

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 39 No. 5 2020

- Effects of histamine on descending activation of rat spinal motoneurons *in vitro*
..... WANG Yan, HUANG Yuanyuan, WANG Mengya(409)
- Protective effect of helicid on memory impairment in rats with intermittent hypoxia
..... ZHANG Yuanxiang, ZHOU Ancheng, ZHANG Xiaotong, *et al*(413)
- In vitro* anti-tumor effect of *Agkistrodon acutus* venom antitumor component I on human oral squamous cell carcinoma HN6 cells
..... LIU Fangxing, DENG Chao, ZU Cancan, *et al*(418)
- Prokaryotic expression, purification and identification of the preliminary activity of high affinity recombinant human thioredoxin reductase ZHU Yibao, FAN Qingzhu, LV Xiaomei, *et al*(421)
- Expression and clinical implications of SPON 2 in clear cell renal cell carcinoma
..... MA Huimin, YU Meng, HUANG Houbao, *et al*(425)
- Application of the Visitag module during circumferential pulmonary vein electrical isolation in patients with atrial fibrillation
..... WANG Jingfeng, FANG Ping, WEI Youquan, *et al*(429)
- Analysis on factors affecting the outcomes of platelet transfusion in patients undergone hematopoietic stem cell transplantation
..... WANG Hao, WANG Shuya, JI Yuehong, *et al*(432)
- Clinical applying superselective renal artery embolization to management of severe hemorrhage following percutaneous nephrolithotomy LIU Yingqing, LUO Lili, TAO Lingsong, *et al*(435)
- Antisynthetase syndrome; Clinical analysis in 18 cases XUAN Dan, ZHANG Ruijun, LIU Ruitao, *et al*(440)
- Allergen specific IgE level and pediatric respiratory diseases YE Jiexia, QIN Xiaoming, MAO Shuanggen(444)
- Analysis of the correlation between carcinoembryonic antigen level and survival time in patients with malignant pleural effusion
..... SUN Zhengui, ZANG Leilei, CHENG Yusheng(448)
- Comparison of the efficacy of anterior cervical ROI-C and traditional titanium plate fusion device for cervical spondylotic myelopathy ZHAO Weihua, GAO Jun, BIAN Huwei, *et al*(451)
- Soft tissue changes of Angle Class II, Division I malocclusion evaluated by GALL line
..... YUAN Yingjiao, CHEN Liang, XU Liang, *et al*(455)
- Development of the Assessment Scale of Commonsense Identification Capacity HU Feng, LI Yeping, XI Min, *et al*(458)
- Feasibility of ultrasound to evaluate cervical tracheal with tracheal stenosis and displacement from neck mass
..... HE Yan, YAO Weidong, JIN Xiaojun(462)
- Preliminary study on two-dimensional speckle-tracking imaging in evaluation of right ventricular systolic function in patients with systemic lupus erythematosus JI Xiang, ZHANG Xia, FENG Huijun(466)
- Imaging findings of rare adrenal tumor and tumor-like lesions in 12 cases HU Lei, LIU Xiaofeng, DING Xiaojuan, *et al*(469)
- Value of ultrasound elastography scoring with area ratio in diagnosis of BI-RADS4 breast lesion
..... JIANG Shanshan, LIU Biaohu, LIU Chaomei, *et al*(473)
- Effect of the nurse organization atmosphere and general self-efficacy on job involvement
..... CHEN Yongxia, XU Yan, YANG Xiumu(476)
- Smartphone addiction and social support in college students; Mediating role of self-esteem
..... WANG Yu, ZHANG Jianying, HANG Ronghua(479)
- Analysis on the status of breakfast behavior and its influencing factors in college students
..... ZHANG Wanjun, QI Kai, MA Shaoyong, *et al*(482)
- Effects of different music tune on pain sensitization in pain empathy model rats
..... GAO Daokuan, JIANG Nan, WANG Meimei, *et al*(487)
- Applying flipped classroom mode based on SPOC to practical teaching of respiratory medicine
..... WANG Xianghai, PAN Xianhui, WANG Lijing, *et al*(492)
- Effect of cognitive behavioral therapy with solution focused approach on the disease activity in female SLE patients
..... DAI Xiaoying, MA Hongmei, NI Ling, *et al*(495)
- Clinical application of needle-free insulin injection technology to patients of type 2 diabetes
..... CHEN Jingtao, TAO Xiubin, ZHAO Yongli, *et al*(499)
- Applying modified body position pillow to the posture training for patients before thyroid surgery
..... ZHOU Lihua(503)
- Report of pheochromocytoma with catecholamine cardiomyopathy in one case
..... HE Junjun, CHEN Yueping, ZHAO Yongli, *et al*(506)

目 次

基础医学

组胺对新生大鼠离体脊髓运动神经元下行激活的影响	汪 燕	黄媛媛	汪萌芽 (409)
豆腐果昔对间歇低氧大鼠记忆损伤的保护作用	张袁祥	周安成	张晓彤等(413)
尖吻蝮蛇毒抑瘤组分 I 体外抑制人口腔鳞癌 HN6 细胞作用的研究	刘方兴	邓 超	祖璨璨等(418)
高亲和力重组人硫氧还蛋白还原酶的原核表达、纯化和初步活性鉴定	朱弋宝	范庆祝	吕晓梅等(421)

临床医学

SPON2 基因在肾透明细胞癌中的表达与临床意义	马慧敏	于 猛	黄后宝等(425)
Visitag 模块在心房颤动环肺静脉电隔离术中的应用	王劲风	方 平	蔚有权等(429)
造血干细胞移植患者血小板输注疗效的影响因素分析	王 浩	王淑雅	嵇月红等(432)
超选择性肾动脉栓塞术在经皮肾镜取石术后严重出血中的临床应用	刘应清	罗莉莉	陶凌松等(435)
抗合成酶抗体综合征 18 例临床分析	宣 丹	张芮君	刘瑞韬等(440)
过敏原特异性 IgE 与儿科常见呼吸道疾病相关性研究	叶结霞	秦晓明	茅双根 (444)
癌胚抗原水平与肺癌伴恶性胸腔积液患者生存时间的相关性分析 ..	孙珍贵	臧蕾蕾	程玉生 (448)
颈椎前路零切迹椎间融合器与传统钛板联合融合器治疗脊髓型颈椎病的疗效比较	赵伟华	高 俊	卞胡伟等(451)

口腔医学

GALL 线评价功能矫治 Angle II ¹ 分类错殆的软组织变化	苑迎娇	陈 亮	许 亮等(455)
---	-----	-----	-----------

法医学

常识性辨认能力评定量表的编制	胡 峰	李业平	奚 敏等(458)
----------------------	-----	-----	-----------

麻醉医学

超声评估颈部占位致颈段气管狭窄移位的可行性研究	何 艳	姚卫东	金孝炬 (462)
-------------------------------	-----	-----	-----------

影像医学

二维斑点追踪技术评价系统性红斑狼疮患者右心室收缩功能的研究	季 翔	张 霞	冯慧俊 (466)
12 例肾上腺少见或罕见肿瘤及肿瘤样病变的影像学表现	胡 磊	刘啸峰	丁晓娟等(469)
超声弹性成像评分法联合面积比法在 BI-RADS4 类乳腺肿块诊断中的价值	江姗姗	刘表虎	刘超美等(473)

心理学

护士组织氛围、一般自我效能感对工作投入的影响	陈永侠	徐 燕	杨秀木 (476)
大学生智能手机成瘾与社会支持的关系:自尊的中介作用	王 玉	张建英	杭荣华 (479)

预防医学

大学生早餐行为现状及影响因素分析	张婉君	齐 凯	马少勇等(482)
------------------------	-----	-----	-----------

大学生科技园地

不同类型音乐对疼痛共情大鼠疼痛敏化的影响 高道宽 江楠 王美美等(487)

医学教育研究

基于 SPOC 的翻转课堂教学模式在呼吸内科实践教学中的运用..... 汪向海 潘贤慧 汪丽静等(492)

护理学

认知行为疗法联合聚焦解决模式对女性 SLE 患者疾病活动度的影响 戴晓英 马红梅 倪玲等(495)
无针胰岛素注射技术对 2 型糖尿病患者的临床应用 陈敬涛 陶秀彬 赵咏莉等(499)
改良体位枕在甲状腺手术患者术前体位训练中的应用 周丽华 (503)

短篇报道

嗜铬细胞瘤病并儿茶酚胺心肌病 1 例报道 何俊俊 陈月平 赵咏莉等(506)
歌舞伎综合征 KMT2D 基因型 1 例 陶雪花 张士发 唐宗生 (508)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2020-10 * n

本期执行编委 吴佩 姚应水 朱向明

本期统计学审校 姚应水 金岳龙 本期英文审校 王先寅

皖南医学院学报

Journal of Wannan Medical College

(双月刊 1974 年创刊)

Bimonthly(Founded in 1974)

第 39 卷 第 5 期(总 190 期)

2020, Vol. 39, No. 5(Sum No. 190)

2020 年 10 月出版

Oct. 2020

主管单位 安徽省教育厅

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

主办单位 皖南医学院

Sponsor Wannan Medical College

主 编 章尧

Editor in Chief ZHANG Yao

编辑出版 皖南医学院学报编辑部

Editing and Publishing Editorial Board of Journal of Wannan Medical

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号 241002)

College (22 West Wenchang Road, Wuhu

电话:0553-3932553

241002, Anhui China)

印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司

Tel:86-553-3932553

发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分公司

Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

(邮发代号:26-235)

Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd

(License code:26-235)

责任编辑 陈蓓

Executive Editor CHEN Bei

· 基础医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)05-0409-05

组胺对新生大鼠离体脊髓运动神经元下行激活的影响

汪燕,黄媛媛,汪萌芽

(皖南医学院 细胞电生理研究室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:观察组胺对新生大鼠离体脊髓运动神经元下行激活所诱发的兴奋性突触后电位(EPSP)的影响。**方法:**选用8~14日龄的新生SD大鼠的脊髓腰骶膨大处横切片,运用细胞内记录技术,通过同芯双极电极刺激同侧腹外侧索(iVLF)诱发iVLF-EPSP,观察组胺(100 $\mu\text{mol/L}$)灌流后iVLF-EPSP的变化。**结果:**①记录到54个稳定的MN,检测到其静息电位为(-64.71 \pm 4.23)mV,动作电位幅值为(75.68 \pm 7.44)mV,超射值为(11.77 \pm 5.65)mV;②记录到上述54个MN阈刺激诱发的iVLF-EPSP,其幅值为(4.60 \pm 2.88)mV、时程为(52.87 \pm 29.32)ms、曲线下面积为(98.77 \pm 90.03)mV \cdot ms;③组胺(100 $\mu\text{mol/L}$)灌流14个稳定记录的MN,在11个细胞诱导出膜去极化($P<0.05$),且膜电阻有增大趋势;④组胺灌流使5个MN的自发放电频率增加,冲洗后可恢复;⑤对上述14个MN灌流组胺(100 $\mu\text{mol/L}$),其中11个有去极化反应的细胞表现出iVLF-EPSP的幅度、曲线下面积、时程增加(均 $P<0.05$)。**结论:**组胺可能是通过增强大鼠下行激活而调节脊髓运动控制的输出。

【关键词】组胺;运动神经元;脊髓;下行激活;兴奋性突触后电位

【中图分类号】R-332;R 338.21 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.001

Effects of histamine on descending activation of rat spinal motoneurons *in vitro*

WANG Yan, HUANG Yuanyuan, WANG Mengya

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

【Abstract】Objective: To observe the effects of histamine on excitatory postsynaptic potential (EPSP) evoked by descending activation in newborn rats spinal cord motoneurons (MN) *in vitro*. **Methods:** By using intracellular recording techniques and 8-14-day-old neonatal SD rat spinal cord slices, cell electrophysiological parameters of excitatory postsynaptic potentials (EPSP) evoked by ipsilateral ventrolateral funiculus (iVLF) stimulation were observed from MN, then the effects of histamine (100 $\mu\text{mol/L}$) bath on MN were evaluated. **Results:** ① We recorded 54 stable and healthy MNs, in which the resting potential of (-64.71 \pm 4.23) mV, amplitude of (75.68 \pm 7.44) mV and overshoot of (11.77 \pm 5.65) mV were measured; ② Amplitude of iVLF-EPSPs evoked by iVLF threshold stimulation was observed to be (4.60 \pm 2.88) mV, duration (52.87 \pm 29.32) ms, and area under curve (98.77 \pm 90.03) mV \cdot ms in 54 MN; ③ In 11 cells of 14 tested MNs, histamine (100 $\mu\text{mol/L}$) bath induced a membrane depolarization ($P<0.05$); ④ After histamine (100 $\mu\text{mol/L}$) bathing, 5 MNs with spontaneous firing increased the neuronal repetitive firing frequency; ⑤ In 11 MNs of 14 tested cells with iVLF-EPSPs, histamine (100 $\mu\text{mol/L}$) bath increased amplitude, area under curve and duration of iVLF-EPSPs (all $P<0.05$). **Conclusion:** These results suggest that histamine may modulate final motor outputs by enhancing the descending activation in the rat spinal cord.

【Key words】 histamine; motor neurons; spinal cord; descending activation; excitatory postsynaptic potential

组胺是一种由组氨酸合成的生物活性胺化合物,不仅存在于肥大细胞、嗜碱性粒细胞等非神经元细胞,也作为神经递质存在于神经元中^[1]。中枢组胺能神经元起源于下丘脑的结节乳头状核(TMN)内,向广泛区域发出投射,尤其是大脑皮质、杏仁核、基底节区、海马、丘脑和脊髓等^[2-3]。组胺能系统参与了睡眠-觉醒周期、能量和内分泌稳态等机体多种

生理功能的调节,并参与突触可塑性以及学习记忆和运动控制等^[3-6]。组胺存在4种受体亚型,即H1~H4受体,又以H1~H3在中枢神经系统中明显表达。不同之处在于,中枢组胺的H1和H2受体为突触后受体,而组胺H3受体为突触前自身异种受体^[3,5]。

组胺一直被认为是全脑活动的调节剂。小脑^[7]、基底节区^[8]、前庭核^[9]和红核^[10]等多个大脑

基金项目:国家自然科学基金项目(31271155)

收稿日期:2020-03-01

作者简介:汪燕(1984-),女,2017级硕士研究生,(电话)15221010097,(电子信箱)576196052@qq.com;

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

皮层下有大量组胺受体分布,它们通过轴突曲张体释放,再经促代谢型受体发挥作用。早在 20 世纪 80 年代末到 90 年代初,一系列的神经解剖学研究就报道了下丘脑-脊髓组胺能直接投射到哺乳动物脊髓的背角和腹角。免疫染色和示踪研究也证明了从下丘脑后部到脊髓腹侧有直接的组胺能投射^[11-12]。从大鼠胚胎第 14 天起,脊髓腹角运动神经元在颈、胸和腰髓段就表现出组胺免疫反应活性^[12]。尽管组胺对脊髓感觉神经元和痛觉的作用受到了广泛的关注^[13-16],对脊髓 MN 的激活作用也有涉及^[17],但罕见关于组胺对脊髓运动神经元(motoneuron, MN)下行激活的影响的报道。本文主要通过脊髓切片的制备和细胞内记录方法,观察组胺对离体脊髓同侧腹外侧索(ipsilateral ventrolateral funiculus, iVLF)电刺激诱发的 MN 兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP)的影响,以明确组胺对脊髓下行激活调控运动输出的可能机制。

1 材料与方 法

1.1 实验动物与脊髓切片制备 按本实验室报道方法^[18],新生 SD 大鼠(8~14 日龄)购自南京江宁青龙山动物繁殖场[许可证号 SCXK(苏)2017-0001]。经乙醚麻醉后,分离出腰骶膨大处脊髓段,用振荡切片机(Vibratome 1500, Technical Products International Inc., USA)制备 400~500 μm 脊髓横切片 4~6 片,室温下置于含 95% O₂ 和 5% CO₂ 混合气体饱和的人工脑脊液(artificial cerebrospinal fluid, ACSF)中备用。从脊髓游离到切片制备完成需控制在 15 min 以内。ACSF 配方(mmol/L): CaCl₂ 2.4, NaCl 127.0, KCl 1.9, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄·7H₂O 1.3, Glucose·H₂O 10.0, NaHCO₃ 26.0。

1.2 细胞内纪录 脊髓切片于室温下孵育 40~60 min 后,用胶头滴管吸取置于自制的全浸式记录浴槽内,用上、下两个丝网相夹固定,经恒流泵(HL-2, 上海精科实业有限公司)持续灌流用混合气体饱和的 ACSF,灌流液的温度应控制在(28±3)℃。取充填 3mol/L 乙酸钾,尖端阻抗为 60~160 MΩ 用含纤维微电极毛坯(FSG12, Dagan Co., USA)拉制的微电极,在双目立体显微镜(北京泰克仪器有限公司)下对脊髓腹角 MN 区进行细胞穿刺。将一根同芯双极刺激电极(Frederick Haer & Co., USA)置于同侧腹根用于电刺激进行逆行激活鉴定,另一根刺激电极置于 iVLF 施加测试刺激(单脉冲,波宽 0.1~0.3 ms, 10 次/分钟, 10~100 V)以诱发突触反应。记录到的电信号经 Axoclamp 900A 微电极放大器(Axon

Instrument, Inc., USA)处理后,通过 Digidata 1440A 转换接口(Axon Instrument, Inc., USA)输入计算机,用 Clampex 10.2 软件(Axon Instrument, Inc., USA)采样、记录和贮存。

1.3 药物 组胺(C₅H₉N₃, Sigma, USA),用去离子纯水配成 10 mmol/L 的母液,在-20℃冰箱中冷冻备用,使用前用标准 ACSF 将母液稀释到所需浓度灌流给药。

1.4 统计学处理 实验记录到的数据用 Clampex 10.2 保存,先用 Clampfit 10.2 软件(Axon Instruments, Inc./Molecular Devices, USA)进行电生理参数分析;统计学分析应用 Origin5.0 软件(Microcal Software Inc., USA),结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示;用药前后的数据间比较采用配对 *t* 检验法, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MN 及其 iVLF-EPSP 的基本电生理参数 在常规电流钳模式下,选用静息电位(resting potential, RP)负于-60 mV,且动作电位(action potential, AP)有超射的,能稳定记录 15 min 以上的状态良好的细胞,进行逆行激活鉴定,若记录到“全或无”特性的逆行 AP 或碰撞试验呈阳性,即可鉴定为 MN,继续用于实验。在 54 个稳定记录的 MN,检测其 RP 为(-64.71±4.23) mV, AP 幅值为(75.68±7.44) mV、超射值为(11.77±5.65) mV(表 1)。以同芯双极电极刺激 iVLF,阈强度刺激在 54 个 MN 记录到 iVLF-EPSP,其幅值为(4.60±2.88) mV,时程为(52.87±29.32) ms,曲线下面积为(98.77±90.03) mV·ms(表 2)。

表 1 离体 MN 基本电生理参数($\bar{x} \pm s, n=54$)

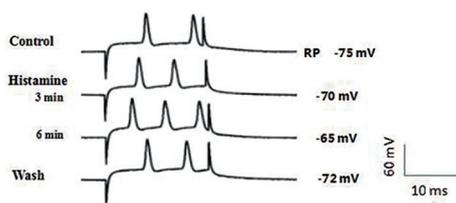
参数	
静息电位/mV	-64.71±4.23
膜电阻/MΩ	73.21±35.99
时间常数/ms	6.14±2.94
动作电位	
阈电流/nA	0.61±0.45
峰值/mV	75.68±7.44
阈电压/mV	-57.26±4.90
超射/mV	11.77±5.65
峰电位	
峰电位/mV	60.97±7.59
半幅时程/ms	2.12±0.86
最大上升斜率/(mV/ms)	107.59±35.78
最大下降斜率/(mV/ms)	-46.70±15.25
上升时间/ms	0.84±0.36
下降时间/ms	2.44±1.50

表2 离体 MN 阈刺激诱发 iVLF-EPSPs 的电生理参数($\bar{x}\pm s$, $n=54$)

参数	
幅度/mV	4.60±2.88
曲线下面积/(mV/ms)	98.77±90.03
时程/ms	52.87±29.32
潜伏期/ms	5.46±4.43
半幅时程/ms	12.86±7.16
最大上升斜率/(mV/ms)	7.07±2.52
最大下降斜率/(mV/ms)	-7.27±3.04
上升时间/ms	5.51±3.78
下降时间/ms	20.66±19.03

表3 组胺(100 μmol/L)对离体 MN 膜电学性质的影响($\bar{x}\pm s$, $n=11$)

	组胺灌流前	组胺灌流后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	P
静息电位/mV	-69.45±5.62	-57.59±7.97	11.86±5.26	7.474	0.000
膜电阻/MΩ	55.56±24.66	126.81±124.54	71.24±117.09	2.018	0.071
时间常数/ms	6.17±4.03	6.20±2.72	0.03±2.75	0.036	0.972
动作电位					
阈电流/nA	0.63±0.46	0.53±0.25	0.1±0.24	1.354	0.206
幅度/mV	82.16±11.11	69.95±9.16	12.21±8.91	4.544	0.001
阈电位/mV	-63.78±7.21	-51.75±9.03	12.03±7.46	5.349	0.000
峰电位					
峰电位/mV	68.69±12.10	58.65±7.64	10.04±10.27	3.242	0.009
半幅时程/ms	1.54±0.42	1.95±0.71	0.41±0.42	3.199	0.010
最大上升斜率/(mV/ms)	152.03±45.85	105.97±37.41	46.06±40.05	3.814	0.003
最大下降斜率/(mV/ms)	-58.27±13.61	-46.40±17.14	11.86±9.48	4.152	0.002
上升时间/ms	0.61±0.11	0.79±0.18	0.18±0.14	4.336	0.001
下降时间/ms	1.51±0.54	2.30±1.28	0.80±0.84	3.146	0.010

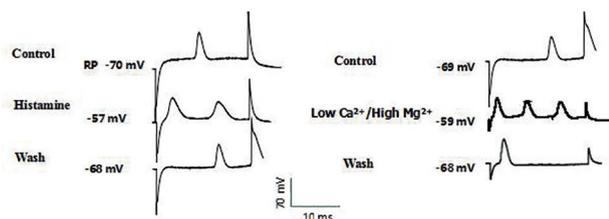


以一个 RP 为 -75 mV 的 MN 为例。Control: 初始的 AP; Histamine: 分别灌流组胺(100 μmol/L) 3、6 min 后所记录到的同一 MN 的 AP; Wash: ACSF 冲洗 5 min 后该 MN 的 AP。

图1 组胺(100 μmol/L)对离体 MN 的 AP 的影响

2.3 组胺增加 MN 自发放电 上述发生去极化的 11 个 MN 中,有 5 个 MN 除了出现如图 1 的放电频率增加,同时还增加自发放电。我们记录到的初始 AP 幅度为(69.57±4.80) mV,放电频率为(1.40±1.14) Hz;持续灌流组胺(100 μmol/L, 2 mL/min) 10 min 后,AP 幅度为(60.89±5.75) mV ($P<0.05$),放电频率增加至(15.60±6.19) Hz ($P<0.01$),更换 ACSF 冲洗 5 min 后,自发放电频率可恢复(图 3)。

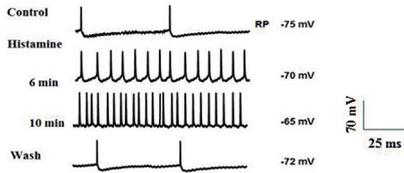
2.2 组胺对脊髓 MN 电学性质的影响 对 14 个 MN 给予 100 μmol/L 组胺灌流 3~6 min,在 11 个细胞观察到膜去极化反应($P<0.01$,表 3),并伴随膜电阻增大的趋势。同时组胺还能延长峰电位的半幅时程、上升时间、下降时间($P<0.01$),降低峰电位的上升和下降斜率($P<0.01$)。MN 在组胺灌流后,AP 的发放频率明显增加(图 1)。在低 Ca^{2+} /高 Mg^{2+} ACSF (Ca^{2+} 0.24 mmol/L, Mg^{2+} 13.0 mmol/L) 条件下,组胺在同一 MN 诱发的去极化反应无明显改变(图 2)。



该 MN 的 RP 为 -70 mV, Control: 用药前记录的 RP 和 AP, Histamine: 灌流组胺(100 μmol/L) 5 min 后记录到同一 MN 的 AP, Low Ca^{2+} /High Mg^{2+} : 灌流低 Ca^{2+} /高 Mg^{2+} ACSF 配置的组胺(100 μmol/L) 后该 MN 的膜电位和 AP, Wash: 标准 ACSF 冲洗 5 min 后该 MN 的 AP。

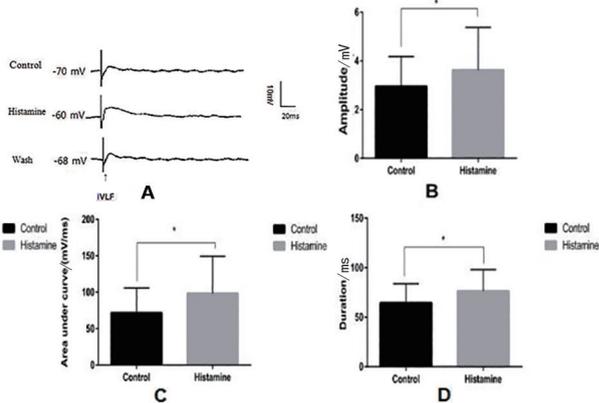
图2 低 Ca^{2+} /高 Mg^{2+} ACSF 不能阻断组胺(100 μmol/L)引起的去极化

