[J]. *Genetics and Molecular Research: GMR*, 2016, 15(2):7707-7715.
- [3] PARRA-CABRERA C, SAMITIER J, HOMS-CORBERA A. Multiple biomarkers biosensor with just-in-time functionalization; application to prostate cancer detection[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2016, 77:1192-1200.
- [4] HENSEL J, THALMANN GN. Biology of bone metastases in prostate cancer[J]. *Urology*, 2016, 92:6-13.
- [5] FORNETTI J, WELM AL, STEWART SA. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2018, 33(12):2099-2113.
- [6] BRIGANTI A, SUARDI N, GALLINA A, *et al.* Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2014, 40(1):3-11.
- [7] SINGH OP, YOGI V, REDHU P, *et al.* Role of serum prostate-specific antigen as predictor for bone metastases in newly diagnosed prostate cancer[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2019, 15(1):39-41.

光学相干断层扫描血管成像技术对中青年近视患者视盘区血管密度的观察

李 惠,孙功勋,张 雷,吴文生

(芜湖市眼科医院 眼科,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:采用光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)研究中青年近视患者视盘区血管密度与视网膜神经纤维层(RNFL)厚度变化及眼轴的关系。**方法:**收集中青年近视患者53例(89只眼),正视眼和低度近视组(+0.5~-3.0D)17例(30只眼),中度近视组(-3.0D~-6.0D)18例(28只眼),高度近视组(>-6.0D)18例(31只眼)。所有患者均行眼科常规检查,包括裂隙灯、眼底检查、眼压测定、眼轴测定(IOL-master)。采用OCTA检查设备收集视盘区微血管密度和RNFL厚度,自动进行计算,并通过单因素方差分析、LSD法进行比较,相关性分析视盘区血管密度与RNFL厚度和眼轴之间的关系。**结果:**中度近视组与高度近视组视盘内血管密度均高于正视眼和低度近视组($P<0.05$);正视眼和低度近视组与中度近视组视盘周围血管密度均高于高度近视组($P<0.05$)。视盘鼻侧(N)象限中正视眼和低度近视组与中度近视组血管密度均高于高度近视组($P<0.05$),而在其他象限中差异无统计学意义($P>0.05$)。视盘周围血管密度与RNFL厚度分别在4个象限均呈正相关($r=0.544,0.449,0.518,0.536$,均 $P<0.001$)。视盘内血管密度与眼轴呈正相关($r=0.463, P<0.001$);视盘周围血管密度与眼轴呈负相关($r=-0.281, P=0.008$)。**结论:**在中青年近视患者中,随着眼轴增加,高度近视患者视盘内血管密度增加,而视盘周围血管密度降低,且鼻侧下降明显。

【关键词】光学相干断层扫描血管成像技术;近视;视盘;视网膜神经纤维层厚度;眼轴

【中图分类号】R 445.3;R 778.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.012

Optical coherence tomography angiography in detection of vascular density in optic disc in young-middle aged patients with myopia

Li Hui, SUN Gongxun, ZHANG Lei, WU Wensheng

Department of Ophthalmology, Wuhu Ophthalmic Hospital, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To study the relationship between the vascular density in the optic disc and the thickness of retinal nerve fiber layer(RNFL) and axial length by optical coherence tomography angiography(OCTA) in young-middle aged patients with myopia. **Methods:** Fifty-three young-middle aged patients with myopia(a total of 89 eyes), including 17 patients(30 eyes) in the emmetropia and low myopia, 18(28 eyes) in the moderate myopia and 18(31 eyes) in the high myopia, were recruited, and undergone conventional ophthalmic examination, including slit lamp, fundus examination, intraocular pressure measurement and axial length measurement by IOL master. OCTA instrument was used to determine the micro-vessel density and RNFL thickness in the optic disc area via automatic calculation. The relationship between vascular density in optic disc and the thickness of RNFL and the axial length comparison was observed by one-way ANOVA and Fisher's least significant difference(LSD) method. **Results:** The vascular density in optic disc in moderate myopia group and high myopia group was higher than that of emmetropia group and low myopia group($P<0.05$). The vascular density in peripapillary area of emmetropia, low myopia group and moderate myopia group was higher than that in high myopia group($P<0.05$). In the nasal(N) quadrant of optic disc, the vascular density of emmetropia and low-moderate myopia group was higher than that of high myopia group($P<0.05$), yet there was no statistically significant difference in other quadrants($P>0.05$). Peripapillary vascular density was positively correlated with RNFL thickness in the four quadrants($r=0.544,0.449,0.518,0.536$, respectively, all $P<0.001$). The vascular density inside disc was in positive relation with the axial length($r=0.463, P<0.001$), yet the vascular density in peripapillary area was negatively correlated with the axial length($r=-0.281, P=0.008$). **Conclusion:** In young-middle aged patients of myopia, the vascular density inside disc of high myopia patients increases with added axial length, while the vascular density in peripapillary area tends to decrease, and the decrease appears evident at the nasal side.

【Key words】optical coherence tomography angiography; myopia; optic disc; retinal nerve fiber layer; axial length

基金项目:芜湖市科技计划项目(2017cg24)

收稿日期:2021-01-05

作者简介:李 惠(1983-),女,主治医师,(电话)15955383936,(电子信箱)17758053@qq.com;

孙功勋,男,副主任医师,(电子信箱)55878140@qq.com,通信作者。

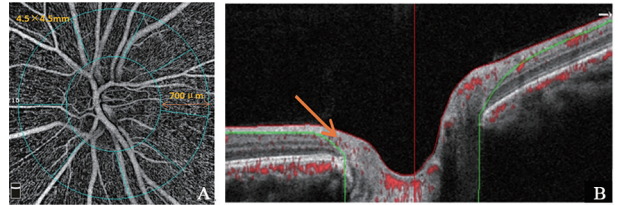
近视是最常见的眼部疾病之一,其中高度近视及其并发症是视力损害的主要原因^[1]。近视发生发展机制并不清楚,相关研究提示与眼内的血管密度和血液灌注有关,高度近视视网膜毛细血管微血管减少,脉络膜微血管丛的血流不足区域则明显增加^[2];高度和病理性近视眼相比于正视眼,视盘和黄斑周围视网膜灌注也显著减少^[3],且近视眼视盘周围灌注减少和视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)、眼轴相关^[4-5],但先前研究对象多有年龄跨度较大、眼底出现病理性改变等特征,而对于近视眼底改变早期研究报道较少。光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种新颖、快速、精准的眼部血管成像方法,无需静脉给药,即可对脉络膜和视网膜微血管进行无创成像和定量分析^[6]。因此本研究利用 OCTA 观察中青年无明显眼底改变的近视患者视盘周围血管密度和 RNFL 厚度变化,对其相关影响因素进行探讨。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月 ~ 2019 年 2 月在芜湖市眼科医院就诊的 53 例患者(89 只眼)纳入研究。平均年龄(28.34±5.34)岁。根据等效球镜分为正视眼和低度近视眼组(+0.5 ~ -3.0D)17 例 30 只眼,中度近视眼组(-3.0D ~ -6.0D)18 例 28 只眼,高度近视组(>-6.0D)18 例 31 只眼。排除标准:①影响眼部血流灌注的全身疾病;②眼部手术或外伤史;③有视神经萎缩、视盘前膜、视盘水肿等病理性改变;④角膜曲率<39 D 或>50 D,近视度数不稳定者。本研究通过本院伦理审查委员会批准,并遵守赫尔辛基宣言原则,所有参与者取得书面知情同意书。

1.2 方法 所有患者均进行全面眼科检查,包括视力、眼轴测量、眼压检查、眼底检查、主觉验光等。OCTA 检查:本研究采用 70 kHz,840 nm 波长的频域 OCT 系统(RTVue XR Avanti, Optovue, Inc, Fremont, CA)采集视盘区血流密度,所有检查均由同一熟练操作者完成,以确保结果的一致性。应用 Avanti RTVue-XR 系统的 Angio Vue 软件可以观察到视盘周围放射状血管在视网膜神经纤维层的血流图。En face OCT 血管图扫描范围 4.5 mm×4.5 mm,采用分光谱振幅去相关血管成像(split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA)算法,利用多个重复光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)横断面来改善信噪比。视盘血流密度

包括视盘内血流和视盘周围血流,其中视盘周围区域为从视盘边界向外延伸 700 μm 宽的椭圆环(图 1A);测量的血流密度深度是指从内界膜至神经纤维层(图 1B)。同时基于 3D Disc 和 ONH(optic nerve head)模式对视盘周围血流进行分区,分别由 45°、135°、225°、315°分为上(S)、鼻(N)、下(I)、颞(T),并计算这 4 个区域的血流密度和视神经纤维层厚度。



A. 视盘周围血流密度的范围(两个绿色圈之间);B. 视盘周围血管的深度(黄色箭头所示)。

图 1 视盘周围血流图分区及分层

1.3 统计学分析 使用 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,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD 法;计数资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。视盘周围血管密度和 RNFL 厚度、视盘内及视盘周围血管密度与眼轴变化间的关系采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 正视眼和低度近视组、中度近视组与高度近视组 3 组在性别和年龄上差异均无统计学意义($P > 0.05$),正视眼和低度近视组、中度近视组与高度近视组间等效球镜和眼轴差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1、2。

表 1 3 组患者性别、年龄比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁
正视眼和低度近视组	17	4/13	28.82±4.08
中度近视组	18	7/11	28.83±6.45
高度近视组	18	5/13	28.28±6.60
χ^2/F		1.054	0.053
P		0.590	0.949

表 2 3 组患者等效球镜、眼轴比较

组别	眼数	等效球镜/D	眼轴/mm
正视眼和低度近视组	30	-1.77±1.14	24.26±1.05
中度近视组	28	-4.37±0.83 ^a	25.47±0.81 ^a
高度近视组	31	-8.40±1.38 ^{ab}	26.51±1.02 ^{ab}
F		261.578	41.519
P		<0.001	<0.001

注:与正视眼和低度近视组比较, a $P < 0.05$;与中度近视组比较, b $P < 0.05$ 。

2.2 视盘区血管密度 中度近视组与高度近视组视盘内血管密度均高于正视眼和低度近视组,差异有统计学意义($P<0.05$);正视眼和低度近视组与中度近视组视盘周围血管密度均高于高度近视组,差异有统计学意义($P<0.05$)。正视眼和低度近视组与中度近视组在 N 象限中血管密度均高于高度近视组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组在 S、I、T 象限中血管密度差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 3。

2.3 视盘周围血管密度与 RNFL 厚度的相关性 相关性分析显示视盘周围血管密度和 RNFL 厚度分别在 S、N、I、T 4 个象限均呈正相关(S: $r=0.544$,N: $r=0.449$,I: $r=0.518$,T: $r=0.536$; $P<0.001$)。

2.4 视盘内及视盘周围血管密度与眼轴的相关性 视盘内血管密度与眼轴呈正相关($r=0.463$, $P<0.001$);视盘周围血管密度与眼轴呈负相关($r=-0.281$, $P=0.008$)。

表 3 3 组患者视盘内、视盘周围、S、N、I、T 血管密度比较

组别	眼数	视盘内	视盘周围	S	N	I	T	%
正视眼和低度近视组	30	53.58±5.79	51.82±2.82	52.40±3.25	47.73±3.25	52.97±3.90	55.13±2.93	
中度近视组	28	56.42±3.83 ^a	51.69±2.94	53.29±3.32	46.96±3.92	52.86±3.68	55.07±4.34	
高度近视组	31	57.19±3.23 ^a	49.87±3.93 ^{ab}	51.23±4.78	44.06±5.50 ^{ab}	51.00±5.90	54.77±4.31	
F		5.581	3.337	2.106	6.026	1.724	0.073	
P		0.005	0.040	0.128	0.004	0.185	0.929	

注:与正视眼和低度近视组比较,^a $P<0.05$;与中度近视组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究利用 OCTA 来观察视盘血管密度变化,发现高度近视患者视盘内血管密度增加而视盘周围区域降低且鼻侧象限下降明显。同时视盘周围血管密度和 RNFL 厚度呈正相关。随着眼轴增长,视盘内血管密度增加而视盘周围则减少。

RNFL 变薄区域有很高的相关性。本研究同样发现高度近视组鼻侧象限血管密度最低,且视盘周围血管密度与 RNFL 厚度存在正相关。因此其发生的机制可能继发于 RNFL 的丢失并伴随着毛细血管流量的减少。目前关于视盘周围鼻侧象限血管密度与 RNFL 的变化关系研究较少,未来还需要进一步深入探讨。

在以往的研究中,也发现随着屈光度的增加,视盘周围的血流密度呈下降趋势。Wang^[4]、He 等^[7]发现高度近视组视盘周围灌注减少,包括血流指数和血管密度。Yang 等^[8]同样发现非病理性高度近视比轻度近视患者视盘周围血管密度降低。本研究结果显示 3 组视盘周围血管密度比较高度近视组最低,与之前的研究结果基本一致。可能是由于眼球过度伸长导致视网膜变薄,氧气需求减少,从而影响视盘周围的血液循环。本研究同时发现,高度近视组视盘内血管密度增加,可能由于视盘周围视网膜血流灌注降低,影响周围部分区域的需氧量,通过触发自动调节机制对视网膜血管自我调节,使视盘内浅表毛细血管丛代偿性增加来缓解视盘周围血管密度的减少,以保证视网膜组织的正常生理功能,Xu 等^[9]通过研究已证明,浅层视网膜血管密度经过高氧后灌注明显降低,这也能进一步支持视网膜微循环的自动调节理论。

近视的进展与眼轴长度的增加之间存在高度相关性^[11-13]。在以往的众多研究中已经证实随着眼轴的增长,近视患者视网膜血管密度都呈下降改变并发生视网膜和脉络膜的一系列变化^[3,14-15],但也有不一致的结果。本研究发现,眼轴与视盘周围血管密度呈负相关,但与视盘内血流呈正相关。Wang 等^[4]研究表明随着眼轴的增加,视盘周围视网膜血管密度与眼轴呈负相关,但 Fan 等^[16]则在研究中发现视盘区域的血管密度与眼轴无关。在这两个研究中,前者受试者年龄为 16~17 岁,平均等效球镜为 -8.0D,视盘区采集范围为视盘周围区域,而后者则为 18~50 岁,平均等效球镜为 -11.63D,采集范围是以视盘为中心的整个 4.5×4.5 mm 区域,因此存在这种差异可能还受多方面因素影响。

视盘周围血管密度和 RNFL 厚度之间存在密切联系,在既往的一些研究中都得到了证实。Wang 等^[4]发现视盘周围视网膜灌注参数与 RNFL 厚度呈正相关。Chen 等^[10]发现视盘周围血管的丢失与

本研究采用 OCTA 来对中青年近视眼患者中的视盘区血流进行量化和可视化的分析,但还存在一定的缺陷。由于年龄范围狭窄,且样本量较少,因此本研究结果并不适用于整个人群;关于视盘区血管密度的影响因素有很多,如眼压、年龄、血压等,未在本研究中综合分析;由于 OCTA 本身采集信息、处理

数据的局限性,可能对统计分析的准确性有一定的影响。

综上所述,本研究结果提示中青年高度近视患者在未发生病理性眼底病变之前,视盘区血流已经发生变化且与 RNFL 和眼轴有一定关系。视盘区血管密度的变化可能是早期视网膜病变发生的生物学标志物之一。目前近视无法治疗,高度近视的相关眼底病变只能依靠早发现,早诊断,早治疗。OCTA 可以作为一项无创高效的检查手段对视盘区相关参数进行检测,评估和观察近视患者眼底病变进展,通过建立档案,定期随访,提高近视患者对眼底病变的认知,预防并发症的发生和发展。

【参考文献】

- [1] RESNIKOFF S,PASCOLINI D,MARIOTTI SP, *et al.* Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004[J]. *Bull World Health Organ*,2008,86(1):63-70.
 - [2] AL-SHEIKH M,PHASUKKIJWATANA N,DOLZ-MARCO R, *et al.* Quantitative OCT angiography of the retinal microvasculature and the choriocapillaris in myopic eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(4):2063-2069.
 - [3] SHIMADA N,OHNO-MATSUI K,HARINO S, *et al.* Reduction of retinal blood flow in high myopia[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2004,242(4):284-288.
 - [4] WANG X,KONG X,JIANG C, *et al.* Is the peripapillary retinal perfusion related to myopia in healthy eyes? A prospective comparative study[J]. *BMJ Open*,2016,6(3):e010791.
 - [5] WANG X,ZHENG Y,KONG X, *et al.* The Characteristics of peripapillary retinal perfusion by optical coherence tomography angiography in tessellated fundus eyes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0159911.
 - [6] NASERIPOUR M,GHASEMI FALAVARJANI K,MIRSHAHI R, *et al.* Optical coherence tomography angiography (OCTA) applications in ocular oncology [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(9):1535-1545.
 - [7] HE J,CHEN Q,YIN Y, *et al.* Association between retinal microvasculature and optic disc alterations in high myopia [J]. *Eye (Lond)*,2019,33(9):1494-1503.
 - [8] YANG D,CAO D,ZHANG L, *et al.* Macular and peripapillary vessel density in myopic eyes of young Chinese adults[J]. *Clin Exp Optom*,2020,103(6):830-837.
 - [9] XU H,DENG G,JIANG C, *et al.* Microcirculatory responses to hyperoxia in macular and peripapillary regions[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2016,57(10):4464-4468.
 - [10] CHEN JJ,ABOUCHEHADE JE,IEZZI R, *et al.* Optical coherence angiographic demonstration of retinal changes from chronic optic neuropathies [J]. *Neuroophthalmology*,2017,41(2):76-83.
 - [11] MUTTI DO,HAYES JR,MITCHELL GL, *et al.* Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2007,48(6):2510-2519.
 - [12] HUANG CY,HOU CH,LIN KK, *et al.* Relationship of lifestyle and body stature growth with the development of myopia and axial length elongation in Taiwanese elementary school children [J]. *Indian J Ophthalmol*,2014,62(8):865-869.
 - [13] FLEDELIUS HC,GOLDSCHMIDT E. Oculometry findings in high myopia at adult age; considerations based on oculometric follow-up data over 28 years in a cohort-based Danish high-myopia series [J]. *Acta Ophthalmol*,2010,88(4):472-478.
 - [14] LI M,YANG Y,JIANG H, *et al.* Retinal microvascular network and microcirculation assessments in high myopia [J]. *Am J Ophthalmol*,2017,174:56-67.
 - [15] LI Y,MIARA H,OUYANG P, *et al.* The comparison of regional RNFL and fundus vasculature by OCTA in Chinese myopia population [J]. *J Ophthalmol*,2018,2018:3490962.
 - [16] FAN H,CHEN HY,MA HJ, *et al.* Reduced macular vascular density in myopic eyes [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(4):445-451.
-
- (上接第 450 页)
- [8] BOIAR,IWONA,SZOT, *et al.* Prostate cancer in patients from rural and suburban areas-PSA value, Gleason score and presence of metastases in bone scan [J]. *AAEM; Annals of Agricultural and Environmental Medicine*,2014,21(4):888-892.
 - [9] MOTTET N,BERGH RCNVD,BRIERS E, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent [J]. *European Urology*,2021,79(2):243-262.
 - [10] LUCARELLI G,RUTIGLIANO M,BETTOCCHI C, *et al.* Spondin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer [J]. *The Journal of Urology*,2013,190(6):2271-2277.
 - [11] QIAN X,LI C,XUE M, *et al.* Spondin-2 (SPON2), a more prostate-cancer-specific diagnostic biomarker [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37225.
 - [12] DONG A,ZHANG J,CHEN X, *et al.* Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages [J]. *Journal of Thoracic Disease*,2019,11(4):1182-1189.

大隐静脉高位结扎+腔内激光联合点式抽剥术治疗中重度下肢静脉曲张

屠佳,徐茂奇,刘良超,张正林,王亚东

(芜湖市中医医院 外一科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨大隐静脉高位结扎+腔内激光联合点式抽剥术对中重度下肢静脉曲张(VVLE)的治疗效果。**方法:**选取2017年1月~2020年9月芜湖市中医医院收治的105例中重度VVLE患者作为研究对象,随机分为A组(静脉高位结扎+剥脱术, $n=35$)、B组(静脉高位结扎+剥脱术+激光治疗, $n=35$)、C组(静脉高位结扎+腔内激光治疗+点式抽剥术, $n=35$)。比较3组患者的围手术期资料、手术安全性及复发状况。**结果:**全部患者的静脉曲张相关症状均缓解,A组患者手术时间、术中失血量、术后下床时间、平均住院时间、术后3d的视觉模拟评分法(VAS)评分高于另外两组,B组术后下床时间、平均住院时间、术后3d的VAS评分高于C组,差异有统计学意义($P<0.05$)。安全性方面,A组肢体肿胀、皮肤感觉麻木、切口愈合不良的发生率高于C组,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者出院后均进行定期随访,中位随访时间为12.5个月(3~22个月),A、B组分别有2例、1例出现VVLE复发,C组无复发患者,3组复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**大隐静脉高位结扎+腔内激光联合点式抽剥术对中重度VVLE的疗效显著,手术创伤小,术后恢复快,且安全性较高,值得临床推广应用。

【关键词】下肢静脉曲张;腔内激光治疗;高位结扎术;点式抽剥术

【中图分类号】R 654.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.013

Effect of high ligation of great saphenous vein, endovenous laser plus point stripping on moderate and severe varicose veins of lower extremity

TU Jia, XU Maoqi, LIU Liangchao, ZHANG Zhenglin, WANG Yadong

No. 1 Department of General Surgery, Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of high ligation of great saphenous vein, endovenous laser combined with point stripping on moderate and severe varicose veins of lower extremity (VVLE). **Methods:** One hundred and five patients with moderate and severe VVLE admitted to and treated in our hospital were included from January 2017 to September 2020, and randomly divided into group A (high ligation of the vein + stripping, $n=35$), and group B group (high ligation of the vein + stripping + laser ablation, $n=35$) and group C (high ligation of the vein + endovenous laser ablation + point stripping, $n=35$). The three groups were compared concerning the perioperative data, surgical safety and recurrence. **Results:** Symptoms involved in the varicose veins were significantly relieved in all patients. The operative time, intraoperative blood loss, postoperative ambulation time, average length of hospital stay and visual analogue scale (VAS) score were obviously higher in group A group than in group B and C, yet patients in group B had earlier off-bed activity, shorter average length of hospital stay and lower VAS scores than those in group C ($P<0.05$). The incidences of limb swelling, skin numbness and poor wound healing were significantly lower in group A than in group C. ($P<0.05$). All patients were regularly followed after discharge from 3 to 22 months (median: 12.5 months), and the follow-up showed that relapse of VVLE occurred in 2 in group A and 1 in group B. There was no recurrence in group C. The difference was insignificant in recurrence rate among three groups ($P>0.05$). **Conclusion:** High ligation of great saphenous vein, endovenous laser ablation combined with point stripping can be curative effect for moderate and severe VVLE, and this treatment protocol is worthy of clinical recommendation because of its small surgical trauma, earlier postoperative recovery and high safety.

【Key words】 varicose veins of lower extremity; endovenous laser therapy; high ligation; point stripping

下肢静脉曲张(varicose veins of lower extremity, VVLE)是常见慢性血管疾病,患肢可有酸胀、乏力等不适症状,重者可导致下肢水肿、皮肤溃疡等,故

VVLE的诊治一直是临床关注的焦点^[1-5]。手术是中重度VVLE的主要治疗方法,多采用联合术式提高疗效,静脉剥脱+高位结扎是传统术式方案^[6],疗

基金项目:芜湖市卫生健康委员会科学和技术项目(201903-27)

收稿日期:2021-01-25

作者简介:屠佳(1987-),男,主治医师,(电话)13505595584,(电子信箱)674059849@qq.com;

徐茂奇,男,副主任医师,硕士生导师,(电子信箱)xumaoqi2020@163.com,通信作者。

效肯定,但创伤较大。本研究前瞻性选取 2017 年 1 月~2020 年 9 月芜湖市中医医院收治的 105 例中重度 VVLE 患者为研究对象,随机分为 3 组,给予不同的手术方式,比较 3 种术式的临床疗效与安全性,为临床干预提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2017 年 1 月~2020 年 9 月芜湖市中医医院收治的 105 例中重度 VVLE 患者作为研究对象。纳入标准:①原发性大隐静脉与

浅静脉曲张,且患肢深静脉无异常;②临床-病因-解剖-病理生理静脉疾病的临床分级(CEAP)C3~C6 级;③临床资料完整可靠。排除标准:①既往有下肢静脉手术史;②合并凝血功能异常及心、肝等脏器的严重疾病;③深静脉血栓形成或瓣膜功能不全。采用随机数字表法将患者分为 A、B、C 组,每组各 35 例。3 组患者的性别、年龄、CEAP 临床分级等治疗前的基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 3 组患者治疗前的基线资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄/岁	CEAP 临床分级[n(%)]			
		男	女		C3	C4	C5	C6
A 组	35	19(54.3)	16(45.7)	56.33±10.25	6(17.1)	20(57.1)	7(20.0)	2(5.7)
B 组	35	19(54.3)	16(45.7)	58.26±9.83	8(22.9)	16(45.7)	10(28.6)	1(2.9)
C 组	35	20(57.1)	15(42.9)	57.66±11.09	6(17.1)	17(48.6)	9(25.7)	3(8.6)
χ^2/F		0.077		0.316				
P		0.962		0.730	0.886*			

注: * Fisher 确切概率法。

1.2 治疗方法 患者术前均显露出下肢曲张浅静脉并标记出其走形。①A 组采用大隐静脉高位结扎+剥脱术:在腹股沟处做 2.0 cm 的切口,游离出大隐静脉主干近端,找出股隐静脉交汇处并切断大隐静脉及其属支,静脉近心端进行结扎,然后将静脉剥脱器沿静脉腔送至膝关节以下,确定剥离器位于大隐静脉的主干内,并对其进行抽出剥离。对于剩下的迂曲静脉团及交通支行结扎、缝合。②B 组采用大静脉高位结扎+剥脱术+激光治疗:在 A 组的基础上激光治疗,于患肢内踝上方找出大隐静脉主干,在此送入激光导丝至膝关节处,予以腔内激光治疗,激光发生功率调为 12 W,以 0.5 cm/s 左右的速度逐渐后撤光纤导丝,最后离断并结扎内踝上的大隐静脉主干,缝合切口。③C 组采用大隐静脉高位结扎+腔内激光治疗+点式抽剥术:在腹股沟处做 2.0 cm 的切口,游离出大隐静脉主干近端,找出股隐静脉交汇处并在此处切断大隐静脉及其属支,在静脉近心端进行结扎,大隐静脉主干内植入激光导丝,致导丝到踝关节内上方处,无法到达此处时,于患肢内踝上方做 1.0 cm 左右的切口,游离出大隐静脉主干,植入激光导丝致汇合处,行激光治疗的模式同 B 组,在此基础上联合进行点式抽剥术,术前标记出静脉迂曲较严重的部位,行 1.0cm 左右切口,抽剥出曲张较重的静脉,血管远端结扎。

1.3 观察指标

1.3.1 围手术期资料 记录全部患者的手术时间、

术中失血量、术后下床时间、平均住院时间。采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估患者术后 3 d 的疼痛程度,让患者在一条长约 10 cm 的直尺上根据自身的疼痛状况选择相应的位置,直尺背面有 10 个刻度,分别对应 0~10 分,0 分代表“无痛”,10 分代表“最疼痛”,评分越高提示疼痛越严重。

1.3.2 安全性 统计全部患者术后切口感染、皮下血肿、皮肤感觉麻木、下肢 DVT 形成等的发生率。

1.3.3 复发状况 采用电话、门诊等方式定期随访,记录患者随访期间的症状,当患者出现曲张静脉或其他部位出现新形成的 VVLE,均视为复发。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-t 法。计数资料以 n(%) 表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者的围手术期资料比较 全部患者的静脉曲张相关症状均缓解。A 组患者手术时间、术中失血量、术后下床时间、平均住院时间、术后 3 d 的 VAS 评分均高于 B、C 组,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组术后下床时间、平均住院时间、术后 3 d 的 VAS 评分均高于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表2 3组患者的围手术期资料比较

组别	n	手术时间/min	术中失血量/mL	术后下床时间/h	平均住院时间/d	术后3 d的VAS评分/分
A组	35	88.33±18.86 ^{ab}	46.33±13.35 ^{ab}	23.90±6.93 ^{ab}	7.08±1.33 ^{ab}	5.06±1.86 ^{ab}
B组	35	66.26±16.36	23.06±8.81	9.62±3.33 ^a	6.01±1.68 ^a	3.83±1.38 ^a
C组	35	58.83±19.28	19.89±6.96	7.98±2.69	5.16±1.38	2.98±1.08
F		24.820	71.926	121.341	14.962	17.584
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与C组比较,aP<0.05;与B组比较,bP<0.05。

2.2 3组患者并发症发生率与复发率比较 结果显示,A组肢体肿胀、皮肤感觉麻木、切口愈合不良的发生率均高于C组,差异有统计学意义(P<0.05)。全部患者出院后均进行定期随访,截止至

2020年12月,中位随访时间为12.5个月(3~22个月),A、B组分别有2例、1例出现VVLE复发,C组无复发患者;3组复发率比较差异无统计学意义(P>0.05)。详见表3。

表3 3组患者的并发症发生率与复发率比较[n(%)]

组别	n	并发症					VVLE复发率
		肢体肿胀	皮肤感觉麻木	切口愈合不良	感染	静脉炎	
A组	35	9(25.7) ^a	13(37.1) ^a	6(17.1) ^{ab}	3(8.6)	2(5.7)	2(5.7)
B组	35	3(8.6)	8(22.9) ^a	1(2.9)	1(2.9)	1(2.9)	1(2.9)
C组	35	1(2.9)	2(5.7)	0(0.0)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)
χ ²			10.133				
P		0.019*	0.006	0.016*	0.615*	0.771*	0.771*

注:*Fisher确切概率法。与C组比较,aP<0.05;与B组比较,bP<0.05。

3 讨论

近年来,VVLE发病率呈逐渐升高的趋势,其治疗包括非手术治疗和手术治疗。对于中重度VVLE患者而言,手术效果最佳,大隐静脉高位结扎术+静脉剥脱术是其最具代表性的根治术式,疗效满意,但手术创伤较大,恢复较慢,术后并发症较多。随着腔内激光、射频消融术、硬化剂注射等多种微创手术在临床广泛应用^[7-8],常联合高位结扎、静脉剥脱等术式来提高疗效^[9-12]。

本研究选取了105例中重度VVLE患者为研究对象,随机分为3组,结果表明3种术式均有肯定的疗效。组间比较表明A组患者手术时间、术中失血量、术后下床时间、平均住院时间、术后3d的VAS评分高于另外两组,且肢体肿胀、皮肤感觉麻木、切口愈合不良的发生率更高,提示与A组术式相比,以腔内激光治疗为主的微创手术能缩短手术时间并减少术中失血量,疼痛感减弱。腔内激光治疗是通过光纤传递能量产生激光热能量,促进血管凝固、收缩,形成纤维化,实现静脉闭塞,但单纯激光治疗不能完全消除血液反流,常联合高位结扎来彻底消除,两者联合能降低术后管腔再通风险,也能防止光纤误入股静脉导致损伤^[13]。本研究表明B组术后下床时间、平均住院时间、术后3d的VAS评分、皮肤感觉麻木的发生率高于C组(P<0.05),提示大隐静

脉高位结扎+腔内激光治疗+点式抽剥术能进一步提高手术效果,不仅不会明显增加手术时间与术中失血量,还能降低疼痛感,促进术后康复,降低皮肤感觉麻木的风险。这可能是由于局部曲张静脉团块靠近皮肤,腔内激光常难以彻底治疗,而采用改良点式抽剥术可能更为适宜,更容易彻底消除^[14]。此外,该术式手术创伤小,术中失血量少,美观性较强,应用范围广泛,尤其适用于难以忍受较大创伤的老年患者,也避免了神经与淋巴管的损伤,降低了感染、皮肤坏死的风险。吴朝阳^[15]研究表明与大隐静脉高位结扎剥脱术相比,局部剥除术能明显减少大隐静脉曲张合并血栓患者的术中出血量与手术切口数量,缩短手术时间,疗效显著。本研究仍有不足之处,其为单中心的前瞻性研究,纳入的患者较少,有待进一步的多中心大样本的研究进行验证。

综上所述,大隐静脉高位结扎+腔内激光治疗+点式抽剥术对中重度VVLE的疗效显著,手术创伤小,术后恢复快,且安全性较高,值得临床推广应用。

【参考文献】

[1] 黄毅,李梦帆,黄荣.大隐静脉高位结扎联合腔内激光闭合术和泡沫硬化剂注射治疗下肢静脉曲张的对比分析[J].临床外科杂志,2018,26(11):814-817.

槐杞黄颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗支原体肺炎疗效分析

韩红,高超,王玉娇,任庆国,王艺,陈翠荣,韩艳珺
(邢台市人民医院 儿一科,河北 邢台 054001)

【摘要】目的:探讨槐杞黄颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗支原体肺炎的临床疗效。**方法:**选取2017年9月~2019年9月入住邢台市人民医院的200例支原体肺炎患儿,对照组(100例)采用阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入治疗,治疗组(100例)在此基础上再给予槐杞黄颗粒进行治疗,检测治疗2周后患儿血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、可溶性B7-H3(sB7-H3)、呼出气一氧化氮(FENO)和T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)水平。**结果:**治疗组临床疗效优于对照组;治疗后两组患者血清hs-CRP、sB7-H3降低而FENO升高,且治疗组的hs-CRP、sB7-H3和CD8⁺含量均低于对照组而CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺和FENO则高于对照组。**结论:**槐杞黄颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗支原体肺炎疗效显著,值得临床推广使用。

【关键词】槐杞黄颗粒;阿奇霉素;布地奈德;呼出气一氧化氮;免疫功能

【中图分类号】R 725.6;R 285.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.014

Effect of Huaiqihuang granule plus azithromycin and budesonide on fractional exhaled nitric oxide and immune function in children with *Mycoplasma pneumonia*

HAN Hong, GAO Chao, WANG Yujiao, REN Qingguo, WANG Yi, CHEN Cuirong, HAN Yanjun
Department of Pediatrics, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, China

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of Huaiqihuang granule combined with azithromycin and budesonide inhalation in the treatment of *mycoplasma pneumonia* in children. **Methods:** 200 children with *Mycoplasma pneumonia* treated in our hospital between September of 2017 and 2019 were included, and divided into control group and treatment group (n = 100 for each group). Patients in control group received aerosol inhalation using azithromycin and budesonide, on which basis the children in the treatment group were given additional Huaiqihuang granule. All patients underwent measuring serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), soluble B7-H3 (sB7-h3), fractional exhaled nitric oxide (FENO) and T cell subsets (CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺) before therapy and 2 weeks following medication. **Results:** The clinical efficacy of the treatment group was significantly better than that of the control group. Significantly decreased serum levels of hsCRP and sB7-h3 and increased fractional exhaled nitric oxide (FENO) level were seen in both groups. And the levels of hsCRP, sB7-h3 and CD8⁺ were evidently lower in the treatment group than in the control group, whereas higher serum CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and FENO levels were noted in the treatment group. **Conclusion:** Huaiqihuang granule combined with inhalation of azithromycin and budesonide can produce better clinical efficacy in treatment of *Mycoplasma pneumonia*, which is worthy of clinical recommendation.

