

- 中国核心期刊（遴选）数据库收录期刊
- 中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊
- 中国期刊全文数据库全文收录期刊

ISSN 2096-3610
CN 44-1731/R

广东医科大学

GUANGDONG YIKEDAXUE 学报 XUEBAO

JOURNAL OF GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY

2022年6月 第40卷 第3期

June 2022 Vol.40 No.3



2022-3

本期编辑：刘建滔 林加西 李 晓 李阳飞

本期英文编辑：樊翌明 刘 华

广东医科大学学报

双月刊（1983年创刊）

2022年第40卷第3期(总第201期)

JOURNAL OF GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY

Bimonthly (Established in 1983)

Vol. 40 No. 3 (Total 201) 2022

Responsible Institution by: The Education Department of Guangdong Province

Sponsored by: Guangdong Medical University

Chief Editor: LIU Xin-guang

Vice-chief Editor: DENG Li-qiong

Edited & Published by: Editorial Board of Journal

of Guangdong Medical University

(Zhanjiang, Guangdong, China 524023)

Tel: 0759-2388525 2388112

E-mail: gdmcxuebao@163.com

xbbjb-bg@gdmu.edu.cn

Homepage: <http://gdykdxxb.ijournals.cn>

Distributed domestically by: Editorial Board of Journal of Guangdong Medical University

Subscription: In Service Department of Combined Subscription to Nationwide Non-mail-distributed Newspapers and Periodicals (No 17, Jibeili Villa, Desi Spring Tianjin 300385, China)

Distributed abroad by: China International Book Trading Corporation (P. O. Box 399 Beijing, China, Postcode 100044)

Printed by: Heyuan Zhen Shang Digital Express Printing Co., Ltd.

主办单位 广东医科大学

主 编 刘新光

副 主 编 邓丽琼

编辑出版 广东医科大学学报编辑部

地 址 广东省湛江市霞山区文明东路2号
(邮政编码 524023)

电 话 0759-2388525 2388112

E-mail gdmcxuebao@163.com

xbbjb-bg@gdmu.edu.cn

投稿网址 <http://gdykdxxb.ijournals.cn>

国内发行 广东医科大学学报编辑部

订 购 处 全国非邮发报刊联合征订服务部
(300385 天津市大寺泉集北里别墅 17 号)

国外发行 中国国际图书贸易总公司
(100044 北京 399 信箱)

印 刷 河源臻尚数码快印有限公司

2022年6月30日出版

ISSN 2096-3610
CN 44-1731/R

国内外公开发刊

每册定价: 10.00 元

广东医科大学学报

2022 年 6 月 第 40 卷 第 3 期 (总第 201 期)

目 次

专家述评

慢性病患者生命质量测量表体系第 2 版QLICD(V2.0)研究与应用现状

..... 万崇华,巫小玉,刘钰曦,刘琼玲,全 鹏,孙小媛(243)

等离子体纳米生物传感器的发展及其在病原微生物检测中的研究进展 李雪萌(250)

基础医学

生脉散对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用机制的研究

..... 陈 稚,刘 昆,刘 薇,袁康瑞,叶晓梅,吴都督,卢洪梅(259)

高脂饮食诱导沙鼠非酒精性脂肪肝性纤维化模型的建立

..... 王妍璐,彭伟康,梁嘉乐,马卫列,丁 航,张志珍,陈晓佳(263)

方格星虫三肽对黑色素瘤A375 细胞的增殖抑制作用

..... 戚 怡,陈起周,王艺瑾,叶子秋,吴科锋,叶 华,罗 辉,欧阳茜茜(267)

Bcl-2 家族在脐带间充质干细胞外泌体改善阿霉素心肌损伤中的作用

..... 李艺养,罗鸿伟,田 川,马国达,陈日玲(272)

临床医学

体质量指数、超阈值鼾声时间与阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度的相关性

..... 孙锡仕,成俊芬,张金健,梁正诗,黄杰雯,彭 敏,黎雄斌(276)

脑CT 灌注成像-CT 血管造影参数对急性缺血性脑卒中脑损伤的判断价值

..... 钟景云,梁满球,李 伟,张军建(281)

经皮肾穿刺微造瘘联合输尿管软镜碎石术与经皮肾镜碎石术治疗肾结石的疗效比较

..... 陈 佳,谢骥同,范健睿,缪伟贤,李茂章(285)

孟鲁司特钠辅助治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的疗效及炎症因子的影响 黄心蔚,吴格怡(288)

血清甲状腺激素水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者凝血功能的影响 ... 黎涛峰,吴 斌,招轩娜(291)

颈围/ 身高比在 2 型糖尿病患者中筛查阻塞性睡眠呼吸暂停的应用价值

..... 梁金花,成俊芬,郭行端,梁金玲,黄蕙莉(296)

腹腔镜下初始肿瘤细胞减灭术与中间型肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢肿瘤的疗效比较

..... 李末娟,文仲勇,王 帅,叶 国,黄 浩(301)

外科手术中热应力对手术人员操作能力和感知功能的影响 ... 周丽敏,钟一岳,莫美珍,莫桂熙,周云霞(305)

改良经皮肝胆管取石术治疗复发性胆总管结石的临床效果

..... 王振龙,余 勇,陈博艺,李 荣,张玉胜,谭广贤(309)

血栓通胶囊辅助治疗非缺血型视网膜静脉阻塞并黄斑水肿的疗效 陈丹娜,吕秋荣,林桂英(312)

沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降心力衰竭患者心电图的影响

..... 方凌燕,黄海涛,陈 浩,陈秀婷,李亚钦,肖小月,李国华,李日行,陈 灿(315)

参芎葡萄糖联合磷酸肌酸钠注射液治疗慢性心力衰竭的临床观察

.....	黄霞,孙琳琳,林春梅,杨日华,廖丽锦(319)
不同剂量来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床观察	莫羽,王巍,陈文诗(322)
应用行为分析法联合游戏疗法对孤独症谱系障碍儿童的疗效	欧阳升(325)
酒精相关精神病性障碍服药依从性调查及其影响因素分析	梁冯,盘著,刘洁虹(328)
综合干预模式对社区慢性严重精神障碍患者的效果观察	陈雄,黄爱青,陈叶林,杨宝玲,郑小荣(331)
超声生物显微镜检查对原发性闭角型青光眼的诊断意义	潘丽军,赵子文(334)
Rex 手术治疗儿童门静脉海绵样变 6 例的临床效果分析.....	姚志广,温哲,潘春燕,林锦辉,钟建华(336)
单采血小板报废的主要原因及预防措施	曹鸿霖,张胜,陈天成,伍昌林,刘永梅,陈侨华,温李花(339)
急性心肌梗死并发急性肾损害的危险因素分析	张云辉,邓仙炳,陈校春(342)

综述

GOLPH3 在恶性肿瘤发生发展及耐药机制中的作用	蔡静怡,余忠华,王镇南,黄海丽(346)
高压氧辅助治疗瘢痕疙瘩的研究进展	胡锦涛,张刚(350)
预后营养指数对评估乳腺癌患者预后生存的研究进展	黄海林,于淼,张远起(355)

个案

以难治性腹水为主要症状的戈谢病 1 例	马梅,曹贤,钟伟志,张健成(358)
---------------------------	--------------------

期刊基本参数: CN44-1731/R*1983*b*A4*118*zh*P*¥*10.00*30*800*2022-06

GUANGDONG YIKEDAXUE XUEBAO
JOURNAL OF GUANGDONG MEDICAL UNIVERSITY

June 2022 Vol. 40 No. 3 (Sum 201)

Contents in Brief

- Research Status on the Second Version of the System of Quality of Life Instruments for Chronic Diseases
QLICD (V2.0) *WAN Chong-hua, WU Xiao-yu, LIU Yu-xi, LIU Qiong-ling, QUAN Peng, SUN Xiao-yuan* (243)
- Development of plasmonic nanobiosensors and their advances in pathogen detection *LI Xue-meng* (250)
- Renoprotection mechanism of Shengmai powder on rats with diabetic nephropathy
..... *CHEN Zhi, LIU Kun, LIU Wei, YUAN Kang-rui, YE Xiao-mei, WU Du-du, LU Hong-mei* (259)
- Establishment of non-alcoholic fatty liver disease-derived fibrosis induced by high-fat diet in gerbils
... *WANG Yan-lu, PENG Wei-kang, LIANG Jia-le, MA Wei-lie, DING Hang, ZHANG Zhi-zhen, CHEN Xiao-jia* (263)
- Inhibition effect of tripeptide of *Sipunculus nudus* Linnaeus on proliferation of melanoma A375 cells
..... *QI Yi, CHEN Qi-zhou, WANG Yi-jin, YE Zi-qiu, WU Ke-feng, YE Hua, LUO Hui, OUYANG Qian-qian* (267)
- Role of Bcl-2 family in doxorubicin-induced myocardial injury ameliorated by umbilical cord mesenchymal stem cell
exosomes *LI Yi-yang, LUO Hong-wei, TIAN Chun, MA Guo-da, CHEN Ri-ling* (272)
- Correlation between body mass index, suprathreshold snoring duration and severity of obstructive sleep apnea
SUN Xi-shi, CHENG Jun-fen, ZHANG Jin-jian, LIANG Zheng-shi, HUANG Jie-wen, PENG Min, LI Xiong-bin (276)
- Evaluation of CT perfusion and angiography parameters on brain injury in patients with acute ischemic stroke
..... *ZHONG Jing-yun, LIANG Man-qiu, LI Wei, ZHANG Jun-jian* (281)
- Efficacy of percutaneous nephrostomy and flexible ureteroscopic lithotripsy versus percutaneous nephrolithotripsy in
nephrolithiasis *CHEN Jia, XIE Qi-tong, FANG Jian-rui, MIU Wei-xian, LI Mao-zhang* (285)
- Effect of adjuvant montelukast sodium on inflammatory factors in patients with acute exacerbation of chronic
obstructive pulmonary disease *HUANG Xin-wei, WU Ge-yi* (288)
- Effects of serum thyroid hormone levels on coagulation function in acute exacerbation of chronic obstructive
pulmonary disease *LI Tao-feng, WU Bin, ZHAO Xuan-na* (291)
- Application of neck circumference/height ratio in obstructive sleep apnea screening of type 2 diabetic patients
..... *LIANG Jin-hua, CHENG Jun-fen, GUO Xing-duan, LIANG Jin-ling, HUANG Hui-li* (296)
- Comparison of the efficacy of laparoscopic primary cytoreductive surgery and interval debulking surgery in the
treatment of advanced ovarian cancer *LI Mo-juan, WEN Zhong-yong, WANG Shuai, YE Guo, HUANG Hao* (301)
- Effect of thermal stress on surgical ability and cognitive function of operating personnel
..... *ZHOU Li-min, ZHONG Yi-yue, MO Mei-zhen, MO Gui-xi, ZHOU Yun-xia* (305)
- Clinical efficacy of modified percutaneous transhepatic cholangioscopy in recurrent choledocholithiasis
..... *WANG Zhen-long, YU Yong, CHEN Bo-yi, LI Rong, ZHANG Yu-sheng, TAN Guang-xian* (309)
- Adjuvant therapy of Xueshuantong capsule for macular edema due to non-ischemic retinal vein occlusion
..... *CHEN Dan-na, LV Qiu-rong, LIN Gui-ying* (312)
- Effect of sacubitril/valsartan on electrocardiogram in patients with HFREF
..... *FANG Ling-yan, HUANG Hai-tao, CHEN Hao, CHEN Xiu-ting, LI Ya-qin,
XIAO Xiao-yue, LI Guo-hua, LIRI-xing, CHEN Can* (315)
- Clinical efficacy of Shenxiong glucose and sodium phosphocreatine injections in chronic heart failure
..... *HUANG Xia, SUN Lin-lin, LIN Chun-mei, YANG Ri-hua, LIAO Li-jin* (319)

Clinical observation of different letrozole doses and metformin in patients with polycystic ovary syndrome and infertility	MO Yu, WANG Wei, CHEN Wen-shi (322)
Effect of applied behavior analysis and play therapy on children with autism spectrum disorders	OUYANG Sheng (325)
Medication compliance and influencing factors for alcohol-related psychotic disorders	LIANG Feng, PAN Zhu, LIU Jie-hong (328)
Efficacy of comprehensive intervention mode in community patients with chronic severe psychonosema	CHEN Xiong, HUANG Ai-qing, CHEN Ye-lin, YANG Bao-ling, ZHENG Xiao-rong (331)
Diagnostic significance of ultrasound biomicroscopy in primary angle-closure glaucoma	PAN Li-jun, ZHAO Zi-wen (334)
Clinical efficacy of Rex operation on 6 children with cavernous transformation of portal vein	YAO Zhi-guang, WEN Zhe, PAN Chun-yan, LIN Jin-hui, ZHONG Jian-hua (336)
Main causes and preventive measures of platelet apheresis scrapping	CAO Hong-lin, ZHANG Sheng, CHEN Tian-cheng, WU Chang-lin, LIU Yong-mei, CHEN Qiao-hua, WEN Li-hua (339)
Risk factors for acute myocardial infarction with acute kidney injury	ZHANG Yun-hui, DENG Xian-bing, CHEN Xiao-chun (342)
Role of GOLPH3 in occurrence, progression and drug resistance of malignant tumors	CAI Jing-yi, YU Zhong-hua, WANG Zhen-nan, HUANG Hai-li (346)
Advances on hyperbaric oxygen therapy for keloid	HU Jin-jiang, ZHANG Gang (350)
Evaluation of prognostic nutrition index on prognosis and survival of patients with breast cancer	HUANG Hai-lin, YU Miao, ZHANG Yuan-qi (355)
A case of Gaucher disease with refractory ascites	MA Mei, CAO Xian, ZHONG Wei-zhi, ZHANG Jian-cheng (358)

慢性病患者生命质量测量量表体系第2版QLICD(V2.0)研究与应用现状

万崇华, 巫小玉, 刘钰曦, 刘琼玲, 全 鹏, 孙小媛 (广东医科大学生命质量与应用心理研究中心, 广东医科大学生命质量与心理测评干预重点实验室, 广东东莞 523808)



专家简介: 万崇华, 医学博士, 医学/管理学双硕士, 博士/博士后导师, 1999年破格晋升为教授。现任广东医科大学生命质量与应用心理研究中心主任、医疗保障研究院副院长、人文与管理学院(生命文化研究院)院长、二级教授、东莞市最美科技工作者、广东省“扬帆计划”高层次人才。世界华人生存质量研究学会(WACQOL)副会长、广东省卫生统计学会副会长等。主要从事流行病与卫生统计学、卫生管理及心理学的教学科研。主持国家自然科学基金课题5项, 国家科技支撑计划、973计划和基础专项子课题各1项, 主持癌症与慢性病两个生命质量测量量表体系研制, 获国家版权证书30多项。主持研究的50多个量表已经在全国百多家医疗机构使用。以第一或通信作者身份发表论文200余篇(其中SCI/SSCI 40多篇), 主著/主参编20多部专著教材。获国家级教学成果二等奖1项, 省教学成果一等奖和二等奖各1项, 省部级科技进步奖6项。近年, 以第一完成人获教育部科技进步奖二等奖1项(2020年度)、广东省科技进步奖二等奖1项(2018年度)。E-mail: wanchh@gdmu.edu.cn。

摘 要: 该文从研究背景、研制现状、实际应用、存在问题与发展趋势等角度阐述第2版的慢性病患者生命质量测量量表体系(QLICD, V2.0)的研制情况, 说明QLICD具有系统性强、层次结构清晰(条目→侧面→领域→总量表)、测量学特性好且有中国文化特色等特性, 可进一步在临床中推广应用, 为进一步完善量表体系和扩大临床应用提供了思路与基础。

关键词: 生命质量; 慢性病; 量表体系; 最小临床重要性差值

中图分类号: R 735

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0243-07

Research Status on the Second Version of the System of Quality of Life Instruments for Chronic Diseases QLICD(V2.0)

WAN Chong-hua, WU Xiao-yu, LIU Yu-xi, LIU Qiong-ling, QUAN Peng, SUN Xiao-yuan (Research Center for Quality of Life and Applied Psychology, Key Laboratory for Quality of Life and Psychological Assessment and Intervention, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: From the perspective of research background, development and validation status, practical application, arguable issues and future trends, this paper expounds the development of the second edition of the quality of life instruments for chronic diseases (QLICD, V2.0). It concluded that the system QLICD(V2.0) is of outstanding characteristics with all psychometrics meeting requirements and better construct (clear hierarchical structure with items→ facets→ domains→ overall) and also Chinese culture, and can be used widely in clinical practice further. It provides ideas and scientific basis for further improving the system and expanding clinical application.

Key words: quality of life; chronic diseases; scale system; minimal clinically important differences

慢性病一般指慢性非传染性疾病, 是对一类起病隐匿、病程长且病情迁延不愈、缺乏确切传染性生物病因证据、病因复杂且有些尚未完全被确认的疾病的概

括性总称^[1]。伴随着生活水平的不断提高, 人口老年化日趋严重, 慢性病的发病率和患病率也呈现不断升高的趋势。鉴于慢性病病程长、难以治愈等特征, 慢性病

患者的生命质量(Quality of Life, QOL)备受社会和学界关注。生命质量又称生存质量、生活质量、生命素质等,WHO生命质量研究组将其定义为:不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、期望、标准及所关心的事情有关的生存状况的体验^[2]。慢性病生命质量的测定主要通过量表实现,因此世人研制出大量的测定量表。但研究者常常各自为政,导致同一病种出现多个量表,使应用量表的学者在众多量表面前无所适从。此外,由于疾病数以万计,对每一种疾病都开发独立的测定量表,不仅浪费,而且开发出来的量表没有系统性和连贯性,这种做法既不现实也无必要。为此,模块式体系研究应运而生,即对具有共同属性的一类人群或疾病开发一个共性量表或共性模块,再针对具体的人群或病种制定一个较短的特异性模块。我们团队于2003年开始慢性病患者生命质量测定量表体系(Quality of Life Instruments for Chronic Disease, QLICD)的研究^[3-4],其中,第1版测定量表体系QLICD(V1.0)主体完成于2007年,包括1个共性模块量表QLICD-GM及9种疾病的特异性量表。从2008年起开始了第2版QLICD(V2.0)的研制与应用。本文对QLICD(V2.0)的研究背景、研制现状、实际应用及存在问题与发展趋势等进行报道。

1 QLICD(V2.0)量表的研究背景

生命质量具有较强的文化依赖性,须研制具有中国文化特色的测定量表体系。为此,我们团队以模块式方法系统地研制具有中国文化特色的慢性病患者生命质量测定量表体系QLICD^[3-4],这样体系式的量表既有可比性,又有针对性。

QLICD(V1.0)由一个共性模块和9个疾病特异模块构成,包括高血压、冠心病、慢性胃炎、消化性溃疡、肠易激综合征、慢性阻塞性肺疾病、肺源性心脏病、支气管哮喘和糖尿病9种疾病量表,各量表均具有较好的测量学特性,并得到了广泛的应用。截至2021年使用QLICD(V1.0)为测定工具发表的论文达75篇,见表1。

第1版量表在临床应用中也可能发现或反馈了一些问题:(1)量表的结构尚不完全合理,一些侧面和条目有待完善,应增加之前未包含但却重要的条目或者删除个别实际意义不大的条目。(2)量表理论基础主要依据经典测量理论,虽然有简单易懂、易于实施的特点,但存在测验结果拓广的有效性、统计量的样本依赖性、误差含糊和信度估计的不精确性、能力与难度量尺的不一致性等不足^[5]。(3)未研究各个量表的最小临床重要性差值,对量表得分的解释比较抽象和困难,这将阻碍量表在临床中的大规模推广应用。

为了克服和解决上述问题,吸纳和应用先进的现代测量理论弥补经典测定理论不足,我们团队从2008年起开始了第2版的研制,尝试用现代测量理论结合经典测量理论系统地研制第2版的QLICD,力图研制出一个共性模块量表QLICD-GM(V2.0)和30多种慢性病特异性量表,以便形成相对完善和全面的慢性病患者QOL测定量表体系。

2 QLICD(V2.0)量表的研究情况

以共性模块与特异性模块结合的量表研制方式,采用现代测量理论中的项目反应理论和概化理论并结合经典测量理论系统地研究开发30多种慢性病(计划32种,后来扩展为34种)的量表,详见表2。

表1 使用QLICD(V1.0)量表发表文章情况(截至2021年12月,发表论文75篇)

慢性病	量表	文章数	第1作者
共性模块	QLICD-GM	19	李治、林丽云、张学艾、赖晓荣、吴喻、张文军、韩鹏、白朝艳、岳冬静、牛敦、高彩霞、丁汉荣、王洋、耿壮丽、吴丹丹、杨蕾、桑舒平、杨鸿雅、万崇华
高血压	QLICD-HY	19	黄永华、周晓丽、吴晓丽、薛丽娟、崔贵璞、吴振春、朱旭斌、原露露、郑禹、吴巧玉、王昶睿、杨程、隗建鑫、丁宏、万丹丹、黄志英、董国菊(2篇)、孔巴提·沙提别克
慢性阻塞性肺病	QLICD-COPD	9	王娟、蒋玉华、黄福香、张晓莉、贾秀芬、闻德亮、周甲东、舒欣杨、杨铮
冠心病	QLICD-CHD	8	袁美琪、颢孙程程、徐莉、薛丽娟、谢军娇、徐向静、王兆国、王晶晶
慢性肺源性心脏病	QLICD-CPHD	7	薛淑清、寇丽娜、王莉、胡苗苗、秦艳丽、关艳霞、罗娜
糖尿病	QLICD-DM	4	薛丽娟、侯艳、张晴晴、李冬美
消化性溃疡	QLICD-PU	4	石晓燕、臧少杰、常丽英、张海芳
肠易激综合征	QLICD-IBS	2	陈明显、冯新伟
慢性胃炎	QLICD-CG	2	尚惺杰、陈莹
支气管哮喘	QLICD-BA	1	夏乾颖

表2 慢性病患者生命质量测定量表体系QLICD(V2.0)研制情况

序号	疾病	量表名称	条目数*	侧面数 [#]	特异模块侧面组成	进展情况
0	共性模块	QLICD-GM	28	9	基本生理功能、独立性、精力与不适、认知、情绪、意志与个性、人际交往、社会支持、社会角色	完成,应用中
1	高血压	QLICD-HY	41	15	脑血管症状、心血管症状、治疗副作用、特殊心理生活影响	完成,应用中
2	冠心病	QLICD-CHD	42	14	心力衰竭症状、胸腹疼痛、特殊心理生活影响	完成,应用中
3	慢性胃炎	QLICD-CG	39	13	上腹疼痛或不适、饱胀感、特殊心理生活影响	完成,应用中
4	消化性溃疡	QLICD-PU	41	13	上腹疼痛或不适、其他伴随症状、特殊心理生活影响	完成,应用中
5	肠易激综合征	QLICD-IBS	—	—	—	现场测试中
6	慢性阻塞性肺病	QLICD-COPD	37	13	咳嗽、咳痰、呼吸困难、肺性脑病、特殊心理生活影响	完成,应用中
7	慢性肺源性心脏病	QLICD-CPHD	44	15	咳嗽咳痰、肺功能不全、心衰、肺性脑病、吸氧、特殊心理对生活的影响	完成,应用中
8	支气管哮喘	QLICD-BA	44	13	哮喘症状、活动受限、气雾剂治疗、特殊心理	完成,应用中
9	甲状腺功能亢进	QLICD-HT	40	12	甲亢特殊性症状、治疗副作用、特殊心理	完成,应用中
10	糖尿病	QLICD-DM	42	14	特异症状、并发症症状、疾病相关心理、治疗相关心理	完成,应用中
11	骨关节炎	QLICD-OA	43	13	关节症状、移动受限、治疗副作用、特殊心理	完成,应用中
12	类风湿性关节炎	QLICD-RA	43	13	关节疼痛及变形、并发症、活动受限、治疗副作用	完成,应用中
13	系统性红斑狼疮	QLICD-SLE	47	15	皮肤黏膜症状、呼吸循环系统症状、泌尿系统症状、其他症状、特殊心理、治疗副作用	完成,应用中
14	脑卒中	QLICD-ST	43	13	活动受限、特殊心理、面瘫(颅神经受损)、认知损害	完成,应用中
15	前列腺增生	QLICD-BPH	44	13	刺激与梗阻症状、滴沥症状、血尿及对心理影响、疾病与治疗对生活影响	完成,应用中
16	慢性前列腺炎	QLICD-CP	44	13	局部疼痛、排尿异常、性功能障碍、疾病与治疗对生活影响	完成,应用中
17	慢性肾衰竭	QLICD-CRF	38	12	呼吸及循环系统症状、肌肉骨骼及皮肤症状、排便排尿异常	完成,应用中
18	肾病综合征	QLICD-NS	—	—	—	现场测试中
19	慢性肝炎	QLICD-CH	46	15	消化道症状、黄疸、社交影响、治疗副作用、治疗的心理影响、疾病的心理影响	完成,应用中
20	肺结核	QLICD-PT	40	13	呼吸道症状、全身症状、药物不良反应、特殊心理	完成,应用中
21	HIV/AIDS	QLICD-HIV	43	12	皮肤黏膜症状、其他症状、恐惧心理	完成,应用中
22	药物成瘾	QLICD-DA	44	12	特殊心理、自伤行为、戒断症状及副作用	完成,应用中
23	精神分裂症	QLICD-SC	41	12	精神症状、病耻感、药物副作用	完成,应用中
24	抑郁症	QLICD-DE	40	11	心理症状、生理症状	完成,应用中
25	焦虑症	QLICD-AD	40	11	躯体化症状、焦虑症状	完成,应用中
26	癫痫	QLICD-EP	38	10	药物副作用、疾病发作受限、特殊心理	完成,应用中
27	骨质疏松	QLICD-OS	42	12	临床症状、药物副作用、特殊心理生活影响	完成,应用中
28	银屑病	QLICD-PS	41	12	特异症状、治疗副作用、心理社会影响	完成,应用中
29	痛风	QLICD-GO	40	12	生理症状、常见药物的副作用、特异性心理反应、疾病所致影响	完成,应用中
30	炎症性肠病	QLICD-IBD	—	—	—	现场测试中
31	脂肪肝	QLICD-FLD	39	11	临床特异症状体征、特异心理、治疗及不良反应	完成,应用中
32	网络成瘾	QLICD-IA	—	—	—	研制中

续表 1

序号	疾病	量表名称	条目数*	侧面数 [#]	特异模块侧面组成	进展情况
33	肥胖症	QLICD-OB	—	—	—	研制中
34	不孕症	QLICD-IN	—	—	—	研制中

* 包括QLICD-GM的28个条目,其中躯体功能9条、心理功能11条、社会功能8条; # 包括QLICD-GM的9个侧面,其中躯体功能、心理功能、社会功能各3个

共性模块量表包含3个领域9个侧面28个条目(每个条目均为5等级式条目),详见图1。其中,生理功能领域9个条目(包括生理功能、独立性、精力不适3个侧面)、心理功能领域11个条目(包括认知、情绪、意志与个性3个侧面)、社会功能领域8个条目(包括人际交往、社会支持、社会角色3个侧面)。特异模块含2~4个侧面,条目数从10到19条不等。

从量表的结构看,QLICD具有结构明确、层次清晰(条目→侧面→领域→总量表),可在不同层面(侧面、领域、总量表)分析的优点。此外,QLICD具有中国文化特点,增加了中国传统文化中比较重视的食欲、睡眠、家庭亲情等方面的条目。

总体来说,除了6种疾病的量表正在研制中外,

QLICD(V2.0)大部分量表已经研制完成或进入测试中。完成后已经包括34种常见疾病的QOL测定量表,对于还没有特异量表的疾病可利用共性模块进行测评。因此实际上QLICD(V2.0)涵盖了各种慢性病,形成了一个相对全面的新的疾病治疗或干预措施评价体系,基本上能满足临床上的测评需求。由于整个体系的共性模块相同,还可实现各种疾病QOL测定结果相互比较(共性部分),因此具有较广阔的应用前景。

3 QLICD(V2.0)量表的应用情况

QLICD(V2.0)量表体系目前包含了34种慢性病,其中28种疾病的量表已经研制完成,免费使用并提供咨询服务,有专门网站(<https://qolpsy.gdmu.edu>).



图1 慢性病患者生命质量测定量表体系共性模块QLICD-GM (V2.0) 结构

cn/)和人员负责量表对外服务。截至2021年12月,据不完全统计,QLICD(V2.0)已在全国55家医疗机构应用,使用QLICD(V2.0)体系中的量表为测量工具的文章有124篇,详见表3。近10部国家统编教材和专著(如多个出版社的《社会医学》)介绍了本研究成果,形成了一定的社会影响力。总体上看,QLICD体系中量表的应用主要包括以下4个方面:

3.1 评定人群健康状况并探讨健康影响因素

这是应用最多的一个方面。如蒋建明等^[6]利用QLICD-HIV量表对艾滋病高发地区长期接受联合高效抗反转录病毒治疗的艾滋病患者的生命质量及其影响因素进行探讨,发现HIV患者总体生命质量不高,建议艾滋病防控机构从性别、年龄、婚姻状况、感染途

径、临床分级和病毒载量这些因素考虑应对措施。王利芳等^[7]利用QLICD-CPHD(V2.0)量表评价中医综合护理措施对老年慢性肺源性心脏病患者生活质量的影响,结果发现观察组在量表各维度得分高于对照组,提示在对照组治疗与护理的基础上给予艾灸、药膳指导、八段锦指导和心理护理等中医综合护理措施可以缓解患者病症,提高生命质量。熊利等^[8]利用Beck抑郁量表和QLICD-CRF(V2.0)量表分别评估356例非透析慢性肾衰竭患者的抑郁情况和生命质量,发现在CRF患者中抑郁症发生率高,抑郁症会降低患者的生命质量,且对职业、住院次数、特异性模块、心理功能、教育状况和家庭人均年收入等影响因素进行分析。

表3 QLICD(V2.0)量表应用情况(截至2021年12月签约55个单位,发表论文124篇)

序号	疾病	量表	签约数	论文数	论文第1作者
0	共性模块	QLICD-GM	3	4	孙迪、王楠、朱瑞刚、李宏伟
1	高血压	QLICD-HY	5	4	孙亚林、陈婷、车晓萍、王莹
2	冠心病	QLICD-CHD	4	1	蒋建明
3	慢性胃炎	QLICD-CG	6	2	姬学光、邱贤彬
4	消化性溃疡	QLICD-PU	2	3	王选琴、刘小平、游明琼
6	慢性阻塞性肺病	QLICD-COPD	5	20	徐玲梅、许建平、甘廷俊、洪红、江帆、林少华、谢琳飞、李会琴、赵春玉、张琼、李晓静、薛丽娟、潘带好、张明华、王孝明、潘金波、李静、徐晓芸、张丽、周甲东
7	慢性肺源性心脏病	QLICD-CPHD	1	10	贾森、王利芳、徐修娥、黄灿、刘兴中、王晓华、刘益民、阮景昊、刘见民、李娜
8	支气管哮喘	QLICD-BA	0	3	王露露、曹阳、张海娇
10	糖尿病	QLICD-DM	9	3	周佳丽、沈方力、吴钧俊
11	骨关节炎	QLICD-OA	0	1	杨彦飞
12	类风湿性关节炎	QLICD-RA	3	9	刘慧蓉、李方方、刘颖、郑红卫、朱丽芳、曹旭敏、陈铭扬、陈芳莹
13	系统性红斑狼疮	QLICD-SLE	1	5	薛红红、王元元、陈梦越、陈铭扬、伍冬梅
14	脑卒中	QLICD-ST	3	5	谭诗韵、薛丽娟、罗健、王晶晶、万克艳
15	前列腺增生	QLICD-BPH	0	2	袁媛、唐修瑞
16	慢性前列腺炎	QLICD-CP	0	1	李洪兵
17	慢性肾衰竭	QLICD-CRF	2	10	盛晓茜、罗松娣、任嘉铭、王健、蒋蕴智、熊利(2篇)、贺玉霞、程卓琼、黄新萍
19	慢性肝炎	QLICD-CH	4	17	齐海峰、周丰勤、钟腾猛、李新民、路明、丁敏、冉雪荣、张江艳、任宏、谢莹、王远萍、陈冬华、曾丽(2篇)、王菲、邹俐、王立芹
20	肺结核	QLICD-PT	1	14	赵旭、龙慧珍、方雪娥、贾彦梅、刘希芳、温美春、赵誉洁、李艳、孙璞、文厚明、钟玉梅、闫凯、陈留萍、周衍慧
21	HIV/AIDS	QLICD-HIV	2	3	向青青、陈梅、蒋建明
22	药物成瘾	QLICD-DA	0	2	唐雯奕、张晓磐
23	精神分裂症	QLICD-SC	0	1	赵梦迪
27	骨质疏松	QLICD-OS	2	2	黎列娥、刘琼玲
28	银屑病	QLICD-PS	1	1	凌爱香、冯丽

第1列的数据表示该疾病在体系中的序号,该列数据与表2的第1列数据相对应,其中表3中没有出现的序号所代表的量表尚无应用或应用中尚无文章发表。

3.2 临床治疗方案、预防性干预的评价

随着社会的发展,借助生命质量量表来对临床治疗方案和干预措施的效果评价逐渐受到重视。罗松娣等^[9]利用QLICD-CRF量表通过对60例慢性肾衰竭尿毒症期患者微信平台教育的应用效果比较,发现观察组患者干预后的生活质量评分、遵医行为均高于对照组,维持性血液透析患者在延续护理期间应用微信平台健康教育能够有效改善患者的肾功能,提高遵医行为,提高患者的生活质量,效果优于常规健康教育。邱贤斌等^[10]利用QLICD-CG(V2.0)量表对68例胃阴亏耗型慢性胃炎患者对比观察三七地黄汤治疗胃阴亏耗型慢性胃炎的临床疗效,结果发现观察组优于对照组,值得推广应用。

3.3 临床预后及其影响因素分析

预后是临床医生和患者都比较关心的一个问题,生命质量可作为预后指标纳入随访研究并探讨相应的影响因素。甘廷俊等^[11]利用QLICD-COPD(V2.0)量表对74例脑外伤术后认知功能障碍患者采用自拟补肾益髓汤治疗方式(参照组)和自拟补肾益髓汤配合靳三针治疗方式(研究组)两种对比治疗方法,发现研究组患者术后MMSE评分和生活质量评分更高,自拟补肾益髓汤配合靳三针治疗方案有利于改善患者的认知功能障碍。沈方力等^[12]利用QLICD-DM(V2.0)量表对242例2型糖尿病患者进行生命质量与临床客观指标的探索,发现2型糖尿病患者的生命质量主要与白蛋白/球蛋白、淋巴细胞比例、球蛋白、血肌酐、白细胞水平有关。

3.4 促进医患沟通和个体化治疗

生命质量量表共性模块包含生理功能、心理功能和社会功能3个领域,而特异模块又针对不同疾病的发病特点、不良反应和相应的心理变化等提出条目,因此我们可以从量表中获取患者这些方面的信息,从而有利于促进医患沟通和个体化治疗。钟玉梅等^[13]利用QLICD-PT量表对100例肺结核患者分为高、中、低3个水平组对比分析家庭成员疾病管理水平与肺结核患者治疗依从性及生存质量的相关性,结果发现高、中水平组遵医用药、合理饮食、适量运动、消毒隔离、心理调适、生活规律、按时复查等各项治疗依从性及生存质量总评分均明显高于低水平组,表明要加强家庭成员疾病管理水平,从而提高患者的治疗依从性及生存质量。

4 存在问题与发展趋势

QLICD(V2.0)量表体系已经得到了广泛的应用,

产生了很好的社会效益,但也还存在一些问题,后续将围绕存在的问题进一步开展研究。

4.1 量表的研究与应用有待继续深化和扩展

目前我们规划的量表体系涉及34种慢性病,还有一些常见或严重或具有某些特殊性的疾病(如白内障、颈椎病、胆结石/胆囊炎、躯体残疾、脊柱炎、酒依赖等)适宜进行生命质量评价。未来可以继续研制开发这些疾病的特异量表,以便形成更加完善和全面的生命质量测定量表体系QLICD(V2.0)。

此外,目前我们的量表仅限于医院使用,还可推广于社区患病人群,实现多地区、大样本量的现场测评。

4.2 MCID的制定方法有待进一步挖掘

为了合理解释量表得分的实际临床意义,引入了最小临床重要性差值(Minimal Clinically Important Differences, MCID)这个概念。MCID被定义为在不考虑不良反应和成本的前提下,被患者认可的最小问卷维度得分变化值^[14]。计算MCID的方法很多,应用较多的主要有锚法、分布法。锚法的优点是无限设计类型,注重患者的感受,缺点是很难选择合适的标尺,同时也没有考虑测量误差;分布法的优点则是有明确的计算公式,操作简单,但它需要较大的样本量。最近几年也提出了一些新的方法,如基于锚的MIC分布法、多元线性回归、响应累计分布函数等。

QLICD(V2.0)体系中增加了MCID值的研究制定,通常采用单一使用锚法或分布法或者二者结合起来使用。如赵梦迪等^[15]利用锚法和分布法制定精神分裂症患者生命质量测定量表第2版(QLICD-SC)的MCID值。薛红红等^[16]在计算系统性红斑狼疮患者生命质量测定量表QLICD-SLE(V2.0)的MCID值时,除了使用了最常见的锚法和分布法外,还使用了多元线性回归法和基于锚的MIC分布法。

总体上说,MCID制定方法还处于探索阶段,还需要进一步探讨,尤其ROC曲线法、响应累计分布函数CDF法等适用性需要进一步探讨。针对不同慢性病如何确定其更适宜的主观“锚”和客观“锚”从而制定出适宜的MCID有待具体的深入研究。

4.3 量表简版及APP的研制

QLICD(V2.0)体系中包含共性模块和特异模块,在实际临床应用中,条目过多将会增加患者负担、降低测试质量,并在一定程度上阻碍量表的进一步推广应用。基于此,拟进一步尝试使用经典测量理论、现代测量理论等多种方法结合删减部分条目,形成简化版的

量表(short form)。同时,随着互联网、人工智能、电子化新兴科技等的快速发展和应用,拟开发相关的APP,实现数据及时搜集、计算与解释得分、给出适宜健康指导建议等,便于快速动态监测慢性病患者健康和推进医疗健康管理的智能化。

参考文献:

- [1] 秦文君, 闫成明, 张小丽. 浅析中医院在慢性病防治方面的模式创新[J]. 科技创新与生产力, 2017(10):53-55.
- [2] WHO QOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life Assessment(WHO QOL):Development and general psychometric[J]. Soc Sci Med, 1998, 46(12):486-494.
- [3] 万崇华, 李晓梅, 杨铮, 等. 慢性病患者生命质量测定量表体系 QLICD(V1.0) 的研制与应用[J]. 中国科技成果, 2019, 20(17):26-28.
- [4] WAN C, XIN T, MESSING S, et al. Development and validation of the general module of the system of quality of life instruments for chronic diseases and its comparison with SF-36 [J]. J Pain Symptom Manage, 2011, 42(1):93-104.
- [5] 杨铮. 癌症患者生命质量测定量表共性模块(V2.0) 研制及最小临床有意义差异制定[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [6] 蒋建明, 马晓林, 陈朝明, 等. 红河州 671 例冠心病患者生命质量及影响因素分析[J]. 卫生软科学, 2017, 31(8):59-62.
- [7] 王利芳, 郝倩, 王佳爽. 中医综合护理措施对老年慢性肺源性心脏病患者生活质量的影响[J]. 新中医, 2020, 52(13):172-175.
- [8] 熊利, 伍亚舟, 牟庆云, 等. 356 例非透析慢性肾衰竭患者抑郁情况及生命质量的分析研究[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(2):163-169.
- [9] 罗松娣, 邓行江, 杨志红, 等. 微信平台健康教育在维持性血液透析病人延续护理中的应用 [J]. 全科护理, 2021, 19(22): 3147-3149.
- [10] 邱贤彬, 胡水勋. 三七地黄汤治疗胃阴亏耗型慢性胃炎临床观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(23):46-48.
- [11] 甘廷俊, 万晓敏, 苏建斌. 自拟补肾益髓汤配合靳三针治疗脑外伤术后认知功能障碍临床观察[J]. 光明中医, 2021, 36(5):757-759.
- [12] 沈方力, 张晴晴, 杨铮, 等. 2 型糖尿病患者生命质量与临床客观指标的相关性[J]. 广西医学, 2019, 41(19):2421-2425.
- [13] 钟玉梅, 郭梅, 余珉. 家庭成员疾病管理水平与肺结核患者治疗依从性及生存质量的相关性研究[J]. 西南军医, 2016, 18(6):534-536.
- [14] JACQUET C, PIOGER C, KHAKHA R, et al. Evaluation of the “Minimal Clinically Important Difference” (MCID) of the KOOS, KSS and SF-12 scores after open-wedge high tibial osteotomy[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2021, 29(3):820-826.
- [15] 赵梦迪, 洗君定, 万崇华, 等. 精神分裂症患者生命质量测定量表最小临床重要性差值的制定[J]. 卫生软科学, 2019, 33(8):19-22.
- [16] 薛红红, 杨铮, 万崇华, 等. 基于量表得分的最小临床重要性差值(MCID) 制定方法[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(3):436-440.

版权声明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊编辑部已将《广东医科大学学报》的文献数据在中国知网、万方数据—数字化期刊群、中教数据库等以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(在收取发表费时折扣),作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我编辑部上述声明。

本刊编辑部

等离子体纳米生物传感器的发展及其在病原微生物检测中的研究进展

李雪萌 (广东医科大学基础医学院, 广东东莞 523808)



专家简介: 李雪萌, 博士, 教授, 硕士/博士生导师, 广东医科大学高层次人才引进人才, 曾任赫尔辛基大学(芬兰)医学院访问学者、中山大学生物医学工程学院特聘副研究员; 主要从事生物医学传感及医学检测的相关研究, 具体包括: (1) 新型生物医学传感器及微纳芯片检测, 尤其是在生物医学标志物及病原生物学检测中的应用研究; (2) 肠道菌群的分析及益生菌分离培养。主持省市级研究项目 4 项, 发表SCI 论文 12 篇, 其中以第一作者或通信作者在《Advanced Material》、《Analytical Chemistry》和《Sensors And Actuators B-Chemical》等期刊发表论文 8 篇; 授权专利 2 项, 申请专利 2 项。E-mail: lixuemeng@gdmu.edu.cn

摘要: 等离子体纳米生物传感器是一种基于金属纳米粒子的局域表面等离子体共振效应(LSPR)的光学生物传感器。该文介绍了等离子体纳米生物传感器的光学原理和常见检测体系, 重点关注了这类生物传感器在病原微生物检测中的应用, 讨论了这类生物传感器的优化策略, 并对未来发展与应用提出展望。

关键词: 等离子体; 生物传感器; 局域表面等离子体共振; 病原体; 病毒; 细菌

中图分类号: R 37; TP 212.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0250-09

Development of plasmonic nanobiosensors and their advances in pathogen detection

LI Xue-meng (School of Basic Medical Science, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Plasmonic nanobiosensors are a kind of optical biosensor based on metal nanoparticles with the principle of localized surface plasmon resonance (LSPR). In this paper, we introduce the optical principle and detection system of the plasmonic biosensors and specially pay attention to the application of LSPR biosensors in the pathogen detection. The article discusses the possible optimization strategies for LSPR biosensors, and prospects the future development and application.

Key words: plasma; nanobiosensors; localized surface plasmon resonance; pathogen; virus; bacteria

自 1962 年首个生物传感器诞生以来,越来越多的研究者开发出了各式各样的生物传感器,并应用于医学、食品、环境以及农业等不同的领域^[1-4]。随着科学技术的发展,纳米技术被引入生物传感器中,构建了更灵敏、更稳定和更具生物相容性的纳米生物传感器。其中,等离子体纳米生物传感器是一种基于金属纳米粒子的局域表面等离子体共振(localized surface plasmon resonance, LSPR)效应所构建的光学生物传感器^[5]。作为一种新型传感器,等离子体纳米生物传感器在医学、生物工程以及食品安全等领域展现出了广泛的应用性^[6-7]。在所有等离子体纳米粒子中,金纳米粒子(Au

nanoparticle, AuNP)和银纳米粒子(Ag nanoparticle, AgNP)已广泛用于LSPR生物传感中^[8]。因此,本文将从等离子体纳米生物传感器的光学原理、常见检测体系、基于AuNP和AgNP的LSPR生物传感器在不同病原体检测中的应用以及优化策略等方面展开介绍。

1 等离子体纳米生物传感器的LSPR光学原理

1857年,英国科学家Michael Faraday在两相系统中用溶解在二硫化碳中的磷和氯金酸水溶液制造出了一种红宝石色的“细颗粒悬浮液”,这种悬浮液的颜色与细颗粒对应的大块物的颜色(金黄色)完全不同^[9]。直到1908年,德国物理学家Gustav Mie解释产

收稿日期: 2022-06-07

基金项目: 广东医科大学高层次人才科研启动经费(4SG22187G), 2021年广东医科大学“冲补强”建设二级项目(4SG21279P), 广东省自然科学基金项目(2021A1515011403)

生这种“细颗粒悬浮液”光学改变的原因是由于样本中包含的AuNP对光进行了吸收和散射^[10]。当光的平面波入射到一个小金属粒子上时,电磁场会因为金属和周围环境之间的介电常数/折射率(refractive index, RI)的改变而遭受干扰。金属的特性是存在自由电子,这些自由电子能够与入射的振荡电磁场作协同振荡。当一定波长的光源入射到金属纳米粒子上时,如果入射光子频率与金属纳米粒子的整体振动频率相匹配,金属纳米粒子此时就会对光子能量产生很强的吸收作用,在光谱上表现出强共振吸收峰,从而产生LSPR现象^[11-14]。

LSPR峰的位置不仅与金属纳米粒子的种类、大小及形状有关,而且还受到周围介质的影响^[15]。不同的介质具有不同的RI,基于金属纳米粒子的LSPR传感器能够灵敏地检测出金属表面附近RI的变化并转换为光谱位移,当待检测物被LSPR传感器特异性识别并偶联后,会引起纳米等离子体的RI变化,进而引发LSPR峰位移^[16-18]。近年来,这种源于光与物质相互作用的纳米生物传感器已被广泛应用。一方面,LSPR传感器比传播型表面等离子体共振传感器更适合测量纳米结构周围短距离的变化^[19];另一方面,相比其他需要特定化学元素标记的传感检测方法,如酶联免疫吸附法(ELISA)、蛋白质印迹(Western Blot)、电化学法和化学发光法等,LSPR传感器具有高灵敏度、无标记和实时测量的优点,是一项拥有广阔前景的技术^[20-23]。

2 常见的等离子体纳米生物传感检测体系

等离子体纳米生物传感器通常由两个部分组成:信号识别系统与信号转换系统,其中信号识别系统是指针对待检测的生物分子的特异性识别体系。常见的特异性识别检测体系有:抗原-抗体检测体系、核酸检测体系、酶相关的检测体系;其中,酶相关的检测体系中的CRISPR/Cas检测体系近年来备受关注。

2.1 抗原-抗体检测体系

抗原-抗体检测体系是在生物领域中被广泛应用的检测体系,传统的分析手段是基于免疫测定的方法,包括ELISA、Western Blot等;但由于样本预处理流程的繁琐以及样品标记的复杂,这些方法仍然存在局限性^[24]。基于抗原-抗体检测体系的等离子体纳米生物传感器,在简化步骤的同时保证了极高的灵敏度^[25-28]。我们曾利用AuNP与荧光量子点偶联,通过抗体对肝癌标志物甲胎蛋白实现了快速的检测,检测限(LOD)

低至 $1.44\text{ }\mu\text{g/L}$ ^[29]。Vakili等^[30]将从羊布鲁菌和牛布鲁菌中提取出的脂多糖(LPS)作为抗原固定在AuNP的表面,用于检测人血清中抗布鲁菌抗体,阳性预测值高达100%;相比传统的标准试管凝集试验和ELISA,基于LSPR的检测策略能够出色地区分感染者和未感染者。此外,基于抗原-抗体检测体系的等离子体纳米生物传感器可通过将抗体或抗原物理或者化学吸附与纳米等离子体偶联,其成功应用需要开发稳固可靠的表面修饰方法,以确保其具备较高的选择性、灵敏性和可重复性^[31]。将抗体固定在AuNP上,再将AuNP涂覆到石英、ITO玻璃或聚苯乙烯等平面基底表面,能够使基于LSPR峰位移的免疫传感器具备更高的敏感性和选择性^[32-34]。Yuan等^[35]通过将人附睾分泌蛋白4(HE4)抗体偶联在AgNP上制成探针,并通过将探针固定于玻璃基底上用于检测人血清中的HE4,LOD为 4 pmol/L ;相比于ELISA方法(HE4的LOD为 15 pmol/L),LSPR生物传感器表现出了良好的分析性能。其次,基于抗原-抗体的LSPR传感检测系统也可以实现对细胞内特定物质的检测。Park等^[24]设计了一个可在细胞内外检测TGF- β 的AuNP-抗体偶联LSPR传感器,实现了在细胞内外高选择性检测低浓度TGF- β ,LOD低至皮摩尔的范围内。

2.2 核酸检测体系

在过去的30 a内,等离子体纳米生物传感器在核酸检测中的应用不断增长;相比繁琐的、需要高昂设备的传统PCR检测过程,基于纳米等离子体的传感策略在光学信号下就可实现对核酸的直观检测,能够满足实际应用中对快速性、准确性和灵敏性等检测要求。通过与核酸探针偶联到LSPR纳米粒子上,可以将精度和准确度都提高到单个分子的层面来检测目的DNA或RNA^[19, 36-37]。如:Li等^[38]构建出一种AuNP-DNA探针实现了对结肠癌K-ras基因点突变的可视化检测;Yoo等^[39]利用多焦点AuNP阵列芯片实现了对角膜营养不良相关基因BIGH3点突变的高灵敏性检测。此外,基于DNA的自组装等离子体生物传感器系统还可以准确检测存在于外泌体(由细胞释放的30~100 nm囊泡)中的微量miRNA,如miR-125b、miR-15a和miR-361^[40]。这表明基于LSPR的无标记光学生物传感器是一个诊断DNA突变相关疾病的优势平台。

除了常规利用DNA探针检测互补配对的DNA或RNA片段,核酸还可以通过其他构象识别多种不同的待检物,如工程化的寡核苷酸、适配体及DNAzymes等。

(1) 工程化的寡核苷酸, 如锁核酸 (locked nucleic acid, LNA)、肽核酸 (peptide nucleic acid, PNA), 它们与互补 ssDNA 结合的亲和力都高于 DNA, 可以提高核酸的检测效率^[41]。LNA 类似于 RNA, AuNP-LNA/DNA 嵌合探针的构建能与靶 ssDNA 形成非常短的 (7 bp) 杂交双链体^[42]。而 PNA 是一种 DNA 类似物, 由于缺乏电荷排斥使 PNA 和 DNA/RNA 之间有着更强的结合能力, 因此, 短至 6 个核苷酸的 AuNP-PNA 探针就能够有效地与 ssDNA 靶标实现杂交, 这是 AuNP-DNA 探针无法做到的^[43]。(2) 适配体 (ssDNA 或 ssRNA) 能够通过折叠形成的二级结构与特定的靶标 (小分子、蛋白质或细胞等) 选择性结合, 亲和力可以与抗体的亲和力相媲美。Chen 等^[44] 构建了凝血酶与适配体结合的二价适配体, 通过控制凝血酶诱导的纤维蛋白原-AuNP 的聚集来检测 DNA。(3) DNAzymes 是具有催化活性的短合成寡核苷酸分子, 自发现以来已被功能化用于开发各种特殊的传感器^[45]。Yu 等^[46] 利用基于 DNAzyme 的等离子体纳米传感系统相结合, 实现了在一个简单、廉价和无培养的过程中对大肠杆菌进行选择性的检测。

2.3 酶相关的检测体系

酶是一类极为重要的生物催化剂, 酶对底物具有高度特异性和高度催化效率; 因此也被广泛应用于生物传感的信号识别系统^[47-49]。酶相关的 LSPR 传感系统, 除了酶-底物识别检测体系, 还有酶介导纳米粒子生长的 LSPR 传感器; 除此以外, CRISPR-Cas 系统近年来也备受关注, 其相关的 LSPR 传感器也多有报道。

酶-底物识别检测体系是在 LSPR 传感器中最常见的检测体系; 利用酶自身活性, 在识别的底物过程中实现 LSPR 信号的识别。Martín-Barreiro 等^[50] 利用 L-氨基酸氧化酶能催化 L-苯丙氨酸氧化脱氢生成过氧化氢的原理, 设计了一款检测 L-苯丙氨酸浓度的 LSPR 传感器。L-氨基酸氧化酶和 L-苯丙氨酸能够在 Au(III) 的存在下发生反应并形成 AuNP, 而产生的 LSPR 强度与样品中 L-苯丙氨酸的浓度相关; 针对人血浆样品中 L-苯丙氨酸的 LOD 低至 22 $\mu\text{mol/L}$ 。鉴于此, 可开发一种 L-苯丙氨酸快速测定的方法以助于诊断苯丙氨酸代谢障碍性疾病, 如苯丙酮尿症。也有研究者通过抑制酶的活性构建了显影的 LSPR 传感器。Lin 等^[51] 应用自组装技术将乙酰胆碱酯酶共价偶联在 AuNP 上, 利用乙酰胆碱酯酶本身会受到有机磷农药 (如对氧磷) 特异的毒性抑制的原理, 通过乙酰胆碱的抑制程度和光衰减之间的相关性评估溶液中对氧磷的含量, 结果显示了获得最大抑制变化时的 LOD 为 0.234 ppb。

酶还可以通过介导纳米离子的生长, 进一步构建 LSPR 传感器^[52]。Tang 等^[53] 开发了一种基于酶控制的原位生长的 AuNP 生物传感器以用于对脂肪酶灵敏、简单和廉价的测定。脂肪酶的生物催化水解与 AuNP 的生长相关, Tween 80 羧酸酯键通过脂肪酶水解作用能够控制 AuNP 的成核速率, 进而影响 LSPR 效应, 实现溶液从紫色到红色的可视化改变^[53]。

近年来, 规律成簇间隔短回文重复序列 (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 及其相关蛋白 (Cas) 因为特殊的核酸酶活性备受关注^[54-55]。CRISPR-Cas 系统中常见的 Cas 蛋白, 包括 Cas9、Cas12 和 Cas13^[56-57]。CRISPR-Cas9 系统具有出色的 DNA 识别能力, 却不具有反式裂解活性, 但凭借其 DNA 识别能力已有研究者开发出了生物传感器^[58-59]。如, Wang 等^[60] 将 Cas9 介导的检测技术与偶联 DNA 的 AuNP 相结合建立了一种新的比色生物传感体系, 并成功应用于对李斯特菌和非洲猪瘟病毒的检测, 仅 1 h 内就可获得数百份基因组样本。而 Cas12、Cas13 和 Cas14 除了实现靶标核酸的顺式切割, 还具备附带的切割活性, 常用于核酸检测^[57]。以 CRISPR-Cas12 为例, 其在 sgRNA 的引导下识别靶标 dsDNA 并形成 Cas12-crRNA-dsDNA 复合物, 从而实现靶标双链 DNA (dsDNA) 的顺式切割; 同时也激活了任意单链 DNA (ssDNA) 的反式切割活性; 这些动作能够触发可检测信号的形成, 进而被开发成生物传感器^[61-63]。如, Cheng 等^[64] 开发了一种基于 CRISPR-Cas12a 和 AuNP 探针的比色编码系统, 实现了肉眼下端粒酶活性的快速检测, 促进了端粒酶靶向药物的发现和筛选。将 Cas12a 系统与 AuNP 的光学特性相结合, 开发出多种针对病原体的 LSPR 检测平台, 如检测 SARS-CoV-2^[65]、食品样品中的沙门菌^[66]。与 Cas12a 不同, Cas13 蛋白靶向的是 RNA 而不是 DNA。Cas13 包含 4 种不同的亚型 (Cas13a ~ Cas13d)。其中最著名的是 Cas13a (C2c2)^[67]。利用 Cas13a 切割与 AuNP 结合的 ssRNA, 能够实现对鼻咽拭子中 SARS-CoV-2 的可视化检测^[68]。新兴研究已经发现了一种 II 类最小核酸内切酶 Cas14^[69]。Cas14 效应蛋白特异性结合并切割的底物是 ssDNA。在基于 CRISPR 的生物传感系统中, Cas14 的检测仍处于起步阶段^[70]。但鉴于它有更特异性的方式靶向 ssDNA, 将有望于在未来与纳米等离子体联合开发成新的传感系统, 实现对基因突变、传染疾病等快速灵敏的分析。

3 等离子体纳米生物传感器对不同病原体的检测

病原体引起的传染性疾病是威胁人类健康的主要因素,在面对突发病原体疫情时,快速准确地检测识别病原体对有效地管理和治疗传染性疾病至关重要。基于LSPR生物传感器具备高灵敏度、无标记和实时测量的优点,非常适用于病原体的检测需求。因此,LSPR生物传感器在病毒、细菌等多种病原体的检测中应用广泛。

3.1 针对病毒检测的等离子体纳米生物传感器

针对高传染高危害性的病毒需要以更快捷灵敏的手段来减少病毒的进一步传播,目前已出了多种的等离子体纳米生物传感器的相关报道,用于检测HIV、乙型肝炎病毒、流感病毒和登革病毒等^[71-72]。Lee等^[33]通过使用Au纳米点在氧化铟锡玻璃基板上制造出均匀的纳米图形,并用gp120单克隆抗体对纳米图形进行修饰可以实现对HIV蛋白gp120的捕获和检测,LOD为200 pg/L。Kim等^[73]通过在单层AuNP上固定双抗体制成LSPR芯片,对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)进行检测,该芯片能够在10~15 min内检测到低至100 pg/L的HBsAg。甲型流感病毒对鸟类、猪及人类都具有传染性,传播迅速,感染率高^[74]。近年来H1N1、H5N7、H9N2等多种亚型在世界各地仍然有广泛暴发^[75-76]。Takemura等^[77]开发出一种针对甲型流感病毒双信号的灵敏快速的检测方法。通过将AuNP、磁性纳米粒子和高导电性碳纳米管相结合,形成纳米复合材料与H1N1特异性抗体结合,以依赖病毒浓度的方式从纳米粒子上同时诱导出光学和电化学两种信号,电化学LOD为13.66 pg/L,而LSPR光学LOD低至2.16 pg/L^[74]。

自2003年起,各种新兴病毒在世界各地广泛流行,对公共安全和经济社会造成大量损失,如暴发于2014年的寨卡病毒(ZIKV)和正在流行的SARS-CoV-2等^[78-79]。ZIKV属于黄病毒科黄病毒属,是一种单链正义RNA病毒,能够造成严重的神经系统异常,如格林-巴利综合征和先天性神经系统畸形^[80]。Adegoke等^[81]通过将等离子体纳米产生的LSPR信号在3-巯基丙酸(3-MPA)功能化的四种不同等离子体纳米粒子中,即MPA-AgNPs、MPA-AuNPs、核/壳Au/AgNPs以及合金AuAgNPs,通过将等离子体产生的LSPR信号介导核酸分子探针的半导体量子点纳米晶体的荧光信号对ZIKV RNA进行检测;LOD最低可至1.7 copies/mL。SARS-CoV-2自2020年在全世界广泛暴发后,因其高度的传染性,快速检测需求日益增

加^[82],Huang等^[83]开发了一种基于LSPR的纳米等离子体阵列传感芯片,芯片的表面由SARS-CoV-2特异性抗体修饰,能够在15 min内检测低至370 vp/mL的SARS-CoV-2病毒颗粒。这些病毒检测平台能够在诊断疾病的最低浓度以下提供可靠的信息,有助于对病毒初期感染的快速和高灵敏识别。

3.2 针对细菌检测的等离子体纳米生物传感器

传统检测细菌的方法耗时、费力且成本高^[84]。基于扩增的分子检测可以在某些情况下提高灵敏度和选择性,但常需要增菌培养;而且复杂的过程等也会降低检测的效率^[46]。因此,开发快速、灵敏且具有成本效益的细菌检测对于防止潜在的传染至关重要。越来越多的研究表明等离子体纳米生物传感器对于细菌检测和区分具有显著的优势^[85]。如,霍乱弧菌O1群是烈性传染病霍乱的病原体。Faridfa等^[86]通过单克隆抗体标记的AuNP能够识别霍乱弧菌O1群并进行测定,LOD为10 CFU/mL。LPS是革兰阴性菌细胞壁上的一种重要结构与细菌的致病作用紧密相关^[87];Liu等^[88]利用多粘菌素B(polymyxin B, PMB)可以与LPS特异性结合的原理,将PMB偶联到AgNP上,从而能够高灵敏度地定量测定LPS浓度;检测范围为2.5~17.5 nmol/L,LOD低至2 nmol/L,优于传统的LPS检测,进一步实现对革兰阴性菌的检测。此外,源自微生物细菌的内毒素被人体摄入后可能会导致各种疾病,严重者甚至危及生命,因此在细菌检测中具有重要的意义。如,金黄色葡萄球菌产生的葡萄球菌肠毒素A(staphylococcal enterotoxin A, SEA)会导致严重的胃肠炎^[89]。Ben Haddada等^[90]通过将SEA抗体或SEA共价连接到AuNP上而成功对牛奶样品中的SEA进行了检测,LOD为5 μg/L。这为低浓度的生物毒素检测提供了一种快速、可靠的方案。还有研究者通过检测细菌自身产生的酶的催化活性实现对相应细菌的检测,如Santopolo等^[91]报道了一种快速检测超低浓度产脲酶细菌的新方法。这种方法是通过将尿素和能捕获细菌的磁珠添加到AuNP-牛血清白蛋白的溶液中,使产脲酶细胞分解生成NH₃而阻断纳米粒子的自组装。在肉眼下,通过AuNP悬浮液颜色的变化实现了对奇异变形杆菌(脲酶阳性菌)的检测,LOD低至10个细胞/mL^[91]。

3.3 其他

除了病毒和细菌,等离子体纳米LSPR生物传感器也被应用在了寄生虫病的诊断中。例如,Lednický等^[92]提出了一种AuNP-环氧树脂纳米复合型LSPR传

感器,以 20 bp 的蓝氏贾第鞭毛虫DNA 序列作为探针,可以实现低限为 5 nmol/L 无标记DNA 检测。这类传感器将有望于实现对蓝氏贾第鞭毛虫的特异、灵敏的检测。猪带绦虫幼虫可引起脑囊虫病(neurocysticercosis, NCC)。在检测单个活包囊或者低寄生虫负荷的NCC患者中,酶联免疫电转印(EITB)和ELISA 两种技术的检测敏感性较差,甚至会产生阴性结果^[93]。在基于AuNPs 的LSPR 生物传感器上借助免疫捕获技术能够对猪带绦虫抗原进行检测,检测范围从 0.1 mg/L~2 000.0 g/L, LOD 低于 0.1 mg/L,并且在 5 min 内可完成^[94]。该系统具备了快速响应的能力和良好的灵敏性,能够有效区分感染者和未感染者,为诊断NCC 提供了一种新的工具。

4 等离子体纳米生物传感器的优化策略

由于等离子体纳米生物传感器具备结构简单、设备要求低等特性,越来越多地被应用于现场检测(POCT)。因此,如何进一步提高检测效率和检测设备的便携性是等离子体纳米生物传感器优化的方向之一,如利用微流控芯片简化样品添加流程^[95]和利用小型设备代替专用检测设备^[83]等。针对临床实验中多指标检测的需求,研究人员利用LSPR 传感器搭建了高通量和多通道传感芯片。如,Yoo 等^[96]在单个纳米粒子阵列芯片上固定了 3 种针对嗜酸乳杆菌、鼠伤寒沙门菌和铜绿假单胞菌的适配体,从而在一次检测中同时对这 3 种细菌进行识别,实现了对细菌的多通道传感检测。另外,Zopf 等^[97]在玻璃基底上的点阵列中使用AuNP 作为亚单层,其中每个点的AuNP 分别用不同的DNA 探针进行修饰,可以同时鉴定和检测多种病原微生物,如念珠菌、曲霉菌以及拟杆菌等。相比于传统利用光谱仪或酶标仪等实验室仪器检测输出信号,利用手机自带的光源与照相设备可以最大效率地提高检测设备的便携化;有研究者开发出一种智能手机APP 控制的手持传感设备,与偶联SARS-CoV-2 特异性抗体的LSPR 传感器相结合,能够在 15 min 内完成SARS-CoV-2 的检测;并通过APP 实时记录动态曲线,检测范围从 0~6.0×10⁶ vp/mL^[83]。Wang 等^[98]展示了一种基于智能手机的等离子体传感平台,通过简单的手机成像和颜色分析来测量无色液体的RI,并通过将等离子体共振波长与发色团的吸收峰波长相匹配来实现光吸收增强。利用该检测平台获得的灵敏度相比于酶标仪提高了 100 倍,LOD 相比与其他商品化试纸条提高了 30 倍。上述研究表明利用小型多功能化的

纳米系统和先进的光学检测方法的协同组合,开发高通量多通道的等离子体纳米生物传感器,可以进一步优化检测的灵活性、即时性和高效性。

基于AuNP 和AgNP 的LSPR 生物传感器在识别和检测分析物上表现出了优良的性能,但考虑到使用成本,一些非贵金属纳米材料如Cu、Al 等逐渐显现出这方面的优势^[99]。如,Valdez 等^[100]将金属纳米粒子(Cu、Ag 和 Au)与抗呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)的多克隆抗体进行偶联,利用LSPR 位移实现对RSV 的检测。结果显示而AuNP 和AgNP 的LOD 分别 211 PFU 和 7 PFU,而与抗体偶联的CuNP 的LOD 低至 2.4 PFU,检测性能优于AuNP 和AgNP。这表明了抗体功能化的CuNP 在RSV 检测中更具优越性。此外, Kim 等^[101]以Cu 薄膜为外壳、以SiO₂ 纳米粒子为核心制成了具有等离子体特性的纳米粒子阵列芯片。由于LSPR 特性,该芯片显现出 67.8 nm/RIU 的灵敏度,并能够对海洋弧菌、沙门菌、金黄色葡萄球菌等 7 种细菌的目标DNA 进行定量检测,其中以淋病奈瑟菌DNA 的LOD 为最低(10 fmol/L)^[101]。由非贵金属纳米材料开发的等离子体纳米光学传感器,可以有效地在保持LSPR 传感器的高灵敏度的同时,可以有效降低LSPR 传感器的成本,是等离子体纳米生物传感器另一条优化策略。

5 展望

随着新技术的发展,即时诊断、个性化诊疗等应用对生物传感器提出了更多的要求。等离子体纳米生物传感器的发展将是其应用扩展到实验室之外的任意场合,用作床旁护理传感器或可穿戴式传感器,并集成到现有的生物医疗体系当中。因此,如何提高等离子体纳米生物传感器的可复用性,以及如何研发将等离子体光热效应和LSPR 传感相结合的诊疗一体化装置都有待于进一步的探究。总之,基于等离子体纳米粒子光学特性的生物传感装置具有广阔的应用前景,相信将能为生命科学的研究和市场需求提供更好的服务。

参考文献:

- [1]MALHOTRA B D, SINGHAL R, CHAUBEY A, et al. Recent trends in biosensors[J]. Current Applied Physics, 2005, 5(2): 92-97.
- [2]NURUNNABI M, CHO K J, CHOI J S, et al. Targeted near-IR QDs-loaded micelles for cancer therapy and imaging[J]. Biomaterials, 2010, 31(20): 5436-5444.

- [3] HASAN A, NURUNNABI M, MORSHED M, et al. Recent advances in application of biosensors in tissue engineering[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 307519.
- [4] BHALLA N, JOLLY P, FORMISANO N, et al. Introduction to biosensors[J]. *Essays Biochem*, 2016, 60(1): 1-8.
- [5] ZHOU W, MA Y, YANG H, et al. A label-free biosensor based on silver nanoparticles array for clinical detection of serum p53 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 381-386.
- [6] FONG K E, YUNG L Y. Localized surface plasmon resonance: a unique property of plasmonic nanoparticles for nucleic acid detection[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(24): 12043-12071.
- [7] WANG W, YOU Y, GUNASEKARAN S. LSPR-based colorimetric biosensing for food quality and safety[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2021, 20(6): 5829-5855.
- [8] LI Y, SCHLUESENER H J, XU S. Gold nanoparticle-based biosensors[J]. *Gold Bulletin*, 2010, 43(1): 29-41.
- [9] THOMPSON D. Michael Faraday's recognition of ruby gold: the birth of modern nanotechnology[J]. *Gold Bulletin*, 2007, 40(4): 267-269.
- [10] XIA Y. Optical sensing and biosensing based on non-spherical noble metal nanoparticles[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(11): 2813-2825.
- [11] CORONADO E A, ENCINA E R, STEFANI F D. Optical properties of metallic nanoparticles: manipulating light, heat and forces at the nanoscale[J]. *Nanoscale*, 2011, 3(10): 4042-4059.
- [12] WANG Y, ZHOU J, LI J. Construction of plasmonic nanobiosensor-based devices for point-of-care testing[J]. *Small Methods*, 2017, 1(11): 1700197.
- [13] CSÁKI A, STRANIK O, FRITZSCHE W. Localized surface plasmon resonance based biosensing[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(3): 279-296.
- [14] JACKMAN J A, RAHIM FERHAN A, CHO N J. Nanoplasmonic sensors for biointerfacial science[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(12): 3615-3660.
- [15] NA H K, WI J S, SON H Y, et al. Discrimination of single nucleotide mismatches using a scalable, flexible, and transparent three-dimensional nanostructure-based plasmonic miRNA sensor with high sensitivity[J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 113: 39-45.
- [16] DEY J, HAZRA B, CHANDRA M. Modulation of LSPR spectra and enhanced RI-sensitivity through symmetry breaking in hollow gold nanoprism[J]. *J Chem Phys*, 2019, 151(11): 114706.
- [17] ZHAO J, ZHANG X, YONZON C R, et al. Localized surface plasmon resonance biosensors[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2006, 1(2): 219-228.
- [18] ZANDIEH M, HOSSEINI S N, VOSSOUGH M, et al. Label-free and simple detection of endotoxins using a sensitive LSPR biosensor based on silver nanocolumns[J]. *Anal Biochem*, 2018, 548: 96-101.
- [19] MAYER K M, HAFNER J H. Localized surface plasmon resonance sensors[J]. *Chem Rev*, 2011, 111(6): 3828-3857.
- [20] JU H, YAN G, CHEN F, et al. Enzyme-linked immunoassay of α -1-fetoprotein in serum by differential pulse voltammetry[J]. *Electroanal*, 1999, 11(2): 124-128.
- [21] SU H, YUAN R, CHAI Y, et al. Ferrocenemonocarboxylic-HRP@Pt nanoparticles labeled RCA for multiple amplification of electro-immunosensing [J]. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26(11): 4601-4604.
- [22] WANG C, WU J, ZONG C, et al. Chemiluminescent immunoassay and its applications[J]. *Chinese J Anal Chem*, 2012, 40(1): 3-10.
- [23] ZHOU J, WANG Y, ZHANG L, et al. Plasmonic biosensing based on non-noble-metal materials[J]. *Chinese Chem Lett*, 2018, 29(1): 54-60.
- [24] PARK J, LEE S, CHOI J, et al. Extra- and intracellular monitoring of TGF- β using single immunoplasmonic nanoprobe[J]. *ACS Sens*, 2021, 6(5): 1823-1830.
- [25] LAI T, HOU Q, YANG H, et al. Clinical application of a novel silver nanoparticles biosensor based on localized surface plasmon resonance for detecting the microalbuminuria[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(11): 787-792.
- [26] FARIDLI Z, MAHANI M, TORKZADEH-MAHHANI M, et al. Development of a localized surface plasmon resonance-based gold nanobiosensor for the determination of prolactin hormone in human serum[J]. *Anal Biochem*, 2016, 495: 32-36.
- [27] JEON J, UTHAMAN S, LEE J, et al. In-direct localized surface plasmon resonance (LSPR)-based nanosensors for highly sensitive and rapid detection of cortisol[J]. *Sensor Actuat B: Chem*, 2018, 266: 710-716.
- [28] SHAHBAZI N, ZARE-DORABEI R, NAGHHIB S M. Design of a ratiometric plasmonic biosensor for herceptin detection in HER2-Positive breast cancer[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(2): 871-879.
- [29] LI X, WANG Y, FU Q, et al. Plasmon-emitter hybrid nanostructures of gold nanorod-quantum dots with regulated energy transfer as a universal nano-sensor for one-step biomarker detection[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(3): 444.
- [30] VAKILI S, SAMARE-NAJAF M, DEGHANIAN A, et al. Gold nanobiosensor based on the localized surface plasmon resonance is able to diagnose human brucellosis, introducing a rapid and affordable method[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2021, 16(1): 144.