2.4 组胺对 iVLF-EPSP 的影响 在 11 个记录到 iVLF-EPSP 的 MN,灌流组胺(100 μmol/L) 3~6 min,典型记录见图 4A,测得的参数分析结果见图 4B~D,表明组胺(100 μmol/L)能增加 iVLF-EPSP 的幅度($P<0.05$),增大曲线下面积($P<0.05$),延长时程($P<0.05$),且作用具有可逆性。



Control:一个 RP 为 -75 mV 的典型 MN 的自发放电;Histamine:组胺 (100 μmol/L)灌流 5 min 后,同一 MN 的自发放电;Wash:ACSF 冲洗 5 min 后该 MN 的自发放电。

图 3 组胺(100 μmol/L)对一个 MN 自发放电的影响



A:典型记录图显示组胺(100 μmol/L)对脊髓 MN 的 iVLF-EPSP 有增大作用;B~D:组胺对 MN 的 iVLF-EPSP 幅度、曲线下面积及时程影响的统计图。 $n = 11, \bar{x} \pm s$, 配对 t 检验: * $P < 0.05$ 。

图 4 组胺(100 μmol/L)对 MN 的 iVLF-EPSP 的影响

3 讨论

脊髓 MN 的活动依赖多通路调控,其中脑干发出的下行通路能直接或间接地(通过中间神经元)影响脊髓 MN 运动控制的输出^[19]。既往的离体 MN 的研究中,常常采用电刺激腹外侧索激活下行纤维的方法,诱发 MN 的兴奋性突触后反应。汪萌芽等的研究显示,腹外侧索诱导的 EPSP 主要由 non-NMDA 型兴奋性氨基酸受体介导,是以 Na^+ 、 K^+ 通透性增加为主的复合型离子机制^[20]。本实验运用此技术,观察到组胺引起新生大鼠脊髓切片 MN 发生去极化反应,且该作用不受低 Ca^{2+} /高 Mg^{2+} ACSF (Ca^{2+} 0.24 mmol/L, Mg^{2+} 13.0 mmol/L) 灌流的影响;组胺灌流离体 MN 后引起 iVLF-EPSP 幅度升高、曲线下面积增大、半幅时程延长 ($P < 0.05$),该反应具有可逆性;灌流 100 μmol/L 组胺可呈现出明显的时间依赖性增强,表现为 iVLF-EPSP 的幅度、自发放电频率均增加。翟祥薇与 Liu 等曾报道组胺通过激活与 H1 受体偶联的 Na^+ - Ca^{2+} 交换器和与 H2 受体耦联的超极化激活环核苷酸门控阳离子通道,共同介导了组胺能对这两类中间投射神经元的去极化作用^[21-22],故我们推测组胺通过突触后 H1 和 H2 受体间接引起 MN 的去极化反应来促进突触传递,通

过增强大鼠脊髓下行激活来调节运动控制的输出。这一点与 Wu 等人关于组胺通过激活组胺 H1 和 H2 受体增强 MN 的兴奋性的报道一致^[17]。而组胺灌流后自发放电增多以及其对 I-V 曲线的影响中,可见组胺不但能诱导 MN 兴奋,也能导致 MN 兴奋性增高,推测组胺可增强 MN 对大脑皮层及脑干下传的运动指令输入的反应。另外,在 Wu 等人的研究中提到^[17],组胺对膜电阻的影响有显著增加和降低两种形式,我们的实验中发现,组胺对膜电阻的作用是一个先降低后增加的过程,这可能与组胺的作用是多受体介导有关,起初的膜电阻降低可能是与组胺 H2 受体结合的 I_h 通道激活和/或抑制钙激活钾通道导致,后期的膜电阻增高则考虑与 H1 受体结合的钾离子通道被阻断,钙激活的阳离子通道和/或 Na^+ - Ca^{2+} 交换器被激活密切相关^[22-24]。

组胺诱导的 MN 兴奋和兴奋性增加,可增强 MN 对大脑皮层和脑干的运动指令以及脊髓局部回路的感觉及其它输入反应。因此,通过兴奋 MN,下丘脑-脊髓组胺能神经可能直接调节最终的运动输出,并积极而持续地调节脊髓的运动执行和运动反射。越来越多的证据表明,脊髓损伤甚或脑卒中所导致的运动单位放电模式的改变可能是调节系统和兴奋性控制系统的中断造成的,这对脊髓侧索硬化症等运动神经元退变病亦非常重要^[25]。因此,神经调节系统,包括中枢组胺能系统,有可能为治疗脊髓运动障碍提供新的、高效的治疗策略。另一方面,由于下丘脑是脊髓 MN 组胺能神经支配的来源,是非躯体(内脏)功能的高级调控中心,可以推测下丘脑组织胺能投射对 MN 的直接兴奋性调节可能有助于机体产生适当的躯体运动反射,以适应非躯体活动的变化。这种躯体-非躯体的整合可能在动物面临来自内外环境的挑战时,在产生协调的行为反应方面发挥关键作用^[26]。

【参考文献】

- [1] BEST J, NIJHOUT HF, SAMARANAYAKE S. A mathematical model for histamine synthesis release, and control in varicosities [J]. Theor Biol Med Model, 2017, 14(1): 24.
- [2] ZHUANG QX, XU HT, LU XJ. Histamine excites striatal dopamine D1 and D2 receptor expressing neurons via postsynaptic H1 and H2 receptors [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(10): 8059-8070.
- [3] HAAS HL, PANULA P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system [J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4: 121-130.
- [4] BROWN RE, STEVENS DR, HAAS HL. The physiology of brain histamine [J]. Prog Neurobiol, 2001, 63: 637-672.
- [5] HAAS HL, SERGEEVA OA, SELBACH O. Histamine in the nervous system [J]. Physiol Rev, 2008, 88: 1183-1241.

豆腐果苷对间歇低氧大鼠记忆损伤的保护作用

张袁祥¹,周安成¹,张晓彤¹,李红金¹,刘言浩¹,董健¹,童九翠²

(1.皖南医学院 研究生学院,安徽 芜湖 241002;2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 临床药学部,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨豆腐果苷对长期间歇低氧大鼠记忆损伤的作用,并研究其对炎症和氧化应激反应的影响。**方法:**采用 Morris 水迷宫检测系统记录间歇低氧模型大鼠的空间搜索和记忆能力。SOD、MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量用 ELISA 试剂盒检测。**结果:**在行为测试中,模型大鼠的表现为逃避潜伏期提高,穿越原平台次数以及穿越原平台所在象限时间占比减少,结果提示,大鼠出现了空间探索和记忆能力减退,同时,海马组织中 MDA 表达增加、SOD 水平降低, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量在海马组织及血清中升高。豆腐果苷(8、32 mg/kg)能使逃避潜伏期缩短、穿越平台次数以及穿越平台所在象限时间占比增加;海马组织中 MDA 含量降低,SOD 表达增加,炎症因子含量减少。**结论:**豆腐果苷可改善长期间歇低氧大鼠的记忆缺损,该作用可能与改善氧化应激、抑制炎症反应有关。

【关键词】豆腐果苷;慢性间歇低氧;氧化应激;炎症;记忆缺损**【中图分类号】**R-332;R 285.5;R 743.3 **【文献标志码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.002**基金项目:**安徽省自然科学基金项目(1808085MH290)**收稿日期:**2020-02-25**作者简介:**张袁祥(1989-),男,2018 级硕士研究生,(电话)15855462023,(电子信箱)15855462023@163.com;

童九翠,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)tongjiucui@wnmc.edu.cn,通信作者。

- [6] WILLIAMS RH, CHEE MJ, KROEGER D, *et al.* Optogenetic-mediated release of histamine reveals distal and autoregulatory mechanisms for controlling arousal [J]. *Neurosci*, 2014, 34(17):6023-6029. [7] TANG B, ZHANG J, WANG JJ, *et al.* Excitatory effect of histamine on neuronal activity of rat cerebellar fastigial nucleus in vitro [J]. *Chin Sci Bull*, 2007, 52:497-503.
- [8] ZHOU FW, XU JJ, ZHAO Y, *et al.* Opposite functions of histamine H1 and H2 receptors and H3 receptor in substantia nigra pars reticulata [J]. *J Neurophysiol*, 2006, 96:1581-1591.
- [9] ZHANG J, HAN XH, LI HZ, *et al.* Histamine excites rat lateral vestibular nuclear neurons through activation of postsynaptic H₂ receptors [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 448:15-19.
- [10] CHEN K, ZHU JN, LI HZ, *et al.* Histamine elicits neuronal excitatory response of red nucleus in the rat via H₂ receptors in vitro [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 351:25-28.
- [11] PANULA P, PIRVOLA U, AUVINEN S, *et al.* Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain [J]. *Neurosci*, 1989, 28(3):585-610.
- [12] HAPPOLA O, AHONEN M, PANULA P. Distribution of histamine in the developing peripheral nervous system [J]. *Agents Actions*, 1991, 33:112-115.
- [13] YU J, FANG Q, LOU GD, *et al.* Histamine modulation of acute nociception involves regulation of Nav 1.8 in primary afferent neurons in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(9):649-659.
- [14] 刘畅. 机械刺激诱发的人类痒感[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(1):40-41, 45.
- [15] 岳佳星. 组胺通过 H₂ 受体增加初级感觉神经元 Nav1.8 表达参与神经病理性疼痛[D]. 杭州:浙江大学, 2015:1-56.
- [16] 卢昱辰. 前扣带回皮层-背内侧纹状体神经通路在组胺依赖的痒中的调控作用[D]. 北京:中国科学院大学, 2017:1-75.
- [17] WU GY, HAN XH, ZHUANG QX, *et al.* Excitatory effect of histamine on rat spinal motoneurons by activation of both H₁ and H₂ receptors in vitro [J]. *Neurosci Res*, 2012, 90(1):132-142.
- [18] 汪萌芽. 新生大鼠脊髓切片运动神经元的电生理参数测定[J]. *中国应用生理学杂志*, 1993, 9:164-167.
- [19] HAN JS. *Neuroscience* [M]. 3rd. Beijing: Peking University Medical Press, 2009:705-714.
- [20] 汪萌芽, 沈鄂. 离体运动神经元对腹外侧索刺激的突触反应特征[J]. *生理学报*, 1997, 49(6):625-631
- [21] 翟祥薇, 林显光, 王涛. HCN 通道在神经系统中的分布及功能[J]. *生理科学进展*, 2015, 46(2):143-147.
- [22] LIU ZL, WU X, LUO YJ. Signaling mechanism underlying the histamine-modulated action of hypoglossal motoneurons [J]. *Neurochem*, 2016, 137(2):277-286.
- [23] XU Y, AN F, BORYCZ JA. Histamine recycling is mediated by cart, a carcinine transporter in drosophila photoreceptors [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(12):e1005764.
- [24] YU L, ZHANG XY, CAO SL. Na⁺-Ca²⁺ exchanger, leak k⁺ channel and hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated channel co-mediate the histamine-induced excitation on rat inferior vestibular nucleus neurons [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(3):184-193.
- [25] HECKMAN CJ, MOTTRAM C, QUINLAN K, *et al.* Motoneuron excitability; the importance of neuromodulatory inputs [J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(2):2040-2054.
- [26] ZHANG J, LI B, YU L, *et al.* A role for orexin in central vestibular motor control [J]. *Neuron*, 2011, 69:793-804.

Protective effect of helacid on memory impairment in rats with intermittent hypoxia

ZHANG Yuanxiang, ZHOU Ancheng, ZHANG Xiaotong, LI Hongjin, LIU Yanhao, DONG Jian, TONG Jiucui

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

[Abstract] Objective: To observe the effect of helacid on memory impairment in rats with chronic intermittent hypoxia, and investigate effect on inflammation and oxidative stress. **Methods:** Rat models of intermittent hypoxia were initially developed, and tested of their ability of spatial exploration and memory using Morris water maze. ELISA was performed to measure the level of superoxidizedismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the hippocampus of rats. **Results:** Behavior test showed significantly increased escape latency, reduced frequency of crossing platform and proportion of time in the quadrant of platform, decreased ability of spatial exploration and memory in model rats. Besides, up-regulated MDA expression, increased SOD content in the hippocampus and levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the hippocampus and serum were seen in model rats. Treatment with helacid (8 mg/kg, 32 mg/kg) resulted in significantly shortened escape latency, increased frequencies of crossing platform and the proportion of quadrant time at platform, and reduced expression of MDA, SOD, TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the hippocampus, yet decreased inflammatory factor. **Conclusion:** Our findings suggest that helacid could reverse the memory impairment of rats with long-term intermittent hypoxia, which may be associated with improved oxidative stress and inhibited inflammatory response.

[Key words] helacid; intermittent hypoxia; oxidative stress; inflammation; memory impairment

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种呼吸系统疾病, 表现为睡眠时频繁出现上呼吸道部分或完全阻塞, 会严重损害身体机能^[1]。OSA 在各个年龄阶段均可导致严重心血管和神经认知疾病, 被认为是具有重大意义和高度流行的公共健康问题^[2]。OSA 患者在不同程度上存在神经认知障碍, 尤其在学习理解、记忆方面^[3]。研究发现, 长期间歇性低氧大鼠的海马组织中 MDA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量增多, 而 SOD 含量降低, 从而会进一步加速海马区的细胞凋亡^[4], 导致认知障碍。活性氧清除剂以及药物降低的氧化应激和炎症水平可以减轻长期间歇性低氧动物空间记忆缺损^[5]。

豆腐果昔 (helacid, HEL) 是我国山龙眼科植物萝卜树中的天然药物成分, 目前用于减轻神经系统方面的疾病^[6-7]。研究表明, 豆腐果昔可以改善抑郁样大鼠的行为, 减缓炎症^[8-10]。但是目前关于豆腐果昔对 OSA 大鼠神经认知的保护研究报道甚少。豆腐果昔作为 OTC 药物是否可以改善 OSA 引起的神经认知障碍和炎症、氧化应激反应。实验旨在探索豆腐果昔能否缓解年轻 OSA 模型大鼠的认知障碍以及可能潜在的机制。

1 材料与方 法

1.1 动物及分组 3~4 周龄、80~90 g 雄性 SD 大鼠 [南京市青龙山实验动物中心 SCXK (苏) 2019-0043] 42 只。大鼠饲养 1 周以适应新环境, 光照时间 12 h (7:30~20:30), 自由摄取食水, 室温 (24 \pm 2) $^{\circ}$ C, 每笼 7 只。42 只大鼠随机分为 6 组: 正常组 (control)、正常+豆腐果昔 8 mg/(kg \cdot d) (TCI Ja-

pan) 组 [control+HEL 8 mg/(kg \cdot d)]、正常+豆腐果昔 32 mg/(kg \cdot d) 组 [control+HEL 32 mg/(kg \cdot d)]、间歇低氧 (intermittent hypoxia, IH) 组、间歇低氧+豆腐果昔 8 mg/(kg \cdot d) 组 [IH+HEL 8 mg/(kg \cdot d)]、间歇低氧+豆腐果昔 32 mg/(kg \cdot d) 组 [(IH+HEL) 32 mg/(kg \cdot d)]。整个实验进行 6 周, HEL 溶解于生理盐水中, 每日 7:30 灌胃给药。IH 组、IH+HEL 8 mg/(kg \cdot d) 组、IH+HEL 32 mg/(kg \cdot d) 组进行间歇低氧。

1.2 慢性间歇性低氧模型 实验大鼠每 7 只放入一个密闭箱体中 (75 cm \times 50 cm \times 50 cm), 向箱内输入 N₂, 使用调控系统, 使箱内氧气含量在 40s 内从 21% 降至 10%, 60s 内从 10% 升到 21%, 整个循环时间 100 s。每天 8:00~16:00, 计 8 h。正常组、正常+HEL [8, 32 mg/(kg \cdot d)] 组不做处理。

1.3 Morris 水迷宫行为检测 定位航行实验中, 平台处于水下 2 cm, 为了让大鼠无法看见平台, 用黑色染料将水染黑, 水温控制在 (25 \pm 2) $^{\circ}$ C。实验进行时用蓝色遮光帘将周围光源遮住, 保持安静。前 4 d 每只大鼠每天从四个象限指定位置背向池壁进池。第 5 天检测其逃避潜伏期。若大鼠超过 60 s 并未停留在平台上, 其将被引导至平台上停留 20 s。于第 6 天撤除平台进行空间搜索实验, 将大鼠背向池壁沿原平台位置对角线进池。在 60 s 内记录大鼠的行为轨迹。

1.4 样本采集 检测行为学后, 大鼠被腹腔注射 10% 水合氯醛 (0.3 mL/100 g) 麻醉, 取其血液和海马组织。4 $^{\circ}$ C、3000 r/min、15 min 处理静脉血, 获得血清, 并置于 -80 $^{\circ}$ C 保存, 用于后续实验。血气分析仪测定动脉血血氧饱和度。

1.5 ELISA 检测

1.5.1 SOD、MDA 检测 取-80℃环境下的大鼠海马,将含有 RIPA 细胞裂解液(含 PMSF)组织打碎,冰上慢摇裂解 30 min,将高速离心机设为 4℃、1 2000 r/min、30 min,移液枪抽取上清,按照试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书检测 SOD、MDA 含量。

1.5.2 炎症因子检测 大鼠海马上清液、血清用 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 (RayBiotech, Atlanta, USA) 检测试剂盒,按说明书操作测定其含量。

1.6 统计方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,并采用 GraphPad Prism 7.0 进行绘制。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HEL 对间歇低氧诱导大鼠的血氧饱和度影响

IH 组的血氧饱和度与正常组相比,血氧饱和度含量降低($P < 0.001$),IH 组与 IH+HEL[8,32 mg/(kg·d)]组相比,药物组的血氧饱和度含量增加($P <$

0.05)。正常组与正常+HEL[8,32 mg/(kg·d)]组的血氧饱和度含量差异有统计学意义($F = 22.371$, $P < 0.001$),见图 1。

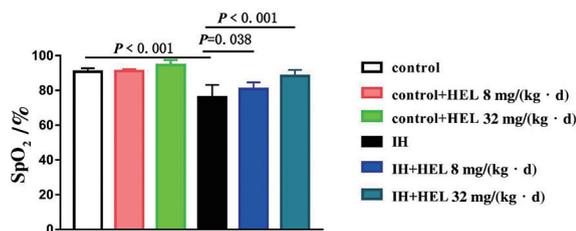


图 1 HEL 对 IH 诱导大鼠动脉血的血氧饱和度影响

2.2 HEL 对间歇低氧诱导大鼠定位航行实验影响

第 1 天各组大鼠潜伏期差异无统计学意义,这说明所有组的大鼠具有相似运动和视觉能力。测试大鼠第 5 天期间采集数据表明,暴露于间歇低氧试验动物逃避潜伏期比正常组延长($P < 0.001$),IH+HEL 8 mg/(kg·d)组、IH+HEL 32 mg/(kg·d)组与 IH 组相比,大鼠的逃避潜伏期缩短($P < 0.05$)。正常组与正常+HEL[8,32 mg/(kg·d)]组的差异无统计学意义。实验表明 HEL[8,32 mg/(kg·d)]均可以改善间歇低氧大鼠的空间记忆缺损(表 1)。

表 1 各组大鼠逃避潜伏期的比较

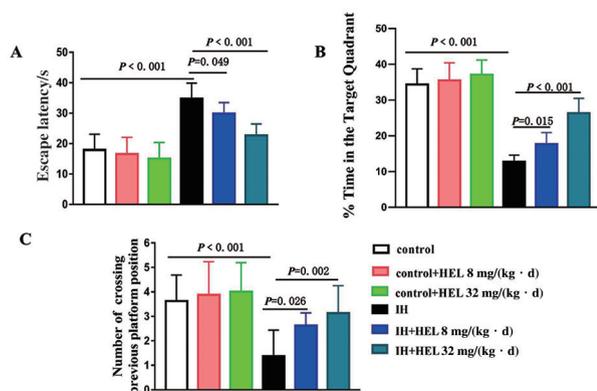
组别	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
control	7	52.06±10.32	39±4.63	29.43±8.35	24.29±9.07	18.94±2.73
control+HEL 8 mg/(kg·d)	7	55.05±5.26	38.54±12.37	29.48±15.32	25.31±5.31	17.38±5.33
control+HEL 32 mg/(kg·d)	7	51.92±8.21	37.87±10.27	27.54±4.33	23.30±8.17	16.94±3.83
IH	7	50.96±6.29	45.25±6.34 ^{&}	40.26±12.37 ^{&&&}	36.34±9.33 ^{&&&}	28.05±6.86 ^{&&&}
IH+HEL 8 mg/(kg·d)	7	53.76±8.11	44.54±7.33	38.04±8.69	31.81±6.13 [#]	26.90±2.83 [#]
IH+HEL 32 mg/(kg·d)	7	52.48±4.54	42.71±11.56 [*]	35.52±9.37 ^{**}	28.37±5.99 ^{***}	20.77±4.83 ^{***}
F		0.697	11.86	41.166	30.625	60.816
P		0.629	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与 IH 相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; # $P < 0.05$; 与 control 相比, & $P < 0.05$, &&& $P < 0.001$ 。

2.3 HEL 对 IH 诱导大鼠的空间探索实验影响

IH 和 HEL 均对大鼠的空间探索有明显效果。暴露于 IH 大鼠到达平台时间延长($P < 0.001$),IH 组大鼠与 IH+HEL[8,32 mg/(kg·d)]组大鼠相比,药物组大鼠到达平台时间缩短($P < 0.05$)。正常组与正常+HEL[8,32 mg/(kg·d)]组到达平台时间相比,差异无统计学意义。暴露于 IH 大鼠与正常组的大鼠相比,IH 大鼠探索原平台所在象限时间减少($P < 0.001$),而 IH+HEL[8,32 mg/(kg·d)]组大鼠探索原平台所在象限时间增加($P < 0.05$)。IH 组大鼠穿越平台位置的次数减少($P < 0.001$),IH+HEL[8,32 mg/(kg·d)]组能增加大鼠穿越原平台位置的次数($P < 0.05$)。正常组与正常+HEL[8,32 mg/(kg·d)]

组相比,到达平台次数差异无统计学意义(图 2)。

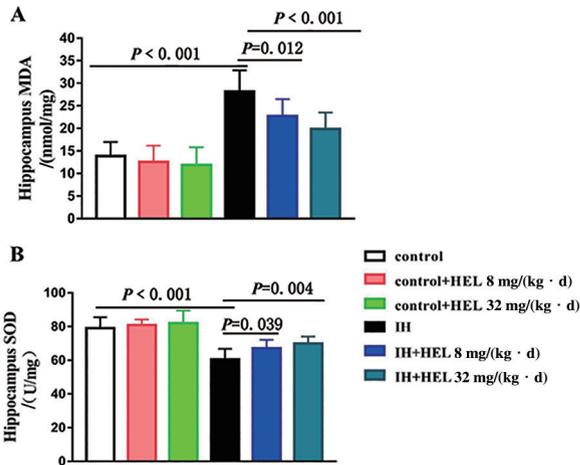


$F = 16.424$, $P < 0.001$; $F = 48.291$, $P < 0.001$; $F = 5.6$, $P = 0.001$ 。

图 2 HEL 对大鼠的空间探索行为影响

2.4 HEL 对 IH 诱导大鼠的氧化应激因子的效果

IH 和 HEL 均对大鼠海马氧化应激因子有明显效果。IH 组 MDA 水平增加 ($P < 0.001$), IH+HEL [8、32 mg/(kg·d)] 组均可以降低 MDA 含量 ($P < 0.05$)。SOD 含量在模型组中下降 ($P < 0.001$), 使用药物低、高剂量 HEL 后可以增加 SOD 含量水平 ($P < 0.05$)。结果表明, 大鼠海马中 SOD 含量均可以被低、高剂量 HEL 升高。MDA、SOD 含量差异在正常组与正常+HEL [8、32 mg/(kg·d)] 组均无统计学意义 (图 3)。