【Key words】 Huaiqihuang granules; azithromycin; budesonide; exhaled nitric oxide; immune function

支原体肺炎 (*Mycoplasma pneumonia*, MMP) 又称为原发性非典型肺炎,是一种以发热、咳嗽和头痛等为临床症状的常见儿科疾病^[1]。其主要致病机理为支原体侵入机体后诱发气道变态反应,致使气管或支气管平滑肌收缩和阻力增加,降低肺功能^[2-3],若因诊断治疗延误则可导致患者组织脏器受损,甚

至累及多器官功能衰竭进而威胁小儿生命安危^[3]。我们前期研究已发现血清超敏C反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 和可溶性B7-H3 (soluble B7-H3, sB7-H3) 以及呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FENO) 在MMP早期诊断中具有积极作用^[4]。本研究在前期研究基础

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20191713)

收稿日期:2020-12-15

作者简介:韩红(1983-),女,主治医师,(电话)15103395820,(电子信箱)3053532274@qq.com;

韩艳珺,女,主任医师,(电子信箱)591377076@qq.com,通信作者。

上进一步考察了槐杞黄颗粒结合阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入治疗 MMP 的临床效果及对患儿免疫功能的影响,同时从侧面验证我们前期的研究应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月~2019年9月入住邢台市人民医院儿科的MMP儿童患者200例为研究对象,其中男性108例,女性92例,平均年龄(7.02±2.85)岁。纳入标准:①符合小儿MMP的诊断标准^[5]且检测各患者血清hs-CRP、sB7-H3和FE-NO;②年龄2~14岁;③资料完整;④患者监护人签署我院知情同意书。排除标准:①非支原体肺炎患者;②近期(3个月内)有感染病史;③近期(3个月内)有使用糖皮质激素和其他抗感染药物史;④患有哮喘、肺结核、先天性心脏病等其他疾病。

采用随机数表法将200名患者分为对照组和治疗组各100例。对照组男性52例,女性48例,平均年龄(6.98±2.67)岁,病程(3.52±1.44)d;治疗组男性56例,女性44例,平均年龄(7.04±3.04)岁,病程(3.48±1.35)d。两组患者一般资料相比差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准,且患者监护人均知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组采用阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗,将注射液阿奇霉素(华北制药股份有限公司,批准文号H20066581,0.25g)配制成0.1g/mL,溶于250mL 5%葡萄糖注射液中进行静脉滴注,10mg/kg,1次/日,每次最大量不超过0.5g,连续给药5d后停药3d,然后采用阿奇霉素干混悬剂(辉瑞制药有限公司,国药准字H10960112,0.1g/袋)继续治疗3d,10mg/kg,1次/日,每次最大量不超过0.5g。同时将1mg吸入用布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty Ltd,批准文号H20140475,2mL:1mg)溶于3mL 0.9%NaCl注射液,通过空气泵雾化吸入(2次/日),连续吸入14d。治疗组在对照组的基础上,口服槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司,批准文号B20020074,10g/袋),1~3岁者5g/次;3~12岁者10g/次,不同年龄段均服用2次/日,连续治疗14d。

1.3 疗效评价及检测指标

1.3.1 疗效评价 14d治疗结束后根据下列标准评价临床疗效^[6-8]。①治愈:临床症状如发热、咳嗽等消失,胸部X线检查可见肺部体征恢复正常;②有效:临床症状如发热、咳嗽等基本消失,胸部X线

检查可见肺部体征明显改善;③无效:经治疗后临床症状及胸部X线检查均无改善甚至病情恶化。

1.3.2 指标检测 采集所有患儿治疗前后早晨空腹静脉血5mL,3500r/min离心10min分离血清,然后依次检测各样本中hs-CRP(武汉明德生物科技股份有限公司)和sB7-H3(上海沪鼎生物科技股份有限公司)含量、治疗后血清T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)(美国BD FACSCanto II流式细胞仪)水平,各指标检测均严格按照各试剂盒说明书操作。此外使用NO分析仪检测各研究对象的FENO^[5]。

1.4 统计方法 采用SPSS 19.0软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用两独立样本 t 检验和配对 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 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 临床效果 治疗组总有效率(98.0%)高于对照组(90.0%),差异有统计学意义($\chi^2=5.674, P=0.017$)。见表1。

表1 两组临床治疗效果比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	100	48	42	10	90.0
治疗组	100	57	41	2	98.0

2.2 血清hs-CRP、sB7-H3含量及FENO水平 对照组和治疗组患者治疗后血清hs-CRP和sB7-H3的含量均较治疗前下降($P<0.01$),而FENO水平则回升($P<0.01$)。与对照组比较,治疗组患者血清hs-CRP和sB7-H3均下降($P<0.01$),而FENO水平则升高($P<0.05$)。详见表2。

2.3 血清T细胞亚群水平 与对照组比较,治疗组患者的血清CD3⁺和CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺均升高($P<0.001$),而CD8⁺百分比降低($P<0.01$)。详见表3。

3 讨论

MMP是一种好发于低龄儿童的呼吸道感染性疾病,其发病初期似流感,易延误病情,进而可引起肺部并发症及肺外病证,甚至出现多器官衰竭危象^[9]。大量研究表明免疫紊乱及炎症反应是MMP病变主要原因,一方面肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae,MP)能够提高肺胰蛋白酶活性,降低肺部吞噬细胞功能;另一方面它可穿透上皮细胞并释放免疫原性细胞毒素致病因子,促进免疫细胞凋亡^[10]。当MMP感染时,T淋巴细胞首当其冲,启动

免疫应答反应,其中 CD3⁺T 淋巴细胞通过盐桥与 T 细胞抗原受体结合,参与信号传递;CD4⁺T 淋巴细胞接受抗原信号后迅速增殖分化为作用型和记忆型 Th 细胞,活化后释放细胞因子等参与调控免疫反应;CD8⁺T 淋巴细胞则是细胞毒性 T 细胞,其功能改变可导致免疫紊乱,且它在 Th 细胞分泌的促炎因

子(如肿瘤坏死因子和白介素-12 等)作用下可显著提高诱导杀伤效应^[11],因此 CD4⁺/CD8⁺的变化通常用于评价反应机体免疫功能的变化。而 MMP 患者血清 CD4⁺/CD8⁺比值明显降低,这说明免疫功能降低是 MMP 病变的重要因素。

表2 两组患者血清 hs-CRP、sB7-H3 含量和 FENO 水平

指标		治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
hs-CRP/(mg/L)	对照组	22.04±8.65	10.75±3.34	11.29±3.94	16.82	0.000
	治疗组	22.12±7.78	7.42±2.96	14.70±6.10	28.81	0.000
	<i>t</i>	0.069		4.696		
<i>P</i>		0.945		0.000		
sB7-H3/(μg/L)	对照组	9.23±2.56	6.35±1.67	2.88±1.08	5.388	0.000
	治疗组	9.30±2.62	5.60±1.35	3.70±1.72	15.04	0.000
	<i>t</i>	0.191		4.037		
<i>P</i>		0.849		0.000		
FENO/ppb	对照组	6.31±2.08	10.55±3.86	4.24±1.11	14.73	0.000
	治疗组	6.28±2.32	11.02±3.35	4.74±1.96	35.33	0.000
	<i>t</i>	0.096		2.220		
<i>P</i>		0.923		0.028		

表3 两组患者血清 T 细胞亚群水平

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	100	58.87±4.51	31.95±3.06	27.70±2.55	1.15±0.62
治疗组	100	65.43±3.48	36.33±3.65	25.08±2.40	1.45±0.54
<i>t</i>		11.516	9.196	7.482	3.649
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

阿奇霉素是一种大环内酯类抗生素,它能够结合细菌核蛋白体 50s 亚基,阻滞细胞转肽过程进而抑制蛋白质合成,可有效抑制支原体生长,是治疗 MMP 的首选药物。然而该药长时间高频率使用带来的胃肠道反应及耐药性等问题日益突出,且欠缺改善啰音及咳嗽等症状作用,因此联合其他药物使用已成为临床常用选择^[1-4,7-9]。作为糖皮质激素的一种,布地奈德可以通过抑制抗体合成及过敏活性介质的产生而改善黏膜水肿,雾化吸入后可明显改善气道高反应性,因此布地奈德雾化吸入联合阿奇霉素是治疗 MMP 最常见的联合用药^[1-4,7]。值得注意的是,目前糖皮质激素、抗病毒药物及支气管扩张剂等应用依然存在部分患儿耐受性差,不良反应多等缺点,而中西结合、内外合治的综合治疗方案更有助于 MMP 的治疗^[6],已有研究也表明加味五虎汤、玉屏风散、麻杏石甘汤和痰热清注射液等中药制剂联合西药在治疗 MMP 疗效显著。

槐杞黄颗粒适用于气阴两虚引起的儿童或老年人体质虚弱,大量研究表明它针对儿童及老年人

MMP 均有一定的疗效^[12-14]。本研究表明槐杞黄颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入治疗 MMP 具有较好的临床疗效(总有效率 98%),且其效益高于阿奇霉素和布地奈德雾化吸入(总有效率 90%)。虽然本研究中阿奇霉素和布地奈德联合使用的总有效率低于其他类似研究^[1-4,7],这可能与本研究的患者总数较高有关。同时本研究显示治疗前后,各患者血清 hs-CRP、sB7-H3 含量和 FENO 水平变化明显,这侧面印证了课题组前期的研究成果在 MMP 诊断和治疗中的意义。此外本研究显示,治疗组 CD3⁺和 CD4⁺T 细胞数量高于对照组,CD8⁺T 细胞数量降低而 CD4⁺/CD8⁺升高,说明槐杞黄颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入能够增强患者免疫功能且其作用强于阿奇霉素和布地奈德联合使用。

综上所述,本研究表明槐杞黄颗粒联合阿奇霉素和布地奈德雾化吸入能够有效治疗 MMP,其作用与降低血清 hs-CRP、sB7-H3 含量,调节气道炎症以及增强免疫功能有关,值得临床应用。

【参考文献】

[1] 黎见乐,刘蔡伟,王长新.阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入在支原体肺炎患儿治疗中的效果及对肺功能影响[J].中外医学研究,2020,18(19):1-3.

[2] 李少存.肺炎支原体肺炎患儿行阿奇霉素加布地奈德雾化吸入的疗效观察[J].中国医药科学,2018,8(10):75-77.

[3] 杨明珠,韩改琳,倪莉.布地奈德联合阿奇霉素序贯疗法对肺

- 炎支原体肺炎患儿血清 TNF- α 、CRP、IL-5 及 VEGF 的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3): 383-385.
- [4] 韩红, 安红, 高超, 等. 呼气气一氧化氮与血清 hs-CRP、sB7-H3 联合检测在儿童肺炎支原体肺炎中的诊断价值[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(7): 838-840.
- [5] 刘瀚旻, 马融. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 881-885.
- [6] 孙彩云. 布地奈德混悬液雾化吸入联合阿奇霉素对肺炎支原体肺炎患儿症状改善及肺功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(10): 1646-1648.
- [7] 刘孔华. 阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(10): 125-126.
- [8] 杨杨. 阿奇霉素联合特步他林雾化吸入治疗小儿支原体肺炎的效果观察[J]. 中国医药指南, 2020, 18(21): 45-46.
- [9] 单敏. 难治性肺炎支原体肺炎的免疫机制与治疗进展[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(20): 177-180.
- [10] 胡次浪, 陈强. 难治性肺炎支原体肺炎免疫与炎性反应机制与治疗进展[J]. 实用临床医学, 2016, 17(3): 104-105, 107.
- [11] 宋宪蓉, 杜宇哲. 糖皮质激素在儿童难治性肺炎支原体肺炎中的研究[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6): 888-890.
- [12] 谢桃红, 冯慧, 谢沛洋. 槐杞黄颗粒联合头孢他啶对肺炎支原体肺炎患儿炎性因子及免疫功能的影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 2033-2036.
- [13] 贺小飞, 余茜. 槐杞黄颗粒联合阿奇霉素治疗老年支原体肺炎的临床研究[J]. 国际感染病学(电子版), 2019, 8(3): 128-129.
- [14] 单丽沈, 尚云晓, 李森, 等. 槐杞黄颗粒佐治肺炎支原体肺炎患儿的多中心随机对照临床研究[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(1): 53-57, 72.
- (上接第 457 页)
- [2] 邓昌林, 张书平, 黄超红, 等. 大隐静脉高位结扎联合腔内微波或传统剥脱治疗下肢静脉曲张的疗效评价[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(12): 1112-1114, 1124.
- [3] 谢泽民, 崔巍. EVLT 联合大隐静脉高位结扎治疗下肢静脉曲张临床效果观察[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(8): 898-901.
- [4] 王皆, 钱少圭, 白晓光, 等. DSA 引导下泡沫硬化剂治疗下肢静脉曲张性溃疡疗效评估[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(3): 209-211.
- [5] 姜海军, 张弘, 杨植, 等. 不同微创方式治疗下肢静脉曲张的临床疗效比较[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(2): 383-387.
- [6] 张宇. 大隐静脉高位结扎剥脱术治疗下肢静脉曲张的临床分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(5): 566-567.
- [7] 刘伟, 郎璇, 李亚明. 经皮穿刺低温等离子髓核射频消融术联合功能锻炼治疗神经根型颈椎病的临床效果分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(11): 98-101.
- [8] 胡健, 韩治华. 飞秒激光辅助白内障手术联合 Toric IOL 植入术对糖尿病合并年龄相关性白内障患者角膜内皮细胞数量和预后的影响分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(12): 101-105.
- [9] HARTMANN K. Endovenous (minimally invasive) procedures for treatment of varicose veins; the gentle and effective alternative to high ligation and stripping operations[J]. Der Hautarzt Zeitschrift Fur Dermatologie Venerologie Und Verwandte Gebiete, 2020, 71(Suppl 2): 67-73.
- [10] CHEN P, CHEN H, YANG M. Comparison of high ligation of great saphenous vein using pneumatic tourniquets and conventional method for great saphenous vein varicosis[J]. Medicine, 2020, 99(35): e21975.
- [11] SANDHYA PA, MOHIL RS, SRICHARAN R. Randomised controlled study to compare radiofrequency ablation with minimally invasive ultrasound-guided non-flush ligation and stripping of great saphenous vein in the treatment of varicose veins[J]. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2020, 102(7): 525-531.
- [12] BURIHAN MC. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam-sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices[J]. Sao Paulo Med J, 2014, 132: 69.
- [13] 骆广义, 胡齐, 胡金龙. 改良大隐静脉剥脱术与静脉腔内激光治疗轻中度下肢静脉曲张的效果比较[J]. 安徽医学, 2020, 41(3): 301-304.
- [14] 王凯杰, 朱明林, 王乐, 等. 腔内射频消融术联合局部点状剥脱与腔内激光闭塞术联合大隐静脉高位结扎治疗下肢静脉曲张的疗效比较[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(6): 515-517.
- [15] 吴朝阳. 用局部剥除联合经皮缝扎术治疗大隐静脉曲张合并血栓的效果评析[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(21): 41-42.

芜湖地区 52 例女性生殖结核流行病学和临床特征分析

孙 健¹,丁 锦²,杨 剑¹,杨进孙¹,喻艳林¹,杨江华¹

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

【摘要】目的:探讨提高女性生殖结核(FGTB)的早期诊断措施。**方法:**回顾性分析2013年1月~2019年10月芜湖地区52例FGTB患者的住院资料,比较青年组(15~35岁)和中老年组(36岁~)流行病学和临床特征差异。**结果:**两组患者例数接近(23:29)。23.1%(12/52)存在妇科手术史或病前分娩史,青年组占比高于中老年组($P<0.05$)。69.2%(36/52)首发症状为腹痛或腹胀,36.5%(19/52)发病至确诊时间超过6个月。腹胀多见于中老年组($P<0.05$),不孕多见于青年组($P<0.05$)。两组T细胞斑点试验(T-SPOTTB)中~强阳性率均高于PPD($P<0.01$)。两组肺结核检出率接近($P>0.05$),但青年组附件包块检出率高于中老年组($P<0.05$)。两组均易呈现输卵管病变、盆腔脏器样结节及盆腔粘连等手术特征($P>0.05$),但附件包块、输卵管积脓或积水多见于青年组($P<0.05$)。**结论:**芜湖地区FGTB呈多年龄段分布,就诊症状多样且不典型,早期诊断困难。青年FGTB易发生输卵管器质性病变,中老年FGTB多呈轻症化且结核特征性检测阳性率偏低。应采取包括T-SPOTTB在内的多种措施,以提高FGTB早期诊断。

【关键词】女性生殖结核;肺结核;不孕;腺苷脱氨酶;T细胞斑点试验

【中图分类号】R 711.5;R 181.23 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.015

Epidemiological and clinical characteristics of female genital tuberculosis in 52 cases in Wuhu area

SUN Jian, DING Jin, YANG Jian, YANG Jinsun, YU Yanlin, YANG Jianghua

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

【Abstract】Objective: To investigate the measures to improve early diagnosis of female genital tuberculosis (FGTB). **Methods:** Epidemiological and clinical data were retrospectively analyzed in 52 cases of FGTB in Wuhu area from 2013 to 2019. The cases were divided into youth group (aged between 15 and 35 years) and middle-older group (aged over 36 years), and compared concerning the epidemiological and clinical features between group. **Results:** Case number was almost equal for the two group (23:29). Of the 52 FGTB patients, 23.1% (12/52) had history of gynecological surgery or recent birth, with a significantly higher proportion in the youth group ($P<0.05$). 69.2% (36/52) of the patients presented with the first symptoms by abdominal pain or distension, and 36.5% (19/52) experienced a time interval of over 6 months from onset to final diagnosis. Abdominal distension was more seen in middle-older patients ($P<0.05$). Younger patients had higher incidence of infertility than the older ones ($P<0.05$). The two age groups showed higher rate of stronger positive T-SPOTTB test than PPD ($P<0.01$). Although detected rate of FGTB was similar between groups ($P>0.05$), yet the detected rate of adnexal masses was higher in youth group than in control group ($P<0.05$). Surgical findings of tubal lesions, pelvic miliary nodules, and pelvic adhesion were equal in the two age groups ($P>0.05$), yet youth group had higher incidence of severe tubal lesions ($P<0.05$). **Conclusion:** FGTB occurs in females in Wuhu area at multiple age range, with diverse and atypical symptoms at clinic visit, which makes difficult early diagnosis. Young FGTB patients are more susceptible to severer tubal lesions, and the clinical symptoms of FGTB appears milder in older patients, with lower rate of positive tuberculosis tests. Multiple diagnostic methods, including T-SPOTTB test, are recommended in order to improve the early diagnosis of this disease.

【Key words】 female genital tuberculosis; pulmonary tuberculosis; infertility; adenosine deaminase; T-SPOTTB

女性生殖结核 (female genital tuberculosis, FGTB)是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)侵袭、感染女性生殖系统所致,约占肺外结

核的8%~10%^[1]。FGTB临床表现不典型,缺乏有效的诊断措施,导致该病早期诊断比较困难^[2-3]。近年来,我国部分地区肺结核 (pulmonary tuberculo-

基金项目:重大疾病非编码RNA转化研究安徽普通高校重点实验室开放课题 (RNA201901)

收稿日期:2020-11-02

作者简介:孙 健(1983-),男,主治医师,(电话)18109637277,(电子信箱)hiamsj@163.com;

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

sis,PTB) 发病呈年轻化趋势,耐药结核比例增高^[4-6]。芜湖地区农业人口和外出务工人员较多,利于 PTB 传播,但 FGTB 报道鲜见。本研究旨在通过回顾性分析近年来芜湖地区 FGTB 的流行病学和临床特征,为提高该病的早期诊断提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月~2019 年 10 月弋矶山医院诊疗的 FGTB 患者资料。FGTB 的诊断采取临床综合诊断,具体标准参照《妇产科学》^[7]和《传染病学》^[8]。排除异地就诊及失访者,共计 52 例患者接受本院感染性疾病科正规抗痨治疗(首诊 14 例,转诊 38 例),年龄 18~81(42.3±16.5)岁。按照女性生育年龄和患者人口特征,将患者分为青年组(15~35 岁)和中老年组(36 岁~);比较两组相关特征差异。本研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》要求。

1.2 结核特征性检测 结核菌素试验(PPD)、结核菌抗酸染色或培养的结果判定依照 WS 288-2017《肺结核诊断标准》。T 细胞斑点试验(T-SPOTTB)阳性结果判定依据英国 Oxford Immunotec 公司 T-SPOTTB 试剂盒说明。为利于 PPD 和 T-SPOTTB 中~强阳性率的比较,本研究结合相关研究^[9-11]及本地区 T-SPOTTB 检测表现,将 T-SPOTTB 一般阳性和中~强阳性分别定义为:(抗原孔-空白对照)斑点数 6~15 和上述斑点数≥16(空白对照斑点数≤5)。

1.3 PTB 诊断标准 PTB 的诊断综合患者病史、临床表现、肺部影像学 and 实验室化验结果,具体参照 WS 288-2017《肺结核诊断标准》。本研究所有患者住院期间均行胸部 CT 检查,PTB 可疑病灶结合临床表现和辅助化验结果做最终诊断。活动性 PTB 病灶包括:Ⅱ型 PTB(粟粒样病灶)、Ⅲ型 PTB(斑片或空洞)和 V 型 PTB(结核性胸膜炎表现);非活动性 PTB 病灶包括:①非活动性Ⅲ型 PTB:符合Ⅲ型 PTB 常见形态(条索样、纤维增殖或钙化灶),病灶位于 PTB 好发部位(肺上叶尖后段或下叶背段),缺乏其他病因解释;②非活动性 V 型 PTB:少量胸水伴胸膜增厚或钙化,缺乏其他病因解释。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学特征 52 例 FGTB 的流行病学特征

见表 1。青年组和中老年组患者例数接近(23:29)。71.2% 为低收入职业,7.7% 存在基础疾病,28.8% 存在结核病史或结核接触史。23.1% 存在妇科手术史或病前妊娠史,其中青年组占比高于中老年组($\chi^2=5.987, P=0.014$)。69.2% 首发症状为腹痛或腹胀,73.1% 首诊于非结核病专科,53.8% 住院期间行手术探查。病史最短 3 d(腹痛、腹胀伴发热),最长 10 年(进行性月经量减少 10 年)。75.0% 发病至确诊时间超过 1 个月,36.5% 超过 6 个月。

表 1 52 例 FGTB 患者的流行病学特征

基本特征	n(%)
年龄构成	
青年组(15~35 岁)	23(44.2)
中老年组(36 岁~)	29(55.8)
低收入职业人群 ^a	37(71.2)
基础疾病 ^b	4(7.7)
结核病史/结核接触史	15(28.8)
妇科手术史/病前妊娠史 ^c	12(23.1)
青年组	9(39.1)
中老年组	3(10.3)
首发症状	
腹痛或腹胀	36(69.2)
发现腹部包块	8(15.4)
月经紊乱/不孕	8(15.4)
发热	3(5.8)
呼吸道症状	2(3.8)
首诊科室	
感染性疾病科	14(26.9)
妇产科	25(48.1)
消化内科	6(11.5)
普外科	5(9.6)
生殖医学科	2(3.8)
手术探查 ^d	
开腹探查	11(39.3)
腹腔镜探查	10(35.7)
腹腔镜联合宫腔镜探查	3(10.7)
宫腔镜刮诊	4(14.3)
发病至确诊时间/月	
<1	13(25.0)
1~6	20(38.5)
>6	19(36.5)

注:a.包括无业、打工、农民和学生;b.包括糖尿病 2 例、糖尿病合并肝硬化 1 例和干燥综合征 1 例;c.包括剖宫产分娩 4 例、自然分娩 2 例、人流术 1 例、输卵管造口整形术 2 例、节育环摘除术 2 例和输卵管壶腹部妊娠术 1 例;d.手术探查共 28 例。

2.2 临床表现 两组患者腹痛、腹部包块、腹泻、发热、盗汗、消瘦、呼吸道症状及月经紊乱表现差异均无统计学意义($P>0.05$),但青年组不孕占比高于中老年组($P<0.05$),腹胀占比低于中老年组($P<0.05$),见表 2。

表2 两组 FGTB 患者的主要临床症状与体征[n(%)]

临床症状与体征	青年组 (n=23)	中老年组 (n=29)	χ^2	P
腹痛	9(39.1)	11(37.9)	0.008	0.930
腹胀	10(43.5)	21(72.4)	4.461	0.035
腹部包块	8(34.8)	11(37.9)	0.055	0.815
腹泻	2(8.7)	4(13.8)	0.018	0.893
发热	5(21.7)	6(20.7)	0.000	1.000
盗汗	2(8.7)	5(17.2)	0.238	0.626
消瘦	7(30.4)	2(6.9)	3.457	0.063
呼吸道症状	2(8.7)	2(6.9)	0.000	1.000
月经量减少/继发性闭经 ^a	6(26.1)	8(27.6)	0.015	0.904
不孕	10(43.5)	5(17.2)	4.302	0.038

注:a.中老年女性围绝经期月经量减少或生理性绝经除外。

2.3 辅助化验结果 52 例 FGTB 患者的辅助化验结果见表3。多数患者表现白细胞数正常、贫血、低白蛋白血症、血沉增快、血清 CA-125 升高、腹水 ADA 升高、PPD 或 T-SPOTTB 检测阳性、微生物检测阳性率偏低和结核样组织病理结果,但两组间差异均无统计学意义(P>0.05)。两组 T-SPOTTB 中~强阳性率均高于 PPD 中~强阳性率,差异均有统计学意义(P<0.01)。见表3。

表3 两组 FGTB 患者的实验室化验、结核特征性检测和和组织病理学结果[n(%)]

项目	青年组 (n=23)	中老年组 (n=29)	χ^2	P
白细胞数>10×10 ⁹ /L	1(4.3)	2(6.9)	0.000	1.000
血红蛋白<120 g/L	18(78.3)	19(65.5)	1.015	0.314
血浆白蛋白<40 g/L	17(73.9)	23(79.3)	0.210	0.646
血沉>20 mm/h	17(73.9)	19(65.5)	0.424	0.515
血清 CA-125>35 U/mL	21(91.3)	25(86.2)	0.018	0.893
腹水 ADA ^a				
正常(<22 U/L)	1(7.1)	3(16.7)		0.250*
轻度升高(22~35 U/L)	3(21.4)	8(44.4)		
明显升高(>35 U/L)	10(71.4)	7(38.9)		
PPD ^b				
中~强阳性	5(41.7)	3(18.8)		0.231*
阴性或一般阳性	7(58.3)	13(81.3)		
T-SPOTTB ^c				
中~强阳性	13(92.9)	14(63.6)		0.062*
阴性或一般阳性	1(7.1)	8(36.4)		
痰涂片或结核菌培养阳性 ^d	2(25.0)	2(20.0)		1.000*
腹水结核菌培养阳性 ^e	1(14.3)	1(12.5)		1.000*
组织病理学检查 ^f				
干酪样坏死	9(81.8)	10(55.6)		0.312*
朗格汉斯巨细胞肉芽肿	2(18.2)	7(38.9)		
其他	0(0.0)	1(5.6)		

注:* Fisher 确切概率法;a~f. 两组检测例数依次为 14 例和 18 例、12 例和 16 例、14 例和 22 例、8 例和 10 例、7 例和 8 例、11 例和 18 例。

2.4 影像学特征和手术探查发现 52 例 FGTB 患者的胸腹部影像学特征和经腹手术探查发现见表4。两组 PTB 检出率接近,组间差异无统计学意义(P>0.05)。两组腹膜病变及腹腔内其他 EPTB 改变表现接近(P>0.05),但附件(或盆腔)包块多见于青年组,中~大量腹水多见于中老年组,差异均有统计学意义(P<0.05)。24 例经腹手术探查的 FGTB 患者中,两组均易呈现输卵管病变、腹盆腔粟粒样结节及腹盆腔粘连,差异均无统计学意义(P>0.05),但输卵管严重器质性病变(积脓或积水)多见于青年组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 两组 FGTB 患者的胸腹部影像学特征和经腹手术探查发现

项目	青年组 (n=23)	中老年组 (n=29)	χ^2	P
胸部影像学特征				
正常或慢性炎性病灶 ^a	4(17.4)	4(13.8)		0.089*
非活动性肺结核	6(26.1)	16(55.2)		
活动性肺结核	13(56.5)	9(31.0)		
腹部影像学特征				
附件/盆腔包块	19(82.6)	15(51.7)	5.406	0.020
中~大量腹水	8(34.8)	20(69.0)	6.031	0.014
腹膜/网膜弥漫性病变 ^b	10(52.6)	12(44.4)	0.300	0.584
腹腔其他脏器可疑结核改变 ^b	5(26.3)	10(37.0)	0.583	0.445
经腹手术探查发现 ^c				
卵巢囊性增大	1(9.1)	1(7.7)		1.000*
输卵管僵硬、增粗或迂曲	5(45.5)	6(46.2)		1.000*
输卵管积脓或积水	4(36.4)	0(0.0)		0.031*
输卵管囊肿或肉芽肿等其他	1(9.1)	4(30.8)		0.327*
粟粒样或干酪样结节	7(63.6)	10(76.9)		0.659*
腹盆腔粘连	9(81.8)	9(69.2)		0.649*

注:* Fisher 确切概率法;a~c. 两组存在肺部慢性炎性病灶、行腹部增强 CT 或 MRI 检查、接受经腹手术探查的例数依次为 0 例和 2 例、19 例和 27 例、11 例和 13 例。

3 讨论

我国是结核病高负担地区,结核发病率和潜伏感染率高^[12-13],且近年来部分地区结核发病呈年轻化趋势^[4-6]。本研究结果显示:①芜湖地区 FGTB 呈多年龄段分布(18~81 岁),其中青年 FGTB 患者更易发生生殖障碍、活动性 PTB 和严重的输卵管器质性病变;②FGTB 患者就诊症状多样、不典型,导致首诊科室多样化及早期诊断困难;③FGTB 临床鉴别诊断困难,约半数患者因疑似恶性生殖肿瘤而接受手术探查。

FGTB 是系统性结核感染表现之一,合并 PTB 是 FGTB 诊断的重要依据^[1,7-8]。本研究中 84.6% 患者存在 PTB 病灶,高于文献报道^[3]。FGTB 发病过程较长,MTB 经多种途径感染输卵管和子宫内膜等女性生殖器官,是造成育龄期女性不孕的重要病因^[1,7,14]。本研究结果与之一致。此外,本研究亦发现,相对于中老年患者,青年 FGTB 患者病前妊娠史和发生严重输卵管器质性病变的比例更高,这提示青年 FGTB 患者发生 MTB 血流播散的风险更高。

结核性腹水行抗酸染色涂片、培养或核酸检测,阳性率均偏低,不利于临床推广^[15]。但结核性腹水 ADA 水平多呈升高,加上腹水抽取及化验操作相对简易、经济,联合腹水脱落细胞学检查可作为 FGTB 早期诊断及鉴别诊断(与肿瘤类疾病)的重要参考^[16]。本研究结果与之一致,但中老年患者腹水 ADA 升高幅度低于青年患者。因此,临床医师应根据患者个体因素正确解读腹水 ADA 结果。T-SPOTTB 检测灵敏度和特异度均高于 PPD 试验,受人体免疫状态干扰较小^[9-11]。本研究结果与之一致。因此,T-SPOTTB 可作为 FGTB 特别是中老年 FGTB 临床诊断及排除诊断的重要措施之一。但由于 T-SPOTTB 无法准确判读结核活动性,临床医师也须根据个体因素和地区特征正确解读 T-SPOTTB 结果。

与开腹手术或腹腔镜相比,宫腔镜探查对患者操作易行且创伤较小,有助于减少经腹侵袭性操作可能带来的 MTB 传播概率。此外,宫腔镜下取子宫内膜组织活检联合核酸检测或宏基因组二代测序,有助于提高 FGTB 早期确诊率、评估抗痨疗效以及耐药结核诊断^[1]。由于回顾性研究的性质以及样本数偏少等因素的限制,导致本研究中部分项目两组差异无统计学意义,我们将在后续研究中通过扩大样本数、加入前瞻性队列等措施加以改进。

综上所述,芜湖地区 FGTB 呈多年龄段分布,就诊症状和临床表现不典型,早期确诊困难。青年 FGTB 易发生输卵管器质性病变,中老年 FGTB 多呈轻症化且结核特征性检测阳性率偏低。应采取包括 T-SPOTTB 在内的多种措施,以提高 FGTB 早期诊断。

【参考文献】

- [1] SHARMA JB, SHARMA E, SHARMA S, *et al.* Female genital tuberculosis; revisited [J]. *Indian J Med Res*, 2018, 148 (Suppl 1): S71-S83.
- [2] XIA X, LI S, WANG D, *et al.* Diagnostic dilemma of abdominopelvic tuberculosis; a series of 20 cases [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136 (12): 1839-1844.
- [3] LIU Q, ZHANG Q, GUAN Q, *et al.* Abdominopelvic tuberculosis mimicking advanced ovarian cancer and pelvic inflammatory disease; a series of 28 female cases [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289 (3): 623-629.
- [4] 桂娟娟, 张添方, 刘志芳, 等. 浙江省 2005-2011 年肺结核流行特征与空间聚集性 [J]. *中国公共卫生*, 2016, 32 (1): 11-14.
- [5] JIAO WW, LIU ZG, HAN R, *et al.* Prevalence of drug resistant Mycobacterium tuberculosis among children in China [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2015, 95 (3): 315-320.
- [6] 孙健, 杨剑, 杨进孙, 等. 172 例年轻初治 III 型肺结核耐药状况和抗痨效果调查分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2017, 34 (11): 1059-1062.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 258-260.
- [8] 李兰娟, 任红, 高志良, 等. 传染病学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 212-217.
- [9] ZHANG LF, ZHANG YQ, SHI XC, *et al.* Utility of T-cell interferon- γ release assays for diagnosing tuberculous serositis: a prospective study in Beijing, China [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e85030.
- [10] LIU XQ, BIAN SN, CHENG XH, *et al.* Utility of T-cell interferon-release assays for the diagnosis of female genital tuberculosis in a tertiary referral hospital in Beijing, China [J]. *Medicine*, 2016, 95 (44): e5200.
- [11] ZHANG HC, RUAN QL, WU J, *et al.* Serial T-SPOT. TB in household contacts of tuberculosis patients: a 6-year observational study in China [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23 (9): 989-995.
- [12] World Health Organization. Global tuberculosis rePort [EB/OL]. [2019-10-17]. https://www.who.int/tb/Publications/global_report/en/.
- [13] AI JW, RUAN QL, LIU QH, *et al.* Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5 (2): e10.
- [14] SINGH N, SUMANA G, MITTAL S, *et al.* Genital tuberculosis; a leading cause for infertility in women seeking assisted conception in North India [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 278 (4): 325-327.
- [15] 费贵军, 张丽帆, 舒慧君. 结核性腹膜炎实验室诊断的评估 [J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40 (4): 534-538.
- [16] TAO L, NING HJ, NIE HM, *et al.* Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis [J]. *Diagn Microb Infect Dis*, 2014, 79 (1): 102-107.