- [31]ZHANG L, MAZOUZI Y, SALMAIN M, et al. Antibody-gold nanoparticle bioconjugates for biosensors: Synthesis, characterization and selected applications [J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 165: 112370.
- [32]FREDERIX F, FRIEDT J M, CHOI K H, et al. Biosensing based on light absorption of nanoscaled gold and silver particles[J]. *Anal Chem*, 2003, 75(24): 6894-6900.
- [33]LEE J H, KIM B C, OH B K, et al. Highly sensitive localized surface plasmon resonance immunosensor for label-free detection of HIV-1[J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(7): 1018-1026.
- [34]INCI F, TOKEL O, WANG S, et al. Nanoplasmonic quantitative detection of intact viruses from unprocessed whole blood[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(6): 4733-4745.
- [35]YUAN J, DUAN R, YANG H, et al. Detection of serum human epididymis secretory protein 4 in patients with ovarian cancer using a label-free biosensor based on localized surface plasmon resonance[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 2921-2928.
- [36]DUAN R Q, YUAN J L, YANG H, et al. Detection of p53 gene mutation by using a novel biosensor based on localized surface plasmon resonance[J]. *Neoplasma*, 2012, 59(3): 348-353.
- [37]HU Y, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Plasmonic nanobiosensor based on hairpin DNA for detection of trace oligonucleotides biomarker in cancers[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(4): 2459-2466.
- [38]LI J, CHU X, LIU Y, et al. A colorimetric method for point mutation detection using high-fidelity DNA ligase[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(19): e168.
- [39]YOO S Y, KIM D K, PARK T J, et al. Detection of the most common corneal dystrophies caused by BIGH3 gene point mutations using a multispot gold-capped nanoparticle array chip[J]. *Anal Chem*, 2010, 82(4): 1349-1357.
- [40]SONG S, LEE J U, JEON M J, et al. Detection of multiplex exosomal miRNAs for clinically accurate diagnosis of Alzheimer's disease using label-free plasmonic biosensor based on DNA-Assembled advanced plasmonic architecture[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 199: 113864.
- [41]NATSUME T, ISHIKAWA Y, DEDACHI K, et al. Effect of base mismatch on the electronic properties of DNA-DNA and LNA-DNA double strands: Density- functional theoretical calculations[J]. *Chem Phys Lett*, 2007, 446(1): 151-158.
- [42]MCKENZIE F, FAULDS K, GRAHAM D. Sequence-specific DNA detection using high-affinity LNA-functionalized gold nanoparticles[J]. *Small*, 2007, 3(11): 1866-1868.
- [43]CHAKRABARTI R, KLIBANOV A M. Nanocrystals modified with peptide nucleic acids (PNAs) for selective self-assembly and DNA detection[J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(41): 12531-12540.
- [44]CHEN C K, SHANG Y C, Huang C C, et al. Using self-assembled aptamers and fibrinogen-conjugated gold nanoparticles to detect DNA based on controlled thrombin activity[J]. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26(8): 3464-3468.
- [45]LIU J, LU Y. A colorimetric lead biosensor using DNAzyme-directed assembly of gold nanoparticles[J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(22): 6642-6643.
- [46]YU F, LI Y, LI M, et al. DNAzyme-integrated plasmonic nanosensor for bacterial sample-to-answer detection[J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 89(Pt 2): 880-885.
- [47]ENDO T, IKEDA R, YANAGIDA Y, et al. Stimuli-responsive hydrogel-silver nanoparticles composite for development of localized surface plasmon resonance- based optical biosensor[J]. *Anal Chim Acta*, 2008, 611(2): 205-211.
- [48]ZHAO S S, BICHELBERGER M A, COLIN D Y, et al. Monitoring methotrexate in clinical samples from cancer patients during chemotherapy with a LSPR-based competitive sensor[J]. *Analyst*, 2012, 137(20): 4742-4750.
- [49]WANG F, LI Y, HAN Y, et al. Single-particle enzyme activity assay with spectral-resolved dark-field optical microscopy[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(9): 6329-6339.
- [50]MARTÍN-BARREIRO A, DE MARCOS S, GALBÁN J. Gold nanoparticle formation as an indicator of enzymatic methods: colorimetric L-phenylalanine determination[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(8): 2641-2649.
- [51]LIN T J, HUANG K T, LIU C Y. Determination of organophosphorous pesticides by a novel biosensor based on localized surface plasmon resonance[J]. *Biosens Bioelectron*, 2006, 22(4): 513-518.
- [52]YAN J, WANG L, TANG L, et al. Enzyme-guided plasmonic biosensor based on dual-functional nanohybrid for sensitive detection of thrombin[J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 70: 404-410.
- [53]TANG Y, ZHANG W, LIU J, et al. A plasmonic nanosensor for lipase activity based on enzyme-controlled gold nanoparticles growth in situ[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(14): 6039-6044.
- [54]JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. *Science*, 2012, 337(6096): 816-821.
- [55]PHAN Q A, TRUONG L B, MEDINA-CRUZ D, et al. CRISPR/Cas-powered nanobiosensors for diagnostics[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 197: 113732.
- [56]O'CONNELL M R, OAKES B L, STERNBER S H, et al. Programmable RNA recognition and cleavage by CRISPR/Cas9[J]. *Nature*, 2014, 516(7530): 263-266.
- [57]HABIMANA J D, HUANG R, MUHOZA B, et al. Mechanistic insights of CRISPR/Cas nucleases for

- programmable targeting and early-stage diagnosis: A review[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 203: 114033.
- [58]HAJIAN R, BALDERSTON S, TRAN T, et al. Detection of unamplified target genes via CRISPR-Cas9 immobilized on a graphene field-effect transistor[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(6): 427-437.
- [59]YANG W, RESTRPO-PÉREZ L, BENGTSON M, et al. Detection of CRISPR-dCas9 on DNA with Solid-State Nanopores[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(10): 6469-6474.
- [60]WANG X, XIONG E, TIAN T, et al. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9-mediated lateral flow nucleic acid assay[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 2497-2508.
- [61]YUAN C, TIAN T, SUN J, et al. Universal and naked-eye gene detection platform based on the clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas12a/13a system[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(5): 4029-4037.
- [62]LI Y, MANSOUR H, WANG T, et al. Naked-eye detection of grapevine red-blotch viral infection using a plasmonic CRISPR Cas12a assay[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(18): 11510-11513.
- [63]WANG W, LIU J, WU L A, et al. Nicking enzyme-free strand displacement amplification-assisted CRISPR-Cas-based colorimetric detection of prostate-specific antigen in serum samples[J]. *Anal Chim Acta*, 2022, 1195: 339479.
- [64]CHENG M, XIONG E, TIAN T, et al. A CRISPR-driven colorimetric code platform for highly accurate telomerase activity assay[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 172: 112749.
- [65]ZHANG W S, PAN J, LI F, et al. Reverse transcription recombinase polymerase amplification coupled with CRISPR-Cas12a for facile and highly sensitive colorimetric SARS-CoV-2 detection[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(8): 4126-4133.
- [66]MA L, PENG L, YIN L, et al. CRISPR-Cas12a-powered dual-mode biosensor for ultrasensitive and cross-validating detection of pathogenic bacteria[J]. *ACS Sens*, 2021, 6(8): 2920-2927.
- [67]NOURI R, TANG Z, DONG M, et al. CRISPR-based detection of SARS-CoV-2: A review from sample to result[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 178: 113012.
- [68]LÓPEZ-VALLS M, ESCACALONA-NOGUERO C, RODRÍGUEZ-DÍAZ C, et al. CASCADE: Naked eye-detection of SARS-CoV-2 using Cas13a and gold nanoparticles[J]. *Anal Chim Acta*, 2022, 1205: 339749.
- [69]HARRINGTON L B, BURSTEIN D, CHEN J S, et al. Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes[J]. *Science*, 2018, 362(6416): 839-842.
- [70]AQUINO-JARQUIN G. CRISPR-Cas14 is now part of the artillery for gene editing and molecular diagnostic[J]. *Nanomedicine*, 2019, 18: 428-431.
- [71]BASSO C R, TOZAYO C C, CRULHAS B P, et al. An easy way to detect dengue virus using nanoparticle-antibody conjugates[J]. *Virology*, 2018, 513: 85-90.
- [72]LATHIKA S, RAJ A, SEN A K. LSPR based on-chip detection of dengue NS1 antigen in whole blood[J]. *RSC Adv*, 2021, 11(53): 33770-33780.
- [73]KIM J, OH S Y, SHUKLA S, et al. Heteroassembled gold nanoparticles with sandwich-immunoassay LSPR chip format for rapid and sensitive detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg)[J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 107: 118-122.
- [74]TAKEMURA K, GANGANBOINA A B, KHORIS I M, et al. Plasmon nanocomposite-enhanced optical and electrochemical signals for sensitive virus detection[J]. *ACS Sens*, 2021, 6(7): 2605-2612.
- [75]BLACHERE F M, LINDSLEY W G, PEARCE T A, et al. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(4): 438-440.
- [76]WU G, YAN S M. Mutation trend of hemagglutinin of influenza A virus: A review from a computational mutation viewpoint[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(5): 513-526.
- [77]SUZUKI Y. Sialobiology of influenza: Molecular mechanism of host range variation of influenza viruses[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(3): 399-408.
- [78]BAUD D, GUBBER D J, SCHAUB B, et al. An update on Zika virus infection[J]. *Lancet*, 2017, 390(10107): 2099-2109.
- [79]WANG C, HORBY P W, HAYDEN F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 470-473.
- [80]ENFISSI A, CODRINGTON J, ROOSBAD J, et al. Zika virus genome from the Americas[J]. *The Lancet*, 2016, 387(10015): 227-228.
- [81]ADEGOKE O, MORITA M, KATO T, et al. Localized surface plasmon resonance-mediated fluorescence signals in plasmonic nanoparticle-quantum dot hybrids for ultrasensitive Zika virus RNA detection via hairpin hybridization assays[J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 94: 513-522.
- [82]HARRISON A G, LIN T, WANG P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and Pathogenesis[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(12): 1100-1115.
- [83]HUANG L, DING L, ZHOU J, et al. One-step rapid quantification of SARS-CoV-2 virus particles via low-cost nanoplasmonic sensors in generic microplate reader and point-of-care device[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 171: 112685.
- [84]ZHANG X, SHEN J, MA H, et al. Optimized dendrimer-encapsulated gold nanoparticles and enhanced carbon nanotube nanoprobe for amplified electrochemical immunoassay of *E. coli* in dairy product based on enzymatically induced deposition of polyaniline[J]. *Biosens*

- Bioelectron, 2016, 80: 666-673.
- [85]ZHANG X, GENG P, LIU H, et al. Development of an electrochemical immunoassay for rapid detection of E.coli using anodic stripping voltammetry based on Cu@Au nanoparticles as antibody labels[J]. Biosens Bioelectron, 2009, 24(7): 2155-2159.
- [86]FARIDFAR G, ZEINODDINI M, AKBARZEDEHKOIAHI S, et al. Immunodiagnostic of Vibrio cholerae O1 using localized surface plasmon resonance (LSPR) biosensor[J]. Int Microbiol, 2021, 24(1): 115-122.
- [87]GOODE A, YE H V, BONEV B B. Interactions of polymyxin B with lipopolysaccharide-containing membranes[J]. Faraday Discuss, 2021, 232: 317-329.
- [88]LIU T, GAO L, ZHAO J, et al. A polymyxin B-silver nanoparticle colloidal system and the application of lipopolysaccharide analysis[J]. Analyst, 2018, 143(5): 1053-1058.
- [89]HENNEKINNE J A, DE BUYSER M L, DRAGACCI S. Staphylococcus aureus and its food poisoning toxins: Characterization and outbreak investigation[J]. FEMS Microbiol Rev, 2012, 36(4): 815-836.
- [90]BEN HADDADA M, HU D, SALMAIN M, et al. Gold nanoparticle-based localized surface plasmon immunosensor for staphylococcal enterotoxin A (SEA) detection[J]. Anal Bioanal Chem, 2017, 409(26): 6227-6234.
- [91]SANTOPOLO G, DOMÉNECH-SÁNCHEZ A, RUSSELL S M, et al. Ultrafast and ultrasensitive naked-eye detection of urease-positive bacteria with plasmonic nanosensors[J]. ACS Sens, 2019, 4(4): 961-967.
- [92]LEDNICKÝ T, BONYÁR A. Large scale fabrication of ordered gold nanoparticle-epoxy surface nanocomposites and their application as label-free plasmonic DNA biosensors[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(4): 4804-4814.
- [93]GARCIA H H, NASH T E, DEL BRUTTO O H. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(12): 1202-1215.
- [94]ARCAS A S, JARAMILLO L, COSTA N S, et al. Localized surface plasmon resonance-based biosensor on gold nanoparticles for Taenia solium detection[J]. Appl Opt, 2021, 60(26): 8137-8144.
- [95]ZHANG Y, TANG Y, HSIEH Y H, et al. Towards a high-throughput label-free detection system combining localized-surface plasmon resonance and microfluidics [J]. Lab Chip, 2012, 12(17): 3012-3015.
- [96]YOO S M, KIM D K, LEE S Y. Aptamer-functionalized localized surface plasmon resonance sensor for the multiplexed detection of different bacterial species[J]. Talanta, 2015, 132: 112-117.
- [97]ZOPF D, PITTNER A, DATHE A, et al. Plasmonic nanosensor array for multiplexed DNA-based pathogen detection[J]. ACS Sens, 2019, 4(2): 335-343.
- [98]WANG X, CHANG T W, LIN G, et al. Self-referenced smartphone-based nanoplasmonic imaging platform for colorimetric biochemical sensing[J]. Anal Chem, 2017, 89(1): 611-615.
- [99]ZHANG L, LI X, WANG Y, et al. Plasmonic Al nanopyramid array sensor for monitoring the attaching and spreading of cells[J]. Sensor Actuat B-Chem, 2019, 279: 503-508.
- [100]VALDEZ J, BAWAGE S, GOMEZ I, et al. Facile and rapid detection of respiratory syncytial virus using metallic nanoparticles[J]. J Nanobiotechnology, 2016, 14: 13.
- [101]KIM D K, YOO S M, PARK T J, et al. Plasmonic properties of the multispot copper-capped nanoparticle array chip and its application to optical biosensors for pathogen detection of multiplex DNAs[J]. Anal Chem, 2011, 83(16): 6215-6222.

生脉散对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用机制的研究

陈 稚¹, 刘 昆¹, 刘 薇¹, 袁康瑞¹, 叶晓梅¹, 吴都督¹, 卢洪梅^{1, 2*} (1. 广东医科大学, 广东东莞 523808; 2. 广东医科大学附属东莞第一医院, 广东东莞 523000)

摘 要: **目的** 探讨生脉散对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用及机制。**方法** 60只SD大鼠随机分为对照组、模型组、氯沙坦钾组及生脉散低、中、高剂量组,采用腹腔注射链脲佐菌素建立大鼠糖尿病肾病模型,并给予相应药物连续治疗2周。检测大鼠糖脂代谢、24 h尿微量白蛋白、尿素、肌酐,HE染色观察肾脏病理变化,蛋白印迹法测定肾脏蛋白激酶B(Akt)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)蛋白表达。**结果** 与模型组比较,氯沙坦钾组、生脉散各剂量组大鼠空腹血糖、24 h尿蛋白、尿素氮、肌酐水平均降低($P<0.01$ 或 0.05),GSK-3 β 水平明显下调($P<0.01$),Akt表达明显上调($P<0.01$)。**结论** 生脉散可通过调控Akt/GSK-3 β 通路,改善糖尿病肾病大鼠肾功能。

关键词: 大鼠;糖尿病肾病;生脉散;Akt/GSK-3 β 通路

中图分类号: R 285.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0259-04

Renoprotection mechanism of Shengmai powder on rats with diabetic nephropathy

CHEN Zhi¹, LIU Kun¹, LIU Wei¹, YUAN Kang-rui¹, YE Xiao-mei¹, WU Du-du¹, LU Hong-mei^{1, 2*} (1. Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. First Dongguan Affiliated Hospital, Guangdong Medical University, Dongguan 523000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the renoprotection and mechanism of Shengmai powder (SMP) on rats with diabetic nephropathy. **Methods** Sixty SD rats were randomly divided into control, model, losartan, and low-, medium- and high-dose SMP groups. The diabetic nephropathy model was established by intraperitoneal streptozotocin, and each group were treated with corresponding drugs for two weeks. Glycolipid metabolism, 24-h microalbuminuria, urea, and creatinine were detected. Renal pathology and expression of Akt and glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) were determined by HE stain and Western blot, respectively. **Results** Compared with model group, fasting blood glucose, 24-h microalbuminuria, urea, creatinine, and GSK-3 β expression were decreased ($P<0.01$ or 0.05), while Akt expression increased ($P<0.01$) in losartan and SMP groups. **Conclusion** SMP can improve renal function in rats with diabetic nephropathy through regulating Akt/GSK-3 β signaling.

Key words: rat; diabetic nephropathy; Shengmai powder; Akt/GSK-3 β signaling

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是由糖尿病引起的慢性肾脏疾病,临床上主要以肾小管间质纤维化为病理特征。目前临床上常用的治疗方式有饮食替代疗法、血糖血压控制疗法以及药物疗法等。近年来,中药复方因具有多成分、多靶点、多功效、整体调节糖代谢、改善肾功能的作用成为研究的热点。生脉散最早源于金朝的《医学启源》,配方组成为人参、麦门冬、五味子三味中药,具有益气生津,敛阴止汗的功效,临床上主要用于治疗冠心病、呼吸系统疾病、慢性心力衰竭、缺血

性中风等疾病,有研究发现它还可用于气阴两虚型糖尿病及其并发症的治疗,并对肾脏有较好的保护功效^[1],但目前关于生脉散治疗糖尿病肾病的作用机制并未明了。因此,本研究将通过经腹腔注射链脲佐菌素(STZ)构建胰岛素肾病的大鼠动物模型,观察不同剂量的生脉散治疗模型动物后肾组织的病理变化,并分析其对模型动物糖脂代谢、24 h尿蛋白、肾功能以及蛋白激酶B(Akt)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)蛋白的影响,以探讨生脉散改善糖尿病肾病的影响以及作用机制。

收稿日期: 2021-09-03

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金联合基金(2019A15110017),广东省医学科研基金(B2021056)

作者简介: 陈 稚(1979-),女,博士,副教授, E-mail: czwududu@126.com

共同第一作者: 刘 昆(1997-),男,硕士, E-mail: liukun1178195251@163.com

通信作者: 卢洪梅(1983-),女,博士,副教授, E-mail: 718937929@qq.com

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 主要仪器 7600 型全自动生化分析仪(Beckman 公司, 美国), BX60 型光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司), AUW120D 电子分析天平(Shimadzu 公司, 日本), DYCP-24DN 电泳仪(北京六一仪器厂, 中国), WB 红外显影仪(Gene Company Limited 公司, 美国), ABI 9700 逆转录PCR 仪(ABI 公司, 美国), PikoReal 荧光定量PCR 仪(Thermo Scientific 公司, 美国), 便携式血糖仪(江西奥斐特商贸有限公司)。

1.1.2 药物与试剂 受试药物如《方剂学》第七版所载: 人参、麦冬、五味子, 按 3 : 3 : 2 比例组成, 即人参 9.0 g、麦冬 9.0 g、五味子 6.0 g, 麦冬和五味子用 10 倍量水煎煮 1.5 h 后, 人参用 10 倍水另煎 1.5 h, 三者相互混合, 滤出药液, 浓缩至 0.5 g/mL。生脉散用药剂量依据 2015 年版《中华人民共和国药典》, 参考《药理试验方法学》中人和动物体表面积比值计量表折算的等效剂量, 得出用药总量为 200.00 mg/kg, 将该剂量设为中剂量; 将 400.00、50.00 mg/kg 分别设为高剂量和低剂量。氯沙坦钾(北京百灵威科技有限公司, 国药准字: H20200780), 尿蛋白含量检测试剂盒(碧云天生物技术研究所, 批号: P0506), STZ(上海金穗生物科技有限公司, 批号: 40584628), TRIzol 试剂(武汉三鹰生物技术有限公司, 批号: 22006-1-AP), 实时定量PCR 试剂盒(北京生物有限公司, 批号: 654744), GSK-3 β 、AKT 蛋白(北京冬歌博业生物科技有限公司, 批号: 405267 及 364142)。

1.1.3 实验动物和分组 SD 大鼠 60 只, 雄性, SPF 级, 身体质量(100 $\pm$ 10)克, 由广东医科大学动物实验中心提供, 许可证号码SCXK(粤) 2021-0008。大鼠饲养于广东医科大学动物实验中心动物房, 饲养环境室内温度(25 $\pm$ 2)℃, 湿度 50%~70%, 12 h 昼夜间断照明, 动物自由饮水进食, 期间定时定量添加饲料及更换垫料。进行适应性喂养 1 周后, 大鼠随机被分为对照组(10 只)和造模组(50 只), 造模组用高糖高脂饲料持续喂养 8 周并结合腹腔注射 30 mg/kg STZ 诱导大鼠建立糖尿病肾病模型^[17]; 对照组大鼠喂养普通饲料。

1.2 方法

造模成功的糖尿病大鼠随机被分为模型组、氯沙坦钾组(16.00 mg/kg)、生脉散低剂量组(50.00 mg/kg)、生脉散中剂量组(200.00 mg/kg)和生脉散高剂量组(400.00 mg/kg), 每组 10 只。生脉散低、中、高剂量组每日定时以相应剂量生脉散药液灌胃, 模型组和对

照组给予等量 0.9% NaCl 溶液灌胃, 连续 6 周, 期间配合普通饲料喂养。

1.3 检测指标

1.3.1 大鼠糖脂代谢的测定 所有动物在取标本前均禁食并自由饮水, 禁食 12 h 后, 采用剪尾法从尾静脉末梢取血 0.2 mL 收集于干燥试管中, 3 000 r/min 离心 15 min 后, 取血清用于检测。采用血糖仪检测各组大鼠空腹血糖浓度, 用全自动生化分析仪检测甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白浓度。

1.3.2 24 h 尿蛋白、肾功能相关指标的测定 所有动物在取标本前均禁食并自由饮水, 禁 24 h 后, 收集 24 h 尿液, 采用放射免疫法测定 24 h 尿微量蛋白含量, 操作严格按照说明书进行。取各组大鼠血清, 全自动生化分析仪检测肾功能相关指标血肌酐和尿素氮的含量。

1.3.3 HE 染色观察肾脏组织病理变化 处死大鼠后取出大鼠肾脏组织, 经生理盐水漂洗后用福尔马林溶液固定, 切片, 进行 HE 染色, 显微光镜下观察大鼠肾脏结构变化

1.3.4 Western Blot 法测定肾组织 Akt、GSK-3 β 蛋白的表达 取各组大鼠肾脏组织约 50 mg 匀浆, 加入细胞裂解液 RIPA 提取总蛋白, 采用 BCA 法测定蛋白水平。将提取的蛋白样品经过 10% SDS- 聚丙烯酰胺凝胶电泳进行蛋白分离, 将分离后的蛋白电转移至 PVDF 膜, 用 5% 脱脂牛奶封闭, 然后分别加入 GSK-3 β 抗体稀释液(1 : 1 000)和 β -actin 抗体稀释液(1 : 300), 4℃ 下孵育过夜。最后加入二抗, 室温孵育 2 h, 电化学发光显影检测。采用 Image J 软件对蛋白条带灰度值进行分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析及 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生脉散对大鼠糖脂代谢的影响

与对照组比较, 模型组大鼠的空腹血糖升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 甘油三酯(胆固醇或低密度脂蛋白)水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较, 氯沙坦钾组和生脉散低、中、高剂量组大鼠的空腹血糖水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 甘油三酯(胆固醇或低密度脂蛋白)水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 生脉散对大鼠糖脂代谢的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$, $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)

组别	空腹血糖	甘油三酯	胆固醇	低密度脂蛋白
对照组	4.27±0.69	0.45±0.28	1.35±0.46	0.29±0.14
模型组	16.93±2.54 ^a	0.72±0.45	1.79±0.62	0.42±0.17
氯沙坦钾组	9.87±1.34 ^b	0.49±0.30	1.40±0.48	0.30±0.11
生脉散低剂量组	14.28±2.36 ^b	0.68±0.38	1.70±0.56	0.39±0.13
生脉散中剂量组	11.40±1.82 ^b	0.60±0.38	1.64±0.53	0.33±0.15
生脉散高剂量组	10.02±1.35 ^b	0.53±0.33	1.55±0.51	0.29±0.12

与对照组比较: ^a $P<0.05$; 与模型组比较: ^b $P<0.05$

2.2 生脉散对糖尿病肾病大鼠 24 h 尿蛋白及肾功能的影响

与对照组比较, 模型组大鼠的 24 h 尿微量白蛋白、尿素氮和肌酐水平升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 与模型组比较, 氯沙坦钾组和生脉散中、高剂量组大鼠的 24 h 尿微量白蛋白、尿素氮和肌酐水平均降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 与模型组比较, 生脉散低剂量组 24 h 尿微量白蛋白、尿素氮水平均降低 ($P<0.05$), 肌酐水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 生脉散对大鼠肾组织病理变化的影响

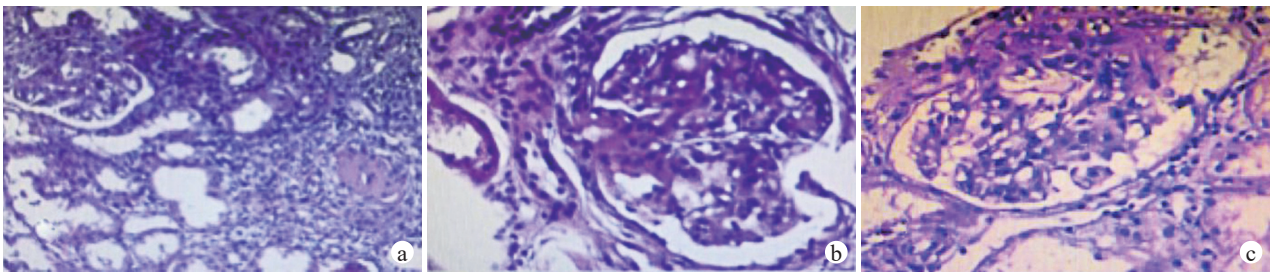
对照组大鼠肾组织细胞形态结构完整清晰, 未发生明显病理变化。模型组大鼠肾小球基底膜增厚, 体

积变大, 肾小管基膜增厚或分裂, 结节性肾小球硬化。生脉散高剂量组大鼠肾脏组织坏死细胞较对照组明显减少, 肾小管结构基本完整。见图 1。

表 2 生脉散对糖尿病肾病大鼠 24 h 尿蛋白及肾功能的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	24 h 尿微量白蛋白/(mg/L)	尿素氮/(mmol/L)	肌酐/($\mu\text{mol/L}$)
对照组	8.62±1.53	213.47±5.39	81.63±4.62
模型组	82.51±6.45 ^a	351.82±7.54 ^a	112.87±5.73 ^a
氯沙坦钾组	29.60±1.98 ^b	249.62±6.89 ^b	92.85±4.47 ^b
生脉散低剂量组	63.37±6.44 ^c	323.37±7.47 ^c	108.54±6.05
生脉散中剂量组	56.08±5.97 ^c	296.06±5.91 ^c	102.20±6.39 ^c
生脉散高剂量组	34.84±2.20 ^c	254.84±6.28 ^c	98.68±5.58 ^c

与对照组比较: ^a $P<0.01$; 与模型组比较: ^b $P<0.01$, ^c $P<0.05$



a. 对照组; b. 模型组; c. 生脉散高剂量组

图 1 各组大鼠肾脏组织病理变化

2.4 生脉散对糖尿病肾病大鼠 Akt、GSK-3 β 蛋白表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 Akt 蛋白表达水平降低, GSK-3 β 蛋白表达水平升高, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 与模型组比较, 生脉散低、高剂量组大鼠 Akt 蛋白表达水平升高, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 生脉散低剂量组 GSK-3 β 蛋白表达水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 生脉散高剂量组 GSK-3 β 蛋白表达水平降低 ($P<0.01$)。见图 2、表 3。

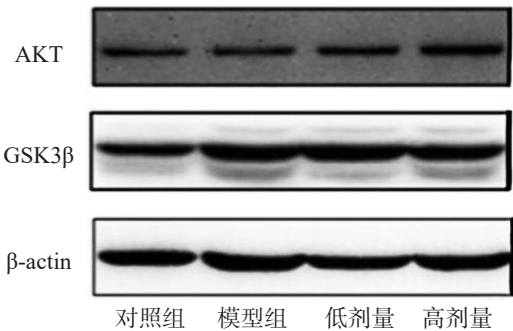


图 2 生脉散对糖尿病肾病大鼠 Akt、GSK-3 β 蛋白的表达

表3 生脉散对糖尿病肾病大鼠Akt、GSK-3 β 蛋白表达的影响
($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	Akt 相对灰度值	GSK-3 β 相对灰度值
对照组	1.00 $\pm$ 0.05	1.00 $\pm$ 0.06
模型组	0.63 $\pm$ 0.04 ^a	1.31 $\pm$ 0.11 ^a
生脉散低剂量组	0.83 $\pm$ 0.05 ^b	1.25 $\pm$ 0.07
生脉散高剂量组	1.08 $\pm$ 0.06 ^b	1.14 $\pm$ 0.04 ^b

与正常组比较: ^a $P<0.01$; 与模型组比较: ^b $P<0.01$

3 讨论

糖尿病肾病属于糖尿病引发的严重并发症之一,一旦形成便难以治愈,是一种危害极大的慢性疾病,也是导致终末期肾脏病的重要原因^[2]。有文献报道生脉散对糖尿病及其并发症具有较好的治疗效果,其中麦冬多糖能显著降低糖尿病肾病大鼠肾脏指数和BUN水平,降低肾脏p47phox、NF- κ B的表达^[3];人参皂苷通过调节血清氧化应激指标,下调炎症因子和以及肾组织相关蛋白的表达来改善DN大鼠肾功能^[4];五味子提取物可提高糖尿病大鼠的肾脏MMP-2活性、抑制TIMP-2的表达来改善肾小球细胞外基质降解^[5]。

本研究通过采用腹腔注射STZ(40 mg/kg)的方法建立糖尿病肾病大鼠模型,并观察生脉散对大鼠糖脂代谢、24 h尿蛋白、肾功能、肾组织病理变化的影响。实验结果发现,生脉散干预后,不同剂量组糖尿病肾病大鼠的血糖、24 h尿微量白蛋白、尿素氮和肌酐水平均低于模型组($P<0.01$ 或 0.05),且生脉散高剂量组大鼠肾脏组织病变减轻,坏死细胞较模型组更少且肾小管肾小球结构基本完整,说明生脉散可显著改善糖尿病肾病大鼠的肾组织,减少糖尿病对肾组织损伤,对DN大鼠的肾功能起到保护作用。

Akt/GSK-3 β 信号通路具有调节血糖的作用,与大鼠肾功能密切相关,是重要的胰岛素信号通路。Akt蛋白能调控细胞的增殖与凋亡,共有Akt1、Akt2和Akt3三种有着相同结构的蛋白异形体。有研究表明Akt1和Akt2在TGF- β 1介导的大鼠肾小管上皮细胞转分化过程中过度表达,从而促进糖尿病并发症的发生^[6]。并且Ying等^[7]发现,通过激活Akt信号通路抑制氧化应激,可以改善膜细胞凋亡,减缓糖尿病造成的肾损伤。此外,陶海英等^[8]发现,随着大鼠肾脏组织Akt蛋白水平的升高,大鼠24 h蛋白尿和肾脏指数均显著降低,肌酐清除率显著升高,其机制可能是通过调节Akt蛋白表达,从而减缓糖尿病肾病模型大鼠的肾损伤。

抑制GSK-3 β 活性,可降低DN大鼠蛋白尿水平,

改善肾脏凝血纤溶状态,对肾脏起到保护作用。王雪梅等^[9-10]发现GSK-3 β 可通过磷酸化多种内源性底物,包括参与代谢的多种蛋白和转录因子等,在血糖稳态调控、细胞生长、发育等过程中发挥重要作用。由此可见,探索Akt/GSK-3 β 信号通路是研究生脉散对DN大鼠的保护作用的重要途径。

本研究western blot的结果表明,生脉散可抑制糖尿病大鼠GSK-3 β 蛋白的表达,上调Akt蛋白的表达,与模型组比较,生脉散各剂量组大鼠肾脏GSK-3 β 蛋白表达显著降低,Akt蛋白表达水平显著上升($P<0.01$),且生脉散高剂量组较低剂量组对Akt、GSK-3 β 蛋白的表达影响更明显,这提示Akt/GSK-3 β 信号通路对DN大鼠的肾功能起着至关重要的作用。生脉散减缓糖尿病致肾损伤的机制可能是通过调控Akt、GSK-3 β 蛋白表达,从而减缓氧化应激造成的大鼠肾损伤,达到治疗大鼠糖尿病肾病的目的。

参考文献:

- [1]陈惠,孙朦朦,安然,等.生脉散治疗糖尿病研究进展[J].辽宁中医杂志,2013,40(10):2170-2172.
- [2]ROSSING P.Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in Type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetic Med, 2015, 15(11):900-919.
- [3]陆小元.麦冬多糖对2型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J].实用临床医药杂志,2012,16(24):11-14.
- [4]杨敬,代俞燕,熊燕影,等.人参皂苷Rg1对糖尿病肾病大鼠血清氧化应激指标、炎症因子及肾组织TGF- β 1、MCP-1 mRNA的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(5):853-856,918.
- [5]杨江辉.五味子对糖尿病大鼠肾脏基质金属蛋白酶系统的影响[D].长春:吉林大学,2016.
- [6]石明隽,肖瑛,桂华珍,等.糖尿病大鼠肾组织中AKT的表达及意义[J].中国老年学杂志,2011,31(22):4375-4378.
- [7]YING C, CHEN L, WANG S, et al. Zeaxanthin ameliorates high glucose-induced mesangial cell apoptosis through inhibiting oxidative stress via activating AKT signalling-pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90:796-805.
- [8]陶海英,杨宏伟,孔祥静,等.金钱草提取物对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用及对肾组织Akt/GSK-3 β 信号通路的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(7):576-580,659.
- [9]王雪梅,陈海青.GSK-3 β 抑制剂对糖尿病肾病大鼠肾组织病理、NF- κ B及TGF- β 1的影响[J].检验医学与临床,2020,17(23):3448-3452.
- [10]FRAME S, COHEN P.GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery [J]. Biochem J, 2001, 359(Pt 1):1-16.

高脂饮食诱导沙鼠非酒精性脂肪肝性纤维化模型的建立

王妍璐¹, 彭伟康², 梁嘉乐², 马卫列³, 丁航³, 张志珍³, 陈晓佳^{3*} (广东医科大学 1. 第二临床医学院; 2. 技术学院; 3. 基础医学院, 广东东莞 523808)

摘要: 目的 构建高脂膳食诱导的沙鼠非酒精性脂肪肝性纤维化模型。方法 30只40~60 g雄性沙鼠随机采用高脂饮食(模型组)或普通饮食(对照组)喂养16周,测定血清和肝组织中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)水平,HE、油红O、Masson染色观察肝脂肪变性和纤维化程度。结果 模型组体重及TC、TG、LDL-c水平均高于对照组($P<0.05$);病理检查显示肝细胞充满脂滴,汇管区出现纤维化。结论 高脂饮食可构建稳定的非酒精性脂肪肝性纤维化沙鼠模型。

关键词: 沙鼠; 非酒精性脂肪肝; 肝纤维化

中图分类号: Q 95-33

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0263-05

Establishment of non-alcoholic fatty liver disease-derived fibrosis induced by high-fat diet in gerbils

WANG Yan-lu¹, PENG Wei-kang², LIANG Jia-le², MA Wei-lie³, DING Hang³, ZHANG Zhi-zhen³, CHEN Xiao-jia^{3*} (1. Second School of Clinical Medicine; 2. School of Medical Technology; 3. School of Basic Medicine; Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Objective To establish a gerbil model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-derived fibrosis induced by high-fat diet (HFD). Methods Thirty male gerbils weighed 40-60 g were randomly fed with HFD (model group) or normal diet (control group) for 16 weeks. Serum and hepatic levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) were measured. Hepatic steatosis and fibrosis were observed by HE, oil red O, and Masson stain. Results Body weight and TC, TG, LDL-c levels were higher in model group than in control group ($P<0.05$). Pathological examination showed numerous lipid droplets in hepatocytes and fibrosis in the portal area. Conclusion HFD can induce a stable gerbil model of NAFLD-derived fibrosis.

Key words: gerbil; non-alcoholic fatty liver disease; hepatic fibrosis

据估计,全球1/4的人口患有非酒精性脂肪肝(NAFLD),预计未来10年非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的发病率将增加56%,NASH如不及时治疗,可出现肝纤维化(HF),最终发展成肝细胞癌(HCC)^[1-2]。由于肥胖率增加,HF相关的HCC发病率逐年上升^[3],亟需构建一种与人类HF发生和发展高度相似的动物模型进行HF的预防和治疗的研究。目前构建HF动物模型主要有基因工程鼠、肝毒性药物诱导鼠和高脂饮食诱导鼠^[4-5],其中基因工程鼠成本高^[6];肝毒性药物诱导虽然建模时间快但与人的HF发生发展不符,且不稳定^[7];

高脂饮食诱导HF模型与人的HF发生、发展模式相近^[8-9]。沙鼠血脂代谢与其他实验动物存在很大差别,其血脂对高脂饲料反应敏感,且其载脂蛋白变化与人类相似,被认为是高脂血症良好的研究模型^[10]。本课题组前期研究显示,采用89%基础饲料+1%胆固醇+10%猪油配方的高脂饲料可构建与人类高脂血症一致的高血脂动物模型^[11],故本实验在高脂血症沙鼠模型的基础上构建NAFLD模型,延长高脂喂养时间,模拟人类HF由NAFLD发展的过程,构建稳定的与人类HF发生、发展高度一致的HF沙鼠模型。

收稿日期: 2022-01-15

基金项目: 广东省大学生创新创业训练计划项目(S202010571094),广东省中医药局中医药科研项目(20222103),广东医科大学自然基金项目(GDMUM2020035)广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金(2020A1515 010224)

作者简介: 王妍璐(1999-),女,在读本科生, E-mail: 1563679873@qq.com

通信作者: 陈晓佳(1989-),男,硕士,实验师, E-mail: 378603606@qq.com

1 材料和方法

1.1 仪器与材料

1.1.1 仪器 5417R 高速台式离心机(Eppendorf 公司); 7180 型全自动生化分析仪(HITACHI 公司); SYNERGY H1 酶标仪(Biotek 公司)。

1.1.2 实验动物与材料 30 只清洁级雄性沙鼠, 体重为 40~60 g, 由遵义医科大学提供。单笼饲养, 室温 24~26℃, 湿度 50%, 昼夜交替时长 12 h, 自由进食饮水。SPF 级普通维持饲料和定制高脂饲料(89% 基础饲料+1% 胆固醇+10% 猪油配方) 购自广东省医学实验动物中心。戊巴比妥钠购自 Sigma 公司; 苏木素、尹红购自索莱宝公司; 多聚甲醛购自天津大茂化学试剂厂; 其他试剂为国产分析纯。MASSON 染色试剂盒购自索莱宝公司; 组织 TG、TC 检测试剂盒购自北京普利莱基因技术有限公司; BCA 蛋白检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组与造模 30 只体质量 40~60 g 雄性沙鼠, 随机分为正常对照组(NCG)和模型组(MG), 每组 15 只。正常对照组给予正常维持饲料喂养, 模型组进行高脂饲料喂养, 自由进食, 单笼喂养, 保持笼具清洁, 分别喂养 16 周。

1.2.2 沙鼠血脂和体质量检测 造模前两组沙鼠禁食不禁水 16 h 后, 2% 戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔麻醉, 用毛细玻璃管眼眶静脉丛取血, 于 1.5 mL 高压灭菌的离心管中室温静置 1 h, 室温 4 500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 使用全自动生化分析仪通过质控, 按标准化值标定后测定血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)水平。同时测定两组沙鼠造模前体质量。造模 16 周后, 按照上述方法检测血清 TG、TC、LDL-c 和 HDL-c, 同时检测造模后的体质量。

1.2.3 肝脏取材和肝体质量指数计算 戊巴比妥钠麻醉后, 将沙鼠固定于小动物解剖台上, 用剪刀快速剪开腹腔及胸腔。在解剖显微镜下仔细分别将肝脏、胃和胃连接的筋膜分离, 剪断进出肝脏的动静脉, 将肝脏取下。预冷 PBS 溶液清洗后, 放置于带有标尺的板上拍照并称重, 计算肝体质量指数。肝体质量指数为肝脏湿重与体质量之比。之后将肝脏分成两部分, 一部分用 4% 多聚甲醛溶液固定, 用于 HE 染色和 MASSON 染色; 另一部分切成小块, 在液氮中速冻 10 s, 置-80℃ 备用, 用于测定肝脏 TG 和 TC 含量。

1.2.4 肝脏总 TG、TC 含量测定 取-80℃ 冻存的部

分肝脏, 加入液氮研磨。按照 1 mg 肝脏加入 10 μ L 裂解液比例于冰上裂解 10 min, 2 000 r/min 离心 5 min 后取适量上清, BCA 法测定蛋白含量。剩余上清 70℃ 加热 10 min, 2 000 r/min 离心 5 min, 取上清测定 TG 和 TC 含量。按 4:1 比例配置工作液, 取 4 mL 试剂 R1 与 1 mL 试剂 R2 混合。在 96 孔板上, 每组样品设 3 个复孔, 每孔加入 190 μ L 工作液和 10 μ L 样品上清液, 轻摇混匀, 于室温避光反应 20 min, 在酶标仪上 550 nm 波长下进行比色。分别绘制 TG 和 TC 的标准曲线, 计算 TG 和 TC 浓度, 以每毫克蛋白浓度校正 TG 和 TC 的含量。

1.2.5 肝脏石蜡切片 HE 染色和 MASSON 染色 切取部分肝脏, 在 4% 多聚甲醛中固定 24 h 以上, 经水洗、脱水、透明、恒温浸蜡之后在包埋机上进行包埋, 以厚度为 4 μ m 进行切片。切片经脱蜡、脱二甲苯、水洗后参照染色试剂盒说明书进行 HE 和 MASSON 染色, 最后封片。在显微镜下观察、拍照。

1.3 统计学处理

采用 Graphpad Prime 8.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模前后沙鼠血脂四项的改变

测定造模前两组沙鼠的血清 TG、TC、LDL-c 和 HDL-C 水平, 差异均无明显变化($P>0.05$), 结果见图 1A。高脂饲料喂养 16 周后, MG 沙鼠血清中 TC、TG、LDL-c 和 HDL-c 含量均明显高于 NCG ($P<0.01$ 或 0.05), 见图 1B。结果提示高脂喂养 16 周后可导致沙鼠出现高脂血症。

2.2 沙鼠体质量与肝指数

高脂饲料喂养 16 周后, MG 沙鼠体质量平均增加 (46.17 ± 5.77) g, 高于 NCG 沙鼠体质量的 (20.80 ± 3.70) g, 两组差异有统计学意义($P<0.01$)。解剖沙鼠亦可发现, MG 沙鼠腹腔脂肪量较 NCG 沙鼠明显增多。取完整肝脏, 称取肝脏湿重, 计算肝指数。结果显示, MG 沙鼠肝指数为 0.074 ± 0.003 , 明显高于 NCG 的 0.033 ± 0.002 ($P<0.01$)。该结果提示高脂饮食可导致沙鼠体质量和肝脏重量增大。

2.3 沙鼠肝脏大体形态

造模 16 周后取完整肝脏, 可见 MG 沙鼠肝脏外观呈浅黄色, 有油腻感, 肝脏弥漫性肿大, 肝包膜紧张, 切开肝脏, 切缘外翻, 肝缘变顿, 呈肝脏脂肪异常累积现

象。NCG 肝脏大小适中,呈红褐色,肝脏边缘锐利,切面整齐,见图 2。结果说明,高脂饮食可导致沙鼠肝脏出现脂肪累积。

2.4 肝脏总TG、TC 含量

肝脏充分研磨后,离心取上清测定肝脏总TG 和 TC 含量。结果显示,高脂喂养 16 周后, MG 组沙鼠肝脏中总TG 含量为 $(183.80 \pm 5.69) \mu\text{mol/g}$ 蛋白,与正常对照组的 $(114.33 \pm 16.55) \mu\text{mol/g}$ 相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);总TC 含量为 $(506.49 \pm 47.87) \mu\text{mol/g}$,亦高于正常对照组的 $(61.67 \pm 6.68) \mu\text{mol/g}$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结果提示,高脂饮食 16 周后,沙鼠摄入的大部分脂肪和胆固醇累积在肝脏。

2.5 沙鼠肝脏石蜡切片HE 染色

对肝脏进行石蜡包埋,切片进行HE 染色,结果见

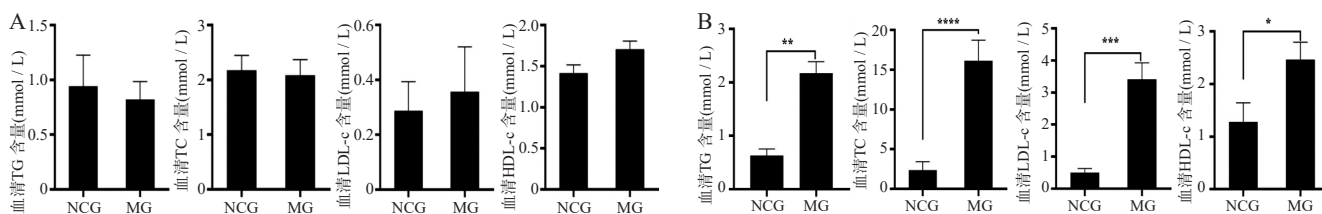
图 3。HE 染色显示, NCG 沙鼠肝细胞形态正常,肝索肝窦结构清晰,胞质均匀淡染,细胞核居中。而MG 沙鼠切面分布大小不等空泡,肝细胞变大,细胞核偏向一侧,肝细胞拥挤,呈明显肝细胞脂肪变性征象。

2.6 沙鼠肝脏冰冻切片油红O 染色

为验证HE 切片空泡为异常累积的脂肪,取新鲜肝脏进行冰冻切片油红O 染色。结果显示,高脂喂养 16 周后MG 沙鼠肝细胞内出现大量均质红染(图 4),与石蜡切片HE 染色空泡位置一致,提示肝脏细胞脂肪累积。

2.7 沙鼠肝脏石蜡切片MASSON 染色

在高脂沙鼠模型基础上,延长高脂喂养时间,对肝脏进行石蜡切片MASSON 染色。结果显示,与NCG 沙鼠相比, MG 沙鼠的肝小叶结构出现紊乱,肝细胞



A、B 分别为造模前、高脂饲料喂养 16 周后的结果; NCG: 正常对照组; MG: 模型组; 与正常对照组相比: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$

图 1 造模前后沙鼠的血脂 4 项水平

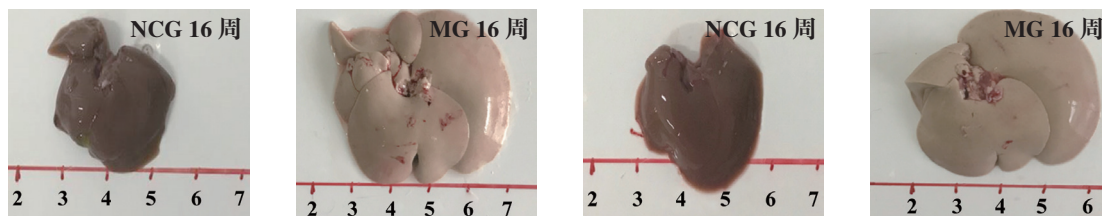


图 2 造模 16 周后沙鼠肝脏形态观察 (cm)

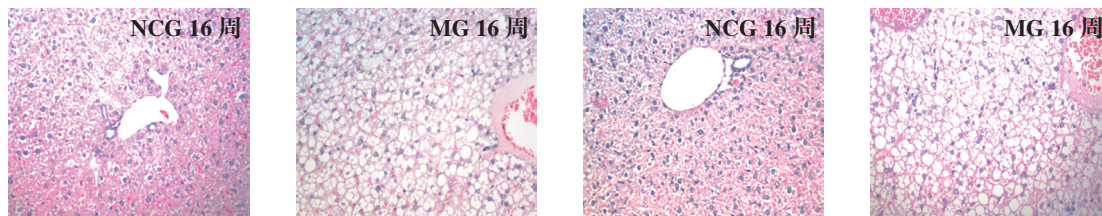


图 3 高脂喂养 16 周后沙鼠肝脏HE 染色 (200×)

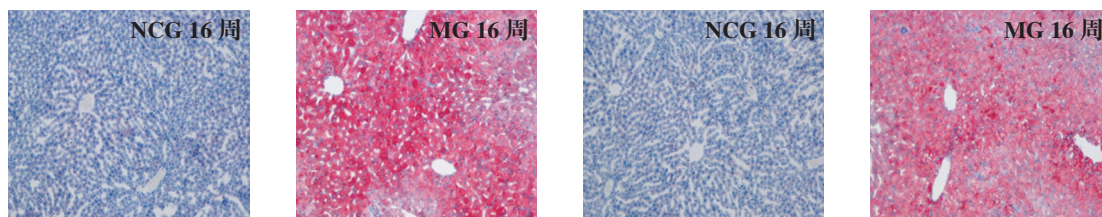


图 4 高脂喂养 16 周后沙鼠肝脏油红O 染色 (200×)

有空泡、肝血窦周围出现纤维化,胶原纤维大量增生并形成纤维间隔,可见汇管区纤维化,偶见假小叶形成

(图5)。

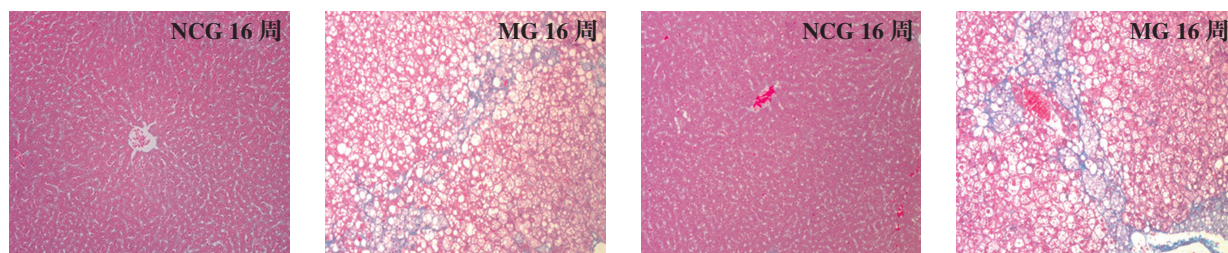


图5 高脂喂养16周后沙鼠肝脏MASSON染色(200×)

3 讨论

随着生活水平的提高、饮食习惯的改变,NAFLD的发病率逐年上升,人类的HF的自然发生发展过程为:NAFLD-NASH-HF,即出现高脂血脂后,肝脏之后累积,形成NAFLD,肝细胞由于脂毒性出现炎症,导致NASH,炎症因子激活肝星状细胞,产生过量的细胞外基质导致HF。NAFLD是一种由多重因素导致的肝脏脂肪异常累积,早期表现为肝细胞单纯性的脂肪累积,后期可发展为NASH、HF,肝脏纤维化可导致肝小叶形态紊乱,胆汁淤积,如不进行有效干预,最终可发展成肝硬化和肝细胞癌^[12]。

外源性的脂类物质,被转运到肝脏,被肝细胞摄取进行代谢^[13],当机体需要脂类物质时,肝细胞内的脂类物质可通过极低密度脂蛋白运输到外周,保持肝细胞中的脂类物质处于合理水平,当摄入过多的脂类物质时,其累积在肝细胞中,出现肝细胞脂肪变^[14-15],实验结果显示,高脂喂养16周时,MG组沙鼠血清中TC含量、TG及LDL-c含量均高于NCG组沙鼠水平($P<0.01$),提示MG组沙鼠出现高脂血症。血液中的TC、TG被运输到肝细胞中代谢,过多的TG、TC被累积于肝细胞,导致肝脏肿大,16周时取完整沙鼠肝脏,大体观显示肝脏体质量增大,肝包膜紧张,称取肝脏湿重和体质量计算肝指数亦提示MG组沙鼠肝指数高于NCG组。为验证是否增大的肝脏是因为TG、TC累积所致,进一步去肝组织研磨,检测肝组织中总TG和TC含量,结果显示MG沙鼠肝脏TG和TC含量明显高于NCG沙鼠($P<0.05$ 或 0.01),提示高脂喂养可导致沙鼠肝脏TG和TC异常累积,符合NAFLD发病机制。肝脏中过度累积的TG在代谢过程中会产生有毒物质,导致内质网应激和炎症介质激活,这些因素共同引起肝细胞损伤出现NASH^[16]。肝脏在持续炎症介质的刺激下,肝窦内处于静止状态下的星状细胞可被激活,转

分化为促瘢痕形成的肌成纤维细胞,分泌大量的细胞外基质对肝损进行修复,但过量的细胞外基质可导致肝脏出现纤维化,破坏肝小叶的正常形态,导致肝硬化甚至肝细胞癌变^[17]。肝脏组织病理检查是诊断HF的金标准,16周时MG沙鼠肝脏进行石蜡切片HE和油红O染色,均表现出肝脏脂肪累积,符合NAFLD的诊断标准,成功构建单纯高脂饮食诱导的NAFLD动物模型。在此基础上进行MASSON染色,结果显示16周时MG沙鼠肝脏出现纤维化,符合HF诊断标准。

本实验方法通过单纯的高脂喂养,模拟人类因饮食习惯改变导致的高脂血症,肝脏脂肪累积出现NAFLD,在没有有效的干预措施前提下,继续高脂饮食,导致NASH,炎症介质激活肝脏星状细胞,分泌大量的细胞外基质,最终导致HF发生。该模型与人类HF的发生发展模式相似,且造模方法简单,且可在不同时间点取材观察到HF发生发展全过程,沙鼠体型居中,成年沙鼠100g左右,方便操作和多次取血,优于大小鼠,有利于对HF发病机制的研究。

参考文献:

- [1]HUANG D Q, EL-SERAG H B, LOOMBA R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(4): 223-238.
- [2]LI J, ZOU B, YEO Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 389-398.
- [3]WHITE D L, KANWAL F, EL-SERAG H B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 10(12): 1342-1359.
- [4]SANTHEKADUR P K, KUMAR D P, SANYAL A J.

(下转第271页)

方格星虫三肽对黑色素瘤A375细胞的增殖抑制作用

戚 怡^{1,2,3}, 陈起周¹, 王艺瑾³, 叶子秋³, 吴科锋^{1,2,3}, 叶 华^{1,3}, 罗 辉^{1,2,3}, 欧阳茜茜^{1,2,3*}

(1. 广东医科大学海洋医药研究院, 广东湛江 524000; 2. 南方海洋科学与工程广东省实验室(湛江), 广东湛江 524000; 3. 广东湛江海洋医药研究院, 广东湛江 524000)

摘 要: **目的** 观察方格星虫三肽对人黑色素瘤细胞A375细胞增殖的影响。**方法** CCK-8法观察方格星虫三肽对A375细胞生长的影响; 平板克隆实验观察其对A375细胞克隆形成能力的影响; transwell细胞迁移实验检验其对A375细胞迁移的影响; 活性氧(ROS)、乳酸脱氢酶(LDH)实验检测其对A375细胞ROS和LDH含量的影响。**结果** 方格星虫三肽可抑制A375细胞增殖、克隆形成、细胞迁移、LDH释放, 增加ROS含量 ($P<0.05$ 或 0.01)。**结论** 方格星虫三肽对A375细胞增殖有明显抑制作用。

关键词: 方格星虫; 活性肽; A375细胞; 细胞增殖

中图分类号: R 734.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0267-05

Inhibition effect of tripeptide of *Sipunculus nudus* Linnaeus on proliferation of melanoma A375 cells

QI Yi^{1,2,3}, CHEN Qi-zhou¹, WANG Yi-jin³, YE Zi-qiu³, WU Ke-feng^{1,2,3}, YE Hua^{1,3}, LUO Hui^{1,2,3}, OUYANG Qian-qian^{1,2,3*} (1. Marine Biomedical Research Institution, Guangdong Medical University, Zhanjiang, 524023, China; 2. Guangdong Provincial Laboratory of Southern Marine Science and Engineering, Zhanjiang 524023, China; 3. Zhanjiang Marine Biomedical Research Institute of Guangdong, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of *Sipunculus nudus* Linnaeus-derived tripeptide on proliferation of human melanoma A375 cells. **Methods** The proliferation, clonality, migration, and reactive oxygen species (ROS) and lactate dehydrogenase (LDH) levels in A375 cells were respectively detected by CCK-8, plate clone formation, transwell, DCFH-DA, and ELISA after pretreatment with the tripeptide. **Results** The tripeptide decreased proliferation, clone formation, migration, and LDH level in A375 cells, and increased ROS content ($P<0.05$ or 0.01). **Conclusion** The tripeptide derived from *Sipunculus nudus* Linnaeus can significantly inhibit the proliferation of A375 cells.

Key words: *Sipunculus nudus* Linnaeus; active peptide; A375 cells; proliferation

恶性黑色素瘤是一种源于皮肤黑素细胞的高转移快侵袭、高死亡率的恶性肿瘤^[1-3], 发病机制尚不明确, 手术、化疗、放疗等传统治疗方法存在患者耐受性差、预后差等问题^[4-5]。目前靶向治疗和免疫治疗已在临床中取得一定进展, 提高了恶性黑色素瘤患者的生存率, 突破了传统治疗局限^[6-7], 但这些治疗方法依然存在患者耐药性、治疗无普遍性、药物不良反应大等问题^[8-9]。因此, 寻找低毒、高效的抗肿瘤药物或辅助抗肿瘤药物是恶性黑色素瘤治疗的研究方向之一。水产品生存环

境极端, 其蛋白质组成独特, 水解产生的生物活性肽具有特殊氨基酸^[10], 具有神经保护、镇痛、抗病毒等生物活性^[11]。目前对鱼虾类生物活性肽的研究较多, 水生软体动物源的生物活性肽尚未被广泛研究。方格星虫(*Sipunculus nudus*)俗称沙虫或海肠子, 除极地水域外, 分布于全球各地; 在我国, 主要生长于广东、广西、海南及福建地区^[12], 它被沿海居民称为“海洋冬虫夏草”, 具有滋阴降火、清肺补虚、活血强身的功效, 滋补五脏, 在食用和药用方面均有广阔的应用前景^[13]。方

收稿日期: 2021-12-14

基金项目: 广东医科大学博士科研启动基金(GDMUB2021005), 南方海洋科学与工程广东省实验室(湛江)基金(ZJW-2019-007), 广东医科大学海洋医药研究院 南海海洋生物医药资源研发公共服务平台

作者简介: 戚 怡(1975-), 女, 博士, 助理研究员, E-mail: 173312453@qq.com

通信作者: 欧阳茜茜(1988-), 女, 博士, 讲师, E-mail: oyqq617@gdmu.edu.cn

格星虫中可提取出大量营养物质及天然活性产物,如游离氨基酸、脂肪酸、多糖、矿物元素、甾醇类、核苷类和酶类等^[14-15]。方格星虫三肽是从方格星虫多肽中分离出的可人工合成的具有活性的低聚肽,本研究发现其对黑色素瘤细胞A375具有一定的抑制作用,可为后续抗癌辅助药物的研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 实验材料

方格星虫三肽(实验室合成,纯度为99%),分子量为358.59 Da,氨基酸序列为丝氨酸-精氨酸-脯氨酸(SRP);人黑色素瘤细胞A375细胞株;人永生化角质细胞HaCaT细胞株;青霉素-链霉素混液、胰蛋白酶、二甲基亚砜DMSO(索莱宝公司);胎牛血清(美国Gibco公司);高糖DMEM培养基(Hyclone公司);CCK-8(碧云天公司);活性氧(ROS)试剂盒、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(索莱宝公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 配制含10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素混液的DMEM培养基,在5%CO₂、37℃培养箱中进行人黑色素瘤细胞A375细胞株的培养,待细胞处于对数生长期,取细胞进行实验。在实验过程中,空白组(方格星虫三肽浓度为0 g/L)细胞加入不添加胎牛血清的DMEM培养基,实验组分别添加1、1.25、1.5、1.75、2 g/L方格星虫三肽溶解于无血清DMEM培养基。

1.2.2 CCK-8法检测A375细胞活力 制备细胞悬液,将A375细胞、HaCaT细胞以5 000个/孔的接种密度分别接种于96孔板。设置空白组,每组设置6个重复。将96孔平底板置于5% CO₂、37℃培养箱中,待细胞贴壁12 h后各实验组分别加入药物培养24 h,弃含有药物的培养基,加入CCK-8继续培养3 h。采用酶标仪在490 nm波长检测各组吸光度(A)值,计算细胞活率,实验重复3次。细胞活率(%)=(A1/A0)×100%,其中A1代表实验组吸光度值,A0代表空白组吸光度值。

1.2.3 transwell细胞迁移实验 将小室放入24孔板,并在小室上层加入300 μL混有1×10⁵个细胞的无血清培养基(加药),放入培养箱孵育4~6 h,在小室下层加入750 μL 10%FBS培养基,放入培养箱继续孵育24 h。弃小室上层培养基,PBS洗2次,3.7%多聚甲醛室温固定细胞15 min,弃多聚甲醛,PBS清洗2次,结晶紫避光染色15 min,洗去结晶紫,棉棒擦去小室上层未迁移的细胞,显微镜下拍照,随机选取3~5个

视野计数。实验重复3次。

1.2.4 细胞克隆形成实验 取对数生长期的A375细胞,制成细胞悬液并梯度稀释至300个/孔,加入6孔板吹打分散培养,贴壁后加入药物培养基处理24 h,弃去药物培养基后继续加入有血清培养基,待培养至群落肉眼可见,整个过程2~3周。弃上清液,PBS浸洗2次,4%多聚甲醛固定细胞15 min,弃固定液,加入稀释为0.1%的结晶紫染色60 min,PBS冲洗,风干,计数拍照后用10%的冰乙酸溶解,492 nm测定吸光值,实验重复3次。

1.2.5 ROS检测 A375细胞分组处理后,弃药物,加入含10 μmol/L DCFH-DA的无血清培养基孵育20 min,用无血清培养基洗涤细胞3次,多功能微孔板检测系统(BIOTEL CYTATION5)拍照并检测荧光强度。

1.2.6 LDH检测 A375细胞分组处理后,收集细胞,按照ELISA检测试剂盒说明进行操作,检测LDH活性。

1.3 统计学处理

使用Graph-pad prism5.0及image J软件分析数据和图像处理,计量资料采用单因素方差分析及q检验,以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 方格星虫三肽对A375细胞的毒性实验

使用CCK-8法检测方格星虫三肽对A375细胞的毒性影响,发现所设5个浓度均对A375细胞有明显的抑制作用(P<0.01),且与空白组相比,随着浓度的升高A375细胞活率降低,IC₅₀值为1.955 g/L。见图1。

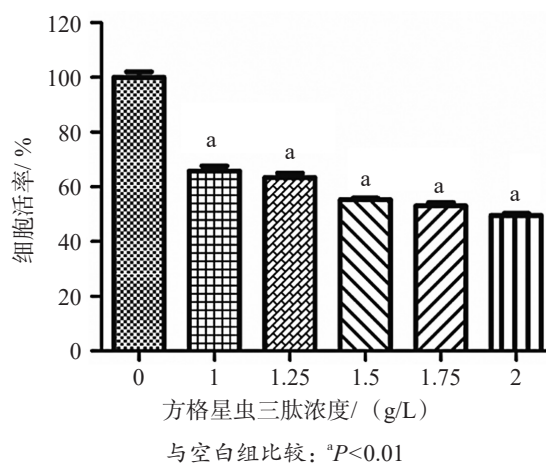
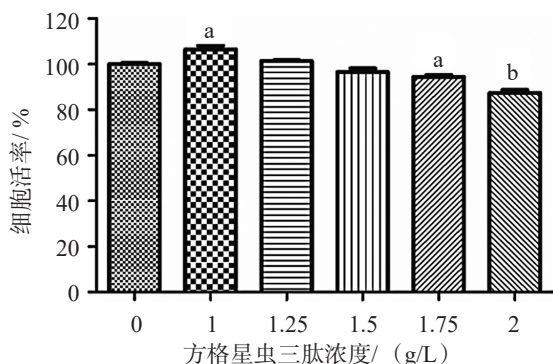


图1 方格星虫三肽对人黑色素瘤细胞A375的细胞毒性实验

2.2 方格星虫三肽对正常细胞的毒性实验

与空白组相比,方格星虫三肽在浓度为1 g/L时

有较明显的促角质细胞生长的作用($P<0.05$); 1.25、1.5 g/L 时, 对细胞无明显影响; 2 g/L 时有明显的抑制作用($P<0.01$)。IC₅₀ 值为 2.611 g/L。见图 2。

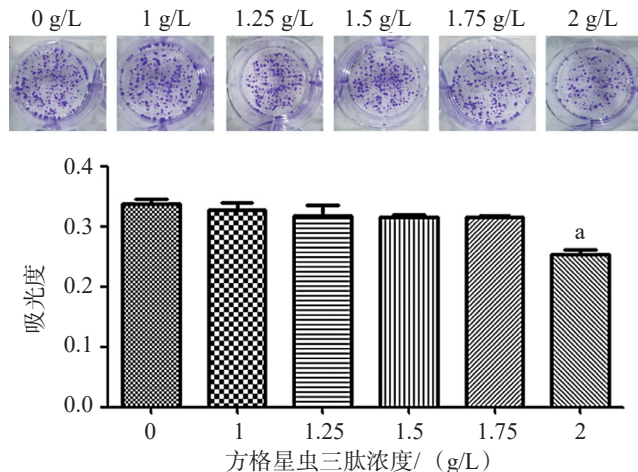


与空白组比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

图2 方格星虫三肽对人角质层细胞HaCaT的细胞毒性实验

2.3 克隆形成实验

不同浓度的方格星虫三肽(1、1.25、1.5、1.75、2 g/L)处理细胞后, 其克隆形成能力受到抑制, 当给药浓度为 2 g/L 时, 与空白组比较差异有统计学意义($P<0.01$), 说明 2 g/L 方格星虫三肽可有效抑制A375细胞的增殖。见图3。



与空白组比较: ^a $P<0.01$

图3 方格星虫三肽对人黑色素瘤细胞A375的克隆形成实验

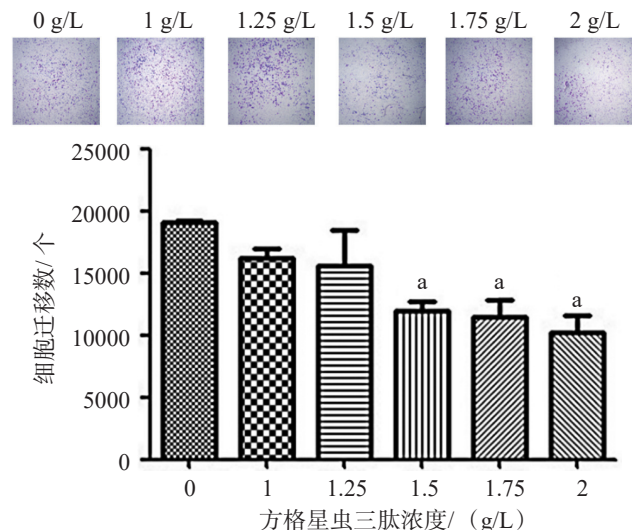
2.4 方格星虫三肽对A375细胞的迁移影响

细胞迁移实验结果发现, 方格星虫三肽处理 24 h 后与空白组相比, 不同浓度的方格星虫三肽均有抑制黑色素瘤细胞迁移的作用, 且其迁移能力随着方格星虫三肽的浓度升高而降低, 其中 1.5、1.75、2 g/L 方格星虫三肽处理后细胞迁移水平与空白组相比显著减少($P<0.05$)。见图4。

2.5 ROS 检测

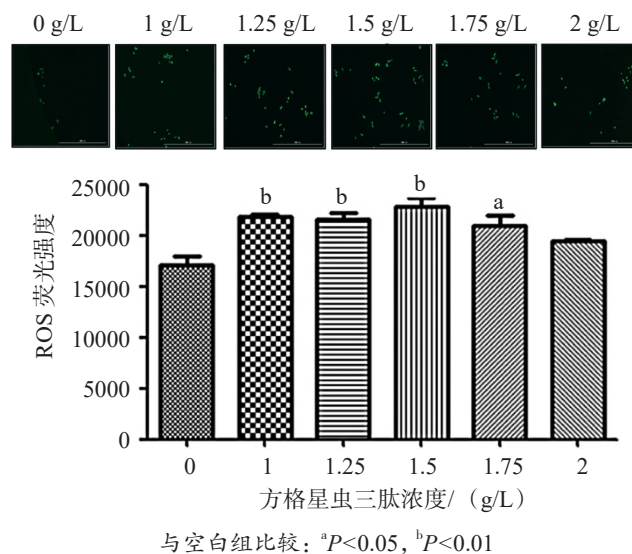
不同浓度的方格星虫三肽处理A375黑色素瘤细

胞后可发现, 1、1.25、1.5、1.75 g/L 的药物可使黑色素瘤细胞内ROS含量明显增加($P<0.05$ 或0.01), 表明方格星虫三肽抑制A375黑色素瘤细胞增殖的作用与细胞内ROS水平有关。见图5。



与空白组比较: ^a $P<0.05$

图4 方格星虫三肽对人黑色素瘤细胞A375的细胞迁移实验



与空白组比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

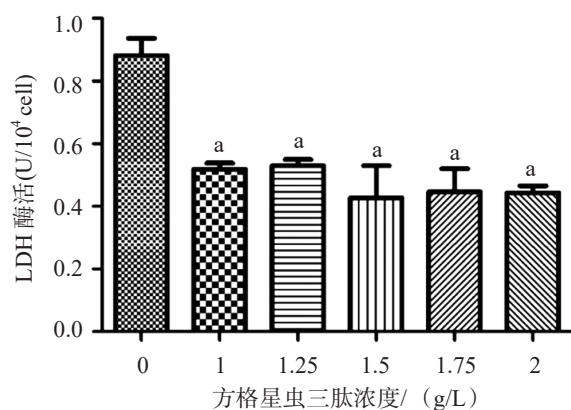
图5 方格星虫三肽对人黑色素瘤细胞A375 ROS的影响

2.6 LDH 检测

不同浓度的方格星虫三肽处理A375黑色素瘤细胞后, LDH的变化趋势均减少, 与空白组相比LDH酶活性明显降低($P<0.01$)。见图6。

3 讨论

本研究通过细胞增殖实验、克隆形成实验说明经方格星虫分离、酶解、人工合成的方格星虫三肽能在一定浓度内抑制恶性黑色素瘤细胞A375的增殖; 同时, 通过对人永生角质细胞HaCaT进行细胞增殖实



与空白组比较: ^a $P < 0.01$

图6 方格星虫三肽对人黑色素瘤细胞A375的LDH影响

实验发现方格星虫三肽不会对正常细胞产生毒性作用,说明该食物源生物活性肽比常规抗癌药物具有更高的安全性。transwell 细胞迁移实验考察方格星虫三肽处理后恶性黑色素瘤细胞A375的细胞迁移情况,结果显示,经过一定浓度的(1.5、2 g/L)方格星虫三肽处理后,肿瘤细胞的迁移数明显减少,表明方格星虫三肽可在一定浓度下抑制恶性黑色素瘤细胞A375的迁移能力,进一步减少其增殖。本研究对方格星虫三肽处理后恶性黑色素瘤细胞A375的ROS变化及LDH进行检测,结果显示当方格星虫三肽药物浓度较高时,ROS含量与空白组比较明显升高,与之前的CCK-8结果相对应,这是由于肿瘤细胞的快速生长使得肿瘤内部处于缺氧环境^[16-18]。在低到中等水平上,ROS可通过诱导DNA突变和基因组不稳定性来作为加速肿瘤细胞增殖、生存和转移的信号分子促进肿瘤的发展^[19-20];另一方面,肿瘤细胞中ROS的增加可以诱导肿瘤细胞自噬、凋亡等,从而抑制其增殖及逆转耐药^[21]。本研究中,不同浓度的方格星虫三肽作用于恶性黑色素瘤细胞后,抑制了肿瘤细胞的生长速度,从而使ROS在给药细胞中的表达高于空白组;但是可能由于方格星虫三肽药物浓度过高,A375细胞受渗透压影响,当药物浓度高达2 g/L时,药物对给药肿瘤细胞的ROS表达影响不明显。同时,肿瘤细胞的特点之一是其能量代谢发生改变,对于恶性肿瘤细胞来说,在日常代谢中更倾向于通过糖酵解获取能量^[22],从而满足肿瘤细胞快速增长繁殖的需求。其在代谢中产生的代谢产物乳酸又有利于肿瘤生长微环境的形成,进而促进肿瘤细胞的进展和远处转移。LDH作为参与肿瘤细胞代谢的一种酶,被发现与多种肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[23]。本研究中使用不同浓度的方格星虫三肽处理恶性黑色素瘤细胞后,肿瘤细胞的增殖受到抑制,经过进一步检测

LDH发现,不同浓度的方格星虫三肽抑制了肿瘤细胞LDH的释放。

综上所述,方格星虫三肽体外抗肿瘤活性较好,其抑制A375细胞增殖的作用机制可能与抑制肿瘤细胞的能量代谢有关。方格星虫三肽可作为一种辅助的抗肿瘤药物继续深入研究。

参考文献:

- [1] LORTET-TIEULENT J, GEORGES D, BRAY F, et al. Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(11): 3029-3036.
- [2] 边毅, 吕金, 张谦, 等. 癌组织CD163和动力蛋白激活蛋白2表达与皮肤恶性黑色素瘤临床病理特征的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(11): 1128-1130.
- [3] 王永芳, 谭谦. 皮肤恶性黑色素瘤诊断和外科治疗的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(5): 721-725.
- [4] 祖丽胡玛尔·莫沙, 康晓静. 恶性黑色素瘤的免疫治疗研究进展[J]. *国际皮肤性病杂志*, 2017, 43(2): 117-120.
- [5] 毛爱迪, 陈爱军, 王萍. 恶性黑色素瘤治疗最新研究进展[J]. *重庆医学*, 2021, 50(20): 3581-3585.
- [6] 陈珂欣, 吴敏靓, 王宇翀, 等. 黑色素瘤的治疗进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(1): 60-63, 67.
- [7] 葛倩文, 泽永革, 格桑曲珍. 西藏恶性黑色素瘤临床特征及其转移因素的分析[J]. *西藏医药*, 2021, 42(5): 62-63.
- [8] 张芹, 杜平丽, 张洁, 等. 皮肤恶性黑色素瘤患者预后的影响因素[J]. *国际护理学杂志*, 2021, 40(17): 3117-3120.
- [9] 张颖, 周晓鸿. 黑色素瘤靶向及免疫治疗现状与进展[J]. *皮肤病与性病*, 2021, 43(4): 475-477, 481.
- [10] 蔡燕萍, 余晓婉, 张庆春, 等. 水产品生物活性肽的研究进展[J]. *食品与发酵工业*, 2020, 46(16): 249-256.
- [11] MORLIGHEM J R L, RADIS-BAPTISTA G. The place for enzymes and biologically active peptides from marine organisms for application in industrial and pharmaceutical biotechnology[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(4): 334-355.
- [12] 刘珍, 唐晓宁, 吴科锋, 等. 方格星虫低聚肽的分离、鉴定及其促骨发育作用评价[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(20): 334-341.
- [13] SU J, LIAO D Y, SU Y C, et al. Novel polysaccharide extracted from *Sipunculus nudus* inhibits HepG2 tumour growth in vivo by enhancing immune function and inducing tumour cell apoptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(17): 8338-8351.
- [14] 郭峰君, 易灵红, 杨玉霞, 等. 方格星虫营养价值研究进展[J]. *轻工科技*, 2021, 37(4): 15-17.
- [15] ZHENG Z, ZHANG C, LIN H, et al. Wound-healing acceleration of mice skin by *Sipunculus nudus* extract and its mechanism[J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2020, 25, 37(3): 460-468.