$F = 20.210, P < 0.001; F = 16.224, P < 0.001$ 。

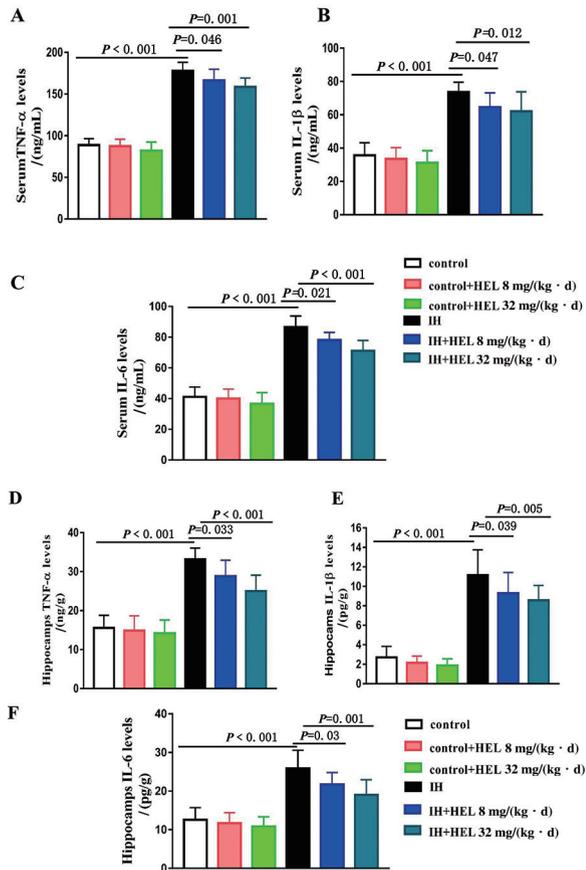
图 3 HEL 对 IH 诱导大鼠海马 MDA、SOD 的影响

2.5 HEL 对 IH 诱导大鼠的炎症因子影响

IH 组血清、海马中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量均增多 ($P < 0.001$), 且 IH+HEL 8 mg/(kg·d) 组、IH+HEL 32 mg/(kg·d) 组血清、海马中的炎症因子水平均比相对应的 IH 组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。正常组与正常+HEL [8、32 mg/(kg·d)] 组海马、血清中的炎症因子水平差异无统计学意义 (图 4)。

3 讨论

随着生活质量提高, 患有 OSA 儿童受到广泛的关注, 约有 1% ~ 6% 的儿童患有 OSA, 大部分患者采用手术治疗, 但手术治疗复发率达 20% 左右^[11], 因此天然植物药物如黄芪甲苷、葡萄籽原青花素、银杏、枸杞多糖^[17-20]等应用于临床缓解 OSA 症状, 在一定程度上缓解了记忆缺损。本实验主要目的是探讨豆腐果苷对暴露于间歇低氧年轻大鼠的治疗作用及对血液和海马组织中的炎症因子、氧化应激反应的影响。



$F = 133.840, P < 0.001; F = 36.367, P < 0.001; F = 81.254, P < 0.001; F = 35.907, P < 0.001; F = 45.917, P < 0.001; F = 22.457, P < 0.001$ 。

图 4 HEL 对 IH 诱导大鼠血清、海马中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的影响

采用动物缺氧/复氧模式模拟 OSA, 了解了该疾病的许多神经认知和生化特征, 如氧化应激水平增加和炎症信号激活。这些研究成果进一步促进对该病病理过程了解, 促进对该病治疗的研究^[12]。本研究的结果与先前的研究一致^[13], 暴露于严重间歇低氧导致被试动物的空间记忆缺损, 在行为上表现为逃避潜伏期延长、穿越平台次数和停留目标象限时间占比减少。暴露于间歇低氧并同时接受豆腐果苷治疗的动物比只接受间歇低氧暴露的动物表现出更少的认知和学习退化。这些效应表现为脱逃潜伏期明显缩短、穿越原平台次数和探索目标象限时间百分比增加, 表明间歇低氧诱导大鼠的记忆缺损可以被豆腐果苷逆转。

由于脑中丰富的多元不饱和脂肪酸特别容易被氧化, 多种疾病会引起脑内脂质过度氧化, 如 OSA。脂质过氧化引起细胞损伤, 产生可扩散的次生物活性醛, 如 MDA^[14] 以及使 SOD 含量降低^[15]。在患有 OSA 患者以及暴露于间歇低氧下大鼠, SOD 和 MDA 含量均显著变化^[16]。本实验中间歇低氧诱导

的大鼠 SOD 水平显著下降,MDA 表达显著增多。用于药物豆腐果苷后,能明显逆转 SOD 和 MDA 的含量,表明豆腐果苷改善氧化应激反应。

OSA 患者血清中促炎症因子水平(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)升高,在海马组织上有不同程度的变化^[17-18]。据报道,布洛芬可以抑制暴露于间歇低氧大鼠炎症因子过表达而改善大鼠的行为^[19]。间歇低氧诱导的大鼠血清和海马中促炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 均升高,豆腐果苷低、高剂量可以逆转其促炎症因子水平。

总之,豆腐果苷可以改善暴露于间歇低氧年轻大鼠的记忆缺损,可能通过调节氧化应激反应以及降低促炎症因子水平,其具体机制将进一步探索。

【参考文献】

- [1] GOTTLIEB DJ, PUNJABI NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review [J]. JAMA, 2020, 323(14): 1389-1400.
- [2] TAMISIER R, BOCQUILLON V, TREPTOW E, *et al.* Prevalence and factors contributing to daytime and nocturnal hypoxemia in chronic heart failure patients [J]. Respiration, 2019, 97(3): 213-222.
- [3] BUBU OM, ANDRADE AG, UMASABOR-BUBU OQ, *et al.* Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research [J]. Sleep Med Rev, 2020, 50(4): e101250.
- [4] ARNAUD C, DEMATTEIS M, PEPIN JL, *et al.* Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis [J]. Semin Immunopathol, 2009, 31(1): 113-125.
- [5] LIAN NF, ZHANG SY, HUANG JF, *et al.* Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced lung injury by activating the Nrf2/ARE Pathway [J]. Lung, 2020, 198(2): 323-331.
- [6] LAN SZ, LI J, XIONG SC, *et al.* Helicia tablets and sleep health conducting to treat patients with insomnia [J]. Chinese Journal of New Drugs & Clinical Remedies, 2007, 26(8): 604-606.
- [7] LIU G, ZHANG Y, XU J, *et al.* Study on chemical constituents in seeds of helicia nilagirica(II) [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2005, 30(11): 830-832.
- [8] LI XY, QI WW, ZHANG YX, *et al.* Helicid ameliorates learning and cognitive ability and activities cAMP/PKA/CREB signaling in chronic unpredictable mild stress rats [J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(7): 1146-1154.
- [9] TONG JC, ZHOU ZM, QI WW, *et al.* Antidepressant effect of helicid in chronic unpredictable mild stress model in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 67(2): 13-21.
- [10] ZHANG YX, LUAN D, LI XY, *et al.* Helicid reverses lipopolysaccharide-induced inflammation and promotes GDNF levels in C6 glioma cells through modulation of prepronociceptin [J]. Chem Biodivers, 2020, 17(4): e2000063.
- [11] KUHLE S, HOFFMANN DU, MITRA S, *et al.* Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnoea in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 17(1): CD007074.
- [12] VEASEY SC, DAVIS CW, FENIK P, *et al.* Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions [J]. Sleep, 2004, 27(2): 194-201.
- [13] AL-QAHTANI JM, ABDEL-WAHAB BA, ABDEL-AZIZ SM. Long-term moderate dose exogenous erythropoietin treatment protects from intermittent hypoxia-induced spatial learning deficits and hippocampal oxidative stress in young rats [J]. Neurochem Res, 2014, 39(1): 161-171.
- [14] LOVELL MA, XIE C, MARKESBERY WR. Acrolein is increased in Alzheimer's disease brain and is toxic to primary hippocampal cultures [J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(2): 187-194.
- [15] ZHAN LX, LU ZW, ZHU XY, *et al.* Hypoxic preconditioning attenuates necroptotic neuronal death induced by global cerebral ischemia via Drp1-dependent signaling pathway mediated by CaMKII α inactivation in adult rats [J]. Faseb J, 2019, 33(1): 1313-1329.
- [16] 余华丽, 张盼盼, 张慈, 等. 红景天对 OSA 患者氧化应激及负性情绪状况的影响 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(10): 954-957.
- [17] MACEY PM, PRASAD JP, OGREN JA, *et al.* Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea [J]. Neuroimage Clin, 2018, 20(7): 305-317.
- [18] SHI Y, GUO XY, ZHANG J, *et al.* DNA binding protein HMGB1 secreted by activated microglia promotes the apoptosis of hippocampal neurons in diabetes complicated with OSA [J]. Brain Behav Immun, 2018, 73(10): 482-492.
- [19] DELRIO R, MOYA EA, PARCA MJ, *et al.* Carotid body inflammation and cardiorespiratory alterations in intermittent hypoxia [J]. Eur Respir J, 2012, 39(6): 1492-1500.

尖吻蝮蛇毒抑瘤组分 I 体外抑制人口腔鳞癌 HN6 细胞作用的研究

刘方兴^{1a}, 邓超^{1b}, 祖璨璨², 柴琳^{1a,1b}

(1. 皖南医学院 a. 病理生理学教研室; b. 口腔学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 暨南大学 口腔医学院, 广东 广州 510632)

【摘要】目的:研究尖吻蝮蛇毒抑瘤组分 I (AAVC-I) 对口腔鳞癌 HN6 细胞体外增殖、迁移和侵袭的影响。**方法:**体外培养口腔鳞癌 HN6 细胞, 实验分为对照组和 AAVC-I 实验组。实验组以 0.1 mg/mL 浓度的 AAVC-I 处理, 在不同时间段采用 CCK8 法检测 AAVC-I 对 HN6 细胞的增殖抑制作用; 划痕实验检测细胞迁移情况, Transwell 实验检测细胞侵袭情况。**结果:**与对照组相比, AAVC-I 实验组在 24、48 和 96 h HN6 细胞增殖均受到抑制; 12、24 h 划痕愈合百分比降低, 肿瘤细胞的迁移能力受限, 实验组侵袭细胞数目百分比小于对照组。**结论:**AAVC-I 对体外培养口腔鳞癌 HN6 细胞的增殖、迁移和侵袭具有抑制作用。

【关键词】尖吻蝮蛇毒抑瘤组分 I; 口腔鳞癌 HN6 细胞; 凋亡

【中图分类号】R 969; R 739.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.003

In vitro anti-tumor effect of *Agkistrodon acutus* venom antitumor component I on human oral squamous cell carcinoma HN6 cells

LIU Fangxing, DENG Chao, ZU Cancan, CHAI Lin

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

【Abstract】Objective: To investigate the anti-tumor effect of *Agkistrodon acutus* venom antitumor component I (AAVC-I) on the proliferation, migration and invasion of oral squamous cell carcinoma (OSCC) HN6 cells. **Methods:** OSCC HN6 cells were cultured using *in vitro* technique, and divided into control group and AAVC-I experimental group. The experimental group were treated with 0.1 mg · mL⁻¹ AAVC-I, and the inhibitory effect of AAVC-I on OSCC HN6 was detected by CCK8 method in different time phase. Cell migration and cell invasion were observed respectively by scratch test and Transwell test. **Results:** Compared with the control group, proliferation of HN6 cells in AAVC-I experimental group was significantly inhibited at 24, 48 and 96 h, with notably reduced percentage of scratch healing and limited migration ability of tumor cells. The percentage of invasive cells was also markedly lower in the experimental group than in the control group. **Conclusion:** AAVC-I can be anti-tumor effect on the proliferation, migration and invasion of HN6 cells *in vitro*.

【Key words】*Agkistrodon acutus* venom antitumor component I; oral squamous cell carcinoma HN6 cells; apoptosis

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的 3%, 5 年生存率保持在 50% 左右^[1]。绝大多数早期口腔癌应首选手术治疗^[2], 晚期口腔鳞癌术后行同期联合放化疗可提高疗效和患者的生存率^[3]。近年来, 大量学者致力于口腔鳞癌发病机制以及诊疗方案的研究, 不断丰富口腔鳞癌治疗的途径^[4-6], 而药物治疗是一个重要研究方向。尖吻蝮蛇毒抑瘤组分 I (*Agkistrodon acutus* venom antitumor component-I, AAVC-I) 是从尖吻蝮蛇毒粗毒

中分离纯化的一种抑瘤组分。前期研究表明 AAVC-I 可抑制慢性粒细胞白血病 (CML) K562 细胞、人肺癌细胞 A549 细胞以及人口腔鳞癌 Tca8113 细胞的增殖, 并能诱导其凋亡^[7-11]。本实验在前期研究的基础上, 通过体外细胞培养观察口腔鳞癌 HN6 细胞的增殖、迁移和侵袭等活动, 探讨 AAVC-I 抑制 HN6 细胞的增殖, 缩小肿瘤体积, 进而抑制肿瘤的浸润生长及远处转移的作用, 为其应用于口腔鳞癌的药物提供一定的理论支持。

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2017A255); 皖南医学院重点科研培育基金 (WK2015Z08); 芜湖市科技计划项目 (2015cxy11)

收稿日期:2020-03-04

作者简介:刘方兴 (1992-), 男, 硕士, (电话) 18255307558, (电子信箱) 527539204@qq.com;

柴琳, 女, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) 869319562@qq.com, 通信作者。

1 材料与方法

1.1 细胞 口腔鳞癌细胞 HN6(ATCC,美国)。

1.2 主要试剂 AACV-I 冻干粉由皖南医学院蛇毒研究所提供,细胞培养液 DMEM/F-12(Thermo Scientific,美国),Phosphate-Buffered saline(PBS)磷酸盐缓冲液(碧云天生物,中国),无支原体胎牛血清(四季青,中国),胰酶液(Hyclone,美国),青霉素-链霉素(Gbico,美国),兔抗 Ki-67 单克隆抗体(迈新生物,货号:MAB-0672,中国)、DAB 显色液(迈新生物,中国)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 对口腔鳞癌 HN6 细胞株进行复苏,在 37℃ 的含 5% CO₂ 的细胞培养箱进行培养,培养液选择 10% 胎牛血清的 DMEM/F-12,胰酶消化后 1:2 传代,隔日换液、传代直至细胞呈现对数增长。实验分为对照组和 AACV-I 实验组。

1.3.2 细胞增殖检测 取培养成熟的 HN6 细胞,制备成悬液,使其浓度为 2×10⁵ 个/mL,在 96 孔板中配置 0.1 mL 悬液,分为 4 组,每组 3 个复孔,在培养箱中培养 24 h,直至所有细胞都已经贴壁生长,洗涤细胞,向培养板中加入 0.1 mL 含 AACV-I 终浓度为 0.1 mg/mL 的培养液,每组分别处理 0、24、48、96 h,0 h 设为对照组。对每孔滴加 0.01 mL CCK8 液,2 h 后通过酶标仪检测 450 nm 处光度值并记录。

1.3.3 细胞迁移检测 重悬 HN6 细胞以 5×10⁵ 个细胞浓度接种于 6 孔板中,每组 3 个复孔,对 AACV-I 实验组每个样本中滴加 0.1 mL 的浓度为 0.1 mg/mL 的 AACV-I,对照组滴加不含 AACV-I 的等体积的 DMEM/F-12,培养 48 h 后,使用微量枪头做划线,PBS 冲洗 3 次,在不含血清的 DMEM/F-12 中培养 12、24 h 后光学显微镜下观察划痕愈合情况。进行拍照记录。

1.3.4 细胞侵袭检测 选取 8 μm 孔径的小室,按 1:8 配置 Matrigel 胶和空白培养基,包被于上室后待其凝固。配置 0.1 mL 浓度为 1×10⁶ 个/mL 的细胞悬液进行接种,吸取含血清或趋化因子的培养基加在实验组小室孔外周围,配置 0.1 mL 浓度为 1×10⁶ 个/mL 的细胞悬液进行接种,滴加含或不浓度为 0.1 mg/mL 的 AACV-I 的 DMEM/F-12 培养液,将含有 10% FBS 的培养基放置在下室。在 37℃,含 5% CO₂ 的细胞培养箱中培养 24 h。清理小室上部细胞,并对下室细胞进行甲醛固定,结晶紫染色 15 min,洗涤,随机选择 5 个视野拍摄计数。

1.4 统计处理数据 应用 SPSS 18.0 统计软件对实验资料进行统计学分析。实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表

示,两组间比较用 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析和重复测量方差分析,多组间两两比较采用 LSD 法。检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 AACV-I 抑制 HN6 细胞体外增殖 实验结果表明,与对照组相比,AACV-I 实验组在 24、48 和 96 h HN6 细胞增殖均受到抑制,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

表 1 AACV-I 随时间变化抑制 HN6 细胞体外增殖

组别	<i>n</i>	OD 值(450 nm)	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	3	1.914±0.091		
实验组				
24 h	3	1.575±0.062 *	95.487	0.000
48 h	3	1.399±0.078 *		
96 h	3	0.619±0.059 *		

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 AACV-I 对 HN6 细胞迁移的影响 利用细胞划痕实验观察细胞迁移能力,实验结果显示,与对照组相比,AACV-I 作用后,AACV-I 实验组 12 和 24 h 细胞划痕愈合划痕百分比下降($P < 0.05$),肿瘤细胞的迁移能力降低(图 1、表 2)。

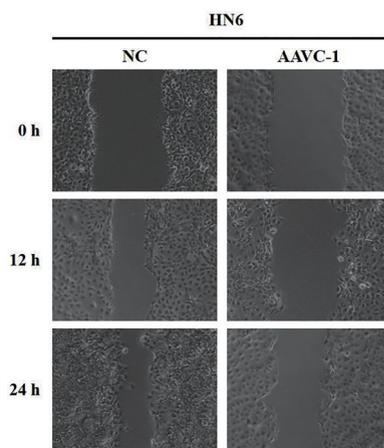


图 1 AACV-I 对肿瘤细胞迁移的影响

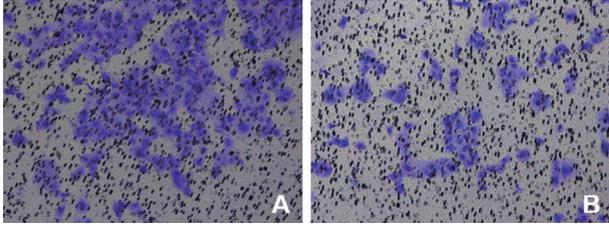
表 2 AACV-I 处理 12 和 24 h 后划痕愈合百分比/%

	<i>n</i>	0 h	12 h	24 h
对照组	3	0.000±0.000	50.833±2.346	60.300±3.635
实验组	3	0.000±0.000	17.433±0.902 *	36.400±0.985 *
<i>F</i> _{时间} = 1103.111, <i>F</i> _{组别} = 464.909, <i>F</i> _{时间*组别} = 132.273				
<i>P</i> _{时间} = 0.000, <i>P</i> _{组别} = 0.000, <i>P</i> _{时间*组别} = 0.000				

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 AACV-I 对 HN6 细胞侵袭的抑制 Transwell 实验检测细胞侵袭情况,侵袭至小室下方的肿瘤细胞可被结晶紫染色,实验结果表明,HN6 经过

AAVC- I 处理 24 h 后,视野中仅有少量细胞紫染(图 2)。统计视野内侵袭细胞数显示,实验组侵袭细胞数目百分比 $[(50.833 \pm 1.543)\%]$ 小于对照组 $[(100.000 \pm 0.000)\%]$,差异有统计学意义($t = 55.191, P = 0.000$)。



A. NC; B. AAVC- I。

图 2 AAVC- I 处理 24 h 后侵袭实验($\times 200$)

3 讨论

已有研究表明,从蛇毒中获取的某些活性成分具有显著的体外抗癌效应,其机制可能与增加活性氧的生成和诱导癌细胞凋亡有关^[8],实验室前期工作也发现尖吻蝮蛇毒抑瘤组分在人胃癌细胞 SGC-7901 的体外培养中可抑制肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞的凋亡^[9];亦有学者发现 AAVC- I 具有抑制卵巢癌细胞 A2780 增殖及黏附能力^[10],可诱导人口腔鳞癌 Tca8113 细胞内质网应激^[11],抑制口腔鳞状细胞癌肿瘤生长。口腔鳞癌的临床治疗关键点在于抑制其增殖,诱导其凋亡。

本实验应用体外实验方法进一步探索了 AAVC- I 对人口腔鳞癌细胞 HN6 的增殖、迁移、侵袭的影响。结果显示,0.1 mg/mL 剂量的 AAVC- I 在 24、48、96 h 对口腔鳞癌 HN6 细胞的增殖均有明显的抑制作用;细胞划痕实验和 Transwell 实验的结果也表明,AAVC- I 可明显降低细胞划痕愈合百分比和 HN6 细胞的迁移、侵袭能力。AAVC- I 这种体外抑制口腔鳞癌 HN6 细胞增殖、迁移和侵袭的作用机制比较复杂,可能涉及多个环节。AAVC- I 可能作为细胞毒素,干扰膜转运机制从而破坏质子泵,进而细胞肿胀裂解,达到细胞杀伤效应,亦可上调 cyt-C 表达可促进激活联级反应,激活下游的 Caspase 表达,从而通过线粒体途径促进细胞凋亡^[12]。细胞周围基质蛋白可通过 RGD 受体与细胞结合,以去整合

素效应,竞争性与蛋白表面受体结合,从而降低其细胞黏附性^[13],AAVC- I 处理后的 HN6 细胞的迁移与侵袭均受到抑制,其原因可能在于 AAVC- I 作为去整合素发挥了受体阻断效应。AVCC- I 对口腔鳞癌细胞 HN6 的抑制作用可能与其解离素类蛋白和细胞毒性密切相关,其具体机制还有待探索。

【参考文献】

[1] 郑家伟,李金忠,钟来平,等. 口腔鳞状细胞癌临床流行病学研究现状[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2007(2):83-90.

[2] 曹雨庵,郭伟. 我国口腔鳞癌的治疗现状[J]. 实用肿瘤杂志,2012,27(2):109-112.

[3] 吴训,蒙宁,巫家晓,等. 晚期口腔鳞癌术后同期联合放化疗与单纯放疗疗效的比较观察[J]. 广西医科大学学报,2015,32(4):567-569.

[4] CAO MIN,ZHENG LIJUAN,LIU JIANZHOU, *et al.* MicroRNAs as effective surrogate biomarkers for early diagnosis of oral cancer [J]. Clinical oral investigations,2018,22(2):571-581.

[5] 陈万涛. 4-硝基喹啉-1-氧化物诱发大鼠舌黏膜鳞癌模型和分子发病机制研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志,2010,3(7):387-390.

[6] ZHANG SHANCHUAN,TIAN LILI,MA PENGHUA, *et al.* Potential role of differentially expressed lncRNAs in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma [J]. Archives of oral biology,2015,60(10):1581-1587.

[7] 徐平,张根葆,王斐,等. 尖吻蝮蛇毒抑瘤组分 I 对人肺癌 A549 细胞增殖抑制作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2014,19(5):493-496.

[8] 李虹,章良,吴梧桐. 中国皖南尖吻蝮蛇毒细胞毒素的体外抗癌活性[J]. 中国天然药物,2003(4):48-50.

[9] AL-ASMARI AK,RIYASDEEN A,AL-SHAHRANI MH, *et al.* Snake venom causes apoptosis by increasing the reactive oxygen species in colorectal and breast cancer cell lines [J]. Onco Targets and Therapy,2016,9:6485-6498.

[10] 熊艳,李博,和七一,等. 尖吻蝮蛇毒对人卵巢癌 A2780 细胞的抑制作用研究[J]. 重庆师范大学学报(自然科学版),2019,36(5):135-140.

[11] 任琳琳,柴琳. AAVC- I 对人口腔鳞癌 Tca8113 细胞 GRP78 和 Caspase-4 基因表达的影响[J]. 皖南医学院学报,2016,35(1):12-15.

[12] 赵健楠,孙晋民. 蛇毒抗肿瘤成分的研究进展[J]. 西北药学杂志,2017,32(3):391-393.

[13] 孙婧璟,周信达,贺建宇,等. 蛇毒防治肝癌转移复发作用的实验研究[J]. 中国肿瘤临床,2001(4):50-54.