经会阴超声诊断压力性尿失禁的价值分析

叶彩宏¹,朱向明¹,江峰¹,李硕²,董昌斌³

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 超声医学科;2. 妇产科;3. 泌尿外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨经会阴超声诊断女性压力性尿失禁(SUI)的临床应用价值。**方法:**选择2019年12月~2020年10月经临床诊断为SUI的患者56例为研究组,同期40例健康女性为对照组。两组均行经会阴二维超声检查,观察静息及最大Valsalva动作下有尿道内口漏斗形成及膀胱膨出;测量静息及Valsalva动作下膀胱颈位置、尿道倾斜角、膀胱尿道后角,比较最大Valsalva动作下两组的超声参数。**结果:**最大Valsalva动作下,研究组膀胱颈移动度、尿道旋转角、膀胱尿道后角均大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组膀胱膨出率及尿道漏斗形成率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**经会阴超声能够客观评估女性前盆腔解剖结构及其功能变化,多参数联合应用对临床诊断SUI及其手术前后的评估提供有效的影像学依据。

【关键词】经会阴超声;诊断;压力性尿失禁;价值分析

【中图分类号】R 445.1;R 711.59 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.016

Evaluating the value of transperineal ultrasound in diagnosis of stress urinary incontinence in females

YE Caihong, ZHU Xiangming, JIANG Feng, LI Shuo, DONG Changbin

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

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical application value of transperineal ultrasonography in women with stress urinary incontinence (SUI). **Methods:** Fifty-six women with SUI clinically confirmed were included from December 2019 to October 2020 in case group, and another 40 healthy females were recruited in the corresponding period as controls (control group). Women in the two groups underwent transperineal 2D ultrasound examination to observe the presence funnel formation and cystocele at the internal urethral orifice upon resting state and maximal Valsalva maneuver. The lowest point of bladder neck, urethral inclination angle and posterior vesicourethral angle of bladder were measured to compare the ultrasonic parameters at resting state and Valsalva maneuver of the two groups. **Results:** In the state of maximal Valsalva maneuver, the bladder neck movement, urethral rotation angle and bladder urethral posterior angle were greater in the case group than in the control group ($P<0.05$), and the rate of cystocele and urethral funnel formation were higher in case group than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Transperineal ultrasonography can objectively demonstrate the anatomical structure and functional changes of anterior pelvic cavity in females, and the combined application of multiple parameters can provide quick and effective imaging evidence for the early diagnosis of SUI as well as the preoperative estimation of the severity and evaluation of postoperative efficacy.

【Key words】transperineal ultrasonography; diagnosis; stress urinary incontinence; value analysis

压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)是指咳嗽、喷嚏等动作致腹压突然增高时尿液不自主的由尿道外口漏出^[1], Walker等^[2]报道全球近一半以上成年女性遭受SUI的困扰,是中老年妇女最常见的疾病,严重影响了患者的身心健康,随着老年化社会的到来,SUI已成为全球性的社会、卫生、经济问题。本研究旨在通过经会阴超声观察SUI患者最大Valsalva动作下的声像图特点,分析相关超声

参数的诊断价值,以期为临床早期诊断及手术前后的评估提供客观、有效的影像学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择弋矶山医院2019年12月~2020年10月经临床诊断为SUI的患者56例为研究组,年龄31~67(50.19±8.58)岁,同期选择40例健康女性为对照组,年龄32~65(51.30±7.75)岁,两

基金项目:安徽省高校人文社会科学研究项目(SK2020A0372)

收稿日期:2021-01-13

作者简介:叶彩宏(1968-),女,副主任医师,(电话)13955393800,(电子信箱)yechwuhu@sina.com;

朱向明,男,主任医师,教授,博士生导师,(电子信箱)zhuxmwuhu@163.com,通信作者。

组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均无泌尿系统及盆腔的感染、手术史;无压迫症状的盆腔占位;无神经元性损伤史;所有患者均能有效完成最大Valsalva动作并签署检查知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 采用 Philips EPIQ Q7 超声诊断仪,选择凸阵容积探头,频率为 3.5 ~ 5.0 MHz。

1.2.2 方法 检查前患者排空大便,膀胱适度充盈(<50 mL),取膀胱截石位,探头内涂多量消毒耦合剂,外套医用消毒手套,会阴部外涂无菌耦合剂,检查过程中始终保持探头与会阴间紧密贴附。获取静息及最大Valsalva动作下盆底正中矢状切面,观察有无膀胱膨出及尿道漏斗形成;冻结图像以耻骨联合后下缘为基点,设置其水平线为参考线,测量静息及最大Valsalva动作下尿道倾斜角(近端尿道与人体纵轴线的夹角)、膀胱颈位置(膀胱颈至参考线的垂直距离)、膀胱尿道后角(膀胱后壁与近端尿道之间的夹角),计算最大Valsalva动作下膀胱颈移动度(静息和最大Valsalva动作下膀胱颈至参考线垂直距离的差值)、尿道旋转角(静息和最大Valsalva动作下尿道倾斜角的差值)。膀胱膨出超声诊断标准:膀胱最低点位于耻骨联合下缘以下 ≥ 10 mm^[3]。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用 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 两组超声测量参数的比较 研究组最大Valsalva动作下膀胱颈移动度、尿道旋转角、膀胱尿道后角均大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组超声测量参数的比较

组别	<i>n</i>	膀胱颈移动/mm	尿道旋转角/°	膀胱尿道后角/°
研究组	56	34.78 ± 4.52	65.43 ± 13.58	163.30 ± 13.86
对照组	40	17.53 ± 3.28	24.61 ± 10.90	128.70 ± 11.88
<i>t</i>		20.565	15.727	12.783
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 两组超声检查尿道内口漏斗形成及膀胱膨出情况的比较 研究组最大Valsalva动作下膀胱膨出率及尿道漏斗形成率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组超声检出异常情况的比较

组别	<i>n</i>	尿道内口漏斗率/%	膀胱膨出率/%
研究组	56	35(62.50)	56(100.00)
对照组	40	6(15.00)	13(32.50)
χ^2		21.516	52.591
<i>P</i>		0.000	0.000

3 讨论

SUI的发生主要与年龄、肥胖、分娩次数及方式、盆腔脏器脱垂等因素相关,当盆底各支持组织松弛或损伤后,膀胱和尿道之间的解剖关系发生变化,膀胱颈及近端尿道下移,膀胱内压与近端尿道内压不对等,在腹压突然增高时,致使尿道括约肌关闭机制发生异常,膀胱内的压力高于尿道压导致尿失禁^[4-5],目前临床诊断SUI主要依据患者的主诉及体格检查、尿动力学检查、尿垫实验等,尚缺乏有效客观的影像学诊断依据。

近年来,随着超声仪器及超声技术的飞速发展,经会阴超声具有实时、方便、可重复性等优势并可清晰显示在不同状态下盆底解剖结构的动态变化,已应用于盆腔脏器脱垂的诊断,研究表明SUI同时伴有膀胱及其周边支持组织的脱垂^[6-7],本研究通过经会阴超声检查,观察盆底前腔室在静息及Valsalva动作下膀胱及尿道的位移情况。超声动态声像图显示,对照组及研究组在做Valsalva动作时,其尿道及膀胱颈均向后下方移动,但研究组膀胱尿道移动度更大,严重者几乎平行于耻骨联合后下缘的水平线,这与Hajebrahimi等^[8]研究结果一致,Valsalva动作后不仅膀胱颈移动度增大,而且整个尿道的移动性也随之增大,说明盆底支持结构松弛导致膀胱尿道移动度增大是女性发生SUI的主要病因。两组超声参数结果比较表明,研究组在腹压突然增高即Valsalva动作下膀胱颈移动度、尿道旋转角及膀胱尿道后角及膀胱膨出率(100%)均大于对照组,进一步证实SUI患者由于膀胱颈及尿道周围组织的支持结构受损导致支撑力下降,前盆腔支持结构及功能存在缺陷,器官位移增加致膀胱后壁膨出,研究表明经会阴超声可以直观观察SUI及前盆腔脏器脱垂的影像学特征,可为临床客观评价前盆腔脏器功能^[9],这些超声参数对SUI有较高的诊断价值;此外Valsalva动作下研究组尿道漏斗形率为41%,高于对照组,尿道漏斗的形成与近端尿道支撑组织松弛、尿道关闭压较低、尿道括约肌功能失调导致内口松弛有关,是导致SUI患者漏尿的重要原因^[10],对SUI的评估有较高的临床诊断意义。

子痫前期孕妇左心标化指标的分析及其和 TVR 相关性的研究

龚儒杰,朱向明

(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:观察超声心动图分析子痫前期(PE)孕妇左心结构常规指标及标化指标的变化,并探讨其与总血管阻力(TVR)的相关性。**方法:**选取弋矶山医院就诊的子痫前期孕妇23例为观察组,另选取正常孕妇19例为对照组。利用超声心动图测量左房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVDd)、左房容积(LAV)。分别运用Teicohholz和Deiereux公式计算左室舒张末期容积(LVEDV)和左室心肌质量(LVM)。利用体表面积标化得出相应指数LADi、LVDdi、LAVi、LVEDVi、LVMi,对比观察常规指标和标化指标的变化,并分析与TVR的相关性。**结果:**子痫前期孕妇组收缩压和舒张压均高于正常孕妇组($P<0.05$)。子痫前期孕妇组LAV、LVM、TVR、LADi、LVDdi、LVEDVi、LAVi、LVMi参数均大于正常孕妇组($P<0.05$);而两组孕妇在LAD、LVDd、LVEDV参数上差异均无统计学意义($P>0.05$)。子痫前期孕妇组LVM、LVMi与TVR均呈正相关($r=0.686, P<0.05; r=0.701, P<0.05$)。**结论:**超声心动图标化指标比常规指标更加敏感地反映子痫前期孕妇左心结构的变化,与其他指标相比,LVM、LVMi和TVR有显著相关性。

【关键词】子痫前期;超声心动图;体表面积;总血管阻力

【中图分类号】R 445.1;R 714.244 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.017

Analysis on the standardized index of left heart and investigation on its correlation with TVR in pregnant women with preeclampsia

GONG Rujie, ZHU Xiangming

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

【Abstract】Objective: To analyze the changes of general indexes and standardized indexes of the left cardiac configuration in pregnant women with preeclampsia(PE) by echocardiography, and investigate the correlation of the indexes with total vascular resistance(TVR). **Methods:** Twenty-three pregnant women with preeclampsia undergoing diagnosis in our hospital were included in observational group, and another 19 women with normal pregnancy were recruited as controls(control group). Women in both groups received measurement of the left atrial diameter(LAD), left ventricular end-diastolic diameter(LVDd) and left atrial volume(LAV) by echocardiography. Teicohholz and Deiereux formulas were used to calculate the left ventricular end-diastolic volume(LVEDV) and left ventricular myocardial weight(LVM). The corresponding indexes LADi, LVDdi, LAVi, LVEDVi and LVMi were obtained based on the standardization of body surface area formula. The changes of general indexes and standardized indexes were compared, and the correlation between the indexes and TVR was analyzed. **Results:** The systolic pressure was generally higher in observational group than in control group($P<0.05$). The parameters, including LAV, LVM, TVR, LADi, LVDdi, LVEDVi, LAVi and LVMi, were commonly greater in women with PE than those of normal pregnancy($P<0.05$), yet there was no significant difference in LAD, LVDd and LVEDV between the two groups($P>0.05$). LVM and LVMi were significantly corrected with TVR($r=0.686, P<0.05; r=0.701, P<0.05$, respectively). **Conclusion:** Standardized echocardiographic indexes can be more sensitive than conventional indexes in exhibiting the changes of left ventricular structure in pregnant women with preeclampsia, and LVM and LVMi are significantly correlated with TVR compared to other indicators.

【Key words】preeclampsia; echocardiography; body surface area; total vascular resistance

子痫前期(Preeclampsia, PE)是孕妇在围产期间发生的一种严重并发症,以孕20周后出现高血压及蛋白尿为主要表现,出现内皮细胞及多器官功能

受损,对母婴安全造成严重威胁^[1]。轻度PE会影响孕妇心脏功能,重度PE孕妇心脏不仅出现功能障碍,还会发生重塑^[2]。甚至PE产后妇女心脏亦

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目(2017070802D152);皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2017ZF01)

收稿日期:2020-12-11

作者简介:龚儒杰(1983-),主治医师,(电话)18955336768,(电子信箱)119892290@qq.com;

朱向明,男,主任医师,教授,博士生导师,(电子信箱)zhuxmwuhu@163.com,通信作者。

发生心肌受损,且心脏血液动力学和血管阻力参数的偏差程度取决于PE严重程度^[3]。目前这种损害的机制还不清楚,可能与全身血管阻力增加有关。PE孕妇超声心动图的标化指标相关研究较少,本研究通过体表面积标化左心结构指标,并探索其与总血管阻力(total vascular resistance, TVR)的关系,旨在寻找能够更加准确地反映PE孕妇左心结构变化的超声心动图参数,对评估PE孕妇心脏损害及产后心脏损害的预测有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取在弋矶山医院就诊的PE孕妇23例为观察组(PE组),以正常孕妇19例作为对照组。入选的PE患者诊断标准符合妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)^[4]。并排除先天性心脏病、慢性肾功能不全、原发性高血压等疾病。所有患者均在入院降压治疗后采集超声图像。

1.2 仪器与方法 采用Philips EPIQ 7C彩色多普勒超声诊断仪,配备S5-1探头(频率1~5 MHz)。各组受检者取左侧卧位,同步记录心电图,在胸骨旁左室长轴切面获取收缩期左房内径(left atrial diameter, LAD)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVST)、舒张末期左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVDd)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVSD)。使用Teichholz公式计算:左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV) = $7 \times LVDd^3 / (2.4 + LVDd)$,左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV) = $7 \times LVSD^3 / (2.4 + LVSD^3)$ 。每搏输出量(stroke volume, SV) = LVEDV-LVESV,心输出量(cardiac output, CO) = SV×心率。平均动脉压(mean

arterial pressure, MAP) = 舒张压+(收缩压-舒张压)/3,最后得出总血管阻力(TVR) = $MAP \times 80 / CO$ ^[5]。同时利用Deiereux公式: $LVM(g) = 1.04 \times [(IVST + PWT + LVDd)^3 - LVDd^3] - 13.6$,计算左室心肌质量(left ventricular mass, LVM)。在心尖四腔心和两腔心切面,使用双平面Simpson法计算左房容积(left atrial volume, LAV)。数据均连续测量3次,取平均值。各组研究受检者测量身体和体质量,根据公式: $BSA(m^2) = 0.0061 \times \text{身高}(cm) + 0.0128 \times \text{体质量}(kg) - 0.1529$,得出体表面积(body surface area, BSA),再分别计算左房内径指数LADi(LAD/BSA)、左室舒张末期内径指数LVDdi(LVDd/BSA)、左室舒张末期容积指数LVEDVi(LVEDV/BSA)、左房容积指数LAVi(LAV/BSA)、左室心肌质量指数LVMi(LVM/BSA)。

1.3 统计学分析 使用SPSS 18.0统计软件包进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,组间比较行t检验;相关性采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般情况比较 两组孕妇年龄、体表面积、孕周差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PE组收缩压和舒张压均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组孕妇超声参数和TVR比较 两组孕妇LAD、LVDd、LVEDV差异均无统计学意义($P > 0.05$),而PE组LAV、LVM、TVR、LADi、LVDdi、LVEDVi、LAVi、LVMi参数均大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2、3。

2.3 PE组超声参数和TVR的相关性分析 PE组LVM、LVMi与TVR均呈正相关。见表4。

表1 两组孕妇一般资料比较

组别	年龄/岁	BSA/m ²	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	孕周/周
PE组	28.478±4.262	1.817±0.098	146.609±10.365	97.957±7.755	35.696±2.420
对照组	30.632±2.733	1.837±0.062	118.316±7.273	76.632±4.693	37.000±2.134
t	1.901	0.793	10.024	10.492	1.832
P	0.065	0.432	0.000	0.000	0.074

表2 两组孕妇常规超声参数和TVR比较

组别	LAD/mm	LVDd/mm	LVEDV/mL	LAV/mL	LVM/g	TVR/(dynes×s/cm ⁵)
PE组	34.391±2.840	45.304±2.548	94.337±12.646	37.957±6.183	140.233±25.168	1234.044±140.024
对照组	32.579±3.355	44.000±1.764	87.887±8.464	32.579±5.189	125.002±11.970	1097.737±130.875
t	1.896	1.887	1.898	3.013	2.572	3.233
P	0.065	0.066	0.065	0.004	0.015	0.002

表3 两组孕妇标化超声参数比较

组别	LADi/(mm/m ²)	LVDdi/(mm/m ²)	LVEDVi/(mL/m ²)	LAVi/(mL/m ²)	LVMi/(g/m ²)
PE组	18.967±1.684	24.979±1.476	51.929±6.372	20.855±3.023	77.120±12.559
对照组	17.765±2.047	23.976±1.244	47.889±4.837	17.764±2.943	68.110±6.839
<i>t</i>	2.090	2.349	2.273	3.337	2.951
<i>P</i>	0.043	0.024	0.028	0.002	0.006

表4 PE组超声参数和TVR的相关性分析

参数	LAD	LVDd	LVEDV	LAV	LVM	LADi	LVDdi	LVEDVi	LAVi	LVMi
<i>r</i>	-0.165	0.287	0.284	-0.223	0.686	-0.265	0.113	0.237	-0.309	0.701
<i>P</i>	0.451	0.185	0.190	0.307	0.000	0.221	0.606	0.277	0.151	0.000

3 讨论

PE是一种特殊类型的妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDCP), PE发病率约为2%~8%,是孕产妇及围产儿病死率增高的主要原因之一^[6-7]。已经有超声心动图研究表明,PE对孕妇心脏会造成损害,如左室舒张功能减退,左室重塑,左房增大等情况^[8],甚至产后PE孕妇心肌也会发生受损^[3]。虽然PE孕妇的超声心动图参数能够反映心脏损害的变化,但是由于孕妇在怀孕期间,体质量的额外增加,形体的改变,可能会对这些参数造成影响。用这些未通过体表面积和身高等参数进行标准化的绝对值去评判PE孕妇心脏的变化,忽视了局部心脏和个体形体之间的联系,不能够真实地反映左心结构的改变。利用标准化指标排除了这些个体的差异,数据的变异度较小,能够更加准确地反映PE孕妇心脏的改变。本研究发现,对照组和PE组LAD、LVDd、LVEDV差异无统计学意义,而标化后LADi、LVDdi、LVEDVi指标在两组间差异均有统计学意义,且PE组比对照组增大。说明这些常规参数通过标化后能够更加灵敏地反映子痫左心结构的改变,亦说明PE孕妇左心结构的这些常规指标不能够准确地反映出PE孕妇心脏实际上的细微变化。未经标化的LAV、LVM在PE组和对照组差异均有统计学意义,反映了这两个指标受孕妇体形和体表面积影响较少。LVM、LVMi是反映左室变化的重要指标,LVM、LVMi可以预测心脏疾病的发生和结局,是心血管疾病发生的独立预测因子,有研究表明,LVMi增高是20年后收缩功能障碍(LVEF<50%)的独立预测因子^[9]。本研究发现PE孕妇LVM、LVMi均较正常孕妇增高,说明PE孕妇左室心肌受到一定程度的损害。虽然妊娠期孕妇的血流动力学状态和正常人有所不同,妊娠期孕妇的心脏可能会出现左室肥大,左房增大等情况,多数

被认为是一种生理性的改变,会在孕期结束后恢复。但是在某些病理状态下,如PE,血压升高会加剧这种心脏变化,从而对孕妇的心脏造成长期的损害。本研究发现多个超声心动图参数PE孕妇都较正常孕妇增大,说明PE孕妇的心脏发生了更加显著的变化,这种改变反映了PE孕妇心脏可能发生了一定程度的病理性受损。

TVR可以反映全身的总血管阻力大小,正常孕妇妊娠期心血管系统的特征是心输出量适应性升高,TVR适应性降低,平均动脉压仍然维持在正常范围内^[5]。这种高排低阻型血流动力学模型对于维持正常妊娠是十分重要的。本研究发现PE孕妇的总血管阻力高于正常孕妇,说明PE孕妇心血管系统处于高动力高阻力状态,这种状态下的孕妇心脏可能受到影响。有研究发现妊娠前三个月TVR<1200 dynes×s/cm⁵孕妇比TVR>1200 dynes×s/cm⁵孕妇的母婴结局更好,高血压并发症的发生率更低^[10]。本研究发现PE孕妇的LVM、LVMi和TVR有相关性,说明子痫孕妇心脏损害和全身血管高阻力状态有关。

综上所述,通过体表面积标化的超声心动图指标能够更加灵敏地反映PE孕妇心脏的变化,同时发现LVM、LVMi和TVR有关,据此推测LVM、LVMi可以作为早期预测PE孕妇心脏损害的重要参考指标,本研究会继续加大样本量和增加其他的更多心脏指标,如右心结构和三维超声心动图指标,通过标准化研究来探索更多地可以早期反映PE孕妇心脏变化的参数,为临床早期进行干预提供重要的参考依据。

【参考文献】

- [1] MOL BWJ, ROBERTS CT, THANGARATINAM S, et al. Pre-eclampsia[J]. The Lancet, 2016, 387(10022): 999-1011.

纳布啡或舒芬太尼复合罗哌卡因在分娩镇痛中 PCEA 的适宜配伍

杨 恒,张地宝,张云云,任三姐,骆 宏,李 蕾

(合肥市第一人民医院南区 合肥市滨湖医院 麻醉科,安徽 合肥 230091)

【摘要】目的:评价纳布啡或舒芬太尼复合罗哌卡因在分娩镇痛中 PCEA 的适宜配伍。**方法:**选择合肥市滨湖医院单胎、足月妊娠初产妇 125 例,采用随机数字表法将孕产妇分为 5 组,每组 25 例。舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}+0.1\%$ 罗哌卡因(S 组)、纳布啡 0.2 $\text{mg}/\text{mL}+0.1\%$ 罗哌卡因(N1 组)、纳布啡 0.3 $\text{mg}/\text{mL}+0.1\%$ 罗哌卡因(N2 组)、纳布啡 0.4 $\text{mg}/\text{mL}+0.1\%$ 罗哌卡因(N3 组)、舒芬太尼 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}+0.1\%$ 罗哌卡因(NS 组)。观察分娩镇痛前,第一、二产程的 VAS、Ramsay 评分;PCEA 按压次数,改良 Bromage 评分;新生儿出生后 1、5 min 的 Apgar 评分;产前及产后 3 天抑郁量表评分;分娩镇痛期间的不良反应。**结果:**与分娩镇痛前比较,5 组第一、二产程 VAS 评分均降低($P<0.05$);与 N1 组比较,S 组、N2 组、N3 组、NS 组第一、二产程 VAS 评分降低($P<0.05$)。与 S 组、N1 组比较,N2 组、N3 组、NS 组 Ramsay 评分升高($P<0.05$)。与 N1 组、S 组比较,N2 组、N3 组、NS 组 PCEA 按压次数减少($P<0.05$)。与 S 组、N1 组比较,N3、NS 组产后 3 天抑郁量表评分降低($P<0.05$);与 N2 组比较,NS 组产后 3 天抑郁量表评分降低($P<0.05$)。与 S 组比较,N1、N2、N3、NS 组 4 组恶心呕吐及皮肤瘙痒发生率降低($P<0.05$)。**结论:**0.2 mg/mL 纳布啡+0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 舒芬太尼复合 0.1% 罗哌卡因分娩镇痛效果明确、不良反应低,为分娩镇痛 PCEA 的适宜配伍。

【关键词】纳布啡;舒芬太尼;罗哌卡因;分娩镇痛;硬膜外麻醉

【中图分类号】R 714.1;R 614.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.018

Appropriate dosage of nalbuphine or sufentanil combined with ropivacaine in patient-controlled epidural analgesia during labor

YANG Heng, ZHANG Dibao, ZHANG Yunyun, REN Sanjie, LUO Hong, LI Lei

Department of Anesthesiology, Hefei No. 1 People's Hospital (Hefei Binhu Hospital), Hefei 230091, China

基金项目:合肥市卫计委应用医学研究资助项目(hwk2018zc016)

收稿日期:2021-02-20

作者简介:杨 恒(1980-),男,副主任医师,副教授,(电话)18005698012,(电子信箱)yangh999@yeah.net;

李 蕾,男,主任医师,(电子信箱)leili1117@163.com,通信作者。

- [2] UNO K, YAMADA T, TAKEDA T, *et al.* 65 Changes of maternal cardiac function in patients with mild and severe preeclampsia; Gestational hypertension [J]. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2016, 6(3):168-169.
- [3] TIMOKHINA E, KUZMINA T, STRIZHAKOV A, *et al.* Maternal cardiac function after normal delivery, preeclampsia, and eclampsia; a prospective study [J]. *Journal of Pregnancy*, 2019, 4(6):101-103.
- [4] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. *中华产科学急救电子杂志*, 2015, 4(4):206-213.
- [5] 张丽,李明珠,肖勤涛,等. 妊娠晚期活动限制对母体总血管阻力和胎儿生长的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(5):852-854.
- [6] JIM B, KARUMANCHI SA. Preeclampsia; pathogenesis, prevention, and long-term complications [J]. *Seminars in Nephrology*, 2017, 37(4):386-397.
- [7] ABALOS E, CUESTA C, GROSSO ALA, *et al.* Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia; a systematic review [J]. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 170(1):1-7.
- [8] 孙菲,孙博,丛娟. 超声心动图评估子痫前期患者心脏功能研究进展 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2020, 17(3):185-188.
- [9] KISHI S, ARMSTRONG AC, GIDDING SS, *et al.* Relation of left ventricular mass at age 23 to 35 years to global left ventricular systolic function 20 years later (from the coronary artery risk development in young adults study) [J]. *The American Journal of Cardiology*, 2014, 113(2):377-383.
- [10] TIRALONGO GM, PRESTI DL, PISANI I, *et al.* Assessment of total vascular resistance and total body water in normotensive women during the first trimester of pregnancy. A key for the prevention of preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertension*, 2015, 5(2):193-197.

[Abstract] Objective: To evaluate the appropriate dosage of nalbuphine or sufentanil combined with ropivacaine in patient-controlled epidural analgesia (PCEA) during labor. **Methods:** 125 primiparous women of singleton and full-term pregnancy were included in our hospital, and divided into 5 groups by random number table method ($n=25$ in each group). S group (sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ plus 0.1% ropivacaine), N1 group (nalbuphine 0.2 mg/mL plus 0.1% ropivacaine), N2 group (nalbuphine 0.3 mg/mL plus 0.1% ropivacaine), N3 group (nalbuphine 0.4 mg/mL plus 0.1% ropivacaine), and NS group (sufentanil 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ + nalbuphine 0.2 mg/mL+0.1% ropivacaine). All women were observed concerning the scoring on visual analog scale (VAS) and Ramsay scores before labor analgesia, at the first and the second stage of labor, frequencies of PCEA use, modified Bromage score, Apgar score of the newborn at 1 and 5 min after birth, scoring on the depression scale before delivery and 3 days after delivery, and adverse reactions during labor analgesia. **Results:** VAS scores in the first and the second stage of labor in the five groups were significantly reduced compared to the scoring before labor analgesia ($P<0.05$). Scoring on VAS was markedly declined at the first and the second stage of labor in women in S, N2, N3 and NS group compared to those in N1 group ($P<0.05$). Ramsay scores were significantly higher, and the frequencies of PCEA use were lower in N2, N3 and NS group than in S group and N1 group (all $P<0.05$). Women in N3 and NS group had significantly lower scoring on the depression scale at day 3 after delivery than those in S group and N1 group ($P<0.05$), and the scores on depression scale were evidently lower in women in NS group than those in N2 group at day 3 after delivery ($P<0.05$). Women in N1, N2, N3 and NS group had lower incidence of nausea, vomiting and skin pruritus than those in S group ($P<0.05$). **Conclusion:** 0.2 mg/mL nalbuphine plus 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sufentanil combined with 0.1% ropivacaine can lead to better analgesic effect during labor, yet produce lower side effects, suggesting that this dosage should be optimal for PCEA in women in delivery.

[Key words] nalbuphine; sufentanil; ropivacaine; labor analgesia; epidural anesthesia

产妇产娩是一种正常的生理过程,同时伴随着剧烈疼痛,持续、反复的剧烈疼痛导致产妇出现一系列的应激反应,影响分娩的顺利进行,同时对产妇及胎儿的安全造成严重影响。近年来国家大力推广分娩镇痛,降低产妇的分娩疼痛,提高分娩质量,降低因疼痛引发的剖宫产率,确保母婴安全。纳布啡是阿片受体的激动-拮抗混合型新型镇痛药物,起效迅速(约 2 ~ 3 min),其可以安全应用于椎管内麻醉^[1],对 κ 受体呈激动作用,对 μ 受体呈拮抗作用,可与阿片受体 μ 、 κ 和 δ 结合,因此具有镇静、镇痛及呼吸抑制作用,但与吗啡相比其呼吸抑制明显减轻;其抑制内脏痛较舒芬太尼具有明显优势^[2-4]。用于产妇镇痛时乳汁中药物浓度极低,对新生儿哺乳不影响^[5]。本研究拟评价纳布啡或舒芬太尼复合罗哌卡因在椎管内分娩镇痛中适宜配伍,为分娩镇痛的合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择合肥市滨湖医院 2019 年 1 月 ~ 2020 年 10 月单胎、足月妊娠初产妇 125 例,年龄 20 ~ 36 岁,体质指数(BMI) 26 ~ 33 kg/m^2 。所有产妇术前均无麻醉禁忌,无阿片类药物过敏史,无妊娠疾病相关病史,无精神疾病史;分娩镇痛前完善相关产前检查,宫口 2 ~ 3 cm,符合正常分娩产妇入选。排除标准:①穿刺部位感染;②凝血病或其他出血素质;③神经系统疾病;④对研究药物有过敏史;⑤无法与研究正常交流;⑥慢性阿片类药物使用史。采用随机数字表法分为 5 组,每组 25 例:舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ +0.1% 罗哌卡因(S 组)、纳布啡 0.2 mg/mL+0.1% 罗哌卡因(N1 组)、纳布啡

0.3 mg/mL+0.1% 罗哌卡因(N2 组)、纳布啡 0.4 mg/mL+0.1% 罗哌卡因(N3 组)、舒芬太尼 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ +纳布啡 0.2 mg/mL+0.1% 罗哌卡因(NS 组)。本研究经本院伦理委员会批准,并与患者本人或家属签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 所有孕产妇进入分娩镇痛实施的层流房间,开放静脉通道,测无创血压、脉搏氧饱和度,左侧卧位在 L₂₋₃ 间隙硬膜外穿刺,向头端置管,留置导管约 3 ~ 4 cm,改平卧位。给予试验量 1% 利多卡因 4 mL,观察 5 ~ 10 min,麻醉起效后确定导管在硬膜外腔。按照 PCEA 配伍配置脉冲式镇痛泵设置负荷量 7 mL,持续量设置 6 mL/h, PCEA 剂量 3 mL,锁定时间 20 min。分娩镇痛配方:按具体分组均用生理盐水配至 100 mL。

1.3 观察指标 分娩镇痛前,第一、二产程的 VAS 评分及 Ramsay 评分;产程中 PCEA 按压次数;产程中改良 Bromage 评分;新生儿出生后 1、5 min 的 Apgar 评分;产前及产后 3 天,产后抑郁量表评价的抑郁状况;分娩镇痛期间的不良反应,如皮肤瘙痒、恶心呕吐、呼吸抑制(血氧饱和度 < 92%,持续 60 s)、尿潴留、下肢麻木、头晕等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较为单因素方差分析或秩和检验,多组间两两比较 LSD-*t* 检验或秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 5 组孕产妇年龄、体质量、孕

周等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 5组患者一般资料比较($n=25, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	体质量/kg	孕周/周
S组	29.29±3.17	72.18±7.20	39.36±2.51
N1组	30.13±3.09	72.13±7.31	39.02±2.68
N2组	29.52±3.37	72.49±6.91	39.54±2.43
N3组	30.37±3.26	71.38±6.93	39.03±2.60
NS组	30.29±2.91	72.69±7.12	39.31±2.51
F	0.586	0.125	0.195
P	0.673	0.973	0.941

2.2 VAS评分及 Ramsay 评分比较 与分娩镇痛前比较,5组第一、二产程VAS评分均降低($P<0.05$);与N1组比较,S组、N2组、N3组、NS组第一、二产程VAS评分降低($P<0.05$)。与S组、N1组比较,N2组、N3组、NS组Ramsay评分升高($P<$

表2 5组VAS评分及 Ramsay 评分比较($n=25, \bar{x} \pm s$)

组别	VAS 评分			Ramsay 评分	
	镇痛前	第一产程	第二产程	第一产程	第二产程
S组	7.20±0.65	1.60±0.50*#	2.40±0.50*#	1.20±0.50	1.32±0.48
N1组	7.28±0.54	2.48±0.59*	3.52±0.51*	1.40±0.50	1.40±0.58
N2组	7.08±0.64	1.60±0.50*#	2.32±0.63*#	2.12±0.53#	2.32±0.56#
N3组	7.20±0.65	1.72±0.46*#	2.24±0.44*#	2.52±0.51#	2.40±0.50#
NS组	7.20±0.51	1.44±0.51*#	2.08±0.49*#	2.52±0.51#	2.52±0.51#
F	0.358	16.061	31.002	37.203	30.681
P	0.838	0.000	0.000	0.000	0.000

注:VAS评分,与镇痛前比较,* $P<0.05$;与N1组比较,# $P<0.05$ 。Ramsay评分,与S组、N1组比较,# $P<0.05$ 。

表3 5组改良 Bromage 评分及 PCEA 按压次数比较[$n=25, \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

组别	改良 Bromage 评分	PCEA 按压次数
S组	0.65±0.31	12(5,13)
N1组	0.60±0.22	11(4,12)
N2组	0.54±0.21	3(1,4)#
N3组	0.53±0.30	3(2,4)#
NS组	0.60±0.21	2(2,5)#
F χ^2	1.096	25.495
P	0.362	0.000

注:与S组、N1组比较,# $P<0.05$ 。

表4 产程时间及新生儿 Apgar 评分比较($n=25, \bar{x} \pm s$)

组别	产程时间/min		Apgar 评分	
	第一产程	第二产程	1 min	5 min
S组	170.08±27.79	66.16±20.13	8.52±0.71	9.08±0.86
N1组	172.20±25.07	65.12±21.00	8.20±0.82	9.00±0.82
N2组	168.00±30.10	66.72±22.90	8.12±0.88	9.24±0.72
N3组	168.92±31.07	68.04±21.09	8.40±0.58	9.28±0.79
NS组	171.20±24.14	65.04±18.89	8.32±0.75	9.28±0.89
F	0.093	0.089	1.103	0.614
P	0.985	0.986	0.358	0.653

0.05),见表2。

2.3 改良 Bromage 评分及 PCEA 按压次数比较 与N1组、S组比较,N2组、N3组、NS组PCEA按压次数减少($P<0.05$);而5组改良 Bromage 评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 产程时间及新生儿 Apgar 评分比较 5组患者第一、二产程时间及新生儿出生后1、5 min Apgar 评分差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.5 产前和产后3天的抑郁情况比较 与S组、N1组比较,N3、NS组产后3天抑郁量表评分降低($P<0.05$);与N2组比较,NS组产后3天抑郁量表评分降低($P<0.05$),见表5。

2.6 不良反应发生情况比较 与S组比较,N1、N2、N3、NS组4组恶心呕吐及皮肤瘙痒发生率降低($P<0.05$),见表6。

表5 产前和产后3天抑郁量表评分比较($n=25, \bar{x} \pm s$)

组别	抑郁量表评分	
	产前	产后3天
S组	7.48±2.79	6.12±2.09
N1组	7.32±2.50	5.88±1.88
N2组	7.44±2.43	5.28±2.11
N3组	7.20±2.56	4.32±1.44*
NS组	7.41±2.47	4.16±1.52*#
F	0.047	5.908
P	0.996	0.000

注:与S组、N1组比较,* $P<0.05$;与N2组比较,# $P<0.05$ 。

表6 不良反应发生情况比较[$n=25, n(\%)$]