- [16] YANG Y Y, LIU X, MA W, et al. Light-activatable liposomes for repetitive on-demand drug release and immunopotential in hypoxic tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 265: 120456.
- [17] CHUANG K C, CHANG C R, CHANG S H, et al. Imiquimod-induced ROS production disrupts the balance of mitochondrial dynamics and increases mitophagy in skin cancer cells[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98(3):152-162.
- [18] GAO D, QU Y, WU H. Inhibitory effects of schisantherin F from *Schisandra propinqua* subsp. *sinensis* on human melanoma A375 cells through ROS-induced mitochondrial dysfunction and mitochondria-mediated apoptosis[J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(10):1486-1489.
- [19] LEE C W, YEN F L, KO H H, et al. Cudraflavone C induces apoptosis of A375.S2 melanoma cells through mitochondrial ROS production and MAPK activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1508.
- [20] ZHOU B, ZHANG J Y, LIU X S, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis[J]. *Cell Res*, 2018, 28(12): 1171-1185.
- [21] PENG K T, CHIANG Y C, KO H H, et al. Mechanism of lakoochin a inducing apoptosis of A375.S2 melanoma cells through mitochondrial ROS and MAPKs Pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2649.
- [22] MITRA A, GHOSH R. A375 melanoma cells are sensitized to cisplatin-induced toxicity by a synthetic nitro-flavone derivative 2-(4-Nitrophenyl)-4H- chromen- 4-one through inhibition of PARP1[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(8):5993-6005.
- [23] ASIABI H, YAMINI Y, ALIPOUR M, et al. Synthesis and characterization of a novel biocompatible pseudo-hexagonal NaCa-layered double metal hydroxides for smart pH-responsive drug release of dacarbazine and enhanced anticancer activity in malignant melanoma[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 97:96-102.

~~~~~  
(上接第 266 页)

- Preclinical models of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol*, 2018, 68(2): 230-237.
- [5] TSUCHIDA T, LEE Y A, FUJIWARA N, et al. A simple diet-and chemical- induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 385-395.
- [6] LUYENDYK J P, KASSEL K M, ALLEN K, et al. Fibrinogen deficiency increases liver injury and early growth response-1 (Egr-1) expression in a model of chronic xenobiotic-induced cholestasis[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 1117-1125.
- [7] DONG S, CHEN Q L, SONG Y N, et al. Mechanisms of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis with combined transcriptomic and proteomic analysis[J]. *J Toxicol Sci*, 2016, 41(4): 561-572.
- [8] LIAN C Y, ZHAI Z Z, LI Z F, et al. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 330: 109199.
- [9] ISHIMOTO T, LANASPA M A, RIVARD C J, et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1632-1643.
- [10] 钟民涛, 黄敏, 卢静, 等. 长爪沙鼠速发型高脂血症模型的初步建立[J]. *中国实验动物学报*, 2006, 14(3): 217-221.
- [11] 金丹丹. 高脂动物模型的建立与甲基原薯蓣皂苷对血脂影响的初步研究[D]. 广东医学院, 2015.
- [12] SHEKA A C, ADEYI O, THOMPSON J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(12): 1175-1183.
- [13] ALVES-BEZERRA M, COHEN D E. Triglyceride metabolism in the liver[J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1):1-8.
- [14] VERGANI L. Fatty acids and effects on in vitro and in vivo models of liver steatosis[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(19): 3439-3456.
- [15] LIU W, BAKER S S, BAKER R D, et al. Antioxidant mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(12): 1301-1314.
- [16] MATO J M, ALONSO C, NOUREDDIN M, et al. Biomarkers and subtypes of deranged lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(24): 3009-3020.
- [17] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.

## Bcl-2 家族在脐带间充质干细胞外泌体改善阿霉素心肌损伤中的作用

李艺养<sup>1</sup>, 罗鸿伟<sup>2</sup>, 田川<sup>1</sup>, 马国达<sup>2</sup>, 陈日玲<sup>2</sup> (1. 广东医科大学附属第一医院儿科, 广东湛江 524000; 2. 广东医科大学附属顺德妇女儿童医院儿科, 广东佛山 528300)

**摘要:** **目的** 探讨Bcl-2 家族在脐带间充质干细胞外泌体(Exo) 改善阿霉素(Dox) 诱导心肌损伤中潜在机制。**方法** 大鼠心肌细胞 H9C2 分为空白对照组、Dox 组(0.2 mg/L Dox)、H-Exo+Dox 组(30 mg/L Exo、0.2 mg/L Dox)、L-Exo+Dox 组(15 mg/L Exo、0.2 mg/L Dox)。流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot 检测Bax、Bcl-2、Caspase-3 表达。**结果** H-Exo+Dox、L-Exo+Dox 组细胞凋亡率及Bax、Caspase-3 表达明显低于Dox 组, 而Bcl-2 表达、Bcl-2/Bax 比值明显增加, 特别是H-Exo+Dox 组( $P<0.05$ )。**结论** 脐带间充质干细胞Exo 通过下调Bax、Caspase-3 表达和上调Bcl-2 表达来减轻Dox 对心肌损害。

**关键词:** 脐带间充质干细胞; 外泌体; 阿霉素; 心肌细胞; Bcl-2

**中图分类号:** R 542.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0272-04

## Role of Bcl-2 family in doxorubicin-induced myocardial injury ameliorated by umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes

LI Yi-yang<sup>1</sup>, LUO Hong-wei<sup>2</sup>, TIAN Chun<sup>1</sup>, MA Guo-da<sup>2</sup>, CHEN Ri-ling<sup>2</sup> (1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Department of Pediatrics, Affiliated Shunde Women and Children's Hospital, Guangdong Medical University, Foshan 528300, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the potential mechanism of Bcl-2 family on doxorubicin (Dox)-induced myocardial injury improved by umbilical cord mesenchymal stem cell Exosomes (UCMSC-Exo). **Methods** Rat myocardial H9C2 cells were divided into blank control, 0.2 mg/L Dox, H-EXO +Dox (30 mg/L Exo + 0.2 mg/L Dox), and L-Exo+Dox (15 mg/L Exo + 0.2 mg/L Dox) groups. Apoptosis and expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 were detected by flow cytometry and Western blot, respectively. **Results** Compared with Dox group, apoptosis and expression of Bax and Caspase-3 were lower, while Bcl-2 expression and Bcl-2/Bax ratio were higher in H-Exo+Dox and L-Exo+Dox groups, especially in H-Exo+Dox group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** UCMSC-Exo can attenuate Dox-induced myocardial injury via down-regulating Bax and caspase-3 expression and up-regulating Bcl-2 expression.

**Key words:** umbilical cord mesenchymal stem cell; exosome; doxorubicin; cardiomyocyte; Bcl-2

阿霉素(Dox)广泛应用于治疗儿童白血病、淋巴瘤等多种恶性肿瘤,由于使用频率及剂量较高,容易导致体内的蓄积,可致多种毒副作用,其中最明显的毒副作用是心脏毒性,甚至 10% 的患者在化疗结束后 15 a 内会出现症状性心脏病<sup>[1]</sup>。国内外已证实外泌体对心血管疾病有损伤修复作用<sup>[2]</sup>。本研究旨在探索脐带间充质干细胞源性的外泌体逆转阿霉素诱导的心肌细胞损伤及其潜在的机制。

### 1 材料和方法

#### 1.1 主要试剂

脐带间充质干细胞购自苏州赛业生物科技有限公

司; AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒购自美国 BD 公司; Bcl-2 antibody (C-2) (货号 sc7382)、 $\beta$ -actin 抗体 (货号 sc-81178)、Caspase-3 antibody (H-277) (货号: sc-7272) 购自美国 Santa Cruz; Bax antibody (E63) (货号: ab32503) 购自美国 Abcam; Anti-CD81 antibody (货号: A01281-2)、Anti-Tsg101 antibody (货号: A01233-2) 购自 BOSTER Biological Technolog.

#### 1.2 人脐带间充质干细胞外泌体的提取鉴定

于人脐带间充质干细胞基础培养基培养细胞生长至 70%~80% 融合度时,更换基础培养基为无外泌体血清培养基,继续培养 72 h 后收集细胞上清,通过

逐步超高速离心法得到外泌体悬浮液。将外泌体悬浮液置于铜网行醋酸双氧铀染色液负染后,透射电子显微镜观察外泌体形态,纳米颗粒示踪分析仪Particle Metrix 系统检测外泌体粒径大小从而得到颗粒粒径的数量及浓度分布信息,Western-blot 蛋白印记检测外泌体表面标志物等方法鉴定外泌体。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 实验分组** 根据各组有无阿霉素及间充质干细胞外泌体浓度的不同,将鼠心肌细胞 H9C2 分为四组,(1)空白对照组(未给予任何剂量Exo 及Dox);(2) Dox 组(加入 0.2 mg/L 的Dox);(3) H-Exo+Dox 组(加入 30 mg/L Exo 及 0.2 mg/L 的Dox);(4) L-Exo+Dox 组(加入 15 mg/L Exo 及 0.2 mg/L 的Dox)。

**1.3.2 AnnexinV-FITC/PI 检测心肌细胞凋亡率** 将 H9C2 均匀铺板后放入 5 % CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养,待细胞生长至 80%~90% 融合时,根据不同分组予以不同浓度外泌体及Dox 处理,24 h 后消化并收集各组悬浮心肌细胞,然后再加入 5  $\mu$ L 的 Annexin V-FITC,充分混匀后,避光孵育 15 min。于上机前 5 min 再加入 5  $\mu$ L 的 PI 染色继续避光孵育,上机时补加 200  $\mu$ L 的 1 $\times$ Binding Buffer,并在 1 h 内使用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

**1.3.3 Western-blots 检测心肌细胞凋亡蛋白** 收集各组心肌细胞并提取蛋白,配平至一致浓度后上样,经过电泳、电转膜、封闭抗体、孵育一抗、孵育二抗后于凝胶成像仪分别检测 Bax、Bcl-2、active Caspase-3 凋亡蛋白的表达水平。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件,多组间比较采用 LSD 单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 实验结果

### 2.1 人脐带间充质干细胞的培养及外泌体的提取鉴定

**2.1.1 脐带间充质干细胞的形态和外泌体形态** 脐带间充质干细胞在显微镜细胞成像系统可见:细胞贴壁生长,大小相对一致,透光性好,高度纯化,聚集性生长,呈长梭形(图 1)。透射电子显微镜下可见,脐带间充质干细胞外泌体呈圆形或椭圆形囊泡状,大小均匀,脂质双层膜完整透亮,见图 2。

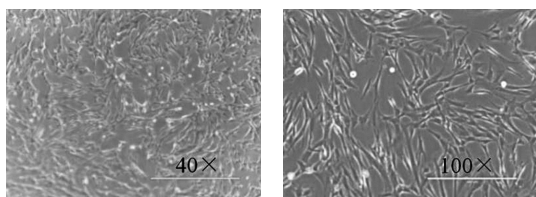


图 1 hUCMSCs 细胞形态学

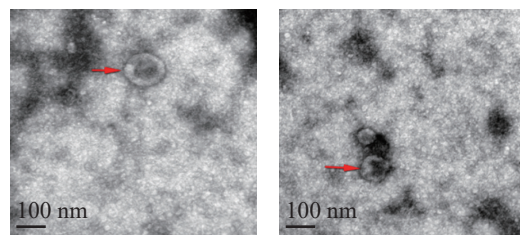


图 2 透射电子显微镜观察脐带间充质干细胞外泌体形态

**2.1.2 脐带间充质干细胞外泌体粒径大小与表面标志物** 粒径范围集中于 50~250 nm,平均粒径大小为 136.1 nm,重悬液颗粒浓度为  $6.5 \times 10^7$  Particles/mL(见图 3);浓度最高的颗粒的粒径为 127.8 nm,其对应的浓度为  $3.3 \times 10^6$  Particles/mL。以细胞蛋白为对照组,Western-blot 检测外泌体表面标记蛋白 CD81、TSG101 呈阳性表达。

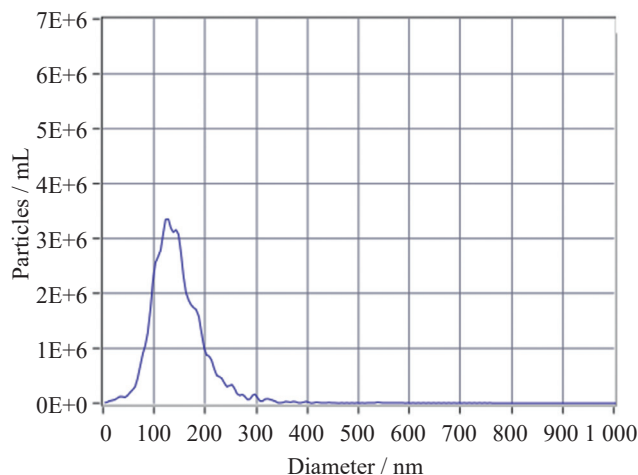


图 3 外泌体粒径大小分布图注释  
(E 代表 10, E+6 代表  $10^6$ )

**2.1.3 脐带间充质干细胞外泌体表面标志物** 以细胞蛋白为对照组,Western-blot 检测外泌体表面标记蛋白 CD81、TSG101 呈阳性表达,如图 4 所示。

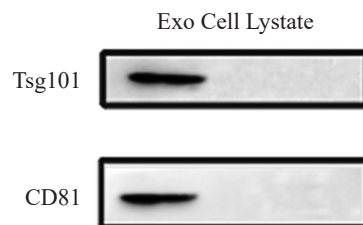


图 4 Western-blot 检测外泌体表面蛋白

### 2.2 各组心肌细胞的凋亡率

Dox 组细胞凋亡率最高为  $(27.0 \pm 1.9) \%$ , L-Exo+Dox 组、H-Exo+Dox 组、空白对照组细胞凋亡率逐渐降低[分别为  $(15.6 \pm 1.2) \%$ 、 $(9.6 \pm 0.1) \%$ 、 $(4.6 \pm 1.3) \%$ ], 组间两两比较均  $P < 0.05$ 。图 5 为各组心肌细胞形态改变。

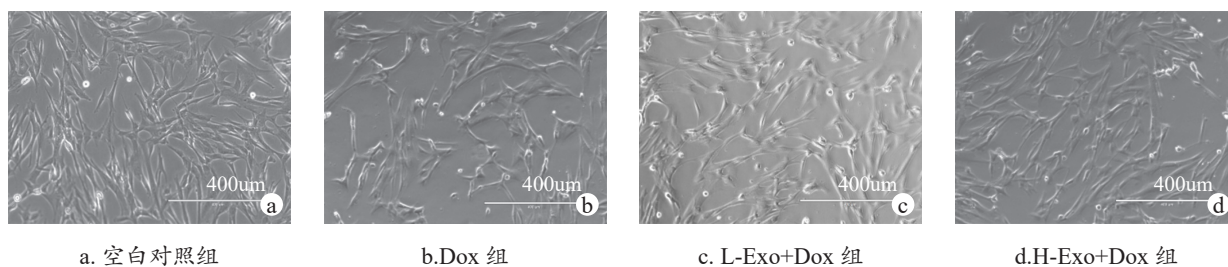


图5 各组心肌细胞形态

### 2.3 各组心肌细胞的凋亡蛋白变化水平

Dox 诱导心肌细胞凋亡后, Dox 组的促凋亡蛋白 Bax 及 Caspase-3 表达量最高, 抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达量则最低, 反映细胞抗凋亡能力的 Bcl-2/Bax 比值也处于最低水平, 而 L-Exo+Dox 组 Bax 及 Caspase-3 表达量较前者下调, Bcl-2 表达量则上升, Bcl-2/Bax 比值也上升; H-Exo+Dox 组 Bax 及 Caspase-3 则下降更加明显, 而 Bcl-2 则进一步上调, Bcl-2/Bax 比值也随之上升; Bax、Caspase-3、Bcl-2 及 Bcl-2/Bax 比值在 Dox 组与 L-Exo+Dox 组的表达差异具统计学意义 ( $P<0.05$ ), 同时四者在 L-Exo+Dox 组与 H-Exo+Dox 组的表达差异具统计学意义 ( $P<0.05$ )。如表 1 所示。

### 3 讨论

阿霉素等蒽环类药物是治疗多种血液肿瘤的首选药物之一, 但其临床应用受到剂量依赖性以及延迟性心脏毒性的限制。阿霉素导致的心脏损伤往往为不可逆性, 主要表现为恶性心律失常、扩张性心肌病、心力衰竭等<sup>[3]</sup>。目前尚无有效的方法减少蒽环类药物心脏毒性, 因此, 需寻找有效的抗心肌损害药物。

阿霉素导致心肌细胞氧化应激增加凋亡被认为是导致心脏损害的重要机制之一, 具体凋亡途径尚不明确。其中 Bcl-2 蛋白家族依赖性的内在途径的特征在于通过线粒体外膜的透化作用和线粒体中可溶性因子的释放发挥氧化应激凋亡, 分为 BH3-only 蛋白、促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白<sup>[4-6]</sup>。BH3-only 蛋白当受有害刺激物激活, 促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 开始形成寡聚体, 在线粒体外膜上形成孔道, 经此释放线粒体膜空间蛋白, 以细胞色素 C 最重要, 进入细胞质, 可瞬时结合关

键的胱天蛋白酶 (Caspase) 接头分子凋亡蛋白酶激活因子 1 (Apaf-1), 触发 Apaf-1 构象广泛变化, 寡聚化为七聚体轮状结构, 使得 Caspase 活化, Apaf-1 与启动子 Caspase-9 结合形成凋亡小体, 在凋亡小体内 Caspase-9 的二聚化导致其被激活, 继而裂解促凋亡直接执行者 Caspase-3 和 Caspase-7, 使细胞快速凋亡<sup>[4, 7-8]</sup>。抗凋亡蛋白 Bcl-2 则通过在 Bcl-2 或 Bcl-xL 与 Bax 之间形成异二聚体, 阻止 Bax 和 Bak 的激活和聚合, 以及关闭线粒体离子通道以降低线粒体膜的通透性, 从而抑制细胞凋亡<sup>[5, 9]</sup>。

外泌体是一种带有生物活性的细胞外囊泡, 囊泡内含有多种功能性生物分子, 如蛋白质、脂质、mRNA、miRNA、细胞因子等, 通过将这些生物分子实现细胞间通讯作用<sup>[10]</sup>。研究表明, 脂肪间充质干细胞、心脏祖细胞来源外泌体可减少阿霉素所致的心肌细胞凋亡<sup>[3, 11]</sup>。本实验选取人脐带间充质干细胞外泌体 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs) 进行研究, 免疫原性低而少有免疫排斥反应, 且具备更高的传代及向多个胚层分化的能力<sup>[12]</sup>。

本实验中 Dox 浓度、外泌体的浓度梯度是本课题组前期进行 Dox 诱导心肌损伤模型预实验得出来的。以阿霉素诱导损害的心肌细胞为研究对象, 观察不同浓度脐带间充质干细胞外泌体处理后各组心肌细胞的凋亡率。结果发现适量的脐带间充质干细胞外泌体可在一定程度上降低阿霉素诱导的心肌细胞的凋亡率, 且随着外泌体浓度增高, 降低凋亡率的程度增强, 差异有显著性, 提示脐带间充质干细胞外泌体可降低阿霉素诱导心肌细胞的凋亡作用, 且一定范围外泌体浓度增强, 其抗心肌细胞凋亡能力增强。

表1 各组心肌细胞凋亡蛋白表达差异

( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

| 组别        | Caspase-3                 | Bax                       | Bcl-2                     | Bcl-2/Bax               |
|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 空白对照组     | 0.080±0.004 <sup>a</sup>  | 0.097±0.028 <sup>a</sup>  | 0.947±0.033 <sup>a</sup>  | 11.09±2.10 <sup>a</sup> |
| H-Exo+Dox | 0.142±0.007 <sup>ab</sup> | 0.118±0.035 <sup>ab</sup> | 0.897±0.145 <sup>ab</sup> | 7.90±0.97 <sup>ab</sup> |
| L-Exo+Dox | 0.181±0.002 <sup>b</sup>  | 0.154±0.010 <sup>b</sup>  | 0.481±0.101 <sup>b</sup>  | 3.27±1.36 <sup>b</sup>  |
| Dox       | 0.211±0.004 <sup>a</sup>  | 0.189±0.015 <sup>a</sup>  | 0.429±0.124 <sup>a</sup>  | 2.02±0.45 <sup>a</sup>  |

与 L-Exo+Dox 组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与空白对照组比较: <sup>b</sup> $P<0.05$

为进一步研究外泌体降低阿霉素诱导的心肌细胞的凋亡作用的机制,本研究检测各组阿霉素诱导损伤的心肌细胞经不同浓度脐带间充质干细胞外泌体处理后的Bax、Caspase-3、Bcl-2表达水平。研究结果示,Dox组Bax及Caspase-3蛋白高表达,而Bcl-2低表达,我们推测阿霉素诱导心肌细胞损害可能经Bcl-2蛋白家族依赖性的内在途径,最终使心肌细胞快速凋亡。并且研究结果显示,与Dox组相比,L-Exo+Dox组、H-Exo+Dox组Bax及Caspase-3表达降低,而Bcl-2表达量升高,反映细胞抗凋亡能力的Bcl-2/Bax比值也随之升高,且随着外泌体浓度增高,Bax及Caspase-3表达量降低更明显,Bcl-2表达量增加更明显( $P<0.05$ ),说明经脐带间充质干细胞外泌体处理后心肌细胞凋亡率降低可能与Bcl-2蛋白家族依赖性的内在途径的Bax及Caspase-3表达量降低、Bcl-2表达量增加有关,从分子水平解释了外泌体降低阿霉素诱导的心肌细胞的凋亡作用,且一定范围外泌体浓度增强,其抗心肌细胞凋亡能力增强。Zhang等<sup>[13]</sup>、Jing等<sup>[14]</sup>研究也证实此分子水平变化。

另外,也有学者指出间充质干细胞外泌体可通过联合多种机制改善心脏损害。Ma等<sup>[15]</sup>研究发现骨髓间充质干细胞外泌体可通过递送miR-132促进新血管生成以改善心肌梗塞;Arslan等<sup>[16]</sup>在动物实验中发现间充质干细胞来源的外泌体可增加ATP水平,降低氧化应激并激活PI3K/Akt途径,从而增强心肌活力并防止心肌缺血再灌注损伤的重塑。因此,间充质干细胞外泌体对心肌功能的改善并非单一的通路机制,可能是多种途径联合的综合结果,但这仍需进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1]HERSHMAN D L, MCBRIDE R B, EISENBERGER A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19): 3159-3165.
- [2]BALBI C, VASSALLI G. Exosomes: Beyond stem cells for cardiac protection and repair [J]. *Stem Cells*, 2020, 38(11): 1387-1399.
- [3]陈睿, 马骞, 傅建芳, 等. 脂肪间充质干细胞来源外泌体对阿霉素所致心肌损伤的影响及其分子机制[J]. *山东医药*, 2021, 61(11):15-19, 23.
- [4]REYNA D E, GAVATHIOTIS E. Liposomal permeabilization assay to study the functional interactions of the bcl-2 family [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1877: 111-119.
- [5]COHEN D T, WALES T E, MCHENRY M W, et al. Site-dependent cysteine lipidation potentiates the activation of proapoptotic bax [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(10): 3229-3239.
- [6]LUNA-VARGAS M P A, CHIPUK J E. Physiological and pharmacological control of bak, bax, and beyond [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(12): 906-917.
- [7]CHEN H C, KANAI M, INOUE-YAMAUCHI A, et al. An interconnected hierarchical model of cell death regulation by the BCL-2 family [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(10): 1270-1281.
- [8]CZABOTAR P E, LESSENE G, STRASSER A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: Implications for physiology and therapy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 49-63.
- [9]RENAULT T T, TEIJIDO O, ANTONSSON B, et al. Regulation of bax mitochondrial localization by bcl-2 and bcl-x(l): Keep your friends close but your enemies closer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(1): 64-67.
- [10]PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- [11]MILANO G, BIEMMI V, LAZZARINI E, et al. Intravenous administration of cardiac progenitor cell-derived exosomes protects against doxorubicin/trastuzumab-induced cardiac toxicity[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(2): 383-392.
- [12]YAGHOUBI Y, MOVASSAGHPOUR A, ZAMANI M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116733.
- [13]ZHANG X, LI J, CHENG Y, et al. Downregulation of CUEDC2 prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9c2 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 855-863.
- [14]JING X, YANG J, JIANG L, et al. MicroRNA-29b regulates the mitochondria-dependent apoptotic pathway by targeting bax in doxorubicin cardiotoxicity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 692-704.
- [15]MA T, CHEN Y, CHEN Y, et al. MicroRNA-132, Delivered by mesenchymal stem cell-derived exosomes, promote angiogenesis in myocardial infarction [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 3290372.
- [16]ARSLAN F, LAI R C, SMEETS M B, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Stem Cell Res*, 2013, 10(3): 301-312.

# 体质量指数、超阈值鼾声时间与阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度的相关性

孙锡仕<sup>1,2</sup>, 成俊芬<sup>1\*</sup>, 张金健<sup>1</sup>, 梁正诗<sup>1</sup>, 黄杰雯<sup>1</sup>, 彭敏<sup>1</sup>, 黎雄斌<sup>1</sup> (1. 广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524003; 2. 广东医科大学附属第一医院, 广东湛江 524023)

**摘要:** **目的** 分析身体质量指数(BMI)、超阈值鼾声时间与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)严重程度的相关性。**方法** 336例受试者根据呼吸暂停低通气指数(AHI)分为正常组及轻、中、重度OSA组,分析BMI、超阈值鼾声时间与OSA严重程度的相关性。**结果** 呼吸障碍指数、氧减指数、血氧饱和度小于90%的睡眠持续时间(T90)、最低夜间血氧饱和度及平均夜间血氧饱和度与AHI呈强相关, BMI及超阈值鼾声时间与AHI呈中等相关( $P<0.01$ )。Logistic回归分析发现OSA独立预测变量为BMI及超阈值鼾声时间。受试者工作特征曲线(ROC)分析,显示AHI为30时, BMI和超阈值鼾声时间联合的曲线下面积最佳截断值为0.839。**结论** BMI、超阈值鼾声时间与OSA严重程度密切相关,两者联合更适合用于评估OSA病情严重性。

**关键词:** 阻塞性睡眠呼吸暂停; 体质量指数; 超阈值鼾声

中图分类号: R 563.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0276-06

## Correlation between body mass index, suprathreshold snoring duration and severity of obstructive sleep apnea

SUN Xi-shi<sup>1,2</sup>, CHENG Jun-fen<sup>1\*</sup>, ZHANG Jin-jian<sup>1</sup>, LIANG Zheng-shi<sup>1</sup>, HUANG Jie-wen<sup>1</sup>, PENG Min<sup>1</sup>, LI Xiong-bin<sup>1</sup> (1. Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China; 2. Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the correlation between body mass index (BMI), suprathreshold snoring duration (SSD) and severity of obstructive sleep apnea (OSA). **Methods** A total of 336 subjects were divided into normal group and mild, moderate and severe OSA groups according to apnea hypopnea index (AHI). The correlation between BMI, SSD and severity of OSA was analyzed. **Results** AHI was strongly correlated with respiratory disorder index, oxygen reduction index, sleep duration with  $< 90\%$  of blood oxygen saturation (T90), lowest nocturnal oxygen saturation, and average nocturnal oxygen saturation; and moderately with BMI and SSD ( $P<0.01$ ). Logistic regression analysis revealed that BMI and SSD were the independent predictors of OSA. The receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the optimal cut-off value of area under the curve (AUC) of combined BMI and SSD was 0.839 at 30 AHI. **Conclusion** Both BMI and SSD are closely related to severity of OSA, and their combination is more suitable for evaluating severity of OSA.

**Key words:** obstructive sleep apnea; body mass index; suprathreshold snoring

阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive sleep apnea, OSA)是一种以睡眠期间反复上呼吸道塌陷为特征的越来越常见的疾病<sup>[1]</sup>。打鼾被定义为声音 $\geq 40$  dB(A),而睡眠中断通常发生在大于夜间噪音污染的阈值(45 dB(A))的声音水平上<sup>[2]</sup>。有流行病学研究结果表明,年龄、男性和BMI等因素都会增加人类和动物模型中的咽部坍塌性<sup>[2]</sup>。此外,肥胖也会改变声音产生及表现<sup>[3]</sup>。本研究对

BMI和鼾声超过阈值的持续时间与OSA病情程度进行相关性分析,旨在能更进一步了解患者病情,为诊疗提供帮助。

### 1 资料和方法

#### 1.1 研究对象

纳入2019年6月–2021年6月在广东医科大学

收稿日期: 2021-09-23

基金项目: 广东省科技专项资金(“大专项+任务清单”)(重大科技创新平台和项目引进专项)项目(2019A201)

作者简介: 孙锡仕(1988–),男,硕士,医师, E-mail: 1097213689@qq.com

通信作者: 成俊芬(1963–),女,本科,主任医师, E-mail: 13729063939@139.com

附属第二医院睡眠疾病研究所行 Watch-PAT 检查且符合以下纳排标准的患者。纳入标准: (1) 年龄 18~80 岁; (2) 上气道阻塞、肥胖等病因引起的 OSA; (3) 有自主行为能力和认知能力, 并同意签署知情同意书的患者; (4) 总睡眠时间为 >4 h。排除标准: (1) 有脑部肿瘤或癫痫病史者; (2) 合并各种精神及心理疾病者, 正在服用镇静安眠药物者; (3) 严重器官功能衰竭的患者; (4) 已接受治疗的 OSA 患者。本研究经广东医科大学附属第二医院医学伦理委员会同意批准 (GDEFY2020LS030)。

## 1.2 基本资料收集

收集患者姓名、年龄、性别、身体质量、身高等一般资料, 并计算身体质量指数 (BMI),  $BMI (kg/m^2) = \text{身体质量}(kg) / \text{身高}(m)^2$ 。

## 1.3 Watch-PAT 检测

主要用于筛查睡眠呼吸障碍的 Watch-PAT 睡眠监测仪器 (规格型号为 Watch-PAT 200, 生产厂家为以色列伊塔)。嘱患者检查当天勿饮酒、咖啡及睡眠药物, 长期进行某种药物治疗者可事先向自己的医师咨询哪些药物不能停药。Watch-PAT 睡眠监测仪器主要记录外周动脉血管张力 (PAT)、心率、血氧饱和度、睡眠或清醒阶段、鼾声、体位等参数。软件自动分析整个睡眠过程中出现的 PAT 信号变化, 得出呼吸暂停低通气指数 (AHI) 数值。所有患者睡眠时间保证至少 7 h 监测。AHI 是指每小时睡眠时间内呼吸暂停加低通气的次数。以  $AHI \geq 5$  次/h, 呼吸事件以阻塞型呼吸暂停为主者判定为 OSA。入选本研究者按病情分为非 OSA 组 ( $AHI < 5$  次/h)、轻度 OSA 组 ( $5 \text{ 次/h} \leq AHI < 15 \text{ 次/h}$ )、中度 OSA 组 ( $15 \text{ 次/h} \leq AHI < 30 \text{ 次/h}$ )、重度 OSA 组 ( $\geq 30 \text{ 次/h}$ )。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。计量资料采用中位数 (25 分位数, 75 分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 计数资料用频率表示。计量资料采用多组独立样本秩和检验 (Kruskal-Wallis 检验), 计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。各变量与 AHI 的相关关系应用 Spearman 相关分析。采用多因素 logistic 回归得出有意义的变量, 最后进行受试者工作特征曲线 (ROC) 分析。采用 Medcalc 软件进行受试者工作特征 (ROC) 曲线分析分别评价 BMI、鼾声大于阈值的持续时间及其两者联合评估 OSA 病情严重程度的效能, 以确定研究变量的截止水平下的 ROC 曲线面积, 并计算各变量的敏感度、特异度及约登指数。  $P < 0.05$  为差异

有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究纳入了 336 例患者, 年龄为 51.0 (37.3, 65.0) 岁, 男性 273 例 (273/398, 81.3%)。BMI、AHI、呼吸障碍指数 (RDI)、氧减指数 (ODI)、血氧饱和度小于 90% 的睡眠持续时间 (T90)、鼾声大于 40 dB 的持续时间、鼾声大于 50 dB 的持续时间、鼾声大于 60 dB 的持续时间、鼾声大于 70 dB 的持续时间及鼾声大于阈值 (45 dB) 的持续时间分别为 26.0 (23.1, 28.4) kg/m<sup>2</sup>、14.5 (4.2, 39.0) 次/h、19.0 (10.1, 38.6) 次/h、7.8 (1.5, 27.1) 次/h、2.6 (0.0, 34.3) min、129.8 (67.7, 218.3) min、18.2 (9.0, 56.6) min、3.5 (1.7, 7.4) min、0.6 (0.2, 1.2) min 及 40.2 (17.0, 104.1) min, 并且它们随着 OSA 病情程度加重而增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。平均心率、最高心率、总睡眠时间 (TST)、入睡效率、觉醒指数、REM 时间、最低夜间血氧饱和度 (LaSO<sub>2</sub>) 及平均夜间血氧饱和度分别为 67.0 (60.0, 72.0) 次/h、101.0 (94, 112.0) 次/h、447 (394, 481) min、79.1 (71.6, 84.9) %、1.4 (0.9, 2.0) 次/h、85.0 (77.0, 90.0) % 及 95.0 (93.0, 96.0) %, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。最低心率、总记录时间 (TIB)、潜伏期及快速眼动 (REM) 潜伏期分别为 47.0 (41.0, 51.8) 次/h、585 (587, 585) min、30.0 (19.0, 51.0) min 及 113.0 (69.0, 164.0) min, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 OSA 患者影响因素分析

将一般资料结果中差异有统计学意义的因素与 AHI 进行相关性分析, 除了觉醒指数差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 其他因素均有统计学意义 ( $P < 0.01$  或 0.05), 且 OSA 组的相关系数均比非 OSA 组高。可见, RDI、ODI、T90、最低夜间血氧饱和度及平均夜间血氧饱和度与 AHI 呈强相关 ( $P < 0.01$ ), BMI 及鼾声大于阈值的持续时间与 AHI 呈中等相关 ( $P < 0.01$ ), 其他因素与 AHI 相关性较弱。然后将 AHI 为因变量, 以性别为分类协变量时, 选择 BMI 及鼾声大于阈值的持续时间进行多因素 logistic 回归分析, 其诊断比值比 (OR) 分别为 1.021 (1.012~1.030) 及 1.232 (1.130~1.344) ( $P < 0.01$ )。见表 2、3。可见, BMI 及鼾声程度大于阈值的持续时间均是其独立影响因素。

### 2.3 ROC 分析

将多因素 logistic 回归分析得到独立影响因素 BMI

表1 入选患者的一般资料

| 项 目                         | 总体                  | 正常组                 | 轻度OSA               | 中度OSA                | 重度OSA                | P 值   |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-------|
| 例数                          | 336                 | 93                  | 76                  | 66                   | 101                  | -     |
| 男性例数 (%)                    | 273 (81.3)          | 64 (68.8)           | 62 (81.6)           | 55 (83.3)            | 92 (91.1)            | <0.01 |
| 年龄/岁                        | 51.0 (37.3, 65.0)   | 51 (34.5, 71.5)     | 55.5 (39.3, 66.0)   | 54.0 (43.8, 62.5)    | 46.0 (36.0, 58.5)    | >0.05 |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> )    | 26.0 (23.1, 28.4)   | 23.1 (20.5, 25.6)   | 24.8 (23.0, 26.7)   | 26.3 (24.5, 29.3)    | 28.0 (26.2, 31.9)    | <0.01 |
| AHI/(次/h)                   | 14.5 (4.2, 39.0)    | 1.5 (0.7, 2.8)      | 9.5 (7.6, 12.0)     | 21.2 (17.3, 24.5)    | 53.7 (43.2, 64.0)    | <0.01 |
| RDI/(次/h)                   | 19.0 (10.1, 38.6)   | 6.8 (4.2, 10.3)     | 14.4 (12.2, 17.6)   | 24.3 (20.1, 28.4)    | 52.2 (41.7, 62.6)    | <0.01 |
| ODI/(次/h)                   | 7.8 (1.5, 27.1)     | 0.4 (0.1, 1.1)      | 5.0 (3.5, 6.8)      | 12.8 (9.5, 17.2)     | 41.2 (30.8, 55.3)    | <0.01 |
| T90/min                     | 2.6 (0.0, 34.3)     | 0.0 (0.0, 0.1)      | 0.0 (0.1, 5.6)      | 7.8 (1.2, 16.8)      | 72.2 (20.7, 184.2)   | <0.01 |
| 平均心率/(次/min)                | 67.0 (60.0, 72.0)   | 65.0 (57.0, 70.5)   | 64.0 (60.0, 69.0)   | 66.0 (60.0, 74.0)    | 69.0 (64.0, 76.0)    | <0.01 |
| 最低心率/(次/min)                | 47.0 (41.0, 51.8)   | 47.0 (43.0, 52.0)   | 47.0 (40.3, 52.0)   | 47.0 (40.8, 51.0)    | 47.0 (42.0, 49.0)    | >0.05 |
| 最高心率/(次/min)                | 101.0 (94, 112.0)   | 99.0 (91.5, 105)    | 100.0 (94.3, 111.0) | 102.0 (93.0, 116.3)  | 108.0 (96.5, 116.0)  | <0.01 |
| TIB/min                     | 585 (587, 585)      | 574 (550, 585)      | 585 (563, 585)      | 585 (554, 585)       | 585 (560, 585)       | >0.05 |
| TST/min                     | 447 (394, 481)      | 442 (393.5, 475)    | 435.5 (378.8, 475)  | 429.5 (379.5, 480.3) | 462.0 (419, 491.5)   | <0.01 |
| 入睡效率/%                      | 79.1 (71.6, 84.9)   | 78.8 (72.5, 84.6)   | 77.5 (69.4, 82.5)   | 78.0 (68.7, 83.3)    | 82.5 (76.4, 86.3)    | <0.01 |
| 潜伏期/min                     | 30.0 (19.0, 51.0)   | 27.0 (19.0, 46.5)   | 37.0 (23.0, 52.8)   | 30.0 (19.0, 52.0)    | 32.0 (18.5, 52.0)    | >0.05 |
| REM 潜伏期/min                 | 113.0 (69.0, 164.0) | 112.0 (67.0, 163.0) | 108.5 (70.3, 146.0) | 96.5 (59.8, 190.3)   | 124.0 (73.3, 165.8)  | >0.05 |
| 觉醒指数/(次/h)                  | 1.4 (0.9, 2.0)      | 1.3 (0.8, 1.7)      | 1.3 (0.9, 2.2)      | 1.4 (1.1, 2.3)       | 1.5 (1.0, 2.4)       | <0.01 |
| REM 时间/min                  | 87.9 (68.0, 111.0)  | 91.2 (60.8, 110.6)  | 93.5 (65.2, 120.4)  | 96.3 (72.1, 120.3)   | 76.6 (47.1, 95.8)    | <0.01 |
| 40 dB≤鼾声<50 dB<br>的睡眠时间/min | 129.8 (67.7, 218.3) | 70.1 (35.4, 113.0)  | 114.1 (65.5, 158.5) | 140.1 (82.3, 206.8)  | 218.7 (155.2, 282.3) | <0.01 |
| 50 dB≤鼾声<60 dB<br>的睡眠时间/min | 18.2 (9.0, 56.6)    | 9.8 (6.3, 14.9)     | 12.9 (7.4, 31.4)    | 19.0 (9.5, 47.0)     | 60.4 (28.5, 130.3)   | <0.01 |
| 60 dB≤鼾声<70 dB<br>的睡眠时间/min | 3.5 (1.7, 7.4)      | 2.7 (1.4, 4.0)      | 2.9 (1.4, 4.8)      | 3.6 (2.3, 7.5)       | 7.3 (3.0, 24.2)      | <0.01 |
| 鼾声≥70 dB 的<br>睡眠时间/min      | 0.6 (0.2, 1.2)      | 0.4 (0.2, 0.8)      | 0.5 (0.6, 0.9)      | 0.7 (0.3, 1.2)       | 0.7 (0.4, 1.8)       | <0.01 |
| 鼾声大于阈值的<br>睡眠时间/min         | 40.2 (17.0, 104.1)  | 16.8 (10.7, 28.9)   | 27.0 (28.5, 64.7)   | 40.0 (21.3, 100.7)   | 113.9 (71.1, 178.0)  | <0.01 |
| 血氧饱和度/%                     | 95.0 (93.0, 96.0)   | 96.0 (95.0, 97.0)   | 96.0 (95.0, 96.8)   | 95.0 (94.0, 96.0)    | 93.0 (91.0, 94.0)    | <0.01 |

及鼾声大于阈值的持续时间建立ROC 曲线, 然后根据ROC 曲线确定各项指标评估OSA 病情严重程度的最佳截断值。结果显示鼾声大于阈值的持续时间及其联合BMI 的ROC 曲线面积、灵敏度和最大约登指数随着OSA 病情越严重越高, BMI 的ROC 曲线面积变化不大, 但其灵敏度和最大约登指数随着OSA 病情越严重越高。在AHI 为30 时, BMI 和鼾声大于阈值的持续时间两者联合的ROC 曲线面积为0.841, 最佳截断值为0.839; 在此截断值下, 其灵敏度是82.2%, 特异性是76.6%, 最大的约登指数是0.588。BMI 和鼾声大于阈值的持续时间两联合指标评估OSA 病情严重程度的效能比单一指标的更高, 见表4。

### 3 讨论

OSA 主要的特征是反复的上呼吸道阻塞, 从而导致慢性间歇性缺氧、高碳酸血症、睡眠分裂和交感神经

活动增加, 进而导致和加重心脑血管疾病、耐药性高血压、肺部疾病、糖尿病和认知障碍等, 并降低生活质量, 甚至导致机动车事故<sup>[4-7]</sup>。在本研究中, ODI、T90 随着OSA 病情程度加重而增加, LaSO<sub>2</sub> 随着OSA 病情程度加重而下降。可见血氧饱和度不管是下降的次数, 或是下降的持续时间, 还是下降的程度, 均明显影响OSA 病情的进展。有文献报道, 低氧血症的测量参数与OSA 的严重程度增加密切相关, 且使与高血压和T2DM 等共病的风险增加<sup>[8]</sup>。Ding 等<sup>[9]</sup>的研究进一步证明了T90、LaSO<sub>2</sub> 和ODI 是重度OSA 患者非酒精性脂肪肝的独立预测因子。本研究也发现ODI、T90、LaSO<sub>2</sub> 及平均夜间血氧饱和度与AHI 呈强相关。Choi 等<sup>[5]</sup>的研究表明, CPAP 滴定后的ODI、LaSO<sub>2</sub> 及平均氧饱和度等睡眠参数都发生了显著变化。有关动物和临床数据表明, OSA 的间歇性缺氧通过改变内皮血管运动的调节, 血管运动张力和修复能力, 同时促进血管

表2 睡眠参数与AHI相关性分析的相关系数

| 项 目                      | 总体                  | 非OSA组               | OSA组                |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 0.541 <sup>a</sup>  | 0.339 <sup>a</sup>  | 0.407 <sup>a</sup>  |
| RDI/(次/min)              | 0.884 <sup>a</sup>  | 0.242 <sup>b</sup>  | 0.862 <sup>a</sup>  |
| ODI/(次/min)              | 0.965 <sup>a</sup>  | 0.832 <sup>a</sup>  | 0.937 <sup>a</sup>  |
| T90/min                  | 0.818 <sup>a</sup>  | 0.336 <sup>a</sup>  | 0.726 <sup>a</sup>  |
| 平均心率/(次/min)             | 0.249 <sup>a</sup>  | -0.025              | 0.311 <sup>a</sup>  |
| 最高心率/(次/min)             | 0.252 <sup>a</sup>  | -0.102              | 0.210 <sup>a</sup>  |
| TST/min                  | 0.117 <sup>b</sup>  | -0.005              | 0.158 <sup>b</sup>  |
| 入睡效率/%                   | 0.120 <sup>b</sup>  | -0.097              | 0.225 <sup>a</sup>  |
| 觉醒指数/(次/h)               | 0.167 <sup>a</sup>  | 0.159               | 0.104               |
| REM时间/min                | -0.160 <sup>a</sup> | 0.063               | -2.80 <sup>a</sup>  |
| 40 dB≤鼾声<50 dB的持续时间/min  | 0.561 <sup>a</sup>  | 0.037               | 0.481 <sup>a</sup>  |
| 50 dB≤鼾声<60 dB的持续时间/min  | 0.577 <sup>a</sup>  | 0.106               | 0.530 <sup>a</sup>  |
| 60 dB≤鼾声<70 dB的持续时间/min  | 0.419 <sup>a</sup>  | 0.104               | 0.424 <sup>a</sup>  |
| 鼾声≥70 dB的持续时间/min        | 0.212 <sup>a</sup>  | -0.010              | 0.208 <sup>a</sup>  |
| 鼾声大于阈值的持续时间/min          | 0.609 <sup>a</sup>  | 0.131               | 0.539 <sup>a</sup>  |
| 最低夜间血氧饱和度/%              | -0.787 <sup>a</sup> | -0.570 <sup>a</sup> | -0.611 <sup>a</sup> |
| 平均夜间血氧饱和度/%              | -0.721 <sup>a</sup> | -0.537 <sup>a</sup> | -0.642 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>P<0.01, <sup>b</sup>P<0.05

表3 阻塞性睡眠呼吸暂停预测因子的多因素logistic回归分析

| 自变量         | β      | Wald   | OR    | 95%CI       | P值    |
|-------------|--------|--------|-------|-------------|-------|
| 鼾声大于阈值的持续时间 | 0.021  | 21.560 | 1.021 | 1.012~1.030 | <0.01 |
| BMI         | 0.209  | 22.271 | 1.232 | 1.130~1.344 | <0.01 |
| 性别(协变量)     | -1.159 | 10.885 | 0.314 | 0.158~0.625 | <0.01 |

炎症和氧化应激<sup>[10]</sup>。据有关文献,慢性间歇性缺氧促

进气道重塑的发生和发育,从而加速肺重塑的进展,进而导致肺部疾病<sup>[7]</sup>。先前的研究表明,短期睡眠剥夺和分裂会导致胰岛素抵抗,进而影响2型糖尿病的发生发展<sup>[11]</sup>。可见,低氧血症的测量参数通过不同的机制影响OSA病情的发展。

OSA存在于45%的肥胖患者,肥胖是一个世界性的公共健康问题,BMI是超重/肥胖使用最广泛的人体测量方法<sup>[12-13]</sup>。有研究报道,肥胖是OSA发展的主要危险因素<sup>[14]</sup>。在本研究中,BMI随着OSA病情程度加重而增加,并且与AHI的相关系数为0.609,这与之前的研究相一致<sup>[1, 15]</sup>。本研究还发现鼾声大于阈值的持续时间随着OSA病情程度加重而增加,且与AHI呈中等相关。打鼾是由通过狭窄气道的湍流气流引起的,临床上一试试图将打鼾的各种特征与OSA的严重程度联系起来<sup>[16]</sup>。有研究表明,客观的打鼾与OSA的严重程度有关,并且会使伴侣面临慢性睡眠障碍和健康不利影响的风险<sup>[2]</sup>。也有研究发现打鼾强度和频率是OSA存在的独立预测因子<sup>[2, 16]</sup>。因此,BMI和打鼾均是OSA影响因素。

性别会影响脂肪的分布、体型和OSA发病率的增加<sup>[13]</sup>。因此,我们以性别为分类协变量,BMI与鼾声大于阈值的持续时间为自变量,AHI为因变量,进行多因素logistic回归分析,以提高精准度,结果显示它们是OSA的独立影响因素。有文献结果表明,BMI和打鼾严重度这两个简单参数便于快速评估,为OSA提供快速风险分层<sup>[17]</sup>。本研究发现BMI、鼾声大于阈值的持续时间及其两者联合指标随着OSA病情越严重越高,当AHI为30时,它们达到最高,其BMI与鼾声大于阈值的持续时间及其两者联合的ROC曲线面积分别为0.759、0.840和0.841,可见它们的评估

表4 阻塞性睡眠呼吸暂停预测因子对OSA诊断效果的评价

| 检验变量             | AUC   | 诊断点的取值 | 灵敏度/% | 特异度/% | 最大约登指数 | P值    |
|------------------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| AHI≥5            |       |        |       |       |        |       |
| BMI              | 0.772 | 24.8   | 70.0  | 72.0  | 0.420  | <0.01 |
| 鼾声大于阈值的持续时间      | 0.789 | 29.4   | 70.4  | 76.3  | 0.467  | <0.01 |
| BMI+ 鼾声大于阈值的持续时间 | 0.836 | 0.634  | 78.2  | 76.3  | 0.545  | <0.01 |
| AHI≥15           |       |        |       |       |        |       |
| BMI              | 0.772 | 25.8   | 72.5  | 70.4  | 0.429  | <0.01 |
| 鼾声大于阈值的持续时间      | 0.804 | 29.4   | 81.4  | 66.3  | 0.477  | <0.01 |
| BMI+ 鼾声大于阈值的持续时间 | 0.838 | 0.524  | 80.4  | 71.6  | 0.524  | <0.01 |
| AHI≥30           |       |        |       |       |        |       |
| BMI              | 0.759 | 25.8   | 82.2  | 62.5  | 0.447  | <0.01 |
| 鼾声大于阈值的持续时间      | 0.840 | 43.8   | 87.1  | 68.1  | 0.552  | <0.01 |
| BMI+ 鼾声大于阈值的持续时间 | 0.841 | 0.839  | 82.2  | 76.6  | 0.588  | <0.01 |

OSA 严重程度的效能较高,并且联合指标能提高它们评估OSA 严重程度的效能。有研究报道,身体质量的增加与NREM 和REM 睡眠期间AHI 的增加有关<sup>[1]</sup>。Avraam 等<sup>[18]</sup>发现,男性、肥胖和仰卧位这些危险因素可能会增加睡眠过程中气道塌陷的概率。有关研究发现,打鼾是由软腭、咽壁、会厌舌和舌头的高频振荡引起,但OSA 组和对照组患者咽部塌陷的气道几何形状有所不同,因此OSA 与习惯性打鼾者的打鼾模式不同<sup>[19-20]</sup>。肥胖通常导致颈围增加,并促进由于局部脂肪组织沉积而增加的上气道湿陷性的出现,从而导致上呼吸道狭窄程度和阻力的逐渐增加,进而使鼾声强大及其时间持续增加,最终导致OSA 病情的严重程度加重<sup>[21-22]</sup>。Wilson 等<sup>[23]</sup>发现,BMI>30,平均鼾声强度>38 dBA 的男性,AHI>10 的可能性是正常人的 4.1 倍。总之,BMI 与鼾声大于阈值的持续时间联合指标有助于评估OSA 病情严重程度。

综上所述,BMI 与鼾声大于阈值的持续时间与OSA 的病情严重程度密切相关,并且两者联合评估OSA 的病情严重程度比单一指标效果更佳,这对监测OSA 患者严重程度、预后及临床随访具有重要的临床应用价值。

本研究也存在一些局限性。首先,我们无法彻底消除选择偏差,因为这是一个单一中心的横截面研究,此有待日后进行队列研究或干预性研究加以解决;本研究样本偏小,研究结论尚需要更大的样本量研究去进一步验证。

#### 参考文献:

- [1] RISSANEN M, OKSENBERG A, TYRS J, et al. Total durations of respiratory events are modulated within REM and NREM sleep by sleeping position and obesity in OSA patients[J]. *Sleep Med*, 2021, 81:394-400.
- [2] SOWHO M, SGAMBATI F, GUZMAN M, et al. Snoring: A source of noise pollution and sleep apnea predictor[J]. *Sleep*, 2020, 43(6): zsz305.
- [3] BOSSO J R, MARTINS R, PESSIN A, et al. Vocal characteristics of patients with morbid obesity[J]. *J Voice*, 2021, 35(2):327-329.
- [4] COSTA J C, REBELO-MARQUES A, MACHADO J, et al. STOP-Bang and NoSAS questionnaires as a screening tool for OSA: Which one is the best choice?[J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2020, 66(9):1203-1209.
- [5] CHOI J H, JUNG J Y, MOON J E, et al. The usefulness of respiratory mechanic instability in evaluating the effect of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(4):388-393.
- [6] DENG X, GU W, LI Y, et al. Age-group-specific associations between the severity of obstructive sleep apnea and relevant risk factors in male and female patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107380.
- [7] JI L, LIU Y, LIU P, et al. Serum periostin and TNF- $\alpha$  levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1):331-337.
- [8] LABARCA G, CAMPOS J, THIBAUT K, et al. Do T90 and SaO<sub>2</sub> nadir identify a different phenotype in obstructive sleep apnea?[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(3):1007-1010.
- [9] DING H, HUANG J F, XIE H S, et al. The association between glycometabolism and nonalcoholic fatty liver disease in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(1):373-378.
- [10] YING L, LI H, PAN Z, et al. Relationship of redundant Th17 cells and IL-17A, but not IL-17 F, with the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome (OSAHS)[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14:84.
- [11] SHI H, XIANG S, HUANG X, et al. Development and validation of a nomogram for predicting the risk of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24):1675.
- [12] CERVANTES-THEUREL J, ALBARRAN-SANCHEZ A, RODRIGUEZ-PEREZ V, et al. Utility of the STOP-Bang and Epworth scales and the neck-to-height ratio to detect severe obstructive apnea-hypopnea syndrome in severe obesity[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2021, 17(2):257-262.
- [13] POLESEL D N, NOZOE K T, TUFIK S B, et al. Gender differences in the application of anthropometric measures for evaluation of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep ci*, 2019, 12(1):2-9.
- [14] LEVINSON P D, MCGARVEY S T, CARLISLE C C, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 1993, 103(5):1336-1342.
- [15] LIU Y, ZOU J, QIAN Y, et al. The association between obesity indices and obstructive sleep apnea is modified by age in a sex-specific manner[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1):189-197.
- [16] ACAR M, YAZLCL D, BAYAR M N, et al. Is there a relationship between snoring sound intensity and frequency and OSAS severity?[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2016, 125(1):31-36.
- [17] MORRIS L G, KLEINBERGER A, LEE K C, et al. Rapid risk stratification for obstructive sleep apnea, based on snoring severity and body mass index[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139(5):615-618.
- [18] AVRAAM J, DAWSON A, ROCHFORD P D, et al. The effect of sex and body weight on lung volumes during sleep[J]. *Sleep*, 2019, 42(10): DOI:10.1093/sleep/zsz141.
- [19] MAIMON N, HANLY P J. Does snoring intensity correlate

- with the severity of obstructive sleep apnea?[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(5):475-478.
- [20] SEREN E, SAN T, CINGI C, et al. Effects of body mass index and adenotonsillar size on snoring sound intensity levels at highest power[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(1):50-54.
- [21] DUARTE R, MELLO F, MAGALHÃES-DA-SILVEIRA F J, et al. Comparative performance of screening instruments for obstructive sleep apnea in morbidly obese patients referred to a sleep laboratory: a prospective cross-sectional study[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(4):1123-1132.
- [22] GAO Z, XU H, HUANG W, et al. The influence factors of sound pressure level parameters in patients with simple snoring and obstructive sleep apnea hypopnea syndrom[J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 29(11):966-969.
- [23] WILSON K, STOOHS R A, MULROONEY T F, et al. The snoring spectrum: acoustic assessment of snoring sound intensity in 1, 139 individuals undergoing polysomnography[J]. *Chest*, 1999, 115(3):762-770.

## 脑CT灌注成像-CT血管造影参数对急性缺血性脑卒中脑损伤的判断价值

钟景云<sup>1</sup>, 梁满球<sup>2</sup>, 李伟<sup>3</sup>, 张军建<sup>3</sup> (1. 江门市新会区人民医院放射科, 广东江门 529100; 2. 东莞市人民医院放射科, 广东东莞 523039; 3. 新疆图木舒克市人民医院医学影像科, 新疆图木舒克 843900)

**摘要:** 目的 了解急性缺血性脑卒(AIS)患者脑CT灌注成像-CT血管造影(CTP-CTA)参数及其对脑损伤判断价值。方法 60例AIS患者进行CTP-CTA, 分析CTP-CTA参数对脑损伤判断价值。结果 51例(85.0%)患者显示灌注异常。重度缺损组的脑血容量、脑血流量、强化峰值低于轻中度缺损组, 峰始时间和达峰时间则高于轻中度缺损组( $P<0.05$ )。结论 CTP-CTA参数对AIS患者脑损伤具有较好的判断价值。

**关键词:** 急性缺血性脑卒中; 脑CT灌注成像; CT血管造影

中图分类号: R 445

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0281-04

## Evaluation of CT perfusion and angiography parameters on brain injury in patients with acute ischemic stroke

ZHONG Jing-yun<sup>1</sup>, LIANG Man-qiu<sup>2</sup>, LI Wei<sup>3</sup>, ZHANG Jun-jian<sup>3</sup> (1. Department of Radiology, Xinhui District People's Hospital, Jiangmen 529100, China; 2. Department of Radiology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523039, China; 3. Medical Imaging Department, Tumushuke People's Hospital, Tumushuke 843900, China)

**Abstract:** Objective To analyze the parameters of CT perfusion (CTP)-CT angiography (CTA) for evaluating brain injury in patients with acute ischemic stroke (AIS). Methods The parameters of CTP-CTA and their assessment on brain injury were analyzed in 60 AIS patients. Results Abnormal cerebral perfusion occurred in 51 cases (85.0%). Compared with mild and moderate defect groups, cerebral blood flow/volume and peak enhancement were lower, while time to start/peak was higher in severe defect group ( $P<0.05$ ). Conclusion The parameters of CTP-CTA are helpful for judging brain injury in patients with AIS.

**Key words:** acute ischemic stroke; CT perfusion; CT angiography

急性缺血性脑卒中是较常见的临床疾病, 可导致血管的狭窄或闭塞、脑组织缺血和缺氧, 在一定程度上还会引起不可逆的脑细胞坏死<sup>[1]</sup>。脑CT灌注成像-CT

血管造影(CTP-CTA)可以准确测量颅内和颅外病变的狭窄程度, 评估侧支血管的开放、血管狭窄程度及相对应的脑组织区域的灌注信息, 短时间内结果可靠性

收稿日期: 2021-03-02

基金项目: 第三师图木舒克市科技计划项目(YJ 2019CX03)

作者简介: 钟景云(1972-), 男, 本科, 副主任医师, E-mail: xinhuicjy@126.com

较高,很大程度上缩短了有效治疗前的检查时间<sup>[2-4]</sup>。CTP-CTA 还可用于评估患者侧支循环和溶栓效果、神经功能和发生出血的风险<sup>[5-6]</sup>。本研究对急性缺血性脑卒中患者进行了CT、CTP 和CTA 检查,通过不同的表现特征及参数评价急性缺血性脑卒中患者早期的脑损伤情况。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

选取2018年6月1日-2020年12月31日收治的急性缺血性脑卒中患者60例,均为初次患病。其中男34例,女26例,年龄32~75岁,平均(57.8±11.8)岁。纳入标准:(1)符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南,且经颅脑CT或MRI检查证实;(2)没有合并其他重要系统或器官疾病;(3)年龄≥18岁,且为右利手。排除标准:(1)短暂性脑缺血发作者;(2)医源性急性缺血性脑卒中者;(3)伴有意识障碍、严重失语者;(4)合并严重心、肺、肝、肾和内分泌系统疾病者;(5)有精神疾病或家族史,存在认知功能障碍者。此次试验已通过伦理委员会审查并批准,受试者自愿参加并签署知情同意书。

### 1.2 常规CT检查

CT扫描:采用256层螺旋CT(PHILIPS Brilliance iCT)做头颅平扫,以OM线(orbito-meatal line)为基线向上扫描,层厚5 mm,扫描20个层面。患者在治疗之前均做CT常规检查,结果为不显影者需在1个月内进行复查。采用Siemens Magnetom Avanto 1.5 T MRI进行功能性磁共振扫描。

### 1.3 CTP检查

CT平扫排除出血的可能,扫描参数:80 kV, 200 mAs,层厚5 mm,连续扫描。CTP检查:以OM线作基线向上扫描,首先行常规的层厚5 mm,层距5 mm扫描,再选择基底节层面及其以上或下层面,或由神经科医师定位的病变最大层面及其以上或下层面为灌注层面,扫描模式为多层动态扫描。

### 1.4 CTA检查

从颅底至颅顶开始扫描,层厚0.625 mm。团注监测层面放置于升主动脉,第一时相注射50 mL对比剂,第二时相注射50 mL生理盐水,注射速度为5 mL/s,扫描管电压80 kV,图像重建层厚0.625 mm。

### 1.5 图像处理

应用飞利浦公司的Perfusion CT专用软件包进行图像处理。脑灌注参数包括脑血容量(CBV)、脑血流

量(CBF)、强化峰值(PE)、达峰时间(TP)、峰始时间(TS)。伪彩色处理以区别并突出病变区与正常组织的对比度。病变区分为病灶中心区域(病灶中心区)、病灶周围区域(病灶周围区)、介于病灶中心和周围位置中间的区域(病灶平均区)以及病变位置对应的正常区域(对侧相应区)。

### 1.6 神经功能缺损评估<sup>[7]</sup>

除去2例病变区较对侧相应区血供丰富患者和4例未显影者外,将其他病例按照神经功能缺损进行评分:轻度缺损20例(0~15分),中度缺损24例(16~30分),重度缺损10例(31~45分)。

### 1.7 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析及 $q$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验;Pearson 检验分析脑损伤程度与基线CTP各参数显示病变大小的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 常规CT和CTP表现

常规CT有21例患者出现异常区,与发病症状及体征相符合,阳性率为35.0%。51例(85.0%)患者显示灌注异常,1例患者表现为病变区域CBF、CBV、PE增高,TP、TS延长;其余患者均在CBF、CBV、PE图上显示病变区灌注减低或缺损,在TP、TS图上可以看到病变区域达峰时间,峰始时间也有所延长。所有灌注CT参数图显示异常的患者都与第1次常规CT或CT复查时证实的新发梗死病灶相同,且与临床症状、体征相符。患者影像资料见图1。

### 2.2 病灶区和对侧健侧区灌注参数比较

病灶中心区的CBV、CBF和PE均低于病灶周围区,TS和TP则长于病灶周围区( $P < 0.01$ )。病灶平均区与对侧相应区的CBV、CBF、TP、TS和PE值差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表1。

### 2.3 不同神经损伤患者灌注参数的比较

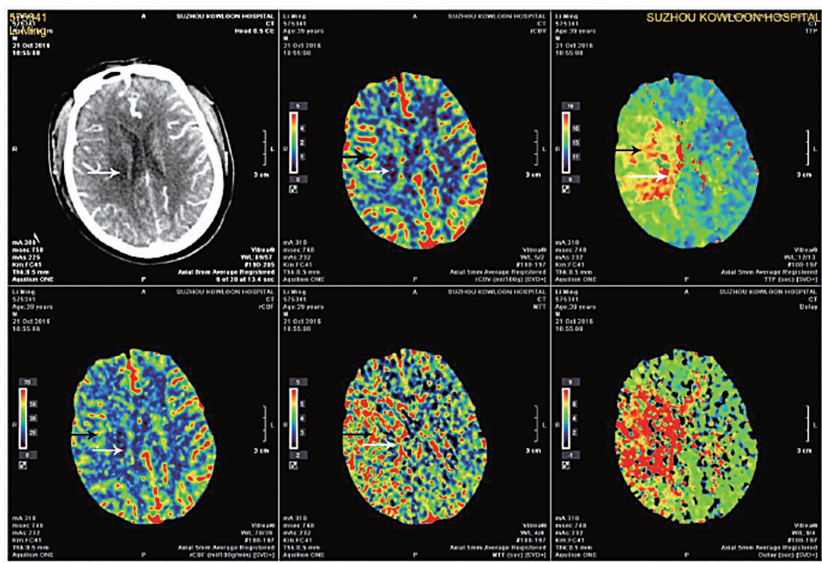
重度缺损组的CBV、CBF、TP、TS和PE与轻中度缺损组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.4 全脑CTP-CTA灌注参数与脑损伤程度的关系

CBV和CBF灌注异常区域的体积与脑损伤程度相关( $P < 0.01$ ),见表3。

### 2.5 3种方法阳性检出率的比较

CTP-CTA阳性检出率高于CT、CTP( $P < 0.01$ ),见表4。



CTP 检查示脑梗死核心区CBV、CBF 降低, TP 延长(白色箭头所指),半暗带区在梗死核心区周围, CBV 轻度升高, CBF 降低, TP 延长(黑色箭头所指)

图1 患者影像资料

表1 病灶区和对应健侧区灌注参数比较  $(\bar{x}\pm s, n=60)$

| 区 域   | CBV/(mL/100 g)          | CBF/(mL/100 g·min <sup>-1</sup> ) | TP/s                    | TS/s                    | PE/Hu                  |
|-------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 病灶中心区 | 6.05±1.59 <sup>a</sup>  | 1.52±0.64 <sup>a</sup>            | 31.43±4.76 <sup>a</sup> | 20.23±6.17 <sup>a</sup> | 3.57±1.21 <sup>a</sup> |
| 病灶周围区 | 14.92±3.57              | 3.11±1.15                         | 23.49±5.64              | 16.58±4.16              | 8.92±1.57              |
| 病灶平均区 | 16.91±2.46 <sup>b</sup> | 3.43±0.72 <sup>b</sup>            | 26.21±4.61 <sup>b</sup> | 16.21±4.81 <sup>b</sup> | 7.70±1.46 <sup>b</sup> |
| 对侧相应区 | 28.95±5.46              | 4.77±1.79                         | 22.21±5.59              | 14.81±3.43              | 11.05±2.51             |

与病灶周围区比较: <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与对侧相应区比较: <sup>b</sup> $P < 0.01$

表2 不同脑损伤程度患者灌注参数比较  $(\bar{x}\pm s)$

| 组 别   | <i>n</i> | CBV/(mL/100 g)           | CBF/(mL/100 g·min <sup>-1</sup> ) | TP/s                     | TS/s                     | PE/Hu                   |
|-------|----------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 轻度缺损组 | 20       | 25.23±3.39               | 5.25±1.29                         | 14.89±2.37               | 8.13±2.32                | 11.29±3.29              |
| 中度缺损组 | 24       | 15.48±1.94 <sup>a</sup>  | 3.47±0.58 <sup>a</sup>            | 19.29±1.14 <sup>a</sup>  | 8.42±1.82                | 7.25±1.15 <sup>a</sup>  |
| 重度缺损组 | 10       | 10.05±1.55 <sup>ab</sup> | 2.13±0.59 <sup>ab</sup>           | 24.76±1.51 <sup>ab</sup> | 14.21±1.48 <sup>ab</sup> | 5.33±1.38 <sup>ab</sup> |

与轻度缺损组比较: <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与中度缺损组比较: <sup>b</sup> $P < 0.05$

表3 全脑CTP-CTA 灌注参数与脑损伤程度的关系

| 项目             | 容积CBF | 容积CBV | 容积MTT | 容积TTP |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| 脑损伤 <i>r</i> 值 | 0.422 | 0.465 | 0.055 | 0.212 |
| 程度 <i>P</i> 值  | 0.005 | 0.004 | 0.712 | 0.221 |

MTT: 平均通过时间; TTP: 对比剂峰值时间

表4 不同检查方法阳性患者检出比较 (例)

| 检查方法    | <i>n</i> | 阳性 | 阴性 | 阳性率/% |
|---------|----------|----|----|-------|
| 常规CT    | 60       | 21 | 39 | 35.0  |
| CTP     | 60       | 51 | 9  | 85.0  |
| CTP-CTA | 60       | 56 | 4  | 93.3  |

3 种方法比较 $P < 0.01$

3 讨论

CT 灌注成像是在对比剂进入选定层面之前到静

脉窦期的动态图像变化信息<sup>[8]</sup>。640 层 CT 探测器一次扫描完成全脑灌注成像,既能显示大面积的缺血病变,也能明确显示颅顶及后循环的病灶。本研究 10 例后循环病灶累及脑桥 2 例,延髓 1 例,小脑半球 7 例,腔隙性脑梗塞 8 例; 60 例常规平扫 CT 中, 21 例患者有出现异常区,与发病症状及体征较一致。CTP 检查中, 52 例显示灌注异常,各参数图均能够清晰显示病灶; 病灶区与对应健侧区灌注参数检测比较发现, 病灶中心区的CBV、CBF、PE、TP 和TS 与周围区,以及病灶平均区的CBV、CBF 和TP 与对侧相应区比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。Suh 等<sup>[9]</sup>通过研究 48 例脑缺血患者灌注,脑血容量没有出现显著性差异。Munemoto 等<sup>[10]</sup>也得出相应的结论,动脉和静脉最大化值基本相同。本研究结果显示,患者发病 24 h 内,

常规CT检出阳性率为35.0%,CTP为85.0%,远低于Demeestere等<sup>[11]</sup>报道,但高于罗章伟等<sup>[12]</sup>报道。

缺血半暗带是功能受损、结构尚完整的可逆性缺血组织,可能进一步发展为脑梗死,如有效时间内得到血流再灌注,可恢复正常功能。Kim等<sup>[13]</sup>研究发现7%过度灌注是自发性再通。超急性期和急性期缺血性脑卒中均存在缺血半暗带组织,与健康侧相对比,病灶侧的CBV和CBF值显著降低。CT脑灌注能够准确测量病变部位的各参数值,通过各参数图能明确区分可逆及不可逆的病变。近年来,缺血性脑血管病的研究一直是国内外的热点,脑灌注CT可以通过CBV图区分半暗带和梗死脑组织<sup>[14]</sup>。本研究发现,病灶平均区与对侧相应区的CBV、CBF、TP、TS和PE值差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。重度缺损组的CBV、CBF、PE低于轻中度缺损组,TP、TS则高于轻中度缺损组( $P<0.05$ )。

CTA-CTP可以直观准确的定位病变部位,尤其是在距离皮质较远的中线部位,主要是用来反映脑血流动力学之间的变化,能早期诊断急性缺血性脑卒中,判断和显示可恢复的缺血半暗带,对病变进行量化,同时对设备要求低,操作简便。两项联合检测在提高诊断率中表现明显,对临床治疗具有较好的指导意义。

#### 参考文献:

- [1]周高雅.长沙地区脑卒中患者的临床特点和危险因素分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2012,9(4):92-96.
- [2]陈雪梅.多模式CT在评估急性缺血性卒中脑侧支循环中的应用[J].中国卒中杂志,2017,12(8):715-719.
- [3]LIEBESKIND, DAVID S. Collateral lessons from recent acute ischemic stroke trials[J]. Neurol Res, 2014, 36(5):397-402.
- [4]CHENG-CHING E, FRONTERA J A, MAN S, et al. Degree of collaterals and not time is the determining factor of core infarct volume within 6 hours of stroke onset[J]. Am J Neuroradiol, 2015, 36(7):1272-1276.
- [5]熊洁,赵俐红,李雳.60岁以上进展性缺血性脑卒中患者影响因素的Logistic回归分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2020(3):17-20.
- [6]石蕊.阿托伐他汀联合氯吡格雷+阿司匹林双抗治疗对缺血性急性脑卒中患者再发血管事件的获益及风险分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,1(60):110-113.
- [7]黄文龙,谢小华.脑卒中特异性神经功能缺损程度评估量表的研究进展[J].广东医学,2018,39(S1):311-314.
- [8]D'ESTERRE C D, TRIVEDI A, PORDELI P, et al. Regional comparison of multiphase computed tomographic angiography and computed tomographic perfusion for prediction of tissue fate in ischemic stroke[J]. Stroke, 2017, 48(4):939.
- [9]SUH C H, JUNG S C, CHO S J, et al. Perfusion CT for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Radiol. 2019, 29(8):4077-4087.
- [10]MUNEMOTO T, SOEJIMA Y, MASUDA A, et al. Increase in the regional cerebral blood flow following waon therapy in patients with chronic fatigue syndrome: A pilot study[J]. Intern Med, 2017, 56(14):1817-1824.
- [11]DEMEESTERE J, GARCIA-ESPERON C, GARCIA-BERMEJO P, et al. Evaluation of hyperacute infarct volume using ASPECTS and brain CT perfusion core volume[J]. Neurology, 2017, 88(24):10.
- [12]罗章伟,李天资,李雪斌,等.脑梗死患者99mTc-ECDSPECT/CT感兴趣区成像局部脑血流的特征[J].实用医学杂志,2016,32(18):2948-2951.
- [13]KIM J H, LEE E J, LEE S J, et al. Comparative evaluation of cerebral blood volume and cerebral blood flow in acute ischemic stroke by using perfusion-weighted MR imaging and SPECT[J]. Acta Radiologica, 2015, 43(4):365-370.
- [14]KRANENBURG M V, MAGRO M, THIELE H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(9):953-955.

## 经皮肾穿刺微造瘘联合输尿管软镜碎石术与经皮肾镜碎石术治疗肾结石的疗效比较

陈佳, 谢琪同, 范健睿, 缪伟贤, 李茂章\* (惠州市中心人民医院泌尿外科一区, 广东惠州 516000)

**摘要:** **目的** 比较经皮肾穿刺微造瘘联合输尿管软镜碎石术与经皮肾镜碎石术治疗肾结石的疗效。**方法** 86例肾结石患者随机分为对照组和观察组, 分别应用经皮肾镜碎石术或经皮肾穿刺微造瘘联合输尿管软镜碎石术, 比较两组手术出血量、手术时间、住院时间和费用、碎石成功率、术后肾功能恢复、并发症、满意度。**结果** 与对照组比较, 观察组手术出血量、并发症较低 ( $P<0.05$ ), 术后肾功能恢复更显著 ( $P<0.01$ ), 满意度更好 ( $P<0.05$ )。**结论** 肾穿刺微造瘘联合输尿管软镜碎石术治疗肾结石患者可有效改善肾功能、减少并发症。

**关键词:** 肾结石; 经皮肾穿刺微造瘘; 输尿管软镜

**中图分类号:** R 692.4

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0285-04