高亲和力重组人硫氧还蛋白还原酶的原核表达、纯化和初步活性鉴定

朱弋宝^{1,2}, 范庆祝¹, 吕晓梅¹, 张超¹, 赵文英², 刘晓平¹

(1. 皖南医学院 药物筛选与评价研究所, 安徽 芜湖 241002; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分离纯化高亲和力的人硫氧还蛋白还原酶(TrxR)蛋白,完成初步的活性鉴定。**方法:**优化重组人 TrxR 蛋白的原核表达条件,再通过亲和层析法分离纯化得到高纯度的 TrxR 重组蛋白。采用 5,5'-二硫双(2-硝基苯甲酸)(DNTB)法比较重组人 TrxR 蛋白、商业化鼠肝提取 TrxR 蛋白以及重组人 TrxR- Δ C 蛋白的酶活力,并用 TrxR 特异性抑制剂金诺芬(Auranofin)分别检测其对三种蛋白的抑制效率。**结果:**优化了重组人 TrxR 蛋白的原核表达条件,得到高纯度目的蛋白。在 8 个测量时间点(120 ~ 330 s),TrxR 的吸光度 $> \text{pET-TRS}_{\text{TER}} > \text{TrxR-}\Delta\text{C}$ ($P < 0.05$)。TrxR 和 $\text{pET-TRS}_{\text{TER}}$ 的抑制率随抑制剂浓度的减小而减小;TrxR- Δ C 蛋白在抑制剂浓度 0.000 004 77 $\mu\text{mol/mL}$ 的活性低于其他 10 个浓度(0.019 50 ~ 5.000 00 $\mu\text{mol/mL}$) ($P < 0.05$);抑制剂在 0.000 019 1 $\mu\text{mol/mL}$ 浓度时蛋白活性低于抑制剂浓度为 5.000 00 $\mu\text{mol/mL}$ ($P < 0.05$)。**结论:**获得高纯度、高活力的重组人 TrxR 蛋白,证明 C 端硒半胱氨酸是 TrxR 蛋白发挥活性的重要氨基酸。

【关键词】 TrxR;原核表达;亲和层析;DNTB 法

【中图分类号】 R 965;R 977.3 **【文献标志码】** A

【DOI】 10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.004

Prokaryotic expression, purification and identification of the preliminary activity of high affinity recombinant human thioredoxin reductase

ZHU Yibao, FAN Qingzhu, LV Xiaomei, ZHANG Chao, ZHAO Wenyong, LIU Xiaoping

Research Institute for Pharmaceutical Screening & Evaluation, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To purify high affinity recombinant human thioredoxin reductase (TrxR) and identify its preliminary activity. **Methods:** The prokaryotic expression of recombinant human TrxR protein was initially optimized, and then the recombinant protein was isolated and purified by affinity chromatography. 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic) acid (DNTB) method was used to compare the activity of recombinant TrxR protein, commercially purified TrxR protein from rat liver and human TrxR- Δ C protein. Finally, the inhibition efficiency of the three proteins specific to TrxR was detected by Auranofin. **Results:** The prokaryotic expression conditions of recombinant TrxR protein were optimized, and the high purity target protein was obtained. The absorbance of TrxR $> \text{pET-TRS}_{\text{TER}} > \text{TrxR-}\Delta\text{C}$ was obtained in the 8 measuring time points (ranging from 120 to 330 seconds) ($P < 0.05$). The inhibition rate of TrxR and $\text{pET-TRS}_{\text{TER}}$ was decreased with reduced inhibitor concentration. TrxR- Δ C protein activity was lower at inhibitor concentration of 0.000 004 77 $\mu\text{mol/mL}$ than that at ten other concentrations (0.019 50 $\mu\text{mol/mL}$ - 5.000 00 $\mu\text{mol/mL}$) ($P < 0.05$), and the protein activity was lower at inhibitor dose of 0.000 019 1 $\mu\text{mol/mL}$ than that at 5.000 00 $\mu\text{mol/mL}$ ($P < 0.05$). **Conclusion:** The recombinant TrxR protein with high purity and high activity was obtained. Our findings demonstrates that C-terminal selenocysteine should be an important amino acid in the activity of TrxR protein.

【Key words】 TrxR; prokaryotic expression; affinity chromatography; DNTB method

硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)是目前研究发现唯一能还原细胞中硫氧还蛋白(Thioredoxin, Trx)的酶,同时也是重要的活性氧

自由基(reactive oxygen species, ROS)清除酶。TrxR在调节细胞内氧化还原稳态中起重要作用,可保护肿瘤细胞免受 ROS 蓄积所导致的细胞死亡。TrxR

基金项目:安徽高校自然科学研究重大项目(KJ2019ZD30);高校优秀拔尖人才培养资助项目(gxbjZD18);安徽省自然科学基金项目(2008085QH351)

收稿日期: 2020-03-09

作者简介:朱弋宝(1992-),男,2017级硕士研究生,(电话)18655350518,(电子信箱)584625164@qq.com;

赵文英,女,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)zwy815@126.com,通信作者;

刘晓平,男,教授,硕士生导师,博士,(电子信箱)liuxiaoping@wnmc.edu.cn,通信作者。

因其碳端有一个 pKa 值较低的 Sec 活性位点,很容易与亲电试剂发生反应。当 TrxR 被结合修饰后,可以诱导细胞发生凋亡反应。因此,TrxR 有很大潜力成为抗肿瘤药物开发的靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 质粒与菌株 pET-TRS_{TER} 质粒由 Elias Arnér 教授馈赠 (Addgene plasmid # 78865; http://n2t.net/addgene:78865; RRID: Addgene_78865); 大肠埃希菌 E. coli Rosetta (DE3) 感受态细胞购自 General Biosystems 公司。

1.1.2 主要试剂与仪器 重组人 TrxR-ΔC 蛋白 (AA. 151-647, 删除 C 端硒半胱氨酸) 由本实验室构建并表达纯化; BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (美国 Thermo 公司); 大鼠肝脏提取 TrxR 蛋白 (Sigma-Aldrich 公司); 硫氧还蛋白还原酶抑制剂金诺芬 (Auranofin) (美国 MCE 公司); 2'5'-ADP 琼脂糖凝胶 (2', 5'-ADP Sepharose 4B)、AKTA Pure 5M (瑞典 GE 公司); 电泳仪、小型垂直电泳槽 (Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 pET-TRS_{TER} 质粒的转化和克隆 将 pET-TRS_{TER} 重组质粒转化至 E. coli Rosetta BL21 (DE3) 感受态细胞中, 涂布至 LB 固体培养基 (含 50 μg/mL Kanamycin), 37 °C 过夜培养。挑选出大小合适的单克隆菌落, 加入至 5 mL LB 液体培养基 (含 50 μg/mL 卡那霉素), 37 °C, 220 r/min, 扩菌。

1.2.2 TrxR 重组蛋白的诱导温度与时间的优化 将表达菌接种于 5 mL LB 液体培养基 (含 50 μg/mL Kanamycin) 中, 设置诱导温度为 37 °C, 以 0.05 mmol/L IPTG 分别诱导不同时间点。在每个时间点收集等量的菌体, 以 10% SDS-PAGE 进行凝胶电泳, 观察 TrxR 重组蛋白的表达量。将诱导温度设置为 25 °C, 重复上述操作。

1.2.3 TrxR 重组蛋白的可溶性分析 破菌裂解液重悬菌体, 置于冰水混合物中。超声破碎 30 min, 至菌液澄清。10 000 r/min, 4 °C 离心, 分别留取上清液和沉淀, 制作样品, 10% SDS-PAGE 凝胶电泳, 考马斯亮蓝染色。观察沉淀和上清液中目的蛋白的含量。

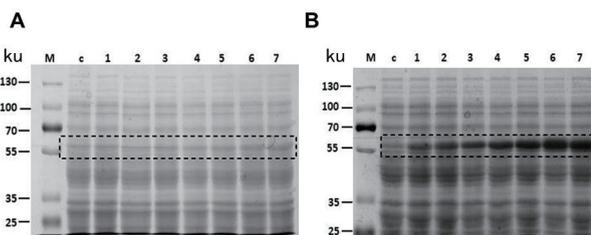
1.2.4 TrxR 重组蛋白的纯化和鉴定 将破碎完的菌液 10 000 r/min, 4 °C 离心 10 min, 0.22 μm 滤过膜滤过。用 AKTApurifier 蛋白纯化系统纯化蛋白, 梯度浓度的氯化钠溶液 (起始浓度为 100 mmol/L NaCl) 洗脱。10% SDS-PAGE 凝胶电泳, 选出最佳洗脱浓度。

1.2.5 TrxR 重组蛋白的活性分析 用 DNTB 法^[1] 检测 TrxR 重组蛋白、天然鼠肝 TrxR 蛋白和 TrxR-ΔC 蛋白 3 种蛋白的蛋白活性。对应加入不同浓度的药物和 NADPH 预还原的蛋白于孔板中, 在室温下孵育, 加入配制好的 DNTB 和 NADPH 混合液, 立即测定 412 nm 处的吸光度。

1.2.6 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用重复测量方差分析和单因素方差分析, 多组间两两比较采用 q 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

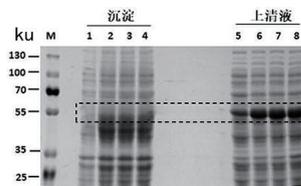
2.1 TrxR 重组蛋白的最佳诱导温度与时间 表达菌经不同诱导温度和时间培养后, 离心收集等量菌液, 用 10% SDS-PAGE 和 Clinx Image Analysis 软件分析 TrxR 重组蛋白表达量。实验结果表明, 诱导温度为 37 °C 时, 目的蛋白的诱导效果不明显 (图 1A); 诱导温度为 25 °C 时, 14 h 时 TrxR 重组蛋白表达量约为 23.48% 并趋于稳定, 考虑 IPTG 长时间诱导, 对表达菌有一定的毒性作用, 从而选择 14 h 为最佳诱导时间 (图 1B)。可见, TrxR 重组蛋白的最佳诱导温度为 25 °C, 最佳诱导时间为 14 h。



A: 诱导温度 37 °C; B: 诱导温度 25 °C; M: 蛋白 Maker; C: 对照; 1~7: 诱导时长: 0 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 16 h。

图 1 两种诱导温度下的 TrxR 重组蛋白诱导时间优化

2.2 TrxR 重组蛋白的可溶性分析 破碎诱导不同时间后的菌体, 通过 SDS-PAGE 凝胶电泳, 观察上清液与沉淀中的目的蛋白的含量, 比较不同诱导时间后的上清溶液中 TrxR 蛋白的含量差异。结果显示: 3 个时间点的目的蛋白大部分存在于上清液中, 且上清液中的目的蛋白表达量基本相同 (图 2)。



M: 蛋白 Maker; 1: 沉淀对照; 2: 12 h 沉淀; 3: 14 h 沉淀; 4: 16 h 沉淀; 5: 上清液对照; 6: 12 h 上清液; 7: 14 h 上清液; 8: 16 h 上清液。

图 2 TrxR 重组蛋白可溶性分析

2.3 TrxR 蛋白的纯化与鉴定 应用亲和层析的方法,使用上样缓冲液(10 mmol/L Tris-HCl,1 mmol/L EDTA,pH=8.0,A液)和1 mol/L 氯化钠盐溶液(B液)混合进行梯度洗脱,得到目的蛋白,并用10% SDS-PAGE 凝胶电泳进行纯化后的蛋白纯度分析(图3)。当混合洗脱液中的B液浓度由10%升至30%和50%升至70%时出现两个洗脱峰,经由SDS-PAGE 验证发现,两个洗脱峰均为TrxR蛋白。而50%~70%洗脱峰收集的蛋白浓度远大于10%~30%洗脱峰所收集蛋白。我们推测可能是目的蛋白表达量大,超过柱载量上限,所以部分目的蛋白和柱子结合不牢,在含低浓度氯化钠的洗脱液中被洗涤下来,导致出现10%~30%处的洗脱峰,综上确定最佳混合洗脱液为含有50%~70%的B液。运用BCA蛋白定量法测定纯化的TrxR重组蛋白浓度为3.2 g/mL。

2.4 3种蛋白的活性比较 结果显示,当测量时间

表1 3种蛋白活性的吸光度比较(n=3)

蛋白	测量时间/s				
	30	60	90	120	150
TrxR	0.1490±0.0095	0.1716±0.0075 ^a	0.1943±0.0075 ^a	0.2173±0.0075 ^a	0.2403±0.0075 ^a
pET-TRS _{TER}	0.1430±0.0101	0.1733±0.0090 ^a	0.2036±0.0080 ^a	0.2340±0.0072 ^b	0.2643±0.0067 ^b
TrxR-ΔC	0.1420±0.0010	0.1533±0.0015 ^b	0.1667±0.0015 ^b	0.1783±0.0006 ^c	0.1897±0.0012 ^c

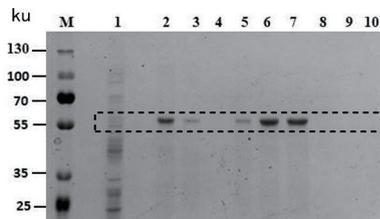
蛋白	测量时间/s					
	180	210	240	270	300	330
TrxR	0.2626±0.0080 ^a	0.2846±0.0080 ^a	0.3063±0.0085 ^a	0.3276±0.0080 ^a	0.3483±0.0075 ^a	0.3726±0.0129 ^a
pET-TRS _{TER}	0.2947±0.0064 ^b	0.3303±0.0106 ^b	0.3553±0.0070 ^b	0.3857±0.0078 ^b	0.4127±0.0070 ^b	0.4393±0.0038 ^b
TrxR-ΔC	0.1990±0.0010 ^c	0.2100±0.0017 ^c	0.2133±0.0015 ^c	0.2270±0.0079 ^c	0.2413±0.0105 ^c	0.2533±0.0115 ^c

$F_{\text{时间}} = 1937.961, P_{\text{时间}} = 0.000; F_{\text{组间}} = 212.883, P_{\text{组间}} = 0.000; F_{\text{交互}} = 137.920, P_{\text{交互}} = 0.000$

注:3种蛋白在相同时间下两两比较,字母不同,表示P<0.05。

2.5 金诺芬对3种蛋白的活性抑制效果 结果显示,TrxR和pET-TRS_{TER}当抑制剂浓度>0.0049 μmol/mL时蛋白的抑制率差异无统计学意义(P>0.05),但在0.0049 μmol/mL之后蛋白活性抑制率均低于0.01950~5.00000浓度(P<0.05);0.00000477~0.001221抑制剂浓度的蛋白活性低于0.0049浓度(P<0.05);0.00000477~0.000305抑制剂浓度的蛋白活性低于0.001221浓度(P<0.05);0.00000477~0.0000763抑制剂浓度的蛋白活性低于0.000305浓度(P<0.05),但0.00000477~0.0000763浓度之间无统计学意义(P>0.05)。TrxR-ΔC蛋白在抑制剂浓度0.00000477 μmol/mL的活性低于其他10个浓度(P<0.05);0.0000191抑制剂浓度的蛋白活性低于5.00000浓度(P<0.05);其他不同抑制剂浓度的蛋白活性之

为30s时,3种蛋白之间差异无统计学意义(P>0.05)。当测量时间为60s和90s时,TrxR和pET-TRS_{TER}之间差异无统计学意义(P>0.05),但均高于TrxR-ΔC的吸光度(P<0.05)。其他8个测量时间点,TrxR的吸光度>pET-TRS_{TER}>TrxR-ΔC(P<0.05)。见表1。



M:蛋白 Maker;1:流穿峰;2~10:混合洗脱液中含有1 mol/L 氯化钠溶液的终浓度分别为20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%。

图3 TrxR重组蛋白分离纯化

间差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

3 讨论

癌症在我国已成为人们十分关注的公共卫生问题。随着人口老龄化的逐步加剧,癌症带来的社会负担也在逐步加重^[2],肿瘤防治已成为社会发展不得不面对的重要问题。

肿瘤细胞因代谢紊乱而导致内源性活性氧水平升高^[3]。增加的活性氧水平可能与肿瘤细胞的氧化还原能力增强和肿瘤抑制功能的丧失有关^[4-5]。据文献报道,活性氧在肿瘤的长期进展中起着关键作用,它通过调节不同的信号通路,促进肿瘤的增殖,导致癌症恶化^[6]。肿瘤细胞通过上调氧化还原通路的方式逃避由活性氧升高而产生的细胞毒性作用,以此来维持细胞活性^[7]。

表2 金诺芬对3种蛋白的活性抑制效果(n=3)

蛋白	Aurothioglucose/($\mu\text{mol}/\text{mL}$)					
	5.0000	1.2500	0.3125	0.0781	0.0195	0.0049
TrxR	99.2438 \pm 0.7601 ^a	97.5674 \pm 1.0458 ^a	97.4737 \pm 0.7567 ^a	95.9955 \pm 0.3803 ^a	95.1866 \pm 1.2385 ^a	85.2231 \pm 8.7334 ^b
pET-TRS _{TER}	99.5674 \pm 0.4262 ^a	99.4272 \pm 0.3159 ^a	97.7807 \pm 1.2327 ^a	98.1866 \pm 1.5268 ^a	94.5564 \pm 3.2199 ^a	78.5336 \pm 5.5875 ^b
TrxR- Δ C	99.2804 \pm 0.4471 ^a	98.8183 \pm 1.0326 ^{ab}	98.4837 \pm 1.2779 ^{ab}	98.0367 \pm 1.9764 ^{ab}	98.3047 \pm 1.0422 ^{ab}	96.6507 \pm 1.0104 ^{ab}

蛋白	Aurothioglucose/($\mu\text{mol}/\text{mL}$)					F	P
	0.001 221	0.000 305	0.000 076 3	0.000 019 1	0.000 004 77		
TrxR	63.5336 \pm 5.4716 ^c	26.8860 \pm 4.8589 ^d	8.7566 \pm 5.8397 ^e	4.1956 \pm 1.7929 ^e	2.5698 \pm 1.3670 ^e	336.774	<0.001
pET-TRS _{TER}	37.5527 \pm 7.5521 ^c	22.0900 \pm 3.8878 ^d	6.8625 \pm 3.1116 ^e	3.9541 \pm 1.0725 ^e	1.5290 \pm 1.8403 ^e	470.482	<0.001
TrxR- Δ C	96.3624 \pm 1.0816 ^{ab}	97.6248 \pm 1.4231 ^{ab}	93.3994 \pm 1.8639 ^{ab}	86.7798 \pm 7.7565 ^b	77.9918 \pm 11.4010 ^c	6.679	<0.001

注:同种蛋白在不同金诺芬浓度下活性的两两比较,字母不全相同,表示 P<0.05。

硫氧还蛋白(Trx)系统是细胞主要的氧化还原系统之一。硫氧还蛋白还原酶(TrxR)作为一种重要的ROS清除酶,保护癌细胞免受大量ROS引起的细胞凋亡^[8]。硫氧还蛋白(Trx)的家族有三种酶:硫氧还蛋白(Trx)、硫氧还蛋白还原酶(TrxR)以及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),它们是细胞氧化应激反应调控的重要组成部分^[9]。TrxR在细胞中广泛表达^[10],根据分布区域的不同而被分为3种同工酶^[11]。最早发现的是TrxR1,也是目前为止研究最多的一种同工酶。据文献报道,肿瘤细胞中TrxR1呈高表达状态,且是肿瘤细胞维持细胞活性不可或缺的酶^[12-13]。在哺乳动物中硫氧还蛋白还原酶(TrxR)的碳末端倒数第二位具有一个活性尾巴——硒半胱氨酸(Sec)的含硒氨基酸^[14]。大量研究表明,具有活性的突出于酶表面的碳端C尾,在肿瘤发生发展中具有重要作用。

由于诱导温度和时间是原核表达系统表达外源基因效率的重要影响因素^[15],本实验通过摸索诱导温度和时间来提高目的蛋白的表达产量。纯化出的目的蛋白可溶性良好,表达效率较高。蛋白活性检测表明其纯化且蛋白活性较好。TrxR活性抑制实验表明C端含硒半胱氨酸是TrxR蛋白发挥活性的必须氨基酸。

综上所述,C端含硒半胱氨酸是TrxR发挥蛋白活性不可或缺的部分。同时应用原核表达系统以低廉高效的方式纯化出比天然TrxR蛋白活性更好的TrxR重组蛋白,为后续TrxR蛋白抑制药物的广谱筛选提供了一定的基础。

【参考文献】

[1] FANG J,HOLMGREN A. Inhibition of thioredoxin and thioredoxin reductase by 4-Hydroxy-2-nonenal in vitro and in vivo[J]. Journal of the American Chemical Society,2006,128(6):1879-1885.
 [2] CHEN W,ZHENG R,ZHANG S, et al. Cancer incidence and mortality in China,2013 [J]. Cancer Letters,2017,401(1):63-71.
 [3] SZATROWSKI TP,NATHAN CF. Production of large amounts of

hydrogen peroxide by human tumor cells [J]. Cancer Research, 1991,51(3):794-798.
 [4] WEYEMI U, LAGENTE-CHEVALLIER O, BOUFRAQECH M, et al. ROS-generating NADPH oxidase NOX4 is a critical mediator in oncogenic H-Ras-induced DNA damage and subsequent senescence [J]. Oncogene,2012,31(9):1117-1129.
 [5] KRUISWIJK F, LABUSCHANGE CF, VOUSDEN KH. p53 in survival, death and metabolic health;a lifeguard with a licence to kill [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology,2015,16(7):393-405.
 [6] MARÍA DPSI, BEGLEY U, BEGLEY TJ, et al. Mitochondrial ROS control of cancer [J]. Seminars in Cancer Biology,2017,47:57-66.
 [7] ZHANG J, LI X, HANX, et al. Targeting the thioredoxin system for cancer therapy [J]. Trends In Pharmacological Sciences,2017,38(5):794-808.
 [8] CHENG YZ, QI Y. Current progresses in metal-based anticancer complexes as mammalian TrxR inhibitors [J]. Anticancer Agents Med Chem,2017,17:1046-1069.
 [9] LU J, HOLMGRENA. The thioredoxin antioxidant system [J]. Free Radical Biology & Medicine,2014,66(8):75-87.
 [10] HOLMGREN A. Redox regulation by thioredoxin and thioredoxinreductase [J]. Biofactors,2000,11(1/2):63-64.
 [11] TINKOV AA, BJØRKLUND G, SKALNY AV, et al. The role of the thioredoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome:towards a possible prognostic marker [J]? Cell Mol Life Sci,2018,75:1567-1586.
 [12] ZHANG QQ, CHEN WQ, LV XL, et al. Piperlongumine, a novel TrxR1 inhibitor, induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells by ROS-mediated ER stress [J]. Front Pharmacol,2019,10:1180-1190.
 [13] LÓPEZ-GRUESO MARÍA JOSÉ, GONZÁLEZ RAÚL, MUNTANÉ-JORDI, et al. Thioredoxin downregulation enhances sorafenib effects in hepatocarcinoma cells [J]. Antioxidants (Basel),2019,8(10):501-520.
 [14] ZHONG L, ARNÉR ES, HOLMGREN A. Structure and mechanism of mammalian thioredoxin reductase;the active site is a redox-active selenolthiol / selenenylsulfide formed from the conserved cysteine-selenocysteine sequence [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000,97(11):5854-5859.
 [15] HAYAT SMG, FARAHANI N, GOLICHENARI B, et al. Recombinant protein expression in Escherichia coli (E. coli): what we need to know [J]. Curr Pharm Des,2018,24(6):718-725.

SPON2 基因在肾透明细胞癌中的表达与临床意义

马慧敏¹, 于 猛¹, 黄后宝², 李亚伟², 张 鹏¹, 黄建军¹, 程 龙¹, 冯 钢¹

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

【摘要】目的:研究脊椎蛋白 2(SPON2)基因在肾透明细胞癌(ccRCC)中的表达及临床意义。**方法:**利用免疫组化和 RT-PCR 检测 114 例肾透明细胞癌患者中 SPON2 基因的表达,同时分析 SPON2 表达水平与肾透明细胞癌患者临床资料的相关性;采用体外实验研究 SPON2 在肾透明细胞癌中的生物学功能。**结果:**肾透明细胞癌组织中 SPON2 和 mRNA 表达水平(60.53%、1.815±0.374)高于癌旁组织(36.84%、1.000±0.000)($P<0.05$);SPON2 的表达水平与肿瘤直径、临床分期、病理分级、肉瘤样改变、淋巴结或远端转移相关($P<0.05$);敲减 SPON2 的表达能够抑制肾透明细胞癌细胞的迁移、侵袭能力。**结论:**肾透明细胞癌肿瘤组织中 SPON2 的表达增高,体外实验证实 SPON2 的表达水平与肾透明细胞癌细胞迁移、侵袭能力密切相关。

【关键词】肾透明细胞癌;脊椎蛋白 2;迁移;侵袭

【中图分类号】R 737.11;R 392.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.005

Expression and clinical implications of SPON 2 in clear cell renal cell carcinoma

MA Huimin, YU Meng, HUANG Houbao, LI Yawei, ZHANG Peng, HUANG Jianjun, CHENG Long, FENG Gang

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

【Abstract】Objective: To explore the expression and clinical implications of SPON2 gene in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). **Methods:** Immunohistochemistry and RT-PCR were performed to measure the expression of SPON2 gene in 114 patients with ccRCC, and the correlation of SPON2 expression level with pathological findings was analyzed. The biological function of SPON2 in ccRCC was studied *in vitro*. **Results:** The protein and mRNA expression of SPON2 were significantly up-regulated in ccRCC tissues compared to their adjacent tissues [(60.53%, 1.815±0.374) vs. (36.84%, 1.000±0.000), respectively, $P<0.05$], and remarkably correlated with tumor diameter, clinical stage, pathological grade, sarcomatoid change and lymph node or distance metastasis ($P<0.05$). In addition, knockout of SPON2 inhibited invasion and migration of ccRCC cells. **Conclusion:** Significantly up-regulated SPON2 expression was seen in tissues of ccRCC. *In vitro* study demonstrates that SPON2 expression level is closely related to the migration and invasion ability of ccRCC cells.