组别	恶心呕吐	皮肤瘙痒	呼吸抑制	尿潴留
S组	8(32.00)	8(32.00)	1(4.00)	0(0.00)
N1组	0(0.00)*	0(0.00)*	0(0.00)	0(0.00)
N2组	0(0.00)*	0(0.00)*	3(12.00)	0(0.00)
N3组	0(0.00)*	0(0.00)*	3(12.00)	0(0.00)
NS组	0(0.00)*	0(0.00)*	0(0.00)	0(0.00)
P	0.000	0.000	0.146	-

注:Fisher确切概率检验,与S组比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

硬膜外阻滞镇痛效果满意、副作用少、操作简单,是目前较为理想的分娩镇痛方法^[6]。研究显示,椎管内局麻药复合小剂量的阿片类药物是最常用的组合,其对运动神经阻滞轻、宫缩影响小,同时减少局麻药的剂量、延长其作用时间^[7-8]。罗哌卡因因其感觉、运动阻滞分离,中枢及心脏毒性小,作用时间长,是分娩镇痛首选的局麻药^[9]。纳布啡与传统阿片类药物相比,其对宫缩痛效果确切、药物成瘾性极低及对新生儿无影响等方面具有独特的优势^[10-11]。

本研究根据前期预研究结果并参照文献^[12],选择纳布啡 0.2 mg/mL、0.3 mg/mL、0.4 mg/mL 的浓度及文献^[13]选择 0.1% 的罗哌卡因浓度。本研究结果显示,5 组孕产妇第一、二产程时间及新生儿 1、5 min 的 Apgar 评分都比较接近,S 组与 N1 组 PCEA 的按压次数亦无差异,均高于其他各组。S 组、N2 组、N3 组及 NS 组第一及第二产程的 VAS 评分较 N1 组降低,N2 组、N3 组、NS 组 Ramsay 评分较 S 组、N1 组升高。S 组皮肤瘙痒、恶心呕吐发生率高于其他 4 组。提示 0.2 mg/mL 纳布啡+0.25 μg/mL 舒芬太尼在分娩镇痛中的不良反应发生率最低、镇痛效果确切,产妇可以更加舒适。研究结果与陈斌等^[14]研究相一致:与舒芬太尼相比,纳布啡联合舒芬太尼可以更好地发挥镇静、镇痛作用。椎管内阿片类药物引起皮肤瘙痒主要机制可能是脊髓内和中枢内 μ 受体激活、脊髓背角胃泌素肽受体的激活及 N-甲基-D-天冬氨酸受体的激活等^[15]。而纳布啡通过拮抗 μ 受体减轻不良反应,同时激动脊髓内 κ 受体发挥镇痛、镇静作用,对宫缩痛镇痛效果好,同时可以增强舒芬太尼的镇痛作用,减轻其呼吸抑制及其他不良反应^[16],两者联合使用尤其适用于分娩镇痛。

分娩时剧烈的宫缩痛会导致产妇出现烦躁焦虑不安、失眠等表现,对产妇的预后及情绪产生严重影响,产后身心康复时间延长。研究表明舒芬太尼对产后抑郁发生率有一定影响^[17]。本研究结果显示,NS 组产后 3 天抑郁量表评分明显降低,0.2 mg/mL 纳布啡+0.25 μg/mL 舒芬太尼对产妇的抑郁发生具有一定的预防作用,利于产妇分娩后康复。

综上所述,0.2 mg/mL 纳布啡+0.25 μg/mL 舒芬太尼复合 0.1% 罗哌卡因可以安全应用于分娩镇痛,其镇痛效果明确,能够降低产妇分娩后抑郁发生率、对新生儿 Apgar 评分无影响,为分娩镇痛 PCEA 的适宜配伍。

【参考文献】

- [1] IBRAHIM AS,ALY MG,THABET ME,*et al.* Effect of adding nalbuphine to intrathecal bupivacaine with morphine on postoperative nausea and vomiting and pruritus after elective cesarean delivery: a randomized double blinded study[J]. *Minerva Anesthesiol*,2019,85(3):255-262.
- [2] CHEN L,ZHOU Y,CAI Y,*et al.* The ED₉₅ of Nalbuphine in outpatient-induced abortion compared to equivalent sufentanil[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*,2018,123(2):202-206.
- [3] 毕小宝,王琼,张高龙,等. 纳布啡与舒芬太尼用于宫腔镜手术的麻醉效果比较[J]. *实用医学杂志*,2018,34(18):3085-3088.
- [4] 周雪莹,徐德毅,易军,等. 小剂量纳布啡联合丙泊酚用于躁狂患者无抽搐电休克治疗的临床观察[J]. *实用医学杂志*,2019,35(6):960-964.
- [5] 谢言虎,章敏,高玮,等. 纳布啡用于剖宫产术后 PCIA 适宜的配制剂量[J]. *中华麻醉学杂志*,2017,37(4):478-480.
- [6] 佟玲玲,张伟,赵加,等. 不同脉冲式硬膜外给药速率对产妇产后分娩镇痛的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*,2020,46(1):149-153.
- [7] 罗青妍,焦静,黄绍强,等. 0.15% 罗哌卡因与 0.1% 罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外分娩镇痛的比较[J]. *临床麻醉学杂志*,2020,36(8):784-788.
- [8] LU YY,CAI JJ,JIN SW,*et al.* Application of dural puncture epidural technique for labor analgesia[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*,2020,100(5):363-366.
- [9] 罗青妍,焦静,黄绍强,等. 0.15% 罗哌卡因与 0.1% 罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外分娩镇痛的比较[J]. *临床麻醉学杂志*,2020,36(8):784-788.
- [10] 吴慧红,赵君,李玉茹,等. 纳布啡复合罗哌卡因在硬膜外分娩镇痛中的效果及对母儿的影响[J]. *重庆医学*,2020,49(5):728-731,738.
- [11] FRAWLEY G,HUQUE MH. Infant spinal anesthesia; do girls need a larger dose of local anesthetic[J]? *Paediatr Anaesth*,2017,27(10):1037-1042.
- [12] 晏明,孙剑,丁松,等. 罗哌卡因复合纳布啡与罗哌卡因复合芬太尼用于硬膜外分娩镇痛的比较[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*,2020,41(5):475-478.
- [13] 吴慧红,赵君,李玉茹,等. 纳布啡混合罗哌卡因用于剖宫产术后 PCEA 的适宜配伍[J]. *中华麻醉学杂志*,2019,39(2):192-195.
- [14] 陈斌,寻兵,胡菁华,等. 纳布啡复合罗哌卡因经脉冲泵注在可行走分娩镇痛中的应用[J]. *药品评价*,2020,17(11):43-46.
- [15] 王维嘉,申乐,黄宇光. 椎管内吗啡所致中枢性瘙痒的发病机制及治疗[J]. *协和医学杂志*,2016,7(4):295-299.
- [16] GUNION MW,MARCHIONNE AM,ANDERSON CTM. Use of the mixed agonist-antagonist nalbuphine in opioid based analgesia[J]. *Acute Pain*,2004,6(1):29-39.
- [17] 李勇,郭大力. 盐酸纳布啡注射液用于剖宫产术后镇痛的临床效果及其对产后抑郁的预防作用[J]. *新疆医学*,2018,48(10):1124-1126.

不同浓度舒芬太尼复合罗哌卡因用于硬膜外脉冲技术在分娩镇痛中的应用

杨 柳,陈永权,姚卫东,赵金霞,张恺辰,鲁美静

(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:采用硬膜外脉冲注入技术,探讨不同浓度的舒芬太尼复合罗哌卡因用于产妇分娩镇痛的效果。**方法:**将弋矶山医院住院待产的90例孕妇随机分为S 0.3组(0.3 μg/mL舒芬太尼+0.1%罗哌卡因),S 0.5组(0.5 μg/mL舒芬太尼+0.1%罗哌卡因)和S 0.7组(0.7 μg/mL舒芬太尼+0.1%罗哌卡因),3组均采用硬膜外脉冲注入技术进行产妇的分娩镇痛。记录产妇在镇痛前(T₀)、镇痛后10 min(T₁)、镇痛后30 min(T₂)、镇痛后1 h(T₃)、镇痛后2 h(T₄)、宫口开全时(T₅)、胎儿娩出时(T₆)各个时间点的VAS评分。记录产妇各个产程时间、剖宫产率、使用催产素情况及阴道出血量情况。记录新生儿的胎心率及新生儿出生后1、5 min的Apgar评分和24 h新生儿神经行为学(NBNA)评分。记录产妇不良反应的发生率。**结果:**3组产妇的一般情况如年龄、体质量及孕周数差异均无统计学意义($P>0.05$)。S 0.5组和S 0.7组T₁~T₆时VAS评分较S 0.3组降低($P<0.05$);而S 0.5组和S 0.7组间VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。3组各个产程时间、分娩方式、使用催产素情况和阴道出血量差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组新生儿体质量、胎心率、出生后1、5 min的Apgar评分和NBNA评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。S 0.7组产妇皮肤瘙痒的发生率较S 0.3组增加($P<0.05$)。**结论:**0.1%罗哌卡因复合0.5 μg/mL舒芬太尼用于硬膜外脉冲注入分娩镇痛具有更佳的镇痛效果,不良反应少,值得在临床上推广。

【关键词】硬膜外脉冲注入技术;局麻药;阿片类药物

【中图分类号】R 714.1;R 614.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.019

Effect of different dose of sufentanil combined with ropivacaine intermittent epidural bolus on labor analgesia

YANG Liu, CHEN Yongquan, YAO Weidong, ZHAO Jinxia, ZHANG Kaichen, LU Meijing

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

【Abstract】Objective: To observe the effects of different concentration of sufentanil plus ropivacaine for analgesia in labor by intermittent epidural bolus. **Methods:** Ninety puerperae were randomly divided into group S 0.3 (0.3 μg/mL sufentanil+0.1% ropivacaine), S 0.5 (0.5 μg/mL sufentanil+0.1% ropivacaine) and S 0.7 (0.7 μg/mL sufentanil+0.1% ropivacaine), and underwent epidural analgesia by intermittent epidural bolus. Scoring on the Visual Analog Scale (VAS) was measured and maintained in all women before analgesia (T₀), 10 min (T₁), 30 min (T₂), 1 h (T₃) and 2 h after analgesia (T₄), full dilation of cervix (T₅), and at the time of delivery (T₆). The timing of the first, the second and the third stage of labor, mode of delivery, use of oxytocin and vaginal bleeding were also recorded, and neonatal fetal heart rate, Apgar scores at 1 and 5 min after birth, neonatal neurobehavioral scores (NBNA) at 24 h after birth were measured. The adverse reactions during analgesia were maintained. **Results:** There was no significant difference in age, body weight and gestational age among the three groups ($P>0.05$). Scoring on the VAS was significantly lower at T₁-T₆ in group S 0.5 and group S 0.7 than in group S 0.3 ($P<0.05$), yet remained insignificant between group S 0.5 and S 0.7 ($P>0.05$). There was no significant difference in three stages of labor, delivery mode, use of oxytocin, vaginal bleeding, neonatal fetal heart rate, Apgar score and NBNA score at 1 and 5 min after birth among the three groups (all $P>0.05$), whereas incidence of skin itching in S 0.7 group was significantly higher than that in S 0.3 group ($P<0.05$). **Conclusion:** Combined use of 0.1% ropivacaine with 0.5 μg/mL sufentanil for labor analgesia by intermittent epidural bolus injection can produce better analgesic effects without increasing adverse reactions, and is worthy of wider clinical recommendation.

【Key words】intermittent epidural bolus; local anesthetics; opioids

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y1930)

收稿日期:2020-12-06

作者简介:杨 柳(1991-),女,住院医师,(电话)15855535448,(电子信箱)yang_liu0119@163.com;

鲁美静,女,副主任医师,硕士生导师,(电子信箱)619466076@qq.com,通信作者。

产妇分娩时出现的焦虑和恐惧的不良心理反应很大程度上是源于分娩时的剧烈疼痛,从而导致严重的宫缩乏力、产程延缓甚至停滞,引起胎儿宫内缺氧、产后大出血等严重后果^[1]。分娩镇痛可促进产妇生理心理的恢复,增加胎儿的存活率^[2]。近年来硬膜外脉冲注入技术由于其镇痛效果完善,并发症少,产妇满意度高,使其在分娩镇痛方面占据了极大的优势^[3]。目前临床上多采用舒芬太尼复合罗哌卡因进行硬膜外分娩镇痛,其镇痛作用显著且持久^[4],但对于舒芬太尼的临床应用浓度在硬膜外脉冲注入分娩镇痛中的报道较少,本研究采用硬膜外脉冲注入技术,探讨不同浓度的舒芬太尼复合罗哌卡因用于产妇分娩镇痛的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年12月~2020年6月弋矶山医院产科住院分娩的90例产妇,年龄21~39岁,ASA I或II级,足月,单胎,初产,头位,宫口扩张2~3 cm。将妊娠期合并高血压和糖尿病的产妇以及长期服用阿片类镇痛药物,有椎管内麻醉禁忌证的产妇均排除在外。采用随机数字表法将患者分为0.3 μg/mL舒芬太尼组(S 0.3组),0.5 μg/mL舒芬太尼组(S 0.5组)和0.7 μg/mL舒芬太尼组(S 0.7组)。本研究已通过本院的伦理道德委员会审批,所有产妇均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 产妇进入产房的条件为出现规律宫缩且宫口开到2 cm,继而开通静脉通道,给予晶体液乳酸格林纳8 mL/(kg·h),此后全程密切监测产妇的胎心和宫缩情况。我们行硬膜外穿刺的间隙为L₃₋₄,穿刺顺利,置管成功后通过硬膜外导管给予1%利多卡因3 mL作为试验剂量,产妇无任何不良反应出现,则给予首剂量8 mL(0.1%罗哌卡因+0.5 μg/mL舒芬太尼)。VAS评分在10 min后仍>3分的产妇不纳入本病例。产妇感觉消失的平面我们采用针刺法来测定,当平面达到T₁₀且其VAS评分<3分时,连接总药量为100 mL的脉冲电子镇痛泵。S 0.3组0.1%罗哌卡因联合舒芬太尼0.3 μg/mL;

表2 3组产妇不同时点VAS评分的比较

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
S 0.3组	8.467±1.167	5.733±0.450	3.633±0.490	1.833±0.379	1.400±0.498	1.867±0.346	2.400±0.498
S 0.5组	8.367±1.066	4.500±0.682 ^a	2.567±0.504 ^a	1.300±0.466 ^a	1.100±0.305 ^a	1.233±0.430 ^a	1.233±0.430 ^a
S 0.7组	8.400±1.102	4.333±0.607 ^a	2.500±0.509 ^a	1.167±0.379 ^a	1.067±0.254 ^a	1.200±0.407 ^a	1.100±0.305 ^a
F	0.063	50.820	48.350	22.200	7.476	27.010	87.440
P	0.939	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

注:与S 0.3组比较,aP<0.05。

S 0.5组0.1%罗哌卡因联合舒芬太尼0.5 μg/mL; S 0.7组0.1%罗哌卡因联合舒芬太尼0.7 μg/mL; 3组均采用硬膜外脉冲注入技术对产妇进行分娩镇痛,给予首剂量1 h后开始给药,背景输注剂量为8 mL/h,给药速度为6 mL/min,每小时给药1次,PCEA剂量6 mL(给药速度为6 mL/min),锁定时间为15 min,最大给药量为32 mL/h。

1.3 观察指标 记录所有产妇年龄、体质量和孕周数,镇痛前(T₀)、镇痛后10 min(T₁)、镇痛后30 min(T₂)、镇痛后1 h(T₃)、镇痛后2 h(T₄)、宫口开全时(T₅)、胎儿娩出时(T₆)的VAS评分。疼痛程度评定采用VAS评分,0分为无痛,10分为最痛。记录产妇恶心呕吐、低血压、发热、尿潴留、皮肤瘙痒等不良反应发生率。产后出血量采用称重法:失血量(mL)=[胎儿娩出后接血敷料湿重(g)-接血前敷料干重(g)]/1.05(血液比重g/mL)。

1.4 统计学方法 使用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用F检验,多组间两两比较采用q检验;计数资料以n(%)表示,组间采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组产妇一般情况的比较 3组产妇年龄、体质量及孕周数差异均无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 3组产妇一般情况的比较(n=30, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	体质量/kg	孕周数/周
S 0.3组	27.800±2.325	72.500±4.032	39.230±0.568
S 0.5组	27.270±2.212	73.330±3.273	39.370±0.490
S 0.7组	27.400±2.430	73.200±3.458	39.470±0.507
F	0.428	0.463	1.503
P	0.653	0.631	0.228

2.2 3组产妇不同时点VAS和Bromage评分的比较 S 0.5组和S 0.7组T₁~T₆时VAS评分均较S 0.3组降低(P<0.05);而S 0.5组和S 0.7组间VAS评分差异均无统计学意义(P>0.05)。见表2。3组产妇在各个时点的Bromage评分均为0。

分

2.3 3组产妇产程时间、最终分娩方式、使用催产素和阴道出血量比较 3组产妇各产程时间、最终分娩方式、使用催产素情况和阴道出血量差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 3组新生儿胎心率、Apgar评分和新生儿神经行为学(NBNA)评分的比较 3组新生儿胎心率、

表3 3组产妇产程、分娩方式、使用催产素情况和阴道出血量的比较($n=30$)

组别	第一产程时间/min	第二产程时间/min	第三产程时间/min	剖宫产[n(%)]	使用催产素[n(%)]	阴道出血量/mL
S 0.3组	442.500±47.940	85.530±20.840	15.400±6.547	6(20.000)	7(23.333)	151.300±31.210
S 0.5组	442.000±46.640	83.530±16.380	16.300±5.724	7(23.333)	6(20.000)	150.200±30.980
S 0.7组	441.400±44.130	82.970±16.320	16.700±5.073	7(23.333)	8(26.667)	141.900±13.000
F/x^2	0.004	0.169	0.394	0.129	0.373	1.124
P	0.996	0.845	0.676	0.938	0.830	0.330

表4 3组新生儿胎心率、Apgar评分和NBNA评分的比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	胎心率/ (次/分钟)	出生后 Apgar 评分/分		NBNA 评分 /分
		1 min	5 min	
S 0.3组	143.000±12.300	8.533±1.008	9.300±0.702	37.630±1.921
S 0.5组	142.700±13.020	8.333±0.959	9.333±0.711	37.700±2.246
S 0.7组	141.900±11.840	8.000±0.910	9.133±0.776	37.470±2.270
F	0.069	2.364	0.645	0.094
P	0.934	0.100	0.527	0.911

表5 3组产妇不良反应情况比较[$n=30, n(\%)$]

组别	恶心呕吐	低血压	发热	尿潴留	皮肤瘙痒
S 0.3组	5(16.667)	0(0.000)	1(3.333)	4(13.333)	0(0.000)
S 0.5组	6(20.000)	2(6.667)	2(6.667)	5(16.667)	1(3.333)
S 0.7组	8(26.667)	2(6.667)	2(6.667)	8(26.667)	7(23.333) ^a
χ^2	0.934			1.886	
P	0.627	0.540*	1.000*	0.390	0.005*

注: * Fisher 确切概率法。与 S 0.3 组比较, $aP<0.05$ 。

3 讨论

研究表明硬膜外脉冲注入技术相比传统的持续输注方式其镇痛效果更加显著。全程自控硬膜外脉冲式给药模式,使药物脉冲式流出硬膜外导管前段与侧孔,使其可以在硬膜外腔与脊神经得到充分的接触,从而产生完善的镇痛效果,安全性高,不良反应少,同时也减少了局麻药的用量和剖宫产率^[5-6]。故本研究选取硬膜外脉冲注入技术来观察不同浓度的舒芬太尼复合罗哌卡因用于产妇分娩镇痛的效果。

本研究比较了3组不同浓度的舒芬太尼联合0.1%罗哌卡因用于硬膜外脉冲注入分娩镇痛的应用效果,结果显示,0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和0.7 $\mu\text{g/mL}$ 的舒芬太尼较0.3 $\mu\text{g/mL}$ 的VAS评分降低,镇痛效果显著,产妇满意度高,而0.7 $\mu\text{g/mL}$ 与0.5 $\mu\text{g/mL}$ 的舒芬太尼相比VAS评分差异无统计学意义,镇痛效

Apgar评分和NBNA评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 3组产妇不良反应情况比较 S 0.7组产妇皮肤瘙痒的发生率较S 0.3组增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

果相当。有研究表明,分娩镇痛效果会随着舒芬太尼浓度的增加而越发显著,起效时间更短,同时也存在封顶效应^[4,7],与本研究的结果一致。罗哌卡因在运动阻滞方面相较于其他局麻药具有更明显的优势^[8]。0.075%~0.125%罗哌卡因联合阿片类药物用于硬膜外分娩镇痛效果良好,对母婴影响小,安全性高^[7-8]。本研究选取浓度为0.1%的罗哌卡因,产妇产下运动功能均未受影响,可以很好地在分娩过程中配合助产士进行努力,大大提高了产妇的顺产率,减少剖宫产率,促进产妇的快速康复。

3组产妇各个产程时间、剖宫产率、使用催产素情况差异均无统计学意义,在研究过程中发现随着舒芬太尼浓度的增加产妇可能会出现宫缩时间缩短及宫缩强度降低的情况,但通过使用催产素进行调整后各组间第一、二、三产程以及剖宫产率并没有明显增加。3组的产后出血量也无明显增加。研究发现分娩疼痛引起的不良应激反应会增加母体内儿茶酚胺的含量,导致子宫正常收缩不良,然而良好的镇痛可以抑制这种不良反应,有利于产妇恢复正常的宫缩,而不影响分娩进程和产后出血^[9-10]。

新生儿胎心率、Apgar评分和NBNA评分也是评价分娩镇痛效果的重要标准,研究表明,分娩镇痛中使用舒芬太尼的胎儿在出生后无呼吸抑制和肌张力不良的表现,几乎不能在他们的脐静脉血中检测到舒芬太尼^[11]。本研究3组新生儿胎心率、Apgar评分和NBNA评分差异无统计学意义,随着舒芬太尼浓度的增加,并不增加新生儿呼吸抑制和肌张力不良的风险,母婴安全性高。本研究中,0.7 $\mu\text{g/mL}$ 的舒芬太尼组产妇皮肤瘙痒的不良反应发生率高于0.3 $\mu\text{g/mL}$ 组,而0.3 $\mu\text{g/mL}$ 和0.5 $\mu\text{g/mL}$ 的舒芬太尼组产妇恶心呕吐、皮肤瘙痒、尿潴留等不良反应的发生率差异无统计学意义,这些均提示舒芬太尼

对母体的副作用是呈剂量依赖性的,舒芬太尼的浓度越高,产妇不良反应的发生率也越高^[12]。

综上所述,与 0.3 μg/mL 和 0.7 μg/mL 浓度的舒芬太尼相比,硬膜外脉冲注入法给予 0.1% 罗哌卡因复合 0.5 μg/mL 的舒芬太尼具有良好的分娩镇痛效果,能确保母婴安全,产妇不良反应少,值得在临床中推广。

【参考文献】

[1] HUSSAIN N, LAGNESE CM, HAYES B, *et al.* Comparative analgesic efficacy and safety of intermittent local anaesthetic epidural bolus for labour; a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2020, 125(4): 560-579.

[2] ROOFTHOOF E, BARBE A, SCHILDERMANS J, *et al.* Programmed intermittent epidural bolus *vs.* patient-controlled epidural analgesia for maintenance of labour analgesia; a two-centre, double-blind, randomised study [J]. *Anaesthesia*, 2020, 10(2): 15149.

[3] SONG YJ, DU WJ, ZHOU SQ, *et al.* Effect of dural puncture epidural technique combined with programmed intermittent epidural bolus on labor analgesia onset and maintenance; a randomized controlled trial [J]. *Anesth Analg*, 2020, 10(3): 1213.

[4] LI BL, YUAN S, CHEN AD, *et al.* Programmed Intermittent epidural bolus at different intervals combined with patient-controlled epidural analgesia on body temperature during labour analgesia [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(5): 463-466.

[5] PENG QH, YANG ZY, ZHANG WP, *et al.* Comparison of median

effective concentration of ropivacaine in multiparas or primiparas during epidural labor analgesia; STROBE compliant [J]. *Medicine*, 2020, 99(1): e18673.

[6] GUNDUZ S, ERIS YALCIN S, KARAKOC G, *et al.* Comparison of bupivacaine and ropivacaine in combination with fentanyl used for walking epidural anesthesia in labor [J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2017, 14(3): 170-175.

[7] BAWDAN KD, MAGAR JS, TENDOLKAR BA, *et al.* Double blind comparison of combination of 0.1% ropivacaine and fentanyl to combination of 0.1% bupivacaine and fentanyl for extradural analgesia in labour [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016, 32(1): 38-43.

[8] BEILIN Y, HALPERN S. Focused review; ropivacaine versus bupivacaine for epidural labor analgesia [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(2): 482-487.

[9] 李冰, 陈绪军. 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼在硬膜外阶梯式分娩镇痛中的应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(6): 361-365.

[10] 方向东, 谢雷, 陈先侠. 程控硬膜外间歇脉冲注入与持续背景输注用于分娩镇痛的比较 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(8): 757-760.

[11] 张力胜, 刘新喜, 张晓丽, 等. 小剂量芬太尼复合罗哌卡因腰硬联合阻滞分娩镇痛的效果分析 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(4): 563-566.

[12] 王娴, 夏凡, 冯善武, 等. 单纯罗哌卡因与罗哌卡因复合舒芬太尼在硬膜外分娩镇痛中的比较 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(8): 761-764.

(上接第 467 页)

根据赵海静等^[11]报道,应用 Valsalva 动作下膀胱颈移动度、尿道旋转角及膀胱尿道后角可评估 SUI 患者病情程度,并能预测疗效,本研究不足之处在于尚未对 SUI 术后患者的疗效进行手术前后的对比评价。

综上所述,经会阴超声可以直观清晰观察静息及 Valsalva 状态下前盆腔结构及其动态变化,包括膀胱颈、膀胱及尿道近端内口的形态、位移改变,联合应用超声多参数指标对诊断女性 SUI 及手术前后的评估提供重要的临床价值。

【参考文献】

[1] 张新玲. 实用盆底超声诊断学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:66.

[2] WALKER GJ, GUNASEKERA P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries; review of prevalence and risk factors [J]. *Int Urogynecol J*, 2011, 22(2): 127-135.

[3] 李昆萍, 谢文杰, 郭志伟, 等. 盆底超声测量角量参数在女性压力性尿失禁中的应用 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(12): 937-940.

[4] DIETZ HP, KAMISAN A, SALITA A. Association between ICS

POP-Q coordinates and translabial ultrasound findings; implications for the definition of normal pelvic organ support [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(3): 363-368.

[5] PIZZOFERRATO AC, NYANGO TIMOH K, BADER G, *et al.* Perineal ultrasound for the measurement of urethral mobility: a study of inter and intra-observer reliability [J]. *Int Urogynecol J*, 2019, 30(9): 1551-1557.

[6] 李华峰, 陈华, 折瑞莲, 等. 经会阴超声诊断前盆腔脏器脱垂类型 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(3): 433-435.

[7] 邓舒昊, 江泉, 朱一成, 等. 超声评估女性膀胱脱垂与压力性尿失禁的相关性研究 [J]. *微创泌尿外科杂志*, 2020, 9(4): 260-264.

[8] HAJEBRAHIMI S, AZARIPOUR A, SADEGHI-BAZARGANI H. Clinical and transperineal ultrasound findings in females with stress urinary incontinence versus normal controls [J]. *Pak J Biol Sci*, 2009, 12(21): 1434-1437.

[9] 马琳, 阚艳敏, 李宁, 等. 不同程度压力性尿失禁患者膀胱颈的超声观察及最佳诊断界值分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 29(10): 704-707.

[10] 徐静, 张新玲, 毛永江, 等. 尿道内口漏斗形成对女性压力性尿失禁患者的诊断价值 [J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(3): 252-255.

[11] 赵海静, 叶新华. 超声检查在压力性尿失禁患者病情程度的疗效评估 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(11): 813-817.

快感缺失对首发抑郁的影响:认知灵活性的中介作用

杨洁¹,陈璐¹,张蕾¹,蔡春兰²,朱春燕¹,余凤琼¹

(1.安徽医科大学 精神卫生与心理科学学院,安徽 合肥 230000,2.安徽省精神卫生中心 焦虑抑郁科,安徽 合肥 230000)

【摘要】目的:探讨认知灵活性与快感缺失和首发抑郁之间的关系。**方法:**采用认知灵活性量表(CFI)、时间性快感体验量表(TEPS)、汉密尔顿抑郁17项量表(HAMD-17)对97名门诊首发抑郁症患者进行测量。**结果:**认知灵活性与快感缺失相关($r=0.333, P<0.01$),与抑郁症状相关($r=-0.428, P<0.01$);并且在快感缺失影响抑郁症状过程中起到中介作用。**结论:**认知灵活性越低的个体快感缺失程度越高,抑郁症状越严重;快感缺失对抑郁症的影响是通过认知灵活性介导实现。

【关键词】认知灵活性;快感缺失;首发抑郁

【中图分类号】R 749.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.020

Effects of anhedonia on first-episode depression: The mediating role of cognitive flexibility

YANG Jie, CHEN Lu, ZHANG Lei, CAI Chunlan, ZHU Chunyan, YU Fengqiong

School of Mental Health and Psychological Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230000, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between cognitive flexibility and anhedonia and first-episode depression. **Methods:** Ninety-seven patients with first-episode depression underwent measurement using Cognitive Flexibility Inventory(CFI), Temporal Experience of Pleasure Scale(TEPS) and Hamilton Depression Scale-17 items(HAMD-17). **Results:** The cognitive flexibility was significantly correlated with anhedonia($r=0.333, P<0.01$) and symptom of first-episode depression($r=-0.428, P<0.01$). Mediation analysis showed that cognitive flexibility played a mediating role in the influence of anhedonia on first-episode depression. **Conclusion:** Higher degree of anhedonia and more serious depression symptoms are seen in individuals with lower cognitive flexibility, suggesting that the effect of anhedonia on first-episode depression is mediated by cognitive flexibility.

【Key words】cognitive flexibility; anhedonia; first-episode depression

抑郁症是一种高致残、高致死(自杀)、高复发的慢性精神疾病,其中15%的患者不能达到临床痊愈,75%~80%患者多次复发。世界卫生组织在2008年将其列为全球第三大疾病,并预计该疾病将在2030年前排名第一。因此,更好地理解抑郁症的病理学机制对于提出更加合理的治疗方案具有重要意义。

快感缺失是抑郁症的核心症状之一^[1],以往在被诊断患有抑郁症的大样本研究中发现,37%~82%的抑郁症患者存在快感缺失症状。研究还发现快感缺失是增加抑郁症易感性的危险因素之一^[1],并在大样本中反复验证可预测抑郁症的不良治疗效果^[2]。快感缺失具有奖赏动机降低及享乐能力减

退等特点^[3]。有研究发现快感缺失与奖赏功能失调存在关联,其中涉及“liking”系统(消费性快感缺失;快感体验降低)、“wanting”系统(期待性快感缺失;动机行为减少)以及奖赏学习能力的下降^[4]。行为学和电生理研究显示,健康被试者与抑郁症患者的期待性快感缺失存在差异,而消费性快感缺失没有差异^[4];但也有研究证明期待性和消费性快感缺失在健康被试者与抑郁症患者中均有差异,而消费性快感缺失相比更为严重,并可以显著预测抑郁症发病^[5]。这些差异可能由于研究方法及测量工具的不同而造成,目前消费性和期待性快感缺失与抑郁症的关系有待进一步确定。

认知灵活性作为执行功能的一方面,是一种整

基金项目:国家自然科学基金项目(31771222)

收稿日期:2021-01-15

作者简介:杨洁(1986-),女,2018级硕士研究生,(电话)18679038861,(电子信箱)174380473@qq.com;

余凤琼,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)yufengqin1@163.com,通信作者。

体认知能力,指当环境或条件发生变化时(比如奖赏条件),个体能够考虑多种想法,灵活转换认知模式,抑制习惯性反应模式^[6]。通常认知灵活性通过对事件的探测、注意力分配、工作记忆以及抑制等环节连贯工作来实现^[7]。认知灵活性受损是抑郁症的高风险因素,并且在其他临床症状缓解之后,这种认知灵活性障碍依然长期持续存在^[8]。

认知灵活性障碍与奖励处理的异常相关,包括对负面反馈的过度反应和对正面反馈的低敏感性^[9];而快感缺失和抑郁症状的表现,如悲伤情绪、食欲变化和精神运动效应,反映了大脑奖赏回路的变化。可见认知灵活性障碍与快感缺失、抑郁症在奖赏处理上都存在问题,三者可能存在某种意义上的关联。

目前鲜有研究探讨认知灵活性在快感缺失与抑郁症状的关系中的影响,认知灵活性是否与快感缺失存在关联,对期待性和消费性快感缺失的影响是否不同;是否在抑郁症状和快感缺失之间起到作用;这些尚不明确。本研究拟就此展开研究,以期揭示认知灵活性的作用,从而为首发抑郁症干预提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 对象 2019年7月~2020年12月于安徽医科大学第一附属医院及安徽省精神卫生中心门诊采取随机抽样方法选取110名首发抑郁症患者进行调查。共发放问卷110份,回收有效问卷97份,其中男28例,女69例;年龄12~54岁,平均(25.48±9.25)岁;婚姻状况未婚67(69.07%)人,已婚24(24.74%)人,离异6(6.19%)人。文化程度中,初中11(11.34%)人,高中21(21.65%)人,中专及大专23(23.71%)人,本科及以上42(43.30%)人。所有参与者符合《中国精神疾病分类与诊断标准》(第3版)抑郁症的诊断标准,满足首次发病,且未经系统抗抑郁药物治疗;排除器质性精神障碍患者、精神发育迟滞患者、酒精药物导致的精神障碍患者,以及有严重躯体疾病的患者。研究方案通过医院伦理委员会批准,所有参与者或监护人都被告知研究流程并签署书面知情同意书。

1.2 工具 对所有符合入选标准的患者进行心理测评,其中汉密尔顿抑郁量表为他评量表,由专业人员检查和评定;其他为自评问卷,被试者在指定地点经统一的指导语讲解后独立完成。

1.2.1 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression-

scale, HAMD-17) Hamilton 编制,包含17题,用以评定抑郁症的严重程度,得分越高表明抑郁越严重。HAMD-17中文版为他评量表,是临床上评定抑郁状态最普遍的量表之一,被认为是抑郁量表中的标准量表,能敏感地反映抑郁症状的变化,具有较好的信度与效度。

1.2.2 时间性快感体验量表(temporal experience of pleasure scale, TEPS) Gard 等编制,对期待性快感缺失(anticipatory anhedonia, ANT)和消费性快感缺失(consummatory anhedonia, CON)两个维度进行评估,共包含20题,采用6级评分,得分越低说明快感缺失越明显。

1.2.3 认知灵活性问卷(cognitive flexibility inventory, CFI) 最初由Dennis和Vander Wal编制,后经王阳等修订为中文版。该量表共包含20题,采取5点计分,得分越高,表示认知灵活性越好。该量表的克伦巴赫 α 系数为0.806。