## Efficacy of percutaneous nephrostomy and flexible ureteroscopic lithotripsy versus percutaneous nephrolithotripsy in nephrolithiasis

CHEN Jia, XIE Qi-tong, FANG Jian-rui, MIU Wei-xian, LI Mao-zhang\* (Department I of Urinary Surgery, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516000, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the efficacy of percutaneous nephrostomy (PCNS) and flexible ureteroscopic lithotripsy (fURL) versus percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) in nephrolithiasis. **Methods** Eighty-six patients with nephrolithiasis were randomly treated with PCNL (control group) or PCNS and fURL (observation group). Intraoperative blood loss, operation time, hospital stay and cost, success rate of lithotripsy, postoperative renal function recovery, complications, and satisfaction were compared between two groups. **Results** Compared with control group, intraoperative blood loss and complications were lower ( $P<0.05$ ), postoperative renal function recovery was better ( $P<0.01$ ), and satisfaction was higher ( $P<0.05$ ) in observation group. **Conclusion** Combined PCNS and fURL can improve renal function and reduce complications in patients with nephrolithiasis.

**Key words:** nephrolithiasis; percutaneous nephrostomy; flexible ureteroscopy

肾结石是常见的泌尿系疾病<sup>[1]</sup>,主要表现为腰酸、血尿、腹痛等,除保守治疗外,对于符合临床手术相关指征的患者,现多采用微创治疗,主要包括体外冲击波、经皮肾镜碎石、输尿管软镜钬激光碎石术。体外冲击波碎石因其清石率不高,目前已不作为临床首选<sup>[2]</sup>。经皮肾镜碎石是在皮肾通道下利用内镜取出结石,疗效较好<sup>[3]</sup>,但因其灵活性较差、创面较大,常出现结石残留、出血及肾损伤等问题。输尿管软镜通过人体通道腔内碎石,具有创面小、损伤少的优点,但对于>2 cm的肾结石患者临床使用率仍不高<sup>[4]</sup>。研究发现,输尿管碎石在腔内灌

注时,对肾盂造成压力,增大出血及感染风险<sup>[5]</sup>。肾穿刺微造瘘是一种微创引流技术,可以减少输尿管软镜碎石中的灌流压力<sup>[6]</sup>,笔者将肾穿刺微造瘘应用于输尿管软镜钬激光碎石术,结果报道如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例与分组

选择2020年1-9月入院的肾结石患者86例,纳入标准:(1)符合《吴阶平泌尿外科学》中关于肾结石的诊断且经影像学检查确诊的患者<sup>[7]</sup>;(2)结石直

收稿日期: 2021-08-19

基金项目: 惠州市科技计划项目(20041315457067)

作者简介: 陈佳(1985-),男,硕士,主治医师, E-mail: beforetiger@163.com

通信作者: 李茂章(1978-),男,硕士,主任医师, E-mail: 23283274@qq.com

径 2~3 cm 的单发结石且符合手术指征、无禁忌证的患者；(3) 未接受过其他碎石手术治疗。排除标准：(1) 结石直径 <2 cm 或 >3 cm；(2) 多发肾结石患者；(3) 严重系统疾病的患者；(4) 输尿管严重狭窄、畸形的患者；(5) 既往有同侧输尿管手术病史者。随机将其分为对照组及观察组，每组 43 例。对照组男 23 例，女 20 例，年龄 25~72 岁，平均 49.5 岁，结石直径 2.3~2.9 cm，平均 (2.4±0.5) cm；观察组男 25 例，女 18 例，年龄 30~73 岁，平均 49.2 岁，结石直径 2.1~3.0 cm，平均 (2.4±0.4) cm。两组一般资料差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

两组均在术前进行泌尿系 CT 检查，完善血、尿常规等实验室检查，对症给予抗感染、镇痛等治疗，密切监测生命体征。

对照组行经皮肾镜碎石术治疗，患者全麻，截石位，常规消毒后，在输尿管硬镜引导下，将 5 F 输尿管导管置入患者肾盂内，人工注入生理盐水形成肾积水。患者改为俯卧位，垫高患侧肾区约 15°，在彩超引导下对目标部位进行穿刺，置入斑马导丝，筋膜扩张器沿导丝扩张至 18 F 时，建立皮肾通道，置入输尿管镜。采用 200  $\mu$ m 钬激光光纤，调整至 10~15 W，寻找结石并击碎至 <3 mm 的粉末状。将结石碎片用脉冲液压冲出，直至无结石残留。术后常规留置双“J”管及肾造瘘管，6 d 后复查尿路平片 (KUB)。

观察组输尿管软镜手术前予以经皮肾微造瘘术。经皮肾微造瘘术操作方法：患者进行全麻后，取截石位，置入输尿管导管 (上海康鸽，5 F)，置入双“J”管。在俯卧位下，利用彩超定位，对目标穿刺，穿刺针回抽尿液后拔出，置入深静脉导管并接袋，留置双“J”管。术后卧床至待尿色变清，1 周后复查各项指标稳定后，行输尿管软镜术。全麻，截石位，开放肾造瘘管，将双“J”管取出并留置导丝，在斑马导丝引导下，置入输尿管软镜鞘，退出斑马导丝，沿通道将输尿管软管放置目标结石位置，将 200  $\mu$ m 钬激光光纤至 10~15 W，把结石击碎至 <3 mm 碎片。检查无明显较大结石残留后，退出输尿管软镜及扩张鞘，置入斑马导丝，留置双“J”管及导尿管，嘱患者卧床休息，于术后第二天复查 KUB。

## 1.3 观察指标

1.3.1 实验室指标 分别抽取术前 1 d 及术后 2 d 时的清晨空腹静脉血，采用全自动化生化分析仪 (迈瑞，BS-220) 测血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、C 反应蛋白 (CRP)，采用核素肾动脉显相法测试肾小球过滤率

(eGFR)。

1.3.2 手术出血量、手术时间、住院时间、住院费用及碎石成功率 术后 30 d 内复查 KUB，无明显结石残留，或残留结石直径 <3 mm 即成功。

1.3.3 术后并发症发生率 并发症包括感染、肉眼可见凝血块、发热等。

1.3.4 患者及家属满意度 术后对患者或家属进行问卷调查，患者或家属的完全满意为对手术过程及术后恢复情况无异议；基本满意为对手术存在部分疑虑，但整体接受治疗方案；不满意为对治疗过程、并发症、手术费用等多方面有不满意情绪。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析，计数资料采用  $\chi^2$  检验；计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验；有序分类资料采用秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术前、术后 2 d 实验室指标

与术前比较，两组手术治疗后 BUN、SCr 下降，eGFR、CRP 上升 ( $P<0.01$ )，且以观察组的改变更为显著 ( $P<0.01$ )，见表 1。

### 2.2 出血量、手术时间、住院时间、住院费用

观察组手术出血量低于对照组 ( $P<0.01$ )，成功率稍高于对照组 (86.1% vs 97.7%)，但两组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。两组手术时间、住院时间、住院费用的比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，见表 2。

### 2.3 术后并发症发生率的比较

观察组患者术后并发症发生率低于对照组 ( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.4 患者及家属满意度

观察组患者及家属满意度高于对照组 ( $P<0.05$ )，见表 4。

## 3 讨论

随着人们饮食、生活习惯的改变，肾结石的发病率有所升高。体积较小的结石通过保守治疗可自行排出体外<sup>[8]</sup>，对于较大体积的结石如果没有及时进行有效治疗，将对机体造成严重危害。经皮肾镜碎石、输尿管软镜钬激光碎石术作为临床较为常用的碎石手段，对于肾内 2~3 cm 结石的治疗都存在一定的不足，在临床使用中也可能存在一定争议<sup>[9]</sup>。经皮肾穿刺微造瘘，通过肾造口引流，使碎石更加精确彻底，已成为治疗肾结石的主要手段<sup>[10]</sup>。

表1 两组术前及术后实验室指标对比

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=43$ )

| 组别  | BUN/(mmol/L)   |                             | SCr/( $\mu$ mol/L) |                               | eGFR/(mL/min)  |                              | CRP/(mg/L)     |                              |
|-----|----------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|
|     | 术前             | 术后                          | 术前                 | 术后                            | 术前             | 术后                           | 术前             | 术后                           |
| 对照组 | 11.5 $\pm$ 1.5 | 7.4 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>  | 142.2 $\pm$ 27.6   | 88.9 $\pm$ 16.3 <sup>a</sup>  | 21.5 $\pm$ 2.8 | 35.1 $\pm$ 4.8 <sup>a</sup>  | 16.1 $\pm$ 0.9 | 49.1 $\pm$ 3.2 <sup>a</sup>  |
| 观察组 | 11.8 $\pm$ 1.1 | 5.8 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup> | 139.6 $\pm$ 30.7   | 70.6 $\pm$ 17.4 <sup>ab</sup> | 22.1 $\pm$ 2.7 | 43.3 $\pm$ 4.3 <sup>ab</sup> | 15.9 $\pm$ 1.0 | 43.2 $\pm$ 1.5 <sup>ab</sup> |

与术前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ,与对照组比较: <sup>b</sup> $P<0.01$ 

表2 两组出血量、手术时间、住院时间及住院费用的比较

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=43$ )

| 组别  | 出血量/mL                       | 手术时间/min         | 住院时间/d        | 住院费用/万        |
|-----|------------------------------|------------------|---------------|---------------|
| 对照组 | 142.1 $\pm$ 10.1             | 123.4 $\pm$ 15.3 | 9.6 $\pm$ 1.5 | 2.1 $\pm$ 0.3 |
| 观察组 | 55.4 $\pm$ 12.3 <sup>a</sup> | 129.4 $\pm$ 14.8 | 9.7 $\pm$ 1.7 | 2.0 $\pm$ 0.2 |

与对照组比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ 

表3 术后并发症发生率

例(%)

| 组别  | <i>n</i> | 感染      | 凝血块      | 发热       | 总并发症发生率            |
|-----|----------|---------|----------|----------|--------------------|
| 对照组 | 43       | 3 (7.0) | 5 (11.6) | 6 (14.0) | 32.6%              |
| 观察组 | 43       | 1 (2.3) | 2 (4.7)  | 3 (7.0)  | 14.0% <sup>a</sup> |

与对照组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ 

表4 患者及家属的满意度

(例)

| 组别  | <i>n</i> | 完全满意 | 基本满意 | 不满意 | 满意度                |
|-----|----------|------|------|-----|--------------------|
| 对照组 | 43       | 15   | 18   | 10  | 76.7%              |
| 观察组 | 43       | 18   | 22   | 3   | 93.0% <sup>a</sup> |

与对照组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ 

BUN、SCr、eGFR 是反映肾功能的常用生化指标<sup>[11]</sup>, CRP 是提示感染的重要炎性指标<sup>[12]</sup>, 结果提示观察组术后肾功能恢复优于对照组, 感染情况轻于对照组, 说明观察组能更好改善肾功能, 降低感染风险。考虑因为: 观察组患者术前经皮肾穿刺造瘘, 开放了新的排水通道, 减少灌注, 从而使肾盂内的压力减小, 一方面使手术视野更加清晰, 钬激光定位更加准确, 能更清晰地对残留结石进行粉碎, 减少对周围组织的损伤, 有利于肾功能的恢复; 另一方面, 压力的降低减少了返流的几率, 降低了术后感染的可能性。

在两组手术时间、住院时间、住院费用方面无明显差异的情况下, 造瘘后行输尿管软镜钬激光碎石术出血量更低, 治疗效果比单纯经皮肾碎石效果更好。考虑肾穿刺造瘘创面小, 操作简单, 能更好降低大出血的风险, 提高手术效率。此外, 尽管两组碎石成功率对比差异无统计学意义, 但观察组碎石成功率已达 95% 以上, 提示在输尿管软镜手术前予经皮肾微造瘘术具有较高的碎石成功率。原因可能是输尿管软镜更具灵活性, 可轴向旋转, 在肾内根据需要转换方向, 且成像清晰<sup>[13]</sup>, 能更好发现残留在肾盂角落的结石碎片, 适用于肾结石的治疗, 有助于提高碎石的成功率。本研究

发现, 观察组患者术后并发症更少, 说明肾微造瘘用于输尿管软镜钬激光碎石术后手术风险更低, 预后更好。考虑配合肾穿刺造瘘, 造瘘后及时引流, 减少灌注液倒灌, 利于感染物质的排出, 同时肾盂压力的减小, 减少了肾盂壁的损伤, 帮助钬激光更好定位到目标结石, 手术更有效地进行, 避免不必要的物理损伤及热损害, 减少了凝血块、发热等并发症的发生几率。本研究结果还显示, 观察组的满意度更高, 原因可能是观察组患者在治疗中采取的钬激光脉冲技术, 对周围组织物理损伤较小, 减轻患者痛苦程度, 同时取得了更好的碎石效果, 解决了患者关心的安全性及成功率的问题, 提高了患者满意度。

综上所述, 患侧肾穿刺微造瘘在肾结石患者输尿管软镜钬激光碎石术治疗可改善肾功能、减少感染, 在保证碎石成功率的同时, 减少并发症, 提高患者满意度, 一方面可在肾结石治疗中推广应用, 另一方面也为肾穿刺微造瘘应用于其他微创术中提供了思考。但由于本研究纳入的研究病例不足, 存在一定的局限, 在将来研究中应增加样本量, 细化患者脱落标准, 使研究结果更加完善。

## 参考文献:

- [1] 杨恩广. 一次性输尿管软镜的应用现状及研究进展[J]. 中国微创外科志, 2019, 19(9):846-848.
- [2] 李贤果, 王凡. 肾结石微创治疗进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(4):755-758.
- [3] 郭凡, 苏醒, 马帅军, 等. 微创经皮肾镜碎石取石术治疗肾结石影响一期清石的多因素分析[J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(6):486-490.
- [4] 颜姚, 王强东, 董振佳, 等. 输尿管软镜与微创经皮肾镜碎石术治疗 2~3 cm 肾下盏结石的疗效对比[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(1):47-50.
- [5] 王忠, 俞静, 丁滔, 等. 肾结石伴肾盂输尿管扭曲患者一期行输尿管软镜钬激光碎石的疗效及安全性[J]. 山东医药, 2021, 61(2):53-55.
- [6] 许婷, 刘任平, 黄宇. 经皮肾穿刺造瘘术与输尿管镜碎石术对输尿管结石致急性梗阻性肾损伤的疗效及安全性分析[J]. 实用医院临床, 2019, 16(2):222-224.
- [7] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社,

- 2013:771.
- [8] 冯星亮. 肾结石与代谢综合征相关性的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(3):564-568.
- [9] 戚佳贤, 杨晓坤, 黄喜, 等. 体外物理振动排石治疗无症状肾小结石的疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(5):703-705.
- [10] 卢剑, 肖春雷, 马露林, 等. 经皮肾造瘘软膀胱镜下钬激光碎石术治疗上尿路结石[J]. 中华泌尿外科杂志, 2008, 29(5):326-328.
- [11] 方芳, 汪宏, 耿克明, 等. 血清Cys C、RBP 和尿mALB 检测对肾小球滤过功能及肾功能损伤诊断分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15):2983-2986.
- [12] 殷峪, 王高卓, 易勇. 输尿管软镜联合微创经皮肾取石术治疗输尿管上段结石及对炎症应激指标和肾损伤的影响[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(15):2012-2015.
- [13] 叶宗岳, 张新明, 吴洪涛. 术前肾穿刺造瘘在输尿管软镜治疗老年肾结石患者中的应用[J]. 中国内镜杂志, 2019, 25(7):55-59.

## 孟鲁司特钠辅助治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的疗效及炎症因子的影响

黄心蔚, 吴格怡 (广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524000)

**摘要:** 目的 观察孟鲁司特钠辅助治疗对急性加重期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效及血清C 反应蛋白(CRP)和降素钙原(PCT)水平的影响。方法 70 例急性加重期COPD 患者随机分为对照组和实验组, 对照组实施常规治疗, 实验组增加孟鲁司特钠辅助治疗。观察两组治疗效果及CRP、PCT、肺功能变化。结果 实验组疗效明显优于对照组; 两组治疗后的血清CRP 及PCT 水平均低于治疗前, 以实验组更显著( $P<0.05$  或  $0.01$ )。两组患者各项肺功能指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 孟鲁司特钠可提高急性加重期COPD 患者治疗效果, 降低炎症因子水平。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 孟鲁司特钠; 炎症因子

中图分类号: R 563

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0288-03

## Effect of adjuvant montelukast sodium on inflammatory factors in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

HUANG Xin-wei, WU Ge-yi (Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of adjuvant montelukast sodium on serum C-reaction protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD). Methods Seventy patients with AE-COPD were randomly treated with conventional therapy (control group) or adjuvant montelukast sodium (experimental group). Clinical efficacy, CRP, PCT, and pulmonary function were compared between two groups. Results The clinical efficacy was better in experimental group than in control group. Serum CRP and PCT levels were lower after therapy in two groups, especially in experimental group ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). There was no significant difference in pulmonary function between two groups ( $P>0.05$ ). Conclusion Montelukast sodium can improve the efficacy and reduce inflammatory factors in AE-COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; montelukast sodium; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)属于临床中常见的呼吸系统疾病, 临床特征主要是持续存在呼吸系统症状及气流受到限制, 并且出现进行性发展, 往往与空气中的有害颗粒或气体造成气道受阻或肺泡异常等情况密切相关<sup>[1]</sup>。由于患者病情的不断恶化, 肺组织弹性受

到损伤, 逐渐造成通气换气功能阻塞, 如不及时治疗, 将会导致病情进一步恶化, 形成慢性呼吸衰竭、慢性肺源性心脏病等<sup>[2]</sup>。有关数据显示, 40 岁以上人群中 COPD 的发病率约为 10%<sup>[3]</sup>。目前临床中主要使用药物治疗, 包括支气管扩张剂和糖皮质激素等。孟鲁司

收稿日期: 2021-10-26

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A2020478)

作者简介: 黄心蔚(1985-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: 1264341230@qq.com

特钠属于选择性白三烯受体拮抗剂。白三烯是重要的炎症细胞趋化剂的一种,能够加重气道反应。孟鲁司特钠可以降低白三烯活性,减轻由白三烯所带来的血管通透性增加、支气管痉挛收缩和黏膜水肿等问题,同时阻断炎症因子的释放,降低气道重塑和纤维化,能够有效缓解该病的临床症状,提高患者的肺功能,在COPD患者的治疗中应用广泛。本研究观察了孟鲁司特钠辅助治疗对急性加重期COPD患者疗效及血清CPR和PCT水平的影响,现将结果报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年3月我院急性加重期COPD患者70例,随机分为实验组和对照组,每组35例。其中实验组男21例,女14例;年龄46~84岁,平均(63.8±4.1)岁;病程2.1~11.0 a,平均(5.3±2.6) a。对照组男22例,女13例;年龄45~85岁,平均(64.7±3.5)岁;病程2.3~12.0 a,平均(5.4±2.7) a。两组患者基本资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)所有患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》<sup>[4]</sup>相关诊断标准;(2)处于COPD急性加重期;(3)患者依从性良好,同意参与本次实验。排除标准:(1)患有严重呼吸道感染及全身炎症反应综合征;(2)患有严重肾脏功能障碍;(3)患有认知障碍、精神疾病等;(4)对本实验所用药物有过敏禁忌证;(5)患者近3个月内接受过糖皮质激素和白三烯受体拮抗剂等药物治疗;(6)不愿配合本次实验者。本研究经我院伦理部门批准。

### 1.2 方法

对照组患者接受常规治疗,包括吸痰、化痰、纠正酸碱失衡等,并且在治疗过程中根据患者的病情予头孢菌素类等敏感抗菌药物进行抗感染治疗<sup>[5]</sup>。实验组患者在对照组治疗的基础上结合孟鲁司特钠辅助治疗:孟鲁司特钠(生产厂家:杭州默沙东制药有限公司分装;国药准字:J20130054;产品规格:10 mg\*30 s)口服,每天1次,睡前服用,每次10 g,连续治疗2周。期间若患者发生不良反应需及时采取措施。两组患者

均持续治疗28 d。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效。显效:治疗后,患者咳嗽、咳痰、喘息等临床症状基本消失,且机体的各项指标恢复到正常状态;好转:治疗后,患者咳嗽、咳痰、喘息等临床症状得到明显改善,且机体的多数指标恢复到正常状态;无效:治疗后,患者咳嗽、咳痰、喘息等临床症状没有明显变化,且机体的多数指标仍未恢复到正常状态。(2)肺功能。第1秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1与用力肺活量(FVC)的比值(FEV1/FVC)、FEV1占预计值的百分比(FEV1%Pred)。(3)炎症因子水平。患者治疗前后采集空腹静脉血3 mL,离心处理后将标本中的上清液保存在-2℃环境中,使用免疫比浊法和免疫发光法检测血清CRP和PCT水平。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;有序分类资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

实验组患者的总有效率为94.3%,对照组为71.4%。实验组的临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组临床疗效的比较 (例)

| 组别  | <i>n</i> | 显效 | 好转 | 无效 |
|-----|----------|----|----|----|
| 实验组 | 35       | 16 | 17 | 2  |
| 对照组 | 35       | 10 | 15 | 10 |

两组比较:  $H_c=5.73$ ,  $P<0.05$

### 2.2 肺功能

两组患者治疗后各项肺功能指标均优于治疗前( $P<0.01$ ),两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

### 2.3 炎症因子水平

治疗前,两组患者的血清CRP及PCT水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者的血清CRP及PCT水平均低于治疗前,且以实验组更为显著

表2 两组肺功能的比较

( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=35$ )

| 组别  | FEV1/L    |                        | FEV1/FVC /% |                         | FEV1%Pred /% |                          |
|-----|-----------|------------------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------------------|
|     | 治疗前       | 治疗后                    | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前          | 治疗后                      |
| 实验组 | 1.73±0.25 | 2.12±0.27 <sup>a</sup> | 54.24±6.81  | 59.38±6.93 <sup>a</sup> | 54.82±7.96   | 61.32±10.45 <sup>a</sup> |
| 对照组 | 1.78±0.21 | 1.99±0.32 <sup>a</sup> | 53.88±7.04  | 58.65±7.31 <sup>a</sup> | 55.08±7.44   | 59.47±8.43 <sup>a</sup>  |

与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组治疗后比较均 $P>0.05$

( $P<0.01$ )。见表3。

表3 两组炎症因子水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=35$ )

| 组别  | CRP/(mg/L)  |                           | PCT/(ng/L) |                         |
|-----|-------------|---------------------------|------------|-------------------------|
|     | 治疗前         | 治疗后                       | 治疗前        | 治疗后                     |
| 实验组 | 89.41±16.89 | 42.87±14.06 <sup>ab</sup> | 0.64±0.18  | 0.29±0.08 <sup>ab</sup> |
| 对照组 | 89.03±17.25 | 26.59±12.37 <sup>a</sup>  | 0.67±0.15  | 0.43±0.11 <sup>a</sup>  |

与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>b</sup> $P<0.01$

### 3 讨论

急性加重期COPD是COPD发展的重要病程,也是影响患者身体健康的重要因素。处于这一阶段的患者会有四分之一出现明显的肺功能下降,加重病情<sup>[6]</sup>。研究发现,急性加重期COPD的病情发展和体内的炎症反应密切相关,而炎症因子的加速释放使得患者的气道炎症无法治愈,严重破坏患者体内的肺组织结构,导致病情持续加重,使患者的生命安全受到威胁<sup>[7-8]</sup>。目前受老龄化的影响,我国COPD发病率持续上升,因此寻找一种更加有效的治疗方式尤为重要。

血清CRP及PCT是COPD患者临床检测的相关炎症因子,当患者全身系统出现严重感染时,机体内的血清CRP及PCT水平会不断上升,患者经有效治疗后,其水平将会下降,因此这是了解患者病情的重要依据。且CRP能够敏感识别宿主体内病原体与凋亡坏死细胞,聚集补体系统和吞噬细胞共同作用,有效清除凋亡坏死细胞。CRP水平的高低反映了炎症反应程度,患者体内CRP水平越高表示炎症反应越显著<sup>[9-10]</sup>。PCT也是反映机体感染的重要指标,一旦患者出现了严重感染情况,其体内的PCT水平将骤然升高;若感染得到有效控制,则患者体内的PCT水平就会恢复到正常水平<sup>[11-12]</sup>。

白三烯属于中粒细胞激活剂,在气道炎症反应中起到促进作用。孟鲁司特钠作为白三烯高选择受体拮抗剂能够有效抑制炎症细胞的释放,降低气道炎症反应,使得气管痉挛得到有效缓解,进而减轻患者呼吸困难等症状。本研究结果显示,实验组患者的临床疗

效明显优于对照组( $P<0.05$ );血清CRP及PCT水平低于对照组( $P<0.01$ ),表明在急性加重期COPD患者的治疗中给予孟鲁司特钠辅助治疗能够有效抑制炎症因子的释放,降低炎症反应,提高治疗效果,值得临床推广。

### 参考文献:

- [1]汪姬婵,陈学明,颜靖文.乙酰半胱氨酸联合孟鲁司特钠对上气道咳嗽综合征症状及血清TNF- $\alpha$ 、PCT和IFN- $\gamma$ 水平的影响[J].西北药学杂志,2020,35(6):907-910.
- [2]王金凤,刘春燕,李法斌,等.探讨血清SAA、PCT、hs-CRP水平在COPD急性加重期的临床应用价值[J].青海医药杂志,2019,49(5):1-3.
- [3]刘毅,卫小红,仇绪武.孟鲁司特钠联合注射用细辛脑对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的效果及对血清炎症指标水平的影响[J].临床医学研究与实践,2019,4(34):66-68.
- [4]中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [5]黄惠琼.N-乙酰半胱氨酸辅助治疗COPD急性加重期的效果及对血清高敏C反应蛋白及降钙素原的影响[J].临床合理用药杂志,2020,13(1):56-57.
- [6]郑逢梅.孟鲁司特钠辅助治疗儿童支原体肺炎的效果及对患儿CRP、PCT水平的影响[J].中国实用医药,2019,14(22):97-98.
- [7]陈秀红.丹红注射液联合孟鲁司特钠对COPD急性加重期肺功能及血清Fg、PCT、HCT水平变化的影响[J].医药论坛杂志,2020,41(9):146-149.
- [8]张子淳.孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J].世界临床医学,2019,13(4):137,139.
- [9]陈路,温志光.孟鲁司特钠辅助治疗对AECOPD患者的疗效观察[J].现代诊断与治疗,2019,30(14):2379-2381.
- [10]邵宝强.孟鲁司特钠辅助治疗对慢性阻塞性肺气肿患者炎症介质及肺功能的影响[J].慢性病学杂志,2019(11):1724-1726.
- [11]冯所远,符史健.急性恶化期COPD患者血清hs-CRP、PCT和PA水平及其诊断意义[J].解放军预防医学杂志,2019,37(9):88-89,92.
- [12]孙皇举.固肾定喘丸辅助孟鲁司特钠对COPD急性期患者血清学指标和肺功能的影响[J].临床研究,2020,28(2):119-120.

# 血清甲状腺激素水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者凝血功能的影响

黎涛峰<sup>1</sup>, 吴斌<sup>2</sup>, 招轩娜<sup>2\*</sup> (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 广东湛江 524001)

**摘要:** 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者血清甲状腺激素水平与凝血功能的相关性。方法 140例AECOPD患者分为甲状腺功能正常组(对照组)、异常组(观察组), 分析甲状腺激素水平与凝血功能相关性。结果 观察组下肢静脉血栓、肺栓塞、血清纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)水平明显高于对照组( $P<0.05$ ), 而凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。血清游离三碘甲状腺原氨酸与FIB、D-D均呈负相关, 促甲状腺激素与FIB呈负相关( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。结论 血清甲状腺激素水平与AECOPD患者高凝状态相关。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 甲状腺激素; 凝血功能

中图分类号: R 563.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0291-06

## Effects of serum thyroid hormone levels on coagulation function in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LI Tao-feng<sup>1</sup>, WU Bin<sup>2</sup>, ZHAO Xuan-na<sup>2\*</sup> (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** Objective To investigate the correlation between serum thyroid hormone levels and coagulation function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Methods A total of 140 AECOPD patients were divided into euthyroid and dysthyroid groups. The correlation between thyroid hormone levels and coagulation function was analyzed. Results Lower extremity deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and serum fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D) contents were higher in observation group than in euthyroid group ( $P<0.05$ ). Prothrombin, activated partial thromboplastin and thrombin times were comparable between 2 groups ( $P>0.05$ ). Serum free T3 level was negatively correlated with FIB and D-D, while thyroid-stimulating hormone was negatively correlated with FIB ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). Conclusion Serum thyroid hormone levels are related to hypercoagulability in AECOPD patients.

**Key words:** acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; thyroid hormone; coagulation function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)常见的合并症有心血管疾病、焦虑与抑郁等<sup>[1]</sup>, 甲状腺功能异常是经常未被充分认识的COPD合并症<sup>[2]</sup>。有文献报道甲状腺激素减少可增加机体血栓状态, 尤其是静脉血栓形成和肺血栓栓塞<sup>[3]</sup>, 但也有学者认为明显甲状腺功能亢进患者的凝血功能紊乱也倾向于高凝状态<sup>[4-5]</sup>; 由于COPD患者普遍存在高凝状态<sup>[6]</sup>, 作为COPD共病的甲状腺功能异常, 其对COPD患者凝血功能是否有影响目前相关

研究较少。本研究通过回顾性分析慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者甲状腺功能异常和凝血功能情况, 了解两者关系, 旨在为AECOPD患者凝血功能的研究提供依据。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例与分组

2018年1月至2021年6月广东医科大学附属医院

收稿日期: 2022-01-28

基金项目: 广东医科大学附属医院2020年度院内资助类临床研究项目(LCYJ2020B008)

作者简介: 黎涛峰(1995-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 1186125551@qq.com

通信作者: 招轩娜(1989-), 女, 硕士研究生, 主治医师, E-mail: 792665234@qq.com

院呼吸与危重症医学科收治的 140 例 AECOPD 患者,均符合以下纳排标准。纳入标准:(1)符合 AECOPD 诊断标准<sup>[7]</sup>,存在慢性咳嗽、咳痰、喘息等呼吸道症状,吸入支气管扩张剂后  $FEV_1/FVC < 70\%$ <sup>[8]</sup>,并有呼吸困难和咳嗽加重、痰量增多或性状改变(黄脓痰),伴或不伴发热,需要调整用药方案或住院治疗,同时排除其他可能引起上述症状改变的原因;(2)年龄大于 40 岁。排除标准:(1)支气管哮喘的患者;(2)合并肺结核、支气管扩张、间质性肺病,或近 6 个月内行肺部手术治疗的 患者;(3)近 5 年内有新发肿瘤病史,不论是否有治疗、复发或转移;(4)正在参与其他临床试验的患者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)合并有甲状腺器质性疾病的患者;(7)近 3 个月内有服用胺碘酮等影响血清甲状腺激素水平的药物;(8)合并有血液系统、免疫系统疾病,严重心脑血管疾病,或肝肾功能衰竭、脓毒血症、感染性休克的患者;(9)近 14 d 内有服用抗血小板或抗凝药物的患者。根据血清甲状腺激素水平分成两组,其中 AECOPD 合并甲状腺功能正常者为对照组, AECOPD 合并甲状腺功能异常者为观察组。对照组中,男 70 例,女 21 例,平均年龄  $(70.01 \pm 10.08)$  岁;观察组中,男 34 例,女 15 例,平均年龄  $(71.10 \pm 10.10)$  岁。两组患者在性别、年龄方面的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 记录患者的年龄、性别、身高、身体质量、吸烟史、近 1 年急性加重情况、住院时长、有无合并下肢静脉血栓及肺栓塞等情况。

1.2.2 甲状腺激素测定 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者于入院后次日清晨 6 点空腹采血,抽取静脉血 5 mL,将血标本置于  $37^\circ\text{C}$  水中 30 min,离心机工作转速为 3 000 r/min 的环境下进行离心处理,使用罗氏 Cobas601 免疫分析仪检测血清甲状腺激素水平,包括:游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)。广东医科大学附属医院 FT3、FT4、TSH 正常参考值范围:FT3 2.3~6.8 pmol/L, FT4 10~23.5 pmol/L, TSH 0.34~4.0 mIU/L。

1.2.3 肺功能测定 所有研究对象均采用德国耶格 MasterScreen PFT System 肺功能仪进行肺功能检查,按照中华医学会呼吸病学分会发布的《肺功能检查指南》执行规范操作。记录患者第 1 秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)及第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比( $FEV_1\%\text{pred}$ )。

1.2.4 血常规、凝血及其他指标检测 全部研究对象

均于住院后第 2 天清晨抽取空腹时静脉血,标本均送至检验科,采用全自动血细胞分析仪 XN-3000 测定血液中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NE)、血红蛋白(HB)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)。采用 STA-R-MAX 自动血凝仪测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理。计量资料符合正态分布的用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的用中位数(四分位数间距)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用频数或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验。符合正态分布的连续变量相关性分析采用 Pearson 相关分析,分类变量和不符合正态分布的变量用 Spearman 相关分析。检验水准均为双侧,  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者在年龄、性别方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组住院时间显著长于对照组,合并下肢静脉血栓、肺栓塞的发生率明显高于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者在身高、身体质量、吸烟史、急性加重次数等方面的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 血常规指标

观察组的 WBC、NE 高于对照组 ( $P < 0.05$ ),其余指标在两组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 肺功能

观察组的 FVC、 $FEV_1$  低于对照组 ( $P < 0.01$  或  $0.05$ )。 $FEV_1\%\text{pred}$  在两组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 甲状腺激素与肺功能指标的相关性分析

AECOPD 患者 FT3、TSH 与 FVC、 $FEV_1$ 、 $FEV_1\%\text{pred}$  均呈正相关 ( $P < 0.01$  或  $0.05$ )。其余指标之间的相关性不成立 ( $P > 0.05$ ),见表 4。

### 2.5 凝血功能

观察组血清 FIB、D-D 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),其余指标在两组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 5。

表1 一般资料在两组间的比较

| 指 标             | 对照组( <i>n</i> =91) | 观察组( <i>n</i> =49) | <i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|------------|
| 性别              |                    |                    | 0.947                            | 0.331      |
| 男               | 70                 | 34                 |                                  |            |
| 女               | 21                 | 15                 |                                  |            |
| 年龄/岁            | 70.01±10.08        | 71.10±10.10        | -0.611                           | 0.543      |
| 身高/cm           | 161.47±7.89        | 159.48±7.42        | 1.455                            | 0.148      |
| 身体质量/kg         | 51.65±10.24        | 50.85±11.83        | 0.421                            | 0.674      |
| 吸烟/例            | 55                 | 30                 | 0.008                            | 0.928      |
| 1 a 内急性加重次数≥2/例 | 63                 | 32                 | 0.225                            | 0.635      |
| 住院时间/d          | 8.0 (7.0~11.0)     | 9.0 (7.5~12.0)     | -2.106                           | <0.05      |
| 合并下肢静脉血栓/例      | 1                  | 5                  | 4.409                            | <0.05      |
| 合并肺栓塞/例         | 0                  | 4                  | 4.989                            | <0.05      |

\* 表示数据为中位数及四分位数间距

表2 两组血常规指标的比较

| 组 别                   | WBC*/(×10 <sup>9</sup> /L) | NE/%        | HGB/(g/L)    | PLT/(×10 <sup>9</sup> /L) | MPV*/fL        | PDW*/%           |
|-----------------------|----------------------------|-------------|--------------|---------------------------|----------------|------------------|
| 对照组( <i>n</i> =91)    | 7.11 (5.78~8.65)           | 67.02±11.98 | 133.31±17.78 | 234.73±67.85              | 9.4 (8.8~10.0) | 10.8 (9.6~16.1)  |
| 观察组( <i>n</i> =49)    | 8.00 (6.42~11.03)          | 72.12±13.66 | 132.57±18.85 | 225.84±87.12              | 9.6 (8.6~10.4) | 12.0 (10.0~16.5) |
| <i>t</i> / <i>Z</i> 值 | -2.276                     | -2.283      | 2.228        | 0.668                     | -0.800         | -1.564           |
| <i>P</i> 值            | <0.05                      | <0.05       | 0.820        | 0.505                     | 0.424          | 0.118            |

\* 表示数据为中位数及四分位数间距

表3 两组肺功能指标的比较

| 组 别                | FVC*/L              | FEV <sub>1</sub> */L | FEV <sub>1</sub> %pred<br>*/% |
|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------|
| 对照组( <i>n</i> =91) | 1.79<br>(1.48~2.17) | 0.91<br>(0.68~1.16)  | 40.54<br>(31.89~51.50)        |
| 观察组( <i>n</i> =49) | 1.52<br>(1.25~1.86) | 0.73<br>(0.56~0.96)  | 37.04<br>(29.34~51.61)        |
| <i>Z</i> 值         | -2.820              | -2.115               | -0.961                        |
| <i>P</i> 值         | <0.01               | <0.05                | 0.336                         |

\* 表示数据为中位数及四分位数间距

表4 AECOPD 患者甲状腺激素与肺功能指标的相关性分析

| 指 标                    | FT3        |            | FT4        |            | TSH        |            |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                        | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| FVC                    | 0.292      | <0.01      | -0.035     | 0.678      | 0.187      | <0.05      |
| FEV <sub>1</sub>       | 0.318      | <0.01      | -0.086     | 0.313      | 0.260      | <0.01      |
| FEV <sub>1</sub> %pred | 0.238      | <0.01      | -0.083     | 0.331      | 0.291      | <0.01      |

## 2.6 甲状腺激素与凝血指标的相关性分析

AECOPD 患者FT3 与血清FIB、D-D 均呈负相关( $P<0.01$  或  $0.05$ ); TSH 与FIB 呈负相关( $P<0.01$ ),见表6。

## 3 讨论

COPD 患者容易出现凝血功能紊乱,其高凝状态的可能机制主要包括慢性缺氧、炎症反应、活动耐力下降、长期卧床休息等方面,过程涉及多种凝血因子水平的变化,使凝血、抗凝平衡被打破,导致机体出现高凝状态和静脉血栓栓塞的风险增加。总之, COPD 患者出现高凝状态的机制较为复杂,目前尚无确切定论。近年来,有研究发现甲状腺激素与机体的凝血功能密切相关<sup>[3-4]</sup>。因此, 本研究选取 2018~2021 年期间就诊的 140 例 AECOPD 患者进行分析,在比较甲状腺功能异常和甲状腺功能正常组临床特征差异的同时,探讨 AECOPD

表5 两组凝血功能指标的比较

| 组 别                   | PT*/s            | APTT/s     | TT*/s            | FIB*/(g/L)       | D-D*/(mg/L)      |
|-----------------------|------------------|------------|------------------|------------------|------------------|
| 对照组( <i>n</i> =91)    | 12.7 (11.8~13.6) | 34.03±5.18 | 16.5 (15.7~18.0) | 3.57 (3.07~4.43) | 0.46 (0.27~0.74) |
| 观察组( <i>n</i> =49)    | 12.4 (11.7~13.4) | 33.24±6.28 | 16.1 (15.2~17.3) | 4.31 (3.20~5.67) | 0.63 (0.35~1.02) |
| <i>t</i> / <i>Z</i> 值 | -1.110           | 0.808      | -1.774           | -2.248           | -2.255           |
| <i>P</i> 值            | 0.267            | 0.421      | 0.076            | <0.05            | <0.05            |

\* 表示数据为中位数及四分位数间距

表6 AECOPD患者甲状腺激素与凝血指标的相关性分析

| 指标   | FT3    |       | FT4    |       | TSH    |       |
|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
|      | r 值    | P 值   | r 值    | P 值   | r 值    | P 值   |
| PT   | 0.041  | 0.632 | -0.052 | 0.541 | 0.027  | 0.756 |
| APTT | 0.042  | 0.620 | -0.002 | 0.980 | 0.062  | 0.467 |
| TT   | 0.032  | 0.708 | -0.001 | 0.988 | 0.042  | 0.619 |
| FIB  | -0.256 | <0.01 | 0.009  | 0.915 | -0.232 | <0.01 |
| D-D  | -0.191 | <0.05 | -0.057 | 0.501 | -0.037 | 0.666 |

患者凝血功能与血清甲状腺激素水平的相关性。

本文分析比较对照组和观察组的一般资料、血常规、肺功能等相关指标,组间年龄、性别、身高、体重、吸烟史等指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而相对于对照组,观察组患者的住院时长、白细胞计数、中性粒细胞比例明显增加( $P<0.05$ )。这说明合并甲状腺功能异常的AECOPD患者,其感染症状较重,住院治疗的时间明显增加,提示甲状腺功能与AECOPD患者急性炎症反应状态和病情有联系,此与国内学者的研究结论相似<sup>[9]</sup>。在肺功能方面,我们的研究结果显示,观察组的FVC、FEV<sub>1</sub>低于对照组( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。相关性分析显示,AECOPD患者血清FT3、TSH与FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%pred均呈正相关( $P<0.01$ 或 $0.05$ ),与高峰的研究结果相一致<sup>[10]</sup>。Huang等<sup>[11]</sup>也得出FT3、TSH与FEV<sub>1</sub>%pred呈正相关的结论。这说明随着甲状腺激素水平的降低,AECOPD患者肺功能越差,气道阻塞的严重程度与血清甲状腺激素水平密切相关。有学者发现甲状腺功能减退可导致AECOPD患者呼吸肌无力<sup>[12]</sup>。因此,甲状腺激素减少间接导致了AECOPD患者肺泡低通气,加重低氧血症和高碳酸血症。

在凝血功能方面,本文结果显示,AECOPD合并甲状腺功能异常患者下肢静脉血栓和肺栓塞的发生率、FIB和D-D水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。我们知道,血清D-D是纤溶系统激活和纤维蛋白降解的分子标志物,其含量的增加提示体内可能存在血栓形成,可作为反应体内高凝状态及纤溶亢进的标志<sup>[13]</sup>,有助于肺栓塞、急性心肌梗死、弥散性血管内凝血(DIC)等血栓性疾病的早期诊断<sup>[14]</sup>。而FIB是凝血级联的重要组成部分,也是影响血液黏度和血流的重要决定因素。在临床和流行病学研究的基础上,FIB水平升高可作为冠状动脉、大脑和周围血管疾病血栓形成的独立危险因素已经得到证实<sup>[15]</sup>。因此,AECOPD合并甲状腺功能异常与高凝状态密切相关,其发生静脉血栓的风险明显增加。为进一步研究甲状腺激素对AECOPD患者凝血指标的影响,我们分析了FT3、FT4、TSH水平

与凝血功能指标的相关性,结果显示,AECOPD患者血清FT3与FIB、D-D均呈负相关( $P<0.01$ 或 $0.05$ ),TSH与FIB呈负相关( $P<0.01$ ),这与韩京旭等<sup>[16]</sup>的研究结果一致。国外Erem<sup>[17]</sup>也发现,甲状腺功能减退时机体存在高凝状态,血浆FIB、血管性血友病因子(VWF)、凝血因子VII(FVII)、凝血因子VIII(FVIII)、凝血因子X(FX)和凝血酶激活的纤溶抑制剂(TAFI)水平增加。此外,Chadarevian等<sup>[18]</sup>的研究表明,甲状腺激素水平与血浆纤维蛋白原呈负相关。国内刘丽君等<sup>[19]</sup>的研究结果也显示,FT3与FIB呈负相关。本文结果均与上述研究结果相一致,提示AECOPD合并甲状腺激素水平降低的患者,其FIB、D-D水平明显升高,甲状腺激素水平降低与AECOPD患者高凝状态密切相关,患者发生静脉血栓栓塞的风险显著增加。相反,甲状腺激素水平升高的患者更容易有出血倾向。因此,静脉血栓栓塞的高风险表现在甲状腺激素水平降低的患者。此外,我们的研究还发现,血清TSH与FIB呈负相关。既往也有学者认为血清TSH与血浆纤维蛋白原水平之间存在独立关系<sup>[20]</sup>,即TSH对凝血功能的影响与FT3、FT4无关,TSH降低是血浆纤维蛋白原水平升高的独立危险因素,已有证据表明低TSH水平与血栓形成相关<sup>[21]</sup>。我们的研究没有发现FT4与AECOPD患者凝血指标有相关性,可能是因为凝血功能相关指标受到较多因素的干扰,无法完全排除混杂因素对检测结果的影响。

通过上述研究,我们发现,在AECOPD期间检测到的血清甲状腺激素水平降低可能是静脉血栓栓塞事件的一个有用的标志。甲状腺激素影响COPD患者凝血功能的机制可能如下:(1)血清甲状腺激素减少可导致COPD患者呼吸肌肉功能障碍,主要原因是神经肌肉传递和肌纤维相关蛋白的表达减少,引起呼吸肌无力,这会进一步加重患者的低氧血症和高碳酸血症<sup>[12]</sup>,而缺氧不仅会进一步损害血管内皮功能,还可能导致继发性红细胞增多,血液淤滞,黏度增加,引起高凝状态和下肢深静脉血栓形成<sup>[22]</sup>。(2)血清甲状腺激素与氧化应激和炎症有关<sup>[23]</sup>,我们的研究也发现AECOPD合并甲状腺功能异常患者炎症指标明显升高,而炎症能够诱导血栓的形成,在血栓和炎症的发生发展过程中均伴随着活性氧(ROS)的产生与氧化应激的损伤<sup>[24]</sup>。白细胞介素-1(IL-1)作为COPD的炎症因子,其基因表达受甲状腺激素的调控,而IL-1的刺激可触发血栓前因子、超大VWF多聚体、组织因子以及粘附分子的产生<sup>[25-26]</sup>。(3)甲状腺激素过量或不足直接或间接影响COPD患者凝血细

胞的功能、凝血因子的作用以及血黏度的变化<sup>[27]</sup>。(4) TSH 已被证明与内皮一氧化氮合酶、前列环素(PGI<sub>2</sub>)基因表达改变相关,其含量的减少可诱导内皮细胞功能障碍,以及其他的一些因素,提高了内皮细胞和血小板之间的相互作用,影响了COPD患者的凝血<sup>[28]</sup>。

本研究的不足之处在于:首先,本研究为单中心研究,从医院信息系统获取的病例及临床资料有限,我们没有对甲状腺功能异常的患者再进行细致的分组及更为全面的组间比较;同时,我们也未纳入正常健康人群进行对照。其次,此为回顾性研究,无法完全排除混杂因素对实验结果的影响,如疾病严重程度、合并症等。最后,我们没有对甲状腺功能异常的患者进行随访对比,没有动态研究甲状腺激素水平对这些患者凝血功能的影响。在后期的研究中,我们可以动态监测血清甲状腺激素水平,并加大样本量,尽可能排除混杂因素,进一步探讨甲状腺激素与AECOPD患者凝血功能的相关性及其深层次作用机制,以期为临床用药和治疗提供参考依据。

综上所述,血清甲状腺激素与AECOPD患者肺功能及预后有一定的关联,其水平降低与AECOPD患者高凝状态密切相关。近年来,随着甲状腺功能检测技术的发展,甲状腺功能检查结果对临床诊断及治疗的参考价值越来越重要。因此,AECOPD患者应当积极筛查甲状腺功能情况,监测血清甲状腺激素水平的变化,此对早期积极预防静脉血栓栓塞具有十分重要的意义。而对于甲状腺功能减退的患者,他们发生血栓栓塞的风险明显升高,虽然甲状腺素治疗对凝血功能参数的有益影响已被证实<sup>[17]</sup>,但这些患者是否需要早期补充甲状腺激素,仍需要进一步的前瞻性研究加以验证。

#### 参考文献:

- [1] QUACH A, GIOVANNELLI J, CHÉROT-KORNOBIS N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013[J]. *Respir Med*, 2015, 109(12):1553-1561.
- [2] GARCÍA-OLMOS L, ALBERQUILLA A, AYALA V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: A cross sectional study[J]. *BMC Fam Pract*, 2013, 14:11.
- [3] HOSTIUC S, CAPATINA CO, SINESCU CJ, et al. Lethal pulmonary thromboembolism associated with decreased thyroid hormone levels[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59(4):355-358.
- [4] FRANCHINI M, MONTAGNANA M, MANZATO F, et al. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35(3):288-294.
- [5] ELBERS L P, MORAN C, GERDES V E, et al. The hypercoagulable state in hyperthyroidism is mediated via the thyroid hormone  $\beta$  receptor pathway[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(6):755-762.
- [6] TILLIE-LEBLOND I, MARQUETTE C H, PEREZ T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and risk factors[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(6):390-396.
- [7] 蔡柏蔷, 陈荣昌. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14):1041-1057.
- [8] 陈亚红. 2021年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(1):16-37.
- [9] 王维平, 何萍, 熊长青. 维持性血液透析患者甲状腺功能异常与炎症的关系[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(11):1004-1005.
- [10] 高峰. COPD 急性加重期患者甲状腺激素水平与肺功能和营养状况相关性研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(3):199-202.
- [11] HUANG D, WU D, HE J, et al. Association between thyroid function and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:333-339.
- [12] OETTING A, YEN P M. New insights into thyroid hormone action[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(2):193-208.
- [13] 殷小红, 马卫国, 谢传庆, 等. 凝血相关指标与亚临床甲状腺功能减退症患者病情的关系[J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(5):804-805.
- [14] 谢敏, 王曾礼. 慢性阻塞性肺病的血栓前状态[J]. *中华内科杂志*, 1998(9):40-41.
- [15] ACAT M, SENGOREN DIKIS O, US DULGER S, et al. Fibulins: a new biomarker for pulmonary thromboembolism?[J]. *Aging Male*, 2020, 23(5):556-563.
- [16] 韩京旭, 赵雪锋, 刘姣姣, 等. 慢性阻塞性肺疾病加重期患者继发静脉血栓栓塞症与甲状腺激素水平的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(9):1311-1316.
- [17] EREM C. Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction[J]. *Endocrine*, 2009, 36(1):110-118.
- [18] CHADAREVIAN R, BRUCKERT E, GIRAL P, et al. Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1999, 10(8):481-486.
- [19] 刘丽君, 贺佩祥, 任志强, 等. 2型糖尿病患者甲状腺功能与纤维蛋白原关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6):503-506.
- [20] DÖRR M, ROBINSON D M, WALLASCHOFSKI H, et

- al.Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen[J].J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2):530-534.
- [21]DEBEIJ J, VAN ZAANE B, DEKKERS O M, et al.High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: The MEGA study[J].J Thromb Haemost, 2014, 12(6):839-846.
- [22]LICHOTA A, SZEWCZYK E M, GWOZDZINSKI K.Factors affecting the formation and treatment of thrombosis by natural and synthetic compounds[J].Int J Mol Sci, 2020, 21(21):7975.
- [23]MANCINI A, DI SEGNI C, RAIMONDO S, et al.Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation[J].Mediators Inflamm, 2016, 2016:6757154.
- [24]张语澎, 王欢, 薛文池, 等. 氧化应激-炎症-血栓之恶性交互网络研究新进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(9):983-994.
- [25]STROZYK E A, DESCH A, POEPELMANN B, et al.Melanoma-derived IL-1 converts vascular endothelium to a proinflammatory and procoagulatory phenotype via NFκB activation[J].Exp Dermatol, 2014, 23(9):670-676.
- [26]DAVIS P J, GLINSKY G V, LIN H Y, et al.Cancer cell gene expression modulated from plasma membrane integrin αvβ3 by thyroid hormone and nanoparticulate tetrac[J].Front Endocrinol (Lausanne), 2015, 5:240.
- [27]HOFBAUER L C, HEUFELDER A E.Coagulation disorders in thyroid diseases[J].Eur J Endocrinol, 1997, 136(1):1-7.
- [28]TIAN L, ZHANG L, LIU J, et al.Effects of TSH on the function of human umbilical vein endothelial cells[J].J Mol Endocrinol, 2014, 52(2):215-222.

## 颈围/身高比在 2 型糖尿病患者中筛查阻塞性睡眠呼吸暂停的应用价值

梁金花, 成俊芬, 郭行端, 梁金玲, 黄蕙莉 (广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524000)

**摘要:** 目的 评价颈围/身高比(NHR)在 2 型糖尿病(T2DM)患者中筛查阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)应用价值。方法 443 例 T2DM 患者依据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)分成正常组(AHI<5 次/h)及轻度(5 次/h≤AHI<15 次/h)、中度(15 次/h≤AHI<30 次/h)、重度 OSA 组(AHI≥30 次/h), 比较各组 NHR、Epworth 嗜睡量表(ESS)、STOP-Bang 问卷(SBQ)、NoSAS 评分及柏林问卷(Berlin) ROC 曲线下面积(AUC)。结果 NHR AUC 在 AHI=5 次/h 截点时最高, 为 0.793 (0.746~0.841)。AHI≥5 次/h 时 NHR 阴性预测值、阳性预测值及敏感度最高, 分别为 (0.526、0.902、0.809)。结论 在 T2DM 患者筛查 OSA 中 NHR 诊断价值明显高于其他量表。

**关键词:** 颈围/身高比; 糖尿病; 睡眠呼吸暂停

中图分类号: R 563.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0296-05

## Application of neck circumference/height ratio in obstructive sleep apnea screening of type 2 diabetic patients

LIANG Jin-hua, CHENG Jun-fen, GUO Xing-duan, LIANG Jin-ling, HUANG Hui-li (Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the application of neck circumference/height ratio (NHR) in obstructive sleep apnea (OSA) screening in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods Based on sleep apnea-hypopnea index (AHI), 443 T2DM patients were divided into normal (<5 AHI/h) and mild (5-14 AHI/h), moderate (15-29 AHI/h) and severe OSA (≥30 AHI/h) groups. The area under the ROC curve (AUC) of NHR, Epworth Sleepiness Scale (ESS), STOP-Bang questionnaire (SBQ), NoSAS, and Berlin Questionnaire (Berlin) were compared among all groups. Results The AUC of NHR reached the top (0.793, range 0.746-0.841) at the cut-off of 5 AHI/h. The negative/positive predictive value and sensitivity of NHR were respectively 0.526, 0.902, and 0.809, the highest at ≥5 AHI/h. Conclusion The diagnostic value of NHR is superior to other scales for OSA screening in T2DM patients.

**Key words:** neck circumference/height ratio; diabetes; obstructive sleep apnea

收稿日期: 2021-09-08

基金项目: 广东医科大学科研基金项目 (GDMUM2019043, GDMUM201836)

作者简介: 梁金花 (1981-), 女, 学士, 副主任医师, E-mail: 81446069@qq.com

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是多种原因引起反复发生完全性和部分性上呼吸道阻塞性事件,导致间歇性低氧血症、自主神经波动和睡眠片段化<sup>[1]</sup>。OSA和糖尿病密切相关,这两种疾病都对公众健康产生重大影响。研究表明OSA与糖尿病之间存在双向相关性。OSA导致糖尿病一个可能的机制是间歇性低氧血症,OSA是糖尿病引起的微血管并发症<sup>[2]</sup>。研究显示1143名T2DM患者中有554名患者处于OSA高风险,有较高的发病率<sup>[3]</sup>。还有研究表明OSA合并2型糖尿病的患者更容易出现心血管疾病、周围神经病变糖尿病肾病等并发症,早期诊断及治疗OSA有助于降低其并发症<sup>[4-5]</sup>。因此,在2型糖尿病患者中筛查OSA有重大意义。目前诊断OSA的金标准是夜间多导睡眠监测(PSG),但在行动不便、交通困难或生活在农村地区,难以推广应用,因此,一些普遍认可的OSA筛查工具被不断开发出来,包括Epworth嗜睡量表(ESS)、STOP-Bang问卷(SBQ)、NoSAS评分以及柏林问卷(Berlin)等<sup>[6]</sup>。颈围/身高比(NHR)是比较容易获得的人体测量指标,有文献表明NHR是一种可行的NoSAS筛查工具<sup>[7]</sup>,NHR简单、通俗易懂,在临床及社区都有较好的应用价值。2型糖尿病与OSA患者之间存在相似的危险因素如肥胖,肥胖会影响患者的颈围和NHR,这就提出一个关键问题:NHR在2型糖尿病患者中筛查OSA会不会有更好的应用价值?而在2型糖尿病患者中筛查OSA的研究甚少,因此,本研究探讨NHR在2型糖尿病患者中筛查OSA的应用价值,同时与其他筛查量表进行对比分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例与分组

收集2017年7月–2021年7月在我院睡眠医学中心行PSG检查的443例2型糖尿病患者为研究对象,2型糖尿病诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》诊断标准<sup>[8]</sup>。入选标准:(1)因疑似睡眠呼吸障碍初次至睡眠呼吸中心接受PSG监测者;(2)年龄18~80岁;(3)在睡眠实验室能自行完成各种量表,并同意签署知情同意书的患者;(4)总睡眠时间为>4h。排除标准:(1)有脑部肿瘤或癫痫病史;(2)合并各种精神及心理疾病的患者,正在服用镇静安眠药物;(3)严重器官功能衰竭患者;(4)已接受治疗的OSA患者;(5)量表答题不完整;(6)以中枢性或混合性事件为主的睡眠呼吸暂停。研究对象均自愿参与本研究并签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 收集资料 收集患者年龄、性别、吸烟、饮酒、身高、体质量、颈围、腰围等一般资料。由于在患者就诊时未能获得详细的吸烟和喝酒的病史,因此仅记录是否有一直吸烟、喝酒和既往吸烟、喝酒超过1年或者从不吸烟、喝酒的状态。吸烟者:持续抽吸卷烟6个月及以上,且每日吸烟量5支及以上的吸烟者<sup>[9]</sup>。饮酒:过去任何时候饮酒量 $\geq 1$ 标准杯<sup>[10]</sup>;然后由患者和家属共同填写相关筛查问卷,由睡眠技师核实量表各个项目以保证量表的可靠性,随后当场收回量表。

1.2.2 筛查问卷 (1)NHR<sup>[7]</sup>:颈围和身高的比值, $NHR \geq 0.21$ 说明OSA高风险。(2)NoSAS<sup>[11]</sup>:分值为0~17分,包括5个问题:①颈围>40cm为4分;②体质量指数(BMI): $25 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 为3分、 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 为5分;③打鼾为2分;④年龄 $\geq 55$ 岁为4分;⑤性别=男性为2分。如果NoSAS评分 $\geq 8$ 分说明OSA高风险。(3)ESS<sup>[12]</sup>:包括8个问题,让受试者评估自己白天在特定场景下打瞌睡的程度,0分为不打瞌睡,1、2、3分别为轻、中、重度打瞌睡。总分24分,如果ESS得分 $\geq 9$ 分为存在日间嗜睡。(4)STOP-Bang问卷<sup>[13]</sup>:在STOP量表基础上增加Bang,即 $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ ,年龄>50岁,颈围>40cm,男性,回答“是”为1分,“否”为0分,如果8个问题得分 $\geq 3$ 分说明OSA高风险。(5)柏林问卷(Berlin)<sup>[14]</sup>:包括3组共11个问题:①打鼾的严重程度;②日间嗜睡;③高血压或肥胖。每组分别计算分值后评定阴性和阳性,如果3组中有2组或者多于2组阳性则认为该患者发生OSA的风险很高。如果3组中仅有1组或者没有阳性则认为该患者发生呼吸暂停的风险很低。

1.2.3 睡眠呼吸监测(PSG) 本研究应用的是美国飞利浦公司研发制造的Alice5多导睡眠仪,监测时长不低于7h,并将监测数据交由专门技术人员进行分析,OSA诊断基于美国睡眠医学会(AASM)发布的第3版睡眠障碍国际分类(ICSD-3),依据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)将研究对象进行分级,其中 $\text{AHI} < 5$ 为OSA阴性, $\text{AHI} \geq 5$ 次/h为轻度OSA,15次/h $\leq \text{AHI} < 30$ 次/h为中度OSA, $\text{AHI} \geq 30$ 次/h为重度OSA<sup>[13]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析检验。计数资料以频率表示,采用 $\chi^2$ 检验。计算每个量表的敏感度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV),并以各自的

95%可信区间(CI)报告。绘制出各量表ROC曲线,评价NHR与4种量表对OSA的诊断价值。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

443例受试者中,吸烟166例(占37.5%);喝酒98例(占22.1%),组间差异有统计学意义( $P<0.01$ )。随着OSA严重程度的增加,AHI数值不断增大( $P<0.01$ )。见表1。

### 2.2 ROC曲线下面积(AUC)

以AHI的5、15、30次/h为截点,NHR的AUC最大。在AHI为5次/h为截点时最高,为0.793(0.746~0.841);NoSAS评分次之,为0.768(0.711~0.825);ESS的AUC最小,为0.647(0.586~0.709)。见图1。

### 2.3 AUC、阴性预测值、阳性预测值、敏感度与特异度

轻中重度OSA,NHR阴性预测值、阳性预测值、

敏感度最高,分别为(0.526、0.902、0.809),特异度与NoSAS评分相等。不管在哪种程度OSA,NHR阴性预测值和敏感度最高,ESS评分最低。见表2。

## 3 讨论

OSA主要是由于肥胖、上呼吸道肌肉功能改变等多因素参与的在睡眠过程中引起上呼吸道部分或全部塌陷,导致间歇低氧、炎症反应以及高碳酸血症<sup>[15]</sup>。目前认为肥胖和超重是OSA和糖尿病的危险因素。本研究中2型糖尿病合并OSA和正常组相比较,腰围、BMI数值明显升高<sup>[16-17]</sup>。本研究中随OSA病情加重,患者吸烟所占比例也在上升,这与当前研究是一致的<sup>[18]</sup>。

糖尿病是一种由于胰岛素绝对或相对缺乏和胰岛素抵抗所致的慢性疾病。有研究结果显示睡眠时血氧饱和度下降与空腹血糖和口服糖耐量试验(OGTT)2h血糖浓度显著相关,OSA的严重程度与胰岛素抵

表1 443例2型糖尿病患者一般资料

| 指标                       | 总数<br>(n=443) | 正常组<br>(n=102) | 轻度OSA组<br>(n=97) | 中度OSA组<br>(n=92) | 重度OSA组<br>(n=152) | P值     |
|--------------------------|---------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|--------|
| NHR/%                    | 22.4±2.1      | 20.8±1.7       | 22.5±1.9         | 22.6±2.0         | 23.3±2.1          | <0.001 |
| NoSAS/分                  | 8.5±3.6       | 6.8±5.1        | 8.1±5.3          | 8.4±4.7          | 10.9±5.1          | <0.001 |
| 柏林问卷/分                   | 1.7±0.9       | 1.1±0.8        | 1.6±0.8          | 1.7±0.8          | 2.0±0.7           | <0.001 |
| Stopbang/分               | 3.6±1.4       | 2.8±1.1        | 3.5±1.2          | 3.6±1.3          | 4.2±1.4           | <0.001 |
| ESS/分                    | 8.8±5.3       | 6.8±5.1        | 8.1±5.3          | 8.4±4.7          | 10.9±5.1          | <0.001 |
| AHI/(次/h)                | 26.0±24.2     | 1.8±1.5        | 9.7±2.6          | 21.4±4.3         | 55.2±15.9         | <0.001 |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 25.8±4.1      | 23.4±4.1       | 25.6±3.6         | 25.8±3.9         | 27.5±3.7          | <0.001 |
| 腰围/cm                    | 93.1±11.6     | 85.5±11.8      | 92.1±10.2        | 93.7±10.4        | 98.6±10.1         | <0.001 |
| 年龄/岁                     | 48.6±14.4     | 46.4±15.6      | 52.1±14.5        | 50.7±14.8        | 46.5±12.8         | <0.05  |
| 最低夜间血氧饱和度/%              | 78.2±13.2     | 89.3±4.7       | 82.3±12.1        | 78.7±8.1         | 67.7±12.6         | <0.001 |
| 喝酒/%                     | 98 (22.1)     | 12 (11.8)      | 25 (25.8)        | 27 (29.3)        | 34 (22.4)         | <0.001 |
| 吸烟/%                     | 166 (37.5)    | 23 (22.5)      | 32 (33.0)        | 33 (35.9)        | 78 (51.3)         | <0.001 |

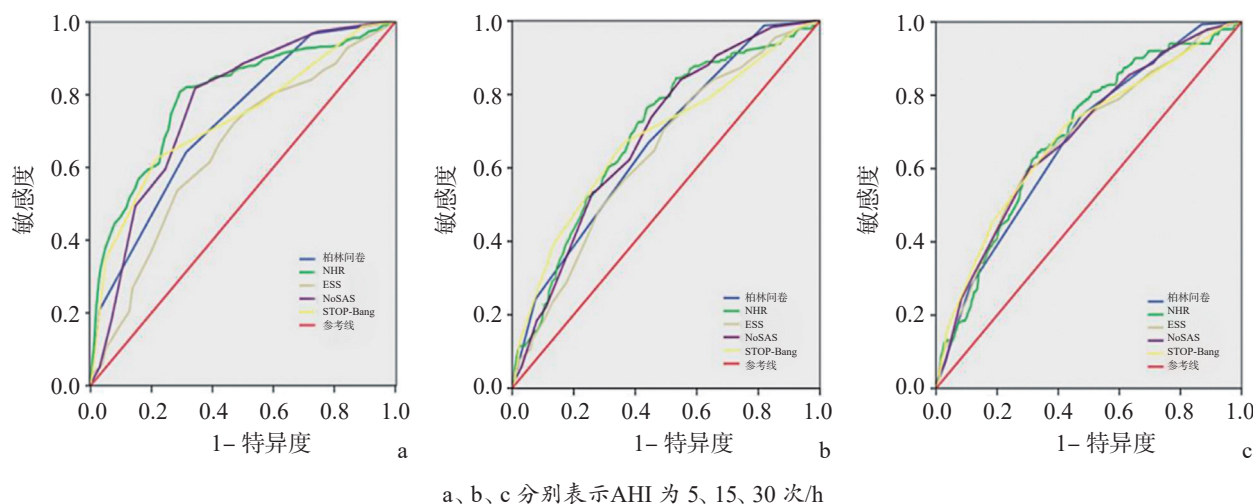


图1 NHR和4种量表评分的ROC曲线下面积(AUC)图

表2 各种量表在2型糖尿病患者中筛查OSA的结果

| 量表      | AUC                 | 阴性预测值               | 阳性预测值               | 敏感度                 | 特异度                 |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 轻中重度OSA |                     |                     |                     |                     |                     |
| NHR     | 0.793 (0.746~0.841) | 0.526 (0.442~0.609) | 0.902 (0.869~0.935) | 0.809 (0.768~0.851) | 0.706 (0.617~0.794) |
| NoSAS   | 0.768 (0.711~0.825) | 0.416 (0.343~0.490) | 0.889 (0.851~0.926) | 0.704 (0.655~0.752) | 0.706 (0.617~0.794) |
| BQ      | 0.726 (0.669~0.782) | 0.365 (0.297~0.433) | 0.873 (0.831~0.914) | 0.642 (0.591~0.693) | 0.686 (0.596~0.776) |
| SBQ     | 0.731 (0.680~0.782) | 0.369 (0.283~0.454) | 0.820 (0.781~0.864) | 0.774 (0.730~0.819) | 0.441 (0.345~0.538) |
| ESS     | 0.647 (0.586~0.709) | 0.321 (0.255~0.387) | 0.840 (0.795~0.885) | 0.616 (0.564~0.667) | 0.608 (0.513~0.703) |
| 中重度OSA  |                     |                     |                     |                     |                     |
| NHR     | 0.692 (0.643~0.742) | 0.693 (0.616~0.771) | 0.660 (0.607~0.713) | 0.828 (0.781~0.875) | 0.477 (0.48~0.547)  |
| NoSAS   | 0.689 (0.639~0.738) | 0.630 (0.558~0.02)  | 0.667 (0.610~0.723) | 0.738 (0.683~0.793) | 0.548 (0.479~0.617) |
| BQ      | 0.668 (0.618~0.718) | 0.578 (0.508~0.648) | 0.649 (0.590~0.708) | 0.668 (0.609~0.727) | 0.558 (0.489~0.627) |
| SBQ     | 0.679 (0.629~0.728) | 0.582 (0.494~0.669) | 0.601 (0.548~0.655) | 0.791 (0.740~0.842) | 0.357 (0.290~0.423) |
| ESS     | 0.638 (0.586~0.690) | 0.554 (0.484~0.625) | 0.632 (0.572~0.692) | 0.648 (0.588~0.707) | 0.538 (0.468~0.607) |
| 重度OSA   |                     |                     |                     |                     |                     |
| NHR     | 0.690 (0.639~0.741) | 0.847 (0.786~0.917) | 0.428 (0.373~0.484) | 0.862 (0.807~0.917) | 0.399 (0.342~0.455) |
| NoSAS   | 0.685 (0.634~0.736) | 0.798 (0.738~0.858) | 0.433 (0.374~0.492) | 0.770 (0.703~0.837) | 0.474 (0.417~0.532) |
| BQ      | 0.674 (0.623~0.725) | 0.797 (0.740~0.854) | 0.450 (0.389~0.512) | 0.743 (0.674~0.813) | 0.526 (0.468~0.583) |
| SBQ     | 0.686 (0.633~0.739) | 0.795 (0.723~0.867) | 0.396 (0.342~0.449) | 0.835 (0.777~0.894) | 0.333 (0.279~0.388) |
| ESS     | 0.676 (0.624~0.729) | 0.788 (0.730~0.845) | 0.444 (0.382~0.506) | 0.730 (0.660~0.801) | 0.522 (0.465~0.580) |

BQ: 柏林问卷; SBQ: Stopbang 评分; AHI: 呼吸暂停低通气指数; 以ESS $\geq$ 9分, BQ $\geq$ 2分, SBQ $\geq$ 3分, NoSAS评分 $\geq$ 8分, NHR $\geq$ 21.0%为诊断标准

抗程度相关。本文中OSA疾病越严重,糖尿病患者的最低血氧饱和度数值就越低<sup>[19]</sup>。由于本文是回顾性研究,患者的空腹血糖和OGTT2h血糖浓度当时没有记录,这是本文的局限性。

目前进行OSA筛查时,许多量表都在不断地被研究者开发和验证,例如NoSAS、BQ、SBQ、ESS等。然而大多数量表的筛查都是针对正常人群进行的,在糖尿病患者中运用效果可能不佳。一份理想的筛查表应该有较高的灵敏度和特异度,有较大的AUC<sup>[20]</sup>。本文研究发现以AHI为5、15、30次/h为截点,不管在哪个截点,NHR的AUC和阴性预测值和敏感度最高,ESS的最低。NHR是颈围和身高的比值,不受患者个人主观因素影响,OSA以及糖尿病患者群体中颈围偏大、肥胖,因此在糖尿病患者中运用会有较高的敏感度,漏诊率低;同时,对于OSA更重要的是筛查量表具有较高的敏感性,不易漏诊,而不是高度特异性<sup>[21]</sup>。研究发现,与NoSAS、BQ、ESS评分相比,SBQ不管在哪个截点,敏感度最高,这与Pataka等<sup>[22]</sup>的研究基本一致的。NoSAS评分是一种在瑞士队列中新开发的,随后在巴西队列中验证的筛查OSA工具<sup>[11]</sup>,本次研究中它有较高的敏感度、特异度和AUC。有研究报道,在肥胖、病态肥胖和一般人群中,NoSAS表现出性别特异性差异<sup>[23-25]</sup>,因此对于在糖尿病患者中筛查OSA效果

欠佳。

综上所述,对糖尿病患者而言,NHR与其他量表相比,有较高的灵敏度和特异度,能有效提示OSA高风险,适合在基层医院普遍应用。对2型糖尿病患有OSA高风险者进行适当量表的筛查和治疗,可以有效提高其生活质量。

#### 参考文献:

- [1] LEVY P, KOHLER M, MCNICHOLAS W T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome[J]. Nat Rev Dis primers, 2015, 1(6):15015.
- [2] SONG S O, HE K, NARLA R R, et al. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(2):144-155.
- [3] Saad AMJ, Hiyasat D, Jaddou H, et al. The prevalence of high risk obstructive sleep apnoea among patients with type 2 diabetes in Jordan[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 152(6):16-22.
- [4] ALTAQ Q A, DODSON P, ALI A, et al. Obstructive sleep apnea and retinopathy in patients with type 2 diabetes: A longitudinal study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(7):892-900.
- [5] ADDERLEY N J, SUBRAMANIAN A, TOULIS K, et al. Obstructive sleep apnea, a risk factor for cardiovascular and microvascular disease in patients with type 2 diabetes: Findings from a population-based cohort study[J]. Diabetes Care, 2020,

- 43(8):1868-1877.