【Key words】renal clear cell carcinoma; SPON2; migration; invasion

肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是肾癌中最常见的病理学类型,其发病率和病死率在世界范围内不断上升。手术切除是目前治疗肾透明细胞癌的主要方式,但约 30% 的患者在术后可出现肿瘤的转移^[1-2]。近年来,分子靶向药物开始逐步应用于肾癌的临床治疗,极大的提高了患者的生存,但晚期 ccRCC 患者的预后依然较差。因此,寻找有效的肾癌分子标志物对于肾癌的早期诊断、预后判断等具有重要的临床意义。

脊椎蛋白 2(SPON2)是一种细胞外基质分泌蛋

白,在获得性免疫和先天性免疫中发挥着重要作用,可募集炎性细胞和促进神经元生长。近年来多项研究表明,在肝癌、结直肠癌、胃癌和肺腺癌中,SPON2 的表达与患者预后存在显著相关^[3-6]。但是 SPON2 在 ccRCC 中的表达及其功能,目前尚未见报道。本研究通过检测 ccRCC 中 SPON2 基因的表达情况,分析其与 ccRCC 患者临床病理指标的相关性,并采用体外实验研究 SPON2 在 ccRCC 中的生物学功能,旨在阐明 SPON2 在 ccRCC 中的临床意义及其功能。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1508085MH157);弋矶山医院创新科技团队“攀登高峰”计划项目(KPF2019015)

收稿日期:2020-05-12

作者简介:马慧敏(1995-),女,2017 级硕士研究生,(电话)15555323580,(电子信箱)mahuimin5206@163.com;

冯 钢,男,主任技师,博士,(电子信箱)gangfeng@wnmc.edu.cn,通信作者。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 本研究收集 2018 年 1 月~2019 年 7 月弋矶山医院 114 例 ccRCC 患者肿瘤组织及其癌旁组织标本,其中男性 66 例,女性 48 例,年龄 28~83 岁。所有患者术前均未接受过辅助治疗。原位 ccRCC 定义为初次评估时无远处转移或腹膜后淋巴结转移。肿瘤分期按 2010 年 AJCC 的 TNM 分期标准,病理分级按 Fuhrman 分级标准。本研究已获得参与者的知情同意。

1.1.2 细胞株 人肾小管上皮细胞株(HK-2 细胞)和人肾透明细胞癌细胞株(786-0 细胞,Caki-1 细胞)均购自于北京北纳科技有限公司。

1.1.3 主要试剂和仪器 DMEM 培养基、PPMI-1640 培养基、McCoy's 5A 培养基、胎牛血清(FBS)、RIPA 裂解液、PMSF、BCA 蛋白定量试剂盒、蛋白上样缓冲液、Marker、ECL 显色试剂盒(Beyotime), Lipofectamine 2000 (invitrogen), SPON2 抗体、 β -actin 抗体(Abcam), Trizol Universal、mRNA 逆转录试剂盒、荧光定量试剂盒(北京天根生化科技有限公司), xCELLigence 实时细胞分析仪、E-Plate 板(ACEA), 凋亡检测试剂(北京贝博生物公司), 逆转录仪、荧光定量 PCR 仪、垂直电泳仪(Bio-Rad)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化 取各例肿瘤组织石蜡标本切片(4 μ m),按脱蜡水化、抗原修复、去内源性酶、抗原封闭、SPON2 一抗、二抗孵育、发色、苏木精复染、脱水、封片、镜检、结果判定进行免疫组化染色,显微镜下随机选取 5 个视野观察,染色为棕黄色或棕褐色的为 SPON2 阳性。

1.2.2 细胞总蛋白的提取和 Western Blot 细胞裂解、蛋白浓度定量后,SDS-PAGE 分离,转移到 PVDF 膜,SPON2 一抗封膜并孵育过夜,二抗洗膜,加入显影液,采用凝胶成像系统分析条带显影情况。

1.2.3 细胞转染和 RT-PCR 采用 Lipofectamine 2000 试剂盒进行细胞 siRNA 转染。TRIzol 法提取细胞总 RNA,逆转录 cDNA 后,qPCR 扩增检测。以 β -actin 为内参,计算 SPON2 的相对表达量。

1.2.4 增殖实验和凋亡实验 向 E-Plate 板中加入 50 μ L McCoy's 5A 培养基,RTCA 分析仪(置于 37 $^{\circ}$ C 5% CO₂ 培养箱中)设置基线,于 E-Plate 板中加入 100 μ L(6×10^3) 细胞悬液,室温放置 30 min,置于 RTCA 分析仪中,实时监测 3 d。

细胞转染 24 h 后,胰酶消化,计数,接种于 6 孔

培养板上,每孔接种 500 细胞,于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 10 d,4% 多聚甲醛固定 30 min,0.1% 结晶紫染色 15 min,镜下拍照计数。

细胞转染 48 h 后,胰酶消化细胞,PBS 洗 2 遍,50 μ L 1 \times binding buffer 重悬细胞,上述细胞悬液中分别加入 Annexin-FITC 和 PI 染液各 5 μ L,混匀,避光孵育 15 min,加 1 \times PBS 250 μ L,1 h 内上机检测。

1.2.5 划痕实验和 transwell 侵袭实验 细胞转染 24 h 后,用灭菌的 100 μ L 枪头在培养板中垂直均匀划线,PBS 清洗脱落的细胞 3 次,每孔加入 2 mL 无血清培养液,置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的培养箱继续培养,分别于 0、24 h 对细胞进行观察并拍照。

细胞转染 24 h 后,胰酶消化,用无血清的 McCoy's 5A 培养基配成单细胞悬液,每孔加入 Matrigel 50 μ L 铺胶于 Transwell 膜小室,置于 37 $^{\circ}$ C 30min。取制备的细胞悬液 200 μ L(5×10^3) 加入 Transwell 小室上室,下室加入含 10% FBS 的 McCoy's 5A 培养基 500 μ L,置于 37 $^{\circ}$ C 培养箱常规培养 24 h,PBS 适当清洗,4% 多聚甲醛固定 30 min,风干,0.1% 结晶紫染色 15 min,PBS 清洗,选取 5 个视野直接镜下拍照观察穿膜细胞数,取平均值。

1.2.6 统计分析 采用 SPSS 18.0 统计软件和 GraphPad Prism 6.0 软件进行实验数据分析及绘图;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 *q* 检验。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SPON2 在 ccRCC 中表达增高 ccRCC 癌组织中 SPON2 蛋白阳性表达率(60.53%)高于癌旁组织(36.84%),差异有统计学意义($\chi^2 = 12.798, P = 0.000$);ccRCC 癌组织中 mRNA 表达水平高于癌旁组织($t = 23.293, P = 0.000$)(见表 1)。免疫组化显示,SPON2 主要分布于胞质中,染色为棕黄色或棕褐色的为 SPON2 阳性表达(图 1A)。SPON2 mRNA 在 Caki-1 细胞中的表达高于 HK-2 细胞($P < 0.05$),但 HK-2 细胞和 786-0 细胞中 SPON2 mRNA 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。Western Blot 实验也验证了上述结果(图 1B),因此采用 Caki-1 细胞进行后续的功能研究。siRNA 瞬时转染 Caki-1 细胞 24 h 后,SPON2 的表达降低,表明转染成功,其中 siRNA1-SPON2 的敲除效果最显著(图 1C)。

表1 SPON2 在 ccRCC 组织及癌旁组织的表达

标本类型	n	SPON2 蛋白表达				SPON2 mRNA 相对表达量
		-	+	++	+++	
ccRCC 组织	114	45	47	19	3	1.815±0.374
癌旁组织	114	72	31	11	0	1.000±0.000

表2 SPON2 在 ccRCC 细胞株中的表达

组别	$\bar{x}\pm s$	F	P
HK-2	1.00±0.00 ^a		
786-0	0.83±0.092 ^a	59.623	0.000
Caki-1	70.72±15.66 ^b		

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

2.2 SPON2 与 ccRCC 患者临床病理资料的关系

如表3所示,SPON2 mRNA 表达水平和 SPON2 蛋白表达水平均和 ccRCC 患者的年龄、性别、组织坏死相关性无统计学意义 ($P>0.05$),但与 ccRCC 患者

表3 SPON2 与 ccRCC 患者临床病理资料的关系

变量	n	SPON2 mRNA 相对表达水平	t	P	SPON2 蛋白				Z	P
					-	+	++	+++		
年龄/岁			1.899	0.061					1.555	0.120
<60	65	1.76±0.33			27	31	6	1		
≥60	49	1.89±0.41			18	16	13	2		
性别			0.684	0.495					0.037	0.970
男	66	1.79±0.38			25	30	9	2		
女	48	1.84±0.37			20	17	10	1		
肿瘤直径/cm			3.129	0.002					2.094	0.036
≤4	61	1.72±0.33			27	28	6	0		
>4	53	1.93±0.39			18	19	13	3		
TNM 分期			9.040	0.000					6.341	0.000
I+II	94	1.70±0.31			45	43	6	0		
III+IV	20	2.34±0.13			0	4	13	3		
Fuhrman 分级			6.771	0.000					4.830	0.000
G1+G2	99	1.74±0.33			45	42	12	0		
G3+G4	15	2.33±0.17			0	5	7	3		
组织坏死			0.302	0.763					0.158	0.874
否	97	1.81±0.38			39	39	16	3		
是	17	1.84±0.36			6	8	3	0		
肉瘤样改变			2.442	0.016					2.533	0.011
否	102	1.79±0.36			43	43	14	2		
是	12	2.06±0.38			2	4	5	1		
淋巴结转移			4.940	0.000					4.810	0.000
否	101	1.75±0.34			45	44	11	1		
是	13	2.33±0.72			0	3	8	2		
远端转移			4.214	0.000					3.724	0.000
否	106	1.77±0.35			45	45	15	1		
是	8	2.38±0.81			0	2	4	2		

2.3 SPON2 敲减可抑制 ccRCC 细胞的迁移和侵袭

RTCA 增殖实验显示,siRNA-SPON2 组和对照组的生长曲线基本一致(图2A)。克隆形成实验显示,siRNA-SPON2 组细胞克隆数(0.92±0.17)和对照

的肿瘤直径、TNM 分期、Fuhrman 分级、肉瘤样改变、淋巴结转移、远端转移均存在相关性($P<0.05$)。

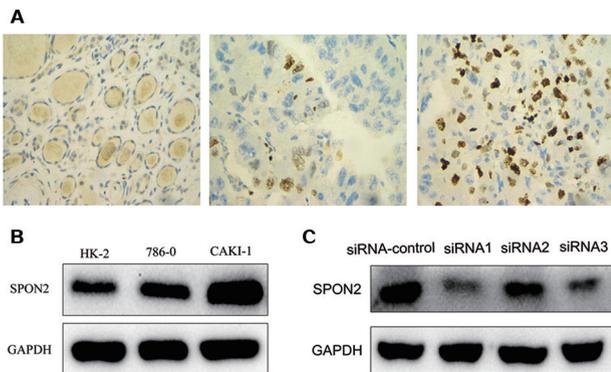
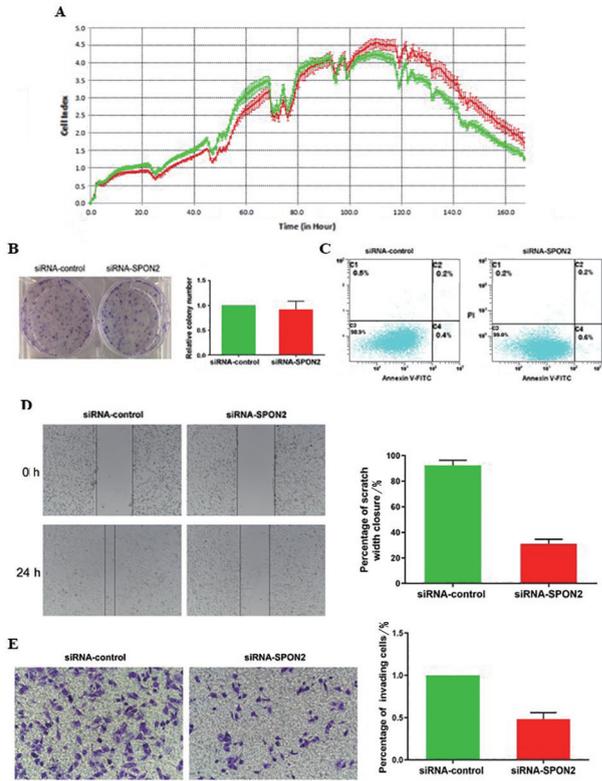


图1 SPON2 在 ccRCC 组织和细胞株中的表达

组(1.00±0.00)差异无统计学意义($t=-0.833, P=0.493$,见图2B)。siRNA-SPON2 组细胞总凋亡率(0.77±0.21)%与对照组(0.90±0.30)%差异无统计学意义($t=-0.632, P=0.561$),见图2C。划痕实

组(1.00±0.00)差异无统计学意义($t=-0.833, P=0.493$,见图2B)。siRNA-SPON2 组细胞总凋亡率(0.77±0.21)%与对照组(0.90±0.30)%差异无统计学意义($t=-0.632, P=0.561$),见图2C。划痕实

实验显示,siRNA-SPON2 组的细胞伤口愈合率(31.00 ± 3.60)% 低于对照组(92.33 ± 4.04)% ($t = 19.614$, $P = 0.000$, 见图 2D)。侵袭实验结果显示 siRNA-SPON2 组的细胞侵袭数(0.48 ± 0.08) 与对照组相比(1.00 ± 0.00)减少($t = 11.717$, $P = 0.007$, 见图 2E)。



A. RTCA 增殖实验; B. 克隆形成实验; C. 凋亡分析; D. 划痕实验; E. 侵袭实验。

图 2 敲减 SPON2 后体外实验结果

3 讨论

作为一种细胞外基质蛋白,SPON2 具有募集炎症细胞、激活固有免疫应答等多种功能。近年来,在多种肿瘤中发现 SPON2 存在高表达,包括肝癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌^[7-9]。本研究采用免疫组化和 RT-PCR 检测了 114 例 ccRCC 患者样本中 SPON2 的表达,发现 SPON2 蛋白和 mRNA 在 ccRCC 中的表达水平平均高于癌旁组织,并且还发现 SPON2 的表达和肿瘤直径、肿瘤的临床分期和病理分级明显相关,提示 SPON2 的高表达可能与肾透明细胞癌的发生有关。肉瘤样改变被认为是高侵袭性 ccRCC 的一个特征。我们发现 SPON2 在伴肉瘤样改变的 ccRCC 中表达水平高于无肉瘤样改变的 ccRCC。此外,在 ccRCC 转移患者肿瘤组织中,SPON2 的表达升高,提示 SPON2 与 ccRCC 的转移潜能有关。

本研究发现 Caki-1 细胞中 SPON2 mRNA 和蛋

白水平平均高于 786-0、HK-2 细胞。但在 786-0 和 HK-2 细胞之间未发现上述差异。此外,敲除 SPON2 未能显著改变 Caki-1 细胞的体外增殖、集落形成和细胞凋亡,此结果不同于既往的报道^[4,9]。我们推测 SPON2 在不同类型肿瘤中的功能存在差异。在本研究中,SPON2 高表达与 ccRCC 转移密切相关,敲除 SPON2 可明显降低 Caki-1 细胞的侵袭和迁移能力。然而,Zhang 等^[7]的研究显示,过表达 SPON2 可抑制肝癌细胞的迁移和侵袭能力。因此 SPON2 在肿瘤细胞侵袭和迁移中的作用是复杂的,需要进一步的研究。

作为一项回顾性观察研究,纳入的患者数量相对较少,我们的结果可能不具有充分的代表性。SPON2 在 ccRCC 中确切的作用机制还需要进一步的研究。综上所述,SPON2 在 ccRCC 中表达增高,且与肿瘤直径、肿瘤分期、Fuhrman 分级、肉瘤样改变和转移相关。敲除 SPON2 能够抑制 ccRCC 细胞的侵袭和迁移能力。

【参考文献】

- [1] SANCHEZ-GASTALDO A, KEMPF E, GONZALEZ DEL ALBA A, *et al.* Systemic treatment of renal cell cancer: a comprehensive review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 77-89.
- [2] HSIEH JJ, PURDUE MP, SIGNORETTI S, *et al.* Renal cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17009.
- [3] FENG Y, HU Y, MAO Q, *et al.* Upregulation of Spondin-2 protein expression correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(2): 569-579.
- [4] SCHMID F, WANG Q, HUSKA MR, *et al.* SPON2, a newly identified target gene of MACC1, drives colorectal cancer metastasis in mice and is prognostic for colorectal cancer patient survival [J]. *Oncogene*, 2016, 35(46): 5942-5952.
- [5] JIN C, LIN JR, MA L, *et al.* Elevated spondin-2 expression correlates with progression and prognosis in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10416-10424.
- [6] YUAN X, BIAN T, LIU J, *et al.* Spondin2 is a new prognostic biomarker for lung adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59324-59332.
- [7] ZHANG YL, LI Q, YANG XM, *et al.* SPON2 Promotes M1-like macrophage recruitment and inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by distinct integrin-rho gtpase-hippo pathways [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2305-2317.
- [8] CHANDRASINGHE P, STEBBING J, WARUSAVITARNE J. The MACC1-SPON2 axis: a new biomarker and therapeutic target in colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1474-1475.
- [9] LU H, FENG Y, HU Y, *et al.* Spondin 2 promotes the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 98-113.

Visitag 模块在心房颤动环肺静脉电隔离术中的应用

王劲风,方平,蔚有权,汪祥海,傅聪,杨浩

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 心内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:评价 Visitag 软件在心房颤动(房颤)环肺静脉电隔离术中的临床疗效。**方法:**接受导管消融治疗的房颤患者 60 例,随机分为 Visitag 组 30 例及对照组(关闭 Visitag 模块)30 例。记录术中肺静脉隔离时间、X 线透视时间、肺静脉单圈隔离率;Visitag 组将环肺静脉消融环分为 8 个节段,记录每个节段消融导管压力数值,计算各节段总的压力平均值。**结果:**Visitag 组较对照组提高了 PVI 的单圈隔离率($P < 0.05$),但两组间的肺静脉隔离时间、X 线透视时间差异无统计学意义($P > 0.05$),左肺静脉前下嵴部在整个消融过程中贴靠压力最低。**结论:**环肺静脉电隔离术中利用 Visitag 软件,可以获得更好的连续性、透壁性组织损伤,提高肺静脉隔离成功率。

【关键词】Visitag 模块;心房颤动;环肺静脉电隔离术

【中图分类号】R 541.75 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.006

Application of the Visitag module during circumferential pulmonary vein electrical isolation in patients with atrial fibrillation

WANG Jingfeng, FANG Ping, WEI Youquan, WANG Xianghai, FU Cong, YANG Hao

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

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical effect of Visitag module in the circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. **Methods:** Sixty patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation were randomly divided into Visitag group ($n=30$) and control group ($n=30$). The pulmonary vein isolation time, X-ray exposure time and the pulmonary venous isolation rate were recorded during the operation. In the visitag group, the ablation line was divided into 8 segments, in each which the catheter pressure and total pressures were recorded and calculated. **Results:** Pulmonary venous isolation rate was significantly increased in Visitag group as compared with the control group ($P < 0.05$), yet there was no significant difference in the isolation time of pulmonary vein and X-ray exposure time between groups ($P > 0.05$), and the attachment pressure at left anterior-inferior ridge of pulmonary vein was the lowest in the whole ablation process. **Conclusion:** Use of Visitag module can improve the continuous and transmural tissue injury and the success rate during the circumferential pulmonary vein isolation.

【Key words】 Visitag module; atrial fibrillation; circumferential pulmonary vein electrical isolation

房颤射频消融目前在有经验的心律失常治疗中心已经成为一线治疗方案,该术式的基石为环肺静脉电隔离术^[1],尽管目前导管消融治疗房颤成功率已经有了长足的提升,但是环肺静脉电隔离术后房颤的复发率仍较高,术后复发最主要的因素还是与消融损伤的不彻底导致肺静脉与左房之间的电传导恢复密切相关^[2]。随着压力导管使用的普及,国内外相关研究报道均提示使用压力导管可显著降低房颤导管消融术后的复发率^[3-4],而 Carto 3 系统中一种新型的自动采点软件(Visitag Module)在导管消

融中具有更加客观、预先设定参数等优势,配合压力导管使用在房颤消融中可以提供导管稳定性及消融强度等指标,在环肺静脉电隔离术式中地位愈发重要。本研究结合弋矶山医院心律失常治疗中心使用该软件的经验总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 1~10 月在弋矶山医院心内科接受房颤导管消融的 60 例患者,随机分为 Visitag 组和对照组,Visitag 组术中均应用压力导管

基金项目:国家自然科学基金项目(81700265)

收稿日期:2020-03-28

作者简介:王劲风(1978-),男,副主任医师,(电话)0553-5739551,(电子信箱)yjswangjinfeng@163.com。

配合 Visitag 软件指导消融,对照组关闭 Visitag 软件,术中由标测人员手工采集消融点完成肺静脉隔离。所有患者术前均完善所有检查排除手术禁忌证,常规行食管超声检查,无法耐受食道超声检查患者行左房 CTA 排除左心耳血栓;患者术前口服华法林或新型口服抗凝药物(NOAC)3~4周,INR控制在1.8~2.5(服用NOAC者无需监测INR),术前禁食4~6h。所有患者术前均签署导管消融知情同意书。

1.2 主要设备及仪器 Carto 3 三维标测系统(美国强生公司),Smart Touch 冷盐水灌注压力感应导管(美国强生公司),心内标测电极,LASSO NAV 环状电极(美国强生公司),EP-Shutter 射频消融仪,冷盐水灌注泵(美国强生公司)。

1.3 环肺静脉电隔离术 两组患者均常规以 Seldinger 法穿刺血管,经左锁骨下静脉或股静脉放置10极冠状窦电极,持续性房颤患者经股静脉放置4极导管至右心室尖部。两根8.5F Swartz 鞘经股静脉途径放至上腔静脉后,于后前位及RAO 30°~45°体位下两次行房间隔穿刺术进入左房,外周静脉按80~100 U/kg 体质量给予普通肝素抗凝。RAO 30°和LAO 45°体位下两次行肺静脉造影。环肺静脉电极(Lasso 电极)和消融大头经 Swartz 鞘进入左房,采用快速解剖建模方式(fast anatomical modeling, FAM)构建左房模型,结合肺静脉造影和 FAM 构建肺静脉模型进行左右肺静脉定口后行环肺静脉电隔离术,冷盐水泵速:17~25 mL/min。消融过程中,静脉给予芬太尼止痛药。术中每小时监测凝血酶原活化时间(ACT),维持 ACT 250~300 s。Visitag 组采用功率模式(30~35 W)和导管逐点消融方式,对照组采用功率模式(30~35 W)下的拖拽导管连续消融方式。消融终点:肺静脉达到传入、传出阻滞。持续性房颤 PVI 后若未恢复窦律,同步电复律后行左

房基质标测,若左房存在低电压区则行均质化消融策略^[5],所有患者均由固定术者完成手术。

1.4 Visitag 模块设置 Visitag 组病例消融开始前 Carto 系统进行如下设置^[6]:打开呼吸门控,避免呼吸运动的干扰;整个消融过程中,对于每一个消融点均需要同时满足以下 Visitag 参数设置才能在左房模型上自动采集消融点:①每个消融点导管稳定位移控制在1.5 mm 以内;②消融导管在每个消融点稳定贴靠>5 s;③消融导管在每个消融点需50%以上时间内贴靠均需要超过5 g 以上;将左、右肺静脉分为8个节段(肺静脉前壁、后壁、顶部、底部),Visitag 软件术中可实时记录所有消融点的导管贴靠压力、消融功率和时间、阻抗改变等参数,术后利用 Visitag 软件回顾功能统计各节段压力的平均值,而对照组则无法详细回顾统计相关节段压力值。

1.5 术后处理及随访 所有患者术后行24 h 心电监护,常规口服华法林或新型口服抗凝药物及质子泵抑制剂3个月。术后安排电话或门诊随访,期间患者如有心悸、胸闷、心慌不适,复查心电图及动态心电图检查。

1.6 统计学方法 所有数据资料采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Visitag 组和对照组的基本资料比较 两组患者在年龄、性别、房颤类型、是否合并其他疾病、左房内径、射血分数、CHA2DS2-VASc、HAS-BLED 评分等一般资料上差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表1。

表1 两组患者基线资料对比

	Visitag 组	对照组	χ^2/t	<i>P</i>
男/女	13/17	19/11	2.411	0.121
持续/阵发性房颤	8/22	5/25	0.884	0.347
年龄/岁	64.600±7.555	64.100±9.636	0.224	0.824
左心房前后径/mm	41.867±5.283	40.700±6.613	0.755	0.453
射血分数/%	62.867±7.633	64.633±6.100	0.990	0.326
冠心病[n(%)]	5(16.667)	5(16.667)	0.000	1.000
高血压[n(%)]	15(50.000)	17(56.667)	0.268	0.605
糖尿病[n(%)]	4(13.333)	4(13.333)	0.000	1.000
CHA2DS2-VASc 评分/分	1.933±1.363	1.900±1.155	0.102	0.919
HAS-BLED 评分/分	1.033±0.669	1.067±0.785	0.177	0.860

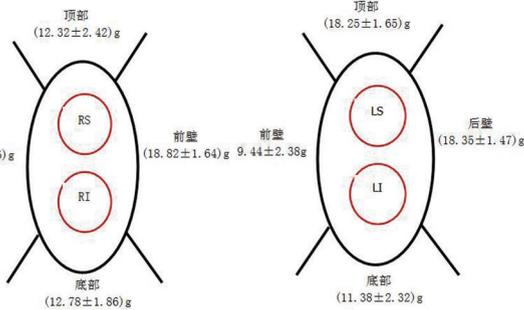
2.2 Visitag 组和对照组临床观察数据比较 两组患者肺静脉隔离时间、X 线透视时间比较,差异无统

计学意义(*P*>0.05);Visitag 组肺静脉单圈隔离率高于对照组(*P*<0.05)。见表2。

表2 两组临床观察数据比较

组别	肺静脉隔离	X线透视	肺静脉单圈
	时间/min	时间/s	隔离率/%
Visitag组	73.200±4.405	119.600±15.869	83.333
对照组	72.600±4.576	118.133±14.289	56.667
χ^2/t	0.517	0.376	5.079
P	0.607	0.708	0.024