1.3 统计方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。对所有被试者认知灵活性与快感缺失和抑郁症状之间进行Pearson相关分析、中介效应检验等方法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首发抑郁症患者的认知灵活性与快感缺失、抑郁症状的相关性 CFI与TEPS($r=0.333$)、TEPS-ANT($r=0.329$)、TEPS-CON($r=0.284$)呈正相关($P<0.05$),认知灵活性越低,快感缺失水平越高。CFI与HAMD呈负相关($r=-0.428, P<0.01$),认知灵活性越差,抑郁症状越严重。

2.2 认知灵活性在快感缺失与抑郁症状之间的中介效应分析 根据温忠麟等提出的中介效应检验方法^[10],以快感缺失得分为自变量(X),抑郁得分为因变量(Y),认知灵活性为中介变量(M),将各变量中心化(取离均差),采用依次检验回归系数的方法进行中介效应检验显示(见表1、图1),认知灵活性是部分中介效应,中介效应占总效应的比例 $ab/c=19.60\%$,即快感缺失影响抑郁过程中有19.60%是通过认知灵活性来实现。同时,将期待性快感缺失和消费性快感缺失分别设为自变量(X1和X2),认知灵活性在不同类型快感缺失与抑郁症状之间的中介效应也呈现显著(见图2、3),其中在期待性快感缺失与抑郁症状之间的中介效应占比 $a1b1/c1=20.10\%$,在消费性快感缺失与抑郁症状之间的中介效应占比 $a2b2/c2=21.43\%$ 。

表 1 认知灵活性在快感缺失与抑郁症状之间的中介作用

	标准化回归方程	回归系数检验		
		S. E.	t	P
第一步	$Y = -0.196X$	0.035	-5.660	<0.01
第二步	$M = 0.282X$	0.082	3.440	<0.01
第三步	$Y = -0.158x - 0.136m$	0.035	-4.513	<0.01
		0.041	-3.280	<0.01

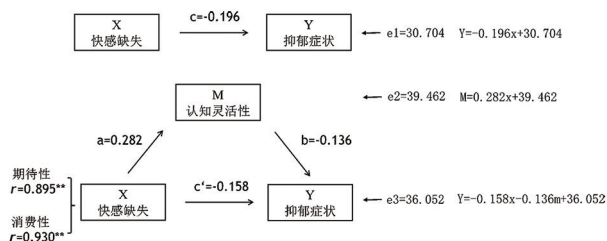


图 1 认知灵活性在快感缺失与抑郁症状之间的中介作用

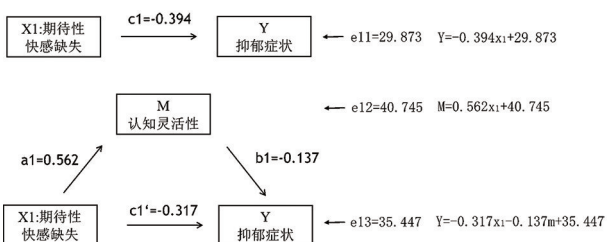


图 2 认知灵活性在期待性快感缺失与抑郁症状之间的中介作用

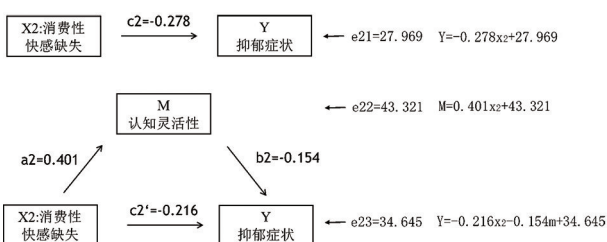


图 3 认知灵活性在消费性快感缺失与抑郁症状之间的中介作用

3 讨论

本研究调查了首发抑郁症患者的认知灵活性在快感缺失与抑郁症状之间的关系。发现认知灵活性和快感缺失及抑郁症状之间存在相关性,并且在快感缺失与抑郁症状之间起到中介作用,同时,在期待性和消费性快感缺失与抑郁症状之间也起到中介作用。

本研究中认知灵活性和抑郁症状存在相关性,与以往研究一致。目前有观点认为,认知功能障碍在抑郁症的发生、维持和治疗中起着重要的作用^[11]。抑郁症患者具有极端刻板的认知特点,他们倾向于二分的、全或无的认知模式^[12],认知的刻板性使得抑郁症患者更容易自动接受某些消极的信

念,这些自动消极信念又促使抑郁状态持续保持^[13],从而形成一个恶性循环。认知灵活性的提升有利于抑郁症的改善,它受生物胺如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素以及乙酰胆碱的调节,这与当前广泛使用的抗抑郁药物的药理学机制是一致的^[14]。

本研究还显示认知灵活性与快感缺失存在相关性。大脑的认知回路与奖赏回路在功能和结构上的相互联系,还有研究表明动机和认知存在交互作用^[15],这些都提示认知表现和奖励动机之间存在关联^[16]。研究进一步表明认知灵活性与奖赏系统存在相关,比如当具体行为和奖赏之间的关系不确定而需要认知灵活性时,抑郁症个体不能做出特定的行为选择而难以更多地获得奖赏^[11],还有研究发现认知灵活性与双相障碍中的奖赏功能失调有关^[17]。这为我们的结果提供了解释,认知灵活性受损与快感缺失的奖赏功能可能都存在异常,故两者之间存在某种关联。

本研究结果还发现认知灵活性在快感缺失影响抑郁症状过程中的中介作用显著。有研究显示获得奖赏的动机和奖赏学习能力的下降,以及与奖赏相关的伏隔核和前扣带回区域的低激活,可能是抑郁症的有力前兆^[18],Pizzagalli 提出快感缺失源于压力和大脑奖赏系统的失调,发现易感个体在面临不可控制的慢性压力下多巴胺分泌下降,从而钝化了中枢多巴胺神经通路,导致快感缺失的出现,并最终在持续的压力作用下导致抑郁症的发生^[19]。可见快感缺失是抑郁症的诱发因素之一,而奖赏动机的降低及兴趣体验的下降可能使个体无法持续调动有限的认知资源^[16]。认知灵活性可使注意力在多种信息间灵活切换^[20]、解释或重新评估压力情境,以及采用多种应对策略,并根据需求灵活调整^[21];当认知灵活性受损失时,个体无法做出一系列相应的调整来面对压力,进而有可能促进抑郁症的发生。

本研究还发现认知灵活性与期待性和消费性快感缺失都呈显著相关,且在两者与抑郁症状之间起到中介作用。此结果与以往研究结果一致,即期待性和消费性快感缺失都与抑郁显著相关^[22]。并且我们发现消费性快感缺失影响抑郁症过程中认知灵活性的中介作用占比更大。认知灵活性障碍与负面情绪状态的维持有关,负面信息的长期维持会导致负面情绪更加恶化,长此以往,这种状态可能会导致无法体验到正性情绪进而导致抑郁状态^[23]。此外,认知灵活性障碍在决策任务中,表现为对“风险调整”不足,即赌注越来越大而收益越来越小^[24];这种对既想获得收益而奖励学习又退化的矛盾状态,可

能说明认知灵活性的下降对期待性快感体验影响更小。

本研究主要的局限在于样本量相对较小及缺乏纵向研究。如果能够扩大样本量,结果更加能够反映认知灵活性和快感缺失及抑郁症状的关系。进一步加入纵向研究,探究基线水平的认知灵活性对于快感缺失及抑郁症的治疗效果的影响,以及不同类别快感缺失对抑郁症治疗效果的影响。其次,快感缺失是一些精神疾病的跨诊断症状(如抑郁症和精神分裂症),而且健康人群也会出现快感缺失;本研究中未区分抑郁症患者的快感缺失水平,可能会对研究结果造成影响,今后的研究将细分抑郁被试的快感缺失水平,以进一步探索快感缺失与抑郁症的关系。

本研究显示认知灵活性与首发抑郁症患者快感缺失和抑郁症状相关,认知灵活性越低,快感缺失程度越高,抑郁症状越严重;认知灵活性在快感缺失影响抑郁症状中起到中介作用。本研究结果为认知灵活性应用于预防抑郁发作或改善抑郁症状的临床干预实践提供了一定的参考。未来的研究方向计划使用认知行为疗法通过提高认知灵活性来改善抑郁症状。

【参考文献】

- [1] MEEHL PE. Hedonic capacity; some conjectures[J]. Bulletin of the Menninger Clinic,1975,39(4):295-307.
- [2] KHAZANOV GK, XU C, DUNN BD, *et al.* Distress and anhedonia as predictors of depression treatment outcome: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. Behaviour Research and Therapy,2020,125:103507.
- [3] WISE RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on[J]. Neurotoxicity Research,2008,14(2-3):169-183.
- [4] TREADWAY MT, ZALD DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience[J]. Neurosci Biobehav Rev,2011,35(3):537-555.
- [5] 王东方,田凯,谢光荣,等. 快感缺失、压力和神经质人格对抑郁症发病的影响[J]. 中国临床心理学杂志,2017,25(4):754-757.
- [6] RENDE B. Cognitive flexibility: theory, assessment, and treatment[J]. Seminars in Speech and Language,2000,21(2):121-132.
- [7] DAJANI DR, UDDIN LQ. Demystifying cognitive flexibility: implications for clinical and developmental neuroscience[J]. Trends in Neurosciences,2015,38(9):571-578.
- [8] HASSELBALCH BJ, KNORR U, HASSELBALCH SG. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder[J]. Neuropsychology,2012,26(5):642-651.
- [9] ROISER JP, SAHAKIAN BJ. Hot and cold cognition in depression[J]. CNS Spectrums,2013,18(3):139-149.
- [10] 温忠麟,张雷,侯杰泰,等. 中介效应检验程序及其应用[J]. 心理学报,2004,36(5):614-620.
- [11] MISKOWIAK KW, CARVALHO AF. 'Hot' cognition in major depressive disorder: a systematic review[J]. CNS & Neurological Disorders Drug Targets,2014,13(10):1787-1803.
- [12] DENNIS JP, VANDER WAL JS. The cognitive flexibility inventory: instrument development and estimates of reliability and validity[J]. Cognitive Therapy and Research,2009,34(3):241-253.
- [13] TEASDALE JD, SCOTT J, MOORE RG, *et al.* How does cognitive therapy prevent relapse in residual depression? Evidence from a controlled trial[J]. Journal of Consulting and Clinical Psychology,2001,69(3):347-357.
- [14] LOGUE SF, GOULD TJ. The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition[J]. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,2014,123:45-54.
- [15] GRAHEK I, SHENHAV A, MUSSLICK S, *et al.* Motivation and cognitive control in depression[J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews,2019,102:371-381.
- [16] MCINTYRE RS, WOLDEYOHANNES HO, SOCZYNSKA JK, *et al.* Anhedonia and cognitive function in adults with MDD: results from the International Mood Disorders Collaborative Project[J]. Clinical Neurology,2016,21(5):362-366.
- [17] DICKSTEIN DP, NELSON EE, MC CE, *et al.* Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder[J]. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry,2007,46(3):341-355.
- [18] WHITTON AE, TREADWAY MT, PIZZAGALLI DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia[J]. Current Opinion in Psychiatry,2015,28(1):7-12.
- [19] PIZZAGALLI DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model[J]. Annual Review of Clinical Psychology,2014,10(1):393-423.
- [20] GOTTLIB IH, JOORMANN J. Cognition and depression: current status and future directions[J]. Annu Rev Clin Psychol,2010,6:285-312.
- [21] CHENG C, LAU HP, CHAN M P. Coping flexibility and psychological adjustment to stressful life changes: a meta-analytic review[J]. Psychological Bulletin,2014,140(6):1582-1607.
- [22] 高喆阳,钱敏才,林敏,等. 湖州市某医院抑郁症患者抑郁水平与快感缺失的相关[J]. 医学与社会,2018,31(11):74-76.
- [23] JOORMANN J, YOON KL, ZETSCHKE U. Cognitive inhibition in depression[J]. Applied & Preventive Psychology,2008,12(3):128-139.
- [24] MURPHY FC, RUBINSZTEIN JS, MICHAEL A, *et al.* Decision-making cognition in mania and depression[J]. Psychological Medicine,2001,31(4):679-693.

护士心理韧性及职业认同的关系研究

夏 苗,高玉玲

(皖南医学院 人文与管理学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:了解护士的心理韧性和职业认同的现状及两者的相关性。**方法:**2020年4~7月采用随机抽样法选取芜湖市和湖州市四所三级医院的299名护士,使用一般人口学调查问卷、心理韧性量表、护士职业认同量表进行问卷调查。**结果:**护士心理韧性总分为(83.06±12.14)分,职业认同总分为(105.75±17.36)分,均处于中等水平。不同人口学特征比较:本科及以上学历护士心理韧性得分高于大专学历护士;护龄≥5年护士职业认同得分高于护龄<5年护士,已婚护士职业认同得分高于未婚及其他,年龄30岁以上护士职业认同得分高于30岁以下护士,职称为主管及以上的护士职业认同得分高于护师和护士,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,护士心理韧性和职业认同呈正相关。**结论:**护士职业认同处于中等水平,个体差异大,可通过提高护士心理韧性水平来提高护士的职业认同水平。

【关键词】护士;心理韧性;职业认同;相关性分析

【中图分类号】R 47;B 844.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.021

Survey on the relationship between psychological resilience and professional identity of nurses

XIA Miao, GAO Yuling

School of Humanities and Management Science, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To understand the status of and correlation between mental resilience and professional identity in nurses. **Methods:** Between April and July of 2020, we conducted a survey on 299 nurses from four level-3 medical institutions in Wuhu City and Huzhou City by random sampling method using general demographic questionnaire, psychological resilience scale, and occupational identity scale for nurses. **Results:** The total scoring was (83.06±12.14) points and (105.75±17.36) points respectively for psychological resilience and professional identity in all subjects surveyed, which was in median level. Comparison of different demographic characteristics showed that the scoring on psychological resilience was higher in nurses with bachelor degree or above than that of those with college degree. In addition, the scoring on professional identity was higher in nurses with 5 or over 5 years of nursing experience, married nurses, nurses aged over 30 years, and nurses with academic title of nurse-in-charge or higher rank than in nurses with less than 5 years of nursing experience, unmarried nurses, nurses aged under 30 years, and nurses with academic title of primary-nurse and nurse practitioner (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that nurses' resilience was positively correlated with their professional identity. **Conclusion:** Professional identity in nurses is at medium level, varying to a greater extent by individual, however, the professional identity can be improved by boosting the psychological resilience in nurses.

【Key words】 nurse; psychological resilience; professional identity; correlation analysis

护理工作是公认的高压力、高风险职业,短缺的护理人力资源加上繁琐的护理工作,导致护士承担着巨大的工作压力,大量研究显示护士的心理问题和离职的发生率较高。心理韧性是护士面对职场逆境(如焦虑、工作倦怠、职业压力等)的关键因素,护士职业认同则可以激发个体的内在发展动力,影响护士的留职意愿^[1]。

心理韧性又称心理弹性,是个体的一种能力和

品质,能帮助其在面对压力、逆境或创伤过程中良好地适应^[2]。护士职业认同是指护士对护理工作的积极情感,并对护理专业、职业地位、社会价值等产生正向认知与自我肯定,形成有利于积极职业行为的心理基础^[3-4],研究表明心理弹性与职业认同感存在正相关^[5]。

本研究对299名临床护士进行了问卷调查,旨在探讨护士的心理韧性和职业认同的现状及两者的

基金项目:安徽省哲学社会科学规划项目(AHSKY2019D009)

收稿日期:2021-01-21

作者简介:夏 苗(1996-),女,2019级硕士研究生,(电话)17855352163,(电子信箱)1573193244@qq.com;

高玉玲,女,教授,硕士生导师,(电子信箱)347631716@qq.com,通信作者。

相关性,为提高临床护士的职业认同感和心理韧性水平提供参考,促进护理行业更加完善的发展。

1 资料与方法

1.1 调查对象 2020年4~7月采用随机抽样法对芜湖市和湖州市两地四所三级以上医院的护士进行问卷调查。纳入标准:①取得护士执业资格证的护士;②在临床工作≥1年;③对本研究知情同意并自愿参与。排除标准:调查期间病假、处于孕期或不在岗者。

1.2 方法

1.2.1 研究工具 调查问卷共3个部分:①自行编制的一般人口学资料调查问卷。包括性别、年龄、学历、护龄、职称、夜班数、聘用方式、月均收入、婚姻状况。②心理韧性量表:采用美国心理学家 Connor等^[6]编制的心理韧性量表,经修订后的中文版共分为坚韧、力量、乐观3个维度,满分为100分,得分越高表明心理弹性水平越高。问卷各条目评定者信度为0.85~0.96,具有良好的信度和效度。③职业认同量表:采用刘玲^[7]编制的护士职业认同量表,量表包含职业认知评价(9个条目)、职业社交技能(6个条目)、职业社会支持(6个条目)、职业挫折应对(6个条目)、职业自我反思(3个条目)5个维度,共30个条目,满分150分,分数越高表明护士的职业认同感越高。该量表 Cronbach α 系数为0.938,有很好的信度。

1.2.2 资料收集 告知调查对象研究目的并取得其同意后,被调查者匿名答卷。本研究共发放问卷323份,回收有效问卷299份,有效回收率92.57%。

1.2.3 统计学方法 问卷经双人录入并核对,利用SPSS 18.0统计软件对数据进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用 F 检验,多组间两两比较采用 q 检验。相关性分析采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 护士心理韧性及职业认同得分现状 299名护士心理韧性总分为(83.06±12.14)分,条目均分为(3.32±0.49)分;各维度均分由高到低依次为:力量、乐观、坚韧。研究对象职业认同总分为(105.75±17.36)分,条目均分为(3.53±0.58)分;各维度均分由高到低依次为:职业社会支持、职业自我反思、职业挫折应对、职业社交技能和职业认知评价。见表1。

表1 护士心理韧性及职业认同各维度得分($n=299, \bar{x}\pm s$)

项目	条目数	总分平均值	每条目平均值
心理韧性总分	25	83.06±12.14	3.32±0.49
坚韧	13	42.57±6.77	3.27±0.52
力量	8	27.42±4.21	3.43±0.53
乐观	4	13.07±2.19	3.27±0.55
职业认同总分	30	105.75±17.36	3.53±0.58
职业认知评价	9	30.25±6.52	3.36±0.72
职业社交技能	6	20.31±3.78	3.39±0.63
职业社会支持	6	22.29±3.42	3.72±0.57
职业挫折应对	6	21.79±3.45	3.63±0.58
职业自我反思	3	11.10±1.94	3.70±3.65

2.2 不同人口学特征职业认同、心理韧性之间的差异 结果显示,本科及以上学历护士心理韧性得分高于大专学历护士,差异有统计学意义($P<0.05$);护龄≥5年护士职业认同得分高于护龄<5年护士,已婚护士职业认同得分高于未婚及其他,年龄30岁以上护士职业认同得分高于30岁以下护士,职称为主管及以上的护士职业认同得分高于护师和护士,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 护士心理韧性与职业认同的相关性分析 Pearson相关分析结果显示,护士心理韧性总分及各维度与职业认同总分及各维度呈正相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

医院的工作环境复杂多变,护理人员在处理繁忙的日常工作中还要面临各种突发事件,严重影响其心理健康水平,不利于护理队伍的稳定建设。护士心理韧性与职业认同水平及相关性的分析,有助于护理队伍健康稳定的发展,为护理管理者提供参考。

3.1 护士心理韧性和职业认同现状分析 本研究结果显示,护士心理韧性总分为(83.06±12.14)分,属于中等偏上水平,与叶挺^[5]、王琬^[8]和Hegney等^[9]的研究结果一致;职业认同总分为(105.75±17.36)分,表明护士的职业认同属于中等水平,还有待进一步提高,这与周西^[10]、尹雪燕等^[1]的研究结果类似。职业认同中条目均分最高的维度是职业社会支持,提示护士非常在意职业的社会地位,希望得到他人对护士职业的理解和尊重;条目均分最低的是职业认知评价,说明护士缺乏对护理工作价值的认识,缺少对工作的热情与兴趣。

3.2 不同人口学特征护士心理韧性和职业认同的比较 研究结果表明,不同学历的护士心理韧性得分差异具有统计学意义($P<0.05$),本科及以上学历的护士心理韧性得分高于大专护士,与黄琳琳等^[11]研究结果基本相同,但Guo等^[12]的研究表明,学历

对护士心理弹性水平的影响仅占总效应的5%。既往研究显示,总体上不同人口学特征对护士心理韧性水平的差异影响较小。本研究结果还表明不同年龄、护龄、职称、婚姻的护士职业认同得分差异具有统计学意义($P < 0.05$),与顾静等^[13]的研究结果类似。新入职的护士对护理工作的目的、意义、价值等尚未产生正确的认识,更多的是将其作为一份谋生

的工作,从而对护理职业的认可感较低,导致职业认同水平不高。有研究表明,护龄越长,职业情感越稳定^[14]。同时职称较高的护理人员职业认同水平更高,可能因为其对其职业的价值更为理解且能感受到更多的职业获益,另有研究结果显示已婚护士职业认同水平高于未婚护士,可能原因在于已婚护士可以得到更好的家庭支持。

表2 不同人口学特征护士心理韧性、职业认同的得分比较($n=299, \bar{x} \pm s$)

项目	例数	心理韧性	F/t	P	职业认同	t/F	P	
性别	男	24	84.63±13.29	0.658	0.511	104.04±26.69	-0.335	0.741
	女	275	82.92±12.05			105.90±16.37		
年龄/岁	<25	73	82.62±11.38	1.904	0.129	104.07±16.46 ^a	6.466	0.000
	25~	112	81.46±13.38			101.44±18.53 ^a		
	30~	89	85.51±10.70			110.71±15.80 ^b		
	≥40	25	82.80±10.41			112.28±13.98 ^b		
学历	大专	70	80.30±12.18	2.188	0.029	103.36±16.48	1.317	0.189
	本科及以上	229	83.90±12.02			106.48±17.60		
护龄/年	<5	151	82.52±12.81	0.782	0.435	102.79±17.65	3.015	0.003
	≥5	148	83.61±11.42			108.76±16.58		
职称	护士	100	80.99±11.95	2.927	0.055	102.90±16.81 ^a	5.144	0.006
	护师	121	83.28±13.57			104.76±18.63 ^a		
	主管护师及以上	78	85.37±9.39			110.92±14.95 ^b		
夜班数/(个/月)	<3	51	80.98±11.67	1.219	0.303	106.74±16.01	2.125	0.097
	3~	43	84.14±11.54			108.19±15.64		
	5~	171	82.86±12.58			103.79±17.42		
	≥10	34	85.82±11.08			111.00±20.06		
聘用方式	在编人员	60	84.83±11.19	1.284	0.278	107.98±16.37	1.085	0.339
	人事代理	59	81.27±10.67			107.07±15.30		
	合同工	180	83.06±12.14			104.57±18.29		
平均月收入/元	<3 000	21	79.19±17.22	2.409	0.067	101.62±17.23	1.577	0.195
	3 000~	117	81.59±12.23			104.58±19.28		
	5 000~	126	84.25±11.44			106.12±16.54		
	≥7 000	35	86.00±9.72			110.77±12.35		
婚姻状况	已婚	160	83.62±11.40	0.853	0.394	108.76±16.27	3.268	0.001
	未婚及其他	139	82.42±12.95			102.28±17.98		

表3 护士心理韧性与职业认同的相关性分析($n=299, r$)

项目	职业认同总分	认知评价	社交技能	社会支持	挫折应对	自我反思
心理韧性总分	0.682**	0.616**	0.660**	0.574**	0.673**	0.540**
坚韧力量	0.637**	0.590**	0.662**	0.504**	0.611**	0.460**
乐观	0.612**	0.535**	0.520**	0.559**	0.638**	0.550**
	0.634**	0.566**	0.613**	0.552**	0.616**	0.513**

注:** $P < 0.01$ 。

3.3 护士心理韧性与职业认同呈正相关 本研究结果显示护士心理韧性与职业认同各维度及总分均呈正相关,与叶挺^[5]、顾静等^[13]等研究结果相同。护士作为临床一线工作人员,每天面对各种突发情况,承担着巨大的心理压力。而心理韧性是人们面对困境和压力的反弹能力,是帮助护士应对护理工作逆境的重要因素,且心理韧性可以通过多途径和

方法来提高。同时职业认同能帮助护士认识其工作的价值,更好地理解并投身于护理工作,从而采取积极态度对待工作。因此,医院可多开展相关培训,为护理人员创造更好的工作环境,关注护士的身心健康,从而提高护士心理韧性及职业认同水平。同时,社会环境中也应增强对护理工作的理解与支持。

综上所述,护士心理韧性与职业认同呈正相关,护理管理者可以加强护士心理韧性建设,重视护士的心理健康状况,提高其职业认同感,稳定护理队伍。本研究主要是针对两市四所三级以上的医院的护士进行研究,由于各医院的规模不同,来自多个医院的样本分布可能存在一定程度的不均衡,对不同学历的护士、不同地区、等级医院的研究有待于进一步深入。

(下转第492页)

情境式教学法在临床医学专业人才培养实践教学中的作用

何池义¹,李琳¹,周爽¹,童成成¹,郑兰荣²

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 消化内科, 芜湖 安徽 241001; 2. 皖南医学院 基础医学院, 芜湖 安徽 241002)

【摘要】目的:探讨在临床医学专业人才培养中情境式教学法对临床实践教育教学的作用。**方法:**选取2019年1月~2020年12月在弋矶山医院实习的临床医学专业的96名实习生,随机分为对照组48名和观察组48名,对照组采用常规案例讲解教学方法,观察组采用情境式教学法。2周后观察实践教学效果,比较两组实习生的理论考核及临床实践技能考核成绩,并进行满意度调查分析。**结果:**观察组实习生理论考核、实践技能考核成绩[(82.00±3.38)分、(87.15±1.86)分]高于对照组[(78.79±3.45)分、(82.83±2.68)分]($P<0.01$),观察组对临床实践教学改革方法满意度评分[(83.73±2.75)分]高于对照组[(70.19±5.65)分]($P<0.01$)。**结论:**情境式教学法在临床实践教育教学中效果良好,实习生满意度高,可在临床医学专业人才培养的实践教育教学中参考推广。

【关键词】情境式教学法;临床医学专业人才培养;临床实践教育教学

【中图分类号】G 642;R 4-4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.022

Role of situational teaching method in clinical practice education for the clinical medical professionals

HE Chiyi, LI Lin, ZHOU Shuang, TONG Chengcheng, ZHENG Lanrong

Departments of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the role of situational teaching method in clinical practice education for training of clinical medical professionals. **Methods:** Ninety-six interns of clinical medicine were recruited from the gastroenterology department of our hospital between January 2019, and randomly allocated to control group ($n=48$) and observational group ($n=48$). Students in the control group received conventional case teaching method, and those in the observational group were taught with situational teaching method. Then the two groups were compared regarding the command of professional knowledge and clinical skills as well as the students' satisfaction with the teaching modes after 2 weeks of instruction. **Results:** The scores on command of professional knowledge and clinical skills as well as the students' satisfaction with the teaching were higher in the observational group than in the control group (82.00±3.38; 87.15±1.86 vs. 78.79±3.45; 82.83±2.68; 83.73±2.75 vs. 70.19±5.65, respectively, all $P<0.01$). **Conclusion:** Situational teaching method is worthy of wider application because it can produce excellent effect on the clinical practice education for training of the clinical medical professionals and their satisfaction with the instruction mode.

【Key words】 situational teaching method; training of clinical medical professionals; clinical practice teaching

临床医学作为一门理论与临床实践紧密结合的学科,实践教学部分在临床医学人才培养过程中作用关键。传统的临床实践教学方法是利用语言交流、撰写病例、查房下医嘱等方式进行教学,教学缺乏系统性、广度和深度,实习生不能感同身受,对提升实习生创新思维、主观能动性和增强对患者的人文关爱及社会责任感方面存在短板。情境式教学法

能充分利用形象,创设典型场景,激发实习生的学习情绪,把认知活动和情感活动结合起来。本研究在传统临床实践教学基础上开展临床经典案例的情境式教学法,让实习生先有见习过程,再自我感受体验,以期在提升专业学习的同时增强实习生职业道德和社会责任感。

消化内科学疾病发病率高,涉及学科领域广,包

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2019rcsfjd053,2020jyxm2110);皖南医学院质量工程项目(2019jyxm68)

收稿日期:2021-01-28

作者简介:何池义(1968-),男,主任医师,副教授,(电话)13956215866,(电子信箱)hechiyi1@163.com;

郑兰荣,女,教授,(电子信箱)zhenglanrong@wnmc.edu.cn,通信作者。

括局部解剖学、生理学、病理学、影像学、内窥镜学、内科学等^[1]。为此,本研究以消化内科的临床实践教学为例,对临床实践教学方法进行改革和探索,在临床医学专业人才培养中开展情境式教学法,现将相关成果总结供借鉴推广。

1 资料与方法

1.1 教学对象 选取2019年1月~2020年12月在弋矶山医院消化内科实习的临床医学专业五年制的实习生共96名,按照学号顺序依次编号,利用随机数字表法将其随机分为对照组和观察组,每组48名。两组实习生在年龄、性别方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 观察组与对照组实习生一般情况比较

分组	<i>n</i>	年龄/岁	性别(女/男)
对照组	48	21.00±0.62	27/21
观察组	48	20.90±0.66	25/23
t/χ^2		0.798	0.168
<i>P</i>		0.435	0.682

1.2 教学方法 教学内容:选取消化内科典型案例3个,分别为胃食管反流病、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎。对照组采用传统的实践教学模式,即带教老师首先依据教学要求制作多媒体课件,随后对实习生进行理论授课,围绕疾病的病因、发病诱因、病人的症状和体征、实验室及影像学的检查检验结果以及内镜下表现进行讲解,实习生在理论授课中以听课和做课堂笔记为主。理论授课完成后,带教老师对实习生进行查房演示,面对面进行病史询问以及查体,实习生在此过程中以观摩为主。观察组采用的教学方法是在传统的教学模式基础上开展情境式教学,第一阶段:带教老师首先根据案例教学内容,选取一名相关疾病的典型住院患者,带领实习小组进行查房,实习生面对面进行病史询问以及查体,查房结束后,要求实习生将该患者的现病史、既往史、入院后的实验室及影像学的检查检验结果以多媒体课件的形式进行小组汇报,实习小组围绕病人的病例资料进行讨论并进行诊断,带教老师进行点评,将课本上的知识点与病人的病例资料进行整合讲解;第二阶段:讲解完毕后带领实习生前往内镜室观察该疾病的内镜下表现,如在内镜下辨认具体食管解剖部位,观察正常区域和病变区域的食管黏膜颜色,通过与课本理论知识及临床病例特点相结合得出心得体会;第三阶段:实习小组成员演示患者从入院到检查到确诊等过程,感受患者的心理活动,得出医患关系心得体会。

1.3 教学效果评估 ①临床理论知识考核:采用笔试法对此次教学实践内容进行测评,包括消化内科常见疾病的诊断与鉴别诊断、治疗原则、人文关爱等,满分为100分。②临床实践技能考核:由高年资教师对两组实习生的实际操作技能进行评价,内容包括消化内科常规体格检查、诊断与治疗意见等,满分为100分。③教学满意度调查:采取无记名方式填写本次教学满意度调查表,内容包括对学习内容、教学方法、学习效果等满意度情况,满分为100分,满意为80分以上,一般满意为60~80分,60分以下为不满意。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用*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 临床理论知识考核成绩 如表2所示,观察组实习生理论考核成绩[(82.00±3.38)分]优于对照组实习生[(78.79±3.45)分],差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 临床实践技能考核成绩 如表2所示,观察组实习生临床实践技能考核成绩[(87.15±1.86)分]高于对照组实习生[(82.83±2.68)分],差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 教学满意度评分 如表2所示,观察组实习生对于情景式教学法的满意度[(83.73±2.75)分]高于对照组实习生[(70.19±5.65)分],差异有统计学意义($P<0.01$)。

表2 两组实习生考核情况及教学满意度比较 分

分组	理论考核成绩	实践技能成绩	教学满意度评分
对照组	78.79±3.45	82.83±2.68	70.19±5.65
观察组	82.00±3.38	87.15±1.86	83.73±2.75
<i>t</i>	4.599	9.154	14.935
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

3 讨论

为顺应医学教育改革与发展趋势,需不断强化人才培养契合未来的临床岗位深层次能力要求,对临床医学专业的实践教学和人文素养及岗位胜任力等的提升及临床实践教学方法的探索有重要意义^[2]。消化内科学专业性较强,是一门理论和实践操作并重的学科,随着医疗技术的革新,在消化内科的临床实践教学不仅包含了常规的内科诊疗,还新增了内镜操作领域的知识^[3]。传统的消化内科

教学是一种以教师为中心,实习生被动接受课本知识的模式。这种以授课为基础的教学模式不太注重学生的感受,无法调动实习生在教学过程中的积极性,相对忽视了实习生在教学过程中的参与程度和实习生独立学习和思考能力的培养,因而实习生在课程学习结束后普遍对教学的内容不感兴趣以及对理论知识的理解比较抽象。对于快速发展的消化内科而言,传统教学的弊端日益明显。通过情境教学模式,开展以实习生为主体、教师为主导的“双主”教学模式,能够提高实习生自主学习的主体作用,培养实习生独立思考、发现及解决问题的能力 and 岗位胜任力,实现高水平的临床人才培养^[4]。

本研究采用情境式教学方法,参考多种教学方法,通过教学内容设计、实习生组合、经典案例、技能实践、小组讨论、情境感受等教学设计,让实习生在实践教学中将认知活动和情感活动结合起来,激发学习活力,增强专业胜任力、职业道德和社会责任感,达到成才育人效果。不同教学方法间实习生成绩差异有统计学意义,观察组的实习生理理论和实践考核成绩有明显提升。教学满意度调查也显示,实习生对新的教学方法更加满意。情境式教学法,第一阶段以典型病例为先导,教师通过组织实习生自主分组进行病例讨论,查阅相关资料,实地查房,融会贯通,从而学习疾病的相关解剖、生理、病理、临床特点以及诊疗原则等知识;第二阶段在实践技能教学环节,通过带教老师操控内镜,实习生们观摩内镜操作全过程,将消化道各部位的解剖结构清晰地显示在显示屏上,使消化道解剖结构更加直观及立体化,而传统的教学使实习生仅仅能接触到书本上抽象的二维解剖学图片。消化系统疾病包括胃食管反流病、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎的镜下表现是此类疾病诊断过程中的重要一环,如何让实习生更加直观地理解消化系统疾病的镜下表现并将其运用到疾病的诊治环节中是消化内科教学的重点和难点,也是与循环系统、内分泌系统和呼吸系统等其他亚专科教学的明显差异。第三阶段,通过演示患者入院到

诊治的过程,感受患者情境,既充分发挥了实习生自主学习的创造性,又让实习生在讨论中有了学习兴趣和热情,同时提高了他们的人际沟通能力和对病人的社会责任和职业道德。该方法可以很好地补足传统模式抽象化和枯燥单调的短板,帮助实习生直观地理解疾病的镜下表现,大大激发了实习生的学习兴趣,提升了教学满意度^[4]。

上述教学方法还可结合其他的教学方法,同样适用于包括住院医师规范化培训、急救医学培训、研究生教学等实践教学中应用,可提升临床医学专业的临床实践教学质量,值得在临床医学专业人才培养中推广^[5-8]。但该教学方法对老师的时间精力要求较高,事先要充分准备案例、预约患者,学生要集中研讨、分工合作,要求具有良好操作能力的消化内镜医师参与工作,可能会在一定程度上限制这种模式在不同医疗水平教学医院的推广,其次需要足够数量的经典疾病表现患者的参与,而不同入院时期住院患者的个体化差异在这一点上难以保证。

【参考文献】

- [1] 张倩,魏延,陈慧芸,等. 医教协同模式对强化本科生临床实践作用的探索[J]. 医学教育管理,2020,6(5):431-434,456.
- [2] 卢丹,史宏灿. 基于岗位胜任力的临床医学人才培养模式的构建与创新实践[J]. 中国医学教育技术,2020,3(4):172-175.
- [3] SLAWINSKI PR, TADDESE AS, MUSTO KB, *et al.* The first autonomously controlled magnetic flexible endoscope for colon exploration[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6):1577-1579.
- [4] 刘波. 情境教学对神经内科专业学位研究生的培养[J]. 包头医学院学报,2020,36(6):103-104.
- [5] 顾木东,陆洋,刘亮,等. CBL联合EBL在肿瘤内科住院医师规范化培训中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志,2020,19(5):605-609.
- [6] 潘静薇,陆志刚,李京波,等. CBL教学模式在临床基地规范化培训中应用的新诠释[J]. 西北医学教学,2013(21):844-846.
- [7] 方涛. CBL教学法在急救医学临床带教中的运用[J]. 继续医学教育,2014(28):84-86.
- [8] 刘继荣,李艳,李冬梅. 以病例引导教学法和内镜引导教学法为主的多措并举教学在耳鼻咽喉头颈外科学中的应用[J]. 社区医学杂志,2015(13):37-38.