- [6] DUARTE R L, MAGALHAES-DA-SILVEIRA F J, OLIVEIRA-E-SA T S, et al. Obstructive sleep apnea screening with a 4-item instrument, named GOAL questionnaire: Development, validation and comparative study with no-apnea, stop-bang, and NoSAS[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12(1):57-67.
- [7] VANA K D, SILVA G E, CARREON J D, et al. Using anthropometric measures to screen for obstructive sleep apnea in the sleep heart health study cohort[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021;17(8):1635-1643.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [9] 赵俊伟, 赵阁, 华辰凤, 等. 中国成年吸烟者吸烟行为调查和烟气有害成分暴露评估[J]. *烟草科技*, 2021, 54(4):57-65.
- [10] 钟丽, 张涛. 饮酒模式的评估及分类[J]. *四川精神卫生*, 2015(5):485-488.
- [11] MARTI-SOLER H, HIROTSU C, MARQUES-VIDAL P, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: A derivation and validation study[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(9):742-748.
- [12] DUARTE R L, MAGALHAES-DA-SILVEIRA F J, OLIVEIRA-E-SA T S, et al. Predicting obstructive sleep apnea in patients with insomnia: A comparative study with four screening instruments[J]. *Lung*, 2019, 197(4):451-458.
- [13] ORBEA C, LLOYD R M, FAUBION S S, et al. Predictive ability and reliability of the STOP-BANG questionnaire in screening for obstructive sleep apnea in midlife women[J]. *Maturitas*, 2020, 135(5):1-5.
- [14] TAN A, YIN J D, TAN L W, et al. Using the berlin questionnaire to predict obstructive sleep apnea in the general population[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(3):427-432.
- [15] COSTA J C, REBELO-MARQUES A, MACHADO J, et al. Stop-bang and N questionnaires as a screening tool for OSA: Which one is the best choice?[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, 66(9):1203-1209.
- [16] SOKWALLA S M, JOSHI M D, AMAYO E O, et al. Quality of sleep and risk for obstructive sleep apnoea in ambulant individuals with type 2 diabetes mellitus at a tertiary referral hospital in Kenya: A cross-sectional, comparative study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1):7.
- [17] UMOH V A, AKPAN E E, EKRIKPO U E, et al. The risk of obstructive sleep apnea among patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Niger Med J*, 2020, 61(1):32-36.
- [18] BIELICHI P, TROJNAR A, SOBIERA P, et al. Smoking status in relation to obstructive sleep apnea severity (OSA) and cardiovascular comorbidity in patients with newly diagnosed OSA[J]. *Adv Respir Med*, 2019, 87(2):103-109.
- [19] TANNO S, TANIGAWA T, SAITO I, et al. Sleep-related intermittent hypoxemia and glucose intolerance: A community-based study[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(10):1212-1218.
- [20] SILVA G E, VANA K D, GOODWIN J L, et al. Identification of patients with sleep disordered breathing: Comparing the four-variable screening tool, stop, stop-bang, and epworth sleepiness scales[J]. *J Clin Sleep Med*, 2011;7(5):467-472.
- [21] DUARTE R L, RABAHI M F, MAGALHAES-DA-SILVEIRA F J, et al. Simplifying the screening of obstructive sleep apnea with a 2-item model, no-apnea: A cross-sectional study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(7):1097-1107.
- [22] PATAKA A, KALAMARS G, DASKALOPOULOU E, et al. Sleep questionnaires for the screening of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus compared with non-diabetic patients[J]. *J Diabetes*, 2019, 11(3):214-222.
- [23] BAUTERS F A, LOOF S, HERTEGONNE K B, et al. Sex-specific sleep apnea screening questionnaires: Closing the performance gap in women[J]. *Sleep Med*, 2020, 67:91-98.
- [24] HORVATH C M, JOSSEN J, KROLL D, et al. Prevalence and prediction of obstructive sleep apnea prior to bariatric surgery-gender-specific performance of four sleep questionnaires[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(9):2720-2726.
- [25] DUARTE R L, MELLO F, MAGALHAES-DA-SILVEIRA F J, et al. Comparative performance of screening instruments for obstructive sleep apnea in morbidly obese patients referred to a sleep laboratory: A prospective cross-sectional study[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(4):1123-1132.

## 腹腔镜下初始肿瘤细胞减灭术与中间型肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢肿瘤的疗效比较

李末娟, 文仲勇, 王 帅, 叶 国, 黄 浩\* (佛山市南海区人民医院妇科, 广东佛山 528000)

**摘 要:** **目的** 对比分析腹腔镜下初始肿瘤细胞减灭术(PCS)与中间型肿瘤细胞减灭术(IDS)对晚期卵巢肿瘤患者的治疗效果。**方法** 收集 25 例接受腹腔镜手术治疗的晚期卵巢癌患者的临床资料, 根据临床策略不同分为 2 组。PCS 组 12 例, 接受腹腔镜下 PCS; IDS 组 13 例, 接受腹腔镜下 IDS, 对比分析两组的疗效。**结果** 两组的化疗疗程数、淋巴结切除数、淋巴结切除病例、淋巴结转移病例、手术时间及术中出血量比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。IDS 组发生 1 例肠道损伤的手术相关并发症。随访期间, PCS 组复发 6 例, IDS 组 11 例。PCS、IDS 组患者中位无进展生存期(mRFS)分别为 35.75、21.31 个月, 中位生存时间(mOS)分别为 48.33、36.15 个月, 生存率分别为 83.3%、46.2%。**结论** 利用腹腔镜的准确评估对晚期卵巢癌患者实施 PCS 或 IDS, 在技术上是可行的; IDS 实施前接受紫杉醇联合卡铂辅助化疗可提高腹腔镜手术的成功率。

**关键词:** 晚期卵巢癌; 腹腔镜; 疗效; OS; PFS

**中图分类号:** R 737

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0301-04

## Comparison of the efficacy of laparoscopic primary cytoreductive surgery and interval debulking surgery in the treatment of advanced ovarian cancer

LI Mo-juan, WEN Zhong-yong, WANG Shuai, YE Guo, HUANG Hao\* (Department of Gynecology, Nanhai People's Hospital, Foshan 528000, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical efficacy of laparoscopic primary cytoreductive surgery (PCS) and interval debulking surgery (IDS) in the treatment of advanced ovarian cancer. **Methods** The clinical data of 25 patients with advanced ovarian cancer who received laparoscopic PCS and IDS were collected. According to different clinical strategies, they were divided into 2 groups: 12 cases in PCS Group (who received laparoscopic PCS) and 13 cases in IDS Group (who received laparoscopic IDS). The efficacy of the two groups was compared and analyzed. **Results** There were no statistical differences in the number of chemotherapy treatment courses, the number of number, the cases with lymphadenectomy, the cases with lymphatic metastasis, operation duration and intraoperative blood loss between the two group ( $P>0.05$ ). There was 1 case of operative complication of intestinal injury in IDS Group. During the follow-up, there were 6 relapsed cases in PCS Group and 11 cases in IDS Group. The median progression-free survival (mRFS) of patients in PCS Group and IDS Group were 35.75 and 21.31 months, respectively, and their median overall survival (mOS) was 48.33 months and 36.15 months, respectively. The survival rate of the two groups was 83.3% and 46.2%, respectively. **Conclusion** It is technically feasible to perform PCS or IDS in patients with advanced ovarian cancer using accurate laparoscopic evaluation. NACT prior to IDS improves the success rate of laparoscopic surgery.

**Key words:** ovarian cancer; laparoscope; curative effect; OS; PFS

卵巢癌约占女性生殖道肿瘤的 23%, 而病死率却居妇科恶性肿瘤之首, 究其原因在于卵巢癌早期缺乏有效的筛查手段, 70% 以上的卵巢癌被发现时已为晚

期<sup>[1-2]</sup>。化疗是卵巢癌主要的辅助性治疗, 手术是有效化疗的基础<sup>[3]</sup>。随着腹腔镜设备的改进和操作技术的提高, 腹腔镜在早期卵巢癌中的应用已被广泛接受<sup>[4-6]</sup>, 但

收稿日期: 2022-02-16

基金项目: 佛山市科技创新项目(1920001001153), 广东省医学科学技术研究基金项目(A2021111), 佛山市科技创新项目(FS0AA-KJ218-1301-0037)

作者简介: 李末娟(1980-), 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: 648978560@qq.com

通信作者: 黄 浩(1962-), 男, 本科, 主任医师, 教授, E-mail: fshaos@126.com

其在晚期卵巢癌中的应用现仍存在利弊之争<sup>[7-12]</sup>。本研究对比分析了腹腔镜下初始肿瘤细胞减灭术(PCS)与中间型肿瘤细胞减灭术(IDS)对晚期卵巢癌患者的治疗效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在佛山市南海区人民医院接受腹腔镜手术的 25 例晚期卵巢癌患者的临床资料。根据临床策略不同分为 2 组, PCS 组 12 例, 接受腹腔镜下 PCS; IDS 组 13 例, 接受腹腔镜下 IDS。随访时间截至 2021 年 7 月 30 日。纳入标准: (1) 符合国际妇产联合会(FIGO)<sup>[13]</sup> IIA-III C 期卵巢癌的诊断; (2) 接受腹腔镜手术治疗。排除标准: 缺失生存信息。

### 1.2 方法

(1) 腹腔镜探查气腹成功后, 取脐上 2 cm 处纵切口为第一穿刺孔。探查盆腔、腹腔、腹膜及膈肌表面, 抽吸腹水, 活检可疑病灶并送冰冻病理检查, 明确病理诊断。腹腔镜探查、活检病理结合术前检查, 评估肿瘤分期。(2) PCS 腹腔镜下评估可以完成 PCS 者则行 PCS, 如病灶累及多脏器, 需要同时行肠管或膀胱等切除手术者, 或盆腹腔粘连严重者改行经腹肿瘤细胞减灭术。(3) IDS 腹腔镜下评估不能完成满意 PCS 者, 给予紫杉醇+卡铂辅助化疗(NACT)<sup>[3,14]</sup> 2~4 个疗程后, 经再次腹腔镜下评估后行腹腔镜下或经腹 IDS, 标准同上。如术前经穿刺活检证实为恶性肿瘤, 影像学检查评估不能完成 PCS 者, 先行 NACT, 再接受腹腔镜下评估后行腹腔镜下或经腹 IDS, 标准同上。(4) 术后化疗及随访术后根据卵巢癌的组织病理类型、细胞分化程度、手术病理分期和残余病灶大小决定是否接受辅助性化疗。所有患者术后均进行严密随访。根据临床需要, 进行盆腹腔超声、CT 或 MRI 等影像学检查、血清学肿瘤标志物检测等。随访时间为第 1 年每 3 个月 1 次, 第 2 年每半年 1 次, 此后每年 1 次。复发由临床症状、肿瘤标志物升高或影像学检查确定。无进展生存期(RFS)定义为从入院手术到复发的时间。生存时间(OS)定义为从入院接受手术到死亡或最后 1 次随访的时间。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 行确切概率法检验; 有序分类资料采用秩和检验。  $P < 0.05$  表

示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

PCS 组患者年龄( $57.3 \pm 9.7$ ) 岁; FIGO 分期 IIA、IIB、IIC、IIIA、IIIB、IIIC 期分别为 1、0、2、1、2、6 例; 病理类型: 浆液性癌 10 例, 子宫内膜样癌 2 例; 细胞分化程度: G1、G2、G3 期分别为 3、4、5 例; 有下腹部手术史 3 例。IDS 组患者年龄( $51.4 \pm 6.2$ ) 岁; FIGO 分期 IIA、IIB、IIC、IIIA、IIIB、IIIC 期分别为 0、1、0、1、0、11 例; 病理类型: 浆液性癌 13 例, 子宫内膜样癌 0 例; 细胞分化程度: G1、G2、G3 期分别为 3、5、5 例; 有下腹部手术史 5 例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 患者管理

PCS 组均完成了满意的 PCS, 其中 10 例腹腔镜下手术, 2 例中转开腹手术; 淋巴结切除病例 11 例, 淋巴结转移 5 例, 肿瘤破裂 2 例, 并发症 0 例。IDS 组经综合评估后不能完成满意的 PCS, 行 NACT 2~4 疗程后再次进行腹腔镜下评估, 均行 IDS, 其中腹腔镜下手术 10 例, 中转开腹手术 3 例; 淋巴结切除病例 11 例, 淋巴结转移 5 例, 肿瘤破裂 1 例, 并发症 1 例; 肠道损伤患者发生于腹式手术中。IDS 组中有 3 例患者初次治疗时未曾接受腹腔镜探查评估病情, 其中 2 例术前经腹腔镜穿刺获取病理诊断为腺癌, 另 1 例术前经病理诊断为子宫内膜样腺癌(此例患者术后病理证实为卵巢子宫内膜样腺癌), 此 3 例患者均接受 NACT 化疗后再行腹腔镜下评估, 最终完成 IDS。

按照 2015 年卵巢癌 NCCN 指南要求, 25 例患者术后均接受铂类联合紫杉醇的 PT 方案化疗。本研究中患者共进行了 243 个疗程化疗。两组的化疗疗程数、淋巴结切除数、淋巴结切除病例、淋巴结转移病例、手术时间及术中出血量比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 无复发生存率及总生存率

25 例随访 13~73 个月, 平均( $42.00 \pm 17.33$ ) 个月。PCS 组复发 6 例, 平均复发时间为( $17.00 \pm 9.92$ ) 个月, 包括 3 例腹膜复发、2 例淋巴结复发及 1 例远处转移。IDS 组复发 11 例, 平均复发时间为( $13.91 \pm 10.49$ ) 个月, 包括 3 例淋巴结复发、1 例盆腔复发。PCS、IDS 组患者中位无进展生存期(mRFS)分别为 35.75、21.31 个月, 见图 1。PCS 组死亡 4 例, 1 例死于肠梗阻, 3 例归因于疾病的发展。IDS 组死亡 10 例, 1 例

表1 两组手术结果的比较

| 组别    | n  | 淋巴结切除数/枚    | 化疗疗程数/枚    | 手术时间/min     | 术中出血量/mL     |
|-------|----|-------------|------------|--------------|--------------|
| PCS 组 | 12 | 17.33±7.73  | 8.00±6.08  | 291.25±40.68 | 102.50±79.67 |
| IDS 组 | 13 | 15.31±11.81 | 11.31±5.59 | 285.92±45.95 | 73.08±47.33  |

两组手术结果比较均 $P>0.05$

死于颅内出血,9例归因于疾病的发展。PCS、IDS组患者随访3a的中位生存时间(mOS)分别为48.33、36.15个月,生存率分别为83.3%、46.2%。见图2。

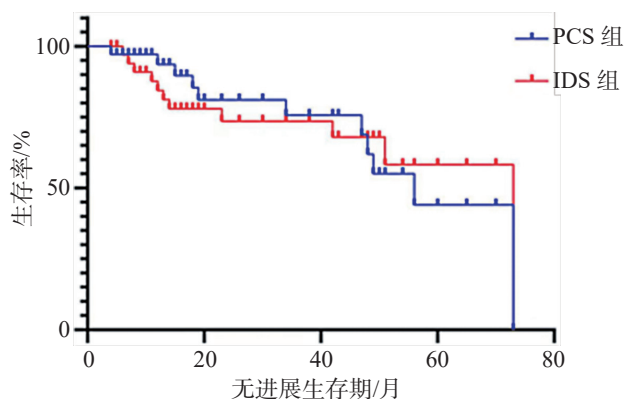


图1 患者RFS结果图

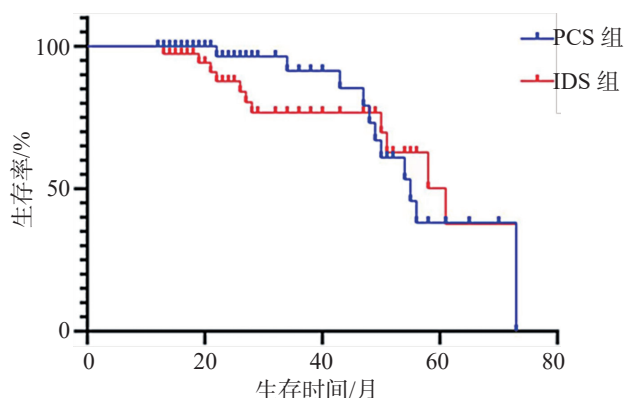


图2 患者OS结果图

### 3 讨论

腹腔镜用于早期卵巢癌的分期手术可以达到或超过开腹手术的效果,但对于晚期的患者实施腹腔镜手术仍存在争议。本研究中利用腹腔镜的放大作用,对患者实施更为直观、准确的肿瘤分期评估,经评估后,12例完成了PCS,13例完成了IDS,且术中出血少、损伤不明显,术后并发症少。PCS和IDS组淋巴结切除数目分别达到 $(17.33\pm 7.73)$ 和 $(15.31\pm 11.81)$ 枚。IDS组患者经腹腔镜评估不能完成满意的PCS时,前期接受NACT后再实施IDS,手术成功率达100%,这一结果与相关文献类似<sup>[3,7,14]</sup>。PCS、IDS组患者随访3年,生存率分别为83.3%和46.2%,分析这可能与肿瘤

的分期及疾病的进展有关。

有研究报道,腹腔镜手术与开腹手术术中肿瘤破裂的发生率相似,范围为11.4%~30.3%<sup>[15]</sup>。Bentivegna等<sup>[16]</sup>研究报道,术中肿瘤破裂似与早期卵巢癌患者不良预后相关。但Suh等<sup>[17]</sup>报道术中肿瘤破裂可能对生存结局无影响。本研究仅收集到3例发生肿瘤破裂的临床资料,此3例患者术后随访时间分别为54、56和73个月,无复发及死亡。因为患者数量少,我们很难建立肿瘤破裂与生存数据之间的因果关系。虽然术中肿瘤破裂的发生与患者存活时间的关系并不明确,但我们必须尽量减少腹腔肿瘤污染的风险。

为了减少穿刺孔部位发生肿瘤转移的风险,我们进行了如下处理<sup>[10-11]</sup>:(1)初次腹腔镜探查时尽量减少穿刺孔的个数,一般选择两个穿刺孔即可;(2)吸净腹水后用大量生理盐水反复冲洗盆腹腔以减少游离的具有活性的肿瘤细胞;(3)术中尽量远离瘤体切除病灶,以减少对瘤体的破坏;(4)术中使用标本袋套取标本;(5)手术结束时缝合关闭所有穿刺孔部位,并于第2次化疗时才拆线,以防腹水经穿刺孔流出。

为了保证完成满意的腹腔镜下卵巢癌减灭术,除了术前模型评估外,手术医生的操作技巧尤为关键。总结经验如下:(1)卵巢肿瘤病灶多位于腹膜器官表面,较少侵犯至腹膜下方,手术过程中尽量远离瘤体切除病灶;(2)大网膜切除:将网膜从中间劈开后,再分别向左右切开大网膜系膜;(3)淋巴结切除:腹腔淋巴结清扫,一般由上而下,由外向内,沿着动脉走行先切开腹膜,后牵拉腹膜,沿间隙并紧贴腹膜进行分离;沿血管走行剪开血管鞘膜系统性地将淋巴结完整切除。

3年随访期间本组复发17例,其中PCS组复发6例,平均复发时间为 $(17.00\pm 9.92)$ 个月;IDS组复发11例,平均复发时间为 $(13.91\pm 10.49)$ 个月。PCS、IDS组患者mPFS分别为35.75、21.31个月,结果与文献报道一致<sup>[7,18-21]</sup>。

综上所述,卵巢癌手术中应全程执行无瘤的操作观点,利用腹腔镜准确评估对晚期卵巢癌患者实施PCS或IDS,在技术上是可行的;在IDS实施前接受NACT可提高腹腔镜手术的成功率;术后接受化疗是

卵巢癌的主要辅助治疗方法。

### 参考文献:

- [1] BRISTOW R E, CHI D S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(3): 1070-1076.
- [2] 郎景和. 妇科恶性肿瘤筛查[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(5): 385-389.
- [3] 卢淮武, 林仲秋. 《2018年NCCN卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(5): 526-536.
- [4] WALKER J L, PIEDMONTE M R, SPIRTOS N M, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32): 5331-5336.
- [5] WANG Y Z, DENG L, XU H C, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 1-11.
- [6] WEBER S, MCCANN C K, BORUTA D M, et al. Laparoscopic surgical staging of early ovarian cancer[J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2011, 4(3-4): 117-122.
- [7] 张盛苗, 夏宝国, 楚蔚昕, 等. 腹腔镜在晚期内上皮性卵巢癌诊治中的价值[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(1): 114-118.
- [8] 李萌, 熊光武, 张璐芳, 等. 早期卵巢恶性肿瘤腹腔镜全面确定分期手术 9 例报告[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2008, 21(4): 383-386.
- [9] GHEZZI F, CROMI A, UCCELLA S, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(2): 409-413.
- [10] 文仲勇, 王帅, 林静霞, 等. 晚期卵巢癌腹腔镜下肿瘤减灭术 25 例[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(8): 1066-1069, 1073.
- [11] 文仲勇, 王帅, 林静霞, 等. 卵巢癌腹腔镜下大网膜切除手术的改良[J]. *中国微创外科杂志*, 2020, 20(6): 512-519.
- [12] FAGOTTI A, VIZZIELLI G, FANFANI F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(2): 341-346.
- [13] PRAT J, FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum[J]. *Int J Gynecol Obs*, 2014, 124(1): 1-5.
- [14] FAGOTTI A, FERRANDINA G, FANFANI F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(6): 642.
- [15] PARK J Y, KIM D Y, SUH D S, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(7): 2012-2019.
- [16] BENTIVEGNA E, GOUY S, MAULARD A, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: A systematic review of oncological issues[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(11): 1994-2004.
- [17] SUH D H, PARK J Y, LEE J Y, et al. The clinical value of surgeons' efforts of preventing intraoperative tumor rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary: A Korean multicenter study[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3): 412-417.
- [18] KEHOE S, HOOK J, NANKIVELL M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 249-257.
- [19] LAVOUE V, HUCHON C, AKLADIOS C, et al. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Long text of the Joint French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. Part 1: Diagnostic exploration and staging, surgery, perioperative care, and pathology[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019, 48(6): 369-378.
- [20] LU Q, QU H, LIU C, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: A 13-year experience[J]. *Medicine*, 2016, 95(20): 1-6.
- [21] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.

## 外科手术中热应力对手术人员操作能力和感知功能的影响

周丽敏<sup>1</sup>, 钟一岳<sup>1</sup>, 莫美珍<sup>1</sup>, 莫桂熙<sup>2</sup>, 周云霞<sup>1\*</sup> (广东医科大学附属医院 1. 手术室; 2. 麻醉科, 广东湛江 524000)

**摘要:** 目的 评估手术室环境温度对手术人员操作能力和感知功能的影响。方法 27 名外科实习医师分入两种手术环境中 (19 °C 和 26 °C) 进行动物手术, 使用外科操作能力评价表评估手术操作能力, 手术任务负荷指数评估感知压力。结果 两种手术环境 (19 °C 和 26 °C) 条件下, 外科实习医师的无菌技术和手术基本操作技术评分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与低室温相比, 高室温下身体需求和分心更明显 ( $P<0.01$ )。结论 提高手术室环境温度不会大幅降低短期手术操作的技术能力, 但增加外科医生分心和身体感知需求。

**关键词:** 热应力; 手术操作能力; 感知功能

**中图分类号:** R 472.3

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0305-04

## Effect of thermal stress on surgical ability and cognitive function of operating personnel

ZHOU Li-min<sup>1</sup>, ZHONG Yi-yue<sup>1</sup>, MO Mei-zhen<sup>1</sup>, MO Gui-xi<sup>2</sup>, ZHOU Yun-xia<sup>1\*</sup> (1. Operating Room; 2. Department of Anesthesiology; Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** **Objective** To assess the impact of operating room temperature on surgical ability and cognitive function of operating personnel. **Methods** Twenty-seven surgical interns entered the operating rooms at 19 °C or 26 °C for animal surgery. The surgical ability and perceived stress were evaluated using surgical ability evaluation form and Surgical Task Load Index. **Results** There were no significant differences in aseptic technique and basic surgical technique scores between two environmental temperatures of 19 °C and 26 °C ( $P>0.05$ ). Physical demand and distraction were more evident at higher room temperature than at lower room temperature ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The increased operating room temperature has little effect on short-term surgical performance, but enhances the body perception and distraction.

**Key words:** thermal stress; surgical ability; cognition

麻醉剂抑制作用所致的体温调节紊乱、输注低于体温的液体、手术切口长时间暴露于低温中和腔内探查的热损失等多因素是手术患者低体温发病的原因<sup>[1-4]</sup>。增加手术室室温以减轻术中患者热损失被认为是一种既有效又无风险的措施, 因此, 目前仍被临床实践广泛提倡<sup>[2, 5]</sup>。但是, 研究认为手术环境温度和患者核心温度之间并没有关联<sup>[6]</sup>, 强制提高手术室室温可能不是一个完全良性的干预措施, 可能会使手术间内人员感觉不舒适, 甚至增加晕厥的发生率和更高的手术相关感染<sup>[7-8]</sup>。研究表明, 环境温度或核心温度超过特定耐受范围不利于复杂工作任务的质量<sup>[9-10]</sup>。然而, 热应力对手术人员的影响在医学文献中鲜有报道。本研究旨在评估手术室环境温度对手术人员操作技术表

现和感知功能的影响。

### 1 资料和方法

#### 1.1 环境与资料

本次研究获得本机构教学培训部的批准, 在外科实习医师中招募并纳入研究。本研究纳入 27 名外科实习医师, 男 18 名, 女 9 名; 平均年龄 (24.2±2.2) 岁; 本科实习医师 19 名, 研究生实习医师 8 名。纳入本研究的全部参与者均经过外科总论考核合格并由教学培训部组织为期 4 个学时的熟练性培训。通过伦理审查委员会批准并专门为该项目建立信息表和同意表, 征求参与研究者的同意。参与者填写信息表, 包括基本的人口学特征、培训水平、专业计划、参与临床实践

收稿日期: 2021-12-05

基金项目: 广东省湛江市科技局立项课题 (2017A01023, 2021A05073)

作者简介: 周丽敏 (1985-), 女, 本科, 主管护师, E-mail: zlm10182020@163.com

通信作者: 周云霞, 女, 本科, 主管护师, E-mail: pwpzyx1603@163.com

情况。

## 1.2 方法

本研究在某大学虚拟教学手术室中实施,外科动物实验教学狗在静脉全麻下施行股静脉切开置管术,手术操作能力考核人员均分配在两种手术环境[低室温(19℃)和高室温(26℃)]下进行,本研究室温设置是基于研究目的和依据早期研究中预防患者术中低体温和外科医生可接受的最高室温进行设定<sup>[11]</sup>,并且医院洁净手术部建筑技术规范(GB50333-2013)手术室环境温度要求设置在21~25℃。

使用协变量-动态随机分组的方法对手术操作能力和感知功能的影响来建立研究假设:与低室温相比,高室温降低手术人员操作技术能力和增加工作相关感知负荷。所有的培训和测试指标考核全部在虚拟教学手术室进行。参与者认可本研究的考核指标。

## 1.3 评估工具

使用教学部制定的外科操作技术评价表[量表指标参考(克隆巴赫系数0.93-0.95)技能客观结构化评估量表(OSATS)<sup>[12-13]</sup>,包括在无菌技术和手术基本操作技术两项维度<sup>[14]</sup>来评估操作技术能力指标。手术操作技术能力主要包括无菌技术和手术基本操作技术。无菌技术包括外科洗手,穿戴手术衣、无菌手套,使用无菌器械的无菌原则等,最后分数根据标准分减去操作过程扣分(如无菌物品/器械掉落和违反无菌操作原则)获得。手术基本操作技术包括手术切口,使用手术器械,组织分离技术,血管切开置管完成情况,缝合打结情况等,最后分数根据手术操作总时间、正确使用手术器械情况和手术操作任务完成情况进行综合打分。

感知功能量表采用手术任务负荷指数(SURG-TLX)<sup>[15]</sup>评估参与者对任务感知差异,包括6个维度:心理需求、身体需求、时间需求、任务复杂性、情境压力和分心。负荷指数量表早期用于航空领域的任务感知功能评估<sup>[16]</sup>,在外科手术中的任务感知功能也获得有效验证<sup>[17]</sup>。该工具的第一部分对6个认知维度进行评分(1~20),以确定每个维度的压力感知量,第二部分包括计算这六个维度的权重。参与者的选择通过比较,对每个维度的相对重要性进行排序。然后,参与者在量表上给出每个维度的分数乘以该维度排名,得出每个认知维度最后的分数。参与者在量表中两两比较部分必须填写从两种压力(精神需求或任务困难)中选择一种,排除参与者完全没有环境温度压力的情况。

## 1.4 统计学处理

使用SPSS20.0软件进行分析,采用重复测量法。

基于双侧检验重复测量设计的最小样本量(每臂10名)来估算, $\alpha=0.05$ ,统计功效 $(1-\beta)=0.80$ ,低温环境下预计完成任务所需的时间减少30%。连续变量采用非参数 $t$ 检验,分类变量采用Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 参与者的基本信息

参与者男18例,女9例;学历:本科19例,在读研究生8例;研究认知:非常合理17例,较好4例,一般6例。经过研究前培训课程,所有的参与者全部熟练掌握了无菌技术和手术基本操作技术,平均操作总时长 $(68.7\pm15.8)$  min。

### 2.2 两种手术室室温下的操作技能表现

27名参与者全部参加两种手术室温的操作评估,在两种手术室温下的无菌操作总分与手术基本操作技术总分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。无菌操作失误分析中,即全部操作过程中发生违反无菌操作原则(包括跨越无菌区、接触非手术无菌安全区、不规范传递无菌物品/器械等)和手术操作物品掉落的数量,高室温相比冷室温下操作发生错误率增加近3倍,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在相对复杂的血管切开置管和缝合打结中,两种手术室室温差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

### 2.3 两种手术室室温下工作的感知功能表现

与低室温相比,参与者高室温下身体需求和分心更明显( $P<0.01$ ),见表2。

## 3 讨论

本研究的结果发现高温环境下操作人员的总体工作表现没有明显降低。患者围手术期低体温与诸多不良结局相关<sup>[1-2, 18-19]</sup>,包括增加术后感染发生率、心血管意外、凝血障碍、术中出血和增加创伤患者的死亡率等,提高手术室室温可以预防患者术中低体温<sup>[20]</sup>,因此临床中广泛提倡这项措施。然而,调高室温是基于其没有危害和假设有效的基础上进行实施的,因此很大程度上这种良性的措施是被假设的<sup>[6, 21]</sup>。临床实践中这种室温( $>26^{\circ}\text{C}$ )会引起手术人员的不适,大多数外科医生和其他操作人员在 $19^{\circ}\text{C}$ 室温和50%湿度时感到更舒适<sup>[11]</sup>。高温工作环境下降低工作表现和感知功能在其他领域获得了验证<sup>[9-10, 16]</sup>。本研究没有显示在进行短期外科手术时,环境温度升高会导致手术基本操作能力的下降,研究者认为,这种不一致可能是由于试验设置的高温( $26^{\circ}\text{C}$ )没有达到影响操作人员耐受的阈值

表1 两种手术室室温操作表现对比

| 操作项目                           | 高室温( $n=27$ ) | 低室温( $n=27$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------|-------|
| 无菌操作                           |               |               |              |       |
| 物品/器械掉落 <sup>a</sup> / $n$ (%) | 7/265 (2.6)   | 5/265 (1.9)   | 0.341        | 0.772 |
| 违反无菌原则 <sup>a</sup> / $n$ (%)  | 11/265 (4.2)  | 4/265 (1.5)   | 3.365        | 0.113 |
| 扣分合计/分                         | 16.15±21.33   | 12.50±18.98   | 0.471        | 0.642 |
| 总分合计/分                         | 83.85±21.33   | 87.50±18.98   | 0.471        | 0.642 |
| 手术基本操作技术                       |               |               |              |       |
| 操作用时/min                       | 69.69±15.53   | 67.71±16.49   | 0.320        | 0.751 |
| 组织分离不准确/ $n$ (%)               | 8/27 (29.6)   | 7/27 (25.9)   | 0.920        | 1.000 |
| 缝合裂开/ $n$ (%)                  | 1/27 (3.7)    | 2/27 (7.4)    | 0.353        | 1.000 |
| 线结松脱/ $n$ (%)                  | 4/27 (14.8)   | 2/27 (7.4)    | 0.750        | 0.669 |
| 置管失败/ $n$ (%)                  | 3/27 (11.1)   | 4/27 (14.8)   | 0.164        | 1.000 |
| 扣分合计/分                         | 21.15±13.87   | 23.21±18.26   | 0.328        | 0.745 |
| 总分合计/分                         | 78.85±13.87   | 76.79±18.26   | 0.328        | 0.745 |

a: 分母中 265 是单个考核期间所有参与者操作的总数。b: 包括跨越无菌区、接触非手术无菌安全区、不规范传递无菌物品/器械等

表2 两种手术室室温下感知功能量表的评分结果

| 六项维度  | 高室温<br>中位数(四分位差) | 低室温<br>中位数(四分位差) | $P$ 值  |
|-------|------------------|------------------|--------|
| 心理需求  | 7.5 (5.5~10)     | 7 (5~9.5)        | 0.604  |
| 身体需求  | 9.5 (7~11.5)     | 6 (3~7.5)        | 0.009  |
| 时间需求  | 8 (7~9.5)        | 7 (5.5~10)       | 0.331  |
| 任务复杂性 | 9 (4.5~10)       | 5.5 (4.5~9)      | 0.124  |
| 情境需求  | 9.5 (5.5~11)     | 6 (4.5~9)        | 0.065  |
| 分心    | 9 (5.5~10)       | 4 (2.5~5)        | <0.001 |

高温;同时,本研究试验的操作总时长基本控制在 90 分钟以内,这可能也是影响试验结果不一致的因素。

本研究在感知功能评估量表的结果显示高室温下参与者有更强烈的身体需求和更多的感知分心。认知应激源对手术操作表现的影响近年来得到更多的关注,这种应力研究是多样化的,比如单纯的环境因素(如环境噪音或音乐)对操作能力和生理方面的压力<sup>[22-23]</sup>。认知工作量的增加可归因于对注意力和生理需求的更大感知,这显然是潜在的术中压力源。Andreatta PB 的研究认为,更大的精神负荷与手术操作技术能力下降有关,从而支持认知因素与技术结果之间的关联<sup>[22]</sup>。分心在手术操作中很常见,可以产生累积效应,并且有一些文献表明,它们引起的干扰可能会影响手术效果<sup>[24-25]</sup>,虽然所有这些研究都受到方法上的限制,如样本数量小、“压力”来源的异质性、测量的变异性以及缺乏相关的研究控制,但是与外科医生感受保持一致的是,“压力”和“分心”的主观感觉与表现之间似乎存在着关联性<sup>[25-27]</sup>。

有鉴于此,本研究发现环境温度升高所造成的分

心和生理需求的增加可能具有重要意义。研究者认为热应力对手术效果的任何影响都不太可能涉及单一的机制,而是包含了广泛的感知和生理效应,取决于温度压力的严重程度、工作任务的性质以及这一因素与其他表现能力影响变量的相互作用,同时还应进行个体化的分析。

本研究的局限性和经验。首先,许多因素限制我们的研究方法推广到实际的临床外科手术中,主要考虑到每种环境条件下所花费的时间,每一次环境暴露都有一个适应期,而本研究中每种情况下的总时间平均只有 60 分钟左右,比大多数外科手术的 actual 时间要短。其次,临床试验中手术学员涉及较长暴露时间的考核,直接在临床进行实施所带来的手术治疗和患者的安全影响可能是无法承受的,以及考虑到伦理的问题和方法学上的要求,在模拟手术室实施是尝试研究热应力影响的最好方法。第三,本研究设计测量环境温度而没有测量操作者的核心温度。环境温度并不是导致操作者核心温度和热应力增加的唯一因素,如手术小组成员之间身体上的接近或接触,以及外科手术操作对人体力学的影响,都可能会导致个体操作者的热不适。

以患者安全为中心的手术治疗中,了解影响临床结果的系统性因素是至关重要的。本研究没有显示在进行短期外科手术操作时,环境温度升高会导致操作技术能力的下降;然而,即使在执行短期手术任务时,外科医生也会感觉到感知需求的增加。这种增加的认知压力是否直接影响长时间外科手术的操作技术能力,尚待进一步的研究。

## 参考文献:

- [1] MATSUKAWA T, SESSLER D I, SESSLER A M, et al. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia [J]. *Anesthesiol*, 1995, 82(3):662-673.
- [2] JOHN M, CROOK D, DASARI K, et al. Comparison of resistive heating and forced-air warming to prevent inadvertent perioperative hypothermia [J]. *Bri J Anaesth*, 2016, 116(2):249-254.
- [3] CHEON Y M, YOON H. The effects of 30-minutes of pre-warming on core body temperature, systolic blood pressure, heart rate, postoperative shivering, and inflammation response in elderly patients with total hip replacement under spinal anesthesia: A randomized double-blind controlled trial [J]. *J Korean Acad Nurs*, 2017, 47(4):456-466.
- [4] 程秀卿. 手术患者术中低体温的相关因素分析及护理对策 [J]. *中国实用护理杂志*, 2011(35): 29-30.
- [5] DURYEA E L, NELSON D B, WYCKOFF M H, et al. The impact of ambient operating room temperature on neonatal and maternal hypothermia and associated morbidities: a randomized controlled trial [J]. *Am J obstet Gynecol*, 2016, 214(4):505.e1-505.e7.
- [6] INABA K, BERG R, BARMPARAS G, et al. Prospective evaluation of ambient operating room temperature on the core temperature of injured patients undergoing emergent surgery [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(6): 1478-1483.
- [7] JAMJOOM A A, NIKKAR-ESFAHANI A, FITZGERALD J E. Operating theatre related syncope in medical students: A cross sectional study [J]. *BMC Med Educ*, 2009, 9:14.
- [8] AYDIN N, ESEMENLI T. Sweating: A formidable challenge in orthopaedic surgery [J]. *J Hosp Infect*, 2010, 75(3):236-237.
- [9] 郝小礼, 谢湘, 王海桥. 高冷、热应力室内气候模拟实验台设计 [J]. *实验室研究与探索*, 2015(3):69-73.
- [10] MCMORRIS T, SWAIN J, SMITH M, et al. Heat stress, plasma concentrations of adrenaline, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and cortisol, mood state and cognitive performance [J]. *Int J psychophysiol*, 2006, 61(2):204-215.
- [11] KOGAN J R, HOLMBOE E S, HAUER K E. Tools for direct observation and assessment of clinical skills of medical trainees: A systematic review [J]. *Jama*, 2009, 302(12):1316-1326.
- [12] HOPMANS C J, DEN HOED P T, VANDERLAAN L, et al. Assessment of surgery residents' operative skills in the operating theater using a modified Objective Structured Assessment of Technical Skills (OSATS): A prospective multicenter study [J]. *Surgery*, 2014, 156(5):1078-1088.
- [13] 田力, 赵俊, 马丽, 等. 再谈外科手术学教学中突出两项基础技术的意义 [J]. *局解手术学杂志*, 2006(2):123.
- [14] BROCK L. The importance of environmental conditions, especially temperature, in the operating room and intensive care ward [J]. *Br J Surg*, 1975, 62(4):253-258.
- [15] WILSON M R, POOLTON J M, MALHOTRA N, et al. Development and validation of a surgical workload measure: The surgery task load index (SURG-TLX) [J]. *World J Surg*, 2011, 35(9):1961-1969.
- [16] SZALMA J L, WARM J S, MATTHEWS G, et al. Effects of sensory modality and task duration on performance, workload, and stress in sustained attention [J]. *Hum factors*, 2004, 46(2):219-233.
- [17] YURKO Y Y, SCERBO M W, PRABHU A S, et al. Higher mental workload is associated with poorer laparoscopic performance as measured by the NASA-TLX tool [J]. *Simul Healthc*, 2010, 5(5):267-271.
- [18] PICTON C J, MOXHAM L, PATTERSON C. The use of phenomenology in mental health nursing research [J]. *Nurse Res*, 2017, 25(3):14-18.
- [19] GARCIA D E ALBA-GARCIA J E, SALCEDO-ROCHA A L, et al. Considerations concerning medical knowledge inherited in Mexico from 19th century: The diabetes mellitus case [J]. *Rev Med Inst Mex del Seguro Soc*, 2017, 55(4):520-531.
- [20] LOPEZ M B. Postanaesthetic shivering - from pathophysiology to prevention [J]. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2018, 25(1):73-81.
- [21] COBB B, CHO Y, HILTON G, et al. Active warming utilizing combined IV fluid and forced-air warming decreases hypothermia and improves maternal comfort during cesarean delivery: A randomized control trial [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(5):1490-1497.
- [22] ANDREATTA P B, HILLARD M, KRAIN L P. The impact of stress factors in simulation-based laparoscopic training [J]. *Surgery*, 2010, 147(5):631-639.
- [23] CONRAD C, KONUK Y, WERNER P, et al. The effect of defined auditory conditions versus mental loading on the laparoscopic motor skill performance of experts [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(6):1347-1352.
- [24] SEVDALIS N, FORREST D, UNDRE S, et al. Annoyances, disruptions, and interruptions in surgery: The Disruptions in Surgery Index (DiSI) [J]. *World J Surg*, 2008, 32(8):1643-1650.
- [25] ARORA S, SEVDALIS N, NESTEL D, et al. The impact of stress on surgical performance: A systematic review of the literature [J]. *Surgery*, 2010, 147(3):318-330.
- [26] CONRAD C, KONUK Y, WERNER P D, et al. A quality improvement study on avoidable stressors and countermeasures affecting surgical motor performance and learning [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(6):1190-1194.
- [27] WETZEL C M, KNEEBONE R L, WOLOSHYNOWYCH M, et al. The effects of stress on surgical performance [J]. *Am J Surg*, 2006, 191(1):5-10.

## 改良经皮肝胆管取石术治疗复发性胆总管结石的临床效果

王振龙, 余 勇, 陈博艺, 李 荣, 张玉胜, 谭广贤 (湛江中心人民医院胆胰外科, 广东湛江 524037)

**摘要:** 目的 总结改良经皮肝胆管取石术(mPTCS)治疗复发性胆总管结石的疗效。方法 116例复发性胆总管结石患者分别接受mPTCS(mPTCS组,  $n=42$ )、腹腔镜下胆总管切开探查取石+T管引流组(LCBDE组,  $n=36$ )和传统开腹胆总管切开探查取石+T管引流组(OECBD组,  $n=38$ )。比较3组围手术期变化、肝功能、并发症等。结果 mPTCS组手术时间、术后排气时间、带管时间明显少于其他2组( $P<0.01$ 或 $0.05$ ), 住院时间短于OECBD组( $P<0.05$ )。3组结石取净率、术后并发症比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 mPTCS治疗复发性胆总管结石效果良好, 可缩短手术时间、术后排气时间及带管时间。

**关键词:** 复发性胆总管结石; 经皮肝胆管取石术; 腹腔镜

中图分类号: R 657

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0309-03

### Clinical efficacy of modified percutaneous transhepatic cholangioscopy in recurrent choledocholithiasis

WANG Zhen-long, YU Yong, CHEN Bo-yi, LI Rong, ZHANG Yu-sheng, TAN Guang-xian (Department of Pancreatobiliary Surgery, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524037, Guangdong, China)

**Abstract:** Objective To summarize the clinical efficacy of modified percutaneous transhepatic cholangioscopy (mPTCS) in recurrent choledocholithiasis. Methods A total of 116 patients with recurrent choledocholithiasis were treated with mPTCS (mPTCS group,  $n=42$ ), laparoscopic choledochotomy + T-tube drainage (LC group,  $n=36$ ) or open choledochotomy + T-tube drainage (OC group,  $n=38$ ). The perioperative conditions, liver function and complications were compared among three groups. Results The operation, postoperative exhaust and catheter time in mPTCS group were shorter than those in other groups ( $P<0.01$  or  $0.05$ ), while hospital stay was fewer in mPTCS group than in OC group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in stone removal rate and postoperative complications among three groups ( $P>0.05$ ). Conclusion mPTCS is effective for recurrent choledocholithiasis by reducing operation, postoperative exhaust and catheter time.

**Key words:** recurrent choledocholithiasis; percutaneous transhepatic cholangioscopy; laparoscopy

复发性胆总管结石是胆道外科的难治病既往手术次数越多, 复发结石越大, 结石数量越多, 再次手术治疗的难度越大, 需面临腹腔粘连、解剖结构改变和移位以及如何准确、快速寻找胆总管等问题。治疗复发性胆总管结石手术方式较多, 包括传统开腹手术取石、经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)取石、腹腔镜胆道探查取石、经皮肝胆管取石(PTCS)等。每种手术方式均具有自身的局限性和优劣性。目前对复发性胆总管结石的手术方式尚未统一。本研究应用改良PTCS治疗复发性胆总管结石取得了较好的效果, 现将结果报道如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

收集2018年7月至2020年6月在我院诊治的

复发性胆总管结石患者资料。纳入标准: 既往均有胆道系统结石手术史, 术后复发胆总管结石, 胆总管结石直径 $>15$  mm, ERCP取石困难者。排除标准: 急性梗阻性化脓性胆管炎; 重症胆源性胰腺炎; 合并有肿瘤、结核、糖尿病等影响预后的疾病; 合并有急性慢性肾炎、肾病综合征、急性慢性肾功能不全、慢性肝炎急性发作者。本研究获伦理委员会批准。根据纳排标准选取116例患者, 按手术方式分为改良PTCS组(mPTCS组,  $n=42$ )、腹腔镜下胆总管切开探查取石+T管引流组(LCBDE组,  $n=36$ )和传统开腹胆总管切开探查取石+T管引流组(OECBD组,  $n=38$ )。3组患者一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表1。

#### 1.2 方法

1.2.1 手术方法 mPTCS组经皮肝胆管引流1周后,

收稿日期: 2021-07-07

基金项目: 湛江市科技攻关计划项目(2020B01137), 湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目(2021A05133)

作者简介: 王振龙(1985-), 硕士, 副主任医师, E-mail: wkdyxy2004@163.com

表1 3组患者一般资料的比较

| 一般情况       | mPTCS 组<br>(n=42) | LCBDE 组<br>(n=36) | OECBD 组<br>(n=38) |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 性别/例(%)    |                   |                   |                   |
| 男          | 15 (35.7)         | 11 (30.6)         | 15 (39.5)         |
| 女          | 27 (64.3)         | 25 (69.4)         | 23 (60.5)         |
| 年龄/a       | 65.0±6.4          | 61.0±7.5          | 63.0±8.1          |
| 胆总管直径/mm   | 18.4±2.7          | 17.7±2.5          | 19.4±3.5          |
| 结石数量/个     | 1.8±2.2           | 1.7±1.8           | 1.5±2.0           |
| 结石最大直径/mm  | 22.2±5.7          | 19.4±3.5          | 18.1±4.1          |
| 体温/°C      | 38.5±0.4          | 38.1±0.6          | 38.4±0.5          |
| 呼吸/(次/min) | 19.4±2.1          | 18.6±1.3          | 19.6±1.9          |
| 心率/(次/min) | 116.4±7.5         | 120.4±6.3         | 108.4±10.5        |

3组比较均 $P>0.05$ 

患者局麻下在DSA (digital subtraction angiography) 胆道造影引导下将斑马导丝经胆总管置入十二指肠, 切开管口处皮肤, 沿导丝指引将瘻道逐步同轴循序扩大到 18F, 气管插管全麻, 在导丝指引下将胆道镜经窦道直达胆总管取石, 取石后留置胆道引流管, 拔出导丝, 固定引流管; 术后第 2 天行胆道造影。LCBDE 组以直视下入腹, 首选剑突下 10 mm Troca 为观察孔分离粘连组织, 极大程度避免损伤肠管, 待腹壁游离, 与腹腔组织分离后, 调整脐下 10 mm Troca 孔为观察孔, 分离肝十二指肠韧带, 寻找胆总管, 行胆总管切取石, T 管及腹腔引流, 术后缝合 Troca 孔。OECBD 组选择原手术瘢痕入腹, 切除原瘢痕, 充分分离切口周边粘连组织, 留足够空间放置 T 管及引流管, 常规保护切口, 寻找胆总管, 缝吊、切开、取石, T 管及腹腔引流, 关闭切口。LCBDE 组及 OECBD 组于术后 4 周行 T 管造影检查了解有无残石, 计算结石取净率。

1.2.2 随访 所有患者出院后电话随访或门诊复诊 2 个月, 了解患者引流管固定情况, 引流液颜色、质及量的变化, 了解患者血常规、肝功能、电解质变化。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用单因素方差分析及  $q$  检验; 计数资料以例表示, 采用  $\chi^2$  检验或确切概率法,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 围手术期情况

3 组患者手术均顺利完成。mPTCS 组有 1 例患者因右肝管与胆总管角度呈锐角难以入镜取石; LCBDE 组有 2 例患者腹腔重度粘连, 术中难以寻找

胆总管, 均中转开腹。mPTCS 组患者的手术时间和术后排气时间明显少于其他两组, 住院时间短于 OECBD 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表2 3组患者围手术期情况对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n  | 手术时间/<br>min            | 术中失血<br>量/mL | 术后排气<br>时间/h           | 住院时间/<br>d            |
|---------|----|-------------------------|--------------|------------------------|-----------------------|
| mPTCS 组 | 41 | 53.4±10.5 <sup>ab</sup> | 10.4±2.1     | 15.4±6.4 <sup>ab</sup> | 9.0±2.1 <sup>a</sup>  |
| LCBDE 组 | 34 | 100.5±15.4 <sup>a</sup> | 12.4±5.6     | 20.4±13.2 <sup>a</sup> | 8.5±3.4 <sup>a</sup>  |
| OECBD 组 | 38 | 84.5±19.4 <sup>b</sup>  | 11.5±4.6     | 37.4±4.5 <sup>b</sup>  | 12.4±6.9 <sup>b</sup> |

与 OECBD 组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与 LCBDE 组比较: <sup>b</sup> $P<0.05$ 

### 2.2 术后并发症

3 组患者术后并发症比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

表3 3组患者术后并发症的比较 (例)

| 组别      | n  | 胆道<br>出血 | 胆漏 | 切口<br>感染 | 肠梗阻 | 疼痛 |
|---------|----|----------|----|----------|-----|----|
| mPTCS 组 | 41 | 1        | 0  | 0        | 0   | 1  |
| LCBDE 组 | 34 | 0        | 2  | 0        | 0   | 1  |
| OECBD 组 | 38 | 0        | 1  | 2        | 1   | 5  |

3组比较均 $P>0.05$ 

### 2.3 随访情况

mPTCS 组带管时间明显短于其他两组 ( $P<0.01$ )。LCBDE 组有 1 例带管出院后发生 T 管意外脱落, 由于术后时间近 1 个月, 未发生严重胆汁性腹膜炎、腹腔感染等并发症, 复查腹部 CT 无结石残留。3 组结石取净率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。LCBDE 组和 OECBD 组均有 4 例于术后 2 周发生中重度电解质紊乱再次返院, 经纠正电解质后出院。见表 4。

表4 3组患者术后随访情况的比较

| 组别      | n  | 带管时间/d                | 结石取净/例 |
|---------|----|-----------------------|--------|
| mPTCS 组 | 41 | 9.5±3.9 <sup>ab</sup> | 41     |
| LCBDE 组 | 34 | 40.2±8.4 <sup>a</sup> | 34     |
| OECBD 组 | 38 | 31.4±5.4 <sup>b</sup> | 37     |

与 OECBD 组比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与 LCBDE 组比较: <sup>b</sup> $P<0.01$ 

## 3 讨论

近年来, 随着腹腔镜、十二指肠镜、胆道镜的联合应用, 越来越多的胆管结石患者通过微创手术即可治愈。微创手术具有损伤小、恢复快、住院时间短等优势, 且可达到与传统开腹手术同样甚至更好的治疗效果。

胆道结石的残留和复发是再次胆道手术的主要原因<sup>[1]</sup>, 而再次手术治疗是胆道外科较为棘手的问题。开腹行胆总管探查术和 ERCP 取石是目前治疗复发性

胆总管结石的主要手术方式。开腹胆道手术的创伤大,且随着手术次数的增加,手术难度和复杂程度增加,最终影响治疗效果。ERCP取石治疗效果与胆总管切开取石术相当,但ERCP中十二指肠大乳头括约肌的切开,破坏了其完整性,导致十二指肠液反流入胆管,增加了胆管结石复发、反流性胆管炎和胆管癌等远期并发症的发生<sup>[2-3]</sup>。同时,肝外胆管的弯曲走行也是结石复发的重要因素,因此对于内镜下取较大胆管结石目前仍存在争议<sup>[4-6]</sup>,特别是对存在较大、较多胆总管结石的患者。

随着腹腔镜胆总管探查术在临床的广泛开展,手术适应证不断增加。作为一种不损伤十二指肠大乳头括约肌的微创方法其治疗胆总管结石是安全可行的<sup>[7]</sup>。由于该手术创伤小,大大降低了患者对反复开腹手术的畏惧心理,易于接受。但腹腔镜联合胆道镜治疗复发性胆管结石,除了要面对腹腔粘连和胆总管显露两个关键环节外,还需长时间留置T管,易引起胆汁大量流失,电解质紊乱,逆行性胆道感染,甚至因T管意外滑脱造成胆汁性腹膜炎等并发症<sup>[8-9]</sup>。本研究中LCBDE组有1例患者带管出院后发生T管意外脱落,因是在术后1个月内发生,未引起严重胆汁性腹膜炎及腹腔感染,复查腹部彩超未见腹腔积液,经保守治疗后痊愈。另有2例患者中转开腹,其中1例因腹腔粘连严重,术中难以寻找到胆总管而中转开腹;另1例则因误伤门静脉导致出血,暴露不佳难以止血。

开腹手术虽然在一定程度上克服了腹腔镜手术无手指触觉的缺陷,但仍然避不开腹腔粘连的问题,手术复杂、创伤大,术后长时间留置引流管亦对患者精神和心理造成巨大影响。本研究中,OECBD组患者围手术期消耗大,更易发生低蛋白血症,2例患者发生切口感染、1例患者出现胆漏,考虑与患者术后应激、低蛋白血症、营养不良相关。

传统PTCS术留置胆道引流管至取石时需留置较长时间,有着和长时间留置T管同样的弊病。本研究通过改良传统PTCS技术,经皮肝胆管穿刺置管引流后约1周,待瘘道成熟后一次性将瘘道同轴扩张至18F,行经瘘道胆道镜取石更为安全。特别是对急性期胆道感染并梗阻的患者,改良PTCS技术不仅能有效解除胆道梗阻,降低胆道压力,缓解胆道感染,而且能减轻胆道壁水肿及胆道溃疡。这对于梗阻性黄疸、高龄、基础性疾病多、耐受性差的老年患者亦尤为合适。而1期直接扩张胆道取石,容易发生胆道出血,尤以结石嵌顿牢固

且时间久的患者为甚。1期行PTCS术时,应尽可能在不伤及肋膈角的前提下,选择高位肋间做穿刺点,从而保证右肝胆管至胆总管入路为钝角,更易取石,同时应避免盲目、暴力操作,尽量减少胆道损伤、胆道出血的概率,一旦发生胆道出血需立即停止取石,必要时中转开腹止血或放射介入行胆道动脉栓塞止血。

mPTCS延续了传统PTCS的优点,经自然胆道入路直达结石部位,不损害十二指肠大乳头括约肌的连续性和完整性,最大程度降低了十二指肠大乳头括约肌被破坏所致的逆行性胆道感染等并发症的发生。对于较大的复发性胆总管结石,特别是结石直径大于1.5 cm者,改良PTCS不失为一种理想的手术入路。

综上所述,mPTCS技术在治疗复发性胆总管结石具有独特优势,不仅避免了多次手术腹腔粘连的困难,也有效解决了寻找胆总管的难题。在不损伤十二指肠大乳头括约肌功能的同时,减少了患者的住院时间和带管时间,特别适用于复发性、多发、结石直径较大的胆总管结石患者。

#### 参考文献:

- [1]王平,刘成成,陶海粟,等.经皮肝I期胆道造瘘取石治疗有胆道手术史患者的肝内胆管结石[J].中华肝胆外科杂志,2019,25(2):106-110.
- [2]HUANG F L, QIAN Y H, QIAN M J. The correlation between postoperative complications of ERCP and quality of life after discharge in patients with choledocholithiasis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7):7794-7801.
- [3]张珊旗,陈晨,吴李珠,等.ERCP术后相关并发症防治研究进展[J].牡丹江医学院学报,2021,42(3):122-124.
- [4]PARK C H. The management of common bile duct stones[J]. Korean J Gastroenterol, 2018, 71(5):260-263.
- [5]李国栋,庞秋萍,张秀娟,等.胆总管结石乳头括约肌小切开联合气囊扩张术代替乳头括约肌切开术的可行性研究[J].中华肝胆外科杂志,2013,19(6):411-415.
- [6]顾伟刚,杨晶,何侠垠,等.体外冲击波碎石联合经内镜逆行胰胆管造影术治疗高龄困难胆总管结石的临床分析[J].中华消化内镜杂志,2020,37(12):910-915.
- [7]姚远,黄伟.腹腔镜胆总管探查术治疗胆囊切除术后胆总管结石[J].肝胆外科杂志,2021,29(3):205-207.
- [8]周杰,刘成,唐宇竹.PTCD管代替T管行胆总管一期缝合1例[J].昆明医学院学报,2012,33(8):142.
- [9]楼健颖,陈伟,王冀,等.经皮窦道胆道镜在肝内外胆管残留结石诊断与治疗中的应用价值(附1 045例报告)[J].中华消化外科杂志,2017,16(8):856-859.

# 血栓通胶囊辅助治疗非缺血型视网膜静脉阻塞并黄斑水肿的疗效

陈丹娜, 吕秋荣, 林桂英 (广东医科大学附属第一医院眼科, 广东湛江 524000)

**摘要:** **目的** 观察复方血栓通胶囊联合玻璃体腔内注射康柏西普对非缺血型视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿的疗效。**方法** 69例单眼非缺血型RVO继发黄斑水肿患者,分别单纯接受玻璃体腔内注射康柏西普(A组,31例)或联合口服复方血栓通胶囊(B组,38例)治疗。比较两组术后1、2、3个月最佳矫正视力、黄斑厚度及注射次数。**结果** 两组最佳矫正视力、黄斑厚度差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但B组注射次数少于A组( $P<0.05$ )。**结论** 复方血栓通胶囊可减少非缺血型RVO继发黄斑水肿患者康柏西普注射次数。

**关键词:** 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 康柏西普; 复方血栓通胶囊

中图分类号: R 774.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0312-04

## Adjuvant therapy of Xueshuantong capsule for macular edema due to non-ischemic retinal vein occlusion

CHEN Dan-na, LV Qiu-rong, LIN Gui-ying (Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the efficacy of compound Xueshuantong capsule (CXC) and intravitreal Conbercept in macular edema due to non-ischemic retinal vein occlusion (NIRVO). **Methods** Sixty-nine patients (69 eyes) with macular edema secondary to NIRVO were treated with intravitreal Conbercept (A group,  $n=31$ ) or combined oral CXC (B group,  $n=38$ ). The best corrected visual acuity (BCVA), macular thickness and injection number were compared between two groups at 1, 2 and 3 months postoperation. **Results** Although BCVA and macular were comparable between two groups ( $P>0.05$ ), injection number was lower in B group than in A group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CXC can reduce the injection number of intravitreal Conbercept in patients with macular edema due to NIRVO.

**Key words:** retinal vein occlusion; macular edema; Conbercept; compound Xueshuantong capsule

黄斑水肿是非缺血型视网膜静脉阻塞(RVO)视力损害重要原因。故治疗主要目的在于减轻黄斑水肿、改善循环、抑制新生血管等<sup>[1-2]</sup>,目前常用的方法有药物治疗(活血化瘀中药等)、眼内注射激素或抗VEGF药、视网膜激光等<sup>[3]</sup>。本研究回顾性分析我科采用血栓通联合康柏西普治疗非缺血型RVO并发黄斑水肿的临床资料,以期临床诊治提供参考。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例与分组

收集2017年6月至2019年9月在我科诊治的单眼患病且接受玻璃体腔内注射康柏西普治疗非缺血型RVO合并黄斑水肿的患者资料,均通过症状、体征、裂隙灯、间接眼底镜、最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼底

彩照、OCT、FFA等检查确诊为非缺血型RVO并发黄斑水肿。排除:(1)全身有心、肝、肾、及有手术禁忌状况者;(2)既往曾有治疗史,如玻璃体腔注药、视网膜激光光凝、玻璃体切除术等;(3)患者有其他眼部疾病影响视力者。纳入69例(69眼),年龄39~81岁,病程3d至3个月,病程 $\leq 1$ 周者9例,大于1周而小于1个月者36例,1~3个月者24例。最佳矫正视力 $<0.1$ 者11例,0.1~0.5者58例。根据治疗方式,将患者分为2组,A组:31例,男15例,女16例,单纯行玻璃体腔注射康柏西普治疗。B组:38例,男23例,女15例,行玻璃体腔注射康柏西普治疗加口服复方血栓通胶囊。两组基本资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

#### 1.2 方法

两组患者术前予以妥布霉素滴眼液点术眼3d,

收稿日期: 2021-09-22

基金项目: 湛江市非资助科技攻关计划项目(200924154540953)

作者简介: 陈丹娜(1983-),女,硕士,主治医师, E-mail: 33547628@qq.com

表1 两组患者一般资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | 年龄/岁           | 病程/周            | 治疗前BCVA         | 治疗前黄斑中心凹厚度/ $\mu\text{m}$ |
|----|----|----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| A组 | 31 | 67.2 $\pm$ 7.7 | 4.03 $\pm$ 0.62 | 0.80 $\pm$ 0.04 | 531.0 $\pm$ 20.3          |
| B组 | 38 | 64.3 $\pm$ 7.8 | 4.97 $\pm$ 0.61 | 0.80 $\pm$ 0.03 | 529.0 $\pm$ 16.2          |

两组比较均 $P>0.05$

每日5~6次。予复方托吡卡胺滴眼液术前1h点术眼充分散瞳,术前10min予以爱尔卡因滴眼液表面麻醉3次。术眼消毒、铺巾(按内眼手术要求),0.05%聚维酮碘稀释消毒液结膜囊保留约90s后用大量生理盐水冲洗,抽取康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,国药准字S20130012),排气排液至0.05mL,用圆规尺在角巩膜缘外3.5~4.0mm处做好标记后,在标记处垂直进针,缓慢注入康柏西普注射液后拔针,迅速用棉签压迫止血。观察无明显出血后结膜囊涂氧氟沙星眼膏,包扎。术后3d,B组患者开始口服复方血栓通胶囊(广东众生药业股份有限公司,国药准字Z20030017)1.5g/次,3次/d,连续口服3个月。

### 1.3 观察指标

记录两组术前的BCVA及黄斑中心凹厚度(CMT),对比两组术后第1、2、3月BCVA、CMT。根据患者具体情况(黄斑水肿未完全消退或再次出现水肿增厚超过100 $\mu\text{m}$ 者重复玻璃体腔注射)决定是否注射第2、3针。

### 1.4 统计学处理

应用SPSS19.0统计学软件,选用 $t$ 检验和卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BCVA

两组患者治疗后1、2、3个月的BCVA优于同组治疗前( $P<0.05$ ),但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后的BCVA ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 眼数 | 治疗前            | 治疗后                         |                             |                             |
|----|----|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    |    |                | 1个月                         | 2个月                         | 3个月                         |
| A组 | 31 | 0.8 $\pm$ 0.04 | 0.5 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup> | 0.3 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup> | 0.3 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup> |
| B组 | 38 | 0.8 $\pm$ 0.03 | 0.5 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup> | 0.4 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup> | 0.3 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup> |

与同组治疗前比较:<sup>a</sup> $P<0.05$

### 2.2 CMT

两组患者治疗后1、2、3个月的CMT低于同组治疗前( $P<0.05$ ),但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

### 2.3 玻璃体腔注射针数

注射1、2、3次的眼数:A组分别为1、13、17眼,

表3 两组患者治疗前后CMT的变化 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

| 组别 | 眼数 | 治疗前              | 治疗后                           |                               |                               |
|----|----|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|    |    |                  | 1个月                           | 2个月                           | 3个月                           |
| A组 | 31 | 531.0 $\pm$ 20.3 | 419.0 $\pm$ 13.3 <sup>a</sup> | 286.5 $\pm$ 21.2 <sup>a</sup> | 191.0 $\pm$ 18.4 <sup>a</sup> |
| B组 | 38 | 529.0 $\pm$ 16.2 | 421.0 $\pm$ 18.5 <sup>a</sup> | 281.8 $\pm$ 19.9 <sup>a</sup> | 187.0 $\pm$ 27.6 <sup>a</sup> |

与同组治疗前比较:<sup>a</sup> $P<0.05$

B组分别为5、25、8眼。B组平均注射针数为(2.1 $\pm$ 0.1)针,少于A组的(2.5 $\pm$ 0.1)针( $P<0.05$ )。

### 2.4 随访

随访3个月,未见药物相关的全身不良反应。两组治疗后间接眼底镜检查 and 眼底照相检查均可见视网膜出血范围逐渐变小,FFA检查视网膜荧光渗漏明显减轻,OCT检查黄斑水肿明显改善。

## 3 讨论

RVO是多因素所致的急性血液回流障碍性眼病,常伴有血管异常、血液流变学特性和血液动力学的改变。临床表现为出血、渗出与组织水肿,或视力急剧下降,视野部分缺损<sup>[4]</sup>。关于RVO的发生发展机制,主要是机体内多种因素、多个细胞因子共同参与的生理病理过程。视网膜静脉阻塞一旦发病,此时视网膜静脉血液回流即受阻,产生毛细血管无灌注及组织缺血,致使包括血管内皮生长因子在内的机体内重要的细胞因子水平增加,血-视网膜屏障功能受到破坏,血管通透性增加,最终引起黄斑水肿的发生<sup>[5]</sup>。RVO分为缺血型和非缺血型,其中非缺血型RVO是造成视力降低的多发眼底血管阻塞性病变,其继发黄斑水肿为视力损害重要因素,对患者日常生活造成了极大影响<sup>[6-7]</sup>。而黄斑水肿发生和患者黄斑区域毛细血管压力增大、血管通透性增加、血流缓慢等所致视网膜毛细血管渗漏有关,故疾病治疗应注重改善视力及毛细血管病变<sup>[8-9]</sup>。

随着医学水平发展,现阶段RVO合并黄斑水肿主要治疗方案为激素、抗VEGF药物以及激光等,且中西医结合治疗的应用逐渐增多<sup>[10]</sup>。复方血栓通胶囊是由三七、丹参、黄芪、玄参中提取有效成分而制成的纯中药制剂<sup>[11]</sup>。研究表明,复方血栓通能有效治疗因眼底血液循环异常导致的视网膜微血管病变,并能显著改善视网膜静脉血栓预后,具有促进血栓溶解、扩张血管、改善微循环、降低血小板聚集、抑制血小板聚集和延长凝血时间、益气养阴的作用,并能减少毛细血管渗漏并促使病变的血管修复等作用<sup>[12]</sup>。目前复方血栓通胶囊剂型在临床已经广泛应用于糖尿病视网膜病变和视网膜静脉阻塞等眼底血管性疾病<sup>[13-14]</sup>。

近年来的研究发现,RVO患者玻璃体内VEGF水

平较高<sup>[15]</sup>, VEGF 的高表达导致血清蛋白渗出<sup>[16-17]</sup>, 促使新生血管生成及黄斑水肿, 因此, 采取相关药物抑制 VEGF 对改善非缺血型 RVO 伴黄斑水肿临床疗效具有重要作用<sup>[18-20]</sup>。抗 VEGF 药物可以抑制 VEGF 的大量表达, 故而广泛用于各种疾病引发的黄斑水肿治疗。康柏西普是常用的 VEGF 抑制剂, 它在非缺血型 RVO 黄斑水肿临床治疗中的应用价值得到普遍的重视<sup>[21]</sup>。它具有较高亲和力, 相对于单克隆抗体及天然受体, 康柏西普可以更紧密的与 VEGF 相结合, 多靶点产生药效, 其特殊的结构确保其能与眼部长时间产生药效<sup>[22-24]</sup>。曾惠阳等<sup>[25]</sup>对 RVO 合并黄斑水肿患者采用 3+PRN 策略进行干预并随访 1 a 显示具有良好疗效和安全性。然而, 在临床实践中, 因抗 VEGF 药物较为昂贵, 应依据患者黄斑缺血及水肿程度合理选择治疗方案, 做到个性化治疗, 以便在最大限度改善患者病情, 恢复视力、减轻黄斑水肿的同时, 降低患者治疗支出, 减轻患者的经济负担。故而联合中药治疗, 改善全身循环状态, 减少抗 VEGF 次数, 具有较大的意义。

本文回顾性分析 69 眼非缺血型 RVO 继发黄斑水肿患者, 将康柏西普玻璃体腔注射联合口服复方血栓通胶囊与单纯康柏西普玻璃体腔注射进行了对比。结果显示, 中药联合与单纯注射两组患者治疗后的 BCVA 和 CMT 均比治疗前明显好转, 但中药联合治疗的玻璃体腔注射针数比单纯注射的注射针数更少。分析原因, 考虑为复方血栓通胶囊改善了视网膜血液循环, 扩张了阻塞血管并增加了阻塞血管的血流量。

综上所述, 两种方法治疗非缺血型 RVO 合并黄斑水肿, 对消退黄斑水肿、改善视力均有效果, 但中药联合治疗组注射针数少于单纯注射治疗组。玻璃体腔注射康柏西普后抑制了 VEGF, 促使网膜水肿迅速消退, 保护视网膜神经细胞。但康柏西普的药效时间有限, 且价格较贵。而复方血栓通胶囊是活血化瘀的中成药, 它能较长时间扩张血管, 促进出血吸收, 改善视网膜血液循环, 促使眼底阻塞血管再通, 且价格低廉, 安全有效, 无明显并发症。本研究为回顾性研究, 将来应进行更多的前瞻性随机研究, 并尽可能延长随访时间, 以进一步证实联合治疗对 RVO 合并黄斑水肿的疗效。

#### 参考文献:

- [1] 彭南祥, 陈季生. 玻璃体腔注射不同药物联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效比较 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(10):1912-1914.
- [2] 刘慧峰. 康柏西普联合激光治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(11):2140-2143.
- [3] NOMA H, MIMURA T, EGUCHI S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(2):160-165.
- [4] 岳丽菁, 杨培增. 川芎嗪联合血栓通治疗视网膜静脉阻塞 38 例疗效观察 [J]. 新中医, 2005, 7(37):29-30.
- [5] 时倩倩, 刘华, 付蓉花. 全视网膜光凝术对增生性糖尿病视网膜病变患者黄斑区视网膜功能的影响 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(4):362-365.
- [6] LEHMANN CLARKE L, DIRANI A, MANTEL I, et al. The effect of switching ranibizumab to aflibercept in refractory cases of macular edema secondary to ischemic central vein occlusion [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2015, 232(4):552-555.
- [7] 陈晓凯, 李鑫, 王卫平, 等. 康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 [J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2017, 39(2):140-142.
- [8] 严晓腾, 冯军, 康欣乐. 玻璃体腔注射康柏西普治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的临床观察 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(4):105-108.
- [9] 邹强, 何春梅, 曹奎, 等. VEGF 抑制剂联合 577nm 微脉冲激光治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患者的疗效 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8):1259-1262.
- [10] 相自越, 罗向霞, 王虹强, 等. 血栓通离子导入联合康柏西普玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿 [J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(12):2150-2155.
- [11] 王芝, 周潘, 黄群. 复方血栓通胶囊在视网膜静脉阻塞的临床应用 [J]. 世界新医药杂志, 2016, 16(72):212-215.
- [12] 孙岩, 马健萍, 徐茂生, 等. 复方血栓通滴丸治疗视网膜静脉阻塞的临床安全性与有效性观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3):133-136.
- [13] 龙克立. 复方血栓通胶囊在眼底疾病治疗中的应用价值 [J]. 中外医疗, 2016, 35(8):105-107.
- [14] 姜赞. 眼底病采用复方血栓通胶囊治疗的临床效果分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(12):1897-1899.
- [15] NOMA H, FUNATSU H, MIMURA T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with retinal vein occlusion [J]. Ophthalmic Res, 2012, 48(1):56-58.
- [16] CHEN C H, CHEN Y H, WU P C, et al. Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection [J]. Chang Gung Med J, 2010, 33(4):424-435.