2.3 Visitag组内患者压力导管数值 Visitag组术后回顾左、右肺静脉各区域压力导管贴靠平均压力,统计分析可见左肺静脉前下嵴部在整个消融过程中贴靠压力最低。见图1。



RS:右上肺静脉;RI:右下肺静脉;LS:左上肺静脉;LI:左下肺静脉。

图1 Visitag组左、右肺静脉各区域平均压力

2.4 Visitag组和对照组间并发症出现情况 两组患者术后均即刻恢复或维持窦性心律,均无手术相关并发症发生。

3 讨论

心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常之一,随年龄增加发病率逐渐增加,中国房颤流行病学调查显示中国房颤发病率为0.77%,房颤患者近900万。同正常人群相比,房颤具有很高的致死率和致残率,非瓣膜房颤患者卒中风险是正常人的5~6倍,因此积极治疗房颤至关重要^[7]。1998年Haissaguerre发现大部分房颤起源于左房的肺静脉开口或肺静脉内,使肺静脉隔离成为房颤射频消融术的基石^[8]。目前关于房颤射频消融治疗现状,有以下几个特点:①环肺静脉电隔离是房颤导管消融手术最核心内容;②房颤导管消融术后复发与左心房肺静脉恢复传导密切相关;③环肺静脉消融过程中消融的透壁性及连续性是决定左心房肺静脉恢复传导的重要因素^[9]。鉴于房颤射频消融手术的复杂性,很多指标不可避免地参杂了人为主观因素的影响,引入量化消融手段是目前解决方案之一,主要包括:①消融参数(时间、功率、压力、压力稳定性)的数字化;②准确记录消融途径;③根据局部心肌情况优化消融参数,从而在最大程度上减少术者

或者技师的主观性^[10],忠实反映消融部位及消融情况,同时期望可以主动调整不同的参数组合以适应不同的消融需求。

VisiTag是CARTO3系统下一款客观记录与分析消融信息的软件。主要特点是:①根据术者自定义的参数自动采点;②判断贴靠稳定性的最佳工具;③在消融时,可以直接利用Visitag采点,也可以消融后进行分析。最重要的是,Visitag可以提供真实完整的消融信息,从而为房颤术中实施精准消融提供了客观依据。为了更好地利用VisiTag的功能,压力导管是必不可少的标准配置,可以提供任意时刻的贴靠压力及稳定情况。在本研究中,消融点的采集取决于术前的Visitag参数设置,要求术者在消融过程中必须保证每个消融点压力导管良好的组织贴靠力量(每点50%时间内>5g的贴靠力),更为重要的是消融导管的稳定性设置,即每个点的最大位移控制在1.5mm以内系统才自动采点,如果宽松设置允许导管位移超过1.5mm,虽然系统也可连续自动采点,但是这与严格设置<1.5mm相比,消融的连续性明显下降,容易导致消融径线漏点产生,因此利用Visitag系统指导消融也使得我们更加深刻体会到环肺静脉电隔离术中导管稳定性与贴靠压力同等重要。

同时利用Visitag软件术后分析可以观察到在环肺静脉电隔离术中,消融导管与肺静脉贴靠力变异度非常大,左肺静脉前下嵴部在整个消融过程中贴靠压力最低,与文献研究相似^[11]。利用Visitag组患者的总体消融时间较对照组并无明显差异,我们分析认为这与在Visitag组采用逐点消融策略,并且严格要求每个消融点的稳点贴靠及消融时间有关。从统计数据来看,虽然逐点消融较拖拽消融方式未能明显降低总体消融时间及X线透视时间,但由于保证了每个消融点的连续性及稳定性,实则大大提高了环肺静脉电隔离术的单圈隔离率,减少了补点消融,极大地提高了消融效率。

本研究对比了压力导管配合Visitag软件在环肺静脉电隔离术中多项质量指标,统计数据中可以看到Visitag组由于良好的导管稳定性和导管贴靠力,从而获得更好的连续及透壁组织损伤,使得整个环肺静脉电隔离术程较对照组明显流畅,提高了肺静脉单圈隔离率,压力导管的使用也使得手术安全性得到进一步保障,尤其是在左房顶部及后壁等容易发生并发症区域消融时。利用Visitag软件指导环肺静脉电隔离术是否可以降低房颤术后复发,仍需要较大样本病例及长期随访结果。

造血干细胞移植患者血小板输注疗效的影响因素分析

王浩^{1,2}, 王淑雅², 嵇月红², 朱立强², 桑威², 马萍^{1,2}

(1. 徐州医科大学 医学技术学院, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院 输血科, 江苏 徐州 221000)

【摘要】目的:探讨分析造血干细胞移植(HSCT)患者血小板输注疗效的影响因素。**方法:**选取2017年1月~2018年5月徐州医科大学附属医院收治的HSCT患者74例,对患者资料进行回顾性分析,并使用Logistic回归分析法检验影响患者血小板输注疗效的风险因素。**结果:**74例HSCT患者输注总有效率为70.3%。多因素Logistic回归分析结果显示,感染、脾肿大是影响HSCT患者血小板输注疗效的独立危险因素(*OR*分别为1.130、1.112, *P*<0.05)。**结论:**感染、脾肿大是影响HSCT患者血小板输注疗效的独立危险因素,因此临床上给予HSCT患者输注血小板应做到个体化、科学化,以提高HSCT患者的临床疗效。

【关键词】造血干细胞移植;血小板输注;影响因素

【中图分类号】R 558.2;R 457.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.007

Analysis on factors affecting the outcomes of platelet transfusion in patients undergone hematopoietic stem cell transplantation

WANG Hao, WANG Shuya, Ji Yuehong, ZHU Liqiang, SANG Wei, MA Ping

School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

【Abstract】Objective: To analyze the factors affecting the outcomes of platelet transfusion in patients undergone hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** Seventy-four cases received hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) in our hospital were included from January 2017 to May 2018. The case data were retrospectively analyzed using logistic regression model to determine the risk factors affecting the efficacy of platelet transfusion. **Results:** The total effective rate was 70.3% for the 74 HSCT patients. Multivariate logistic regression analysis showed that infection and splenomegaly were independent risks for the outcomes of platelet transfusion(*OR* 1.130, 1.112, *P*<0.05). **Conclusion:** Infection and splenomegaly are independent risk factors affecting efficacy of platelet transfusion patients following HSCT. The findings suggest that platelet transfusion for HSCT patients should be in individualized and scientific fashion in order to improve the clinical efficacy.

【Key words】hematopoietic stem cell transplantation; platelet transfusion; risk factors

血液病患者在造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)手术以及大剂量、长时间化疗后最常见、最普遍的一种临床症状就是血小板减少。给予患者输注血小板是目前临床治疗致死性出血、HSCT患者术后血小板减少的有效、常用方法^[1]。但临床上血小板来源紧张且价格昂贵,因此,对血液病患者输注血小板的相关研究开始成为临床关注的重点^[2]。本研究对影响HSCT患者血小板输注疗效的风险因素进行分析,旨在为临床对HSCT患者行血小板输注时提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月~2018年5月徐州医科大学附属医院收治的HSCT患者74例。纳入标准:①均为在徐州医科大学附属医院HSCT手术期间的血小板输注患者;②患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①非HSCT手术期间的血小板输注患者;②合并严重肾、肝、心等脏器疾病的患者;③输血反应特别严重的患者。

74例HSCT患者年龄10~42岁,平均年龄

基金项目:江苏省自然科学基金(BK20171181);江苏省"科教强卫工程"青年医学人才(QNRC2016791)

收稿日期:2019-08-16

作者简介:王浩(1981-),男,副主任技师,(电话)18051916269,(电子信箱)18305600@qq.com;

马萍,女,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)2458876775@qq.com,通信作者。

(25.42±10.43)岁,其中男性38例,女性36例,平均病程(1.2±0.4)年。疾病种类:急性白血病(AL)47例,再生障碍性贫血(AA)10例,骨髓增生异常综合征(MSD)11例,慢性白血病(ML)6例。本研究得到徐州医科大学附属医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 对74例HSCT患者在移植手术过程中的有关资料进行统计,主要包括:年龄、性别、体质量、移植类型、血小板输注次数、输注血小板的库存时间、ABO血型等,核对完成的资料录入SPSS软件,建立相应的数据库。

1.2.2 血小板输注方法 使用一次性过滤血小板白细胞输血器来滤除血小板中的白细胞,加以剂量为25 Gy的⁶⁰Co辐照;输注之前给予患者扑尔敏(马来酸氯苯那敏)片4 mg,口服,预防患者发生过度输血反应^[3]。输注时机根据患者体内的血小板计数和临床表现确定。

1.2.3 输注有效率评估标准 主要包括患者输注血小板后的24 h回收率、校正计数增加(CCI)情况及出血改善情况^[4]。有效输注:患者输注血小板后24 h,回收率≥20%,出血完全得到控制或者得到显著改善,CCI≥4.5。PTR(无效输注):患者输注血小板后24 h,回收率<20%,出血未得到显著改善,CCI<4.5。

1.3 统计学方法 数据用SPSS 18.0进行分析。计数资料行 χ^2 (%)检验或Fisher确切概率法检验,计量资料行t检验或 $\bar{x}\pm s$ 检验。影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HSCT患者的血小板输注疗效对比 74例HSCT患者输注总有效率为70.3%,其中AL患者输注有效率74.5%、MSD患者输注有效率72.7%、AA患者输注总有效率60.0%、ML患者输注有效率50.0%,4种类型患者输注有效率比较差异无统计学意义($P=0.515$),具体见表1。

表1 74例HSCT患者血小板输注疗效对比

疾病种类	n	有效例数	有效率/%
AL(急性白血病)	47	35	74.5
AA(再生障碍性贫血)	10	6	60.0
MSD(骨髓增生异常综合征)	11	8	72.7
ML(慢性白血病)	6	3	50.0
合计	74	52	70.3

注:Fisher确切概率法。

2.2 影响HSCT患者血小板输注疗效的单因素分

析 单因素分析结果显示HSCT患者血小板输注疗效与感染、脾肿大有关($P<0.05$),而与年龄、性别、出血、血小板库存时间、血型、移植类型和输注次数相关性无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 影响HSCT患者血小板输注疗效的单因素分析

影响因素		总例数	有效例数	有效率/%	χ^2	P
是否出现感染	是	39	19	48.7	18.334	0.000
	否	35	33	94.3		
是否出现脾肿大	是	33	16	48.5	13.531	0.000
	否	41	36	87.8		
年龄/岁	<45	43	33	76.7	2.059	0.151
	≥45	31	19	61.3		
性别	女	38	28	73.7	0.436	0.509
	男	36	24	66.7		
出血	有	17	11	60.7	1.994	0.158
	无	57	48	84.2		
血小板库存时间/d	≥3	7	5	71.4	0.000	1.000
	<3	67	47	70.1		
ABO血型	相同	40	27	67.5	0.320	0.572
	不同	34	25	73.5		
移植类型	异体HSCT	59	40	67.8	0.368	0.544
	自体HSCT	15	12	80.0		
输注次数/次	≥8	60	40	40.0	1.165	0.280
	<8	14	12	46.2		

2.3 影响HSCT患者血小板输注疗效的多因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,按照自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{入选}}=0.05$, $\beta_{\text{剔除}}=0.10$ 共有感染、脾肿大2个因素进入多因素Logistic回归。结果提示感染($OR=1.130$)、脾肿大($OR=1.112$)是影响HSCT患者血小板输注疗效的独立危险因素。见表3。

表3 影响HSCT患者血小板输注疗效的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
感染	0.122	0.026	22.569	0.000	1.130	1.074 ~ 1.188
脾肿大	0.106	0.042	6.328	0.012	1.112	1.024 ~ 1.208
常数项	-6.471	1.196	29.266	0.000	0.002	-

3 讨论

目前临床治疗血液疾病的有效方法主要是给予患者造血干细胞移植^[5]。进行HSCT治疗的血液病患者在治疗前需进行清髓性的预处理,因此,在某段固定时间内患者体内的骨髓呈空虚状,需要体外输注血制品来进行支持性治疗^[6],而给予患者输注血小板是目前临床中预防和因出血而造成血小

板缺陷的最主要方法^[7]。本次研究结果提示,74例 HSCT 患者输注血小板总有效率为 70.2%。

本文研究显示,HSCT 患者血小板输注疗效与年龄、性别、出血、血小板保存天数、ABO 血型、移植类型及输注次数相关性无统计学意义,而与患者感染及脾肿大有关。对于体质量因素的影响,本次研究显示无差异,这与王德清等^[8]报道的随着体质量增加,血小板输注无效的可能性越大不相符。这可能与 HSCT 患者本身病例较少,数据量太小有关。一般认为储存 48 h 内的血小板的输注效果要比超过 48 h 的要好^[9],还有人认为储存 48 h 内的血小板输注后,距离下次输注的间隔时间要比超过 48 h 的间隔时间长^[10],本文血小板保存天数与输注有效率无关可能与血站提供的血小板质量较好及我科血小板保存条件完全符合规范有关,也有可能跟数据量小相关。在输注血小板时,患者出现感染、脾肿大时的有效输注率显著低于未出现感染、脾肿大的患者。患者感染的时候会暴露血小板的隐蔽抗原而与 IgG 抗体相吸附,然后机体内的内皮系统会将与抗体相吸附的血小板清除掉,缩短血小板在患者体内的生存时间,增加消耗^[11]。而脾脏是对血小板破坏最严重的部位,不管是什么原因导致的脾肿大现象,都会比脾脏正常时对血小板的破坏力高出约 30%^[12]。本研究提示输注次数与输注有效率无明显内在关联性,此结果与 Passweg 等研究结果并不一致,分析原因可能在于病程时间长短以及患者自身因素,病程时间越长理论上输注次数越多,患者机体条件越差输注治疗效果越差,输注次数的增加可能不会进一步提高疗效,而 Passweg 等认为针对病程较长的血液病患者,治疗过程中需要反复多次输注血小板,以对抗患者体内产生的免疫反应^[13]。

异基因 HSCT 患者移植后发生免疫性 PTR 是造成血小板输注疗效低于自体移植的原因。血小板抗体是影响血小板输注效果的重要因素之一,这主要是血小板的同种异体免疫反应,主要有 HLA 和 HPA 抗体。HLA-I 类抗原是机体组织、细胞共有的抗原系统,既存在于白细胞中,又存在于血小板的表面,因此 HLA 抗体产生的频率较高。由于 HPA 在同一区域、同一种族之间存在着高频的 HPA 等位基因,因此受血者与献血者不相合的可能性较小,产生血小板特异性抗体的概率也相应较小^[14]。

综上所述,感染、脾肿大是影响 HSCT 患者血小

板输注疗效的独立风险因素,因此在临床中给予 HSCT 患者输注血小板应做到个体化、科学化,进一步提高 HSCT 患者的临床疗效。

【参考文献】

- [1] 马艳茹,黄晓军,莫晓冬,等.艾曲波帕治疗异基因造血干细胞移植后难治性血小板减少的临床研究[J].中华血液学杂志,2016,37(12):1065-1069.
- [2] 卢英豪,王季石,张燕,等.150例异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病的疗效分析[J].重庆医学,2016,13(2):148-150.
- [3] 高锦洁,李其辉,王皓,等.阿米福汀在造血干细胞移植全身放疗中对黏膜的保护作用[J].中华放射医学与防护杂志,2017,37(8):599-602.
- [4] 黄爱杰,胡晓霞,王健民.异基因造血干细胞移植术后血小板减少研究进展[J].中国实验血液学杂志,2017,25(1):270-275.
- [5] 周健,张奕莉,符博文,等.异基因造血干细胞移植治疗 41 例重型再生障碍性贫血疗效分析[J].中华血液学杂志,2016,37(8):661-665.
- [6] 张银银,姜中兴,郭荣,等.单倍体造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的临床疗效(附 1 例报告)[J].山东医药,2016,56(21):4-6.
- [7] ITO K, TURCOTTE R, CUI J, *et al.* Self-renewal of a purified Tie2 + hematopoietic stem cell population relies on mitochondrial clearance [J]. *Science*, 2016, 354(6316):1156-1160.
- [8] 罗圆圆,陈麟凤,汪德清.132例血液病患者血小板输注效果的影响因素分析[J].标记免疫分析与临床,2015,22(9):835-838,845.
- [9] DUGUID JK, CARR R, JENKINS JA, *et al.* Clinical evaluation of the effects of storage time and irradiation on transfused platelets [J]. *Vox Sang*, 1991, 60(3):151-154.
- [10] SLICHTER SJ, DAVIS K, ENRIGHT H, *et al.* Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients [J]. *Blood*, 2005, 105(10):4106-4114.
- [11] PEDRAZZOLI P, LEDERMANN JA, LOTZ JP, *et al.* High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults [J]. *Annals of Oncology*, 2016, 44(4):1479-1488.
- [12] 曹易耕,姜尔烈,何祎,等.自体外周血造血干细胞移植治疗 55 例急性髓系白血病患者疗效及预后分析[J].中华血液学杂志,2016,37(6):464-468.
- [13] PASSWEG JR, BALDOMERO H, BADER P, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2016, 51(6):786-792.
- [14] 隆海燕,罗红,陈平,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 CRP 和 IL-18 与肺功能及生活质量的相关性[J].中南大学学报(医学版),2011,36(11):1090-1096.

超选择性肾动脉栓塞术在经皮肾镜取石术后严重出血中的临床应用

刘应清¹, 罗莉莉², 陶凌松¹, 王家伟¹, 江雪峰¹, 李林¹, 石结武¹, 郑杰¹

(芜湖市第二人民医院 1. 泌尿外科; 2. 超声科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨超选择性肾动脉栓塞术(SRAE)治疗经皮肾镜取石术(PCNL)后严重肾出血的临床特点、应用时机、效果及安全性。**方法:**回顾分析2009年11月~2019年11月应用SRAE治疗PCNL后严重肾出血13例患者的临床资料。采用Seldinger技术,经肾动脉造影后,行超选择性插管至出血的肾动脉分支,以明胶海绵和(或)微弹簧圈等栓塞材料行栓塞治疗。其中男性12例,女性1例,年龄44~82岁,平均(61.4±11.9)岁。出现严重出血时间为术后1~15d,平均(4.2±4.1)d;血红蛋白下降最大差值17~101g/L,平均(43.8±28.1)g/L,最低<70g/L共6例。**结果:**本组患者治疗后效果满意。一次栓塞成功11例,成功率为84.6%(11/13)。术后2~5d肉眼血尿消失。2例栓塞后再发出血,1例经第2次栓塞成功,另1例切除患肾。术后随访表明肾功能得到了保护。未出现严重并发症。**结论:**SRAE创伤小,止血效果好,能最大限度保留肾脏功能,可作为PCNL后严重出血的有效、安全的治疗方法。

【关键词】超选择性肾动脉栓塞术;数字减影血管造影;肾出血;经皮肾镜取石术;无管化

【中图分类号】R 692.4;R 699.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.008

Clinical applying superselective renal artery embolization to management of severe hemorrhage following percutaneous nephrolithotomy

LIU Yingqing, LUO Lili, TAO Lingsong, WANG Jiawei, JIANG Xuefeng, LI Lin, SHI Jiewu, ZHENG Jie

Department of Urology, Wuhu No.2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical features of severe renal hemorrhage after percutaneous nephrolithotomy (PCNL), and assess the indications, efficacy and safety of superselective renal artery embolization (SRAE) in management of PCNL. **Methods:** Clinical data were reviewed in 13 patients complicated with severe renal hemorrhage after PCNL treated with SRAE between November 2009 and November 2019. All patients received renal artery angiography using Seldinger technique to obtain superselective intubation access to the branch of bleeding renal artery that was embolized with gelatin sponge or microcoil. Of the 13 patients, 12 were males and 1 was female. The patients aged from 44 to 82 years, with an average of (61.4±11.9) years. Severe hemorrhage lasted from 1 to 15 days following surgery, and averaged (4.2±4.1) days. The maximum difference in hemoglobin decline ranged from 17 to 101 g/L, with an average of (43.8±28.1) g/L. Postoperative hemoglobin level below 70 g/L occurred in 6 cases. **Results:** SRAE was generally satisfied in this cohort, and successful in 11 cases at first attempt, with a success rate of 84.6% (11/13). Gross hematuria was absent by between day 2 and 5 after operation. Secondary hemorrhage after embolization occurred in two patients, in whom one was managed by repeated embolization, and another underwent nephrectomy. Postoperative follow-up indicated that the renal function was protected to the greatest extent, and no serious complications occurred. **Conclusion:** SRAE can be effective and safe technique for management of severe hemorrhage following PCNL because of its minor trauma, better hemostatic outcome and maximal protection of the kidney function.

【Key words】superselective renal artery embolization; digital subtraction angiography; renal hemorrhage; percutaneous nephrolithotomy; tubeless procedure

经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)主要用于治疗肾及输尿管上段结石。由于具有创伤小、疗效好等优点,已在各级医院泌尿外科迅速开展。术中、术后大出血是最常见和最严重的并发症。治疗严重出血及相关并发症是泌尿外科医师

面对的难题。出血不严重时,经保守治疗往往可治愈。但大出血或术后反复出血时,超选择性肾动脉栓塞术(super-selective renal artery embolization, SRAE)治疗快速有效、安全可靠。有学者报道PCNL术后大出血行肾动脉栓塞率0.6%~0.9%^[1-2]。

基金项目:芜湖市卫生健康委员会资助课题(2019C01)

收稿日期:2020-05-06

作者简介:刘应清(1974-),男,副主任医师,(电话)18055317268,(电子信箱)liuyingqing688@sina.com。

芜湖市第二人民医院 2009 年 11 月 ~ 2019 年 11 月处理 PCNL 术后严重出血共 13 例患者,行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查并行 SRAE 止血治疗,取得了较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院于 2009 年 11 月 ~ 2019 年 11 月应用 PCNL 治疗上尿路结石 1699 例,术后 9 例(0.53%)并发严重出血,另有外院术后出血转入我院 4 例经保守治疗效果不佳患者,共 13 例,最终行 SRAE 止血治疗。本组患者年龄 44 ~ 82 岁,平均(61.4±11.9)岁。肾结石 9 例,肾上盏憩室结石 1 例,输尿管上段结石 3 例,结石最大径 2.0 ~ 5.1 cm 不等。轻中度肾积水 5 例、无积水肾 8 例。合并感染 5 例,其中脓肾 1 例,糖尿病 1 例,高血压病 4 例,术前贫血 2 例。术前肾功能均正常。

临床表现为术中视野颜色较红 6 例;术后导尿管严重血尿或拔出尿管后全程肉眼血尿,部分有血块,呈间歇性或持续性,部分伴肾绞痛;膀胱填塞症状 6 例。出现休克征象 4 例。1 例 SRAE 术前血清肌酐升高。全部病例均经绝对卧床、营养支持、多饮水、保持导尿管通畅等保守治疗无效。

按其临床表现严重出血分为 3 种类型^[3]: I 型(2 例)为急性型出血,出血急剧,呈持续性,血红蛋白下降明显,常伴休克; II 型(9 例)为间歇型出血,其临床表现为间隔性、活动性出血,每次出血约 200 ~ 300 mL,采取保守治疗后可暂时止血,通常不会出现休克状况; III 型(2 例)为缓慢持续型出血,临床表现为持续性或间歇性血尿,多呈暗红色,无血凝块,血红蛋白下降缓慢,无需输血,血循环稳定。

1.2 手术方法 造影设备为 Siemens AXIOM Artis dTA 数字减影血管造影机。造影剂为碘海醇。本组均采用平卧位,使用 Seldinger 穿刺技术,2%利多卡因局部麻醉,经右股动脉穿刺插入 5 F 导管鞘,4 F Cobra 导管经腹主动脉至肾动脉主干后行数字减影血管造影以明确出血动脉分支,确定出血部位和范围后将超微导管插至出血分支再次造影证实。根据出血部位和出血量大小等具体情况,分别采用明胶海绵或和微弹簧钢圈进行超选择性肾动脉栓塞治疗,较大分支血管采用微弹簧钢圈。栓塞满意观察 10 ~ 15 min 后再次进行肾动脉造影。明确出血动脉被完全栓塞后,则拔出导管及导管鞘。术后股动脉穿刺点加压包扎,右下肢制动 24 h,卧床休息 3 ~ 5 d,加强营养支持和对症处理。

其中导尿管堵塞患者在 DSA 手术室用金属导

尿管和或三腔导尿管配合灌注器反复冲吸,抽出膀胱绝大部分血凝块,回病房再配合膀胱持续冲洗。膀胱血凝块量大、稠厚,无法抽吸满意患者,入手术室行经尿道电切镜下膀胱血凝块清除术或开放手术清除。

2 结果

本组 13 例经肾动脉血管造影证实:肾动脉损伤 3 例,假性动脉瘤 5 例,动静脉瘘 4 例。其中超选择性栓塞上极小动脉分支 1 例,中部小动脉分支 6 例,下极小动脉分支 5 例。11 例一次性栓塞成功,1 例二次成功。