· 医学教育研究 ·

文章编号:1002-0217(2021)05-0489-04

始终贯穿创新理念的医学生理学教学探索与思考

郑超,张环环,黄宏平,邵德翠,查盈盈,徐爱萍,张晋艳,汪萌芽

(皖南医学院 生理学与神经生物学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:实现医学院校生理学教学的创新性改革,提高学生的培养质量。**方法:**在生理学教学中创新性运用多种教学方法和模式,包括学科交叉,英文教材,教学内容、形式和质量反馈等方面的探索和创新以及“课程思政”教育理念的融入。通过发放自制的调查问卷,考察医学不同专业本科生对于生理学教学中融入的多种创新性举措的认可度,并作比较分析。**结果:**在教学中配套使用英文教材、课堂上就知识点开展英语口语讨论、教学中加强生理学专业英语的学习和安排预习性英文阅读并在课前检查等方面,麻醉学、医学影像学 and 法医学专业分别有 82.93% ~ 96.16%、76.02% ~ 95.53% 和 81.25% ~ 93.75% 的学生认为有必要或非常有必要;在推送生理学慕课和微课教学视频、结合专业特点创新理论授课内容、结合临床案例讲解生理学知识、结合专业特点开设特色实验课和穿插神经生物学、心理学等方面,麻醉学、医学影像学 and 法医学专业分别有 92.33% ~ 97.21%、88.22% ~ 98.37% 和 88.39% ~ 98.21% 的学生认为有必要或非常有必要。所调查的 3 个专业在各项指标上差异均无统计学意义($P>0.05$)。此外,临床医学专业 83.55% ~ 92.62% 的本科生对生理学教学融入科研伦理道德、医德等思政教育内容态度积极。**结论:**生理学教学始终贯穿着创新理念,有助于提高不同专业的教学质量、突显办学特色、增强学生综合素质和培养创新思维。

【关键词】生理学教学;创新理念;“课程思政”教育理念

【中图分类号】R 33-4;G 642 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.023

Exploration and thinking of the innovative ideas running through the teaching of medical physiology

ZHENG Chao, ZHANG Huanhuan, HUANG Hongping, SHAO Decui, ZHA Yingying, XU Aiping, ZHANG Jinyan, WANG Mengya

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

【Abstract】Objective: To improve the cultivation quality of medical students through innovative reform in instruction of medical physiology in medical colleges. **Methods:** A variety of teaching methods and models were innovatively applied to the teaching of physiology, including interdisciplinary blend, use of English textbooks, well and target-planned teaching contents, teaching forms and quality feedback as well as integration of “curricular ideological and political education” into the coursing learning. After teaching, self-programmed questionnaire was used to investigate the recognition and acceptability of undergraduates from different medial majors towards the innovative measures incorporated in teaching of medical physiology, and the results were comparatively analyzed. **Results:** Approximately 82.93% - 96.16%, 76.02% - 95.53% and 81.25% - 93.75% of students respectively majoring in anesthesiology, medical imaging and forensic science considered it necessary or very necessary to use English textbooks, conduce classroom discussion on the knowledge points in spoken English, strengthen learning of professional English in physiology, assign preview of the English articles involved in class learning and have pre-class check on the reading efficiencies, and about 92.33% - 97.21%, 88.22% - 98.37% and 88.39% - 98.21% of the undergraduates respectively majoring in anesthesiology, medical imaging and forensic science thought it necessary or very necessary to recommend and provide the learning resources on MOOC and micro-class teaching videos basis, innovate the theoretical teaching contents in compliance with professional nature, introduce the clinical cases into explaining the physiology knowledge, offer specific experiment commensurate with the majors and appropriately introduce the knowledge involved in neurobiology, psychology and other subjects in classroom teaching. There was no significant difference among students from the three majors in various indicators surveyed ($P>0.05$). In addition, 83.55% - 92.62% of undergraduates majoring in clinical medicine had positive attitudes towards integration of ethics on scientific research, medical ethics and other ideological and political education contents into physiology teaching. **Conclusion:** Innovative ideas running through the teaching of medial physiology can aid to improve the teaching quality for students of different majors, highlight the characteristics of running a school, enhance the comprehensive quality of students and cultivate thier innovative thinking.

【Key words】 physiology teaching; innovative ideas; “curricular ideological and political education” concepts

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2020xsxxk469, 2017kfk054, 2017jyxm0263, 2018jyssf103, 2018xfsyxm053);皖南医学院质量工程项目(2020jxtd02)

收稿日期:2020-07-20

作者简介:郑超(1978-),男,教授,硕士生导师,(电话)18855346716,(电子信箱)chaozheng10@fudan.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。

生理学是一门重要的医学基础课程。现阶段,生理学教学如何提高教学质量、突显办学特色、增强学生综合素质和培养创新思维?笔者所在教学团队不断加强教材、教学内容和方法等方面的探索和创新,注重学科交叉和扩大教学质量反馈渠道,积极响应国家号召,将“课程思政”的教育理念^[1-2]全面融入到生理学教学中。本研究针对临床医学、麻醉学、医学影像学 and 法医学等专业本科生,在常规生理学教学中,重点培养学生的自主学习能力、理论联系实际能力、科研创新思维能力和专业英语的听、说、读、写能力,并树立社会责任感和培养爱国精神。在学期末通过发放自制的调查问卷,考察学生对教学中应用的系列创新性举措的认可度,并在医学不同专业间进行比较分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取皖南医学院 2019 级麻醉学专业(287 人)、医学影像学专业(246 人)和法医学专业(112 人)全体在校本科生进行生理学创新型教学的问卷调查,并选取 2018 级临床医学专业全体在校本科生(298 人)进行生理学融入思政教育的问卷调查。

1.2 研究方法

1.2.1 创新选用英文教材和学习资料 面向临床医学及相关专业开设生理学翻转课堂式双语教学课程^[3-5],选用美国医师执照考试教材 *Physiology*(《生理学》,第 13 版)作为英文配套教材,通过布置英文教材中的相应内容让学生课后独立学习,在下节课前用设计好的一系列由浅入深的问题提问学生,开展讨论,并计入平时成绩,作为形成性评价;面向一本招生的临床医学、口腔医学等专业本科生,在介绍神经系统时,选用美国医师执照考试教材 *Neuroscience*(《神经科学》,第 7 版)。2020 年初,将科学出版社的 *TEXTBOOK OF PHYSIOLOGY*(《生理学》英文改编第 2 版,朱大年主编)引入教学中。同时,授课中紧密结合国内外研究进展和世界科技前沿。

1.2.2 联用多种创新型教学方法和模式 在延续集体备课和传统课堂教学模式的基础上,努力开发和利用线上教学资源^[6-7],通过制作慕课和微课视频网站,充分调动学生自主学习的积极性。课堂上引导学生开展英语口语讨论,培养学生英语表达和思维能力;结合各专业特点,创新授课内容,除了结合临床案例讲解外,还结合科研优势,安排特色实验内容;利用英文教材中的临床内容对学生进行创新思维训练,并应用相关心理生理学内容引导学生设计课题;邀请同行专家来校交流,为学生举办学术讲座。

1.2.3 通过学科交叉促进教学内容创新 笔者所在的教学团队除了生理学以外,还承担应用心理学、生物医学工程、医学信息工程等专业本科生的生理心理学、生物医学概论(含生理学和神经生物学内容)和心理生理学等课程的教学任务,并依托教学、科研等丰厚资源,已建立生理科学研究所和心理生理科学综合实验训练中心。其中,生理科学研究所由 6 个相对独立的研究室组成。心理生理科学综合实验训练中心是基于已有的综合性生理学与神经生物学实验室,将生理学、神经生物学、神经心理学和心理生理学等多学科加以综合,突出整体与离体、动物与人体、心理-生理-神经生物学等学科的交叉,给学生安排一系列综合性、设计性实验。依托生理科学研究所和心理生理科学综合实验训练中心,加强多学科的交叉融合。

1.2.4 创新“课程思政”教育素材 面向临床医学及相关专业本、专科学生,在生理学授课的全过程中,尤其是新学期的第一节课,特别介绍中国生理学奠基人冯德培、张香桐和林可胜三位院士的生平事迹,教育学生立志为国家的科学发展奋发图强,要勤于思考和实践,努力培养创新性思维等专业的科研素质,尤其是要学习老一辈科学家的优秀品德,一切以大局为重,不做“精致的利己主义者”^[8-9]。在教学中,向学生穿插介绍新型冠状病毒肺炎疫情期间“逆行者”的先进事迹。

1.2.5 创新教学质量反馈渠道 分别编制“生理学创新型教学调查问卷”和“生理学融入思政教育调查问卷”,在学期末发放给相应专业的全体学生,让学生无记名填写。调查问卷中每项指标都包含 5 个选项,分别为“非常有必要”、“有必要”、“无所谓”、“没必要”和“完全没必要”,统计调查问卷的结果。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。等级资料采用 $n(\%)$ 表示,多组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 学生对创新应用特色英文教材和学习资料表示欢迎 麻醉学、医学影像学 and 法医学专业 76.02% ~ 96.16% 的学生对于加强专业英语学习采取的系列办法表示欢迎。其中,麻醉学、医学影像学 and 法医学专业分别有 92.33%、87.81% 和 86.61% 的学生认为在教学中配套使用英文教材有必要或非常有必要;82.93%、76.02% 和 81.25% 的学生认为在课堂上就知识点开展英语口语讨论有必要或非常

有必要; 96.16%、95.53%和93.75%的学生认为在教学中加强生理学专业英语的学习有必要或非常有必要; 91.29%、88.21%和87.5%的学生认为在安排预习性英文阅读并在课前检查有必要或非常有必要。3个专业在各项指标上差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

2.2 学生对联用创新型教学方法和模式以及教学内容的学科交叉表示认可 麻醉学、医学影像学 and 法医学专业 88.22% ~ 98.37% 的学生对于结合案例和结合专业特点授课等创新性教学举措给予了正面评价。其中, 分别有 92.33%、88.22% 和 88.39% 的学生认为推送生理学慕课和微课教学视频有必要或非常有必要; 96.17%、95.12% 和 97.33% 的学生

认为结合专业特点创新理论授课内容有必要或非常有必要; 96.86%、98.37% 和 98.21% 的学生认为结合临床案例讲解生理学知识有必要或非常有必要; 97.21%、97.16% 和 95.54% 的学生认为结合专业特点开设特色实验课有必要或非常有必要; 96.17%、95.13% 和 95.54% 的学生认为在生理学教学中穿插神经生物学、心理学等内容有必要或非常有必要。3个专业在各项指标上差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

2.3 学生对创新应用“课程思政”教育素材态度积极 2018级临床医学专业298名本科生调查问卷显示 83.55% ~ 92.62% 的本科生对生理学教学融入科研伦理道德、医德等思政教育内容态度积极, 见表3。

表1 学生对创新应用特色英文教材和学习资料的态度[n(%)]

调查内容	专业	非常有必要	有必要	无所谓	没必要	完全没必要	χ^2	P
教学中配套使用英文教材	麻醉学	89(31.01)	176(61.32)	16(5.57)	5(1.74)	1(0.35)	1.628	0.443
	医学影像学	84(34.15)	132(53.66)	21(8.54)	8(3.25)	1(0.41)		
	法医学	31(27.68)	66(58.93)	11(9.82)	4(3.57)	0(0.00)		
课堂上就知识点开展英语口语讨论	麻醉学	39(13.59)	199(69.34)	41(14.29)	8(2.79)	0(0.00)	4.068	0.131
	医学影像学	27(10.98)	160(65.04)	46(18.70)	12(4.88)	1(0.41)		
	法医学	13(11.61)	78(69.64)	14(12.50)	7(6.25)	0(0.00)		
教学中加强生理学专业英语的学习	麻醉学	62(21.60)	214(74.56)	8(2.79)	3(1.05)	0(0.00)	1.408	0.495
	医学影像学	44(17.89)	191(77.64)	9(3.66)	1(0.41)	1(0.41)		
	法医学	27(24.11)	78(69.64)	6(5.36)	1(0.89)	0(0.00)		
安排预习性英文阅读并在课前检查	麻醉学	39(13.59)	223(77.70)	23(8.01)	2(0.70)	0(0.00)	2.898	0.235
	医学影像学	28(11.38)	189(76.83)	24(9.76)	4(1.63)	1(0.41)		
	法医学	11(9.82)	87(77.68)	9(8.04)	4(3.57)	1(0.89)		

表2 学生对联用创新型教学方法和模式以及教学内容的学科交叉的态度[n(%)]

调查内容	专业	非常有必要	有必要	无所谓	没必要	完全没必要	χ^2	P
推送生理学慕课和微课教学视频	麻醉学	55(19.16)	210(73.17)	20(6.97)	2(0.70)	0(0.00)	0.896	0.639
	医学影像学	47(19.11)	170(69.11)	26(10.57)	2(0.81)	1(0.41)		
	法医学	21(18.75)	78(69.64)	12(10.71)	1(0.89)	0(0.00)		
结合专业特点创新理论授课内容	麻醉学	60(20.91)	216(75.26)	11(3.83)	0(0.00)	0(0.00)	1.953	0.377
	医学影像学	43(17.48)	191(77.64)	11(4.47)	0(0.00)	1(0.41)		
	法医学	16(14.29)	93(83.04)	2(1.79)	0(0.00)	1(0.89)		
结合临床案例讲解生理学知识	麻醉学	87(30.31)	191(66.55)	9(3.14)	0(0.00)	0(0.00)	0.263	0.877
	医学影像学	74(30.08)	168(68.29)	3(1.22)	0(0.00)	1(0.41)		
	法医学	36(32.14)	74(66.07)	1(0.89)	1(0.89)	0(0.00)		
结合专业特点开设特色实验课	麻醉学	68(23.69)	211(73.52)	8(2.79)	0(0.00)	0(0.00)	0.861	0.650
	医学影像学	50(20.33)	189(76.83)	6(2.44)	0(0.00)	1(0.41)		
	法医学	28(25.00)	79(70.54)	4(3.57)	1(0.89)	0(0.00)		
穿插神经生物学、心理学等内容	麻醉学	59(20.56)	217(75.61)	10(3.48)	1(0.35)	0(0.00)	1.682	0.431
	医学影像学	41(16.67)	193(78.46)	8(3.25)	3(1.22)	1(0.41)		
	法医学	23(20.54)	84(75.00)	4(3.57)	1(0.89)	0(0.00)		

表3 生理学融入思政教育的调查结果[n(%)]

调查内容	非常有必要	有必要	无所谓	没必要	完全没必要
介绍我国生理学家的杰出贡献	86(28.86)	190(63.76)	18(6.04)	2(0.67)	2(0.67)
介绍科研伦理道德规范	131(43.96)	142(47.65)	23(7.72)	2(0.67)	0(0.00)
结合案例强调科研的伦理道德	107(35.91)	147(49.33)	41(14.09)	3(1.34)	0(0.00)
融入医德教育内容	155(52.01)	93(31.54)	43(14.43)	6(2.01)	1(0.34)

3 讨论

笔者所在的教学团队在本科生生理学教学中已探索多年,始终坚持以学生发展为中心,以培养适合国家和社会发展需要的创新型人才为己任,将创新教育理念始终贯穿于生理学教学的全过程。基于全面培养和提高学生的综合素质、满足学生发展需要,在教学中,选用英文权威教材,并结合国内外研究进展和世界科技前沿,激发学生科研兴趣,培养科研创新思维。在教学方法和模式的应用中,坚持传统与创新并举,在培养学生中做到学以致用、知行合一。并且通过“课程思政”教育,用生理学大家的人格魅力和典型人物事迹感染学生,使学生塑造更优秀的人格,培养更高尚的情操。从调查结果看,临床医学及相关专业有 76.02% ~ 98.37% 的学生对生理学教学中采用的系列举措是普遍认可的,并且在专业类别上差异均无统计学意义,说明生理学教学中的创新理念适用于医学不同专业,适合医学不同类型人才的培养。学科交叉与融合是当今世界科学发展的必然趋势,在多学科交叉融合的良好环境中培养学生的创新能力、提高学生综合素质,是培养复合型人才的最有效途径^[10]。在已有的工作背景和教学实践基础上,将继续利用已然建成的生理科学研究所和心理生理科学综合实验训练中心,进一步加强学科

间整合,在学生的培养质量上,以期取得更好的成效。

【参考文献】

[1] 方建宏,刘群英.良医培育的路径:把医德教育融入课程思政建设[J].南京医科大学学报(社会科学版),2018,18(3):238-241.

[2] 陈红梅,蔺美玲,张伟,等.医学生理学“课程思政”教学体系改革探析[J].医学教育研究与实践,2019,27(6):1051-1054.

[3] 马克龙,蔡标,李璐,等.翻转课堂教学模式在生物化学课程教学中的应用[J].右江民族医学院学报,2018,40(6):615-617.

[4] 张环环,郑超,邵德翠,等.本科医学院校护理学专科生理学双语教学探索与分析[J].右江民族医学院学报,2018,40(1):90-92.

[5] 邵德翠,张环环,郑超,等.普通医学院校本科生理学翻转课堂式双语教学的探索[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(14):1800-1802.

[6] 左琳,申晶,殷丽天,等.线上与线下互补式教学模式在生理学教学中的应用[J].基础医学教育,2020,22(10):750-752.

[7] 周慧芳.基于超星学习通与钉钉平台的生理学教学实践[J].卫生职业教育,2020,38(19):67-68.

[8] 崔金辉.高校如何避免培养出“精致的利己主义者”[J].湖北开放职业学院学报,2019,32(11):67-68.

[9] 黎晓琳.大学生“精致利己主义者”现象分析[J].改革与开放,2018(15):90-92.

[10] 原帅,黄宗英,贺飞.交叉与融合下学科建设的思考——以北京大学为例[J].中国高校科技,2019(12):4-7.

(上接第 485 页)

【参考文献】

[1] 尹雪燕,李菲,于鹏,等.“90后”护士职业认同感与留职意愿的相关性研究[J].中华护理教育,2019,16(6):450-453.

[2] WHITE B, DRIVER S. Considering resilience in the rehabilitation of people with traumatic disabilities[J]. Rehabil Psychol, 2008, 53(1):9-17.

[3] 王惠雪,李惠萍,窦婉君,等.专科护士职业认同与职业韧性关系中介研究[J].中国医院管理,2017,37(7):72-75.

[4] 吴欣娟,刘莹,曹晶.提升护士职业认同感的思考与实践[J].护理管理杂志,2016,16(5):314-316.

[5] 叶挺,季银和,郑婷婷.急诊护士心理弹性、应对方式与职业认同感的关系研究[J].医院管理论坛,2019,36(6):67.

[6] YU X, ZHANG J, YU XN, et al. Factor analysis and psychometric evaluation of the connor-davidson resilience scale (cd-risc) with chinese people[J]. Social Behavior & Personality: an International Journal, 2007, 35(1):19-30.

[7] 刘玲.护士职业认同水平及其与工作压力、职业倦怠的相关研究[D].上海:第二军医大学,2009.

[8] 王珑.急诊科护士心理韧性、离职意愿与职业倦怠的关系研究[J].护理学杂志,2015(11):83-85.

[9] HEGNEY DG, REES CS, ELEY R, et al. The contribution of individual psychological resilience in determining the professional quality of life of Australian nurses [J]. Front Psychol, 2015, 6:1613.

[10] 周西,杨惠云,杨滢,等.护士职业认同在职业获益感与工作投入的中介效应分析[J].护理学杂志,2019,34(17):51-54.

[11] 黄琳琳,郭小曼,纪梓哲,等.三级综合性医院护士心理弹性现状及影响因素研究[J].当代护士(下旬刊),2020,27(1):11-15.

[12] GUO YF, CROSS W, PLUMMER V, et al. Exploring resilience in Chinese nurses: a cross-sectional study [J]. Journal of Nursing Management, 2017, 25(3):223-230.

[13] 顾静,陶莉,何娟,等.新型冠状病毒肺炎疫情期间一线护理人员职业认同感、心理韧性与希望关系研究[J].临床护理杂志,2020,19(5):2-5.

[14] 任香菊,万丽红,古宏文,等.广州市护士职业情感现状及其相关因素分析[J].护理学报,2005(12):1-3.

· 大学生科技园地 ·

文章编号:1002-0217(2021)05-0493-05

LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达对评价肝癌患者预后的价值

刘浩瀚,江帆,许诺然,徐华,华龙,朱玉

(皖南医学院 公共卫生学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨人类内源性逆转录病毒组 MER61 成员 1(LncRNA ERVMER61-1)和核糖核苷酸还原酶调节亚基 M2(RRM2)的表达模式及其对肝癌的预后价值。**方法:**从癌症基因组图谱(TCGA)数据库中下载肝癌患者的基因表达谱数据。使用 Wilcoxon 秩和检验评估 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 在肝癌组织和匹配的正常组织中的差异表达。利用 MicroRNA Target Prediction, miRTarBase, miRcode, TargetScanHuman 数据库对 LncRNA ERVMER61-1 进行功能分析,使用 Pearson 相关性进行 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 的表达相关性分析。采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归评估 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 的预后价值。**结果:**LncRNA ERVMER61-1 在肝癌组织中高表达,且其表达水平在不同性别之间差异有统计学意义($P<0.05$)。在 GO 分析中,LncRNA ERVMER61-1 功能主要富集在与近端启动子序列特异性 DNA 结合、染色质结合、RNA 聚合酶 II 近端启动子序列特异性 DNA 结合、GTP 酶结合等方面。RRM2 在肝癌组织中高表达,其表达水平在不同种族及肿瘤阶段之间差异有统计学意义($P<0.05$)。LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 的表达呈正相关($r=0.316, P<0.001$),单因素 Cox 回归发现 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 的高表达组患者死亡风险分别是低表达患者的 2.324 倍(95% CI: 1.500 ~ 3.603)和 1.597 倍(95% CI: 1.138 ~ 2.243)。且多因素 Cox 回归显示 LncRNA ERVMER61-1 高表达影响肝癌预后效果。**结论:**LncRNA ERVMER61-1 与 RRM2 在肝癌中高表达且其高表达与肿瘤分级、预后相关。LncRNA ERVMER61-1 高表达是肝癌患者预后的独立危险因素,且可能作为 ceRNA 调控 RRM2 的表达,为探索抗肿瘤治疗提供一个新的预后标志物及潜在靶点,具有重要的临床意义。

【关键词】内源性逆转录病毒组 MER61 成员 1;核糖核苷酸还原酶调节亚基 M2;肝癌;生物信息学分析;预后

【中图分类号】R 735.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.024

Value of LncRNA ERVMER61-1 and RRM2 expression in evaluating the prognosis of patients with liver cancer

LIU Haohan, JIANG Fan, XU Nuoran, XU Hua, HUA Long, ZHU Yu

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

【Abstract】Objective: To investigate the expression profile of LncRNA ERVMER61-1 and RRM2 genes and their values in estimating the prognosis of patients with liver cancer. **Methods:** Gene expression profile data of patients with liver cancer were retrieved from the cancer genome atlas (TCGA) database. Wilcoxon rank sum test was used to evaluate the different expression of LncRNA ERVMER61-1 and RRM2 between cancerous tissues and the matched normal tissues. Functional analysis on LncRNA ERVMER61-1 was performed via MicroRNA Target Prediction, miRTarBase, miRcode, and TargetScanHuman database, and Pearson correlation model was used to analyze the correlation of LncRNA ERVMER61-1 and RRM2. The prognostic value of LncRNA ERVMER61-1 and RRM2 was evaluated using univariate and multivariate Cox proportional hazard regression. **Results:** LncRNA ERVMER61-1 was highly expressed in liver cancer tissues, and the expression level was diverse between genders ($P<0.05$). GO analysis indicated that LncRNA ERVMER61-1 function was mainly enriched in specific DNA binding to the proximal promoter sequence, chromatin binding, specific DNA binding to the proximal promoter sequence of RNA polymerase II, and GTPase binding. RRM2 was also highly expressed in liver cancer tissues, and the expression level was different between races and tumor stages ($P<0.05$). LncRNA ERVMER61-1 was positively correlated with RRM2 expression ($r=0.316, P<0.001$). Univariate Cox regression analysis revealed that the risk of death in patients with high expression of LncRNA ERVMER61-1 and RRM2 was respectively 2.324 times and 1.597 times of the risk of death in patients with low expression (95% CI: 1.500-3.603; 95% CI: 1.138-2.243). And multiple Cox regression analysis showed that high expression of LncRNA ERVMER61-1 led to significant effect on the prognosis of liver cancer. **Conclusion:** LncRNA

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(201810368056)

收稿日期:2020-03-29

作者简介:刘浩瀚(1998-),男,2016级预防医学本科生,(电话)17855353901,(电子信箱)1837477866@qq.com;

朱玉,男,讲师,(电子信箱)kutuomonk@wnmc.edu.cn,通信作者。

ERVMER61-1 and RRM2 are highly expressed in liver cancer, and significantly related to tumor grade and prognosis. high LncRNA ERVMER61-1 expression is an independent risk factor for the prognosis patients with liver cancer, and may be used as ceRNA to regulate the expression of RRM2. The findings can be important clinical implications because LncRNA ERVMER61-1 may be a potential target for exploring anti-tumor therapy.

【Key words】LncRNA ERVMER61-1 ;RRM2 ;liver cancer ;bioinformatics analysis ;prognosis

癌症作为一种疾病,病死率高,预后差,在全世界范围造成巨大的健康和经济损失。肝癌作为癌症相关死亡的第二大原因严重影响世界人民的健康^[1],我国肝细胞癌每年新发病例数、死亡数分别占全球 54.6%、53.9%^[2]。目前,对肝癌的致病原因仍然处于探索阶段,研究结果表明肝癌是基因和环境因素共同作用的结果。在我国,与肝癌密切相关的原因有很多,包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、长期酗酒、非酒精脂肪性肝病、进食黄曲霉毒素 B1 污染的食物、肝硬化等^[3]。肝癌的预后效果也并不乐观,3 年生存率为 12.7%,中位生存期仅为 9 个月^[4]。但随着二代测序技术的飞速发展,更多的基因功能及信号通路被挖掘,为探究肝癌的发生发展机制提供了重要基础,基因在肝癌中的预后研究也为临床实验提供方向。

本研究利用生物信息学方法,通过对公共癌症数据库(The Cancer Genome Atlas,TCGA)的 RNA 表达谱数据及病人临床病理信息处理,探索人类内源性逆转录病毒组 MER61 成员 1 (LncRNA ERVMER61-1)的功能,LncRNA ERVMER61-1 与核糖核苷酸还原酶调节亚基 M2 (ribonucleotide reductase regulatory subunit M2,RRM2)在肝癌中的表达状况、共表达关系以及预后作用,并探索 LncRNA ERVMER61-1 与 RRM2 在不同肝癌患者中表达特征以及对肝癌患者预后的价值,为探索抗肿瘤治疗提供新的预后标志物及潜在靶点。

1 资料和方法

1.1 资料来源 利用官方提供的 gdc-client 软件从 TCGA 下载肝癌组织样本和对照组织样本的 RNA 表达谱数据及患者临床病理信息,通过生物信息学方法处理数据。得到数据包包含共有 371 例肝癌患者,其中 319 例患者提供了一份癌组织,50 例患者提供了一对癌与癌旁组织,1 例患者提供了一份癌

组织和两份复发癌组织,1 例患者提供了一份癌组织和一份复发组织,用于后续分析。数据截止日期为 2019 年 8 月 19 日。

1.2 研究方法 对之前已得肝癌的临床数据整理,并从基因表达谱中提取 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达量,基因表达量进行标准化。利用标准化后的 50 对癌与癌旁组织数据,分析 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 基因表达差异情况,利用 371 例癌组织数据分析 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 共表达情况以及对患者预后的影响。使用 K-M 曲线法通过“survminer”包绘制 RRM2 和 LncRNA ERVMER61-1 的生存曲线,观察分析 RRM2 以及 LncRNA ERVMER61-1 和肝癌的预后生存关系。使用 R 软件“clusterProfiler”包对 LncRNA ERVMER61-1 共表达的基因做基因本体 (geneontology,GO)富集分析,以 $P < 0.05$ 为筛选标准得到 LncRNA ERVMER61-1 共表达基因的相关功能。

1.3 统计分析 统计分析和绘图均在 R 3.6.1 中完成。肝癌与癌旁组织中 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达差异分析采用 Wilcoxon 符号秩和检验,肝癌组织 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 共表达分析采用 Pearson 直线相关分析,LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 对患者预后分析采用单因素以及多因素 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 在肝癌组织中表达水平上调 通过对 TCGA 中得到的 50 例包含一对癌与癌旁组织患者中 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 基因表达含量的分析(图 1),结果表明 LncRNA ERVMER61-1 在肝癌组织中高表达,且与癌旁组织的表达含量差异有统计学意义($P = 0.000$)。RRM2 在肝癌组织中高表达,差异有统计学意义($P = 0.000$)。

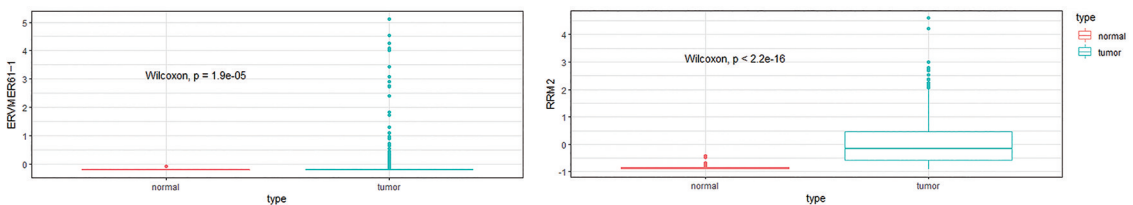


图 1 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达水平在肝癌组织中上调

2.2 LncRNA ERVMER61-1 GO 功能富集分析 使用“clusterProfiler”包对 LncRNA ERVMER61-1,共表达的基因做 GO 富集以 $P<0.05$ 为筛选标准得到 LncRNA ERVMER61-1 共表达基因的相关功能(图 2)。

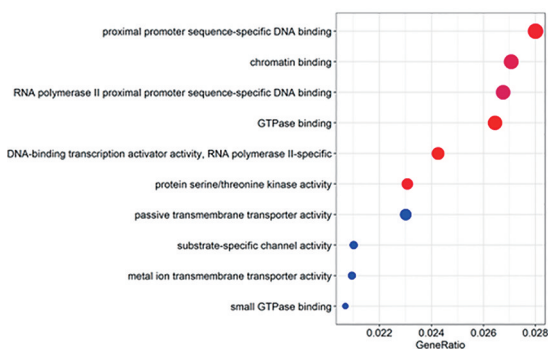


图 2 LncRNA ERVMER61-1 的 GO 富集分析

2.3 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 的表达相关性以及在肝癌患者不同特征间表达分析 对肝癌组织中 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达的相关性

分析,发现 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达存在正相关($r = 0.316, P = 0.000$,图 3),验证了 LncRNA ERVMER61-1 可调控基因 RRM2 的表达。分析两基因表达水平在不同特征患者间的差异,发现 LncRNA ERVMER61-1 在不同性别间表达水平差异有统计学意义($P<0.05$),RRM2 在不同种族、肿瘤分期期间表达水平差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

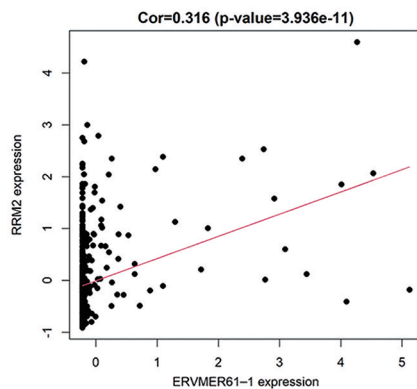


图 3 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 共表达情况

表 1 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达水平与肝癌患者特征情况的关系

特征	LncRNA ERVMER61-1			RRM2			
	表达水平	t/F	P	表达水平	t/F	P	
性别	男(n=248)	0.55±0.50	2.762	0.006	0.50±0.50	-0.138	0.891
	女(n=121)	0.41±0.50			0.50±0.50		
BMI	偏瘦(n=24)	0.32±0.48	2.334	0.097	0.50±0.51	0.779	0.460
	正常(n=155)	0.50±0.50			0.54±0.50		
	超重及肥胖(n=156)	0.54±0.50			0.48±0.50		
种族	亚洲人(n=157)	0.56±0.50	1.878	0.154	0.65±0.48	13.401	0.000
	白种人(n=184)	0.46±0.50			0.42±0.50		
	其他(n=28)	0.46±0.51			0.32±0.48		
肿瘤分期	I(n=170)	0.52±0.50	0.361	0.725	0.44±0.50	5.925	0.007
	II(n=85)	0.53±0.50			0.59±0.50		
	III(n=85)	0.45±0.50			0.60±0.49		
	IV(n=5)	0.50±0.55			0.17±0.41		

注:部分患者特征数据存在缺失。

2.4 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达水平评价肝癌患者预后的价值 取两基因表达水平的中位数为节点,分为高表达与低表达,单因素 Cox 回归发现 LncRNA ERVMER61-1 高表达组患者死亡风险是低表达组患者死亡风险的 2.324 倍(95% CI:1.500 ~ 3.603)、RRM2 高表达组患者死亡风险是低表达组患者死亡风险的 1.597 倍(95% CI:1.138 ~ 2.243)。结

合患者特征进行多因素 Cox 回归,结果显示 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达和肿瘤分期影响肝癌患者的生存时间,LncRNA ERVMER61-1 高表达是影响肝癌患者预后的因素,见表 2。

利用 R 软件的“survminer”包,分别画出 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 的 Kaplan-Meier 曲线曲线($P<0.05$)(图 4)。

表2 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达水平与肝癌患者预后的关联

特征		单因素 Cox		多重 Cox	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
ERVMER61-1	低表达	1.000		1.000	
	高表达	2.324(1.500~3.603)	0.000	1.710(1.093~2.677)	0.019
RRM2	低表达	1.000			
	高表达	1.597(1.138~2.243)	0.007		
性别	女	1.000			
	男	0.883(0.630~1.239)	0.471		
BMI/(kg/m ²)	偏瘦(<18.5)	1.000			
	正常(18.5~)	1.295(0.653~2.569)	0.460		
	超重及肥胖(≥25)	1.048(0.531~2.067)	0.892		
种族	亚洲人	1.000			
	白种人	1.332(0.940~1.889)	0.107		
	其他	1.647(0.832~3.259)	0.152		
肿瘤分期	I	1.000		1.000	
	II	1.324(0.857~2.044)	0.206	1.264(0.803~1.931)	0.326
	III	2.369(1.613~3.479)	0.000	2.278(1.547~3.353)	0.000
	IV	5.994(2.154~16.676)	0.001	5.191(1.849~14.576)	0.002