- [17] FENG J, ZHANG Y. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion [J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68149.
- [18] FERRINI W, AMBRESIN A. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema after retinal vein occlusion in a clinical setting [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2013, 230(4):423-426.
- [19] 刘广峰, 洪婷婷, 苗森, 等. 玻璃体内注射康柏西普与黄斑

- 区光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发非缺血性黄斑水肿的临床对照研究[J]. 眼科新进展, 2017, 33(7):658-661.
- [20] 刘隽, 杨晓春, 梅妍, 等. 康柏西普玻璃体腔注射联合黄斑格样样激光光凝治疗非缺血性视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. 中华眼底杂志, 2017, 33(2):119-123.
- [21] 邹强性, 何春梅, 曹奎, 等. VEGF 抑制剂联合 577nm 微脉冲激光治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患者的疗效[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8):1259-1262.
- [22] 叶群如, 唐聪. 康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8):132-133.
- [23] 马锋伟, 杜翠云, 程美红, 等. 康柏西普与曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿临床疗效的比较[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(9):837-841.
- [24] 连海燕, 宋艳萍, 丁琴, 等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(4):367-371.
- [25] 曾惠阳, 李晓霞, 刘谦, 等. 玻璃体注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿一年疗效观察[J]. 眼科, 2019, 28(4):254-258.

## 沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降心力衰竭患者心电图的影响

方凌燕<sup>1</sup>, 黄海涛<sup>2</sup>, 陈浩<sup>1</sup>, 陈秀婷<sup>1</sup>, 李亚钦<sup>1</sup>, 肖小月<sup>1</sup>, 李国华<sup>1</sup>, 李日行<sup>1</sup>, 陈灿<sup>1\*</sup> (1. 广东医科大学附属第二医院心血管内科, 广东湛江 524003; 2. 广东医科大学, 广东湛江 524000)

**摘要:** 目的 观察沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降心力衰竭(HFrEF)患者心室复极的影响。方法 80例HFrEF患者随机分为对照组和观察组, 两组均给予常规抗心衰治疗, 对照组加用培哚普利口服, 观察组加用沙库巴曲缬沙坦口服, 连续治疗6个月。比较两组治疗前后NT-proBNP、LVEF值及心电图QT/RR斜率、Tp-Te间期和Tp-Te/QTc值变化。结果 两组治疗后NT-proBNP均低于治疗前, 但观察组降低幅度与对照组一致( $P>0.05$ ); LVEF值均高于治疗前, 且观察组高于对照组( $P<0.05$ ); Tp-Te间期均低于治疗前, 且观察组降低幅度大于对照组( $P<0.05$ ); 观察组QT/RR斜率和Tp-Te/QTc低于治疗前( $P<0.05$ ), 而对照组QT/RR斜率和Tp-Te/QTc未见明显改变( $P>0.05$ )。结论 沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF可增强患者左心功能, 缩短心室复极时间。

**关键词:** 沙库巴曲; 缬沙坦; 射血分数下降心力衰竭; 心电图

中图分类号: R 541.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0315-04

## Effect of sacubitril/valsartan on electrocardiogram in patients with HFrEF

FANG Ling-yan<sup>1</sup>, HUANG Hai-tao<sup>2</sup>, CHEN HAO<sup>1</sup>, CHEN Xiu-ting<sup>1</sup>, LI Ya-qin<sup>1</sup>, XIAO Xiao-yue<sup>1</sup>, LI Guo-hua<sup>1</sup>, LI Ri-xing<sup>1</sup>, CHEN Can<sup>1\*</sup> (1. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China; 2. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of sacubitril/valsartan on electrocardiogram in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Methods Eighty HFrEF patients were randomly treated with conventional anti-HR therapy plus perindopril (control group) or sacubitril/valsartan (observation group) for 6 months. NT-proBNP, LVEF, QT/RR slope, Tp-Te interval, and Tp-Te/QTc ratio were compared between 2 groups before and after therapy. Results NT-proBNP level remarkably reduced posttreatment in both groups, but its level was comparable between 2 groups ( $P>0.05$ ). LVEF significantly increased and Tp-Te interval decreased posttreatment in both groups, especially in observation group ( $P<0.05$ ). QT/RR slope and Tp-Te/QTc ratio were lower posttreatment in observation group ( $P<0.05$ ) but not in control group ( $P>0.05$ ). Conclusion Sacubitril/valsartan can enhance left ventricular function and shorten ventricular repolarization in HFrEF patients.

**Key words:** sacubitril; valsartan; heart failure with reduced ejection fraction; electrocardiogram

收稿日期: 2022-01-11

基金项目: 湛江市科技计划项目(2020B01190)

作者简介: 方凌燕(1987-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: 04113005shurry@163.com

通信作者: 陈灿(1963-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: chencan-21@163.com

心力衰竭(HF)是一种由于心室充盈和/或射血功能受损而出现呼吸困难或用力受限临床综合征<sup>[1]</sup>。沙库巴曲缬沙坦(ARNI)属新型抗心力衰竭药物,由缬沙坦及脑啡肽酶抑制剂组成,可同时抑制血管紧张素受体及脑啡肽酶。PROVE-HF试验表明,接受沙库巴曲缬沙坦治疗6个月后,32%的射血分数下降的心衰(HFrEF)患者的左心室射血分数(LVEF)提高至35%以上,12个月后,62%的患者LVEF提高至35%以上<sup>[2]</sup>。ARNI对HFrEF患者疗效确切,但其对心室复极的影响尚缺乏研究。本研究对本院2020年9月至2021年6月收治的40例行ARNI治疗的HFrEF患者进行跟踪随访6个月,观察ARNI对HFrEF患者左室复极的影响及心功能的改善情况,以期为HFrEF的治疗和ARNI的应用提供临床依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2020年9月-2021年6月在广东医科大学附属第二医院诊治的HFrEF患者为研究对象。入选标准:(1)所有患者治疗开始前、治疗6个月后均完善超声心动图及心电图检查;(2)符合射血分数下降心力衰竭临床诊断标准<sup>[2]</sup>;(3)用药期间保证收缩压 $\geq 95$  mmHg,并可在1个月内调至可耐受的最大剂量并维持的患者;(4)患者存在完整的临床资料;(5)患者自愿参加本研究,并签署知情同意书,同意参加本研究并应用其临床资料。排除标准:(1)合并肝、肾功能损害等严重系统疾病者;(2)用药期间收缩压 $< 95$  mmHg,且在1个月内不能调至可耐受的最大剂量并维持的患者;(3)依从性较差,不能配合者;(4)随访资料不完善者。入选80例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例。观察组、对照组的平均年龄分别为(68.8 $\pm$ 9.2)、(69.5 $\pm$ 9.3)岁,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者其他基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),详见表1。本研究经过医院伦理委员会批准(批准号:20200506-1)。

表1 两组患者的基线资料比较 (例)

| 组别  | n  | 性别 |    | 原发病 |        |        |
|-----|----|----|----|-----|--------|--------|
|     |    | 男  | 女  | 冠心病 | 扩张型心肌病 | 其他心脏疾病 |
| 观察组 | 40 | 26 | 14 | 23  | 7      | 10     |
| 对照组 | 40 | 24 | 16 | 21  | 6      | 13     |

两组比较均 $P>0.05$

### 1.2 方法

1.2.1 对照组 给予常规抗心衰治疗(包括螺内酯、 $\beta$ 受体阻滞剂)基础上,给予培哚普利(施维雅制药有

限公司,国药准字H20103382,规格:4 mg/片)口服,4 mg/次,1次/d,连续治疗6个月。

1.2.2 观察组 给予常规抗心衰治疗(包括螺内酯、 $\beta$ 受体阻滞剂)基础上,未使用过ACEI或ARB药物的患者,直接采用沙库巴曲缬沙坦(Novartis Pharma Stein AG,国药准字J20190001,规格:50 mg/片)口服;正在使用ACEI或ARB的患者,则在停止ACEI药物达36 h或停用ARB药物后,转换为沙库巴曲缬沙坦口服,依据沙库巴曲缬沙坦说明书推荐剂量及患者血压情况,50 mg或100 mg,2次/d,疗程同对照组。

### 1.3 观察指标

1.3.1 左心功能 观察对照组和观察组治疗前及治疗后心功能指标NT-proBNP及LVEF值的变化,比较两组患者的心功能差异。

1.3.2 心电图 采用12导联心电图机,由2名中级职称心电图室医师测量心电图指标。对所有患者分别测量V2导联,以Q波起点为QT间期起点,无Q波时以R波起点为QT间期起点,以T波终点与等电位线的交点为QT间期终点。测量指标包括QT间期:Q波起始至T终点的间期;QTp间期:Q为起始至T顶点的间期;Tp-Te间期:为T波顶点至T波终点的时限;RR间期:相邻2个QRS波群的间距。取4个不同QRS-T波群测量值的平均值作为QT值、QTp值、Tp-Te值及RR值。计算QT/RR斜率、校正后QT间期( $QT_c$ ,  $QT_c=QT/\sqrt{RR}$ )以及Tp-Te/ $QT_c$ 值。观察比较两组患者心电图QT/RR斜率、Tp-Te间期和Tp-Te/ $QT_c$ 值的差异。

### 1.4 统计学处理

选用SPSS 26.0统计学分析软件,采用 $t$ 检验、 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 左心功能

治疗6个月后,两组患者NT-proBNP均明显下降,左室射血分数较治疗前明显升高,且观察组LVEF升高幅度高于对照组( $P<0.05$ ),详见表2。

### 2.2 QT/RR斜率

治疗前,两组患者QTp/RR比较,差异无统计学意义( $P=0.053$ );治疗6个月后,观察组QTp/RR降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组QTp/RR未见明显改变。详见表3。

### 2.3 Tp-Te间期和Tp-Te/ $QT_c$ 值

治疗前,两组患者Tp-Te间期和Tp-Te/ $QT_c$ 值比

表2 两组患者治疗前后NT-proBNP和LVEF值比较

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=40$ )

| 组别  | NT-proBNP/(ng/L)      |                                    |                        | LVEF/%         |                             |                            |
|-----|-----------------------|------------------------------------|------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------------|
|     | 治疗前                   | 治疗后                                | $\Delta$ NT-proBNP     | 治疗前            | 治疗后                         | $\Delta$ LVEF              |
| 观察组 | 8 059.7 $\pm$ 2 857.8 | 1 063.2 $\pm$ 728.3 <sup>a</sup>   | -6 996.5 $\pm$ 3 118.4 | 33.7 $\pm$ 6.9 | 41.2 $\pm$ 6.1 <sup>a</sup> | 7.5 $\pm$ 4.5 <sup>b</sup> |
| 对照组 | 8 665.8 $\pm$ 2 166.6 | 1 824.8 $\pm$ 1 009.9 <sup>a</sup> | -6 841.0 $\pm$ 2 409.2 | 33.5 $\pm$ 6.4 | 37.9 $\pm$ 5.8 <sup>a</sup> | 4.4 $\pm$ 3.5              |

$\Delta$ NT-proBNP = 治疗后NT-proBNP - 治疗前NT-proBNP;  $\Delta$ LVEF = 治疗后LVEF - 治疗前LVEF; 与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组比较: <sup>b</sup> $P<0.01$

较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗6个月后,两组患者Tp-Te间期均明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组降低幅度高于对照组( $P<0.05$ );治疗后,观察组Tp-Te/QTc值降低( $P<0.05$ ),对照组Tp-Te/QTc值未见明显改变。详见表4。

表3 两组患者治疗前后QT/RR斜率比较

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=40$ )

| 组别  | 治疗前             | 治疗后                          | $\Delta$ QTp/RR               |
|-----|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| 观察组 | 0.45 $\pm$ 0.07 | 0.36 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup> | -0.09 $\pm$ 0.08 <sup>c</sup> |
| 对照组 | 0.42 $\pm$ 0.06 | 0.42 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup> | -0.003 $\pm$ 0.07             |

$\Delta$ QTp/RR = 治疗后QTp/RR - 治疗前QTp/RR; 与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ , <sup>b</sup> $P>0.05$ ; 与对照组比较: <sup>c</sup> $P<0.01$

### 3 讨论

心力衰竭是一种全球性疾病,由于人口老龄化、心肌梗死后生存率提高以及心衰患者治疗和生存率的改善,心衰患病率不断上升。研究发现,在我国年龄大于35岁的居民中,加权的心衰患病率为1.3%,即约有1 370万心衰患者<sup>[3]</sup>。在世界范围内,心力衰竭的患者估计已经增加到2 300万人,其中大约50%的病例是HFrEF<sup>[4]</sup>。心衰患者典型表现为呼吸困难、疲劳、运动耐量降低、活动受限、踝关节肿胀等。而室性心律失常是心力衰竭的严重并发症之一,对患者的身体健康具有重要的影响,严重情况下会发展为室扑或室颤,甚至死亡。因此,在心衰治疗中,预防心律失常,特别是恶性室性心律失常尤为重要。

HFrEF以改善临床症状和生活质量,预防或逆转心脏重构,减少再住院,降低死亡率为治疗目标。近10年来,HFrEF治疗理念一路高歌、不断更新,从“强心利尿扩血管”、到以 $\beta$ 受体阻滞剂与ACEI/ARNI为基础

的神经激素抑制疗法、再到醛固酮拮抗剂加入后的“金三角”,又到SGLT-2抑制剂的“四架马车”。ARNI兼有ARB和脑啡肽酶抑制剂的作用,PARADIGM-HF研究显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦钠使包括心血管死亡和心衰住院的主要复合终点风险降低20%,心脏性猝死减少20%<sup>[5]</sup>。

多项研究表明,沙库巴曲缬沙坦可显著降低HFrEF患者室性心律失常的发生率。De Diego等<sup>[6]</sup>的研究表明,与ACEI/ARB类药物相比,沙库巴曲缬沙坦可显著减少持续性及非持续性室性心动过速的发作,降低ICD电击的次数。Martens等<sup>[7]</sup>对151人的回顾性队列研究也发现相似的结果,应用沙库巴曲缬沙坦可降低室速/室颤程度,减少ICD干预。然而,也有研究表明ARNI不能减少HFrEF患者的室性心律失常的发生率。El-Battrawy等<sup>[8]</sup>对127名初次服用沙库巴曲缬沙坦的HFrEF患者进行了1年的跟踪研究,其中,59名装有ICD的患者室性心律失常持续增加[室颤从27.6%增加到29.3%,室性心动过速(VT)从12%增加到13.8%,非持续性VT从26.6%增加到33.3%]。这提示在超过12个月的随访中,沙库巴曲缬沙坦不能降低HFrEF患者发生室性快速性心律失常的风险。沙库巴曲缬沙坦可减少HFrEF患者室性心律失常的发生,但初次服用会不会存在致心律失常的副作用,仍值得进一步探索。

心室复极时间与室性心律失常的发生密切相关,在心电图上主要体现为QT间期、心率校正的QTc、QTp/RR、T波顶点至终点间期(Tpeak-Tend, Tp-Te)、T波顶点至终点间期与QT比值(Tpeak-Tend/QT, Tp-Te/QT)的变化,其中Tp-Te、Tp-Te/QT是近些年新发现的预测恶性心律失常较有意义的心室复极化指标<sup>[9]</sup>。

表4 两组患者治疗前后Tp-Te间期和Tp-Te/QTc值比较

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=40$ )

| 组别  | Tp-Te间期/ms      |                              |                               | Tp-Te/QTc       |                              |                               |
|-----|-----------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
|     | 治疗前             | 治疗后                          | $\Delta$ Tp-Te                | 治疗前             | 治疗后                          | $\Delta$ Tp-Te/QTc            |
| 观察组 | 93.8 $\pm$ 16.8 | 68.0 $\pm$ 13.4 <sup>a</sup> | -25.8 $\pm$ 18.4 <sup>c</sup> | 0.21 $\pm$ 0.04 | 0.16 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup> | -0.04 $\pm$ 0.04 <sup>c</sup> |
| 对照组 | 93.0 $\pm$ 21.5 | 85.5 $\pm$ 15.0 <sup>a</sup> | -7.5 $\pm$ 20.1               | 0.21 $\pm$ 0.04 | 0.20 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup> | -0.01 $\pm$ 0.04              |

$\Delta$ Tp-Te = 治疗后Tp-Te - 治疗前Tp-Te;  $\Delta$ Tp-Te/QTc = 治疗后Tp-Te/QTc - 治疗前Tp-Te/QTc; 与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ , <sup>b</sup> $P>0.05$ ; 与对照组比较: <sup>c</sup> $P<0.01$

QT 间期和Tp-Te 间期都反映复极变化,两者的区别是QT 间期代表了心肌细胞 0、1、2、3 相电位变化,Tp-Te 间期只反映 3 相快速复极的电位变化。QT/RR 斜率可以有效预测异常心室复极动态变化,评估QT 对心率变化的适应性,常作为检测复极异常的方法<sup>[10]</sup>。有研究表明,QT/RR 斜率增加提示复极动力异常,且日间QT/RR 增高是慢性心力衰竭患者全因死亡率的独立危险分层因素<sup>[11]</sup>。Tp-Te 间期作为反映心脏复极离散增大的心电指标,结合反映心脏复极延长的QT 间期,计算Tp-Te/QT 比值,可无创、便捷、易重复观察,并且可以避免心率和QTc 个体间差异的影响,是预测心律失常较为敏感的复极化指标,为临床诊疗和预后提供有价值的信息<sup>[12]</sup>。

本研究结果证明,治疗 6 个月后,沙库巴曲缬沙坦能有效提高患者LVEF ( $P<0.05$ ),显著降低NT-proBNP ( $P<0.05$ ),表明沙库巴曲缬沙坦对HFrEF 患者疗效显著。此外与对照组相比,沙库巴曲缬沙坦还能缩短HFrEF 患者心电图的QT/RR 斜率、Tp-Te 间期以及Tp-Te/QTc ( $P<0.05$ ),因此能够缩短心室复极时间,减少恶性心律失常的发生风险。但本研究中仅纳入 80 例HFrEF 患者,样本量较小,且观察时间短,还有待临床进行大样本、多中心研究以深入探讨沙库巴曲缬沙坦在HFrEF 患者中对心室复极及恶性心律失常的影响,以获得更为准确的研究数据。

#### 参考文献:

[1] BOZKURT B, COATS A J, TSUTSUI H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(3):352-380.

[2] FELKER G M, BUTLER J, IBRAHIM N E, et al. Implantable

cardioverter-defibrillator eligibility after initiation of sacubitril/valsartan in chronic heart failure: Insights from pROVE-HF[J]. Circulation, 2021, 144(2):180-182.

[3] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in china: results from the china hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.

[4] MURPHY S P, IBRAHIM N E, JANUZZI JR J L. Heart failure with reduced ejection fraction: A review[J]. JAMA, 2020, 324(5):488-504.

[5] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.

[6] DE DIEGO C, GONZALEA-TORRES L, NUNEZ J M, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(3):395-402.

[7] MARTENS P, NUYENS D, RIVERO-AYERZA M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(10):1074-1082.

[8] EL-BATTRAWY I, PILSINGER C, LIEBE V, et al. Impact of sacubitril/valsartan on the long-term incidence of ventricular arrhythmias in chronic heart failure patients[J]. J Clin Med, 2019, 8(10):1582.

[9] 夏忠楠, 李晶洁. 心室复极化指标对恶性心律失常的预测[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6):919-923.

[10] FUJIKI A, YOSHIOKA R, SAKABE M. Evaluation of repolarization dynamics using the QT-RR regression line slope and intercept relationship during 24-h Holter ECG[J]. Heart and vessels, 2015, 30(2):235-240.

[11] CYGANKIEWICZ I, ZAREBA W, VAZQUEZ R, et al. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008, 19(10):1066-1072.

[12] 王红宇. Tp-Te 间期[J]. 临床心电学杂志, 2013, 22(3):175-177.

## 参芎葡萄糖联合磷酸肌酸钠注射液治疗慢性心力衰竭的临床观察

黄霞, 孙琳琳, 林春梅, 杨日华, 廖丽锦 (湛江市第二中医医院, 广东湛江 524000)

**摘要:**目的 观察参芎葡萄糖联合磷酸肌酸钠注射液治疗慢性心力衰竭患者的临床疗效。方法 80例慢性心力衰竭患者随机分为治疗组和对照组, 两组均予西医基础治疗联合磷酸肌酸钠注射液静滴2周, 治疗组再加参芎葡萄糖注射液静滴。比较两组疗效及脑钠肽水平、左室射血分数和6 min步行距离。结果 治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ )。与治疗前相比, 两组治疗后脑钠肽水平降低, 左室射血分数升高, 6 min步行距离延长, 治疗组变化更为显著( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。结论 参芎葡萄糖联合磷酸肌酸钠注射液治疗慢性心力衰竭具有良好疗效。

**关键词:** 参芎葡萄糖注射液; 磷酸肌酸钠注射液; 慢性心力衰竭

中图分类号: R 541

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0319-03

## Clinical efficacy of Shenxiong glucose and sodium phosphocreatine injections in chronic heart failure

HUANG Xia, SUN Lin-lin, LIN Chun-mei, YANG Ri-hua, LIAO Li-jin (Zhanjiang Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhanjiang 524000, China)

**Abstract:** Objective To observe the clinical efficacy of Shenxiong glucose and sodium phosphocreatine injections in chronic heart failure (CHF). Methods Eighty CHF patients were randomized to treatment and control groups, and received basic treatment of Western medicine and sodium phosphocreatine injection for 2 weeks. Shenxiong glucose injection was added in treatment group. Clinical efficacy, brain natriuretic peptide (BNP) level, left ventricular ejection fraction (LVEF) and 6-min walking distance were compared between 2 groups. Results Clinical efficacy was better in treatment group than in control group ( $P<0.05$ ). BNP level was decreased but LVEF and 6-min walking distance increased in both groups after therapy, especially in treatment group ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). Conclusion Combined Shenxiong glucose and sodium phosphocreatine injections are effective for CHF.

**Key words:** Shenxiong glucose injection; sodium phosphocreatine injection; chronic heart failure

慢性充血性心力衰竭(CHF)是心血管疾病的终末表现<sup>[1]</sup>, 是心血管疾患的主要死因, 其病死率比高血压、糖尿病高, 终末期预后较差, 严重危害着患者的身心健康, CHF好发于中老人群<sup>[2]</sup>, 发病率、病死率与年龄呈正相关。CHF属于中医“心衰病”的范畴, 心血瘀阻证较为常见, 故其中医的治疗原则以活血化瘀为主。本院对部分CHF患者在西医基础治疗上增加参芎葡萄糖注射液联合磷酸肌酸钠注射液辅助治疗, 现将结果报道如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例和分组

选择2018年5月–2021年8月湛江市第二中医医院门诊及住院部80例CHF患者, 符合以下中、西医

诊断标准及纳入、排除以及退出标准。中医诊断标准<sup>[3]</sup>: CHF当属中医“心衰病”范畴, 主症胸闷、气促、心悸、动则尤甚, 甚者不能平卧、尿少、伴或不伴双下肢浮肿。西医诊断标准: 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[4]</sup>中CHF的诊断标准; 心脏功能判断参考纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准<sup>[5]</sup>。纳入标准: (1)符合CHF的西医诊断标准; (2)基本信息(如姓名、年龄、婚姻状况、发病时令、主诉、病史、治疗情况、立法和处方用药等)齐全; (3)志愿受试并能合作者, 签署知情同意书, 年龄35~80岁, 不限男女; (4)病历资料中的病史、体查、影像物理和化学检查、西医诊断、临床及其中医的病名诊断、病因病机、辨证论治以及疗效判定等信息齐全。排除标准: (1)入选前4周内发生急

收稿日期: 2021-09-29

基金项目: 广东省中医药局科研课题(20192117)

作者简介: 黄霞(1976–), 女, 学士, 主任医师, E-mail: 13543589118@163.com

性心肌梗死,严重不稳定型心绞痛者;(2)因全身性疾病或其他原因导致的继发性心力衰竭者;(3)合并有恶性肿瘤、肝肾功能衰竭、心包填塞、明显心瓣膜病变、严重心律失常、难以控制的高血压、重度慢性阻塞性肺疾病等可能影响试验方案进行的严重疾病者;(4)既往3个月内行冠状动脉搭桥术或经皮冠状动脉形成术;(5)入选前存在急性左心力衰竭或低灌注者;(6)拒绝合作或因精神疾病无法合作者。退出标准:(1)治疗途中不能按照指定的诊疗计划进行干预的;(2)发生严重的药物不良反应的,治疗过程中出现严重的并发症或发生特殊的生理变化而不能继续进行研究。80例患者随机分为治疗组和对照组,每组40例。治疗组中,男22例,女18例;年龄64~80岁,平均(73.7±8.6)岁;病程4个月~16 a,平均(95.4±40.0)个月;对照组中,男21例,女19例;年龄62~80岁,平均(73.9±7.1)岁;病程3个月~18 a,平均(100.9±47.6)个月。两组的性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具可比性。本研究经医院医学伦理委员会同意,并符合《赫尔辛基宣言》<sup>[6]</sup>的伦理要求。

## 1.2 方法

两组患者均卧床休息,限盐,积极治疗慢性心力衰竭的病因和诱因<sup>[1]</sup>;并联合应用地高辛(国药准字: H31020678, 0.25 mg×1片,厂家:上海药信谊药有限公司) 0.125~0.250 mg, 1次/d;单硝酸异山梨酯片(国药准字: H32023408, 5 mg×1片,厂家:长江药业有限公司) 5 mg, 3次/d;酒石酸美托洛尔片(国药准字: H32025391, 25 mg×1片,生产厂家:广州白云山天心制药有限公司) 12.5~25.0 mg, 2次/d;盐酸贝那普利片(国药准字: H20000292, 5 mg×1片,厂家:北京诺华制药有限公司) 5 mg, 1次/d;螺内酯片(国药准字: H33020070, 20 mg×1片,厂家:杭州民生药业有限公司)及速尿片(国药准字: H31021074, 20 mg×1片,厂家:上海朝晖药业有限公司), 20 mg, 1次/d;积极治疗并发症。采用注射液磷酸肌酸钠(国药准字: H20143053, 0.5 g×1支,厂家:河北天成药业股份有限公司) 0.5 g加入5%葡萄糖(国药准字: H20033724, 100 mL×1瓶,厂家:石家庄四药有限公司)或生理盐水(国药准字: H51021156, 100 mL×1瓶,厂家:四川科伦药业股份有限公司) 100 mL静脉滴注,每天1次。2周为1疗程。治疗组在上述治疗基础上加予参芎葡萄糖注射液(国药准字: H52020703, 100 mL×1瓶,厂家:贵州景峰注射剂有限公司) 100 mL静脉滴注,每天1次,与磷酸肌酸钠注射

液分开静脉滴注,2周为1疗程。

观察并记录患者治疗前后心功能改善的临床疗效、治疗前后的6 min步行距离、脑钠素(BNP)水平及超声心动图检测左室射血分数(LVEF),治疗期间不良反应及退出情况的发生情况。临床疗效评价标准参照《心血管系统药物临床指导原则》评分<sup>[7]</sup>,显效:心力衰竭基本控制或心功能提高2级以上者;有效:心功能提高1级,但不及2级者;无效:心功能提高不足1级者;恶化:心功能恶化1级或1级以上。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用(配对) $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;有序分类资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

治疗组的临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $H_c=4.918, P<0.05$ ),见表1。

表1 两组临床疗效的比较 例(%)

| 组别  | <i>n</i> | 显效        | 有效        | 无效        |
|-----|----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 40       | 8 (20.0)  | 22 (55.0) | 10 (25.0) |
| 治疗组 | 40       | 13 (32.5) | 25 (62.5) | 2 (5.0)   |

两组疗效比较:  $H_c=4.918, P<0.05$

### 2.2 BNP水平、LVEF值及6 min步行距离

治疗后,两组BNP水平较同组治疗前降低, LVEF水平较同组治疗前升高, 6 min步行距离较同组治疗前延长,且以治疗组更为显著( $P<0.05$ 或0.01)。

表2 两组治疗前后BNP、LVEF及6 min步行距离的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

| 组别  | BNP/(ng/L)                 | LVEF/%                   | 6 min步行距离/m                |
|-----|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 对照组 |                            |                          |                            |
| 治疗前 | 1 068.59±58.41             | 38.79±5.41               | 216.29±27.45               |
| 治疗后 | 814.71±42.59 <sup>a</sup>  | 46.26±5.74 <sup>a</sup>  | 329.27±30.72 <sup>a</sup>  |
| 治疗组 |                            |                          |                            |
| 治疗前 | 1 079.38±62.24             | 39.25±5.29               | 218.44±28.58               |
| 治疗后 | 528.82±35.79 <sup>ab</sup> | 49.09±6.23 <sup>ac</sup> | 478.48±38.38 <sup>ab</sup> |

与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与同期对照组比较: <sup>b</sup> $P<0.01$ , <sup>c</sup> $P<0.05$

### 2.3 不良反应及退出情况

两组患者治疗期间均未发现药物不良反应,无中途退出情况。

## 3 讨论

“心衰”一词最早见于宋代的《圣济总录·心脏

门》中“心衰则健忘,不足则胸腹肋下与腰背引痛”。其病位在心,涉及肾、脾、肺诸脏,心居胸中,为阳中之阳,心主血脉,久病或外感六淫等致使阳气亏虚,无力推动血脉,致使血液痹阻,发展为本病。因此通过活血化瘀通络改善心脏的血流动力学在治疗心衰病的过程中尤为重要<sup>[8]</sup>。

现代研究表明心力衰竭是由于心肌损害、心脏负荷(容量/压力)过重使心肌的功能由代偿期转变为失代偿期,从而引起以呼吸困难、水肿、胸闷痛不适等为主要表现的临床综合征<sup>[9]</sup>。中医的治疗目的是在缓解其临床症状的同时,以防止和延缓心力衰竭的进展为主要治疗目标,经过控制原发病及积极有效地治疗并发病以期达到降低病死率<sup>[10]</sup>。研究发现CHF患者的心肌细胞内磷酸肌酸的含量明显低于正常的心肌细胞,心力衰竭时心肌细胞处于长期缺氧、缺血状态,使三磷酸腺苷(ATP)的代谢发生紊乱,导致心肌细胞的能量不足,从而心肌细胞进一步坏死、纤维化,最终降低心肌细胞的收缩能力,心肌纤维化更加明显<sup>[11]</sup>,心功能受损的程度越大磷酸肌酸的减少越多,因此通过补充外循环的磷酸肌酸是改善心肌能量的代谢的有效方法。

本研究纳入患者均予西医基础治疗联合磷酸肌酸钠注射液静滴,治疗组在此基础上加予参芎葡萄糖注射液静滴。表1数据表明,治疗组的临床疗效优于对照组( $P<0.05$ ),说明联合治疗的效果显著,原因可能为补充外源性磷酸肌酸钠改善了患者的心功能,与参芎葡萄糖联合可以产生协同作用,对慢性心力衰竭的治疗效果更强。表2数据表明,治疗后两组脑钠素水平较同组治疗前降低,左室射血分数水平较同组治疗前升高,6 min 步行距离较同组治疗前延长,且以治疗组更为显著( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。原因可能为丹参素和盐酸川芎嗪是参芎葡萄糖的主要成分<sup>[12]</sup>,丹参素是从丹参中提取的水溶性酚酸类化合物,能够增强心肌的收缩能力,可以抗血栓、改善心脏代谢、抗氧化,在应用中不会增加心肌耗氧,同时还具有扩张冠脉血管、增加血流量,减少血黏度,进而保护心肌细胞的作用<sup>[13]</sup>。从中药川芎中提取的川芎嗪,是一种生物碱单体,现代研究表明川芎嗪具有扩张微血管、抗红细胞聚集的作用,在心血管疾病的治疗中疗效显著,静脉滴注后,迅

速分布在心、肺、脑等组织,且能改善心力衰竭患者对西药的耐药性及敏感性<sup>[14-15]</sup>。综上所述,我们认为参芎葡萄糖注射液联合磷酸肌酸钠注射液治疗CHF值得在临床上推广应用。

#### 参考文献:

- [1]黄霞,孙政,林春梅.参附注射液联合硝酸甘油治疗慢性心力衰竭急性发作的临床观察[J].广东医科大学学报,2019,37(4):401-403.
- [2]黄霞,孙琳琳,苏高翔,等.参芪扶正注射液联合疏血通注射液治疗慢性心力衰竭临床研究[J].新中医,2019,51(7):110-112.
- [3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:24.
- [4]中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-100.
- [5]中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [6]赫尔辛基宣言——涉及人体受试者的医学研究伦理原则[J].中国中西医结合杂志,2014,34(1):124-126.
- [7]戴梅,温庆祥,何俊仁,等.心衰合剂对心力衰竭患者血管紧张素II、心钠素和N端脑钠素前体的影响[J].中国中西医结合杂志,2006(10):888-891.
- [8]张桂静.中医药治疗慢性心力衰竭的古今文献用药规律研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [9]苏成标,许锦荣,陈庞何,等.芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其对血清基质裂解素2水平的影响[J].广东医科大学学报,2020,38(1):37-40.
- [10]陈灏珠,钟南山,陆再英.内科学(第八版)[M].北京:人民卫生出版社,2013:163-169.
- [11]滕伟,薛永亮,何兆辉,等.磷酸肌酸钠对冠心病并慢性心力衰竭患者B型利钠肽及心功能的影响[J].中国医药导报,2012,9(18):59-60.
- [12]姚玉华.参芎葡萄糖注射液佐治慢性肺源性心脏病心力衰竭患者的临床效果[J].临床医药实践,2018,27(2):100-101.
- [13]朱淑珍.丹参素的药理活性与药物动力学研究进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(11):60-61.
- [14]张安兴.不同剂量参芎葡萄糖注射液对脑梗死患者血浆PAI-1水平的影响[J].心血管康复医学杂志,2021,30(3):301-303.
- [15]刘欢,吴忠秀,陆定艳,等.参芎葡萄糖注射液对CoCl<sub>2</sub>诱导的H9c2细胞凋亡的影响[J].中成药,2021,43(5):1152-1157.

# 不同剂量来曲唑联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征不孕患者的临床观察

莫羽, 王巍, 陈文诗 (湛江中心人民医院妇产科, 广东湛江 524000)

**摘要:** **目的** 观察不同剂量来曲唑联合二甲双胍对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者性激素水平及排卵、妊娠的影响。**方法** 120例PCOS不孕患者随机分为A、B、C、D组,在口服二甲双胍基础上分别在月经第5~9天加用来曲唑2.5、5、7.5 mg/d口服或在月经第5天顿服来曲唑20 mg,所有患者均完成3个月经周期治疗。比较4组性激素水平、排卵、妊娠及不良反应。**结果** B组黄体生成素、雌二醇、睾酮水平最低,D组最高( $P<0.01$ 或 $0.05$ );A、B、C组排卵率和妊娠率均高于D组,B组更显著( $P<0.05$ )。4组患者不良反应差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 5 mg/d来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者有助于改善性激素水平,提高排卵率和妊娠率。

**关键词:** 多囊卵巢综合征;来曲唑;二甲双胍;不孕

**中图分类号:** R 711.75

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0322-03

## Clinical observation of different letrozole doses and metformin in patients with polycystic ovary syndrome and infertility

MO Yu, WANG Wei, CHEN Wen-shi (Department of Obstetrics and Gynecology, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524000, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effects of different letrozole doses and metformin on sex hormone, ovulation and pregnancy in infertility patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 120 infertile patients with PCOS were randomly treated with metformin plus 2.5 mg/d (group A), 5 mg/d (group B), 7.5 mg/d (group C) oral letrozole between 5th and 9th menstrual day or 20 mg letrozole on 5th menstrual day (group D) for 3 menstrual cycles. Sex hormones, ovulation and pregnancy were compared among 4 groups. **Results** Luteinizing hormone, estradiol and testosterone levels were the lowest in group B and highest in group D ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). The ovulation and pregnancy rates were higher in groups A-C than in group D, especially in group B ( $P<0.05$ ). The adverse reactions were comparable among 4 groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Combined 5 mg/d letrozole and metformin can improve sex hormones, ovulation and pregnancy in infertility patients with PCOS.

**Key words:** polycystic ovary syndrome; letrozole; metformin; infertility

多囊卵巢综合征(PCOS)是最常见的卵泡发育异常疾病。流行病学调查显示,PCOS在全球范围内的发病率约为5%~20%<sup>[1-2]</sup>。基于中国19~45岁16 886名女性的调查结果显示,PCOS在我国的发病率约为5.6%<sup>[3-5]</sup>。来曲唑为PCOS的主要治疗药物,有利于调节机体对激素过度依赖的情况,促进排卵<sup>[6]</sup>。课题的前期研究已明确来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者的安全性和有效性<sup>[7]</sup>。本研究在此基础上探究不同剂量来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者的临床效果,以期临床药物的应用剂量提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例与分组

选取2017年7月~2021年6月我院治疗的120例PCOS不孕患者。纳入标准:(1)排除分泌雄激素肿瘤等因素影响,满足下述任意2项:排卵极少或不排卵;伴有高雄激素表现或高雄激素血症;一侧或双侧卵巢可见 $\geq 12$ 个卵泡,直径2~9 mm,或卵巢体积 $>10$  mL;(2)原发性不孕者;(3)男方精液检查正常,性生活、输卵管造影检查正常;(4)可耐受来曲唑、二甲双胍治疗;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)合并卵巢囊肿、宫腔病变者;(2)肝、肾功能损伤严重者;(3)存在其他内

收稿日期: 2021-12-23

基金项目: 湛江市非资助科技攻关计划项目(2019B101)

作者简介: 莫羽(1981-),女,本科,副主任医师, E-mail: yuemingmoyu@163.com

分泌系统疾病者;(4)近3个月内接受过激素、胰岛素等药物治疗;(5)患有精神疾病者。将120例PCOS不孕患者随机分为A、B、C、D组,每组30例。4组患者的年龄、体质量指数(BMI)、不孕年限等一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 4组PCOS不孕患者一般资料的比较

( $\bar{x}\pm s, n=30$ )

| 组别 | 年龄/岁     | BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 不孕年限/a    |
|----|----------|--------------------------|-----------|
| A组 | 27.3±8.4 | 22.9±2.3                 | 5.91±0.86 |
| B组 | 27.4±8.5 | 23.1±2.4                 | 5.84±0.81 |
| C组 | 26.8±9.7 | 23.2±2.3                 | 5.88±0.85 |
| D组 | 28.1±9.3 | 22.8±2.4                 | 5.78±0.83 |

4组比较均 $P>0.05$ 

## 1.2 方法

患者均给予二甲双胍+来曲唑治疗。二甲双胍(悦康药业集团股份有限公司,国药准字H20184075):患者在月经第3天或者撤退性出血时开始口服二甲双胍,0.5 g/次,3次/d,连续21 d为1个周期,连服3个周期。来曲唑(深圳万乐药业有限公司,国药准字H20103509):A、B、C组患者在月经第5~9天分别给予来曲唑2.5、5、7.5 mg/d口服,5 d为1个周期;D组在月经第5天顿服来曲唑20 mg。患者均完成3个月月经周期治疗。治疗后通过B超对子宫内膜、卵泡发育情况进行观察,若子宫内膜 $<4$  mm,予以戊酸雌二醇(华中药业股份有限公司,国药准字H42021397)2~6 mg/d治疗,卵泡发育成熟后,予肌肉注射8 000~10 000 IU绒毛膜促性腺激素(马鞍山丰原制药有限公司,国药准字H34023361),诱发排卵,指导同房。

## 1.3 评价指标

(1)性激素水平测定:治疗3个月月经周期后第2~3天采集4组患者空腹静脉血2 mL,通过化学发光法测定黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)。(2)排卵、妊娠情况:优势卵泡( $\geq 18\sim 20$  mm)明显减少或完全消失视为排卵成功,排卵2周后对血hCG进行检查,判定妊娠情况。(3)用药期间的不良反应:头晕、便秘与胃肠道不适。

## 1.4 统计学处理

采用R语言4.1.1+RStudio1.2.1335软件分析数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 LH、FSH、E2、T水平

4组患者的LH、E2、T水平,以B组最低、D组最

高,差异有统计学意义( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),见表2。

表2 4组LH、FSH、E2、T水平的比较

( $\bar{x}\pm s, n=30$ )

| 组别 | LH/(U/L)                | FSH/(U/L) | E2/(pmol/L)                 | T/(pmol/L)               |
|----|-------------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------|
| A组 | 7.50±1.42               | 5.68±0.51 | 116.20±8.71                 | 2.42±0.31                |
| B组 | 5.29±1.38 <sup>b</sup>  | 5.44±0.50 | 112.76±9.46                 | 1.18±0.32 <sup>b</sup>   |
| C组 | 6.55±2.13 <sup>c</sup>  | 5.40±0.55 | 115.27±9.38                 | 2.27±0.42 <sup>d</sup>   |
| D组 | 8.28±2.62 <sup>df</sup> | 5.70±0.58 | 121.94±10.93 <sup>ade</sup> | 2.66±0.35 <sup>bdf</sup> |

与A组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与B组比较:<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;与C组比较:<sup>e</sup> $P<0.05$ ,<sup>f</sup> $P<0.01$

### 2.2 排卵和妊娠情况

与D组比较,A、B、C组的排卵率和妊娠率均升高,且以B组更为显著( $P<0.05$ )。见表3。

表3 4组排卵和妊娠情况的比较

例(%)

| 组别 | <i>n</i> | 排卵                     | 妊娠                     |
|----|----------|------------------------|------------------------|
| A组 | 30       | 27 (90.0) <sup>a</sup> | 18 (60.0) <sup>a</sup> |
| B组 | 30       | 28 (93.3) <sup>a</sup> | 20 (66.7) <sup>a</sup> |
| C组 | 30       | 27 (90.0) <sup>a</sup> | 19 (63.3) <sup>a</sup> |
| D组 | 30       | 21 (70.0)              | 10 (33.3)              |

与D组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ 

### 2.3 不良反应

4组不良反应比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4。

表4 4组不良反应的比较

(例)

| 组别 | <i>n</i> | 恶心 | 头晕 | 便秘 | 胃肠道不适 | 总发生 |
|----|----------|----|----|----|-------|-----|
| A组 | 30       | 1  | 1  | 1  | 1     | 4   |
| B组 | 30       | 1  | 1  | 0  | 1     | 3   |
| C组 | 30       | 1  | 1  | 1  | 1     | 4   |
| D组 | 30       | 2  | 1  | 0  | 1     | 4   |

4组比较均 $P>0.05$ 

## 3 讨论

PCOS的临床表现可分为生殖和代谢两方面<sup>[8]</sup>。生殖方面的表现包括卵泡发育障碍、排卵异常、高雄激素血症及其引发的痤疮和多毛症、黄体生成素和卵泡刺激素分泌异常等<sup>[9]</sup>;代谢方面主要表现为肥胖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、脂肪细胞肥大、血脂异常和脂肪肝等<sup>[10-11]</sup>。来曲唑作为芳香化酶类抑制剂,能够抑制芳香化酶活性,解除雌激素对垂体、下丘脑的负反馈作用,减少LH的释放,增加排卵几率。二甲双胍具有调节雄激素、黄体生成素水平,纠正脂质代谢异常,强化卵巢对促排卵药物的反应性,有助于避免卵巢排卵受到外界不利因素的干扰,从而保障来曲唑发挥最佳促排卵效果,增加排卵数与优势卵泡数,改善妊娠结局。

目前PCOS的治疗均以来曲唑为主。

本课题前期研究已证明来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者有助于调节患者的内分泌功能,促进排卵,改善妊娠结局<sup>[7]</sup>。本研究在此基础上进一步探讨了来曲唑的最佳剂量,结果显示A、B、C组患者的LH、E2、T水平均低于D组,排卵率和妊娠率均高于D组,且以B组效果更显著( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),而4组患者的不良反应差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明B组的治疗方案最优。有研究发现2.5 mg/d来曲唑使用14 d后可得到较高的稳态血药浓度,比单次剂量血药浓度高约7倍<sup>[12-13]</sup>。在本实验中单次使用来曲唑5 mg/d的效果优于2.5、7.5 mg/d,可能原因是单次使用5 mg/d剂量可较快达到稳态血药浓度,而7.5 mg/d的剂量可能过高,对LH的抑制效果反而下降;2.5 mg/d则显示出剂量相对不足,对LH的抑制效果差于5 mg/d剂量。

综上所述,5 mg/d来曲唑联合二甲双胍治疗PCOS不孕患者更有助于改善性激素水平,提高排卵率和妊娠率。

#### 参考文献:

- [1] STENER-VICTORIN E, DENG Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovarysyndrome-challenges and opportunities for treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9):521-533.
- [2] ESCOBAR-MORREALE H F, BAYONA A, NATTERO-CHAVEZ L, et al. Type 1 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(12):701-702.
- [3] HOPKINS T I R, BEMMER V L, FRANK S, et al. Micromechanical mapping of the intact ovary interior reveals contrastingmechanical roles for follicles and stroma[J]. *Biomaterials*, 2021, 277:121099.
- [4] STARLING S. Key role for gut microbiota in PCOS development[J]. *Nat RevEndocrinol*, 2021, 17(9):515.
- [5] BISHOP A, CARTWRIGHT J E, WHITLEY G S. Stanniocalcin-1 in the femalereproductive system and pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(6): 1098-1114.
- [6] 李砚, 姚念玲, 王运萍, 等. 来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的疗效及对促排卵的效果比较[J]. *海南医学*, 2019, 30(15):1965-1968.
- [7] 莫羽, 吴菲远, 马天仲, 等. 来曲唑联合二甲双胍对多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平及排卵、妊娠的影响[J]. *黑龙江医学*, 2020, 4(8):1090-1092.
- [8] STENER-VICTORIN E, DENG Q. Transmission of polycystic ovary syndrome viaEpigenetic inheritance stanniocalcin-1 in the femalereproductive system and pregnancy[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(8):723-724.
- [9] SIMONS P I H G, VALKENBURG O, STEHOUWER C D A, et al. Sex hormone-bindingglobulin:biomarker and hepatokine?[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(8):544-553.
- [10] GRAHAM M E, HERBERT W G, SONG S D, et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications forwomen' s health[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(8):554-565.
- [11] LI Y, TAN Y, XIA G, et al. Effects of probiotics, prebiotics, andsynbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 21:1-17.
- [12] CAO T T, ATANASOVSKA T, GRAFF C, et al. Plasma potassium concentration and cardiac repolarisation markers, Tpeak-Tend and Tpeak-Tend/QT, during and after exercise in healthy participants and in end-stage renal disease[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2022, 122(3):1-12.
- [13] CAPPANNOLI L, GALLI M, CRISTOFARO R D, et al. Do we need to define therapeutic ranges for edoxaban plasma concentration?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(25):3231-3232.

## 应用行为分析法联合游戏疗法对孤独症谱系障碍儿童的疗效

欧阳升 (湖南省郴州市第一人民医院儿童康复科, 湖南郴州 423000)

**摘要:** **目的** 观察应用行为分析法联合游戏疗法对孤独症谱系障碍(ASD)儿童的疗效。**方法** 80例ASD儿童随机分为对照组和观察组,对照组实行常规训练,观察组实行应用行为分析法联合游戏疗法,疗程均为3个月。比较两组孤独症治疗评估量表(ATEC)、儿童孤独症评定量表(CARS)、孤独症儿童行为检查表(ABC)、儿童神经心理行为量表评分差异。**结果** 治疗后观察组ATEC、CARS、ABC评分比对照组降低更明显,而神经心理行为量表得分比对照组更高( $P<0.05$ 或 $0.01$ )。**结论** 应用行为分析法联合游戏疗法可有效改善ASD患儿社交能力、适应能力、运动及言语等功能。

**关键词:** 应用行为分析法; 游戏疗法; 孤独症谱系障碍

中图分类号: R 748

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0325-03

## Effect of applied behavior analysis and play therapy on children with autism spectrum disorders

OUYANG Sheng (Department of Child Rehabilitation, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of applied behavior analysis (ABA) and play therapy (PT) on children with autism spectrum disorders (ASD). **Methods** Eighty ASD children were randomly treated with routine rehabilitation (control group) or ABA and PT (experimental group) for 3 months. Autism treatment evaluation checklist (ATEC), child autism rating scale (CARS), autism behavior checklist (ABC), and children neuropsychological behavioral scale (CNBS) scores were compared between two groups. **Results** Compared with control group, ATEC, CARS and ABC scores were lower, while CNBS scores were higher in experimental group ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). **Conclusion** Combined ABA and PT can improved the sociability, adaptability, motor and language functions in ASD children.

**Key words:** applied behavior analysis; play therapy; autism spectrum disorders

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)属于一种先天神经发育障碍性疾病,在儿科中较为常见,多出现在发育早期阶段,患儿主要表现为在多种场合下,社交交流和社交互动方面存在持续性的缺陷,以及受限的、重复的行为模式、兴趣或活动<sup>[1]</sup>。近年研究数据表明ASD患病率明显上升<sup>[2]</sup>。ASD患儿社会交往沟通缺陷主要囊括缺乏交往的动机,不明白基本的社会常规,理解、发展人际关系的缺陷,缺乏言语及手势、动作等非言语沟通等问题<sup>[3]</sup>。游戏在很大程度上能促进儿童的早期发展,包括儿童社交、认知、情感等能力<sup>[4]</sup>,有利于与他人建立良好的沟通关系。然而游戏能力的缺乏也是ASD儿童的特征之一,ASD儿童在游戏的数量、质量和复杂性方面都存在缺陷<sup>[5]</sup>,因此对ASD儿童使用游戏疗法非常重要。应用行为分析法是经典的且有循证依据的治疗ASD的方法<sup>[6]</sup>,采用行为矫正原理,帮助患儿塑造恰当的行为,提升其游戏、社交、认知、

言语、生活自理等能力,减少自我伤害、攻击性及破坏性行为。因此,本研究采用应用行为分析法联合游戏疗法对ASD儿童进行治疗,现将结果报道如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

选取2020年10月至2021年10月本院收治的80例ASD儿童,随机分为对照组和观察组,每组40例。其中对照组男21例,女19例;年龄2~6岁,平均(4.01±0.28)岁。观察组男22例,女18例;年龄2.5~7岁,平均(4.14±0.31)岁。两组患儿的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)经2名临床医师同时诊断,所有患儿都达到第五版《美国精神障碍诊断和统计手册》中ASD的诊断标准;病情属于中度或轻度ASD;程度分级根据第5版《美国精神障碍诊断和统计手册》中的标准,基于社交交流损害

收稿日期: 2022-04-06

作者简介: 欧阳升(1985-),女,硕士,主治医师, E-mail: oysita@163.com

和受限的重复的行为模式需要较多的支持(中度)或需要支持(轻度),同时参考儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)评分:30~37分;(2)患儿及其家长均自愿配合此次研究,并签字同意。排除标准:(1)严重内脏、躯体疾病;(2)合并癫痫;(3)患有遗传或代谢性疾病,如雷特综合征、脆性X综合征等;(4)排除精神分裂症;(5)患儿及监护人在研究期间依从性较低,不愿配合研究工作的实行,中途离开。

## 1.2 方法

1.2.1 对照组 对照组患儿实行常规形式的训练,疗程3个月。(1)一对一训练:对患儿实行认知、社交、言语等方面的训练,训练时长为30 min。(2)小组训练:同时对2名患儿实行康复训练,根据患儿的发展能力进行分组,实行社交互动、认知、言语等方面的训练,训练时长为30 min。(3)集体训练:同时对5~6名患儿进行训练,主要训练患儿的生活自理能力,为入学融合做准备,训练时长为30 min。患儿每天实行一节一对一、一节小组、二节集体等训练模式,2 h/d,每周5 d,确保康复治疗具有有效性及连续性。

1.2.2 观察组 观察组患儿实行应用行为分析疗法联合游戏疗法,每天一节一对一训练、一节小组训练、二节集体训练,2 h/d,每周5 d,疗程3个月。在游戏设计时,要符合患儿目前的发展水平,并针对患儿的社交沟通障碍问题将需要训练的社交元素融入游戏当中。在游戏过程中,抓住孩子的兴趣点,采用故意停顿或制造障碍的技巧,诱发儿童主动沟通的行为,提高社交沟通能力。游戏的形式可以是一对一游戏、平行游戏、轮流游戏、合作游戏、竞争游戏等。游戏的内容包括感觉社交游戏、建构性游戏、假象游戏、社会性游戏、规则游戏等。同时在游戏过程中采用应用行为分析疗法的基本方法如明确的指令、动作辅助、示范、言语辅助、差别性的强化、任务分解等。将需要教的游戏技能分解成多个教学部分,每次只教一个部分,在游戏过程中要进行大量的强化,鼓励和强化儿童进行恰当的游戏,同时逐渐减少辅助,使儿童能够独立完成游戏活动。

## 1.3 观察指标

孤独症治疗评估量表(ATEC)评分,用于评估治疗后ASD严重程度的变化,得分越高,提示症状越重。(2)CARS及孤独症儿童行为检查表(ABC)评分,运用儿童孤独症量表对患儿的症状实行测评,得分越高,表明患儿的症状越严重。(3)儿童神经心理行为量表评分,主要囊括言语、适应行为、社交行为、大运动、精细运动5个方面。得分越高,代表患儿的能力越好。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用(配对) $t$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ATEC 评分

治疗前,两组患儿ATEC评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组的分数均明显低于治疗前,且以观察组变化更显著( $P < 0.05$ 或 $0.01$ )。见表1。

表1 两组患儿ATEC评分的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

| 组别  | ATEC 评分     |                           |
|-----|-------------|---------------------------|
|     | 治疗前         | 治疗后                       |
| 观察组 | 94.17±24.66 | 72.51±17.23 <sup>bc</sup> |
| 对照组 | 95.36±25.14 | 85.69±18.27 <sup>a</sup>  |

与同组治疗前比较:<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与治疗后对照组比较:<sup>c</sup> $P < 0.01$

### 2.2 CARS 和ABC 评分

治疗前,两组患儿的CARS和ABC评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组的CARS和ABC评分比对照组降低更明显( $P < 0.01$ )。见表2。

表2 两组患儿CARS和ABC评分的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

| 组别  | CARS 评分    |                          | ABC 评分     |                          |
|-----|------------|--------------------------|------------|--------------------------|
|     | 治疗前        | 治疗后                      | 治疗前        | 治疗后                      |
| 观察组 | 40.18±5.17 | 33.21±3.62 <sup>ab</sup> | 79.26±9.17 | 64.26±5.18 <sup>ab</sup> |
| 对照组 | 40.34±5.21 | 38.75±4.11               | 79.47±9.31 | 72.39±5.60 <sup>a</sup>  |

与同组治疗前比较:<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与治疗后对照组比较:<sup>b</sup> $P < 0.01$

### 2.3 儿童神经心理行为量表评分

治疗前,两组患儿言语、适应行为、社交行为、大运动、精细运动评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组的各项得分均明显升高,且以观察组改善更显著( $P < 0.05$ 或 $0.01$ )。见表3。

## 3 讨论

孤独症谱系障碍属于先天性神经发育障碍疾病,多数在婴幼儿早期阶段出现症状,主要表现为社会交往与沟通障碍、刻板行为、兴趣或活动范围狭窄等。对于患儿的核心症状临床现今并没有针对性的药物治疗<sup>[7]</sup>,康复教育与训练一直是ASD的主要干预手段<sup>[8]</sup>。

本研究中对照组患儿进行常规训练,观察组患儿运用应用行为分析疗法联合游戏疗法进行治疗,结果表明治疗后观察组的ATEC、CARS、ABC评分比对照组降低更明显( $P < 0.05$ 或 $0.01$ );两组儿童神经心理

表3 两组患儿儿童神经心理行为量表评分的比较

( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=40$ )

| 组别  | 时间  | 言语                        | 适应行为                      | 社交行为                      | 大运动                       | 精细运动                     |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 30.86±10.45               | 41.52±12.47               | 33.72±9.34                | 63.84±12.96               | 59.38±8.62               |
|     | 治疗后 | 39.61±11.47 <sup>bc</sup> | 55.69±14.21 <sup>bd</sup> | 47.29±13.87 <sup>bd</sup> | 75.18±11.17 <sup>bd</sup> | 67.30±9.66 <sup>bc</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 30.34±10.72               | 42.33±12.26               | 33.58±9.67                | 63.19±13.76               | 58.46±8.80               |
|     | 治疗后 | 34.91±8.50 <sup>a</sup>   | 47.56±10.28 <sup>a</sup>  | 38.11±10.55 <sup>a</sup>  | 66.25±8.03                | 62.26±10.80              |

与同组治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ; 与治疗后对照组比较: <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ 

行为量表各项得分均明显升高,且以观察组改善更显著( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),提示应用行为分析法联合游戏疗法能更明显地改善ASD患儿的症状,促进患儿社交能力、适应能力、运动及言语等功能。

游戏的意义不单能让患儿感到身心愉快,可以帮助患儿更积极融入实际生活。在游戏过程中,刺激患儿视觉、听觉、触觉、本体觉等各方面感觉,促进大脑对感觉的综合处理能力,而针对ASD儿童的兴趣设计游戏,能够更容易使其产生积极的情感体验,改善行为问题。在游戏过程中,利用儿童的兴趣以及故意制造障碍,激发儿童主动参与及沟通的意识,同时还能提升患儿语言理解及表达能力。想象性游戏有助于儿童从他人的角度去认识世界,理解他人行为及情绪<sup>[9]</sup>,促进逻辑思维及语言表达<sup>[10]</sup>,能有效提升儿童的社交技能。建构性的游戏能提升患儿小肌肉的操作能力、模仿能力、认知能力等。适当的运动游戏,还能促进患儿大运动,平衡协调能力、注意力等<sup>[11]</sup>发育,并能促进患儿使用身体姿势、手势等非语言的沟通<sup>[12]</sup>。运动游戏有一定的规则性,帮助患儿在游戏过程中遵守规则,有利于规则意识的提升,提高解决问题的能力,促使其能力的全面发展。应用行为分析法是一种经典有效的治疗ASD的重要方法。在游戏过程中联合使用应用行为分析法的基本技巧,如明确的指令、动作辅助、示范、言语辅助、差别性的强化、消退、塑造、任务分解等,在自然或结构化的情景中,强化恰当的行为,消退不良的行为,并教授适当的替代行为,在帮助ASD儿童更好地掌握游戏技能的同时,全面提升患儿的社交、认知、言语、运动、适应行为能力等<sup>[13]</sup>。

综上所述,对ASD儿童实行应用行为分析法联合游戏疗法,能有效改善患儿的社会交往与沟通能力,提升其言语、运动等各方面能力。

## 参考文献:

- [1]美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册.张道龙,译[M].5版.北京:北京大学出版社,2014:22-25.
- [2]MAENNER M J, SHAW K A, BAKIAN A V, et al.Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018[J]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70(11):1-16.
- [3]BOHNERT A, LIEB R, AROLA N. More than leisure: Organized activity participation and socio-emotional adjustment among adolescents with autism spectrum disorder[J]. Autism Dev Disord, 2019, 49(7): 2637-2652.
- [4]翟钰欣,胡晓毅.孤独症儿童的游戏技能教学研究综述[J].现代特殊教育, 2021(14):46-51, 80.
- [5]THIEMANN-BOURQUE K, JOHNSON L K, BRADY N C.Similarities in functional play and differences in symbolic play of children with autism spectrum disorder[J].Am J Intellect Dev Disabil, 2019, 124(1):77-91.
- [6]王鹤鹏,陈艳妮,闫莹玉,等.2020年美国国家孤独症专业发展中心(NPDC)循证实践报告解读和建议[J].中国实用儿科杂志, 2021, 36(3):161-169.
- [7]徐秀.孤独症谱系障碍幼儿家庭干预的管理[J].中国儿童保健杂志, 2021, 29(1):5-8.
- [8]静进.孤独症谱系障碍诊疗现状与展望[J].中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(4):481-488.
- [9]肖晓,杨娜,钱乐琼,等.假装游戏训练对自闭症儿童心理理论的干预研究[J].中国临床心理学杂志, 2014, 22(4):742-745.
- [10]徐云,张宇慧.基于“学会玩”项目的假装游戏对孤独症儿童的干预研究[J].中国康复理论与实践, 2017, 23(4):460-464.
- [11]徐云,季灵芝.体感游戏在孤独症儿童干预中的效用[J].中国临床心理学杂志, 2016, 24(4):762-765, 761.
- [12]鲁玉霞,张会娟,卢海燕.体感游戏治疗对学龄期孤独症患儿认知功能与生活技能的效果[J].国际精神病学杂志, 2020, 47(3):475-478.
- [13]VIETZA P, LAX L E. Early intervention ABA for toddlers with ASD:effect of age and amount[J]. Curr Psychol, 2020, 39(4):1234-1244.

## 酒精相关精神病性障碍服药依从性调查及其影响因素分析

梁 冯<sup>1</sup>, 盘 著<sup>2</sup>, 刘洁虹<sup>3</sup> (茂名市第三人民医院 1. 临床心理科; 2. 成人精神男科; 3. 药剂科, 广东茂名 525200)

**摘要:** **目的** 了解酒精相关精神病性障碍患者的服药依从性及其影响因素。**方法** 95例酒精相关精神病性障碍患者采用自制调查表收集患者临床资料, 采用Morisky用药依从性量表评估服药情况, 分析影响患者服药依从性相关因素。**结果** 单因素分析结果显示, 文化程度、药物不良反应、经济水平、是否与监护人同住、服药知识情况与患者服药依从性有关( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。多元回归分析显示, 初中及以下学历、药物不良反应、经济水平差、未与监护人同住、不掌握服药知识是服药依从性危险因素( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。**结论** 针对上述影响因素采取防治措施以提高酒精相关精神病性障碍患者的服药依从性。

**关键词:** 酒精相关精神病性障碍; 服药依从性; 影响因素

中图分类号: R 749

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0328-03

## Medication compliance and influencing factors for alcohol-related psychotic disorders

LIANG Feng<sup>1</sup>, PAN Zhu<sup>2</sup>, LIU Jie-hong<sup>3</sup> (1. Department of Clinical Psychology; 2. Department of Adult Psychiatry; 3. Department of Pharmacy; Maoming Third People's Hospital, Maoming 525200, China)

**Abstract:** **Objective** To study the medication compliance and influencing factors for alcohol-related psychotic disorders (ARPD). **Methods** Clinical data of 95 ARPD patients were collected by self-made questionnaire and their drug situation was evaluate by Morisky Medication Compliance Scale. The influencing factors for medication compliance were analyzed. **Results** The univariate analysis showed that education level, adverse effect, economic level, living with guardians, and medicine knowledge were related to medication compliance ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). The multivariate regression analysis revealed that middle school education or less, adverse effect, low economic level, not living with guardians, and less medicine knowledge were the risk factors for medication compliance ( $P<0.01$  or  $0.05$ ). **Conclusion** The prevention and management measures targeting the above-mentioned risk factors can improve the medication compliance in ARPD patients.

**Key words:** alcohol-related psychotic disorder; medication compliance; influencing factor

酒精相关精神病性障碍是精神心理科常见疾病, 主要表现为幻觉、妄想、智力退化等症状。有数据显示, 78.3%酒精相关精神病性障碍患者会发生危险性行为, 如暴力攻击、自残等, 对患者、家庭及社会造成严重影响<sup>[1]</sup>。酒精相关精神病性障碍目前无法根治, 长期服用镇静、抗焦虑、抗惊厥类药物是临床上控制症状和预防复发的重要手段, 而服药依从性直接影响治疗效果。如患者不遵医嘱服药, 易导致病情复发, 甚至加重。调查显示, 2018年我国精神障碍患者高达599.4万人, 其中患者服药率约为81.3%, 规律服药患者只有41.8%<sup>[2]</sup>。基于此, 本研究将探讨影响酒精相关精神病性障碍患者服药依从性的相关因素, 为提高患者服药依从性提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2019年9月–2020年9月在茂名市第三人民医院临床心理科就诊的95例酒精相关精神病性障碍患者作为研究对象。纳入标准: (1)符合《中国精神障碍分类与诊断标准》<sup>[3]</sup>(第3版)中酒精相关精神病性障碍的诊断标准; (2)具有典型幻觉、妄想、人格变化的临床表现; (3)临床资料完整; (4)患者及家属知情且同意本次研究。排除标准: (1)拒绝接受随访调查者; (2)伴有其他严重器官功能障碍, 专科医生建议停药治疗者; (3)伴有血液疾病、免疫性疾病或恶性肿瘤; (4)正在医院治疗和出院不满1个月者。本研究经医

收稿日期: 2021-11-04

作者简介: 梁 冯(1984–), 男, 学士, 主治医师, E-mail: 13926736933@163.com

院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

1.2.1 服药依从性评估标准 研究采用Morisky 用药依从性量表<sup>[4]</sup> 评估患者用药依从性,总分为 8 分,评分<6 分为依从性差,≥6 分为依从性良好,评分越高说明用药依从性越好。

1.2.2 调查方法 采用自制酒精相关障碍调查表收集患者一般资料,包括年龄、文化程度、婚姻、有无出现药物不良反应、随访期间是否发生心理应激时间、经济水平(依据中国综合社会调查中相关问题设置,患者认为其家庭经济情况处于本地平均水平以上则将其划分为良好,否则为差)、是否合并其他疾病、是否有监护人、是否与监护人同住、服药知识情况(自制酒精精神相关障碍服药知识调查表,内容包括药物适应证、用法、用量、不良反应等,总分 100 分,≥80 分为掌握,<80 分为不掌握)、是否签约家庭医生、疾病诊断、复诊及时性(每隔 1 个月到医院复诊为定期复诊,否则为不定期复诊)。随访时间为 6 个月。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$  检验,logistics 多元线性回归分析患者服药依从性的独立危险因素。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本次调查研究对象 95 例中,服药依从性良好患者 66 例,依从性差的患者 29 例,其中男 52 例,女 43 例; >60 岁 50 例,≤60 岁 45 例;初中及以下 44 例,高中及以上 51 例;已婚 52 例,未婚 27 例,离异 16 例。

### 2.2 影响患者服药依从性的单因素分析

文化程度、药物不良反应、经济水平、是否与监护人同住、服药知识情况与患者服药依从性有关( $P<0.05$  或 0.01), 性别、年龄、婚姻史、随访期间是否发生心理应激、是否合并其他基础疾病、有无监护人等与患者的服药依从性无关( $P>0.05$ ),见表 1。

### 2.3 影响患者服药依从性的多因素分析

logistics 多元线性回归分析结果显示,文化程度(初中及以下)、药物不良反应(有)、经济水平(差)、与监护人同住(否)、服药知识情况(不掌握)是患者服药依从性的相关危险因素( $P<0.05$  或 0.01),见表 2。

## 3 讨论

酒精相关精神障碍是由于长期或大量饮酒引发

表 1 影响患者服药依从性的单因素分析

| 项 目            |       | 良好组<br>(n=66) | 不良组<br>(n=29) | $\chi^2$ | P 值   |
|----------------|-------|---------------|---------------|----------|-------|
| 性别             | 男     | 39            | 13            | 1.654    | 0.198 |
|                | 女     | 27            | 16            |          |       |
| 年龄/ 岁          | >60   | 36            | 14            | 0.318    | 0.572 |
|                | ≤60   | 30            | 15            |          |       |
| 文化程度           | 初中及以下 | 25            | 19            | 6.189    | 0.012 |
|                | 高中及以上 | 41            | 10            |          |       |
| 婚姻史            | 已婚    | 36            | 16            | 0.332    | 0.847 |
|                | 未婚    | 18            | 9             |          |       |
|                | 离异    | 12            | 4             |          |       |
| 药物不良反应         | 有     | 29            | 22            | 8.257    | 0.004 |
|                | 无     | 37            | 7             |          |       |
| 随访期间发生<br>心理应激 | 是     | 16            | 10            | 1.062    | 0.302 |
|                | 否     | 50            | 19            |          |       |
| 经济水平           | 良好    | 48            | 12            | 8.508    | 0.003 |
|                | 差     | 18            | 17            |          |       |
| 合并其他基础<br>疾病   | 是     | 20            | 9             | 0.005    | 0.943 |
|                | 否     | 46            | 20            |          |       |
| 监护人            | 有     | 47            | 15            | 3.375    | 0.066 |
|                | 无     | 19            | 14            |          |       |
| 与监护人同住         | 是     | 45            | 13            | 4.621    | 0.031 |
|                | 否     | 21            | 16            |          |       |
| 服药知识情况         | 掌握    | 41            | 8             | 9.621    | 0.001 |
|                | 不掌握   | 25            | 21            |          |       |
| 签约家庭医生         | 是     | 33            | 13            | 0.215    | 0.642 |
|                | 否     | 33            | 16            |          |       |
| 疾病诊断           | 精神分裂症 | 20            | 13            | 1.874    | 0.170 |
|                | 其他    | 46            | 16            |          |       |
| 复诊及时性          | 定期复诊  | 42            | 15            | 1.191    | 0.275 |
|                | 不定期复诊 | 24            | 14            |          |       |

表 2 影响患者服药依从性的多因素分析

| 相关因素       | b      | SE    | $\chi^2$ | P     | OR    | 95%CI         |
|------------|--------|-------|----------|-------|-------|---------------|
| 常量         | 1.816  | 0.649 | 7.829    | 0.004 | 6.167 | 1.723, 21.934 |