本院第 1 例 73 岁男性行肾血管造影术,术中未发现明显出血点,对于疑似肾上极动脉出血分支行栓塞,术后回病房仍有活动性出血并加重,2 d 后血红蛋白下降至 56 g/L,膀胱填塞。决定手术探查,术中发现肾中极副肾动脉,穿刺通道刚好位于此处。考虑到保肾风险大,故予以肾切除。同期经尿道冲吸膀胱内血凝块导致膀胱破裂,转开放手术清除血凝块并修补膀胱。PCNL 术后 1 周出现右侧胸腔大量积液,经胸腔穿刺引流缓解。血管造影栓塞前肌酐一过性升高至 347 μm/L。后经综合治疗,手术 1 周后肾功能恢复正常,术后 18 d 病情稳定后出院。

1 例系外院转来,考虑术中斑马导丝切割伤出血患者,第 1 次 SRAE 治疗 2 d 后再度大出血,再次行栓塞成功。膀胱血凝块填塞,无法抽出,二次栓塞后立即入手术室,经尿道行电切镜检查冲吸血凝块,由于新鲜出血,量大而黏稠,无法冲吸出来,后用等离子电切血凝块,一点点冲出,从而避免 ELLIC 过度冲吸造成膀胱破裂风险。

1 例部分无管化患者,术后第 9 天血管造影,没有发现明显出血点,根据术中穿刺部位位于肾后组中盏,用明胶海绵在相应节段动脉行栓塞,术后辅以止血剂等综合处理,5 d 后血尿消失稳定出院。

本组严重导尿管堵塞 6 例,除上述 2 例入手术室清除外,其余 4 例在 DSA 手术室用金属导尿管和或三腔导尿管配合灌注器反复冲吸,抽出膀胱绝大部分血凝块,回病房再配合膀胱持续冲洗,均成功去除膀胱血凝块。

栓塞成功患者血尿立即得到控制,导尿管和或肾造瘘管引出尿液逐渐转淡,术后 2 ~ 5 d 肉眼血尿消失。11 例术后不同程度出现发热、腰痛、腹胀、恶心等栓塞后综合征,给予非甾体类解热镇痛药物,2 ~ 3 d 后症状消失。4 例出现严重感染,应用亚胺培南西司他丁静滴抗感染得以控制。

术后 1 周内复查血清肌酐均恢复正常。随访 3

月~3年不等,患肾外形未见明显萎缩,无肾功能不全患者。见表1。

表1 13例患者出血及治疗情况

序号	性别	年龄/岁	术前诊断	PCNL手术医院	经皮通道情况	肾造瘘管类型	出血类型	血红蛋白值差/(g/L)	休克	手术至SRAE治疗时间/d	SRAE次数	造影发现及处理	输血情况	并发症
1	男	73	右肾多发性结石,右肾囊肿,右肾中度积水	本院	2个F16~18	有	I	67	有	11	1	未发现确切出血灶	RBC 12 IU+, 血浆 600 mL	胸腔积液,肺部感染,膀胱填塞
2	男	68	左肾铸型结石,高血压	本院	1个F24	有	II	69	无	26	1	下极动静脉瘘,明胶海绵栓塞	RBC 4 IU, 血浆 1200 mL	胸腔积液,肺部感染
3	男	61	右肾结石	本院	1个F18	无	III	17	无	9	1	未发现确切出血灶		
4	男	44	右肾上极憩室内结石	本院	1个F16	有	III	17	无	36	1	中极假性动脉瘤,明胶海绵栓塞		
5	男	53	右肾结石合并感染	本院	1个F18	有	II	87	无	14	1	下极副肾动脉动静脉瘘,弹簧圈栓塞	RBC 1.5 IU, 血浆 400 mL	膀胱填塞
6	男	50	左输尿管上段结石,左肾中度积水	本院	1个F18	有	II	20	无	3	1	中极小动脉损伤,明胶海绵栓塞		
7	男	76	右输尿管上段结石,右肾积脓,冠心病,糖尿病,低蛋白血症,中度贫血	本院	1个F18	有	II	26	无	12	1	上极副肾动脉假性动脉瘤,明胶海绵栓塞	RBC 9 IU, 血浆 1000 mL	
8	男	55	右肾结石伴感染,丙肝携带	本院	1个F14	无	I	101	有	5	1	中极小动脉损伤,明胶海绵+弹簧圈栓塞	RBC 4 IU, 血浆 200 mL	胸腔积液,肾周感染,膀胱填塞
9	女	74	右肾多发性结石伴感染,高血压	本院	1个F18	有	II	40	有	7	1	下极小动脉损伤,明胶海绵+弹簧圈栓塞	RBC 4 IU, 血浆 400 mL	胸腔积液,膀胱填塞
10	男	52	左输尿管上段结石,左肾轻度积水伴感染	外院	1个F18,通道由背侧盏偏入腹侧盏	有	II	26	无	29	1	中极动静脉瘘,明胶海绵栓塞		泌尿系感染
11	男	53	右肾结石	外院	1个F18(斑马导丝卡顿切割)	有	II	41	有	12	2	中极动静脉瘘,弹簧圈栓塞;下极假性动脉瘤,弹簧圈栓塞。	RBC 8 IU, 血浆 1000 mL	膀胱填塞
12	男	57	左肾结石,高血压	外院	1个F16,通道由背侧盏偏入腹侧盏	有	II	37	无	6	1	中极假性动脉瘤,明胶海绵栓塞	血浆 300 mL	泌尿系感染,膀胱填塞
13	男	82	右肾结石,右肾中度积水,高血压	外院	1个F18通道	无	II	22	无	14	1	下极假性动脉瘤,明胶海绵栓塞		

3 讨论

本组单中心10年经皮肾镜1699例患者平均年龄(49.8±12.7)岁。其中采用F24标准通道51例。实施部分无管化812例。本院标准通道采用率低,其中1例接受SRAE止血治疗病例。部分无管化本院常规采用^[4-6];多年来国内外临床研究表明:各种管径肾通道不留置肾造瘘管不增加严重出血风

险,但临床普遍认为实施病例需要有所选择^[7]。本组有3例出血患者,本院2例,占0.25%(2/812),外院转来1例。表明部分无管化不增加严重出血风险。本组13例接受SRAE止血治疗患者平均年龄(61.4±11.9)岁,年龄偏大。合并高血压、糖尿病和或感染共8例,占比62%(8/13),且有1例男性76岁患者合并症较多,虽然一期穿刺造瘘,间隔16d后

手术,术后仍然出现反复严重血尿而行 SRAE 治疗。故笔者考虑术后出血与患者年龄,结石合并感染及高血压、糖尿病等基础疾病有关。本组外院转入 4 例出血病例中 2 例术后复查 CT 发现穿刺通道均从中盏背侧穿刺偏入腹侧肾盏,本组占比 15.4% (2/13)。故穿刺通道路径准确对于减少出血至关重要。表明泌尿外科医生的手术经验是影响 PCNL 手术出血的一个重要因素。

严重的早期大出血原因多为肾段、肾叶间或弓状动脉损伤。一般术中视野出血多较明显,有一定预警性,本院 9 例患者中术中视野颜色较红 6 例,其中 3 例早期严重出血,1 周内即行超选择性肾动脉造影栓塞术,术中多发现系小动脉损伤。PCNL 术后迟发性出血是不可预见的,往往术中视野出血不严重,其术后严重出血常发生在数天至数周内^[8]。术后第 5~7 天或更迟发生多为并发假性动脉瘤、动静脉瘘形成。经肾血管造影发现假性动脉瘤出血 5 例,动静脉瘘 4 例。

目前对于 PCNL 后严重出血尚无明确、统一的诊断和处理方法,有文献建议首选肾血管造影、SRAE 治疗^[9-10]。但行 SRAE 治疗有一定并发症风险,对肾脏功能会造成一定的影响,增加患者的经济负担。如何选择 SRAE 治疗时机是泌尿科医师面临的难题。刘柏隆等^[11]认为 PCNL 术后出血 SRAE 时机:
①临床表现:引流管道尿液鲜红色并伴患侧腰部疼痛,短时间内出血量较大,并形成血凝块;②生命体征:患者血压下降、脉搏增快,心慌不适等失血性休克的表现;③血红蛋白短期内下降,前后相差>30 g/L;④间歇性出血>3 次,每次出血量>200 mL,且保守治疗无效。

本组 13 例严重出血患者初次行 SRAE 时间为术后 3~36 d,平均(14.2±10.0) d,平均时间偏长。与笔者早期对 II、III 型缺乏诊疗经验等有关,尤其 II 型第二次明显出血后仍心存侥幸,依旧保守治疗。保守治疗时间较长,导致膀胱填塞、贫血、低蛋白血症、反应性胸膜炎、胸腔积液、呼吸道感染及严重泌尿系感染等并发症概率大增,后续治疗康复难度加大。笔者建议对于严重出血患者要适时甚至尽早行血管造影检查,发现出血部位尽早栓塞。

由于一些特殊原因,少数患者行超选择性肾动脉造影栓塞术治疗后效果不佳、复发出血,需要行第 2 次甚至第 3 次造影栓塞治疗。文献报道出血复发率约 3.3%~17.3%^[12-14]。一般原因有漏检和血管再通或血管发育异常等。本组中有 2 例效果不佳,复发出血,占 15.4% (2/13)。1 例开放手术探查,术

中发现有副肾动脉。由于系本院第 1 例(第 502 例 PCNL)大出血病例,血管造影经验欠缺,开放手术虽然发现中极副肾动脉,穿刺通道刚好位于此处。但考虑到患者高龄,二通道,保守治疗时间较长,并发症较多,安全起见,切除患肾。此外,肾血管造影发现 2 例出血位于副肾动脉,并一次栓塞成功。副肾动脉是常见的解剖变异,文献报道的副肾动脉发生率为 4.0%~61.5%^[15-16]。PCNL 术后起源于腹主动脉的副肾动脉严重出血首选仍是 SRAE,非腹主动脉起源的无法栓塞止血。王志伟等^[17]认为:PCNL 术后大出血,如多次血管造影检查未发现出血点,或因为副肾动脉的解剖特殊致插管栓塞失败,应及时手术探查,找到副肾动脉并结扎止血,可取得满意疗效。另外 1 例初次 SRAE 失败,二次成功,回顾分析两次术中图像,考虑主要原因为漏检。

超选择性肾动脉栓塞术的目的是将超选择导管尽可能地插到受伤区血管末端,达到止血目的的同时最大限度地减少栓塞后肾梗死范围。经皮肾镜术前一般不进行分肾功能量化检查,所以 SRAE 对患肾功能具体影响不便量化比较,有待进一步深入研究。

肾血管造影超选择性肾动脉栓塞术对于经皮肾镜术中、术后严重出血是临床泌尿外科医生首选诊治方法。如何及时、安全、有效地应用此项技术仍需要我们不断探讨总结。

【参考文献】

[1] KEOGHANE SR, CETTI RJ, ROGERS AE, *et al.* Blood transfusion, embolisation and nephrectomy after percutaneous nephrolithotomy (PCNL) [J]. *BJU Int*, 2013, 111(4): 628-632.

[2] BIAZEVIC J, NOTT L, VIOLETTE PD, *et al.* The evolution of percutaneous nephrolithotomy: analysis of a single institution experience over 25 years [J]. *Can Urol Assoc J*, 2019, 13(10): E317-E324.

[3] 熊六林, 黄晓波, 叶雄俊, 等. 经皮肾镜术后肾脏严重出血特点及选择性介入栓塞的时机选择(附 13 例报告) [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(4): 465-468.

[4] 刘应清, 陶凌松, 罗莉莉, 等. 微创经皮肾镜取石术治疗上尿路结石的临床应用 336 例报道 [J]. *皖南医学院学报*, 2013, 32(3): 230-233.

[5] 刘应清, 陶凌松, 罗莉莉, 等. 无管化微创经皮肾镜治疗上尿路结石的临床应用 [J/CD]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2014, 8(4): 262-265.

[6] 刘应清, 陶凌松, 陈弋生, 等. 无管化经皮肾镜碎石取石术临床应用进展 [J/CD]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2016, 10(3): 205-208.

[7] LEE JY, JEH SU, KIM MD, *et al.* Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials [J]. *BMC*

Urol,2017,17(1):48.

- [8] 李响,王平,刘屹立. 经皮肾镜取石术后严重出血行选择性肾动脉栓塞11例临床分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(10):903-905.
- [9] El TAYEB MM, KNOEDLER JJ, KRAMBECK AE, *et al.* Vascular complications after percutaneous nephrolithotomy: 10 years of experience[J]. Urology, 2015, 85(4):777-781.
- [10] 钟百书,张胜,彭志毅,等. 超选择性肾动脉栓塞治疗经皮肾镜取石术后严重出血[J]. 中华泌尿外科杂志,2012,33(1):41-43.
- [11] 刘柏隆,杨飞,湛海伦,等. 经皮肾镜取石术后大出血介入治疗的时机选择[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2012,6(3):190-194.
- [12] ZHAOHUI H, HANQI L, XIONGBING L, *et al.* Analysis of repeated renal arteriography after percutaneous nephrolithotomy[J]. Urolithiasis, 2017, 45(5):495-499.

- [13] 任医民,伍筱梅,温宇,等. 经皮肾镜取石术后肾出血栓塞失败的原因分析[J]. 中华医学杂志,2017,97(1):22-25.
- [14] 陈富坤,王家平,邓智勇,等. 超选择性肾动脉栓塞治疗经皮肾镜取石后肾出血的临床研究[J]. 昆明医科大学学报,2014,35(3):71-73,78.
- [15] MAO Q, WANG C, CHEN G, *et al.* Failure of initial superselective renal arterial embolization in the treatment of renal hemorrhage after percutaneous nephrolithotomy: a respective analysis of risk factors[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5):4151-4156.
- [16] GULAS E, WYSIADECKI G, CECOT T, *et al.* Accessory (multiple) renal arteries-differences in frequency according to population, visualizing techniques and stage of morphological development[J]. Vascular, 2016, 24(5):531-537.
- [17] 王志伟,黄义,刘振湘,等. 经皮肾镜取石术后副肾动脉出血二例报告[J]. 中华泌尿外科杂志,2019,40(5):393-394.

(上接第431页)

【参考文献】

- [1] 黄从新,张澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2018)[J]. 中华心律失常学杂志,2018,22(4):279-346.
- [2] KOWALSKI M, GRIMES MM, PEREZ FJ, *et al.* Histopathologic characterization of chronic radiofrequency ablation lesions for pulmonary vein isolation [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2012, 59(10):930-938.
- [3] NATALE A, REDDY VY, MONIR G, *et al.* Paroxysmal af catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter smart-af trial [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(7):647-656.
- [4] SHURRAB M, BIASE LD, BRICENO DF, *et al.* Impact of contact force technology on atrial fibrillation ablation: a meta-analysis [J]. Journal of the American Heart Association, 2015, 4(9):e002476.
- [5] 王劲风,蔚有权,汪祥海,等. 压力感应导管在心房颤动射频消融术中的应用体会[J]. 皖南医学院学报,2017,36(4):364-366.
- [6] FUJIWARA R, IMAMURA K, KIJIMA Y, *et al.* The importance of catheter stability evaluated by Visitag™ during pulmonary vein iso-

lation [J]. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2016, 46(2):161-166.

- [7] 陈惠平,曹克将. 房颤的社区管理[J]. 中华全科医学,2015,13(3):344-345.
- [8] MICHEL HAÏSSAGUERRE, PIERRE JAÏS, SHAH DC, *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins [J]. New England Journal of Medicine, 1998, 339(10):659-666.
- [9] DAS M, WYNN GJ, MORGAN M, *et al.* Reablated Sites of acute reconnection after pulmonary vein isolation do not predict sites of late reconnection at repeat electrophysiology study [J]. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2016, 27(4):381-389.
- [10] 周晓茜,边昶,徐俊松,等. AI指导下零射线射频消融治疗阵发性心房颤动的初步研究[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5):484-488.
- [11] PEDROTE A, ARANA-RUEDA E, ARCE-LEÓN, *et al.* Impact of Contact force monitoring in acute pulmonary vein isolation using an anatomic approach. a randomized study [J]. Pacing and Clinical Electrophysiology, 2016, 39(4):361-369.

抗合成酶抗体综合征 18 例临床分析

宣 丹,张芮君,刘瑞韬,陈兰芳,毛桐俊,盛 君

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

【摘要】目的:探讨不同抗氨酰基 tRNA 合成酶抗体介导的抗合成酶抗体综合征(ASS)的临床及实验室资料异同。**方法:**收集弋矶山医院住院的 18 例 ASS 患者的临床及实验室资料,分析其不同亚型的临床特点。**结果:**18 例患者中抗 Jo-1 抗体阳性 8 例,抗 PL-7 抗体阳性 7 例,抗 PL-12 抗体阳性 1 例,抗 EJ 抗体阳性 2 例。抗 PL-7 抗体阳性组临床发热及铁蛋白升高较抗 Jo-1 抗体阳性组显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。18 例 ASS 并发快速进展型间质性肺炎(RPILD)5 例(27%),其中抗 EJ 抗体阳性 2 例,抗 PL-7 抗体阳性 3 例,5 例均检出高滴度抗 Ro-52 抗体。RPILD 组较 non-RPILD 组更易出现发热,差异有统计学意义($P=0.009$),RPILD 组 AST、LDH、TnI、ESR 及血清铁蛋白(ferritin)均较 non-RPILD 组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。抗 Jo-1 抗体阳性不易合并 RPILD,差异有统计学意义($P=0.044$)。**结论:**不同 ASS 亚型临床表现及严重程度不一,各种抗体指标有一定差异,认识不同亚型的特点有助于指导治疗及判断预后。

【关键词】氨酰基 tRNA 合成酶; 抗合成酶抗体综合征;间质性肺病

【中图分类号】R 593.2;R 563 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.009

Antisynthetase syndrome: Clinical analysis in 18 cases

XUAN Dan, ZHANG Ruijun, LIU Ruitao, CHEN Lanfang, MAO Tongjun, SHENG Jun

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

【Abstract】Objective: To observe the clinical and laboratory similarities and differences of different subtypes of antisynthetase syndrome(ASS) mediated by diverse aminoacyl-tRNA synthase antibody. **Methods:** The clinical data and laboratory findings were obtained from 18 ASS patients admitted to and treated in our department to analyze the clinical characteristics of different subtypes of ASS. **Results:** In the 18 patients, 8 were positive for anti-Jo-1 antibody, 7 were positive for anti-PL-7 antibody, 1 was positive for anti-PL-12 antibody, and 2 were positive for anti-EJ antibody. Patients in the anti-PL-7 antibody-positive group had significantly higher incidence of clinical fever and ferritin level than those in the anti-Jo-1 antibody-positive group. The difference was significant($P<0.05$). Five of the 18 patients were complicated with rapidly progressive interstitial pneumonia (RPILD), in whom 2 were positive for EJ antibody, and 3 were positive PL-7 antibody. Higher anti-Ro-52 antibody titer was seen in the 5 patients with RPILD. Patients in the RPILD group were prone to fever than those in the non-RPILD group($P=0.009$), and the level of serum AST, LDH, TnI, ESR and ferritin was higher in the RPILD group than in the non-RPILD group($P<0.05$). Patients with positive anti-Jo-1 antibody were less susceptible to RPILD($P=0.044$). **Conclusion:** The clinical pictures and severity are diverse in patients of subtypes of ASS with distinct laboratory findings. Therefore, knowledge of the characteristics of subtype ASS can be conducive to the treatment plan and estimation of the prognosis of this condition.

【Key words】aminoacyl-tRNA synthase; antisynthetase syndrome; interstitial lung disease

抗合成酶抗体综合征(antisynthetase antibody syndrome, ASS)是特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)的一种临床亚型,其特点是存在针对氨酰基 tRNA 合成酶的抗体,以关节炎、肌炎、间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)、技工手、发热、雷诺现象为主的一个临床症候群^[1]。

1990 年英国学者 Margurie 首次提出了 ASS 的概念^[2]。目前已经鉴定出 8 种抗氨酰基 tRNA 合成酶抗体,其中最常见的是抗组氨酸(Jo-1)抗体、抗苏氨酸(PL-7)抗体和抗丙氨酸(PL-12)抗体,其次为抗甘氨酸(EJ)抗体、抗异亮氨酸(OJ)抗体,而抗天冬酰胺(KS)抗体、抗苯丙氨酸(Zo)抗体和抗酪氨酸(Ha)抗体的临床检测率较低,国内暂未有报道。不

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2017F25)

收稿日期:2020-03-16

作者简介:宣 丹(1982-),女,主治医师,(电话)13865533434,(电子信箱)13865533434@163.com。

同抗体患者临床起病方式、病情严重程度、预后及治疗应答可能均不一样。本文回顾分析2018年10月~2020年2月弋矶山医院住院的18例ASS患者的病例特点,旨在揭示不同抗体介导的ASS的临床及实验室资料异同。

1 资料与方法

1.1 一般资料 18例均为我院风湿免疫科收治的ASS确诊病例,符合Solomon提出的ASS分类诊断标准^[3]。患者年龄31~73岁,平均年龄(52±12)岁,其中男性5例,女性13例。病程1个月~10年,中位病程1年。

1.2 临床表现 ASS患者至少出现关节炎、肌炎、ILD其中一种表现,或合并存在发热、技工手、雷诺现象、肌痛、肌无力、Gottron征、眶周红斑及披肩征等典型皮炎皮疹的症状。

1.3 实验室检查 收集18例患者实验室资料如血常规、肝肾功能、肌酶谱、肌钙蛋白(TnI)、铁蛋白(ferritin)、ESR、CRP。免疫学资料包括血IgG、抗核抗体(ANA)、抗ENA抗体及肌炎特异性抗体谱,肌炎特异性抗体谱采用免疫印迹法半定量检测,委托欧蒙医学诊断中国有限公司完成。影像学资料包括关节X线、胸部高分辨CT、肌肉MRI等。

1.4 临床分型 经典ASS临床存在关节炎、肌炎、间质性肺炎三联征,发病3个月内具备三联征者定义为完全型ASS,具备上述至少一项者定义为不完全型ASS^[4]。3个月内出现放射学间质性肺炎恶化伴进行性呼吸困难、低氧血症者定义为快速进展型间质性肺炎(rapidly progressive interstitial lung disease, RPILD)。临床将ASS并发ILD分为RPILD组和non-RPILD组。

1.5 统计学处理 数据分析采用SPSS 18.0软件进行。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布的数据采用两个独立样本的 t 检验,其中满足方差齐性的数据采用 t 检验,不满足方差齐性的数据采用校正 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数(四分位数)表示,采用秩和检验。率的比较采用Fisher确切概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASS患者临床特征 18例患者中抗Jo-1抗体

阳性8例,抗PL-7抗体阳性7例,抗PL-12抗体阳性1例,抗EJ抗体阳性2例,详见表1。18例患者5例起病时具备三联征为完全型ASS,13例为不完全型ASS。

表1 ASS患者临床特征

症状	不同抗氨酰基 tRNA 合成酶抗体患者例数					
	Jo-1 (8)	PL-7 (7)	PL-12 (1)	EJ (2)	总数 (18)	百分比 /%
发热	0	5	1	2	8	44.4
技工手	2	1	0	0	3	17.7
雷诺现象	1	0	0	1	2	11.1
皮炎皮疹	2	3	1	1	7	38.9
关节炎	5	2	0	1	8	44.4
肌炎	6	6	1	2	15	83.3
ILD	7	7	1	2	17	94.4

2.2 ASS不同亚型患者的临床差异 根据抗体类型将18例患者分为4个亚组,由于抗PL-12抗体阳性和抗EJ抗体阳性2个亚组分别为1例和2例,在表2的统计分析中予以剔除。将抗Jo-1抗体阳性组和抗PL-7抗体阳性组进行比较。抗PL-7抗体阳性组临床发热及铁蛋白升高较抗Jo-1抗体阳性组显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗Jo-1抗体阳性组无患者合并RPILD,抗PL-7抗体阳性组3例患者合并RPILD,但差异无统计学意义($P = 0.077$)。见表2。

2.3 18例ASS患者中17例合并ILD,比率高达94%,肺部是ASS重要的靶器官之一,其严重程度是决定患者预后的重要因素。RPILD 5例,根据患者肺部受累的情况将其分为non-RPILD组和RPILD组。RPILD组临床更易出现发热,差异有统计学意义($P = 0.009$)。RPILD组血清谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌钙蛋白(TnI)、ESR及铁蛋白均较non-RPILD组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗Jo-1抗体阳性不易合并RPILD,差异有统计学意义($P = 0.044$)。见表3。

2.4 18例ASS患者中有5例合并RPILD,其中抗EJ抗体阳性2例,抗PL-7抗体阳性3例;5例均检出高滴度抗Ro-52抗体,铁蛋白水平也明显升高;2例患者使用过呼吸机治疗,现均存活。见表4。