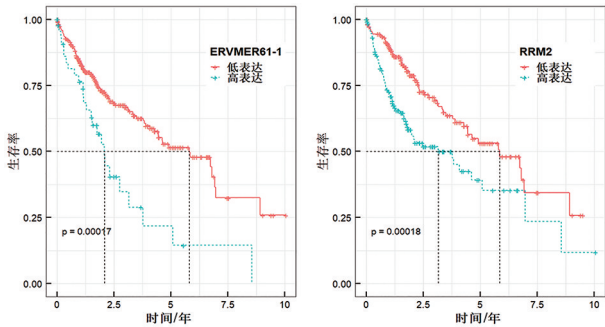


图4 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 不同表达水平肝癌患者的生存曲线

3 讨论

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是一类非编码 RNA 分子,不具有编码蛋白质的潜力,长度超过 200 个核苷酸^[5]。LncRNA 通过许多调控机制^[6-7] 被确定为各种细胞、生理和病理过程的参与者。人类基因组中 LncRNA 的确切数量仍不明确,但目前至少已经提出了 60 000 个 LncRNA^[8]。LncRNA 作为一种潜在的生物学活性调节因子,广泛参与细胞活动。LncRNA 几乎可以调控肿瘤细胞的各个方面,包括细胞生长、细胞周期、细胞凋亡、细胞衰老、耐药性等^[9]。因此,LncRNA 成为抑制肿瘤及其致癌基因的调控靶点^[10-12]。研究报道 LncRNA 可以在肝癌组织中发挥肿瘤抑制或致癌作用^[13],但 LncRNA 在肝癌的机制和功能仍在很大程度上未知,探究 LncRNA 的功能及在肝癌细胞中的表达水平,有助于支撑肝癌发生机制的探索。

Salmena 等^[14] 在 2011 年首次提出竞争性内源

RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 假说。ceRNA 极大地扩展了人类基因组中的功能遗传信息,并丰富了对肿瘤发生潜在机制的理解。在肿瘤发生发展过程中,ceRNA 参与调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡及药物反应^[15] 等生物过程,为癌症相关研究、早期诊断及愈后治疗提供了新的研究途径。

LncRNA ERVMER61-1 位于 1 号染色体长臂 3 区 1 号带 1 亚带。目前研究证明 LncRNA ERVMER61-1 为肝癌 ceRNA 网络调控中的一部分^[16],但其功能及在肝癌中的表达及预后的研究仍处于空白阶段。本研究表明 LncRNA ERVMER61-1 在肝癌中高表达,GO 富集表现 LncRNA ERVMER61-1 可能与近端启动子序列特异性 DNA 结合、染色质结合、RNA 聚合酶 II 近端启动子序列特异性 DNA 结合、GTP 酶结合、DNA 结合转录激活剂活性、RNA 聚合酶特异性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、被动跨膜转运蛋白活性、底物特异性通道活性、金属离子跨膜转运蛋白活性、小 GTP 酶结合有关。分析 LncRNA ERVMER61-1 表达水平在不同特征患者间差异情况时发现其表达与性别差异有关,同时单因素生存分析发现 LncRNA ERVMER61-1 高表达患者死亡风险高,预后效果差,体现出癌基因特征。

RRM2 又名 R2、RR2、RR2M、C2orf48,位于 2 号染色体短臂 2 区 5 带 1 亚带,含有 14 个外显子。该基因编码核糖核苷酸还原酶的两个不同亚基之一,该还原酶催化从核糖核苷酸形成脱氧核糖核苷酸。以细胞周期依赖性方式调节编码的蛋白质(M2)合成。核糖核苷酸还原酶是一种参与细胞周期的酶,由两个亚基组成,调节亚基 RRM1 和催化亚基

RRM2^[17-18],这对 DNA 复制和修复至关重要^[12]。已有研究证明异常上调的 RRM2 表达可通过增加 dNTP 积累来促进快速细胞分裂,并且因此涉及多种癌症,包括大肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、头颈癌^[19-24],RRM2 还与宫颈癌的不良预后有关^[25]。但 RRM2 在肝癌中的表达及预后研究仍未被提及。

本研究发现 RRM2 在肝癌中高表达,分析 LncRNA ERVMER61-1 表达在不同特征患者间差异情况时发现 LncRNA ERVMER61-1 的表达与种族及肿瘤分期差异有关,且单因素和多因素生存分析均发现 LncRNA ERVMER61-1 高表达患者预后效果差。同时发现 LncRNA ERVMER61-1 和 RRM2 表达存在正相关,进一步验证了 LncRNA ERVMER61-1 可调控基因 RRM2 的表达。

综上所述,LncRNA ERVMER61-1 与 RRM2 在肝癌中高表达,且患者高表达时预后效果差。LncRNA ERVMER61-1 可能通过调节 RRM2 在肝癌进展中发挥作用,为探索抗肿瘤治疗提供一个新的预后标志物及潜在靶点,具有重要的临床意义。

【参考文献】

[1] RYERSON AB, EHEMAN CR, ALTEKRUSE SF, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2012, featuring the increasing incidence of liver cancer [J]. *Cancer*, 2016, 122: 1312–1337.

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

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版) [J]. *中国临床医学*, 2020, 27(1): 140–160.

[4] GIANNINI EG, FARINATI F, CICCARESE F, *et al.* Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 61: 184–190.

[5] PENG Z, LIU C, WU M. New insights into long noncoding RNAs and their roles in glioma [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 61.

[6] MERCER TR, DINGER ME, MATTICK JS. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 155–159.

[7] LIN C, YANG L. Long noncoding R. N. A. in cancer: wiring signaling circuitry [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 287–301.

[8] DERRIEN T, JOHNSON R, BUSSOTTI G, *et al.* The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression [J]. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775–1789.

[9] YANG G, LU X, YUAN L. LncRNA: a link between RNA and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(11): 1097–1109.

[10] SONG P, YIN SC. Long non-coding RNA EWSAT1 promotes human nasopharyngeal carcinoma cell growth in vitro by targeting miR-326/-330-5p [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(11): 2948

–2960.

[11] LIU W, ZHANG Q, ZHANG J, *et al.* Long non-coding RNA MAL-AT1 contributes to cell apoptosis by sponging miR-124 in Parkinson disease [J]. *Cell Biosci*, 2017, 7: 19.

[12] WANG Y, LIN X, FU X, *et al.* Long non-coding RNA BANCR regulates cancer stem cell markers in papillary thyroid cancer via the RAF/MEK/ERK signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 859–866.

[13] WANG C, TAN C, WEN Y, *et al.* FOXP1-induced lncRNA ERVMER61-1 acts as a tumor suppressor in pituitary prolactinoma by repressing the autophagy via inactivating Wnt-catenin signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 499.

[14] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, *et al.* A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language [J]? *Cell*, 2011, 146(3): 353–358.

[15] LIU H, WANG S, ZHOU S, *et al.* Drug resistance-related competing interactions of lnc RNA and mRNA across 19 cancer types [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 442–451.

[16] YUE C, REN Y, GE H, *et al.* Comprehensive analysis of potential prognostic genes for the construction of a competing endogenous RNA regulatory network in hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 561–576.

[17] TORRENTS E, ALOY P, GIBERT I, *et al.* Ribonucleotide reductases: divergent evolution of an ancient enzyme [J]. *Mol Evol*, 2002, 55: 138–152.

[18] CHABES A, THELANDER L. Controlled protein degradation regulates ribonucleotide reductase activity in proliferating mammalian cells during the normal cell cycle and in response to DNA damage and replication blocks [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 17747–17753.

[19] NORDLUND N, REICHARD P. Ribonucleotide reductases [J]. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75: 681–706.

[20] MORIKAWA T, MAEDA D, KUME H, *et al.* Ribonucleotide reductase M2 subunit is a novel diagnostic marker and a potential therapeutic target in bladder cancer [J]. *Histopathology*, 2010, 57: 885–892.

[21] LIU XY, ZHOU BS, XUE LJ, *et al.* Ribonucleotide reductase subunits M2 and p53R2 are potential biomarkers for metastasis of colon cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2007, 6: 374–381.

[22] RAHMAN MA, AMIN RMR, WANG DS, *et al.* RRM2 regulates Bcl-2 in head and neck and lung cancers: a potential target for cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 3416–3428.

[23] YOSHIDA Y, TSUNODA T, DOI K, *et al.* KRAS-mediated Up-regulation of RRM2 expression is essential for the proliferation of colorectal cancer cell lines [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31: 2535–2539.

[24] XIA GG, WANG HC, SONG ZL, *et al.* Gambogic acid sensitizes gemcitabine efficacy in pancreatic cancer by reducing the expression of ribonucleotide reductase subunit-M2 (RRM2) [J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36: 107.

[25] SU YF, WU TF, KO JL, *et al.* The expression of ribonucleotide reductase M2 in the carcinogenesis of uterine cervix and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91644.

基于慢性疾病轨迹模式的护理干预对心力衰竭患者心功能、运动能力、心理状态及生活质量的影响

陈凤芹,马美玲,杨雪艳

(安徽医科大学附属宿州医院 心血管内科,安徽 宿州 234000)

【摘要】目的:探讨基于慢性疾病轨迹模式的护理干预对心力衰竭患者心功能、运动能力、心理状态及生活质量的影响。**方法:**采用随机数表法将 140 例心力衰竭患者分为观察组($n=70$)和对照组($n=70$),对照组采用常规护理干预,观察组采用基于慢性疾病轨迹模式的护理干预,干预周期 3 个月,比较两组患者干预前后左心室射血分数(LVEF)、N 末端 B 型利钠肽原(BNP)、6 min 步行距离、握力、焦虑、抑郁、希望水平、生活质量评分的差异。**结果:**干预后,观察组患者 LVEF、6 min 步行距离、握力、希望水平总分及各维度评分均高于对照组($P<0.05$),观察组患者 BNP、焦虑评分、抑郁评分、焦虑发生率、生活质量总分及各维度评分均低于对照组($P<0.05$)。**结论:**基于慢性疾病轨迹模式的护理干预能改善患者心功能、提高患者运动能力,减少焦虑抑郁,提高希望水平,改善生活质量。

【关键词】心力衰竭;慢性疾病轨迹模式;心功能;焦虑;抑郁;希望水平;生活质量

【中图分类号】R 473.54 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.025

Effect of nursing intervention based on chronic disease trajectory model on heart function, exercise capacity, mental state and quality of life in patients with heart failure

CHEN Fengqin, MA Meiling, YANG Xueyan

Department of Cardiology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou 234000, China

【Abstract】Objective: To preliminarily explore the effect of nursing intervention based on chronic disease trajectory model on the heart function, exercise capacity, mental status and quality of life in patients with heart failure. **Methods:** One hundred and forty patients with heart failure were randomized into observational group ($n=70$) and control group ($n=70$) using random digital table. Patients in the control group received simple conventional interventions, and those in the observational group were given additional intervention based on chronic disease trajectory model besides routine care for three consecutive months. Then the two groups were compared concerning the changes of Left ventricular ejection fraction(LVEF), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (BNP), 6-min walking distance, grip strength, anxiety, depression, level of hope, and scoring on the quality of life before and after intervention. **Results:** After intervention, LVEF, 6-min walking distance, grip strength and the level of hope were significantly higher in the observational group than in the control group ($P<0.05$), yet BNP, scoring on anxiety and depression, incidence of anxiety and quality of life were generally lower in the observational group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Nursing intervention based on chronic disease trajectory model can improve patients' cardiac function and exercise ability, reduce anxiety and depression, increase the level of hope level, and improve the quality of life.

【Key words】 heart failure; chronic disease trajectory pattern; cardiac function; anxiety; depression; hope level; quality of life

心力衰竭是各种心脏疾病发展的最末阶段,发达国家心力衰竭患病率约为 1.5%~2.0%,我国约有心力衰竭患者 450 万^[1-2],给患者、家庭、社会带来了严重负担^[3]。慢性疾病轨迹模式理论是一种新型的慢性病管理方式,认为慢性疾病是一个过程呈现可演变的轨迹,在疾病不同阶段患者行为、心理、需求均会发生改变,在不同时期采用不同干预方

式,可能取得较好效果。本研究拟探讨该模式在慢性心力衰竭患者中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 采用便利抽样方法选取 2017 年 3 月~2019 年 3 月在安徽医科大学附属宿州医院收治的心力衰竭患者 140 例,纳入标准:①符合《中国

基金项目:宿州市科技攻关计划项目(201807)

收稿日期:2020-11-27

作者简介:陈凤芹(1979-),女,主管护师,(电话)18133779874,(电子信箱)274748177@qq.com。

心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[4] 中慢性心力衰竭的诊断标准;②意识清晰,具有听、说、读、写能力;③依从性好,对本研究知晓,签署知情同意书。排除标准:①存在精神疾病或认知障碍;②合并严重的心、肝、肾等疾病及肿瘤患者;③依从性差或中途退出研究患者。采用随机数表法将患者分为观察组($n=70$)和对照组($n=70$)。

1.2 护理方法

1.2.1 对照组患者采用常规护理干预,包括健康教育、药物指导、日常行为指导、心理干预等,定期电话回访了解患者病情并进行针对性指导,督促患者定时复查。

1.2.2 观察组患者接受基于慢性疾病轨迹模式的护理干预,具体措施如下。

1.2.2.1 建立基于慢性疾病轨迹模式的由 6 名 3 年以上工作经验的心内科护士、1 名 8 年工作经验的心内科医生以及 1 名 3 年工作经验的心理咨询师组成的护理小组,共同设计护理干预方式。

1.2.2.2 基于慢性疾病轨迹模式对心力衰竭患者 3 个时期进行不同的干预方式。①稳定期:个体未出现发病症状,本期应尽量减少患者心力衰竭危险因素,预防心力衰竭的发生,通过面对面介绍、微信沟通、制作小图册、音频、视频等多种形式介绍疾病相关知识,改变患者日常生活行为、调节患者心理,建立信心等。由营养科医生根据患者个人情况以热量 $84 \sim 105 \text{ kJ}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、蛋白质 $0.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 设计食谱,控制食盐摄入量 $<5 \text{ g}$,每日饮水 $<1500 \text{ mL}$;根据患者 6 min 步行距离制定患者运动计划,以有氧运动为主、抗阻运动为辅^[5],一般 $15 \sim 30 \text{ min}$ 为佳;保证每日睡眠时间 $\geq 7 \text{ h}$;戒烟戒酒。②发作期:个体出现医学症状而住院,此期应纠正心衰状态,去除诱因,重树信心,做好设计出院计划及延续护理方案。评估患者心功能、运动能力、钠水潴留等,根据评估结果限制患者运动及食盐、水的摄入量,同时做好并发症预防。心衰明显时限制每天能量 $2512 \sim 4187 \text{ kJ}$ 、蛋白质 $25 \sim 30 \text{ g}$ 的低盐、高维生素、高纤维膳食;采用面对面宣教、PPT 宣教等介绍心力衰竭的概念、用药依从性以及药物不良反应等;邀请案例分享,对患者及患者家属、朋友进行健康教育,为患者提供家庭和社会支持;出院前对心功能、运动能力进行重新评估,设计个性化的运动康复计划并发放个性化心力衰竭手册。③恶化期:疾病出现不可控制的恶化,患者休息时仍出现临床症状,治疗效果不佳。此期应疏导患者心理,做好急救处理。护士应及时了解并疏导患者恐慌、消极心理,帮助患者认识

目前病情,介绍可能的治疗新方案如心脏机械辅助、心脏移植等,缓解患者焦虑情绪。急性发作时配合医生进行急救工作。

1.2.2.3 入户随访 每个月对患者进行上门随访,评价患者病情,了解患者生活习惯、运动康复情况、心理状态,并及时纠正不良习惯。

1.3 观察指标 干预前后对患者左心室射血分数(LVEF)、N 末端 B 型利钠肽原(BNP)、6 min 步行距离、握力、焦虑(HADS-a)^[6]、抑郁(HADS-d)^[6]、Herth 希望量表^[7]、生活质量(MLHFQ)^[8]进行评估。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。分类资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料比较 两组患者一般临床资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

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

分组	观察组($n=70$)	对照组($n=70$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	58.58±8.52	57.31±7.82	0.919	0.360
病程/年	2.15±0.65	2.21±0.76	0.502	0.617
性别				
男	45(64.3)	43(61.4)	0.122	0.727
女	25(35.7)	27(38.6)		
心功能				
I 级	10(14.3)	9(12.9)	0.633	0.527
II 级	24(34.3)	23(32.9)		
III 级	30(42.9)	28(40.0)		
IV 级	6(8.6)	10(14.3)		
受教育程度				
小学及以下	48(68.6)	44(62.9)	0.549	0.760
初中	15(21.4)	17(24.3)		
高中及以上	7(10.0)	9(12.9)		
家庭收入/元				
<30 000	33(47.1)	37(52.9)	0.467	0.792
30 000 ~ 50 000	22(31.4)	20(28.6)		
>50 000	15(21.4)	13(18.6)		
居住地				
乡镇	44(62.9)	41(58.6)	0.270	0.604
城市	26(37.1)	29(41.4)		

2.2 患者 6 min 步行距离、握力、心功能比较 两组患者干预前 6 min 步行距离、握力、LVEF、BNP 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者干预后 6 min 步行距离、握力、LVEF、BNP 均分别优于干预前,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的干预效果优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组患者6 min 步行距离、握力、心功能比较

分组		6 min 步行距离/m	握力/kg	LVEF/%	BNP/(pg/mL)
观察组	干预前	402.35±43.85	24.54±7.91	43.37±6.33	786.43±184.78
	干预后	497.28±49.06	28.96±7.08	47.73±5.25	624.32±161.34
	$\bar{d}\pm s_d$	94.93±23.06	4.41±1.69	4.36±2.32	162.11±50.17
	$t_{\text{配对}}$	34.436	21.803	15.741	27.033
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	干预前	406.11±39.27	23.95±6.20	43.03±5.87	775.34±164.72
	干预后	444.24±47.87	26.38±5.98	45.83±5.47	689.84±164.77
	$\bar{d}\pm s_d$	38.13±9.72	2.43±0.94	2.80±1.37	85.50±35.90
	$t_{\text{配对}}$	32.807	21.585	17.066	19.929
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
t		18.990	8.566	4.844	10.390
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 患者焦虑、抑郁比较 两组患者干预前焦虑评分、抑郁评分、焦虑发生率、抑郁发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者干预后焦虑评分、抑郁评分均优于干预前,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的干预效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者焦虑、抑郁比较 [$n(\%)$, $\bar{x}\pm s$]

分组		焦虑/分	焦虑发生率	抑郁/分	抑郁发生率
观察组	干预前	6.65±1.61	30(42.9)	6.83±1.49	34(48.6)
	干预后	5.03±1.51	16(22.9)	5.33±1.53	19(27.1)
	$\bar{d}\pm s_d$	1.62±0.58	-	1.50±0.63	-
	$t_{\text{配对}}/\chi^2$	23.586	6.346	20.085	6.831
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	0.011	<0.001	0.009
对照组	干预前	6.77±1.09	32(45.7)	6.58±1.85	31(44.3)
	干预后	6.25±1.01	27(38.6)	5.98±1.89	26(37.1)
	$\bar{d}\pm s_d$	0.52±0.28	-	0.60±0.24	-
	$t_{\text{配对}}/\chi^2$	15.685	0.732	20.929	0.739
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	0.392	<0.001	0.389
t/χ^2		14.290	4.061	11.169	1.605
P		<0.001	0.044	<0.001	0.206

2.4 患者希望水平、生活质量比较 两组患者干预前希望水平总分及各维度评分、生活质量总分及各维度评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者干预后希望水平总分及各维度评分、生活质量总分及各维度评分均分别优于干预前,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的干预效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4、5。

3 讨论

国内外研究表明运动康复可有效改善心力衰竭患者心功能^[9]。有氧运动是心力衰竭患者常用的心脏康复运动,研究显示有氧运动可提高血液含氧量,增加血管壁弹性,消除紧张焦虑情绪^[10],亦有研究显示抗阻训练在心力衰竭患者心脏康复发挥重要作用^[11]。本研究根据疾病不同轨迹设计出不同的

运动方案,对发作期患者限制运动,稳定后根据患者心功能重新制定康复训练方案,稳定期患者则以有氧运动为主、抗阻运动为辅进行心脏康复,发现干预后心力衰竭患者6 min 步行距离、握力、LVEF、BNP 高于对照组,表明基于慢性疾病轨迹模式的护理干预更加关注患者每个时期症状、身体机能的变化,根据身体机能的改变调整运动康复方案有利于患者心功能的恢复。

表4 两组患者希望水平比较 分

分组		对实现和未来的积极态度	采取积极的行动	与他人保持亲密的关系	总分
观察组	干预前	8.34±4.21	9.03±4.35	10.43±2.58	27.48±5.47
	干预后	10.32±4.13	11.13±4.44	11.87±2.53	33.34±5.73
	$\bar{d}\pm s_d$	1.98±0.91	2.10±0.74	1.44±0.64	5.85±1.35
	$t_{\text{配对}}$	18.204	23.905	18.803	36.353
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	干预前	8.51±5.17	9.32±3.88	10.15±2.17	28.81±6.48
	干预后	9.11±5.15	10.29±3.84	11.01±2.36	30.42±6.53
	$\bar{d}\pm s_d$	0.60±0.26	0.96±0.27	0.86±0.55	1.61±0.45
	$t_{\text{配对}}$	19.667	29.837	13.063	29.755
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
t		12.200	12.108	5.751	24.929
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 两组患者生活质量比较 分

分组		躯体领域	情绪领域	其他	总分
观察组	干预前	20.82±6.53	5.89±1.94	12.33±4.01	39.04±5.93
	干预后	15.50±7.09	3.65±1.81	10.10±4.18	29.26±6.67
	$\bar{d}\pm s_d$	5.32±1.95	2.24±0.95	2.23±0.73	9.78±2.86
	$t_{\text{配对}}$	22.850	19.777	25.447	28.568
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	干预前	21.09±7.18	6.13±1.68	12.58±3.24	39.80±6.34
	干预后	17.28±7.24	4.73±1.59	11.93±3.30	33.85±6.62
	$\bar{d}\pm s_d$	3.81±1.05	1.41±0.76	0.65±0.21	5.95±1.44
	$t_{\text{配对}}$	30.2347	15.395	25.372	34.549
	$P_{\text{配对}}$	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
t		5.704	5.708	17.403	10.007
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

约30%和19%的心力衰竭患者出现焦虑、抑郁症状^[12]。通常认为焦虑与冠心病患者的心脏状况及病死率相关,而冠心病与心力衰竭往往同时发生,抑郁可增加心脏预后不良的风险,增加心力衰竭患者再次住院率和病死率^[13-14]。本研究查阅相关文献了解心力衰竭患者各个轨迹分期的心理变化,进行针对性的倾听、疏导、鼓励,消除患者负面情绪,建立信心,正视疾病。本研究中观察组干预后焦虑、抑郁评分低于对照组,表明基于慢性疾病轨迹模式的护理干预可降低患者的焦虑、抑郁等负面情绪,减少因焦虑、抑郁而加重病情。

研究表明希望水平可能是帮助患者克服困难、消除负面情绪、重树信心的关键^[15]。本研究干预前多数心力衰竭患者处于中等希望水平,我们通过发作期稳定患者情绪,开展多种方式健康教育帮助患者了解疾病、树立信心,在稳定期对患者进行疾病相关知识讲解使患者更加了解此疾病轨迹,及时减少危险因素,在恶化期消除患者恐慌、害怕心理,讲述可能的新治疗方式帮助患者重树希望,结果发现干预后观察组希望水平总分及各维度评分高于对照组。

MacIver等^[16]提出多数心力衰竭患者生活质量下降,国外研究显示通过护士主导的疾病管理可有效提高心力衰竭自我管理能力和有助于放慢、减缓心力衰竭的进展,控制症状^[17]。澳大利亚、欧洲、美国等提出建立有效的健康教育与管理模式是减少心力衰竭患者再住院的关键^[18-19]。基于慢性疾病轨迹模式的护理干预在疾病发展不同时期,进行不同的干预措施,帮助患者养成良好的生活习惯,减少疾病诱因,改善患者症状,提高生活质量。

基于慢性病轨迹模式的护理根据疾病进展,针对不同时期患者不同的生理、心理状态进行针对性干预,可改善心力衰竭患者心功能,提高运动能力,减少焦虑抑郁,提高希望水平,改善生活质量,值得临床推广。

【参考文献】

[1] 殷伟贤. 全球心力衰竭现状[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 11-14.
 [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
 [3] GO AS, MOZAFFARIAN D, ROGER VL, et al. Heart disease and

stroke statistics-2014 update [J]. Circulation, 2014, 129: 399-410.
 [4] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
 [5] 罗智敏, 李容, 赵华云, 等. 抗阻训练联合有氧训练对慢性心力衰竭患者心功能和运动耐力及生活质量的影响研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(13): 1490-1494.
 [6] 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.
 [7] 赵海平, 王健. 血液透析患者的社会支持和希望[J]. 中华护理杂志, 2000, 35(5): 49-51.
 [8] 范维琥. 明尼苏达心力衰竭生活质量调查表适用性的评价[J]. 上海医学, 2004, 27(4): 222-225.
 [9] MARCADET DM. Exercise testing; new guidelines[J]. Presse Med, 2017, 46(7-8 Pt 1): 739-744.
 [10] LUO N, MERRILL P, PARIKH KS. Exercise training in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(13): 1683-1691.
 [11] LAOUTARIS ID. The 'aerobic/resistance/inspiratory muscle training hypothesis in heart failure'[J]. Eur J Prev Cardiol, 2018, 25(12): 1257-1262.
 [12] CELANO CM, VILLEGAS AC, ALVANESE AM, et al. Depression and anxiety in heart failure: a review[J]. Harv Rev Psychiatry, 2018, 26(4): 175-184.
 [13] CELANO CM, MILLSTEIN RA, BEDOYA CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis [J]. Am Heart J, 2015, 170(6): 1105-1115.
 [14] ALHURANI AS, DEKKER RL, ABED MA, et al. The association of co-morbid symptoms of depression and anxiety with all-cause mortality and cardiac rehospitalization in patients with heart failure [J]. Psychosomatics, 2015, 56(4): 371-380.
 [15] ZHANG J, GAO W, WANG P, et al. Relationships among hope, coping style and social support for breast cancer patients [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(17): 2331-2335.
 [16] MACIVER J, WENTLANDT K, ROSS HJ. Measuring quality of life in advanced heart failure [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2017, 11(1): 12-16.
 [17] RICE H, SAY R, BETIHAVAS V. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. a systematic review [J]. Patient Educ Couns, 2018, 101(3): 363-374.
 [18] MCMURRAY JJV, ADAMOPOULIS S, ANKER SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869.
 [19] Heart Failure Society of America. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline [J]. J Card Fail, 2010, 16(6): 475-539.

综合护理干预在椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症患者中的效果分析

陈正荣,王和平,裴付来,徐 静

(皖南医学院第二附属医院 骨科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨综合护理干预在椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症(LDH)患者中的应用效果。**方法:**选取2018年1月~2020年5月在皖南医学院第二附属医院接受椎间孔镜治疗LDH的患者59例,采用随机数字表法随机分为观察组和对照组,对照组采取常规护理干预,观察组采取综合护理干预,比较两组患者入院时、术后3d、术后7d、术后1个月视觉模拟评分法(VAS)评分及住院时间,术后1个月改良Macnab疗效评定及护理满意度。**结果:**观察组术后3d、7d、1个月VAS评分均低于对照组($P<0.05$);观察组住院时间 $[(8.43\pm 2.41)d]$ 短于对照组 $[(11.93\pm 5.83)d]$ ($P<0.05$);观察组术后1个月改良Macnab疗效优良率(90.00%)、护理满意度(96.67%)均高于对照组(65.52%、72.41%)($P<0.05$)。**结论:**综合护理干预在椎间孔镜治疗LDH患者中应用效果良好,能提升手术疗效,减轻患者腰腿疼痛,改善患者住院期间的护理体验,提高护理满意度。

【关键词】综合护理干预;椎间孔镜;腰椎间盘突出症;效果

【中图分类号】R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.026

Analysis on the effect of comprehensive nursing intervention on the patients with herniated disc following endoscopic foraminotomy

CHEN Zhengrong, WANG Heping, PEI Fulai, XU Jing

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

【Abstract】Objective: To observe the outcomes of comprehensive nursing intervention in patients with herniated disc after endoscopic foraminotomy. **Methods:** Fifty-nine patients of herniated disc undergone endoscopic foraminotomy in our hospital were included from January 2018 to May 2020, and allocated to observational group and control group by random digital table. Patients in the observational group received comprehensive nursing intervention, and those in control group were simply provided with conventional nursing care. The two groups were compared regarding the visual analogue scale(VAS) scores upon admission, and three days, seven days and one month after surgery, respectively as well as days of hospital stay, curative effects by modified Macnab criteria and patients' satisfaction with the care. **Results:** The VAS scores at day 3, 7 and at one month after surgery were lower in observational group than in control group(all $P<0.05$). Patients in the observational group had shorter days of hospital stay than those of the control group $[(8.43\pm 2.41)d$ vs. $(11.93\pm 5.83)d$, both $P<0.05$], and the excellent rate at one month following surgery and satisfaction rate were higher in observational group than in control group(90.00% vs. 65.52%; 96.67% vs. 72.41%, respectively, both $P<0.05$). **Conclusion:** Comprehensive nursing intervention can be better outcomes for patients of herniated disc after endoscopic foraminotomy. This nursing program may boost the surgical effect, reduce pain in waist and legs, improve the patient's experience with nursing care during hospitalization, and make better satisfaction with the care.

【Key words】comprehensive nursing intervention; endoscopic foraminotomy; lumbar herniated disc; effect

腰椎间盘突出症(lumbar herniated disc, LDH)是临床常见脊柱外科疾病之一,其病因主要是椎间盘退行性变,过度的腰部负荷,导致纤维环破裂,髓核从裂口突出,刺激或压迫神经根、马尾神经所致的腰腿痛症状^[1],对患者的身体健康及生活质量带来了严重影响^[2]。目前临床上多采用椎间孔镜技术治疗,效果明显,是治疗LDH最佳手术方式之

—^[3]。为促进患者快速康复,在围术期对患者采取科学、安全有效的护理干预措施尤为重要^[4]。综合护理干预是近年来临床护理中应用比较成功的干预模式,具有科学性、全面性、整体性等优点^[5],能帮助患者树立健康心态,提高护理质量。本研究选取2018年1月~2020年5月在皖南医学院第二附属医院接受椎间孔镜治疗的LDH患者59例为研究对

基金项目:芜湖市科技计划项目(2020ms3-10)

收稿日期:2021-01-06

作者简介:陈正荣(1972-),女,主管护师,(电话)13855325702,(电子信箱)wlqczr@163.com;

王和平,女,副主任护师,(电子信箱)whping0624@163.com,通信作者。

象,探讨综合护理干预在椎间孔镜治疗 LDH 患者中的效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月~2020 年 5 月皖南医学院第二附属医院就诊的 LDH 患者 59 例。入选标准:①LDH 单节段病变且辅助 MRI 或 CT 影像检查确诊;②无手术禁忌证且手术均为同一主刀医师完成;③征得患者本人及其家属同意,已获本院伦理委员会通过。排除标准:①合并有严重感染;②合并腰椎肿瘤、腰椎结核、脊柱骨折及畸形;③患精神障碍疾病,不能配合医护治疗的患者^[6]。将研究对象按随机数字表法分为观察组 30 例,对照组 29 例。观察组中男 16 例,女 14 例,年龄 18~78(54.53±12.29)岁;对照组中男 17 例,女 12 例,年龄 17~74(53.06±13.76)岁。两组患者在性别、年龄等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 护理方法

1.2.1 对照组 给予常规护理干预,包括入院宣教,心理疏导,围术期康复指导,疼痛观察及护理等。

1.2.2 观察组 实施综合护理干预。

1.2.2.1 成立综合护理小组 小组成员 6 人,包括 4 名工作年限>5 年的护师、1 名专科护师及护士长 1 人。对小组成员进行强化培训,内容:沟通技巧、LDH 疾病知识、专科功能锻炼理论和操作标准。邀请康复师参与授课,拍摄“康复功能锻炼视频”。小组成员经考核合格参与本研究。对患者一般资料、病情等进行综合评估,并根据患者需求制定个性化护理方案。

1.2.2.2 同伴教育心理干预 由于 LDH 患者长期受腰腿痛的困扰,保守治疗多数效果不佳,对椎间孔镜技术也了解不够,易产生疑虑、害怕等心理。因此,护理人员给予常规心理援助同时,安排手术效果佳的患者与其交流,并鼓励家属陪伴,让患者从心理及认知上战胜疾病,提高患者治愈疾病的信心,消除其负面情绪。

1.2.2.3 围术期干预措施 ①一体化健康宣教,使患者快速掌握治疗护理流程。②“康复功能锻炼视频”教育前移,让患者术前掌握核心肌群功能锻炼要领。核心肌群主要指人体腰腹部、背部负责保护脊椎稳定的重要肌群,加强核心肌群康复训练有利于减轻椎间孔镜术后疼痛,恢复腰椎生物力学最佳动态平衡状态,提高手术疗效,治愈疾病且能防止复发^[7]。③术中加用保温毯,预防患者麻醉后低体温引起寒颤等不适。④术后早期介入“康复功能锻

炼视频”,一般于术后 2 h 指导患者完成直腿抬高、轴线翻身等功能锻炼,术后 4 h 鼓励患者佩戴硬性腰围下床活动,术后第 4 天逐步完成核心肌群功能锻炼如“五点支撑式”“小燕飞式”等,增强腰背肌功能及脊柱稳定性,减轻腰椎负重,减轻腰腿疼。

1.2.2.4 预防性疼痛护理 术后受压神经根虽解除,但水肿消退较缓慢,腰腿痛症状时有发生,术后采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)对患者进行疼痛评估,实施预防性疼痛护理,如“暗示疗法”、分散注意力、局部理疗或徒手下肢按摩等,对疼痛评分>4 分患者遵医嘱给药物止痛,增强患者的舒适度。

1.2.2.5 延续护理 建立延续护理档案,确定电话回访及家访时间、访视目的等。通过访视,加强医护患沟通,了解患者居家遵医行为及腰椎功能康复情况,解答患者的疑问,提供患者康复援助。

1.3 观察指标

1.3.1 入院时,术后 3 d、7 d、1 个月腰腿疼痛评分及住院时间 疼痛评分采用 VAS 从 0~10 分进行评估,由床位医师与小组成员完成评定,让病人在有刻度的疼痛尺上标记自己当前腰腿疼痛程度的对应分值,护理人员根据标记判断患者疼痛程度。分值与疼痛呈正相关,即“0”表示无痛,“10”代表患者难以忍受的最剧烈疼痛。术后 1 个月疼痛评分于家庭访视时完成评定。

1.3.2 术后 1 个月腰椎功能改良 Macnab 疗效评定 在患者术后 1 个月采用改良 Macnab 疗效评定标准评估两组患者的治疗效果^[8]。改良 Macnab 疗效评定标准:优(疼痛症状完全消失,恢复正常工作和生活);良(有稍微疼痛症状,活动轻度受限,对工作生活无影响);可(疼痛症状减轻,活动受限,影响正常工作和生活);差(疼痛症状治疗前后无差别,甚至加重)。为保证评定效果的准确性,于患者术后 1 个月复诊或医护共同家访时完成评定。

1.3.3 护理满意度 采用我院自制的“患者满意度调查表”在患者出院前请患者或家属填写,并说明调查原因。满意度总分 100 分,非常满意>80 分,基本满意 60~80 分,不满意<60 分,统计总满意度,即(非常满意例数+基本满意例数)/总例数×100%。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验和随机区组设计方差分析(多组间两两比较采用 SNK 法);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 两组入院时,术后3 d、7 d、1个月患者腰腿VAS评分及住院时间比较 两组入院时VAS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对对照组入院时,术后3 d、7 d、1个月腰腿VAS评分均依次下

表1 两组入院时,术后3 d、7 d、1个月VAS评分

组别	n	入院时	术后3 d	术后7 d	术后1个月	F	P
观察组	30	7.30±0.47 ^a	2.97±1.00 ^b	2.40±0.62 ^c	1.50±0.90 ^d	579.346	0.000
对照组	29	7.24±0.58 ^a	3.69±1.00 ^b	2.90±0.82 ^c	2.17±1.39 ^d	242.116	0.000
t		0.437	2.765	-2.648	2.205		
P		0.664	0.008	0.010	0.031		

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗护理后1个月改良Macnab疗效评定结果比较 观察组患者术后1个月优良率(90.00%)高于对照组(65.52%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者术后1月改良Macnab疗效评定结果比较

组别	n	优	良	可	差	优良率[n(%)]
观察组	30	24	3	2	1	27(90.00)
对照组	29	11	8	6	4	19(65.52)
χ^2						5.145
P						0.023

2.3 两组患者护理满意度比较 观察组护理满意度(96.67%)高于对照组(72.41%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者护理满意度比较

组别	n	非常满意	基本满意	不满意	满意度[n(%)]
观察组	30	25	4	1	29(96.67)
对照组	29	12	9	8	21(72.41)
χ^2					4.964
P					0.026

3 讨论

LDH因病情进展较严重,保守治疗效果不佳,临床上常采取手术治疗。椎间孔镜技术是近年来新开展的一项技术且效果显著^[9],但患者对新技术认识不足,担心预后,并对术后护理提出了较高的需求,因此,采用综合护理干预显得尤为重要。实施综合护理干预能规避传统的护理风险,将常规护理中存在的个性化不足、机械性较强等劣势予以纠正^[10]。本研究成立综合护理小组,护理资源得到保障,杜绝护理工作推诿等现象;通过分析不同患者心理需求,提供同伴教育心理干预,使患者从心理及认知上战胜疾病,避免了患者负性情绪给机体带来应激影响;预防性疼痛护理,降低患者疼痛发生;围术

降,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的术后3 d、7 d、1个月腰腿VAS评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。观察组住院时间[(8.43±2.41)d]少于对照组[(11.93±5.83)d],差异有统计学意义($t=3.026, P=0.004$)。

期一体化健康教育,“康复功能锻炼视频”前移教育,加用保温毯等细节护理,保证了手术顺利进行及术后康复。刘娜娜等^[11]的研究表明有效的个性化心理干预和优化的围术期健康教育有益于缓解患者对手术的恐惧心理及增强患者对疾病康复的信心,对辅助和促进患者术后快速康复起着重要的作用。陈红梅等^[12]研究结果显示腰背肌、盆底肌等核心肌群康复训练能够解决手术难以干预的腰椎管外因素,从而加速术后腰椎功能康复,提升手术效果。

本研究结果显示,观察组住院时间[(8.43±2.41)d]少于对照组[(11.93±5.83)d], $P=0.004$,差异有统计学意义。观察组患者术后3 d、7 d、1个月腰腿VAS评分均依次下降($P<0.05$),患者的舒适感得到提升。术后1个月改良Macnab疗效评定优良率达90.00%($P<0.05$),患者自诉腰腿痛症状明显消失,恢复日常工作和生活。观察组患者满意度提升(96.67%),与对照组相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,综合护理在椎间孔镜治疗LDH患者中能够有效发挥其微创的优势,保证手术顺利进行及患者安全,提高患者的认知行为及围术期舒适度,减轻患者的腰腿痛,提升手术效果,缩短患者住院时间,提高患者满意度。

【参考文献】

- [1] 方文君. 椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症患者的护理[J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(3): 41-43.
- [2] 张岚, 田翠霞, 张苏娟. 综合性护理干预联合舒适性护理在经皮椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症中的应用[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(24): 3668-3670.
- [3] LIU C, ZHOU Y. Comparison between percutaneous endoscopic lumbar discectomy and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for lumbar disc herniation with biradicular symptoms [J]. World Neurosurg, 2018, 7(10): 146-15.