| 文化程度       | 2.198  | 0.725 | 9.178    | 0.002 | 9.007 | 2.174, 37.300 |
| 药物不良<br>反应 | 1.637  | 0.695 | 5.554    | 0.018 | 5.139 | 1.316, 20.069 |
| 经济水平       | -1.510 | 0.636 | 5.631    | 0.017 | 0.220 | 0.063, 0.768  |
| 与监护人<br>同住 | -2.574 | 0.790 | 10.625   | 0.001 | 0.076 | 0.016, 0.358  |
| 服药知识<br>情况 | -1.863 | 0.632 | 8.699    | 0.003 | 0.155 | 0.045, 0.535  |

的中枢神经系统损伤,导致发生精神症状。该类患者需要服药控制病情,但由于患者身体状态较差,对药物的不良反应抵抗力低,所以大部分患者抗拒服药。服药依从性是指患者根据医嘱进行服药,服药依从性高

的患者疾病治愈情况良好,复发率低<sup>[5]</sup>。酒精所致精神障碍患者的服药依从性可以保证其近期及远期疗效,减少复发率。但是大部分酒精相关精神障碍患者因临床症状得到有效控制,且缺乏治疗及健康管理等相关知识,出院后开始不遵医嘱服药,甚至自行减药和停药,导致疾病复发。

本调查结果显示,服药依从性良好患者 66 例,依从性差的患者 29 例,表明仍有相当部分患者服药依从性差。不同文化程度的酒精相关精神障碍患者病耻感不同,高中及以上学历患者更注意自身疾病治疗及健康管理,对精神疾病教育的接受度高,深刻认识到疾病的严重性及服药的必要性<sup>[6]</sup>。初中及以下学历患者的相关知识和技能较欠缺,常将临床症状消失认为病情痊愈,导致出院后服药依从性差。本研究中,服药依从性不良患者有药物副作用的比例高于服药依从性良好患者。大多数抗精神药物在控制临床症状的同时,还会出现药物的不良反应<sup>[7]</sup>,如抗胆碱能和抗肾上腺素类药物会出现口干、视力模糊、便秘、心率加快、肥胖、疱疹、剥脱性皮炎等不良反应,部分患者因不能忍受药物副作用,导致服药依从性差。经济水平是影响患者用药依从性的影响因素之一,经济水平差的患者用药依从性差,与郭正军等<sup>[8]</sup>研究结果相似。原因考虑为长期服用抗精神类药物的治疗费用较高,且我国医疗保障尚不完善,经济水平较差的患者常因经济问题擅自停药,甚至放弃治疗。本研究中,与监护人同住的患者服药依从性较高,与朱剑等<sup>[9]</sup>研究结果一致。因监护人对精神障碍患者有管理责任,与监护人同住能更方便协助患者日常生活管理,利于监督、提醒患者遵医嘱服药,保证患者规律服药,提高用药依从性。本研究中服药依从性良好组患者服药知识掌握的比例高于服药依从性不良组患者,原因考虑为对疾病知识和服药知识掌握良好的患者能更深刻地意识到持续治疗的重要性,可以更好地预估疾病的不良结局,遵医嘱服药<sup>[10]</sup>。

针对本研究的相关危险因素,临床上需以合适的

形式开展健康教育,确保患者和监护人掌握服药知识,调动患者主观能动性,积极、正确地参与到治疗中,提高患者的服药依从性。专科医生还可以通过改进药物配方,减少服药种类,以减少治疗费用,为经济条件较差的酒精相关精神性障碍患者提供帮助。

综上,初中及以下学历、药物不良反应、经济水平差、未与监护人同住、不掌握服药知识是影响患者服药依从性的相关危险因素,针对上述危险因素实施防治措施有利于提高酒精相关精神性障碍患者的服药依从性。

#### 参考文献:

- [1] 彭小冬, 周志坚, 毕建强, 等. 深圳市社区严重精神障碍不服药患者发生暴力行为的影响因素分析[J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(2):125-131.
- [2] 张涛, 梁毅. 酒精所致精神障碍患者危险行为评估及其影响因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(12):1549-1552.
- [3] 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001(3):59-63.
- [4] 陈强, 曲珊珊, 黄欣. 中文版MMAS-8 评价心血管慢病患者用药依从性的信效度分析与实践[J]. 中国药房, 2019, 30(2):268-271.
- [5] 陈云芳, 步建梅. 精神分裂症患者院外服药依从性的影响因素[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2013, 22(3):182-184.
- [6] 余灵芝, 袁红梅. 维持性血液透析合并高血压患者降压药服药依从性及影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(10):770-773.
- [7] 曾秀丽, 陆秀萍, 周爱花, 等. 出院精神分裂症病人服药依从性影响因素分析[J]. 护理研究, 2016, 30(17):2138-2140.
- [8] 郭正军, 王玉杰, 王长虹, 等. 河南省严重精神障碍患者服药依从性现状及影响因素[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(4):321-327.
- [9] 朱剑, 史战明, 刘家胜, 等. 一户多名严重精神障碍家庭监护人现状及患者服药依从性影响因素调查[J]. 四川精神卫生, 2019, 32(5):422-426.
- [10] 习舒伟, 刘丽, 张娟, 等. 精神分裂症患者服药依从性影响因素的主成分回归分析[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(4):576-579, 582.

## 综合干预模式对社区慢性严重精神障碍患者的效果观察

陈 雄, 黄爱青, 陈叶林, 杨宝玲, 郑小荣 (广东省广前糖业发展有限公司医院, 广东湛江 524533)

**摘要:**目的 了解综合干预模式对社区慢性严重精神障碍患者的效果。方法 40例慢性严重精神障碍患者随机分成实验组和对照组, 实验组每隔15d实施一次综合干预模式, 对照组每隔30d实施一次基础干预模式。以15d为1个时点, 共观察7个时点, 分别用简明精神量表(BPRS)、社会功能评估量表(SDSS)评价精神病症状、社会功能。比较两组BPRS和(或)SDSS评分。结果 实验组2~6时点BPRS评分低于同时点对照组( $P<0.01$ ), 5、6时点SDSS评分低于同时点对照组( $P<0.05$ ), 2~6时点综合评分低于同时点对照组( $P<0.01$ )。结论 综合干预模式能使社区慢性严重精神障碍患者获益。

**关键词:** 综合干预模式; 慢性严重精神障碍; 社区

**中图分类号:** R 197.32

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0331-03

## Efficacy of comprehensive intervention mode in community patients with chronic severe psychonosema

CHEN Xiong, HUANG Ai-qing, CHEN Ye-lin, YANG Bao-ling, ZHENG Xiao-rong (Hospital of Guangdong Guangqian Sugar Development Co., Ltd., Zhanjiang 524533, China)

**Abstract:** Objective To observe the efficacy of comprehensive intervention mode (CIM) in community patients with chronic severe psychonosema (CSP). Methods Forty CSP patients were randomly treated with CIM once every half a month (experimental group) or basic intervention mode once monthly (control group). Psychotic symptoms and social function were respectively evaluated by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Social Disability Screening Schedule (SDSS) at 7 time-points (1 time-point representing 15 days). The BPRS and/or SDSS scores were compared between two groups. Results Compared with control group, BPRS scores at 2-6 time-points, SDSS scores at 5 and 6 time-points, and total scores at 2-6 time-points were lower in experimental group ( $P<0.01-0.05$ ). Conclusion CIM is effective for CSP.

**Key words:** comprehensive intervention model; chronic severe psychonosema; community

大多数精神障碍的病因和病理机制目前尚未完全明了, 尽管有效的治疗方法还包括其他治疗手段, 如心理治疗, 但精神药物治疗目前被认为是成功治疗的基础<sup>[1]</sup>。然而, 药物治疗的不良反应有时会削弱患者的社会功能执行能力, 如服药之后出现的锥体外系不良反应, 严重影响患者的操作能力, 从而影响患者的康复<sup>[2]</sup>。精神科医生在康复实施过程中, 不可一味控制症状而忽视患者的功能, 应在控制症状与功能恢复之间做好“权衡”<sup>[2]</sup>。本研究设计了综合干预模式, 通过与国家基本公共卫生服务的基础干预模式进行了比较, 了解综合干预模式对社区慢性严重精神障碍患者的症状控制与社会功能康复的综合效果。

### 1 资料和方法

#### 1.1 对象

随机抽取40例本社区经临床确诊的慢性严重精神障碍患者为研究对象, 其诊断均符合《沈渔邨精神病学》(第6版)的“慢性严重精神障碍”标准。40例患者随机分为对照组和实验组, 每组20例。实验组中, 男11例, 女9例; 平均年龄( $55.0\pm 12.8$ )岁; 未婚4例, 已婚14例, 离异2例。对照组中, 男7例, 女13例; 平均年龄( $53.1\pm 11.1$ )岁; 未婚6例, 已婚12例, 离异2例。两组患者性别、年龄、婚史等方面的差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具可比性。本研究采用的医学措施在实验前明确告知患者家属或其监护人, 并取得知情同意。

收稿日期: 2021-07-09

基金项目: 湛江市2020年度非资助科技攻关计划项目(No.2020B01407)

作者简介: 陈 雄 (1975-), 男, 本科, 副主任医师, E-mail: aa2842169@163.com

## 1.2 方法

对照组实施基础干预模式(国家基本公共卫生服务, 1次/月): (1) 健康档案信息管理(由公共卫生人员执行); (2) 随访服务(面访/电话/视频, 由公共卫生医师执行): ①危险性评估; ②用药不良反应及症状观察; ③用药指导; ④康复指导等。采用的诊疗和康复技术由本研究项目组派出的精神科执业医师执行。实验组实施综合干预模式(实验模式, 1次/15 d): (1) 健康档案信息管理(由公共卫生医师执行); (2) 面访个案服务, 主要内容: ①病情观察和处方发药(精神科执业医师执行)。②社会功能康复及指导(精神科执业医师+患者+家属或监护人): a. 服药训练及指导, 由家属或监护人按医嘱给药逐步过渡到患者自主服药; b. 生活技能训练及指导, 训练患者洗澡、洗衣和穿衣、打扫卫生、做饭等, 由家属或监护人帮助逐步过渡到自主进行; c. 社交能力训练及指导, 训练患者购物、理发等, 由家属或监护人陪同逐步过渡到自主进行; d. 职业康复训练及指导, 训练患者在社区做义工、社区康园中心庇护工场、农疗站等参加职业康复, 由家属或监护人陪同逐步过渡到自主进行。③个案监护指导(由公共卫生医师执行, 对象为家属或监护人): a. 督促监护; b. 报告患者异常情况。

本研究历时3个月, 以每15 d为一个时点, 共7个时点, 使用简明精神量表(BPRS)作为患者精神病症状的评价工具; 社会功能评估量表(SDSS)作为患者社会功能的评价工具; 将BPRS平均评分与SDSS平均评分叠加作为综合评分。对比两组7个时点的评分。

## 1.3 统计学处理

应用SPSS20.0软件进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验、单因素方差分析及Dunnett's  $t$ 检验; 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BPRS 评分

对照组1~6时点的BPRS评分与0时点的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。实验组1时点的BPRS评分与0时点的差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 2~6时点的BPRS评分低于0时点( $P<0.05$ 或 $0.01$ )。两组0、1时点时的BPRS评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 实验组2~6点的BPRS评分均低于同时点的对照组( $P<0.01$ ), 见表1。

### 2.2 SDSS 评分

对照组1~6时点的SDSS评分与0时点的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。实验组1~6时点的SDSS评分与0时点的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组0~4时点时的SDSS评分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ), 实验组5、6点的SDSS评分均低于同时点的对照组( $P<0.05$ ), 见表2。

### 2.3 综合评分

对照组1~6时点的综合评分与0时点的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。实验组1、2时点的综合评分与0时点的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 3~6时点的综合评分低于0时点( $P<0.05$ 或 $0.01$ )。两组0、1时点时的综合评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 实验组2~6点的综合评分均低于同时点的对照组( $P<0.01$ )。见表3。

表1 两组7个观察时点BPRS评分的比较

( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

| 组别  | 0时点      | 1时点      | 2时点                    | 3时点                    | 4时点                    | 5时点                    | 6时点                    |
|-----|----------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 29.0±7.8 | 30.3±6.0 | 31.4±5.0               | 32.3±5.0               | 30.6±5.5               | 31.0±5.8               | 30.6±5.6               |
| 实验组 | 29.3±5.8 | 27.8±3.6 | 25.9±2.9 <sup>ac</sup> | 25.3±3.2 <sup>bc</sup> | 24.1±2.6 <sup>bc</sup> | 23.4±2.3 <sup>bc</sup> | 22.5±2.3 <sup>bc</sup> |

与同组0时点比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ; 与同时点对照组比较: <sup>c</sup> $P<0.01$

表2 两组7个时点SDSS评分的比较

( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

| 组别  | 0时点      | 1时点      | 2时点      | 3时点      | 4时点      | 5时点                   | 6时点                   |
|-----|----------|----------|----------|----------|----------|-----------------------|-----------------------|
| 对照组 | 14.9±4.5 | 13.6±4.8 | 14.5±5.2 | 14.4±5.0 | 14.4±5.8 | 14.8±6.2              | 14.8±6.2              |
| 实验组 | 13.1±4.4 | 12.4±4.2 | 11.8±3.8 | 11.7±3.8 | 11.4±3.8 | 10.9±3.4 <sup>a</sup> | 10.7±3.3 <sup>a</sup> |

与同时点对照组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$

表3 两组7个时点综合评分的比较

( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

| 组别  | 0时点       | 1时点      | 2时点                   | 3时点                    | 4时点                    | 5时点                    | 6时点                    |
|-----|-----------|----------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 43.9±10.6 | 43.6±9.2 | 46.0±8.7              | 47.2±8.4               | 45.1±9.3               | 45.8±10.1              | 45.5±10.3              |
| 实验组 | 42.3±8.3  | 40.7±7.2 | 38.3±7.0 <sup>c</sup> | 37.4±7.2 <sup>ac</sup> | 36.3±6.8 <sup>ac</sup> | 35.3±6.7 <sup>ac</sup> | 34.2±6.6 <sup>bc</sup> |

与同组0时点比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ; 与同时点对照组比较: <sup>c</sup> $P<0.01$

### 3 讨论

我国大多数精神障碍患者基本在精神病医院或精神病疗养院内进行治疗和康复。同时,由于科学发展的限制,目前的治疗手段还难以对所有的精神疾病进行有效而彻底的治疗。而家庭和单位也不愿意让一个还残留着某些精神症状的患者住在家里,或者由单位照管。许多精神病患者就长期滞留在精神病院内,长期脱离家庭与社会,导致人格衰退,出现继发残疾<sup>[4]</sup>。各类慢性精神病人是精神残疾者的主要来源,因此,也是康复工作的主要对象<sup>[5]</sup>。

未来精神障碍患者防治要以政府为主导,不仅仅以社区卫生服务为中心,可以探索以精神病院或者精神病防治院为主体,发挥其预防、治疗和康复方面的最有力作用<sup>[3]</sup>。精神病防治院相对于大多数社区卫生服务中心精神卫生资源更为丰富、人员更为专业<sup>[4-5]</sup>。本项目就是利用自身的精神专科医院的技术条件和资源,承担所在社区的国家基本公共卫生服务,设计综合干预模式在社区进行实验验证,对照分析结果显示:

(1)目前正在实施的国家基本公共卫生服务项目中,精神障碍管理服务并未能达到理想效果,表现为社区的慢性严重精神障碍患者的精神病症状整体的评分水平仍然较高,表明社区中的慢性严重精神障碍患者的精神症状仍然有较高的残留水平。经综合干预模式干预后,社区中的慢性严重精神障碍患者精神症状能得到有效的控制。(2)社区的慢性严重精神障碍患者的社会功能缺陷得到有效的康复。(3)社区慢性严重精神障碍患者的精神症状与社会功能康复的叠加的综合效果使得社区慢性严重精神障碍患者获益。

综合干预模式是在国家基本公共卫生服务的基础干预模式的基础上进行的改良式服务模式,是采用了“公共卫生服务人员+精神科专业人员+监护人”的服务模式。本研究结果显示实验组患者2~6时点的BPRS评分低于0时点,且低于同时点的对照组;5、6时点的SDSS评分均低于同时点的对照组患者;3~6时点的综合评分低于0时点,2~6点的综合评分均低于同时点的对照组( $P<0.05$ 或 $0.01$ )。分析综合干预模式能使社区慢性严重精神障碍患者综合效果获益的主要原因有:(1)综合干预模式可发挥公共卫生专业

人员的档案信息管理和监护指导的专长,及时掌握患者的信息,特别是病情的变化的信息,能及时通知精神科执业医师进行医学处置。(2)综合干预模式可“让专业的人做专业的事”,使用精神科执业医师承担关键的面访任务,能在合理用药方面、观察患者病情的变化方面、识别并及时处置药物引起的不良反应方面可以充分发挥其专业特长,故能有效地提高患者的规范服药率及患者的依从性<sup>[6-7]</sup>,从而能有效控制患者的精神症状。(3)综合干预模式可发挥精神科执业医师在社会功能康复方面指导作用,通过指导患者进行社会功能的康复训练,包括服药、生活技能、社交能力和职业康复等方面的训练,特别是让患者的家属或监护人共同参与了患者的社会功能的康复全过程,能使家庭成员之间建立起正常的家庭关系和情感表达<sup>[1]</sup>,使患者的社会功能康复事半功倍,使患者的社会功能得到全面康复,真正回归家庭与社会。

本研究不足之处是研究周期相对较短,难以观察这种社区综合干预模式对社区慢性严重精神障碍患者的远期效果的影响。但设计的社区综合干预模式是对社区精神障碍管理服务模式的实践和创新,从管理角度能将国家基本公共卫生平台资源与专科医院的精神专业技术有效整合,从专业角度能将社区康复与治疗有机地结合,是社区慢性严重精神障碍患者管理服务有效的干预手段,是社区精神病防治与康复的行之有效的创新举措。

### 参考文献:

- [1]江开达. 精神病学高级教程[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2016:280, 364-366.
- [2]陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:952.
- [3]曾昭楠, 郑富豪. 福州市严重精神障碍患者社区综合康复效果评价[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(7):30.
- [4]朱自强. 福利多元视角下住院精神病人的福利依赖研究——以南京市某医院为例[D]. 南京: 南京理工大学, 2017.
- [5]洪旭, 杨莉. 厦门市基层重性精神病健康管理人员现况调查[J]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(10):761-765.
- [6]彭小冬, 毕建强, 周志坚. 深圳市严重精神障碍患者不服药的相关因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(5):353-359.
- [7]宓为峰, 邹连勇, 李梓萌. 精神分裂症患者用药依从性及复发情况的调查[J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(1):25-28.

## 超声生物显微镜检查对原发性闭角型青光眼的诊断意义

潘丽军, 赵子文 (南阳市中医院眼科, 河南南阳 473003)

**摘要:** **目的** 了解超声生物显微镜(UBM)检查对原发性闭角型青光眼(PACG)的诊断意义。**方法** 60例PACG患者(研究组)及60例健康人(对照组)行UBM检查。**结果** 与对照组比较,研究组晶状体、睫状突厚度均较大( $P<0.01$ ),而前房深度、房角开放距离500、睫状体晶状体距离及小梁睫状体距离较小( $P<0.01$ )。与慢性PACG患者比较,急性PACG患者的周边巩膜厚度、巩膜形态等差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $0.05$ ),前房深度、房角开放距离500、小梁睫状体距离较小( $P<0.01$ )。**结论** UBM可为PACG提供早期诊断依据。

**关键词:** 原发性闭角型青光眼; 超声生物显微镜

中图分类号: R 775.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)03-0334-03

## Diagnostic significance of ultrasound biomicroscopy in primary angle-closure glaucoma

PAN Li-jun, ZHAO Zi-wen (Department of Ophthalmology, Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang 473003, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the diagnostic significance of ultrasound biomicroscopy (UBM) in primary angle-closure glaucoma (PACG). **Methods** UBM was performed on 60 PACG cases (study group) and 60 healthy controls (control group). **Results** Compared with control group, lens and ciliary process thickness was larger ( $P<0.01$ ), while anterior chamber depth (ACD), angle opening distance (AOD) 500, lens-ciliary process distance, and trabecular-ciliary process distance (TCPD) were smaller ( $P<0.01$ ) in study group. Compared with chronic PACG, peripheral scleral thickness and scleral morphology were different ( $P<0.01$  or  $0.05$ ), and ACD, AOD500 and TCPD were smaller ( $P<0.01$ ) in acute PACG. **Conclusion** UBM can provide early diagnosis evidence for PACG.

**Key words:** primary angle-closure glaucoma; ultrasound biomicroscopy

青光眼的主要临床特征为视野缺损、视神经萎缩等,是临床上发生率较高的一类致盲性眼疾病<sup>[1]</sup>,极易对患者的视力健康及生活质量造成不利影响,因此选择一类科学合理的诊断及疗效评估方式已经成为当前临床研究的关键性问题<sup>[2]</sup>。超声生物显微镜(UBM)属于临床上应用较多的一项检查方式<sup>[3]</sup>。本文应用UBM对原发性闭角型青光眼进行检查,结果报道如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 观察对象

选取2019年2月-2021年2月在我院收治的60例原发性闭角型青光眼患者作为研究组,并选择同期接受眼部检查的60例健康人员作为对照组。研究组中,男37例,女23例;年龄39~78岁,平均 $(56.7\pm 7.3)$ 岁;原发性急性闭角型青光眼35例,原发性慢性闭角型青光眼25例。对照组中,男36例,女24例;年龄38~79

岁,平均 $(56.8\pm 7.2)$ 岁。两组的年龄、性别等一般资料具有可比性( $P>0.05$ )。

#### 1.2 方法

利用UBM自设软件并依据有关标准对所有观察对象的晶状体厚度、睫状突厚度、前房深度、房角开放距离500、睫状体晶状体距离、小梁睫状体距离、角膜厚度等指标进行测量。UBM频率设置为50 Hz,其扫描深度需 $\geq 7$  mm,且宽度需 $\leq 7$  mm。研究组患者在接受UBM检查前还接受详细的病史询问、眼压及房前镜检查。比较对照组和研究组的UBM定量检测结果,同时比较研究组中两种疾病类型(原发性急性闭角型青光眼和原发性慢性闭角型青光眼)患者的UBM半定量、定量检测指标结果。

#### 1.3 统计学处理

以SPSS 22.0软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$

收稿日期: 2021-05-06

作者简介: 潘丽军(1974-),女,本科,主治医师, E-mail: 1692012958@qq.com

为差异有统计学意义。

## 2 结果

与对照组比较,研究组晶状体、睫状突厚度较大( $P<0.01$ ),而前房深度、房角开放距离 500、睫状体晶状体距离及小梁睫状体距离较小( $P<0.01$ ),见表 1。

原发性急性闭角型青光眼和原发性慢性闭角型青光眼患者的周边巩膜厚度、巩膜形态差异有统计学意义( $P<0.01$  或  $0.05$ ),见表 2。与原发性慢性闭角型青光眼患者比较,原发性急性闭角型青光眼患者的前房深度、房角开放距离 500、小梁睫状体距离较小( $P<0.01$ ),见表 3。

表 1 两组UBM 定量检测结果的比较

( $\bar{x}\pm s$ , mm)

| 组别  | <i>n</i> | 晶状体厚度                  | 睫状突厚度                  | 前房深度                   | 房角开放距离 500             | 睫状体晶状体距离               | 小梁睫状体距离                | 角膜厚度      |
|-----|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| 对照组 | 60       | 4.21±0.19              | 0.15±0.03              | 2.61±0.32              | 0.31±0.15              | 0.66±0.13              | 0.83±0.18              | 0.51±0.07 |
| 研究组 | 60       | 4.81±0.35 <sup>a</sup> | 0.26±0.07 <sup>a</sup> | 1.92±0.13 <sup>a</sup> | 0.18±0.09 <sup>a</sup> | 0.56±0.12 <sup>a</sup> | 0.65±0.09 <sup>a</sup> | 0.53±0.05 |

与对照组比较:<sup>a</sup> $P<0.01$

表 2 不同疾病类型青光眼患者UBM 半定量检测指标结果的比较

(例)

| 疾病类型        | <i>n</i> | 睫状体位置 |     |     | 周边巩膜厚度 <sup>a</sup> |     |     | 巩膜形态 <sup>b</sup> |     |
|-------------|----------|-------|-----|-----|---------------------|-----|-----|-------------------|-----|
|             |          | 靠后型   | 居中型 | 靠前型 | 肥厚型                 | 中间型 | 偏薄型 | 膨隆型               | 平坦型 |
| 原发性急性闭角型青光眼 | 35       | 7     | 19  | 9   | 8                   | 16  | 11  | 33                | 2   |
| 原发性慢性闭角型青光眼 | 25       | 9     | 15  | 1   | 14                  | 6   | 5   | 7                 | 18  |

两种疾病类型间比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$

表 3 不同疾病类型青光眼患者UBM 定量检测结果的比较

( $\bar{x}\pm s$ , mm)

| 疾病类型        | <i>n</i> | 晶状体厚度     | 睫状突厚度     | 前房深度 <sup>a</sup> | 房角开放距离 500 <sup>a</sup> | 睫状体晶状体距离  | 小梁睫状体距离 <sup>a</sup> | 角膜厚度      |
|-------------|----------|-----------|-----------|-------------------|-------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| 原发性急性闭角型青光眼 | 35       | 4.71±0.26 | 0.22±0.03 | 1.76±0.17         | 0.13±0.07               | 0.56±0.13 | 0.59±0.12            | 0.52±0.09 |
| 原发性慢性闭角型青光眼 | 25       | 4.69±0.33 | 0.21±0.04 | 2.15±0.23         | 0.26±0.11               | 0.58±0.12 | 0.73±0.15            | 0.51±0.11 |

两种疾病类型间比较:<sup>a</sup> $P<0.01$

## 3 讨论

原发性青光眼属于临床上比较多见的慢性眼病类型,大多数患者需要长时间接受持续的药物治疗<sup>[4]</sup>。若患者未接受长期的有效治疗,则极易导致视力丧失,因而需要定期检查眼压,确保自身能得到科学合理的药物治疗<sup>[5]</sup>。相关研究显示,UBM 的优势在于分辨率高、能穿透非透明介质等,在临床诊断中应用能进一步认识青光眼发病机制及疾病类型,同时还能对疾病鉴别诊断及疗效判定等起到一定的指导作用<sup>[6-7]</sup>。本文中,研究组晶状体、睫状突厚度较大( $P<0.01$ ),且前房深度、房角开放距离 500、睫状体晶状体距离及小梁睫状体距离较小( $P<0.01$ ),提示利用UBM 检查能在早期对原发性闭角型青光眼疾病进行有效的鉴别及诊断<sup>[8]</sup>。同时,与原发性慢性闭角型青光眼患者比较,原发性急性闭角型青光眼患者周边巩膜厚度及巩膜形态差异有统计学意义( $P<0.05$  或  $0.01$ ),小梁睫状体距离、房角开放距离 500 及前房深度较小( $P<0.01$ ),提示UBM 检查能在一定程度上对原发性闭角型青光眼的类型进行明确判断,为临床疾病分型提供一定的参

考<sup>[9-10]</sup>。综上所述,UBM 诊断原发性闭角型青光眼的指导性及实用性均相对较高,且能为早期诊断此类疾病提供明确的诊断依据。

## 参考文献:

- [1]程欢欢,梁远波,胡城,等.穿透性黏小管成形术治疗原发性闭角型青光眼的初步疗效观察[J].中华眼科杂志,2019,55(6):448-453.
- [2]ASEFA N G, NEUSTAETER A, JANSONIUS N M, et al. Heritability of glaucoma and glaucoma-related endophenotypes: Systematic review and meta-analysis[J]. Surv Ophthalmol, 2019, 64(6):835-851.
- [3]王礼明,东莉洁,刘勋,等.急性原发性闭角型青光眼急性发作期房水蛋白质组学分析[J].中华眼科杂志,2019,55(9):687-694.
- [4]ZHANG H, JIA H, DUAN X, et al. The Chinese glaucoma study consortium for patients with glaucoma[J]. J Glaucoma, 2019, 28(11):974-978.
- [5]黄楚开,王蕾,张铭志,等.主导眼和非主导眼与慢性原发性闭角型青光眼严重程度的关联性分析[J].中华实验眼科杂志,2020,38(5):410-414.

- [6] HE M, JIANG Y, HUANG S, et al. Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183):1609-1618.
- [7] 李爱林, 郭黎霞, 吕爱国, 等. 急性闭角型青光眼睫状体解剖特征的测量分析[J]. 眼科, 2019, 28(1):29-33.
- [8] CHAKRABORTY S, SHARMA A, SHARMA A, et al. Haplotype-based genomic analysis reveals novel association of CNTNAP5

- genic region with primary angle closure glaucoma[J]. J Biosci, 2021, 46(1):1-9.
- [9] 陈君毅, 孙兴怀, 陈雪莉. 合理应用晶状体摘除手术治疗原发性闭角型青光眼[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(1):9-12.
- [10] 李思珍, 梁远波, 王宁利, 等. 周边虹膜前粘连范围对激光周边虹膜成形术治疗原发性闭角型青光眼急性发作期效果的影响[J]. 眼科, 2019, 28(1):31-36.

## Rex 手术治疗儿童门静脉海绵样变 6 例的临床效果分析

姚志广<sup>1,2</sup>, 温哲<sup>1</sup>, 潘春燕<sup>2</sup>, 林锦辉<sup>2</sup>, 钟建华<sup>2</sup> (1. 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心, 广东广州 510623; 2. 东莞市第八人民医院 东莞市儿童医院, 广东东莞 523320)

**摘要:** **目的** 总结 Rex 手术治疗儿童门静脉海绵样变的临床效果。**方法** 回顾性分析 6 例门静脉海绵样变患儿的临床资料、手术方式及预后情况。**结果** 6 例患儿手术均顺利, 术后门静脉压力明显降低, 白细胞、血红蛋白、血小板水平恢复正常。术后 12 个月超声检查结果提示吻合口血流通畅, 脾脏明显缩小。**结论** Rex 手术治疗儿童门静脉海绵样变效果良好, 可有效降低门静脉压力, 缓解脾亢进。

**关键词:** Rex 手术; 门静脉海绵样变; 儿童

**中图分类号:** R 45

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0336-03

## Clinical efficacy of Rex operation on 6 children with cavernous transformation of portal vein

YAO Zhi-guang<sup>1,2</sup>, WEN Zhe<sup>1</sup>, PAN Chun-yan<sup>2</sup>, LIN Jin-hui<sup>2</sup>, ZHONG Jian-hua<sup>2</sup> (1. Guangzhou Women and Children Medical Center, Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China; 2. Dongguan Eighth People's Hospital, Dongguan Children's Hospital, Dongguan 523320, China)

**Abstract:** **Objective** To summarize the clinical efficacy of Rex operation on children with cavernous transformation of portal vein (CTPV). **Methods** Clinical data, surgical methods and prognosis of 6 CTPV children were retrospectively analyzed. **Results** The postoperative events were unremarkable in 6 patients, with the significant reduction of portal vein pressure and normalization of leukocytes, hemoglobin and platelets. Ultrasound showed patent anastomotic blood flow and shranked spleen at 12 months postoperation. **Conclusion** Rex operation is effective for CTPV children through reducing portal vein pressure and alleviating hypersplenism.

**Key words:** Rex operation; cavernous transformation of portal vein; children

门静脉海绵样变性(cavernous transformation of the portal vein, CTPV) 是指先天或后天性的病因导致门静脉主干及其分支发生不同程度的阻塞, 使肝脏血流灌注量发生代偿性改变, 门静脉处形成扩张迂曲的侧支血管丛, 在影像学上状似海绵而得名<sup>[1]</sup>。目前CTPV的发病原因尚不明确, 主要与门静脉栓塞、门静脉先天性发育异常、肝静脉阻塞性疾病、各种血液系统疾病、手术、门静脉炎等有关。CTPV 常见于儿童, 属肝前性门静脉高压, 约占儿童门静脉高压的 40%<sup>[2]</sup>。其主要表

现为消化道反复出血、脾大及脾功能亢进等症状, 因此治疗方案主要是处理食管胃底静脉曲张破裂出血、脾功能亢进、脾大。目前CTPV 患者以手术治疗为主, 现手术方式主要是断流术、分流术、转流术、肝移植等, 其中肠系膜上静脉-肝内门静脉左支搭桥术(Rex 手术) 因可以恢复入肝血流, 符合生理灌注, 已成为治疗 CTPV 的首选方式<sup>[3]</sup>。本文回顾性分析了 2015 年 5 月至 2020 年 4 月东莞市儿童医院收治且以 Rex 手术治疗的 6 例儿童门静脉海绵样变的临床资料。

收稿日期: 2021-12-16

作者简介: 姚志广 (1986-), 男, 学士, 副主任医师, E-mail: 308176033@qq.com

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

儿童门静脉海绵样变患儿6例,男4例,女2例;年龄1.0~15.5岁,第1次手术时的平均年龄9.5岁;6例临床表现均为呕血、脾大,4例出现便血;术前均通过血常规、肝肾功能、超声及CT等辅助检查诊断为CTPV。术前门静脉压为27~35 cmH<sub>2</sub>O,白细胞 $(1.7\sim 3.4)\times 10^9/L$ ,血红蛋白43~71 g/L,血小板 $(43\sim 74)\times 10^9/L$ 。

### 1.2 方法

上腹部手术取上腹部肋缘下弧形切口。在空肠系膜处,游离1条肠系膜上静脉的3级属支血管,置入留置针测量门静脉压力并造影。沿肝圆韧带向Rex窝分离,分离至门静脉左支矢状部,术中需确认是否开放、闭塞或发育不良。若门静脉左支矢状部可见其向肝Ⅲ、Ⅳ段发出的门静脉属支,一般可见4~6支,判断开放且发育良好。打开胃结肠韧带,寻找结肠中静脉根部,分离找到肠系膜上静脉,并游离约3 cm备用,取肝胃韧带近幽门处游离一吻合隧道。取左颈部上下两个横切口,截取左颈内静脉7~9 cm并放置于普通肝素生理盐水备用。阻断门静脉左支,将左颈内静脉与其行端侧吻合,然后将搭桥血管从分离好的隧道穿过并越过胰腺前方,阻断肠系膜上静脉后与搭桥血管另一端行端侧吻合。若发现搭桥血管吻合张力过高或过短,可在胰腺上方的门静脉处与门静脉左支矢状部吻合。吻合结束后再次测量门静脉压力并造影。术后作抗凝治疗。比较患儿术前、后门静脉压力,术前及术后12个月血液白细胞、血红蛋白和血小板的水平,吻合口有无狭窄,桥静脉有无血栓形成及脾脏大小情况。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS19.0软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

6例患儿均顺利完成手术,术后恢复良好,症状均得到缓解。6例均作术后定期复查,与术前比较,术后12个月的门静脉压力明显降低( $P<0.01$ ),白细胞、血

红蛋白、血小板水平均提高至正常( $P<0.01$ ),见表1。术后1、3、9、12月的超声检查结果显示吻合口血流通畅,无血栓形成。术后12月脾脏彩超复查结果显示6例患儿的脾脏均明显缩小。

## 3 讨论

儿童门静脉海绵样变性病因目前仍未明了,临床主要表现为门静脉高压。儿童门静脉海绵样变诊断不难,通过临床表现及相应的辅助检查即可明确诊断。疾病早期对肝脏的影响较小,随着门静脉病变后肝脏门静脉供血的减少,肝细胞及肝功能受到影响,可能会出现一些肝脏并发症(如腹水、肝纤维化、肝性脑病等)<sup>[4]</sup>,因此解决门静脉受阻可缓解患儿的症状。现阶段的治疗方案主要以手术为主,但目前无统一的指南指导治疗。儿童作为特殊的群体,其手术方式不同于成人,除考虑疾病治疗外还需考虑生长发育、生活质量等问题,故选择恰当的手术方式非常重要<sup>[5]</sup>。目前主要的术式有断流术、门-体静脉系统分流术(其中以Warren分流术开展较多)以及Rex术。然而无论是断流术或分流术仅能降低食管胃底静脉曲张再出血的风险。理想的手术治疗效果是要达到既可改善脾功能亢进、缓解消化道出血,同时也要保证肝脏正常的生理功能<sup>[6]</sup>。Rex术式通过肠系膜上静脉-肝内门静脉左支搭桥术(Rex手术)恢复入肝血流,符合生理灌注,已成为治疗CTPV的首选方式。本文通过比较Rex手术治疗6例儿童门静脉海绵样变术前后的结果,了解其治疗儿童门静脉海绵样变的疗效。6例均使用颈内静脉行肠系膜上静脉-肝内门静脉左支搭桥术(Rex手术),术后门静脉压力明显降低。文献报道目前移植血管大多取自胃冠状静脉及颈内静脉,因其血管直径 $>5$  mm<sup>[7]</sup>,而颈内静脉血管直径约1 cm,桥静脉吻合口较宽,且不迂曲,分支少,不易形成狭窄及血栓形成<sup>[8]</sup>,能使肠系膜上静脉更通畅地汇入门静脉左支,从而有效降低门静脉压力。

本文6例术后12个月脾脏明显缩小,白细胞、血红蛋白、血小板水平均回升至正常。脾功能亢进是门脉高压的重要临床症状之一,也是导致三系细胞减少的重要原因。脾脏血液回流门静脉受阻,脾脏正常血

表1 术前、后门静脉压力及三系细胞水平的比较

( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

| 时间 | 门静脉压力/cmH <sub>2</sub> O      | 白细胞/ $(\times 10^9/L)$       | 血红蛋白/(g/L)                     | 血小板/ $(\times 10^9/L)$          |
|----|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 术前 | 31.17 $\pm$ 2.79              | 2.64 $\pm$ 0.61              | 58.67 $\pm$ 10.66              | 56.83 $\pm$ 13.18               |
| 术后 | 20.33 $\pm$ 1.49 <sup>a</sup> | 8.48 $\pm$ 1.37 <sup>a</sup> | 110.00 $\pm$ 7.80 <sup>a</sup> | 163.83 $\pm$ 64.78 <sup>a</sup> |

与术前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$

容量可由 20% 增加至 70%, 大量血细胞存在脾脏, 导致外周细胞减少<sup>[9]</sup>。同时脾功能亢进时脾脏会纤维化, 对血细胞有一定破坏作用。脾组织及外周血中一些主要的 CD 分子和脾脏产生 Tufstin 的能力均明显降低, NK 细胞、部分免疫球蛋白和补体成分减少, 是三系细胞减少重要原因<sup>[10]</sup>。而施行 Rex 手术可明显降低门静脉压力, 促进脾脏血液回流, 释放脾脏中的血细胞, 使脾脏体积缩小, 减轻脾脏纤维化程度及脾脏功能抑制作用, 避免三系细胞继续遭受破坏; 同时由于门静脉压力降低也可缓解消化道出血, 减少血细胞丢失, 从而使三系细胞水平得以恢复正常。

血栓形成的原因很多, 除了适当的术中和术后抗凝, 关键是手术时所截取的桥血管长度要合适, 吻合口张力不能过高从而避免血管成角扭曲, 保证血流通畅<sup>[11]</sup>。若搭桥血管走行迂曲, 侧枝较多, 血管中产生涡流, 管壁剪切力, 则容易发生血栓。影响桥血管通畅的主要因素有吻合口有无狭窄及有无血栓形成。研究认为为避免吻合口狭窄, 搭桥血管直径应大于 5 mm, 且分叉少, 同时要达到无张力的长度<sup>[12-13]</sup>。也有文献报道经颈内静脉搭桥 Rex 术后预后良好, 桥血管通畅率大于 90%<sup>[14-15]</sup>。可见颈内静脉的直径和长度均满足 Rex 术的手术要求, 而且分支少, 故本文将其作为搭桥血管的首选, 目的在于减少吻合口狭窄及血栓形成。本文结果也显示 6 例 CTPV 手术吻合口均无狭窄及无血栓形成。

综上所述, 使用颈内静脉行 Rex 术治疗儿童门静脉海绵样变, 桥静脉通畅率高, 可有效降低门静脉压力, 缓解脾功能亢进, 促进三系细胞水平恢复, 临床疗效满意。

#### 参考文献:

- [1] MOOMJIAN L N, WINKS S G. Portal cavernoma cholangiopathy: diagnosis, imaging, and interventio[J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42(1):57-68.
- [2] DE VILLE DE GOYET J, D' AMBROSIO G, GRIMALDI C. Surgical management of portal hypertension in children[J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(3):219-232.
- [3] 孙蕊, 李龙. 儿童门静脉海绵样变性的外科手术治疗研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(12):1145-1151.
- [4] 王果, 冯杰雄. 小儿腹部外科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:121-132.
- [5] 黄宗伟, 高志刚, 章立峰, 等. 儿童门静脉海绵样变 18 例诊疗分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(9):56-61.
- [6] BAMBINI D A, SUPERINA R, ALMOND P S, et al. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(1):13-19.
- [7] 张金山, 李龙, 刘树立, 等. 小儿肝外门静脉高压 Rex 术后门静脉高压复发的临床分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(12):894-897.
- [8] 刘涛, 温哲, 梁奇峰, 梁鉴坤, 等. Rex 术治疗儿童门静脉海绵样变疗效分析[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(5):410-414.
- [9] 肖函, 王利. 肝硬化血小板减少的病理生理发生机制[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4):462-465.
- [10] CUI J, MING J H, KE R, et al. Quality control of PSE and the study of portal hemodynamics changes after PSE[J]. World J Gastroenterol, 2000, 6(3):14.
- [11] 温哲, 白晓玲, 刘涛, 等. 儿童门静脉高压 Rex 手术后血管并发症分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(2):97-102.
- [12] 李龙. 儿童门静脉海绵样变性的外科手术治疗研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(12):1145-1151.
- [13] KIM H B, POMPOSELLI J J, LILLEHEI C W, et al. Mesogonadal shunts for extrahepatic portal vein thrombosis and variceal hemorrhage[J]. Liver Transpl, 2005, 11(11):1389-1394.
- [14] SUPERINA R, BAMBINI D A, LOKAR J, et al. Correction of extrahepatic portal vein thrombosis by the mesenteric to left portal vein bypass[J]. Ann Surg, 2006, 243(4):515-521.
- [15] DE VILLE DE GOYET J, LO ZUPONE C, GRIMALDI C, et al. Meso-Rex bypass as an alternative technique for portal vein reconstruction at or after liver transplantation in children: review and perspectives[J]. Pediatr Transplant, 2013, 17(1):19-26.

## 单采血小板报废的主要原因及预防措施

曹鸿霖<sup>1</sup>, 张 胜<sup>2</sup>, 陈天成<sup>3</sup>, 伍昌林<sup>4\*</sup>, 刘永梅<sup>1</sup>, 陈侨华<sup>5</sup>, 温李花<sup>5</sup> (1. 深圳市宝安区中心血站业务科, 广东深圳 518101; 2. 深圳市宝安区中心血站长室, 广东深圳 518101; 3. 深圳市宝安区中心血站党务人事科, 广东深圳 518101; 4. 深圳市第二人民医院输血科, 广东深圳 518035; 5. 深圳市宝安区中心血站供血服务科, 广东深圳 518101)

**摘要:** 目的 分析单采血小板报废的主要原因。方法 统计 2015–2017 年度某血站单采血小板采报废率数据, 分析报废的主要原因; 2018 年采取相应的干预措施, 评价干预措施效果。结果 2015–2017 年单采血小板报废率为 1.61%, 其中主要为非检测因素所致 ( $P < 0.01$ ); 2018 年加入干预措施后过期报废率明显下降 ( $P < 0.01$ ), 而检测因素及其他非检测因素所致报废率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 合理的单采血小板库存管理制度可有效降低过期报废率。

**关键词:** 单采血小板; 报废; 献血者

中图分类号: R 331.1<sup>+</sup>43

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0339-03

## Main causes and preventive measures of platelet apheresis scrapping

CAO Hong-lin<sup>1</sup>, ZHANG Sheng<sup>2</sup>, CHEN Tian-cheng<sup>3</sup>, WU Chang-lin<sup>4\*</sup>, LIU Yong-mei<sup>1</sup>, CHEN Qiao-hua<sup>5</sup>, WEN Li-hua<sup>5</sup> (1. Business Department; 2. Director Office; 3. Party Affairs and Personnel Department; 5. Blood Supply Service Department; Bao'an District Central Blood Bank, Shenzhen 518101, China; 4. Blood Transfusion Department, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China)

**Abstract:** Objective To analyze the main reasons for platelet apheresis scrapping. Methods The platelet apheresis scrapping data of a blood bank were collected between 2015 and 2017, and main scrapping reasons were then analyzed. The intervention efficacy was evaluated after taking intervention measures in 2018. Results From 2015 to 2017, the overall scrapping rate was 1.61%, which was commonly caused by non-detection factors ( $P < 0.01$ ). The expired scrapping rate was obviously reduced following intervention measures in 2018 ( $P < 0.01$ ), while the scrapping rate due to detection factors and other non-detection factors was unchanged ( $P > 0.05$ ). Conclusion The reasonable inventory control system of platelet apheresis can be effective to decrease the expired scrapping rate.

**Key words:** platelet apheresis; scrapping; blood donor

近年来随着输血医学的发展,成分输血的普及,单采血小板在临床得到广泛应用,且大多文献报道其用量呈逐年上升趋势<sup>[1-4]</sup>。血小板是一种常见的血液制品<sup>[5]</sup>,输注是为了防止血小板减少症患者出血或帮助活动性出血患者止血<sup>[6]</sup>,如白血病、再生障碍性贫血、继发性血小板减少症、重度贫血等<sup>[7]</sup>。单采血小板是一种十分重要的医疗资源,来自固定的无偿献血者,基于其采集过程复杂、成本昂贵、保存期短、献血者招募困难等特点,其血液报废率尤被关注<sup>[8]</sup>。本文对深圳市宝安区中心血站 2015–2017 年机采血小板采集及报废进行分类分析,了解各类血小板报废的原因,探讨干预

措施对降低血小板报废率的影响。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般方法

收集 2015–2017 年深圳市宝安区中心血站单采血小板的采集量、报废量数据,分析血小板报废的原因,2018 加入干预措施后统计其原因报废数量及报废率。所有的单采血小板献血者均符合《献血者健康检查要求》(GB18467–2011)中的规定,捐献一次全血合格后,在规定的献血间隔内,经体格检查,血常规、乙肝表面抗原(HBsAg)、谷丙转氨酶(ALT)检测合格后

收稿日期: 2021-11-18

作者简介: 曹鸿霖 (1976–),女,医学硕士,副主任技师, E-mail: 592059130@qq.com

通信作者: 伍昌林 (1975–),男,医学博士,主任检验师, E-mail: 281320236@126.com

利用全自动血细胞分离机采集。

## 1.2 试剂及仪器

试剂 HBsAg 试剂由北京万泰和英国索林公司提供; 抗-HCV 由珠海丽珠和美国强生公司提供; 抗-HIV 由珠海丽珠、法国伯乐公司提供; 抗-TP 由北京万泰公司、珠海丽珠公司提供, ALT 由深圳迈瑞公司提供, ELISA 项目质控血清由北京康彻思坦公司提供, ALT 质控品由深圳迈瑞公司提供, 全自动加样仪(型号 Microlab AT+2), 全自动加样仪(Xantus-150); 全自动酶联免疫分析仪(型号 Mirolab FAME); 血细胞计数仪(型号 Sysmex), 快速全自动干式生化分析仪(型号 Reflotron Plus)。核酸检测设备: Tigris 全自动核酸检测分析仪, Panther 全自动核酸检测分析仪; 试剂: HBV/HCV/HIV 联检试剂由设备厂家盖立复公司提供。

## 1.3 方法

1.3.1 检测因素报废 根据《血站技术操作规程》要求, 检测血液中乙型肝炎病毒感染标志物、丙型肝炎病毒感染标志物、人类免疫缺陷病毒感染标志物、梅毒螺旋体病毒感染标志物和 ALT 用相应试剂和仪器对样本进行初检和复检, 任一项目检测结果呈阳性反应的样本, 均进行双孔再检, 如果双孔复试结果中任何 1 孔为

反应性, 则检测结论为反应性, 对应的血液隔离并报废; 核酸检测结果为反应性的, 判定为核酸检测不合格。

1.3.2 非检测因素报废 主要包括过期和其他(冲红、不足量、脂肪血和破袋、耗材质量问题)等原因报废; 其中过期分为对照组: 2015-2017 年盲采导致; 实验组: 2018 年加入干预措施即建立合理的库存管理机制后引起的报废, 干预措施如下: (1)每周根据上周用量制定最低和最高库存; (2)按医院预约计划采集(医院订血, 发血科下单给献血服务科采集); (3)用量增加时应与输血科及时沟通, 了解患者情况, 及时调整最高库存量; (4)每天与供血服务科核对下单与采集的单采血小板数量, 避免多采; (5)制定科室质量管理目标即每年单采血小板过期报废率 $<0.5\%$ 。

## 2 结果

### 2.1 单采血小板量及报废率

2015-2017 年, 我站采集单采血小板总计 8 177 袋, 总报废率为 1.61%; 检验因素报废总量 42 袋, 报废率为 0.51%, 非检验因素报废总量 90 袋, 报废率 1.10%; 检验因素与非检验因素总报废率比较, 差异有统计学意义,  $P<0.01$ 。见表 1。

表 1 2015-2017 年单采血小板总采集量、报废率及检验与非检验因素报废情况

| 时间     | n     | 报废/袋 | 报废率/% | 检验因素 |       | 非检验因素 |                   |
|--------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------------------|
|        |       |      |       | 报废/袋 | 报废率/% | 报废/袋  | 报废率/%             |
| 2015 年 | 2 074 | 27   | 1.30  | 6    | 0.29  | 21    | 1.01              |
| 2016 年 | 2 747 | 51   | 1.86  | 15   | 0.55  | 36    | 1.31              |
| 2017 年 | 3 356 | 54   | 1.61  | 21   | 0.63  | 33    | 0.98              |
| 总计     | 8 177 | 132  | 1.61  | 42   | 0.51  | 90    | 1.10 <sup>a</sup> |

与检验因素总报废率比较: <sup>a</sup> $P<0.01$

### 2.2 单采血小板非检测因素报废情况

2015-2017 年总过期报废率为 0.95%, 其他原因(不足量、脂肪血、冲红、破袋耗材质量问题)报废率为 0.15%; 过期及其他因素每年的报废率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 2018 年加入干预措施后的情况

制定合理的单采血小板库存计划, 与 2015-2017 年过期总报废率比较, 报废率明显下降, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), 见表 3。

### 2.4 单采血小板检测因素报废情况分析

2015-2017 年单采血小板检测因素报废由高到底核酸、酶免及生化, 报废率分别为 0.22%、0.21%、0.09%, 各因素每年的报废率比较, 差异无统计学意义

( $P>0.05$ ), 见表 4。

表 2 2015-2017 年单采血小板非检测因素报废情况的比较

| 年份   | n     | 过期 |       | 其他原因 |       |
|------|-------|----|-------|------|-------|
|      |       | 袋数 | 报废率/% | 袋数   | 报废率/% |
| 2015 | 2 074 | 17 | 0.82  | 4    | 0.19  |
| 2016 | 2 747 | 30 | 1.09  | 6    | 0.22  |
| 2017 | 3 356 | 31 | 0.92  | 2    | 0.06  |
| 合计   | 8 177 | 78 | 0.95  | 12   | 0.15  |

表 3 2015-2017 与 2018 年单采血小板过期报废分析

| 时段          | n     | 过期袋数 | 报废率/%             |
|-------------|-------|------|-------------------|
| 2015-2017 年 | 8 177 | 78   | 0.95              |
| 2018 年      | 3 575 | 5    | 0.14 <sup>a</sup> |

与 2015-2017 年比较: <sup>a</sup> $P<0.01$

表4 2015–2017年单采血小板检测因素报废情况

| 年份   | <i>n</i> | 酶免检测 |      | 核酸检测 |      | 生化检测 |      |
|------|----------|------|------|------|------|------|------|
|      |          | 袋数   | 报废率% | 袋数   | 报废率% | 袋数   | 报废率% |
| 2015 | 2074     | 1    | 0.05 | 3    | 0.14 | 2    | 0.10 |
| 2016 | 2747     | 6    | 0.22 | 8    | 0.29 | 1    | 0.04 |
| 2017 | 3356     | 10   | 0.30 | 7    | 0.21 | 4    | 0.12 |
| 合计   | 8177     | 17   | 0.21 | 18   | 0.22 | 7    | 0.09 |

### 3 讨论

单采血小板是应用血细胞分离机在全封闭的条件下,自动将符合要求的献血者血液中的血小板分离并悬浮于一定量血浆内的单采成分血<sup>[9]</sup>,主要用于血液肿瘤患者预防或治疗出血,疗效好,不良反应小,可以减少感染性和非感染性血小板输血反应<sup>[10]</sup>,近年来广泛用于临床,深圳地区单采血小板采集量逐年增加,报废率也不断攀升<sup>[1]</sup>。从表1可以看出,本血站2015–2017年单采血小板总报废率为1.61%,检验因素报废率与非检验因素相比差异有统计学意义( $P<0.01$ );进一步分析非检验因素报废情况,从表2发现以过期报废为主,报废率0.95%,2015–2017年间每年报废率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。虽然我们有一批固定单采血小板献血者,但是相比全血招募还是比较困难,由于采集时间较长,平时招募更加困难,因此在2015–2017年周末和节假日加大采集量(盲采)补充库存,再加上临床用血需求量的不确定性<sup>[11]</sup>,血小板保存期限(5 d)相对较短,这是导致过期报废的主要原因。为了降低单采血小板因过期导致的报废率,本文在2018年加入干预措施即建立合理的库存管理机制,表3结果显示,与2015–2017年相比,2018年的过期总报废率明显降低( $P<0.01$ ),其中一项干预措施科室质量管理目标即每年单采血小板过期报废率 $<0.5\%$ ,2018报废率为0.14%,达到预期目标,以上数据证明干预措施有效,可以长期推广使用。

表2显示其他原因(脂肪血、冲红、不足量、破袋耗材质量问题)报废率占比较低,每年相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对于其他原因引起单采血小板报废及预防措施将另文讨论。

从表4可以看出检验因素单采血小板报废率由高向低依次是核酸、酶免、生化,各报废率每年相比差

异无统计学意义( $P>0.05$ )。本血站单采血小板献血者要求必须献过一次全血合格后才能献血小板,那么为什么又会出现检验因素不合格呢?原因可能是假阳性。本文为后期研究如何预防核酸、酶免假阳性以及避免假阳性丢失献血者提供了依据。

### 参考文献:

- [1] 聂冬梅, 古醒辉, 王霞, 等. 2007–2014年深圳地区单采血小板报废原因分析及对策[J]. 中国输血杂志, 2016, 7(29): 741–744.
- [2] CAZZOLA M. Introduction to a review series on transfusion medicine[J]. Blood, 2019, 133(17): 1793–1794.
- [3] ELLINGSON K D, SAPIANO M R, HAASS K A, et al. Continued decline in blood collection and transfusion in the United States–2015[J]. Transfusion, 2017, 57(Suppl 2): 1588–1598.
- [4] RAJBHANDARY S, WHITAKER B I, PEREZ G E. The 2014–2015 AABB blood collection and utilization survey report[M]. Bethesda, MD: AABB Press, 2018.
- [5] GOTTSCHALL J, WU Y Y, TRIUIZI D, et al. The epidemiology of platelet transfusions: an analysis of platelet use at 12 US hospitals[J]. Transfusion, 2019, 9999: 1–8.
- [6] YAZER M H, SHAZ B, SEHEULT J N, et al. Trends in platelet distributions from 2008 to 2017: A survey of twelve national and regional blood collectors[J]. VOX Sanguinis, 2020, 12917: 1–8.
- [7] 张刚, 左正荣. 单采血小板报废原因分析及对策[J]. 中国当代医药, 2010, 17(24): 160–161.
- [8] 孙绍秋, 魏中菲, 毛秀军. 唐山市机采血小板血液检测项目报废原因分析[J]. 临床输血与检验, 2016, 3(18): 236–237.
- [9] GB 18469–2012 全血与成分血质量要求[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012: 3.
- [10] AICAINA P S. Platelet transfusion: And update on challenges and outcomes[J]. J Blood Med, 2020, 11: 19–26.
- [11] 刘艳芳, 黄春萍, 巫玲. 单采血小板报废原因分析[J]. 实用医技杂志, 2019, 4(26): 413–415.

# 急性心肌梗死并发急性肾损害的危险因素分析

张云辉, 邓仙炳, 陈校春 (阳江市中医医院急诊科, 广东阳江 529500)

**摘要:** **目的** 分析急性心肌梗死并发急性肾损害(AMI-AKI)危险因素。**方法** 195例AMI患者分为AKI组(27例)和非AKI组(168例),比较两组临床资料和实验室检查结果, logistic 回归分析AMI-AKI危险因素。**结果** AKI组年龄、发病至入院时间 $\geq 6$  h、基利普(Killip)分级 $\geq 3$ 级、前壁/前间壁梗死、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)均高于非AKI组;左室射血分数低于非AKI组(均 $P < 0.05$ )。logistic 回归分析显示:年龄、发病至入院时间 $\geq 6$  h、Killip 分级 $\geq 3$ 级、前壁/前侧壁梗死、CK-MB是AMI-AKI危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 高龄、入院延迟、Killip 分级 $\geq 3$ 级、前壁/前侧壁梗死、CK-MB升高是AMI-AKI危险因素。

**关键词:** 急性心肌梗死;急性肾损害;危险因素

中图分类号: R 542.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0342-04

## Risk factors for acute myocardial infarction with acute kidney injury

ZHANG Yun-hui, DENG Xian-bing, CHEN Xiao-chun (Department of Emergency, Yangjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangjiang 529500, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the risk factors for acute myocardial infarction with acute kidney injury (AMI-AKI). **Methods** Clinical and laboratory data of 195 AMI patients were collected, and then compared between AKI ( $n=27$ ) and non-AKI ( $n=168$ ) groups. The risk factors for AMI-AKI were analyzed by logistic regression. **Results** Compared with non-AKI group, age, admission time  $\geq 6$  h, Killip grade  $\geq 3$ , anterior/anteroseptal wall infarction, creatine kinase (CK) and CK-MB were higher, while left ventricular ejection fraction was lower in AKI group ( $P < 0.05$ ). logistic regression analysis showed that age, admission time  $\geq 6$  h, Killip grade  $\geq 3$ , anterior/anteroseptal wall infarction, and CK-MB were risk factors for AMI-AKI ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Old age, delayed admission, Killip grade  $\geq 3$ , anterior/anteroseptal wall infarction, and elevated CK-MB are the risk factors for AMI-AKI.

**Key words:** acute myocardial infarction; acute kidney injury; risk factors

急性心肌梗死(AMI)属临床常见病症,发病率逐年上升<sup>[1-2]</sup>。AMI常常并发急性肾损伤(AKI),严重影响患者生活质量<sup>[3-4]</sup>。以往研究认为AMI会影响心功能,增加泵衰竭的发生几率,引发AKI<sup>[5-6]</sup>。机体血管紧张素II的释放量增加,引起血管收缩,将加重肾脏损伤<sup>[7-8]</sup>。研究表明,高龄、肺水肿或心源性休克者AKI的发生风险高<sup>[9-10]</sup>。本研究分析前壁/前侧壁梗死与AKI之间的关系,探讨AMI-AKI的危险因素。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年3月在我院治疗的AMI患者195例,其中男118例,女77例;年龄54~85岁,平均年龄(65.8 $\pm$ 9.2)岁。纳入标准:(1)AMI诊断

符合2018年急性心肌梗死全球统一定义中的标准<sup>[11]</sup>;(2)发病至入院时间不超过24 h;(3)入组前未经皮冠状动脉介入治疗(PCI)治疗;(4)患者及家属知情同意。排除标准:(1)有心脏、肾脏移植史者;(2)终末期肾脏疾病或已行血液透析治疗者;(3)合并有恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫系统疾病等其他严重疾病。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

### 1.2 方法

195例AMI患者根据是否并发AKI(根据2012年KIDGO指南诊断标准)分为AKI组和非AKI组。收集及分析两组患者的年龄,入院后血压、血脂及钾(K)、钠(Na)、钙(Ca)、磷(P)、镁(Mg)水平;发病至入院时间;Killip 分级;肌酸激酶(CK)、肌酸激酶MB同工酶

收稿日期: 2021-09-14

作者简介: 张云辉(1985-),男,本科,主治医师, E-mail: zhangyunhui11@163.com

CK-MB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平;左室射血分数(LVEF)值。根据12导联心电图检查,ST段抬高特征判断梗死部位,若是抬高段为V1~V5或V3~V5,为前壁梗死;若是抬高段为V1~V3,为前间壁梗死;若是抬高段为V5~V7,为前侧壁梗死;若是抬高段为II、III与aVF,为下壁梗死,统计前壁/前间壁梗死比例。收集入院24 h内行超声心动图检查资料,取心尖四腔切面以改良的Simpson法计算LVEF值<sup>[12]</sup>。利用logistic回归模型分析上述因素与AMI患者并发AKI的相关性。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件,选用 $t$ 检验、 $\chi^2$ 检验及logistic回归分析数据,检验水准: $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

195例AMI患者并发27例AKI,AKI发生率为13.9%。AKI组患者年龄明显高于非AKI组患者( $P<0.05$ );AKI组患者发病至入院时间 $\geq 6$  h比例明显高于非AKI组( $P<0.05$ ),表1、2。

### 2.2 心脏参数指标

AKI组LVEF明显低于非AKI组( $P<0.05$ ),而Killip分级 $\geq 3$ 级、前壁/前间壁梗死比例明显高于非AKI组( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.3 实验室指标

AKI组患者CK、CK-MB明显高于非AKI组患者( $P<0.05$ ),见表4。

表1 两组临床资料比较

例(%)

| 组别    | n   | 性别         |           | 吸烟        | 发病至入院时间 $\geq 6$ h     | 高血压        | 糖尿病       | 高脂血症      |
|-------|-----|------------|-----------|-----------|------------------------|------------|-----------|-----------|
|       |     | 男          | 女         |           |                        |            |           |           |
| AKI组  | 27  | 17 (63.0)  | 10 (37.0) | 12 (44.4) | 21 (77.8) <sup>a</sup> | 18 (66.7)  | 8 (29.6)  | 7 (25.9)  |
| 非AKI组 | 168 | 101 (60.1) | 67 (39.9) | 81 (48.2) | 65 (38.7)              | 110 (65.5) | 55 (32.7) | 48 (28.6) |

与非AKI组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$

表2 两组患者的年龄、体质量指数及血压的比较

| 组别    | n   | 年龄/岁                          | 体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> ) | 收缩压/mmHg          | 舒张压/mmHg         |
|-------|-----|-------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------|
| AKI组  | 27  | 70.41 $\pm$ 9.22 <sup>a</sup> | 22.15 $\pm$ 1.87           | 132.03 $\pm$ 8.46 | 85.51 $\pm$ 6.67 |
| 非AKI组 | 168 | 63.34 $\pm$ 8.15              | 22.03 $\pm$ 1.96           | 133.81 $\pm$ 9.11 | 86.61 $\pm$ 7.05 |

与非AKI组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$

表3 两组患者心脏参数指标比较

| 组别    | n   | LVEF/%                      | LA/mm          | LVDd/mm        | Killip 分级 $\geq 3$ 级/例(%) | 梗死部位/例(%)              |           |                       |
|-------|-----|-----------------------------|----------------|----------------|---------------------------|------------------------|-----------|-----------------------|
|       |     |                             |                |                |                           | 前壁/前侧壁                 | 前间壁       | 下壁                    |
| AKI组  | 27  | 38.8 $\pm$ 7.8 <sup>a</sup> | 41.1 $\pm$ 4.1 | 51.2 $\pm$ 5.1 | 21 (77.8) <sup>a</sup>    | 14 (51.9) <sup>a</sup> | 9 (33.3)  | 4 (14.8) <sup>a</sup> |
| 非AKI组 | 168 | 47.3 $\pm$ 8.9              | 42.4 $\pm$ 4.8 | 52.0 $\pm$ 6.3 | 67 (39.9)                 | 34 (20.2)              | 55 (32.7) | 79 (47.0)             |

与非AKI组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$

表4 两组患者实验室指标比较

| 实验室指标          | AKI组(n=27)                         | 非AKI组(n=168)        |
|----------------|------------------------------------|---------------------|
| TC/(mmol/L)    | 4.03 $\pm$ 0.98                    | 4.07 $\pm$ 0.92     |
| TG/(mmol/L)    | 1.43 $\pm$ 0.39                    | 1.45 $\pm$ 0.40     |
| HDL-C/(mmol/L) | 0.97 $\pm$ 0.23                    | 0.91 $\pm$ 0.21     |
| LDL-C/(mmol/L) | 2.45 $\pm$ 0.92                    | 2.40 $\pm$ 0.97     |
| ALT/(U/L)      | 60.12 $\pm$ 13.32                  | 58.28 $\pm$ 14.45   |
| AST/(U/L)      | 58.80 $\pm$ 11.12                  | 60.03 $\pm$ 12.21   |
| CK/(U/L)       | 1 430.20 $\pm$ 432.28 <sup>a</sup> | 520.30 $\pm$ 117.82 |
| CK-MB/(U/L)    | 87.29 $\pm$ 21.19 <sup>a</sup>     | 53.39 $\pm$ 15.53   |
| K/(mmol/L)     | 4.03 $\pm$ 1.00                    | 4.07 $\pm$ 0.92     |
| Na/(mmol/L)    | 138.92 $\pm$ 9.92                  | 140.03 $\pm$ 10.43  |
| Ca/(mmol/L)    | 2.04 $\pm$ 0.83                    | 2.01 $\pm$ 0.99     |
| P/(mmol/L)     | 0.92 $\pm$ 0.20                    | 0.95 $\pm$ 0.19     |
| Mg/(mmol/L)    | 0.88 $\pm$ 0.10                    | 0.84 $\pm$ 0.14     |

与非AKI组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$

### 2.4 多因素分析

将上述有统计学意义指标作为自变量,是否并发AKI作为因变量进行logistic回归分析,结果显示:年龄、发病至入院时间 $\geq 6$  h、Killip分级 $\geq 3$ 级、前壁/前侧壁梗死及CK-MB是AMI患者并发AKI的危险因素(OR=1.657、1.619、2.059、1.397和1.359, $P<0.05$ ),见表5。

## 3 讨论

AMI患者常并发AKI,此类患者的预后差,病死率也高<sup>[13]</sup>。以往研究发现,AMI后发生AKI的危险因素有入院时间长、基础肾功能差、入院时Killip分级 $\geq 3$ 级、有高血压病史等等,尚没有综合分析年龄、Killip分级、前壁/前侧壁梗死等多种因素与AKI发生风险的关系<sup>[14]</sup>。有研究显示并发AKI患者的年龄明显比单纯

表5 多因素分析

| 因素                   | b     | SE    | Walds  | P 值   | OR (95%CI)           |
|----------------------|-------|-------|--------|-------|----------------------|
| 年龄                   | 0.505 | 0.181 | 7.784  | 0.000 | 1.657 (1.162, 2.363) |
| 发病至入院时间 $\geq 6h$    | 0.482 | 0.144 | 11.204 | 0.000 | 1.619 (1.221, 2.147) |
| Killip 分级 $\geq 3$ 级 | 0.722 | 0.211 | 11.709 | 0.000 | 2.059 (1.361, 3.113) |
| 前壁/ 前侧壁梗死            | 0.334 | 0.105 | 10.118 | 0.000 | 1.397 (1.137, 1.716) |
| CK-MB                | 0.307 | 0.112 | 7.513  | 0.000 | 1.359 (1.091, 1.693) |
| CK                   | 0.182 | 0.114 | 2.549  | 0.443 | 1.200 (0.959, 1.500) |
| LVEF                 | 0.201 | 0.199 | 1.020  | 0.782 | 1.223 (0.828, 1.806) |

性 AMI 患者大<sup>[15]</sup>。年龄增长,患者机体的免疫功能降低,易发动脉粥样硬化,高龄患者的肾功能降低,肾灌注量易受到影响。本研究结果显示:发病至入院时间越长,AKI 发生风险越大。因此,加强对患者的健康教育,使其掌握一定的院前急救医疗知识对于改善 AMI 本身的转归,减少 AKI 的发生率有重要意义。

本研究结果显示:AKI 组 LVEF 明显低于非 AKI 组( $P<0.05$ )。LVEF 降低引起心搏出量降低,中心静脉压及腹内压增高,肾脏有效血流量降低,易诱发 AKI。AMI 发生过程中形成的血栓可对冠状动脉血流造成影响,可使心肌缺血,继而影响心脏收缩功能,这种缺血还可增加左心室压力,造成短暂高血压,反映到肾脏上,诱发肾脏小动脉收缩并发生硬化,造成管腔狭窄,引起肾缺血,造成肾损伤。此外,AMI 患者还常出现动脉粥样硬化,肾动脉粥样硬化发生后,造成肾脏管腔狭窄,引起肾严重缺血,容易发生 AKI<sup>[16]</sup>。AKI 患者早期症状不明显,若及时发现并干预,将会延误病情,错失最佳治疗时机<sup>[17]</sup>。客观评价 AMI 患者左心室功能变化,对诊断及判断患者预后具有重要意义。

有文献显示,入院时 Killip 分级 $\geq 3$  级的患者发生 AKI 的风险是其他患者的数倍<sup>[18]</sup>。本研究亦得出类似结果,且分析了 CK、CK-MB 水平及前壁/前间壁梗死比例对于患者预后的影响,发现前壁/前间壁梗死比例明显高于非 AKI 组,AKI 组患者 CK、CK-MB 水平明显高于非 AKI 组患者。AKI 组的前壁/前间壁梗死比例高于非 AKI 组,可能与广泛前壁心肌梗死患者的血流动力学常不稳定,易出现心源性休克及心力衰竭相关,导致肾灌注不足、肾缺血而诱发 AKI。还有大量证据表明<sup>[19]</sup>,中性粒细胞释放的特定有毒产物可对肾脏造成损害。本研究发现 AKI 组 CK 和 CK-MB 水平显著高于非 AKI 组。CK 和 CK-MB 水平升高加重 AMI 患者的炎症反应,加速 AMI 后心肌损伤和心肌细胞凋亡,引起肾组织损伤并诱发 AKI。前壁的心律失常多于后壁,病死率也相应增加。前壁 AMI 侧支循环较多,

后壁常常被其累及,诱发 Bezold-Jarisch 反射,迷走神经反射程度加大,常造成房室结动脉供血障碍,导致心律失常及房室传导阻滞,诱发心力衰竭<sup>[20]</sup>。不仅 LVEF 低,而且每搏输出量也可能会相应减少,可导致肾灌注不足,并引起中心静脉压和腹内压升高,使肾脏的有效血流量减少,诱发 AKI。

而本研究发现,血脂、血压指标及 ALT、AST、K、Na、Ca、P、Mg 等不是 AMI 患者发生 AKI 的危险因素。AKI 的发生机制中有炎症反应和氧化应激反应的参与,研究发现 AKI 患者血浆细胞因子和氧化应激标志物水平升高<sup>[21]</sup>。AMI 引起的疼痛、焦虑和左心室功能损害,可激活交感神经系统,使去甲肾上腺素的释放量增加,并与间充质干细胞表达的 $\beta 3$  肾上腺素能受体结合以调节相关生物学途径,引起外周血中性粒细胞和单核细胞分泌增加,同时使大量白细胞聚集渗入肾脏,引起肾脏炎症改变。

logistic 回归分析显示:年龄、发病至入院时间 $\geq 6h$ 、Killip 分级 $\geq 3$  级、前壁/前侧壁梗死及 CK-MB 是 AMI 患者并发 AKI 的危险因素。今后应将重视此评价体系的应用,对患者进行积极的干预和治疗,降低 AKI 的发生率。本研究还存在一些不足。首先,本研究中的病例来自同一家医院,且是回顾性验证;其次,本研究仅考虑患者的院内结局,未进行随访,对远期预后尚缺乏研究,需在今后的进一步研究中予以补充。

#### 参考文献:

- [1] WILCOX R G, LIPPE G, OLSSON C G, et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET)[J]. Lancet, 1988, 2(8610):525-530.
- [2] WOODS K L, FLETCHER S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2) [J]. Lancet (London, England), 2019, 343 (8901):816-819.

- [3] NATANZON A, ARAI A E, HSU Y Y, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations[J]. *Circulation*, 2018, 113 (15):1865-1870.
- [4] PEI-CHUN F, CHIA-CHUN C, CHEN-CHING P, et al. A circulating miRNA signature for early diagnosis of acute kidney injury following acute myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2020, 17(1):139-140.
- [5] ZHOU X, SUN Z, YI Z, et al. Development and validation of nomogram to predict acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction treated invasively[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9769-9770.
- [6] FAN P C, CHEN C C, PENG C C, et al. A circulating miRNA signature for early diagnosis of acute kidney injury following acute myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):139-140.
- [7] SUN Y B, TAO Y, YANG M. Assessing the influence of acute kidney injury on the mortality in patients with acute myocardial infarction: A clinical trail[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):75-84.
- [8] NAVINAN M R, MENDIS S, WICKRAMASINGHE S, et al. Inflammation in ST- elevation myocardial infarction: Risk factors, patterns of presentation and association with clinical picture and outcome, an observational study conducted at the Institute of Cardiology-National Hospital of Sri Lanka[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 19(1):111-112.
- [9] SUN Y B, LIU B C, ZOU Y, et al. Risk factors of acute kidney injury after acute myocardial infarction[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(9):1353-1358.
- [10] LING S, ZHOU X, JIANG J, et al. Growth differentiation factor-15 levels and the risk of contrast induced acute kidney injury in acute myocardial infarction patients treated invasively: A propensity-score match analysis[J]. *Plos One*, 2018, 13(3):e0194152.
- [11] 洗观秀, 陈聪, 张家明, 等. 血清cTn I, hs-CRP, D-二聚体和尿酸检测对早期诊断老年急性心肌梗死的应用价值[J]. *广东医科大学学报*, 2020, 38(1):3-5.
- [12] 吴志霞, 李春梅, 苏叶, 等. 平板运动超声心动图联合二维斑点追踪成像技术对急性心肌梗死介入治疗后心肌功能的研究[C]//中国超声医学工程学会第十四届全国超声心动图学术会议论文汇编, 2018.
- [13] 王聪, 裴源源, 朱继红. 急性ST段抬高性心肌梗死患者发生急性肾损伤的危险因素[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(6):4-6.