不同干预方式在老年维持性血液透析患者便秘的应用效果

刘金芝¹, 吴珊¹, 张玉¹, 马美玲²

(安徽医科大学附属宿州医院 1. 肾内科; 2. 心血管内科, 安徽 宿州 234000)

【摘要】目的:探讨不同干预方式在老年维持性血液透析患者便秘的应用效果。**方法:**将120例老年维持性血液透析患者随机分为A组(n=40)、B组(n=40)、C组(n=40), A组采用膳食纤维组件+益生菌组件, B组采用个性化粗纤维营养膳食, C组采用腹部按摩+穴位按摩, 观察3组患者干预4周后临床效果、生活质量评分、检验指标等差异。**结果:**A组有效率(90.6%)高于C组(61.5%)($P<0.05$); A组胃肠道生活质量评分、白蛋白高于B、C组($P<0.05$), 而排便困难评分、排便时间评分、频率评分、肌酐低于B、C组($P<0.05$)。**结论:**膳食纤维组件+益生菌组件治疗老年维持性血液透析患者便秘临床效果较好, 能有效改善患者症状评分, 提高生活质量, 提升透析效果。

【关键词】老年; 血液透析; 维持性; 便秘; 临床效果

【中图分类号】R 473.55 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.027

Outcomes of different intervention methods for constipation in elderly patients undergoing maintenance hemodialysis

LIU Jinzhi, WU Shan, ZHANG Yu, MA Meiling

Department of Nephrology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou 234000, China

【Abstract】Objective: To assess the effect of different intervention methods on constipation in elderly patients undergoing maintenance hemodialysis. **Methods:** One hundred and twenty elderly patients undergoing maintenance hemodialysis in our hospital were included, and randomly allocated to group A, B and C ($n=40$ for each group). Patients in group A were given dietary fiber components + probiotic components, and those in group B were recommended with tailored crude fiber nutrition diet. Patients in group C received abdominal massage + acupoint massage. The three groups were observed on the differences in clinical effects, scores on quality of life and changes of laboratory indicators 4 weeks after intervention. **Results:** The effective rate was higher in group A than in group C (90.6% vs. 61.5%) after intervention ($P<0.05$), and the scoring on Gastrointestinal Quality of Life Index and albumin level were higher in group A than in group B and C ($P<0.05$). However, the scores on defecation difficulty, defecation time and frequencies as well as creatinine level were lower in patients in group A than in those in group B and group C ($P<0.05$). **Conclusion:** The regimen of dietary fiber + probiotic components can produce better clinical effect on relieving constipation, boost the quality of life and improve the dialysis efficacy in elderly patients undergoing maintenance hemodialysis.

【Key words】 the aged; hemodialysis; maintenance; constipation; clinical effect

基金项目:宿州市科技攻关计划项目(201807);安徽医科大学附属宿州医院院级科研基金项目(2018A023)

收稿日期:2020-12-11

作者简介:刘金芝(1981-),女,主管护师,(电话)15505573596,(电子信箱)jinzhi7616@163.com。

- [4] 顾宇彤, 李云飞, 朱东晖, 等. 一种新的经椎间孔镜技术治疗腰椎术后椎间盘突出症的疗效分析[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(5): 389-393.
- [5] 孙倩, 胡美娟. 综合护理干预对功能性消化不良患儿临床效果及治疗依从性的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 118-120.
- [6] 周雪来, 张岚, 沈斌. 临床护理路径在椎间孔镜下腰椎间盘突出髓核摘除术中的应用[J]. 浙江医学教育, 2017, 16(5): 31-33.
- [7] 毛丹, 熊敏, 周升, 等. BELS 技术治疗腰椎间盘突出症患者术后核心肌群康复训练[J]. 护理学杂志, 2018, 33(24): 64-66.
- [8] 王双卉, 陈华, 邵一, 等. 经椎间孔镜减压治疗腰椎间盘退行性变的围术期护理的临床效果[J]. 中国医刊, 2019, 54(9): 996-998.
- [9] 杨秀. 优质护理在椎间孔镜下腰椎间盘突出髓核摘除术中的应用及对护理满意度影响分析[J]. 当代护士(下旬), 2019, 26(19): 132-133.
- [10] 聂小正, 聂小芳, 刘海莲. 以快速康复理念为引导的优化护理在胆囊切除术后实践探讨[J]. 当代护士(下旬), 2020, 27(19): 69-70.
- [11] 刘娜娜. 优化护理干预在经尿道前列腺激光剜除术围手术期护理中的应用[J]. 淮海医药, 2019, 37(2): 206-208.
- [12] 陈红梅, 丁宇, 朱旭, 等. 经皮椎间孔镜下椎间盘切除术治疗腰椎管狭窄症患者的围术期快速康复护理[J]. 解放军护理杂志, 2019, 36(2): 81-84.

长期维持性血液透析患者易发生便秘等并发症。国外研究显示维持性血液透析患者便秘发生率为63.1%,我国维持性血液透析患者便秘发生率也高达38.8%^[1-2]。生理机能下降、胃肠道菌群紊乱、负面情绪等使维持性血液透析老年人便秘的发生率更高^[3]。目前,通便药物虽能短暂缓解患者便秘,但长期使用通便药物会导致腹痛,甚至加重便秘^[4]。本研究对比膳食纤维组件+益生菌组件、个性化粗纤维营养膳食以及腹部按摩+穴位按摩三种方式在维持性血液透析患者便秘的应用效果,并报道如下。

表1 3组患者一般资料比较

一般资料	A(n=40)	B(n=40)	C(n=40)	F/χ^2	P
年龄/岁	64.48±5.34	65.38±4.22	64.83±6.34	0.285	0.752
性别(男/女)	27/13	28/12	26/14	0.227	0.892
BMI/(kg/m ²)	20.13±3.94	20.32±3.35	19.95±3.18	0.111	0.894
透析时间/月	51.39±7.43	50.48±8.15	51.08±9.38	0.122	0.884
学历(高中及以下/高中以上)	25/15	27/13	28/12	0.525	0.769
婚姻状况(丧偶/在婚/未婚)	4/36/0	6/33/1	6/34/0		0.794*
运动时长(≥1 h/<1 h)	5/35	4/36	6/34	0.457	0.795

注:* Fisher 确切概率法。

1.2 干预方法 成立便秘干预小组,患者均发放《便秘防治手册》和便秘防治日记本,《便秘防治手册》根据老年维持性血液透析患者生理特点编制,包括饮食指导、运动指导、心理指导等。要求纳入研究的患者将每日干预情况、排便日期、排便时长、排便通畅程度等情况记录至便秘防治日记本。A组:患者采用膳食纤维组件+益生菌组件,膳食纤维组件(规格:5 g/条,20条/包),每日2次,每次5 g,益生菌颗粒(规格:2 g/条,18条/盒),每日2次,每次2 g,干预4周。B组:患者采用个性化粗纤维营养膳食,以体质量55 kg患者食谱为例,早餐:荞麦面(青菜50 g、荞麦面85 g)、素炒芹菜150 g、鸡蛋50 g、苹果200 g;午餐:红薯饭(红薯175 g、稻米75 g)、莴笋炒牛肉(莴笋200 g、牛肉50 g)、木耳小白菜(木耳25 g、小白菜150 g);晚餐:萝卜丝饼(白萝卜50 g、小麦面30 g)、魔芋精粉10 g、金针菇肉丝(鸡胸脯肉75 g、金针菇50 g)、凉拌黄瓜150 g;每日油共29 g,盐共4 g,能量6 906 kJ,蛋白67 g,膳食纤维37 g,磷1 000 mg,钾2 300 mg,干预4周。C组:患者采用腹部按摩+穴位按摩,共25 min,每日2次,晨起1次,睡前1次。腹部按摩,取仰卧半屈位,优势手掌放至腹壁,沿脐周顺时针环掌揉,后又自升结肠至乙状结肠方向按揉,每次15 min。穴位按摩:①仰卧位,左手中指指向左侧天枢穴,适度力度按揉1 min,再

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用方便抽样选取2019年1月~2020年6月安徽医科大学附属宿州医院老年维持性血液透析便秘患者120例。纳入标准:①年龄≥60岁;②维持性血液透析时间≥6个月;③符合Ⅲ便秘诊断标准^[7]。排除标准:①存在胃肠手术史者;②存在结直肠器质性病变者;③存在食物过敏史者;④在本研究前使用相似治疗手段治疗便秘者;⑤严重营养不良者。随机将患者分为3组,每组各40人。3组患者一般临床资料具有可比性($P>0.05$),见表1,本研究通过我院伦理委员会批准(2019048)。

按揉另侧天枢穴;②仰卧位,中指指向腹部关元穴,适度力度按揉1 min;③左手拇指按揉右侧支沟穴,右手拇指再按揉左侧支沟穴;④坐位,双膝自然下垂,拇指按揉同侧足三里穴,适度力度按揉1 min,再按揉另侧足三里穴,每次10 min,干预4周。

1.3 观察指标 ①脱落情况。脱落标准:无法联系;未按照原定治疗方案治疗者(>1次/周);出现严重的不良反应或病情恶化者;意外事件不能进行干预者。②临床有效率。参照Ⅲ诊断标准^[5],以自行排便>3次/周为治愈,以自行排便≤3次/周,且排便间隔缩短1 d为改善,以便秘症状未发生改变或加重为无效,临床有效率=(治愈人数+改善人数)/总人数×100%。③便秘症状及疗效评估问卷。采用便秘症状及疗效评估问卷评价患者便秘情况^[6]。④生活质量评分。采用胃肠道生活质量评分(GIQLI)^[7]评价患者胃肠道功能。⑤相关检验指标。检测患者干预前后血红蛋白、白蛋白、总蛋白、肌酐、尿素氮、尿酸等指标。⑥不良反应。观察干预期间3组不良反应发生情况,如腹痛、腹泻等。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用配对 t 检验;多组间比较采用 F 检验,多组间两两比较采用 q 检验。计数资料以例数或百分数表示,组间采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者脱落情况 干预期间,A组6例因拒绝干预退出,2例因忘记干预退出;B组2例因住院退出研究,5例因无法完成干预退出;C组1例因忘记干预退出。

2.2 3组患者临床有效率比较 A组有效率高于C组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 3组患者便秘症状评分及GIQLI评分比较 3组干预后GIQLI评分、便秘症状各分项较干预前改善。A组干预后排便困难、排便时间、频率评分低于B、C组,而GIQLI评分高于B、C组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 3组相关检查指标 3组干预后白蛋白、肌酐、

尿素氮、尿酸较干预前改善。A组干预后白蛋白高于B、C组,而肌酐低于B、C组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不良反应 干预期间,A组出现3例腹胀、1例腹痛、2例腹泻;B组出现1例腹胀、1例腹痛;C组出现1例腹痛,且上述不适均未处理自行缓解。

表2 3组患者临床有效率比较

组别	治愈	改善	无效	有效率/%
A组(n=32)	12	17	3	90.6 ^a
B组(n=33)	7	16	10	69.7 ^{ab}
C组(n=39)	9	15	15	61.5 ^b
χ^2				7.839
P				0.020

注:多组两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

表3 3组患者便秘症状评分以及GIQLI评分比较

评分		A组(n=32)	B组(n=33)	C组(n=39)	F	P
便秘症状评分						
排便困难	干预前	2.53±0.38*	2.49±0.31*	2.47±0.23*	0.383	0.683
	干预后	1.19±0.21 ^a	1.33±0.24 ^b	1.35±0.26 ^b	4.558	0.013
排便时间	干预前	2.37±0.23*	2.23±0.35*	2.32±0.39*	1.501	0.228
	干预后	1.03±0.27 ^a	1.24±0.36 ^b	1.55±0.32 ^c	24.186	<0.001
频率	干预前	2.93±0.34*	2.89±0.44*	2.85±0.27*	0.447	0.641
	干预后	0.90±0.29 ^a	1.20±0.34 ^b	1.28±0.28 ^b	14.967	<0.001
粪便形状	干预前	2.23±0.34*	2.25±0.43*	2.18±0.59*	0.205	0.815
	干预后	1.23±0.49	1.38±0.33	1.41±0.50	1.551	0.217
下坠、胀感	干预前	2.19±0.29*	2.23±0.36*	2.21±0.47*	0.089	0.915
	干预后	1.19±0.33	1.28±0.59	1.31±0.43	0.639	0.530
腹胀	干预前	2.44±0.46*	2.53±0.42*	2.39±0.38*	1.012	0.367
	干预后	1.08±0.50	1.14±0.25	0.98±0.37	1.620	0.203
GIQLI	干预前	73.84±9.49*	75.15±8.87*	76.33±7.64*	0.723	0.483
	干预后	108.93±14.08 ^a	100.38±14.15 ^b	98.14±12.55 ^b	5.995	0.003

注:多组两两比较,符号不同表示 $P<0.05$;与干预后比较,* $P<0.05$ 。

表4 3组相关检查指标比较

指标		A组(n=32)	B组(n=33)	C组(n=39)	F	P
血红蛋白/(g/L)	干预前	103.32±15.98	101.83±14.40	102.53±15.05	0.079	0.924
	干预后	106.21±14.04	105.83±16.52	105.13±15.52	0.045	0.956
白蛋白/(g/L)	干预前	31.47±2.98*	31.03±2.87*	32.01±3.58	0.861	0.426
	干预后	35.18±2.77 ^a	32.57±3.24 ^b	32.38±4.08 ^b	6.839	0.002
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	干预前	113.58±8.62*	112.78±9.88*	113.77±11.40*	0.093	0.911
	干预后	88.94±7.47 ^a	93.85±7.36 ^b	94.13±8.66 ^b	4.552	0.013
尿素氮/(mol/L)	干预前	7.31±1.86*	7.03±1.76*	7.83±1.66*	1.952	0.147
	干预后	3.94±0.77	4.18±0.95	4.37±0.86	2.182	0.118
尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	干预前	421.83±38.84*	418.13±43.17*	423.25±45.10*	0.134	0.875
	干预后	333.91±39.07	338.83±36.71	344.93±33.58	0.820	0.432

注:多组两两比较,符号不同表示 $P<0.05$,与干预后比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

便秘是维持性血液透析常见的并发症,约有34.2%~70.0%的维持性血液透析患者存在便秘情况^[1-2,8],有学者认为^[9-10]:血液透析患者限制高磷、高钾食物的摄入,致使患者每日膳食纤维摄入不足。血液透析患者需要限制水分摄入,水分摄入较少会使大便干燥不易排出。多数血液透析患者存在胃肠功能减退,使食物过长时间停留在胃肠内,导致成便过于干燥不易排出。长期血液透析患者体内电解质紊乱亦影响胃肠道功能。老年人群又作为特殊人群^[11],胃肠道功能减弱明显,加剧便秘的发生概率,同时老年人活动量下降使排便功能受到影响。再者疾病、缺乏关心使老年人易产生负面心理,影响患者排便,均增加维持性血液透析老年患者便秘的风险。

Abbasi 等^[12]研究表明腹部按摩及穴位按摩可改善维持性血液透析患者便秘情况。本研究对升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠进行按揉,同时辅以支沟穴、关元穴、足三里穴、天枢穴按揉以通经活络、调理脾胃、泻下通便^[13]。国内外便秘指南均推荐膳食纤维治疗便秘^[14-15],膳食纤维进入肠道促进胃肠道的蠕动,减少食物在胃肠道的停留时间,同时膳食纤维可增加粪便体积和质量,刺激机体排便^[16]。本研究中3种干预方式均有效,但A组临床有效率、便秘症状评分、生活质量均较优,可能由于B、C组的干预措施仅针对于患者胃肠功能的改善,未对肠道菌群进行调节,A组使用的益生菌颗粒含有多种益生菌、益生元,不仅可以改善胃肠道功能,而且可以纠正肠道菌群。研究显示便秘患者胃肠道菌群种类常发生特异性改变,当采取相关措施纠正便秘患者胃肠道菌群后,便秘症状亦得到有效改善^[17]。

本研究发现A组患者白蛋白高于B、C组,可能由于膳食纤维组件联合益生菌组件可改善患者胃肠道功能,纠正菌群种类,提高胃肠道吸收利用率。肌酐是评价肾功能的重要指标,本研究发现A组患者肌酐水平低于B、C组,可能由于益生菌可纠正菌群种类,同时膳食纤维激活肠内细菌肌酐酶,增强机体对肌酐的降解作用。3组均未发生严重不良反应,仅为轻微腹痛、腹胀、腹泻,且未经处理均自行好转,表明3种干预方式均具有良好的安全性。

综上所述,采取膳食纤维组件+益生菌组件治疗老年维持性血液透析患者便秘临床效果较好,能有效改善患者症状评分,提高患者生活质量,提升透析效果。

【参考文献】

- [1] YASUDA G, SHIBATA K, TAKIZAWA T, *et al.* Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(6): 1292-1299.
- [2] 陈林, 曹晓翼, 张颖君, 等. 维持性血液透析病人便秘现状及影响因素分析[J]. *护理研究*, 2020, 34(18): 3324-3327.
- [3] 胡晓霞, 汤莹, 陈雪祎, 等. 老年人慢性便秘相关因素的研究进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2017, 23(20): 2688-2691.
- [4] JANI B, MARSICANO E. Constipation: evaluation and management [J]. *Mo Med*, 2018, 115(3): 236-240.
- [5] DROSSMAN DA. The functional gastrointestinal disorders and the rome iii process [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.
- [6] 中华医学会外科分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2005, 8(4): 355.
- [7] EYPASCH E, WILLIAMS JI, WOOD-DAUPHINEE S, *et al.* Gastrointestinal quality of life index: development, validation and application of a new instrument [J]. *Br J Surg*, 1995, 82(2): 216-222.
- [8] MCCREA GL, MIASKOWSKI C, STOTTS NA, *et al.* A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2009, 37(4): 737-745.
- [9] IKEE R, TOYOYAMA T, ENDO T, *et al.* Clinical factors associated with constipation in hemodialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(10): 1741-1742.
- [10] DOS SANTOS RG, SCATONE NK, MALINOVSKI J, *et al.* Higher frequency of fruit intake is associated with a lower risk of constipation in hemodialysis patients: a multicenter study [J]. *J Ren Nutr*, 2020, 31(1): 85-89.
- [11] YANG XJ, ZHANG M, ZHU HM, *et al.* Epidemiological study: correlation between diet habits and constipation among elderly in Beijing region [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(39): 8806-8811.
- [12] ABBASI P, MOJALLI M, KIANMEHR M, *et al.* Effect of acupuncture on constipation in patients undergoing hemodialysis: a randomized double-blind controlled clinical trial [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2019, 9(1): 84-91.
- [13] 李亚伟, 李金辉, 曹云松. 摩腹法加穴位点按治疗维持性血液透析患者便秘的疗效观察 [J]. *北京中医药*, 2019, 38(6): 606-608.
- [14] PAQUETTE IM, VARMA M, TERNRNT C, *et al.* The American society of colon and rectal surgeons' clinical practice guideline for the evaluation and management of constipation [J]. *Dis Col*, 2016, 59(6): 479-492.
- [15] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉) [J]. *胃肠病学*, 2013, 33(10): 605-612.
- [16] MOUNSEY A, RALEIGH M, WILSON A. Management of constipation in older adults [J]. *American Family Physician*, 2015, 92(6): 500-504.
- [17] VANDEPUTTE D, FALONY G, VIEIRA-SILVA S, *et al.* Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates [J]. *Gut*, 2016, 65(1): 57-62.

· 短篇报道 ·

文章编号:1002-0217(2021)05-0509-02

胰腺囊性淋巴管瘤 1 例

虞文健, 王小明

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

【摘要】目的:探讨胰腺囊性淋巴管瘤的影像、病理、临床特征以及诊断方法和治疗方案。**方法:**回顾性分析 1 例胰腺囊性淋巴管瘤患者的临床资料,检索并查阅相关文献。**结果:**患者通过手术治疗,瘤体被完整切除,术后恢复良好,随访 6 个月未复发。**结论:**胰腺囊性淋巴管瘤临床上十分罕见,术前确诊较为困难,往往需要术后病理才能确诊,手术治疗效果良好。

【关键词】胰腺;淋巴管瘤;病例报道

【中图分类号】R 657.5;R 735.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.05.028

Cystic pancreatic lymphangioma: Report of one case

YU Wenjian, WANG Xiaoming

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

【Abstract】Objective: To investigate the imaging, pathology and clinical features as well as diagnostic methods and treatment plans for cystic pancreatic lymphangioma. **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed in one cases of cystic pancreatic lymphangioma, and literatures related to this neoplasm were retrieved and reviewed. **Results:** The patient was treated with surgery, and the tumor was completely removed. Postoperative recovery was good, without relapse in half a year of follow-up. **Conclusion:** Cystic pancreatic lymphangioma is very rare in clinic, and difficult to diagnose before surgery. Diagnosis of it primarily relies on postoperative pathology, and surgical resection can be effective.

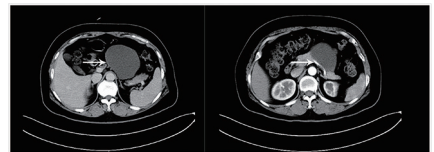
【Key words】 pancreas; lymphangioma; case report

淋巴管瘤是起源于淋巴系统的良性病变,可能与淋巴管发育不完全有关。淋巴管瘤生长缓慢,多见于儿童,成人少见。淋巴管瘤在腹腔器官中较为少见,起源于胰腺的更是罕见。我们介绍 1 例罕见的成人胰腺囊性淋巴管瘤病例报道如下,并进行相关文献复习。

1 病例资料

患者女,52 岁。因体检发现腹腔占位两周余入院。查体:一般情况良好,全身皮肤黏膜未见黄染,浅表淋巴结未及肿大,心肺无明显异常,腹膨软,无压痛,反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,双下肢无浮肿。入院检查血常规、肝肾功能、CA125、CA199、淀粉酶正常。CT 检查:腹腔见不规则囊状低密度影,较大横截面约 9.0 cm×6.8 cm,CT 值约 9~15 HU,增强后未见明显强化,病灶与邻近胰腺分

界不清,胰管未见扩张。考虑来源于胰腺,囊肿可能(图 1)。行腹腔镜胰腺囊肿剥除术,术中见胰腺体尾部囊肿,大小约 8.1 cm×8.3 cm×8.1 cm,与胰腺部分结构不清,囊肿将胃挤压,余腹腔脏器未见明显异常,仔细分离囊肿周围,发现囊肿可完整剥除,遂游离粘连组织,避免损伤胰腺,后减压囊肿,吸尽囊液,完整切除囊壁组织。术后病理显示胰腺淋巴管瘤(图 2)。患者术后恢复可,随访 6 个月未见复发。



左图示增强 CT 可见不规则囊性低密度影(箭头),边界清晰,增强后未见明显强化。右图示囊肿来源于胰腺。

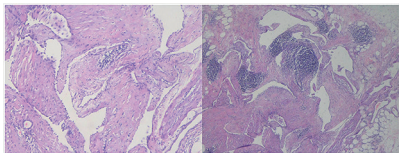
图 1 术前 CT 影像图

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目(YDZX20183400004899)

收稿日期:2021-04-13

作者简介:虞文健(1994-),男,2018 级硕士研究生,(电话)18325379432,(电子信箱)yuwenjian94@163.com;

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



HE 染色切片显示有囊状间隙,内有扁平的内皮细胞(左图 HE×100,右图 HE×40)。

图2 术后病理图

2 讨论

淋巴管瘤是起源于淋巴系统的罕见的先天性良性肿瘤,在胰腺中发病极其罕见,其发病率在胰腺肿瘤中低于1%。临床表现上,胰腺囊性淋巴管瘤通常是无症状的,和本病例一样被偶然发现^[1],但它也可以表现出明显的腹部肿块和非特异性胃肠道症状,例如腹痛、恶心和呕吐^[2]。胰腺囊性淋巴管瘤在临床上往往与其他胰腺囊性疾病类似,需要与之相鉴别的有:胰腺假性囊肿、包虫囊肿、浆液性和黏液性囊腺瘤、导管内乳头状黏液性肿瘤、先天性囊肿、罕见的胰腺导管胰腺癌(Wirsung 导管的囊性癌)和先天性肿瘤^[3]。该患者无胰腺炎病史,我们排除了胰腺假性囊肿的可能性,同时也无腹水、腹膜病变、淋巴结和胰腺周围器官受累的胰腺癌的一般表现。因此我们考虑该患者是良性病变,但临床表现缺乏特异性,不能和其他胰腺囊性疾病相鉴别。

诊断上,术前准确诊断胰腺囊性淋巴管瘤较为困难^[4],一般需要术后病理才能确诊^[5]。腹部 X 线平片可能显示肠道错位;CT 和 MRI 表现与囊肿腺瘤的表现相似;CT 影像上表现为边界清晰、壁薄、密度低、均匀的囊性肿块,可为单发或者多发;MRI 表现为 T1 加权图像低信号强度,T2 加权图像高信号强度。但是,这些术前的诊断方法不能保证完全准确的诊断,最后的确诊往往需要术后病理来验证。本例患者病灶与邻近的胰腺组织分界不清,肿块性质不明确,经过手术切除后才最终确诊。近年来有些作者认为内窥镜超声引导下细针穿刺术(EUS-FNA)具有进行细胞采样的能力,其可以成为术前的

重要诊断手段,并可以进一步指导后续的治疗策略^[2],但是对于位于内脏深处的胰腺淋巴管瘤,其敏感性会降低,临床价值还有待探讨。

胰腺囊性淋巴管瘤主要的治疗手段是完全手术切除,不完全切除是复发的主要原因^[4]。淋巴管瘤是一种良性肿瘤,但具有一定的侵袭能力,可以浸润邻近器官,并且长到很大的体积。同时胰腺囊性淋巴管瘤术前不能完全排除恶性肿瘤的可能,需要术后的组织病理才能确诊。因此,手术是胰腺囊性淋巴管瘤诊断和治疗的重要手段。根据肿瘤的位置和大小,手术的方式可以为单纯的肿块切除和部分胰腺切除。我们经过对本例患者囊肿周围的仔细分离,发现囊肿可完整剥除后,完整切除了肿瘤组织,避免了对胰腺的更多损伤,术后患者预后良好无复发。

胰腺囊性淋巴管瘤十分罕见,具有一定的侵袭能力,经验不足的临床医生由于对该病认识不足,往往容易误诊为其他胰腺囊性病变。因此一旦临床上怀疑该病,应在排除其他手术禁忌证后,手术完整地切除肿块,术后病理进一步确诊。

【参考文献】

[1] VISCOSI F, FLERES F, MAZZEO C, *et al.* Cystic lymphangioma of the pancreas: a hard diagnostic challenge between pancreatic cystic lesions—review of recent literature[J]. *Gland Surg*, 2018, 7(5): 487-492.

[2] BLACK T, GUY CD, BURBRIDGE RA. Retroperitoneal cystic lymphangioma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration[J]. *Clin Endosc*, 2013, 46(5): 595-597.

[3] ANBARDAR MH, SOLEIMANI N, VAHEDI AA, *et al.* Large cystic lymphangioma of pancreas mimicking mucinous neoplasm: case report with a review of histological differential diagnosis[J]. *Int Med Case Rep J*, 2019, 12: 297-301.

[4] MOUSAVI SR, MORADI A, SOBHIYEH MR, *et al.* A patient with cystic lymphangioma in pancreas[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*[J]. Summer, 2013, 6(3): 159-164.

[5] IGARASHI A, MARUO Y, ITO T, *et al.* Huge cystic lymphangioma of the pancreas: report of a case[J]. *Surg Today*, 2001, 31(8): 743-746.

投稿须知

1 本刊为综合性医学期刊,主要反映科研、教学、医疗新成果和新经验,促进院内外学术交流。辟有基础医学、临床医学、法医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、预防医学、护理学、短篇报道等栏目,欢迎院内外作者投稿。凡属国家级科研资助项目或获奖成果论文,经审稿通过将优先发表。

2 本刊已入编《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中国期刊网》、“万方数据数字化期刊群”、《中国生物医学文献数据库》(SinoMed)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等,在第四届《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2015-2016)》中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A⁻)”。稿件一经录用,将同时被收录,如作者不同意收录,请予声明。文稿的著作权,除《著作权法》另有规定外,属于作者,文责自负。

3 来稿要求

3.1 文稿应具科学性、逻辑性,立意新颖,并有理论和实践意义。要求主题明确、病例真实、数据可靠、文句简练。

3.2 作者署名单行排序,应以主要参加工作并对本文有答辩能力者为限,协作人员可书写“致谢”列于文末。正文首页左下角列出作者单位、邮政编码、作者简介(通信作者亦请标明),有基金资助者请注明基金名称及编号,并附相应的批文复印件。

3.3 正文前请列出关键词3~5个,应有200字左右的中、英文摘要。中文摘要和关键词置于作者署名之后正文之前;英文题名、作者姓名(汉语拼音)和单位、摘要及关键词置中文摘要之后。中、英文摘要均采用结构式,即①目的(Objective):需与正文前言相一致,与结论相呼应。②方法(Methods):需包括文中所使用的主要方法的名称、病例(动物)数和必要的分组情况。③结果(Results):与研究结论相关的主要结果及数据、统计学意义均应列出,并与文内核实无误。④结论(Conclusion):需与研究目的相呼应。

3.4 文题应简明确切,一般不超过20字。英文题名与中文题名含义一致,一般不超过10个实词,首字母大写,其余均小写。文内标题力求简短,以15字为限,标题后不用标点符号。

3.5 正文的专业术语,应使用全国科学技术名词审定委员会公布的各学科名词(www.termonline.cn),且应全篇统一。统计学处理须写明假设检验的方法并列出具体的统计量数值,统计学符号应按GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)。文内所有英文字母(包括其他语种)的大小写、缩略词的上下角标,均应标注清楚。

3.6 图、表应有序号和中文标题,标题原则上不超过15字。表格采用三线式;所有图片均以图像文件格式单独作为附件发送,组织病理图片、免疫荧光染色图、免疫组化图片、电子显微镜图片应在左下方附注标尺。图的位置应在正文中标出,并注明图序号、图题和图注。

3.7 文末应列出10篇以上公开发行的参考文献,近3~5年内国内外文献不少于50%。正文引用的文献按文中首次出现的先后次序在引用处用方括号注角码[]标于右上角。参考文献按《信息与文献参考文献著录规则》GB/T 7714-2015中规定的“顺序编码”标注法著录,外文文献作者姓名全大写。

3.8 来稿请登录<http://xuebao.wnmc.edu.cn>进行在线投稿。需写明详细地址、邮政编码、电话和电子信箱。

3.9 文稿请自留底稿,如3个月后未接到修稿通知,可自行处理。

电话:0553-3932553 电子信箱:wnyxyxb@vip.163.com

通信地址:皖南医学院学报编辑部(安徽省芜湖市弋江区文昌西路22号) 邮编:241002