- [14] 史云桃, 蒋廷波. 探讨影响急性ST段抬高型心肌梗死患者Killip分级的危险因素[J]. *岭南心血管病杂志*, 2018, 24(5):25-27, 39.
- [15] 蔡宗群, 廖清高, 郭旭武, 等. 非ST段抬高型急性心肌梗死患者急性肾损伤危险因素分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(3):343-348.
- [16] 周长菊, 章旭, 曹娟. 急性肾损伤生物标志物的研究与应用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 7(6):550-552.
- [17] 祝芳亮, 卢国元, 袁玲, 等. 急性心肌梗死后急性肾损伤的危险因素分析[J]. *江苏医药*, 2019, 45(9):905-909.
- [18] 越桐, 王银娜, 程虹, 等. 急性心肌梗死病例急性肾损伤危险因素分析及预警评分研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(5):5-7.
- [19] 刘亚玲, 钟麒. 急性ST段抬高型心肌梗死患者血清心肌损伤标志物水平与心电图缺血分级的相关性[J]. *现代电生理学杂志*, 2021, 28(2):5-7.
- [20] 夏田雨, 张晓林, 李迪, 等. 氧化应激与NOD样/Toll样受体在急性肾损伤中的研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(9):717-720.
- [21] 裴源源, 马云晖, 马晓路, 等. 急性心肌梗死病例致急性肾损伤危险因素分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(9):1166-1170.

# GOLPH3 在恶性肿瘤发生发展及耐药机制中的作用

蔡静怡<sup>1</sup>, 余忠华<sup>2\*</sup>, 王镇南<sup>2</sup>, 黄海丽<sup>2</sup> (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院, 广东湛江 524001)

**摘要:** 高尔基体磷蛋白 3 (GOLPH3) 是位于反式高尔基体表面的癌基因, 可调控线粒体功能、胞质分裂、DNA 损伤应激反应等生物学过程。该文综述了 GOLPH3 在恶性肿瘤发生发展及耐药机制中的作用。

**关键词:** GOLPH3; 恶性肿瘤; 耐药性

**中图分类号:** R 730.2

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0346-04

## Role of GOLPH3 in occurrence, progression and drug resistance of malignant tumors

CAI Jing-yi<sup>1</sup>, YU Zhong-hua<sup>2\*</sup>, WANG Zhen-nan<sup>2</sup>, HUANG Hai-li<sup>2</sup> (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) is an oncogene locating on the surface of trans-Golgi, and regulates various biological processes such as mitochondrial function, cytokinesis and stress response to DNA damage. This paper reviews the role of GOLPH3 in occurrence, progression and drug resistance of malignant tumors.

**Key words:** GOLPH3; malignant tumor; drug resistance

高尔基体磷蛋白 3 (GOLPH3) 是定位于反式高尔基体上的癌基因, 其表达的产物是一种高度保守的蛋白质, 可参与对内质网输出蛋白的分选和修饰, 以及高尔基体蛋白的运输和细胞信号转导<sup>[1]</sup>。GOLPH3 通过与磷脂酰肌醇 4-磷酸相互作用, 在高尔基体带状结构维持、囊泡运输和高尔基体糖基化过程中起重要作用<sup>[2-3]</sup>。GOLPH3 已被证实是致癌基因, 在多种实体肿瘤如黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、胶质瘤和结直肠癌中扩增<sup>[4]</sup>。GOLPH3 的表达与各种恶性肿瘤发生发展密切相关, 本文就 GOLPH3 与恶性肿瘤的发生发展及耐药作用机制中的研究现状作一综述。

### 1 GOLPH3 是癌基因

GOLPH3 是致癌基因, 在多种癌症中过表达, 研究发现 GOLPH3 在多种实体瘤中的扩增频率很高, 包括胃癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌和结肠癌等<sup>[5-10]</sup>。GOLPH3 的过表达可以与 TERT 永生化人黑色素细胞中的 B-RAF (V600E) 结合在半固体培养基中生长, 并与 Ink4a/Arf 缺陷的原代小鼠胚胎

成纤维细胞中的 HRAS (G12V) 结合导致病灶形成, GOLPH3 的过表达显著增加了 WM239A 黑色素瘤、A549 肺腺癌和 1205LU 黑色素瘤细胞系的小鼠异种移植肿瘤生长<sup>[2]</sup>。研究发现 GOLPH3 的过表达与患者的预后不良相关, 在 MDAMB-231 和 MCF7 乳腺癌细胞系以及 U251 和 U87 胶质母细胞瘤细胞系<sup>[11]</sup> 中发现了 GOLPH3 过表达。miR-126 的异常表达与食管鳞状细胞癌增殖、迁移和侵袭的增加有关, 其方式取决于 miRNA 提高 GOLPH3 表达的能力。综上, 这些都证实 GOLPH3 是真正的癌基因。

### 2 GOLPH3 在恶性肿瘤的作用机制

#### 2.1 GOLPH3 与相关调控因子

miRNAs 是一类重要的长度约 22 个核苷酸的内源性非编码小 RNA, 参与调控细胞增殖、转移、凋亡和血管生成。最近研究表明, miRNAs 的异常表达与肿瘤的发生有关, miRNAs 在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用<sup>[12]</sup>。miRNAs 主要通过负向调控 GOLPH3 的 3'UTR 来调节肿瘤细胞的增殖和侵袭,

收稿日期: 2021-09-28

基金项目: 广东省科技计划项目 (2014A020212599), 湛江市科技计划项目 (2016C01015, 2017A01017)

作者简介: 蔡静怡 (1995-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 470029269@qq.com

通信作者: 余忠华 (1957-), 男, 主任医师, E-mail: zhonghua\_yu@126.com

miR-126、miR-590-3p、miR-134、MiR-3150b、miR-186<sup>[13-18]</sup>等可靶向调节GOLPH3抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。相反,E2F转录因子是细胞周期G1到S进程的关键调节因子,游离E2F能够诱导DNA复制和细胞周期进程所必需的基因表达<sup>[19]</sup>。而E2F家族与癌症的发生发展紧密相关,研究发现GOLPH3的表达是通过其启动子中存在的E2F基序受E2F因子调控的,GOLPH3启动子含有两个可能的E2F基序,E2F对GOLPH3表达的调控是通过这两个E2F位点介导的,E2F可通过正向调控GOLPH3调节肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[19]</sup>。因此,进一步探索GOLPH3的调控机制,有助于发现新的恶性肿瘤的治疗策略。

## 2.2 GOLPH3与DNA损伤反应

DNA损伤反应中的错误会导致基因组不稳定,它可以促进癌症的发生发展<sup>[20]</sup>。许多研究表明GOLPH3是维持基因组稳定性所必需的,而GOLPH3主要是依赖PI4P定位于高尔基体,是维持高尔基体结构所必需的一种蛋白<sup>[1]</sup>。研究发现GOLPH3与肌球蛋白18A(MYO18A)结合,MYO18A是另一种维持高尔基体带形态所需的蛋白质,而MYO18A又与F-肌动蛋白结合<sup>[3]</sup>。复合体GOLPH3-MYO18A被认为是连接反式高尔基体PI4P富含结构域和肌动蛋白细胞骨架的桥梁,从而产生维持高尔基体形态和囊泡从高尔基体到质膜(PM)运输所需的张力<sup>[2]</sup>。下调GOLPH3会导致高尔基体带压紧,但GOLPH3过表达,高尔基体延伸就会分裂。高尔基体细胞碎裂发生在细胞周期的G2期。高尔基体细胞碎片的增加与癌细胞的增加有关。高尔基体的变化主要取决于GOLPH3-MYO18A-F-肌动蛋白通路和DNA损伤蛋白激酶(DNAPK),即GOLPH3在TQ基序中被Thr143和Thr148上的DNAPK磷酸化,反过来,GOLPH3的磷酸化导致GOLPH3和MYO18A之间的相互作用增强,从而促进高尔基体扩散<sup>[3]</sup>。研究表明,DNA-PK/GOLPH3/MYO18A通路是DNA损伤后癌细胞存活所必需的,表明高尔基体碎裂可能有助于肿瘤的发展和维持<sup>[21]</sup>。GOLPH3参与胞质分裂与癌症生物学高度相关,因为胞质分裂失败会导致四倍体,从而促进肿瘤的发生和染色体不稳定,加速癌症的异质性和进化,增加对药物治疗的耐药性,并与结肠癌患者的不良预后相关<sup>[22]</sup>。此外,通过胞质分裂失败导致多倍体可以提供一种选择性阻断癌细胞分裂的有效策略<sup>[23]</sup>。因此,深入分析GOLPH3在胞质分裂中的功能和调控,可能会为治疗GOLPH3过表达的癌症开辟新的途径。综上,说明了高尔基体形态在癌症细胞生物学

领域的重要性。然而,高尔基片段是细胞转化的驱动事件还是癌症进展引起的下游效应,目前尚不清楚<sup>[24]</sup>。

## 2.3 GOLPH3与内吞调节

有缺陷的内吞作用可能通过生长因子受体和/或细胞粘附复合物的缺陷运输和循环导致癌症疾病,囊泡运输成分的异常表达参与了癌症的发生。GOLPH3主要富集在反式高尔基网络(TGN)中,与高尔基体的联系是高度动态的<sup>[25]</sup>。与其他高尔基蛋白类似,GOLPH3依赖于GTP定位到高尔基膜上,且通过使用不可水解的类似物隔离到囊泡中<sup>[25]</sup>。GFP标记的GOLPH3在高尔基体出的小管泡结构、内小体和质膜上均可见,提示GOLPH3可能参与了几个囊泡运输步骤<sup>[25]</sup>。GOLPH3蛋白与Vps35蛋白相互作用,Vps35蛋白是逆转录酶的一个组成部分,是一种核内体复合物,协调了多个囊泡运输路线,包括核内体和反式高尔基网络之间的运输,以及核内体到质膜的运输。通过控制其分选受体的循环,果蝇需要一种逆转录酶来正常分泌Wnt形态因子<sup>[2]</sup>。有研究发现,果蝇Vps35在血细胞中的缺失会损害几种跨膜蛋白的内吞作用,导致表皮生长因子受体(EGFR)和血小板源性生长因子的质膜定位增强,并相应增加下游信号<sup>[2]</sup>。因此,GOLPH3可能会影响包括受体酪氨酸激酶在内的细胞表面受体的逆转录酶介导的循环,导致下游信号延长,从而影响与癌症相关的活性。

## 2.4 GOLPH3与糖基化

高尔基体的主要功能涉及糖基化蛋白质和脂质分子的加工和运输。研究发现GOLPH3的酵母同源物VPS74与蛋白糖基转移酶的细胞溶质暴露的N端尾部相互作用,从而将酶锚定在高尔基体并调节糖蛋白加工<sup>[26]</sup>。VPS74的缺失导致液泡蛋白酶的运输和分泌缺陷,此外,当VPS74中的突变与GET1/GET2和RIC1/YPT6(蛋白质转运复合物的所有成分)中的突变结合时,会导致合成生长缺陷<sup>[2]</sup>。GOLPH3通过影响癌症相关糖蛋白的糖基化来促进细胞转化,在蛋白糖基转移酶的反式高尔基体运输中起着重要作用。Isaji等<sup>[27]</sup>发现GOLPH3敲低影响整合素介导的细胞迁移,这与N-聚糖的唾液酸化缺陷有关,尤其是 $\beta$ 1-整合素上的 $\alpha$ 2,6-唾液酸化,他们证明GOLPH3与HeLa细胞中的 $\alpha$ 2,6-唾液酸转移酶-I(ST6GAL1)相关,并且ST6GAL1的表达挽救了GOLPH3敲低细胞中整合素依赖性细胞迁移和细胞信号传导缺陷。Eckert等<sup>[28]</sup>发现GOLPH3在ST6GAL1空间调节中的作用,GOLPH3蛋白直接与核心2N-乙酰氨基葡萄糖转移

酶(C2GnT)和ST6GAL1相互作用,并指导这些酶掺入COPI 包被的囊泡中,而半乳糖基转移酶(一种不与GOLPH3 结合的酶)不会整合到COPI 囊泡中,并且其高尔基体定位不依赖GOLPH3。有研究表明 $\beta$ 1- 整联蛋白的 $\alpha$ 2-6 唾液酸化增加会影响肿瘤细胞的粘附和迁移能力,并可能促进结肠肿瘤进展<sup>[29]</sup>。总的来说,这些发现表明GOLPH3 依赖性糖基化缺陷与肿瘤进展之间存在很强的相关性。

### 3 GOLPH3 与肿瘤耐药性

有研究表明约 90% 的恶性肿瘤患者由于对化疗药物的敏感性逐渐降低或连续使用产生耐药性而死亡,导致治疗无效<sup>[30-31]</sup>。因此,研究恶性肿瘤的耐药机制,寻找有效的治疗方法提高药物敏感性,对于延长恶性肿瘤患者的生存时间具有重要意义。近年来,GOLPH3 已被证实可引起多种肿瘤的化疗耐药<sup>[32-33]</sup>。Niu 等<sup>[34]</sup> 研究发现GOLPH3 可降低SKOV3 卵巢癌细胞对顺铂的应答,促进细胞存活。GOLPH3 过表达影响顺铂对HT29 结肠癌细胞的治疗效果,敲低GOLPH3 可提高HT29 结肠癌细胞对顺铂的敏感性<sup>[35]</sup>。Wang 等<sup>[36]</sup> 发现,敲低GOLPH3 亦可提高HT29 结肠癌细胞对 5-FU 的敏感性。研究显示,微小RNA(miRNA)是基因表达的转录后调节因子并且与多药抗性相关<sup>[34]</sup>。据报道,在接受吉西他滨与顺铂标准联合化疗的尿路上皮性膀胱癌(UBC) 患者中,miR-34a/GOLPH3 轴与临床预后及复发密切相关,结果表明,miR34a / GOLPH3 轴在涉及 UBC 耐药性和复发的肿瘤干细胞(CSC)中发挥关键作用<sup>[37]</sup>。Peng 等<sup>[38]</sup> 发现miR-299-5p 敲低可通过抑制细胞增殖和侵袭并促进细胞凋亡来增强胶质母细胞瘤(GBM)细胞在体外和体内对替莫唑胺(TMZ)的敏感性。此外,发现 GOLPH3 是miR-299-5p 的靶基因,GOLPH3 在miR-299-5p 调节下调节MAPK/ERK 轴增加胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺敏感性。Niu 等<sup>[34]</sup> 研究发现GOLPH3 是miR-509-3p 的靶基因,而miR-509-3p 可通过调控GOLPH3 增强卵巢癌中铂类药物的敏感性。因此,GOLPH3 可能成为恶性肿瘤耐药的新靶点。

### 4 小结与展望

GOLPH3 与肿瘤之间的关系密切,在多种实体瘤的发生发展中发挥重要的作用。目前对GOLPH3 在恶性肿瘤发生发展的分子机制与耐药性方面的研究已经取得一定的进展,但GOLPH3 在恶性肿瘤的信号通路仍未明确,GOLPH3 的过度表达是否是预测对特定

疗法的反应性的有用标志物,以及GOLPH3 通路的抑制是否会加强标准疗法以提供治疗益处等方面仍有很大的探索前景,仍需要更多的研究得到证实。相信通过不断地研究GOLPH3 在肿瘤的发生发展及其恶性肿瘤的形成过程中作用将得到不断地揭示,同时其在肿瘤的诊断、治疗方面的作用也将会得到一个质的飞越。

### 参考文献:

- [1] SECHI S, KARIMPOUR-GHAHNAVIEH A, FRAPPAOLO A, et al. Identification of golph3 partners in drosophila unveils potential novel roles in tumorigenesis and neural disorders [J]. Cells, 2021, 10(9):2336.
- [2] SECHI S, FRAPPAOLO A, KARIMPOUR-GHAHNAVIEH A, et al. Oncogenic roles of golph3 in the physiopathology of cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3):933.
- [3] KUNA R S, FIELD S J. GOLPH3: A Golgi phosphatidylinositol (4) phosphate effector that directs vesicle trafficking and drives cancer [J]. J Lipid Res, 2019, 60(2): 269-275.
- [4] 王镇南, 黄海丽, 黄颢, 等. GOLPH3 基因对宫颈癌细胞Hela 迁移和侵袭能力的影响[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(2): 136-139.
- [5] LIU J, WEI H, LAI L, et al. Golgi phosphoprotein-3 promotes invasiveness of gastric cancer cells through the mTOR signalling pathway [J]. Clin Invest Med, 2019, 42(2): E38-47.
- [6] PAN L, DUAN Y, MA F, et al. Punicagin inhibits the viability, migration, invasion, and EMT by regulating GOLPH3 in breast cancer cells [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2020, 40(2): 173-180.
- [7] WANG K, JIANG S, HUANG A, et al. GOLPH3 promotes cancer growth by interacting with stip1 and regulating telomerase activity in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Front Oncol, 2020, 10: 575358.
- [8] SONG H R, GUO X B, DUAN Y, et al. PAX5-induced upregulation of LINC01194 exerts oncogenic properties by regulating GOLPH3 expression via miR-486-5p in prostate cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(6): 2528-2541.
- [9] WEN Y, TAN X Q, WU X, et al. Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) promotes endometrial carcinoma cell invasion and migration by regulating the epithelial-mesenchymal transition [J]. Cancer Biomark, 2019, 26(1): 21-30.
- [10] ZHENG X C, SHI Z S, QIU C Z, et al. Protosappanin b exerts anti-tumor effects on colon cancer cells via inhibiting golph3 expression [J]. Integr Cancer Ther, 2020, 19: 1534735420972477.
- [11] ZHANG X, DING Z J, MO J B, et al. GOLPH3 promotes glioblastoma cell migration and invasion via the mTOR-YB1

- pathway in vitro [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(11): 1252-1263.
- [12] WANG M, LV G Y, JIANG C, et al. miR-302a inhibits human HepG2 and SMMC-7721 cells proliferation and promotes apoptosis by targeting MAP3K2 and PBX3 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2032.
- [13] SONG Q, CHEN Q, WANG Q, et al. ATF-3/miR-590/GOLPH3 signaling pathway regulates proliferation of breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 255.
- [14] OUYANG J C, SONG F H, LI H, et al. miR-126 targeting GOLPH3 inhibits the epithelial- mesenchymal transition of gastric cancer BGC-823 cells and reduces cell invasion [J]. *Eur J Histochem*, 2020, 64(4):3168.
- [15] SHAN Q L, QU F, YANG W P, et al. Effect of linc00657 on apoptosis of breast cancer cells by regulating mir-590-3p [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4561-4571.
- [16] LIU Y Q, SUN Y H, ZHAO A Z. MicroRNA-134 suppresses cell proliferation in gastric cancer cells via targeting of GOLPH3 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 2441-2448.
- [17] ZHANG Y, WANG J J, SU H L. MiR-3150b inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion by targeting GOLPH3 [J]. *J Investig Med*, 2020, 68(3): 770-775.
- [18] HUA X, XIAO Y, PAN W H, et al. miR-186 inhibits cell proliferation of prostate cancer by targeting GOLPH3 [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(8): 1650-1660.
- [19] PEÑALVER-GONZÁLEZ B, VALLEJO-RODRÍGUEZ J, MENTXAKA G, et al. Golgi oncoprotein golph3 gene expression is regulated by functional e2f and creb/atf promoter elements [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(3):247.
- [20] TUBBS A, NUSSENZWEIG A. Endogenous dna damage as a source of genomic instability in cancer [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 644-656.
- [21] RIZZO R, PARASHURAMAN S, D' ANGELO G, et al. GOLPH3 and oncogenesis: What is the molecular link? [J]. *Tissue Cell*, 2017, 49(2Pt A): 170-174.
- [22] KUZNETSOVA A Y, SEGET K, MOELLER G K, et al. Chromosomal instability, tolerance of mitotic errors and multidrug resistance are promoted by tetraploidization in human cells [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(17): 2810-2820.
- [23] MCKENZIE C, D' AVINO P P. Investigating cytokinesis failure as a strategy in cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87323-87341.
- [24] PETROSYAN A. Onco-Golgi: Is fragmentation a gate to cancer progression? [J]. *Biochem Mol Biol J*, 2015, 1(1):16.
- [25] LOWE M. GOLPH3 keeps the Golgi residents at home [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(10): e202108147.
- [26] SECHI S, FRAPPAOLO A, BELLONI G, et al. The multiple cellular functions of the oncoprotein Golgi phosphoprotein 3 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 3493-3506.
- [27] ISAJI T, IM S, GU W, et al. An oncogenic protein Golgi phosphoprotein 3 up-regulates cell migration via sialylation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(30): 20694-20705.
- [28] ECKERT E S P, RECKMANN I, HELLWIG A, et al. Golgi phosphoprotein 3 triggers signal-mediated incorporation of glycosyltransferases into coatamer-coated (COPI) vesicles [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(45): 31319-31329.
- [29] STOWELL S R, JU T, CUMMINGS R D. Protein glycosylation in cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 473-510.
- [30] HU T, LI Z, GAO C Y, et al. Mechanisms of drug resistance in colon cancer and its therapeutic strategies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30): 6876-6889.
- [31] TAN S F, SHI H J, BA M C, et al. miR-409-3p sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting Beclin-1-mediated autophagy [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 1030-1038.
- [32] TANG S C, PAN H, WEI W, et al. GOLPH3: a novel biomarker that correlates with poor survival and resistance to chemotherapy in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105155-105169.
- [33] WANG X, WANG Z H, ZHANG Y Z, et al. Golgi phosphoprotein 3 sensitizes the tumour suppression effect of gefitinib on gliomas [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(4): e12636.
- [34] NIU L L, NI H, HOU Y, et al. miR-509-3p enhances platinum drug sensitivity in ovarian cancer [J]. *Gene*, 2019, 686: 63-67.
- [35] ZHOU Z P, WANG L P, HONG Z S, et al. Silencing GOLPH3 gene expression reverses resistance to cisplatin in HT29 colon cancer cells via multiple signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1183-1192.
- [36] WANG M Z, QIU C Z, YU W S, et al. GOLPH3 expression promotes the resistance of HT29 cells to 5-fluorouracil by activating multiple signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 542-548.
- [37] ZHANG Q, ZHUANG J L, DENG Y M, et al. miR34a/GOLPH3 axis abrogates urothelial bladder cancer chemoresistance via reduced cancer stemness [J]. *Theranostics*, 2017, 7(19): 4777-4790.
- [38] PENG Y J, HE X J, CHEN H H, et al. Inhibition of microRNA-299-5p sensitizes glioblastoma cells to temozolomide via the MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5):BSR20181051.

## 高压氧辅助治疗瘢痕疙瘩的研究进展

胡锦涛<sup>1</sup>, 张刚<sup>2\*</sup> (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院整形外科, 广东湛江 524001)

**摘要:** 瘢痕疙瘩是常见难治性疾病, 为提高疗效, 目前多采用联合治疗方案。近年有研究证实缺氧诱导因子参与瘢痕组织形成, 因此高压氧治疗受到广泛关注, 其辅助治疗瘢痕疙瘩、降低复发率的效果可观, 是瘢痕疙瘩综合治疗方案的新领域, 但具体治疗和剂量尚未统一, 个体化定制方案存在空白, 临床实用性有待考究。该文就高压氧治疗病理性瘢痕的机制及研究进展进行了综述, 以进一步探讨高压氧应用于瘢痕疙瘩治疗的可行性。

**关键词:** 高压氧疗法; 创面愈合; 瘢痕疙瘩; 缺氧诱导因子

**中图分类号:** R 622.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0350-05

### Advances on hyperbaric oxygen therapy for keloid

HU Jin-jiang<sup>1</sup>, ZHANG Gang<sup>2\*</sup> (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** Keloid is a common, refractory problem. Comprehensive regimens are currently accepted to improve its curative effect. Recent studies have confirmed that hypoxia-inducible factor is involved in the formation of scar tissue. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy can reduce the recurrence rate, and become a new field of comprehensive keloid treatment. However, its detailed regimen, individualized management and clinical efficacy remain unclear. This article reviews the advances on mechanism of HBO therapy in pathological keloids, so as to further explore the feasibility of HBO therapy for keloid.

**Key words:** hyperbaric oxygen therapy; wound healing; keloid; hypoxia-inducible factor

瘢痕疙瘩主因创伤和炎症发展形成, 也与种族因素相关, 亚洲及非洲血统的人患瘢痕疙瘩的概率相对高<sup>[1-2]</sup>。除影响美观外, 临床表现为凸出体表的皮损, 常伴疼痛瘙痒, 易并发感染, 患者生活质量受不同程度的影响<sup>[3]</sup>。瘢痕疙瘩是常见病、难治病, 单一疗法如局部切除、注射或放疗后易复发, 目前多采用联合方案治疗<sup>[4-5]</sup>, 需要探究联合方案新领域。高压氧疗法 (hyperbaric oxygen therapy, HBOT) 是指通过高压氧舱增压至大于 1 个大气压绝对值 (ATA, 0.1 MPa), 予患者以面罩或导管吸入纯氧<sup>[6]</sup>, 通过增加皮肤和周围组织的含氧量促进创面愈合, 目前广泛应用于糖尿病足、坏死性软组织感染、软组织或骨骼的放射性损害、皮肤移植物、难治性骨髓炎等难愈合伤口<sup>[7]</sup>。多项研究证实缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 参与介导病理性瘢痕中成纤维细胞侵袭性增殖、血管高密度增生以及细胞外基质 (extracellular matrix,

ECM)、胶原沉积的过程。HBOT 恢复缺氧组织的氧含量, 通过减少瘢痕组织中 HIF 的表达及调节炎症因子释放以达到治疗目的。为进一步探讨高压氧应用于瘢痕疙瘩治疗的可行性, 本文就高压氧治疗病理性瘢痕的机制及研究进展作一综述。

### 1 HBOT 作用于瘢痕疙瘩的机制

#### 1.1 瘢痕细胞的异质性

皮肤创面的修复过程中, 血流灌注为核心环节, 氧气参与局部组织炎症反应、抗感染、结缔组织及基质再生, 包括成纤维细胞增生、胶原蛋白合成等过程<sup>[7-9]</sup>。病理检查提示瘢痕疙瘩组织存在 ECM 及胶原纤维的堆积, 此类细胞多具有成纤维细胞的外观, 并有向肌成纤维细胞分化的趋势<sup>[10]</sup>, 病损组织中尚有分化程度较低的肌成纤维细胞样亚群, 肌成纤维细胞表型的异质性反映了成纤维细胞具有可塑性<sup>[11]</sup>; 肥大细胞大量存

收稿日期: 2021-12-22

基金项目: 广东省自然科学基金(2013B021800063)

作者简介: 胡锦涛 (1998-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 15015107398@163.com

通信作者: 张刚 (1971-), 男, 教授, 主任医师, E-mail: zhanggang@139.com

在于瘢痕疙瘩中,与促进肌成纤维细胞纤维化密切相关<sup>[12]</sup>。近年有学者提出,干细胞群内皮-间质转化作用可引起异常成纤维细胞及肌成纤维细胞增多<sup>[13-14]</sup>。

### 1.2 缺氧诱导因子的表达

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是一种异源二聚体转录因子,由构成性表达的 $\beta$ 亚基及受氧气调控的 $\alpha$ 亚基组成,在细胞低氧反应起重要中介作用,常氧状态下HIF-1迅速降解<sup>[15-16]</sup>。HIF-1在瘢痕发展过程中逐渐升高在瘢痕消退阶段逐渐降低<sup>[17]</sup>。Peck等<sup>[18]</sup>通过小鼠研究发现HIF参与的通路影响代谢对缺氧适应的昼夜节律。Rezaeian等<sup>[19]</sup>指出缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )在促进乳腺原发性肿瘤的生长及转移中起关键作用,也有研究表明其与促进肿瘤细胞生长及促进肿瘤耐药性相关<sup>[20-21]</sup>。瘢痕疙瘩具有肿瘤生长特性<sup>[22]</sup>,被激活炎症的因子引起局部组织及血管的缺氧,刺激瘢痕成纤维细胞增生;有研究表明高压氧可降低HIF-1 $\alpha$ 的表达<sup>[23]</sup>。Kang等<sup>[24]</sup>从基因组水平证实缺氧微环境可能与胶原蛋白分泌存在密切联系。与正常皮肤成纤维细胞相比,瘢痕疙瘩成纤维细胞较多,HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达显著增强,其转录优势上调;缺氧环境导致细胞外隔室中的胶原蛋白增多,通过靶向抑制HIF-1 $\alpha$ 可降低瘢痕内胶原蛋白水平。Dimitrijevic等<sup>[25]</sup>在应用人类细胞单层、皮肤等效物和人类皮肤等效物观察体内伤口模型愈合的研究中指出,HBOT达2个大气压以上可有效抑制成纤维细胞和角质形成细胞在单层培养中的增殖,为高压氧应用于瘢痕疙瘩的防治提供了理论基础。

### 1.3 创面组织血氧含量

氧压力变化影响局部组织血氧含量,贯穿创面愈合至早期瘢痕形成的过程,调节瘢痕组织中细胞信息传导通路、生化反应。高氧及缺氧条件均对早期创面愈合有一定正面作用。创面早期愈合过程中,高压氧通过改善组织氧含量增强成纤维细胞、胶原合成,促进伤口闭合;缺氧条件下受损组织通过HIF刺激局部血管增生,改善局部血供。临床上通过选择合适阶段予机体组织供氧降低瘢痕疙瘩形成概率及复发率。

### 1.4 炎症与免疫反应

瘢痕疙瘩伤口愈合异常类似于真皮的慢性炎症,患者的CD34<sup>+</sup>细胞表现出白介素-8、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )表达水平异常增高<sup>[26]</sup>;过度ECM堆积和异常TGF- $\beta$ 信号通路功能可能成为治疗瘢痕疙瘩的潜在靶点,有研究表

明通过抑制TGF- $\beta$ 通路能够下调其刺激瘢痕疙瘩中成纤维细胞、ECM成分的表达<sup>[27]</sup>。瘢痕疙瘩内成纤维细胞增殖和侵袭异常的特征可能与其异质性有关,Xin等<sup>[28]</sup>通过研究CD26、胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor I, IGF-I)受体轴上调瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖侵袭能力过程的分子机制,发现CD26通过IGF-I诱导的PI3K/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶(mTOR)途径上调瘢痕疙瘩的增殖和侵袭作用。Zhang等<sup>[29]</sup>研究发现接受HBOT后患者瘢痕疙瘩血流灌注显著减少,其中波形蛋白、VEGF及HIF-1 $\alpha$ 的表达水平较低,表明HBOT能够改善瘢痕疙瘩组织内缺氧微环境,对上皮间质转化现象有一定的逆转作用。肿瘤免疫基因及相关免疫调节细胞为近年瘢痕疙瘩机制的研究热点,Wang等<sup>[30]</sup>指出HBOT可影响瘢痕疙瘩组织中肿瘤免疫基因的表达,进而诱导免疫细胞浸润变化,其中整合素 $\alpha$ M亚基、白介素4、蛋白酪氨酸磷酸酶C受体、CD80的下调可能起关键作用,被激活的记忆CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞可能为关键调节细胞。

## 2 研究进展

### 2.1 动物实验

动物瘢痕实验模拟HBOT效应具有制备周期短、可重复性强的优势。张强等<sup>[31]</sup>创建兔耳增生性瘢痕模型以探究高压氧疗对瘢痕的影响,结果提示经高压氧疗后兔耳创面愈合较快,且瘢痕增生发生率显著降低,镜下发现其成纤维细胞数量减少,胶原较疏松,排列齐整,胶原结节、旋涡状结构少,其中I型与III型胶原含量发生改变。该实验表明应用高压氧防治早期病理性瘢痕具有一定可行性。杨廷<sup>[32]</sup>进行了类似实验并对具体疗法加以说明:予高压氧治疗每天1次,0.1 MPa,吸氧1 h,持续4周,结果表明HBOT可抑制瘢痕形成过程中成纤维细胞的增殖,并降低HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的表达,减少ECM,这一观点在另一兔耳增生性瘢痕的研究中得到证实——任纪祯等<sup>[33]</sup>发现HBOT通过降低兔耳瘢痕组织中HIF-1 $\alpha$ 、IGF-I受体的表达,从而抑制兔耳增生性瘢痕形成,而后期的实验结果显示,经更长周期的高压氧治疗后兔耳瘢痕内胶原纤维发生显著减少,且排列更为疏松。张秀云等<sup>[34]</sup>指出高压氧或有利于瘢痕形成后期的消退,其相关性有待深入研究。近期Zhou等<sup>[35]</sup>从分子水平研究高压氧对大鼠脊髓损伤的作用,通过免疫组化、蛋白印迹检测,发现高压氧通过抑制炎症因子及胶质瘢痕成分的表达可有效促进大鼠运动功

能恢复,指出由AKT和NF- $\kappa$ B信号通路可能是高压氧治疗胶质瘢痕的重要分子机制之一。

## 2.2 临床研究

烧伤后皮肤毛细血管通透性增加,渗液增多,组织水肿导致局部缺血、缺氧,降低了局部组织炎症的抵抗作用。在早期,黎国屏等<sup>[36]</sup>进行一项临床对照研究,期间以高压氧房治疗颜面部及四肢II度烧伤且面积低于15%的患者共31例,经冲洗创面,抽出水疱内液体并保留疱皮,每天行HBOT 1次,每次1 h,共5~7 d。该研究发现高压氧治疗能够改善血氧饱和度、组织含氧量,并减少小血栓形成,促使创面修复加快,减少瘢痕组织的形成。Romero-Valdovinos等<sup>[37]</sup>采用半定量逆转录聚合酶链反应(RTPCR)检测高压氧对患者瘢痕疙瘩成纤维细胞中IGF-I与TGF- $\beta$ 信使RNA表达的影响,研究发现长期暴露于高压氧后瘢痕疙瘩与非瘢痕疙瘩成纤维细胞的生长减缓,其IGF-I、TGF- $\beta$  mRNA的表达均显著降低,表明高压氧可能是治疗瘢痕疙瘩中转化生长因子- $\beta$ 过度表达的一种替代选择。

刘姝<sup>[38]</sup>报道了120例面部瘢痕疙瘩患者通过完全去除瘢痕疙瘩组织,术后再进行局部放疗,联合术前及术后高压氧进行综合治疗,对术中皮肤标本中上皮标识物(E-cadherin、ZO-1)、间质标志物(vimentin、fibronectin)、VEGF及HIF-1 $\alpha$ 进行检测。结果提示未接受高压氧治疗组的间质标志物及VEGF、HIF-1 $\alpha$ 的表达水平显著高于接受高压氧治疗组,全部治愈82例,有效率接近90%,满意率85.0%。该研究表明HBOT降低HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达水平从而逆转瘢痕疙瘩上皮间质化过程,通过瘢痕内剥除术联合局部放疗、HBOT辅助治疗面部瘢痕疙瘩具有可行性。

林泉等<sup>[39]</sup>报道了124例放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩患者,在首次放疗后的第2日实施高压氧治疗,高低压两用舱内加压至0.25 MPa,持续10 min,予佩戴吸氧面罩吸纯氧30 min,休息5 min,接续面罩吸氧30 min后压力减半,停留5 min,减压5 min即出舱,每天1次,10次为1疗程,持续2疗程。结果达标准治愈105例,显效7例,无效12例,治愈率高达90.32%,提示放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩疗效较好。

Song等<sup>[40]</sup>通过研究疗效和机制评估了高压氧治疗辅助手术切除和放疗后瘢痕疙瘩复发率,240例患者被随机分为两组:HBOT组(o组)患者在手术切除及放疗后接受高压氧治疗,压力为0.2 MPa,接受面罩吸入纯氧,持续60 min,疗程为2周;另一组仅接受手术切除和放疗。对HIF-1 $\alpha$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6、

核因子 $\kappa$ B及VEGF进行检测,结果显示o组完全治愈率为88.81%,满意度94.03%,复发率5.97%;与另一组复发性瘢痕组织相比,o组复发性瘢痕组织炎症因子和瘢痕纤维增生相关因子表达水平较低。Song等指出,通过减少伤口愈合过程中的炎症反应,缓解组织缺氧,HBOT能有效降低手术切除及放疗后瘢痕疙瘩的复发率。在后续的研究中,郭大志等<sup>[41]</sup>进一步探讨HBOT联合疗法的安全性,发现术后放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩的疗效优于术后单纯术后放疗组,随访18个月后复发率仅7.14%。

考虑到局部放疗有一定的不良反应,谭志等<sup>[42]</sup>采用超声波联合高压氧治疗瘢痕疙瘩患者34例,超声波治疗剂量为2.4 W/cm<sup>2</sup>,涂抹足量耦合剂,厚度至少2 mm,采用均匀缓慢的移动画圈法,治疗时间15 min每1%体表面积,每天1次,6 d为1疗程,每疗程后间隔1 d,共6个疗程,在上述基础上,每天同时进行空气加压舱内坐位吸氧治疗,缓慢升压,稳定压力至0.20 MPa后面罩吸氧60 min,期间每30 min停止10 min,减至常压后出舱,疗程频率同超声波疗法,结果发现超声波联合HBOT对病理性瘢痕存在早期干预作用。

以单纯接受HBOT作为对照组的临床研究少有开展,上述局部放疗联合方案中HBOT的确切疗效仍有待考究,值得指出的是,HBOT在治疗环节中的占比(疗程)差异也是影响实验的重要因素。Hao等<sup>[43]</sup>收集了30名患者的痕疙瘩标本后随机分为3组:经HBOT的标本(A组)、未行HBOT的标本(B组)、正常皮肤标本各10例(C组),各组内男女比例一致为5:5,通过苏木精-伊红染色、免疫组织化学染色等方法发现B组白介素-12p40(interleukin-12p40, IL-12p40)、巨噬细胞炎性蛋白-1 $\beta$ (macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ )、血小板衍生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)的表达水平明显高于A、C组,IL-12p40、MIP-1 $\beta$ 、PDGF-BB在A组较C组高表达,而白介素1受体拮抗剂在A组较C组低表达。HBOT显著影响IL-12p40、MIP-1 $\beta$ 、PDGF-BB的表达从而减轻瘢痕疙瘩组织内炎症反应。Li等<sup>[44]</sup>指出,色氨酸羟化酶1、连接蛋白43及一过性受体电位香草物质1在瘢痕疙瘩组织中存在过表达,为引起瘢痕疙瘩的瘙痒和疼痛的潜在因素,经HBOT治疗,患者瘢痕疙瘩内上述物质表达水平均明显降低,可能有助于缓解患者疼痛及瘙痒症状。

### 3 注意事项

常规整形术后创面属于高压氧疗Ⅱ类适应证,关于高压氧辅助疗法是否比单纯手术或局部注射等疗法具有更佳的疗效目前尚存争议。尽管尚未有定论,专家仍建议积极实施高压氧治疗以免使部分患者失去获益机会;服用抗肿瘤药物或双硫仑药物的患者,尚未妥善处理的气胸患者是绝对禁忌的<sup>[45]</sup>。HBOT 常见并发症包括可逆、暂时性的视力降低,有产生耳气压伤、气胸及加重左心室后负荷的风险,因此射血分数低于 35% 的充血性心力衰竭患者也不应接受 HBOT 治疗<sup>[7]</sup>。

### 4 展望

现有的临床研究以 HBOT 联合手术或局部放疗、瘢痕内注射的综合方案多见,均已取得可观疗效。脱离传统疗法的 HBOT 高质量对照实验匮乏,多数研究案例纳入标准中未提及瘢痕具体宽度或面积大小。为明确 HBOT 对瘢痕疙瘩的具体疗效,需严格把控年龄、瘢痕部位及面积等影响因素。目前常用的治疗压力为 2~2.4 ATA,患者间歇吸纯氧共 90 min,根据部位面积及对治疗的效果的不同予以调整疗程,氧疗每天 1 次,平均疗程 15 d,为获得最佳疗效需完善个体化定制方案。在患者能获益的前提下,尽量避免增加患者经济负担。进行高压氧疗前对患者全身状况的评估及医患充分沟通尤为重要,应通过延长随访时间以完善对其确切疗效及复发率的评估。

综上所述,HBOT 可缓解瘢痕疙瘩组织内炎症与免疫反应,在早期预防、辅助治疗及降低复发率方面有可观的疗效,且安全性较高,其联合疗法值得推广。

### 参考文献:

- [1] LU W S, ZHENG X D, YAO X H, et al. Clinical and epidemiological analysis of keloids in Chinese patients[J]. Arch Dermatol Res, 2015, 307(2): 109-114.
- [2] BROWN J J, OLLIER W, ARSCOTT G, et al. Genetic susceptibility to keloid scarring: SMAD gene SNP frequencies in Afro-Caribbeans[J]. Exp Dermatol, 2008, 17(7): 610-613.
- [3] UITTO J, TIRGAN M H. Clinical challenge and call for research on keloid disorder: Meeting report from The 3rd International Keloid Research Foundation Symposium, Beijing 2019[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(3): 515-518.
- [4] RASAI S, SOHRABIAN N, GIANFALDONI S, et al. Intralesional triamcinolone alone or in combination with botulinum toxin A is ineffective for the treatment of formed keloid scar: A double blind controlled pilot study[J]. Dermatol Ther, 2019, 32(2): e12781.
- [5] KIM J H, KOO J M, PARK T H. Optimizing radiotherapy for keloids: A meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities[J]. Ann Plast Surg, 2018, 80(1): 91-92.
- [6] GILL A L, BELL C N. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes[J]. QJM, 2004, 97(7): 385-395.
- [7] EISENBUD D E. Oxygen in wound healing: Nutrient, antibiotic, signaling molecule, and therapeutic agent[J]. Clin Plast Surg, 2012, 39(3): 293-310.
- [8] WARRINER R A 3RD, HOPF H W. The effect of hyperbaric oxygen in the enhancement of healing in selected problem wounds[J]. Undersea Hyperb Med, 2012, 39(5): 923-935.
- [9] 陈莹, 陈英, 刘燕, 等. 高流量氧气疗法在体表恶性肿瘤溃疡创面中的应用效果[J]. 广西医学, 2020, 42(3): 363-365.
- [10] ARBI S, EKSTEEN E C, OBERHOLZER H M, et al. Premature collagen fibril formation, fibroblast-mast cell interactions and mast cell-mediated phagocytosis of collagen in keloids[J]. Ultrastruct Pathol, 2015, 39(2): 95-103.
- [11] DONG X, ZHANG C, MA S, et al. Mast cell chymase in keloid induces profibrotic response via transforming growth factor-beta1/Smad activation in keloid fibroblasts[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 3596-3607.
- [12] PISTORIO A L, EHRLICH H P. Modulatory effects of connexin-43 expression on gap junction intercellular communications with mast cells and fibroblasts[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(5): 1441-1449.
- [13] YUAN F L, SUN Z L, FENG Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition in the formation of hypertrophic scars and keloids[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21662-21669.
- [14] LIM K H, ITINTEANG T, DAVIS P F, et al. Stem cells in keloid lesions: A review[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2019, 7(5): e2228.
- [15] WANG G L, JIANG B H, RUE E A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(12): 5510-5514.
- [16] HUANG L E, GU J, SCHAU M, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O<sub>2</sub>-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(14): 7987-7992.
- [17] ZHENG J, SONG F, LU S L, et al. Dynamic hypoxia in scar tissue during human hypertrophic scar progression[J]. Dermatol Surg, 2014, 40(5): 511-518.
- [18] PEEK C B, LEVINE D C, CEDERNAES J, et al. Circadian clock interaction with hif1alpha mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2017, 25(1): 86-92.
- [19] REZAEIAN A H, LI C F, WU C Y, et al. A hypoxia-responsive TRAF6-ATM-H2AX signalling axis promotes HIF1alpha

- activation, tumorigenesis and metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(1): 38-51.
- [20] CASILLAS A L, TOTH R K, SAINZ A G, et al. Hypoxia-Inducible PIM kinase expression promotes resistance to antiangiogenic agents[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 169-180.
- [21] LI J, HE Y, TAN Z, et al. Wild-type IDH2 promotes the Warburg effect and tumor growth through HIF1 $\alpha$  in lung cancer[J]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4050-4061.
- [22] TAN S, KHUMALO N, BAYAT A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: Less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1810.
- [23] SUN L, MARTI H H, VELTKAMP R. Hyperbaric oxygen reduces tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  expression in focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2008, 39(3): 1000-1006.
- [24] KANG Y, ROH M R, RAJADURAI S, et al. Hypoxia and HIF-1 $\alpha$  regulate collagen production in keloids[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(11): 2157-2165.
- [25] DIMITRIJEVICH S D, PARANJPE S, WILSON J R, et al. Effect of hyperbaric oxygen on human skin cells in culture and in human dermal and skin equivalents[J]. *Wound Repair Regen*, 1999, 7(1): 53-64.
- [26] TANAKA R, UMEYAMA Y, HAGIWARA H, et al. Keloid patients have higher peripheral blood endothelial progenitor cell counts and CD34(+) cells with normal vasculogenic and angiogenic function that overexpress vascular endothelial growth factor and interleukin-8[J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58(12): 1398-1405.
- [27] JEON H B, ROH H, AHN H M, et al. Metformin inhibits transforming growth factor  $\beta$ -induced fibrogenic response of human dermal fibroblasts and suppresses fibrosis in keloid spheroids[J]. *Ann Plast Surg*, 2021, 86(4): 406-411.
- [28] XIN Y, MIN P, XU H, et al. CD26 upregulates proliferation and invasion in keloid fibroblasts through an IGF-1-induced PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa025.
- [29] ZHANG M, LIU S, GUAN E, et al. Hyperbaric oxygen therapy can ameliorate the EMT phenomenon in keloid tissue[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(29): e11529.
- [30] WANG C H, SHAN M J, LIU H, et al. Hyperbaric oxygen treatment on keloid tumor immune gene expression[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(18): 2205-2213.
- [31] 张强, 邵家松, 岳毅刚, 等. 高压氧对兔耳创面模型早期瘢痕组织形成的影响[J]. *中华整形外科杂志*, 2013, 29(1): 55-58.
- [32] 杨廷. 高压氧对兔耳增生性瘢痕形成过程中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF及TGF $\beta$ 1表达的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [33] 任纪祯, 陈振雨, 杨廷, 等. 高压氧对兔耳增生性瘢痕形成过程中缺氧诱导因子 1 $\alpha$ 和胰岛素样生长因子I受体表达的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(11): 796-799.
- [34] 张秀云, 张维娜, 任纪祯, 等. 高压氧对兔耳增生性瘢痕后期的影响[J]. *医学理论与实践*, 2015(11): 1401-1402.
- [35] ZHOU Y, DONG Q, PAN Z, et al. Hyperbaric oxygen improves functional recovery of the injured spinal cord by inhibiting inflammation and glial scar formation[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019, 98(10): 914-920.
- [36] 黎国屏, 李清怀. 高压氧对烧伤创面的影响[J]. *河北医科大学学报*, 1999, 20(2): 108.
- [37] ROMERO-VALDOVINOS M, CÁRDENAS-MEJÍA A, GUTIÉRREZ-GÓMEZ C, et al. Keloid skin scars: the influence of hyperbaric oxygenation on fibroblast growth and on the expression of messenger RNA for insulin like growth factor and for transforming growth factor[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2011, 47(7): 421-424.
- [38] 刘姝. 保留全部瘢痕疙瘩表皮剥除术治疗面部瘢痕疙瘩的临床应用及高压氧逆转瘢痕疙瘩EMT的研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [39] 林泉, 刘为廷, 李俊明, 等. 联合疗法治疗瘢痕疙瘩的疗效[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2018, 24(3): 199-201.
- [40] SONG K X, LIU S, ZHANG M Z, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves the effect of keloid surgery and radiotherapy by reducing the recurrence rate[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(11): 853-862.
- [41] 郭大志, 史巍, 张敦晓. 术后放疗联合高压氧治疗瘢痕疙瘩的疗效和安全性[J]. *中华医学美容美容杂志*, 2019, 25(3): 234-237.
- [42] 谭志, 陈俊伟, 翁其彪, 等. 高压氧联合超声波对病理性瘢痕早期干预的疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2020, 27(5): 589-593, F4.
- [43] HAO Y, DONG X, ZHANG M, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the expression levels of the inflammatory factors interleukin-12p40, macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ , platelet-derived growth factor-BB, and interleukin-1 receptor antagonist in keloids[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16): e19857.
- [44] LI W B, LIU S, ZHANG M Z, et al. Hyperbaric oxygen therapy relieved pruritus and pain of keloid patients[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2): 574-582.
- [45] 中国人民解放军总医院第六医学中心. 中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证与禁忌证”的共识(2018版)[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(1): 1-5.

## 预后营养指数对评估乳腺癌患者预后生存的研究进展

黄海林, 于森, 张远起\* (广东医科大学附属第一医院乳腺外科, 广东湛江 524001)

**摘要:** 新辅助化疗(NACT)在乳腺癌治疗中有其独特的优势, 但仍有部分患者化疗效果并不理想。预后营养指数(PNI)在临床上是一个简单易获得的指标, 可用于评估恶性肿瘤的侵袭性、肿瘤患者的化疗效果、预后生存及术后并发症。该文对PNI评估乳腺癌预后生存的作用作一综述。

**关键词:** 乳腺癌; 预后营养指数; 新辅助化疗

**中图分类号:** R 730.2

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0355-04

## Evaluation of prognostic nutrition index on prognosis and survival of patients with breast cancer

HUANG Hai-lin, YU Miao, ZHANG Yuan-qi\* (Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

**Abstract:** Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is unique for breast cancer, but its efficacy is unsatisfactory in some patients. The prognostic nutritional index (PNI) is simple and accessible for assessing cancer aggressiveness, chemotherapy effectiveness, prognosis, survival, and postoperative complications. This article reviews the evaluation of PNI on the prognosis and survival of breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer; prognostic nutritional index; neoadjuvant chemotherapy

预后营养指数(PNI)在评估恶性肿瘤的侵袭性、肿瘤患者的化疗效果及预后等方面具有重要的临床意义, 本文就近几年对PNI应用于乳腺癌的研究进展进行综述, 以期为进一步的临床研究提供指导。

### 1 乳腺癌相关背景

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 其发病率占全身恶性肿瘤的7%~10%<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2020年全球最新癌症负担数据显示, 乳腺癌正式取代肺癌, 成为全球第一大癌症<sup>[2]</sup>。近些年来, 由于医学技术的发展和人们对自身健康的重视, 越来越多的早期乳腺癌被诊断出来, 且外科技术、化疗、分子靶向和内分泌治疗在诊治乳腺癌方面也取得了进展, 预后得到改善, 但乳腺癌仍是妇女癌症死亡的主要原因, 故精准个体化治疗, 提高乳腺癌患者生存率, 在我国治疗乳腺癌发展道路上显得尤为重要。作为全身治疗模式, 新辅助化疗(NACT)在乳腺癌的治疗中有独特优势<sup>[3]</sup>。NACT可以观察到化疗前后病灶大小、生物学因子及病理学指标的变化情况, 直观地了解到具体肿瘤对所给化疗方案的敏感性信息, 为选

择更恰当的术后化疗方案提供参考依据。更重要的是它能缩小乳腺癌的原发病灶及转移淋巴结的大小、降低肿瘤临床分期、增加患者接受手术的可能, 从而提高根治性手术的切除率<sup>[4]</sup>, 且接受NACT乳腺癌患者的预后并不逊于接受术后辅助化疗的患者。但仍有部分乳腺癌患者对NACT不敏感, 从中获益较少。因此, 探寻NACT疗效的影响因素是当前研究的热点, 找出潜在的生物标志物以准确预测预后并为选择合适的治疗策略提供全面的信息至关重要。

### 2 PNI定义及其临床意义

PNI是由Buzby最早提出并用于营养评估及胃肠道手术风险的预测<sup>[5]</sup>, 其计算公式在后续的研究中不断简化及修订<sup>[6]</sup>, 并将PNI按以下标准进行分类: PNI>50表示患者处于正常的营养状态; 为45~50时提示轻度营养不良, 但手术是安全的; 为40~<45时提示明显的营养不良, 行手术有风险; PNI<40时则提示严重的营养不良, 无法耐受手术。但现在大部分研究者是通过ROC曲线分析而获取PNI临界值, 从而提高研究的特异度及敏感度。

收稿日期: 2021-09-29

作者简介: 黄海林(1997-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 1203567091@qq.com

通信作者: 张远起, 男, 博士, 主任医师, E-mail: 31428319@qq.com

起初PNI 只被用于胃肠道围手术期患者免疫状况评估和手术风险的预测,随着医学的不断进步与发展,PNI 的应用范围不断扩大,不仅用于胃肠道患者营养状态的评估,在胃肠道以外的疾病预后生存、患者术后生活质量及并发症等方面的评估都得到广泛应用。

近年来营养不良和免疫状况作为癌症患者存活率预测因子的作用已受到相当多关注;乳腺癌可能是与肥胖有关的疾病,肥胖是绝经后女性发生乳腺癌的重要危险因素<sup>[7]</sup>。对于乳腺癌患者来说,较高的身体质量指数(BMI)与预后差以及对治疗的抵抗力有关<sup>[8-9]</sup>。但从免疫学角度来看,营养不良与弱免疫反应有关<sup>[10]</sup>,好的免疫状况可以改善癌症存活率,且肿瘤进展和治疗耐受性已被认为与营养和免疫状态密切相关<sup>[11]</sup>。PNI 是一种基于血清白蛋白和外周血淋巴细胞,可以反映营养不良和全身炎症状态。

研究表明,PNI 除了可以用于评估恶性肿瘤的侵袭性,在评估肿瘤患者的化疗效果、预后生存及术后并发症方面也具有重要的临床意义,与胃癌<sup>[12]</sup>、食管癌<sup>[13-14]</sup>、肺癌<sup>[15-16]</sup>、胃癌<sup>[17-18]</sup>、结直肠癌<sup>[19-20]</sup>、卵巢癌<sup>[21]</sup>等各种实体恶性肿瘤预后显著的相关性。近年来,PNI 也逐渐被应用于乳腺癌预后及化疗效果的预测中。

### 3 PNI 在乳腺癌中的研究进展

Yang 等<sup>[22]</sup>对 382 例行乳房切除术的三阴性乳腺癌(TNBC)患者进行回顾性分析,并进行平均 74 个月的随访,通过 ROC 曲线分析获得最佳临界值为 48.7。研究结果表明术前 PNI 是 TNBC 患者预后的独立预测因子,且低 PNI 组比高 PNI 组更易发生淋巴结转移。按 TNM 分期进行分层分析后,发现在 I、II 期乳腺癌亚组中,高 PNI 组的无病生存期(DFS)和总生存(OS)优于低 PNI 组。

Mohri 等<sup>[23]</sup>对在日本 Toyama 医院乳腺外科 219 名行手术治疗的乳腺癌患者进行回顾性分析,他们利用 ROC 曲线分析确定 PNI 的最佳临界值为 52.8,最后得出结果是 PNI 不受激素受体状态、TNM 分期的影响,可以独立预测乳腺癌患者的 OS,且术前低 PNI 与乳腺癌术后复发风险较高有关,即 PNI 是预测乳腺癌预后的有效标志物。

Hua 等<sup>[24]</sup>研究中,以 52 为临界值,将患者按照低 PNI ( $\leq 52.0$ ) 和高 PNI ( $> 52.0$ ) 进行亚组分析表明,高 PNI 患者的 OS 明显优于低 PNI 的患者。基于 PNI 对有无进行放射疗法的患者进行亚组分析,在接受放射治疗的患者中,PNI 高的患者 OS 明显优于 PNI 低的患

者。在 PNI 高的患者中,接受放射治疗的患者 OS 优于未接受的患者。但是,在 PNI 较低的患者中,接受放射治疗的患者 OS 比未接受放射的患者差。通过 Kaplan-Meier 生存曲线及接受放射治疗的 T<sub>1-2</sub>N<sub>1</sub> 期乳腺癌患者的多因素分析,表明 PNI 是乳腺癌 OS 的独立预测因子。

Wang 等<sup>[25]</sup>通过大数据分析,将 PNI  $\geq 55$  定义为 PNI 过高,  $45 \leq \text{PNI} < 55$  为高 PNI,并在 NACT 临床试验中使用局部晚期乳腺癌(LABC)患者的前瞻性随访数据库检验假设,结果表明 PNI 过高的患者更难实现病理完全缓解(pCR)且 DFS 更短,即过高的 PNI 是患者治疗效果和预后不佳的危险因素。这是首次发现在接受 NACT 的乳腺癌患者中,PNI 过高的更难以实现 pCR,且 DFS 持续时间短。

Oba 等<sup>[26]</sup>评估了 NACT 前后 PNI、血清白蛋白水平、中性粒细胞/淋巴细胞比(NLR)和 BMI 的变化,通过 ROC 曲线分别得到各个营养指标的最佳临界值,通过对比这 4 种营养指标在 NACT 前后的变化表明 NACT 会影响乳腺癌患者自身的营养状况,而且在这 4 种营养指标中,PNI 是评估乳腺癌患者营养状况的最敏感营养参数。研究结果表明:(1) PNI 对乳腺癌预后的预测作用,不受临床分期、肿瘤特征的影响,即 PNI 是乳腺癌预后的独立预测因子,特别是晚期乳腺癌;(2) 在 NACT 期间,PNI 的明显下降可以作为预测乳腺癌患者预后不良的标志。此次研究结果表明在 NACT 期间监测患者营养状况的重要性。Oba 等<sup>[27]</sup>进一步研究这项研究,目的是评估 PNI、NLR 这些营养指标对艾瑞巴林治疗的转移性乳腺癌(MBC)预后的预测作用,通过 ROC 曲线得出 PNI、NLR 最佳临界值分别为 48.3 和 2.32,研究结果表明:(1) 由于化疗药物对中性粒细胞的影响,所以与 NLR 相比,PNI 是 MBC 患者接受艾日巴林治疗时更可靠的预后指标。(2) 高 PNI、低 NLR 与无进展生存期(PFS)和 OS 呈正相关,但多变量因素分析表明 PNI 作为预后指标比 NLR 更可靠,故 PNI 是 MBC 患者 PFS 和 OS 的独立预测因子。(3) 改善 MBC 患者的营养和免疫状态,有助于改善患者的预后。

Chen 等<sup>[28]</sup>通过 ROC 曲线确定 PNI 的最佳临界值为 51,此研究从多方面(TNM 分期、分子分型、淋巴结转移、有无行 NACT)进行分析,结果提示高 PNI 比低 PNI 的乳腺癌患者具有更长的 DFS 和 OS;通过单变量和多变量 Cox 回归生存分析,术前 PNI 是乳腺癌 DFS 和 OS 的独立预后因素。研究结果表明 PNI 是乳

腺癌患者预后的重要指标,可有效预测乳腺癌患者的预后。

#### 4 结论与展望

以上研究表明,PNI作为一种反映全身营养状态的指数,对乳腺癌患者的预后、化疗疗效的预测作用不断得到证实,显示出极大的临床应用潜力。关于PNI的临界值,从以上研究中总结出,PNI的最佳临界值在45~55之间,尚未有明确的临界值数据,还需加以探索。PNI值在预测乳腺癌预后、化疗疗效的相关作用机制尚不清楚,有待进一步研究证实。随着肿瘤细胞不断复制,其产生和释放的促炎性细胞因子和体内白蛋白含量等也会发生变化,因此,PNI应该是动态、规律、结合临床的值。

NACT疗效评估主要以临床医生经验评估、彩超、CT与核磁共振等检查为主。不可否认,目前关于PNI应用于乳腺癌的研究较少且有很多不足,但较以上方法来说,抽取外周血检验计算PNI值来预测乳腺癌患者NACT疗效更简单、方便、实用,但PNI对于评估乳腺癌患者的化疗效果、预后生存以及术后并发症的评估价值还需要更多动态的、大样本、多中心、前瞻性的研究来证实。

#### 参考文献:

- [1]MLIHER K D, NOGUERIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363.
- [2]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [3]TRUDEAU M, SINCLAIR S E, CLEMONS M, et al. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: A systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2005, 31(4): 283-302.
- [4]沈镇宙, 柳光宇, 苏逢锡, 等. 多西紫杉醇加表柔比星治疗局部晚期乳腺癌的多中心II期临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(2):126-128.
- [5]MEAKINS J L, PIETSCH J B, BUBENICK O, et al. Delayed hypersensitivity: Indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma[J]. Ann Surg, 1977, 186(3):241-249.
- [6]MULLEN J L, GERTNER M H, BUZBY G P, et al. Implications of malnutrition in the surgical patient[J]. Arch Surg, 1979, 114(2):121-125.
- [7]MORIMOTO L M, WHITE E, CHEN Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: The Women's Health Initiative (United States)[J]. Cancer Causes Control, 2002, 13(8):741-751.
- [8]KROENKE C H, CHEN W Y, ROSNER B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(7):1370-1378.
- [9]MINICOZZI P, BERRINO F, SEBASTIANI F, et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor positive disease[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(18):3881-3888.
- [10]ZITVOGEL L, PIETROCOLA F, KROEMER G. Nutrition, inflammation and cancer[J]. Nat Immunol, 2017, 18(8):843-850.
- [11]GUPTA D, LIS C G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature[J]. Nutr J, 2010, 9:69.
- [12]MIGITA K, MATSUMOTO S, WAKATSUKI K, et al. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Surg Today, 2017, 47(8):1018-1026.
- [13]HIRAHARA N, TAJIMA Y, FUJII Y, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts long-term surgical outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Surg, 2018, 42(7):2199-2208.
- [14]NAKATANI M, MIGITA K, MATSUMOTO S, et al. Prognostic significance of the prognostic nutritional index in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Dis Esophagus, 2017, 30(8):1-7.
- [15]王勃, 姚元虎, 王建设, 等. 早期非小细胞肺癌患者术前炎症性指标的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(8):1198-1202.
- [16]彭小东, 宋来. 中国非小细胞肺癌患者化疗疗效及安全性的Meta分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(3):364-370.
- [17]YANG Y, GAO P, SONG Y, et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(8):1176-1182.
- [18]SAITO H, KONO Y, MURAKAMI Y, et al. Influence of prognostic nutritional index and tumor markers on survival in gastric cancer surgery patients[J]. Langenbecks Arch Surg, 2017, 402(3):501-507.
- [19]CAO X, ZHAO G, YU T, et al. Preoperative prognostic nutritional index correlates with severe complications and poor survival in patients with colorectal cancer undergoing curative laparoscopic surgery: A retrospective study in a single Chinese institution[J]. Nutr Cancer, 2017, 69(3):454-463.
- [20]TOKUNAGA R, SAKAMOTO Y, NAKAGAWA S, et al. Prognostic nutritional index predicts severe complications, recurrence, and poor prognosis in patients with colorectal

- cancer undergoing primary tumor resection[J].Dis Colon Rectum, 2015, 58(11):1048-1057.
- [21]刘云, 杜成, 刘文超. 卵巢癌治疗新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(4):553-556.
- [22]YANG Z J, ZHANG B, HOU L K, et al. Pre-operative prognostic nutritional index predicts the outcomes for triple-negative breast cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12):12165-12171.
- [23]MOHRI T, MOHR Y, SHIGEMORI T, et al. Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer[J].Bio Med Central, 2016, 14(1):170.
- [24]HUA X, LONG Z Q, HUANG X, et al. The value of Prognostic Nutritional Index (PNI) in predicting survival and guiding radiotherapy of patients with T1-2N1 breast cancer[J]. Front Oncol, 2020, 9:1562.
- [25]WANG Y, BATTSEREN B, YIN W, et al. Predictive and prognostic value of prognostic nutritional index for locally advanced breast cancer[J].Gland Surg, 2019, 8(6):618-626.
- [26]OBA T, MAENO K, TAKEKOSHI D, et al. Neoadjuvant chemotherapy induced decrease of prognostic nutrition index predicts poor prognosis in patients with breast cancer[J].BMC cancer, 2020, 20(1):160.
- [27]OBA T, MAENO K, TAKEKOSHI D, et al. Prognostic Nutritional Index is superior to neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in metastatic breast cancer patients treated with eribulin[J].Anticancer Res, 2021, 41(1):445-452.
- [28]CHEN L, BAI P, KONG X, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator[J].Front Cell Dev Biol, 2021, 9:656741.

## 以难治性腹水为主要症状的戈谢病 1 例

马 梅, 曹 贤\*, 钟伟志, 张健成 (广东医科大学附属第三医院消化内科, 广东佛山 528318)

**提 要:** 戈谢病是一种罕见的溶酶体贮积病, 出现顽固性腹水者则更为罕见。该文报道了 1 例因肝脾大、腹水被误诊为自身免疫性肝硬化 20 余年自幼行脾切除的戈谢病。

**关键词:** 戈谢病; 腹水; 肝硬化

**中图分类号:** R 589; R 596.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0358-03

### A case of Gaucher disease with refractory ascites

MA Mei, CAO Xian\*, ZHONG Wei-zhi, ZHANG Jian-cheng (Department of Gastroenterology, Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528318, China)

**Abstract:** Gaucher disease is an uncommon lysosomal storage disease that rarely presents as refractory ascites. We report a case of Gaucher disease with hepatosplenomegaly and ascites who has been misdiagnosed as autoimmune cirrhosis for more than 20 years and underwent splenectomy in infancy.

**Key words:** Gaucher disease; ascites; liver cirrhosis

### 1 病例资料

患者男性, 35 岁, 因腹胀 10 余天于 2020 年 11 月 30 日入院。患者入院前 10 余天无明显诱因出现腹胀, 逐渐加重, 以“自身免疫性肝炎后肝硬化”收入院。患者 20 余年前在佛山某三甲医院诊断为“自身免疫性肝炎后肝硬化并脾功能亢进”, 于 14 岁行脾切除术。近年来多次于佛山市某三甲医院及我院住院治疗, 诊

断为: (1) 自身免疫性肝炎后肝硬化失代偿期, 大量腹水, 低蛋白血症, 脾切除术后; (2) 肾病综合征; (3) 高尿酸血症。体格检查: 体形消瘦, 全身皮肤无黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 结膜无明显苍白, 腹膨隆, 腹壁静脉无曲张, 腹软, 无明显压痛, 肝脏扪及不满意, 脾未触及, 移动性浊音(+). 双下肢轻度水肿。辅助检查: 血白细胞计数  $17.65 \times 10^9/L$ ,

收稿日期: 2021-08-04

作者简介: 马 梅 (1987-), 女, 本科, 主治医师, E-mail: 460200454@qq.com

通信作者: 曹 贤, 男, 本科, 副主任医师, E-mail: 104857538@qq.com

中性粒细胞计数  $13.01 \times 10^9/L$ , 钾  $6.46 \text{ mmol/L}$ , 钙  $1.64 \text{ mmol/L}$ , 尿素  $17.33 \text{ mmol/L}$ , 肌酐  $144 \mu\text{mol/L}$ , 白蛋白  $13.7 \text{ g/L}$ , 谷草转氨酶  $57 \text{ U/L}$ , 碱性磷酸酶  $423 \text{ U/L}$ , 胆碱酯酶  $3\ 678 \text{ U/L}$ , 尿潜血+++, 尿蛋白定性+++, 尿微量白蛋白  $>150 \text{ mg/L}$ ,  $24 \text{ h}$  尿蛋白定量  $5\ 756 \text{ mg/24 h}$ 。入院后予补充白蛋白、利尿、改善肝功能等治疗后, 腹水消退不明显, 且腹水反复迅速增加, 低蛋白血症纠正欠佳。行骨穿检查未能抽出骨髓液, 骨髓干抽考虑骨髓纤维化。骨髓涂片: 增生尚活跃骨髓象, 粒系比例增高, 血小板呈大簇状分布。骨髓活检: 骨髓纤维化(MF-3级、胶原纤维-2级、骨硬化-0级)。HLA-B27-DNA 阳性(+). JAK2 基因突变阴性。红细胞CD55、CD59 阴性。抗磷脂酶A2 受体抗体阴性。腹水细胞学检查未见癌细胞。双侧肾静脉彩超未见异常。于2021年1月4日再次入我院肾内科住院治疗, 住院期间在B超引导下行右肾穿刺活检术。肾脏病理诊断: (1)膜增生性肾小球肾炎; (2)肾组织内散在皱纹纸样组织细胞见图1、2。考虑高雪细胞(戈谢病)可能性大, 行戈谢病GBA 基因测序(图3): 检测到基因变异。 $\beta$ 葡萄糖苷脂酶活性为  $1.95 \text{ nmol/(h}\cdot\text{mg)}$ , 远低于参考指标  $6.8 \text{ nmol/(h}\cdot\text{mg)}$ 。肾穿及戈谢病GBA 基因检测均提示戈谢病可能,  $\beta$ 葡萄糖苷脂酶活性降低大于30%, 戈谢病诊断明确。确诊I型戈谢病后建议应用酶替代治疗(enzyme replacement therapy, ERT), 由于患者经济无法承担未行ERT, 给予口服吗替麦考酚酯胶囊  $0.5 \text{ g}$ , 每天2次, 联合激素泼尼松  $50 \text{ mg}$ , 每天1次, 以减少蛋白漏出, 输注人血白蛋白及食用高蛋白食物提高蛋白质摄入, 呋塞米利尿。4个月后患者白蛋白提升明显, 复查白蛋白

$29.6 \text{ g/L}$ , 腹水消退。患者腹水的颜色比普通肝硬化患者腹水颜色澄清, 达到几乎与生理盐水一致的颜色。

## 2 讨论

戈谢病又称高雪病、高歇病、葡萄糖脑苷脂沉积病, 是一种罕见的溶酶体贮积病, 为常染色体隐性遗传代谢病<sup>[1]</sup>。该病主要发病机制是体内编码 $\beta$ -葡萄糖脑苷脂酶的基因突变, 致患者巨噬细胞中溶酶体内该酶缺乏或降低<sup>[2]</sup>, 造成其底物葡萄糖脑苷脂在肝、脾、肾、骨骼、肺、甚至脑的巨噬细胞中贮积, 形成典型的贮积细胞即戈谢细胞<sup>[3]</sup>, 从而引起以显著肝脾肿大、贫血、骨质疏松及神经系统受损等临床表现为特征的疾病。临床上分为3种类型, I型(非神经病变型): 约占戈谢病的90%~95%, 临床上主要表现为肝脾肿大, 常伴有脾功能亢进, 血液学表现为血小板减少和贫血。而此型患者中累及肾脏导致低蛋白血症、顽固性腹水者罕见。II型(急性神经病变型): 临床上主要表现为神经系统受累, 婴幼儿期发病, 一般2~3岁前死亡。III型(亚急性神经病变型): 常发病于儿童期, 早期表现与I型相似, 逐渐出现神经系统受累表现, 伴发育迟缓、智力落后, 病情进展缓慢<sup>[4]</sup>。戈谢病临床上常用的实验室检测有葡萄糖脑苷脂酶活性检测、骨髓细胞学监测、壳三糖酶活性监测和基因检测, 其中葡萄糖脑苷脂酶活性检测是戈谢病诊断最有效、最可靠的方法, 当外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中葡萄糖脑苷酯酶降低至正常值的30%以下时, 即可确诊戈谢病<sup>[5]</sup>。戈谢病的治疗主要包括酶ERT、造血干细胞移植、底物抑制疗法。ERT作为戈谢病的一线治疗药物已有20余年, 可纠正贫血、血小板减少, 使肝脾体积回缩, 体格发育, 骨痛

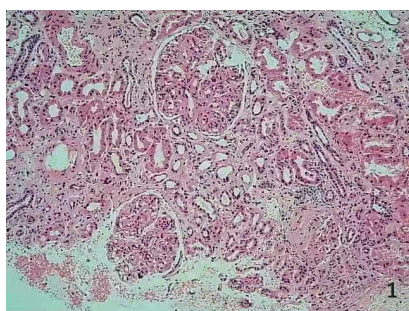


图1 戈谢细胞(HE染色 $\times 100$ )

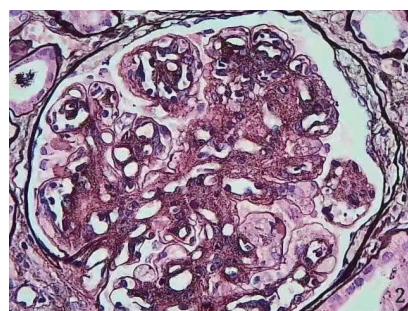


图2 戈谢细胞(PASM六胺银染色 $\times 400$ )

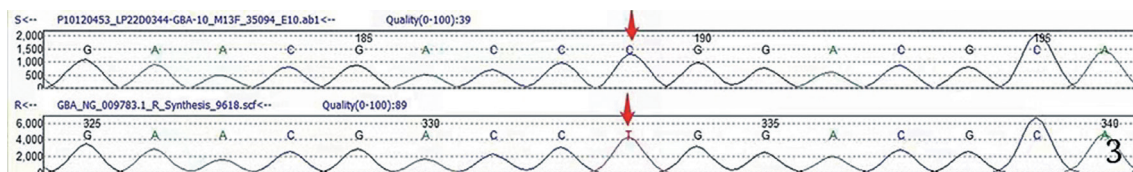


图3 基因测序检测到基因变异峰图

缓解,从而提高其生存质量,但需经静脉给药,并且费用较高,需终生使用<sup>[6-7]</sup>。目前各种指南及共识仅推荐ERT用于I、III型戈谢病患者。若II型戈谢病患者ERT效果差,可行脾切除、分子伴侣疗法、骨病的支持治疗、基因疗法及对症治疗的非特异性治疗。

戈谢病临床罕见,本例幼时起病,以肝脾大为主要表现,误诊为肝硬化多年,成年后因合并严重腹水反复就诊效果欠佳,行肾穿发现戈谢细胞诊断戈谢病。本例患者成年后严重腹水考虑为葡萄糖脑苷脂在肾脏贮积导致肾小球滤过膜受损,形成大量蛋白尿所致。此案例提醒我们凡是诊断肾病综合征的患者一定要行肾穿刺,以明确病理分型,和排除戈谢病等继发性因素。临床上能够引起腹水的病因有很多<sup>[8]</sup>,而同时伴有肝脾大的常见于肝硬化,但肝硬化失代偿期肝脏基本缩小。此病例肝脏持续性增大,与大部分肝硬化失代偿期患者症状不符合,且患者无门体侧支循环的形成及门脉高压性胃病,与典型肝硬化失代偿期表现不吻合。临床上遇有大量腹水、脾大、低蛋白血症与肝硬化失代偿期症状相类似的患者,除了考虑肝硬化同时需考虑戈谢病可能,应进一步行肝穿刺活检以明确

诊断。

#### 参考文献:

- [1] 黄霜, 陈素琴. 一个戈谢病II型中国家族GBA基因突变分析及文献复习[J]. 新医学, 2021, 52(11):879-884.
- [2] OFFMAN M N, KROL M, SILMAN I, et al. Molecular basis of reduced glucosylceramidase activity in the most common Gaucher disease mutant, N370S [J]. J Biol Chem, 2010, 285(53): 42105-42114.
- [3] 韩冰, 陈苗, 杨辰. 戈谢病多学科诊疗专家共识(2020)[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(6):682-697.
- [4] MHANNI A A, KOZENKO M, HARTLEY J N, et al. Successful therapy for protein-losing enteropathy caused by chronic neuronopathic Gaucher disease[J]. Mol Gen Metab Rep, 2016, 6:13-15.
- [5] 张永红, 罗学群, 邱正庆. 戈谢病临床诊断研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4):313-315.
- [6] 李亚萍, 杨合英. 戈谢病的临床治疗进展[J]. 实用临床医学, 2018, 19(2):103-107.
- [7] 商春阳, 陈春雷, 贾敦茂, 等. 戈谢病治疗方式研究进展[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(5):442-444.
- [8] 孙艳丽, 李家斌. 不明原因腹水患者 266 例病因及临床特点分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(30):69-72.