表2 ASS 不同亚型组患者的临床差异

	抗 Jo-1 抗体组(n=8)	抗 PL-7 抗体组(n=7)	t/Z	P
一般资料				
女性[n(%)]	6(75.0)	5(71.4)	-	1.000*
年龄/岁	50.5±12.5	52.4±12.3	-0.299	0.769
病程/年	1.0(0.2,3.5)	1.0(0.2,8.0)	0.345	1.000
临床表现[n(%)]				
发热	0(0.0)	5(71.4)	-	0.007*
技工手	2(25.0)	1(14.3)	-	1.000*
雷诺现象	1(12.5)	0(0.0)	-	1.000*
皮炎炎皮疹	2(25.0)	3(42.8)	-	0.608*
关节炎	5(62.5)	2(28.6)	-	0.315*
肌炎	6(75.0)	6(85.7)	-	1.000*
RPILD	0(0.0)	3(42.8)	-	0.077*
实验室指标				
ALT/(U/L)	22.5(16.0,78.0)	63.0(48.0,79.0)	-1.853	0.064
AST/(U/L)	21.5(16.3,73.5)	41.0(35.0,59.0)	-1.622	0.105
CK/(U/L)	259.0(94.0,1349.5)	503.0(350.0,1208.0)	-1.273	0.203
CKMB/(U/L)	21.5(16.3,55.0)	29.0(19.0,44.0)	-0.927	0.354
TnI/(ng/mL)	0(0,0.1)	0(0,0.1)	-0.857	0.391
LDH/(U/L)	220.5(176.6,359.5)	301.0(288.0,375.0)	-1.332	0.183
IgG/(g/L)	11.0±3.1	12.9±3.1	-1.128	0.280
WBC(×10 ⁹ /L)	7.9(5.0,8.6)	10.7(7.5,13.6)	-1.622	0.105
ESR/(mm/h)	14.9(4.6,25.8)	26.0(10.0,48.0)	-1.332	0.183
CRP/(mg/L)	6.1(2.7,15.5)	10.1(5.0,18.6)	-1.042	0.298
ferritin/(ng/mL)	124.5(70.1,180.0)	294.0(189.0,2000.0)	-2.111	0.035

注: * Fisher 确切概率法。

表3 ASS 患者 non-RPILD 组和 RPILD 组的一般资料及临床表现比较

	non-RPILD 组(n=12)	RPILD 组(n=5)	t/Z	P
一般资料				
女性[n(%)]	9(75.0)	3(60.0)	-	0.600*
年龄/岁	52.8±14.4	48.2±4.2	-1.013	0.328
病程/年	1.5(0.5,7.0)	0.2(0.1,2.0)	0.814	0.521
临床表现[n(%)]				
发热	3(25.0)	5(100.0)	-	0.009*
技工手	2(16.7)	1(20.0)	-	1.000*
雷诺现象	1(8.3)	1(20.0)	-	0.515*
皮炎炎皮疹	4(33.3)	3(60.0)	-	0.593*
关节炎	6(50.0)	1(20.0)	-	0.338*
实验室资料				
ALT/(U/L)	29.0(16.0,59.3)	68.0(41.5,136.0)	-1.899	0.058
AST/(U/L)	23.5(17.5,37.3)	59.0(39.5,109.5)	-2.426	0.015
CK/(U/L)	281.5(94.0,500.5)	350.0(191.5,1409.5)	-0.632	0.527
CKMB/(U/L)	19.5(16.3,28.8)	29.0(24.0,56.5)	-1.741	0.082
TnI/(ng/mL)	0(0,0)	0.1(0,0.1)	-2.802	0.005
LDH/(U/L)	222.5(190.8,300.8)	375.0(341.0,643.5)	-2.848	0.004
IgG/(g/L)	11.0(9.5,14.1)	15.9(10.7,18.6)	-1.370	0.171
WBC(×10 ⁹ /L)	8.1(7.0,10.7)	10.7(8.2,18.5)	-1.611	0.246
ESR/(mm/h)	16.9(6.7,27.3)	45.6(20.0,66.6)	-2.109	0.035
CRP/(mg/L)	9.3(2.9,18.3)	53.0(9.6,108.4)	-1.897	0.058
ferritin/(ng/mL)	125.0(60.0,225.0)	2000.0(1002.2,2000.0)	-3.125	0.002
抗 Ro52 抗体[n(%)]	8(66.7)	5(100.0)	-	0.261*
抗 Jo-1 抗体[n(%)]	7(58.3)	0(0.0)	-	0.044*
抗 PL-7 抗体[n(%)]	4(33.3)	3(60.0)	-	0.593*
抗 EJ 抗体[n(%)]	0(0.0)	2(40.0)	-	0.074*

注: * Fisher 确切概率法。

表4 5例合并 RPILD 患者的临床特征

患者	性别	年龄/岁	病程/月	抗体类型	抗 Ro-52 抗体	ferritin/(ng/mL)	CT 模式类型	使用呼吸机	预后
1	男	44	12	抗 EJ 抗体	+++	2000	NSIP	无	好转
2	女	49	36	抗 EJ 抗体	+++	659	NSIP	有	好转
3	男	46	2	抗 PL-7 抗体	+++	2000	OP	有	好转
4	女	47	1	抗 PL-7 抗体	+++	2000	NSIP+OP	无	好转
5	女	55	2	抗 PL-7 抗体	+++	1404	NSIP	无	好转

NSIP:非特异性间质性肺炎,OP:机化性肺炎。

3 讨论

随着肌炎抗体谱的研究深入,越来越多的 IIM 临床亚型被发现,ASS 被认为是 IIM 的一种独特形式。临床上 ASS 呈现多种表现方式,多数患者通常在开始发病时表现为不完全型 ASS,临床并不会出现典型的关节炎、肌炎、间质性肺病三联征,而是表现三联征的一种或两种形式或以发热、技工手等其他方式出现。文献报道 27% 的 ASS 患者临床表现为孤立的肌炎、关节炎或间质性肺炎,随访过程中渐出现经典的临床三联征表现^[5]。本研究中 18 例患者中完全型 5 例,不完全型 13 例,亦表明大多患者以不完全型 ASS 起病,部分随访发现转变成完全型。

不同抗体介导不同的 ASS 临床亚型。有文献报道^[6]抗 Jo-1 抗体阳性 ASS 多表现为经典形式,约占 ASS 的 75%,对多数免疫药物反应良好,抗 PL-7 抗体阳性 ASS 患者雷诺现象和 ILD 多见,多数表现为孤立 ILD,亦可同时出现肌炎的表现,而抗 PL-12 抗体阳性患者可出现快速进展的 ILD,但关节炎、肌炎较抗 PL-7 抗体阳性者少见,抗 EJ 抗体阳性 ASS 发生率低,约占 1.5%,可发展为典型的肌病形式和 ILD,并可能是一个与恶性肿瘤的相关性最低的亚型。本研究 18 例患者均未发现有明确合并肿瘤的证据。约翰斯·霍普金斯大学肌炎队列研究报告^[7],抗 PL-12 抗体和抗 PL-7 抗体与更严重的肺受累相关,通常无肌肉受累。抗 Jo-1 抗体组出现更严重的肌肉损伤。本研究不同亚组间抗 PL-7 抗体阳性组临床发热及铁蛋白升高较抗 Jo-1 抗体阳性组显著,差异有统计学意义($P < 0.05$),可能是抗 PL-7 抗体阳性组患者发病时体内炎症反应更强烈。

近年来,人们逐渐认识到抗黑色素瘤分化相关基因(melanoma differentiation related genes,MDA)-5 抗体阳性的皮肌炎与 RPILD 有关,预后差、病死率高。中日友好医院队列研究显示^[8],ASS 患者 ILD 的总体患病率为 94.4%,有 11 例(8.9%)患者发生了 RPILD,其中抗 Jo-1 抗体阳性者 3 例,抗 PL-7 抗

体阳性者 6 例,抗 PL-12 抗体阳性者和抗 EJ 抗体阳性者各 1 例,11 例患者 8 例合并抗 Ro-52 抗体阳性,最终 6 例死亡,认为 ASS 亦可并发 RPILD,且预后不佳。本研究发现 18 例 ASS 患者中 5 例合并 RPILD,发生率约 27%,抗 PL-7 抗体阳性 3 例,抗 EJ 抗体阳性 2 例,5 例患者均血清铁蛋白明显升高且合并高滴度抗 Ro-52 抗体。有报道预测抗 PL-7 抗体和抗 Ro-52 抗体同时存在是预测可能出现 RPILD 的血清标志物^[8]。进一步分析 17 例合并 ILD 的患者将其分为 non-RPILD 组和 RPILD 组,发现 RPILD 组患者临床更易出现发热,差异有统计学意义($P = 0.009$),RPILD 组血清 AST、LDH、TnI、ESR 均较 non-RPILD 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明 RPILD 组患者反应炎症的指标及 LDH 水平更高,这部分患者可能出现了细胞因子风暴。Takahisa 等研究发现 IIM 合并 ILD 患者血清铁蛋白水平与 IL-6、IL-8 水平显著相关,其中 RPILD 组高于慢性 ILD 组、非 ILD 组^[9]。日本学者报道了一例肌炎相关的 RPILD 患者,经过治疗胸片改善,但血清铁蛋白居高不下,患者最终死亡,作者推测血清铁蛋白在监测疾病进展方面可能比胸片更适用^[10]。上海仁济医院团队报道血清铁蛋白水平、血清 LDH 水平、HRCT 评分与临床无肌病皮肌炎合并急性间质性肺炎预后不良显著相关^[11],与本研究一致,且发现急性间质性肺炎患者血清铁蛋白水平 ≥ 1810 ng/mL 为 1 年病死的危险因素^[11]。故推测血清铁蛋白水平、血清 LDH 水平可能作为预测 ASS 严重程度的血清标志物,水平越高出现 RPILD 的可能性越大。另外本研究还发现抗 Jo-1 抗体阳性组不易并发 RPILD,差异均有统计学意义($P = 0.044$),但中日友好医院报道的抗 Jo-1 抗体阳性者 3 例并发 RPILD,笔者认为可能与多数抗 Jo-1 抗体阳性者更倾向于合并亚急性或慢性 ILD,或本研究纳入的样本量偏少有关。

(下转第 447 页)

过敏原特异性 IgE 与儿科常见呼吸道疾病相关性研究

叶结霞^{1a}, 秦晓明^{1b}, 茅双根²

(1. 皖南医学院第二附属医院 a. 儿科; b. 皮肤科, 安徽 芜湖 241000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 儿科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:通过检测血清过敏原特异性 IgE (sIgE), 了解儿童常见呼吸道疾病与 IgE 介导的过敏反应之间的关系, 为儿童过敏性呼吸道疾病的预防和治疗提供一定的理论依据。**方法:**收集皖南医学院第二附属医院儿科 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月以呼吸道疾病就诊的门诊和住院儿童(0 ~ 14 岁)。通过免疫印迹法体外检测血清过敏原 sIgE, 分析患儿各类过敏原组合的 sIgE 表达情况。**结果:**① 211 例呼吸道疾病患儿不同性别总 IgE、sIgE 阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.068, 0.007, P > 0.05$); ② 0 ~ 3 岁组血清总 IgE 阳性率最低, 4 ~ 6 岁组阳性率最高; ③ 城区、有过敏性疾病家族史儿童血清总 IgE 阳性率高于郊区与无过敏性疾病家族史的儿童, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.046, 8.752, P < 0.05$); ④ 儿童常见 5 种呼吸道疾病总 IgE 阳性率从高到低分别为支气管哮喘、过敏性鼻炎、支气管炎、支气管肺炎、毛细支气管炎; ⑤ 吸入性过敏原常见的是尘螨组合, 食物性过敏原主要是牛奶。**结论:**过敏原是儿童常见呼吸道疾病重要病因之一, 通过早期血清过敏原 sIgE 检测, 及时了解患儿潜在的过敏原, 以便及时避免接触可能的过敏原, 为今后过敏原相关疾病的防治提供重要理论依据。

【关键词】儿童; 血清过敏原; 呼吸道疾病; 特异性 IgE

【中图分类号】R 725.6; R 392.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.010

Allergen specific IgE level and pediatric respiratory diseases

YE Jiexia, QIN Xiaoming, MAO Shuanggen

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

【Abstract】Objective: To investigate the relationship of serum allergen-specific IgE (sIgE) level and IgE-mediated allergic reactions in children with respiratory disease for theoretical evidence to plan prevention and treatment strategies in children. **Methods:** Children (aged from 0 to 14 years) with respiratory disease treated either on outpatient or hospitalization basis in our pediatric department were included from January 2018 to January 2020. Western blot was performed to measure *in vitro* allergen sIgE, and then the expression of sIgE associated with various allergens was analyzed in all cases. **Results:** ① There was no statistical difference in the positive rate between total IgE and sIgE in the 211 children with respiratory diseases ($\chi^2 = 1.068, \chi^2 = 0.007, P > 0.05$); ② The positive rate of total serum IgE was the lowest in children aged from 0 to 3 years, yet the highest in those aged from 4 to 6 years; ③ The positive rate of total serum IgE was higher in children with family history of allergic diseases and living in urban areas than in those without a family history of allergic diseases and living in suburbs ($\chi^2 = 5.046, \chi^2 = 8.752, P < 0.05$); ④ The total IgE positive rate for five common respiratory diseases in children ranked from bronchial asthma, allergic rhinitis, bronchitis, bronchial pneumonia and bronchiolitis; ⑤ Inhaled allergens and food allergens are associated with dust mite combinations and milk, respectively. **Conclusion:** Allergens are one of the important causes of common respiratory diseases in children. Early detection of allergen sIgE, and timely understand of and shielding off the potential allergens can be critical for prevention and treatment of allergen-related diseases in children.

【Key words】children; serum allergen; respiratory diseases; specific IgE

过敏性疾病已成为影响 21 世纪人类健康的全球性疾病, 据不完全统计, 儿童过敏性疾病的发病率逐年上升, 已被列为 21 世纪最重要的公共卫生问题

之一^[1]。常见的过敏性呼吸道疾病如过敏性鼻炎、慢性咳嗽、支气管哮喘、肺炎等^[2]。人们认为儿童呼吸系统疾病主要与病原微生物(病毒、细菌、支原

基金项目: 芜湖市科学计划项目(2018y153)

收稿日期: 2020-02-27

作者简介: 叶结霞(1982-), 女, 主治医师, 硕士, (电话)15055762528, (电子信箱)94004486@qq.com;

茅双根, 男, 主任医师, 副教授, (电子信箱)654385369@qq.com, 通信作者。

体、真菌等)有关,随着生活习惯及环境的改变,儿童呼吸道疾病还可能与过敏原的接触密切相关,过敏原既是疾病促发因素,也是反复发作或恶化的重要原因^[3]。自然界过敏原种类甚多,受众多因素影响,同样随着生活方式的改变,过敏原的种类也会发生改变,不明过敏原长期接触会严重阻碍疾病的治疗^[4]。在临床慢性咳嗽和支气管哮喘患者中,检测特异性过敏原,对于此类疾病的诊断和治疗具有重要意义^[5]。引发儿童呼吸道感染除常见细菌、病毒等病原体外,近年来发现肺炎支原体也是引起儿童呼吸道感染的常见病原体,随着检测技术的进展,发现其发病率逐年升高。多种炎症细胞在化学物质作用下释放炎性介质,引起呼吸道炎症,同时引起呼吸道平滑肌收缩的迟发性变态反应^[6]。毛细支气管炎多发生在年龄6个月以下的婴幼儿中。由于此时支气管腔很小,当病原体被感染时更容易发生充血和水肿,并且分泌物阻塞管腔,严重病例可引起肺不张和肺气肿。随着发病率的增加,医学界也加深了对毛细支气管炎的研究,血清 IgE 试验和过敏原阳性率分析也逐渐增加^[7-8]。血清检测是目前世界上公认的检测和测定过敏性疾病的方法。该技术日趋成熟,结果更加准确可靠^[9]。

1 资料与方法

1.1 对象 回顾性分析皖南医学院第二附属医院2018年1月~2020年1月211名(0~14岁)呼吸道疾病患儿,男性110例,女性101例;0~3岁53例,4~6岁81例,7~14岁77例;城区121例,郊区90例;有过敏性疾病家族史93例,无过敏性疾病家族史118例;疾病种类:支气管炎57例,过敏性鼻炎51例,毛细支气管炎42例,支气管哮喘18例,支气管肺炎43例。所有患儿均为临床诊断病例,诊断标准依据《诸福棠实用儿科学》第8版。

1.2 剔除标准 ①检测前2周内使用免疫抑制剂和全身应用糖皮质激素类药物治疗;②与患儿监护人未达成知情同意者;③患有免疫缺陷性疾病及其他严重性疾病的患儿。

1.3 方法 采用吸入性和食物性过敏原 sIgE 抗体检测试剂盒(免疫印迹法),本试剂盒仅供体外诊断使用,适用于过敏原引起的 I 型变态反应及相关症状的辅助诊断。标本中所含过敏原 sIgE 抗体浓度由不同的颜色强度反映出来。最后用比色卡进行判读,判断显色强度以及其对应的浓度。临床上阈值通常定为 0.35 IU/mL,即正常人的参考范围:0~0.35 IU/mL。通过较大量的临床实验数据分析确

认该参考范围同样适用于本试剂盒。吸入组检测项目:户尘螨/螨组合、矮豚草/艾蒿组合、猫/狗毛、皮屑组合、蟑螂、霉菌组合1(点青霉/烟曲霉/分枝孢菌/交链孢菌)、葎草、树组合4(柳/榆/栎/梧桐/三角叶杨)、总 IgE。食物组检测项目:鸡蛋白、牛奶、鱼/虾/蟹组合、牛肉/羊肉组合、腰果/花生/大豆组合、芒果、小麦、总 IgE。

1.4 统计学处理 所有数据应用 Excel 软件制成数据库表格,采用 SPSS 18.0 软件包进行数据处理,使用 χ^2 检验比较每组的阳性率或百分比, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清过敏原总 IgE 及 sIgE 检测结果 211 例呼吸道疾病患儿血清总 IgE 阳性率达 64.9%,不同性别患儿总 IgE 阳性率差异无统计学意义,过敏原 sIgE 阳性率达 48.8%,不同性别之间 sIgE 阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.007, P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同性别患儿血清总 IgE、sIgE 检测结果对比

	总 IgE 阳性	sIgE 阳性
男性(n=110)	75/110(68.2%)	54/110(49.1%)
女性(n=101)	62/101(61.4%)	49/101(48.5%)
χ^2	1.068	0.007
P	0.301	0.933

2.2 不同年龄段组血清总 IgE 阳性率 0~3 岁组最低,4~6 岁组最高,见表 2。

表 2 不同年龄段组血清总 IgE 阳性率

分组	血清总 IgE 阳性		血清总 IgE 阴性		阳性率/%	
	男	女	男	女	男	女
0~3 岁	15	11	13	14	53.6	44.0
4~6 岁	34	30	8	9	81.0	76.9
7~14 岁	26	21	14	16	65.0	56.8
合计	75	62	35	39	68.2	61.4

2.3 不同居住环境、遗传因素、疾病种类血清总 IgE 阳性率情况 城区、有过敏性疾病家族史儿童高于郊区及无过敏性疾病家族史的儿童,常见 5 种呼吸道疾病从高到低分别为支气管哮喘、过敏性鼻炎、支气管炎、支气管肺炎、毛细支气管炎,见表 3。

2.4 不同种类过敏原对比分析 过敏原 sIgE 阳性率达 48.8% (103/211),吸入性过敏原 sIgE 阳性率前 3 位:户尘螨/粉尘螨组合、矮豚草/蒿组合、霉菌组合;食物性过敏原 sIgE 阳性率前 3 位:牛奶、鸡蛋白、牛/羊肉组合,见表 4。

表3 不同居住环境、遗传因素、疾病种类患儿血清总 IgE 检测结果对比

	居住环境		遗传因素		疾病种类				
	城区	郊区	有	无	支气管炎	过敏性鼻炎	毛细支气管炎	支气管哮喘	支气管炎
总 IgE 阳性	70/121	38/90	66/93	60/118	52/73	33/39	2/18	38/44	23/37
总 IgE 阴性	51/121	52/90	27/93	58/118	21/73	6/39	16/18	6/44	14/37
χ^2	5.046		8.752		40.546				
P	0.025		0.003		<0.001				

表4 患儿不同种类过敏原 sIgE 阳性率情况

		总阳性率/%					总阳性率/%		
		男	女				男	女	
吸入性过敏原	户尘螨/粉尘螨组合	18.4	10	9	食物性过敏原	鸡蛋白	8.7	5	4
	矮豚草/蒿组合	12.6	7	6		牛奶	12.6	7	6
	猫/狗毛皮屑组合	5.8	4	2		鱼/虾/蟹组合	3.9	2	2
	蟑螂	5.8	3	3		牛/羊肉组合	6.8	4	3
	霉菌组合	10.7	6	5		腰果/花生/黄豆	2.9	1	2
	葎草	5.8	3	3		芒果	3.9	2	2
	树组合	6.8	3	4		小麦	1.9	1	1

3 讨论

过敏性疾病是指机体在接触过敏原后,由其所引发的各种炎症因子介导的非感染性炎性疾病。反复刺激机体的过敏原是儿童呼吸道过敏性疾病的重要原因^[10]。

本研究 211 名患有呼吸道疾病的儿童检测结果表明,过敏原总 IgE 阳性率达到 64.9%,表明大多数儿童存在过敏,但总 IgE 的增加只能证明过敏原的存在,目前尚不清楚具体的过敏原种类,因此有必要检测血清 sIgE^[11]。而且检测不同性别之间 sIgE 阳性率差异无统计学意义,不同年龄段中,0~3 岁组总 IgE 阳性率最低,4~6 岁组阳性率最高,可能婴幼儿免疫应答不成熟,造成实验结果假阴性。城区患儿血清总 IgE 阳性率高于郊区,近年来,由于芜湖地区工业化进程、城市轨道交通建设及棚户改造工程加快,人们生活水平显著提高,同时环境污染也日益加剧;生活环境的过度改造,空调的广泛使用以及车辆的废气排放增加,导致空气流通不畅;随着人们生活条件的改善,越来越多的家庭将猫、狗和其他动物作为宠物饲养。所有上述因素都会增加吸入性过敏的发生率,并且儿童呼吸系统疾病的风险显著增加^[12]。通过比较有无过敏性疾病家族史的儿童血清总 IgE 结果,进一步表明过敏性疾病与家族遗传密切相关。儿童常见的 5 种呼吸系统疾病中,支气管哮喘与过敏性鼻炎总 IgE 阳性率最高,说明支气管哮喘与过敏性鼻炎的发病机制均与 IgE 介导的 I 型变态反应有很重要的关系,食物过敏是支气管哮喘等晚期呼吸道过敏性疾病的危险因素。而毛细支气管炎总 IgE 阳性率最低,该病好发于小婴儿,可能

是婴儿免疫应答不成熟所致。食物性过敏原主要是牛奶。3 岁以下婴幼儿主要为食源性过敏原,其中牛奶阳性率最高。因为婴幼儿的消化系统难以消化和吸收多种食物,有些蛋白分子可以直接通过肠黏膜细胞间隙引起过敏^[13]。3 岁以上儿童过敏原则主要是吸入性过敏原,以尘螨组合(包括屋尘螨/尘螨)阳性率最高。故本地区儿童呼吸系统疾病首要的过敏原为尘螨。

血清过敏原 sIgE 检测具有重要意义,有助于快速、准确地检测呼吸系统疾病患儿的相关性过敏原。指导临床医师和患儿父母进行环境控制或饮食干预,以尽可能避免或减少接触相关的过敏原;为控制咳嗽、喘息等症状的合理用药提供科学理论依据。

【参考文献】

- [1] 王晶华,刘聪聪,潘璐,等. 儿童过敏诊治研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(11):954-962.
- [2] 中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 抗组胺 H1 受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(3):161-170.
- [3] SHERENIAN MG, SINGH AM, ARGUELLES L, et al. Association of food allergy and decreased lung function in children and young adults with asthma [J]. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2018, 121(5):588-593.
- [4] MAO S, WU L, SHI W. Prevalence and distribution patterns of allergens among children with asthma and asthma-like symptoms in Shanghai, China [J]. Respiratory Research, 2020, 21(1):57.
- [5] 余悠悠,罗婷,潘秀军. 血清过敏原特异性免疫球蛋白 IgE 检测在喘息患儿中的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(12):2077-2080.
- [6] 宿俊彪,刘建清,张永梅. 肺炎支原体感染后机体体液免疫、外

周血 T 淋巴细胞亚群含量测定 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1): 91-93.

- [7] 王婷, 张嵘, 孙慧明, 等. 哮喘高危婴幼儿喘息发作期病毒病原及过敏原检测分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(6): 505-510.
- [8] 刘军, 谢正德. 毛细支气管炎的病原学及临床流行病学特征 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 729-732.
- [9] 李金义, 孙惠媛, 周学莹, 等. 儿童过敏性疾病血清总 IgE 含量与特异性过敏原的检测研究 [J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(12): 1118-1120.
- [10] LUO W, HU H, TANG W, *et al.* Allergen sensitization pattern of al-

lergic adults and children in southern China: a survey based on real life data [J]. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2019, 15: 42.

- [11] 陈薇, 欧书腾, 陈礼娟, 等. 郴州地区 3803 例儿童过敏性疾病常见过敏原检测分析 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(22): 3422-3424.
- [12] 赵凯, 王玉杰, 胡剑, 等. 苏州儿童呼吸系统疾病血清吸入性过敏原分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(12): 1554-1556.
- [13] 张健, 吴国荣, 孙果, 等. 无锡地区皮肤病患儿血清食物特异性 IgG 的检测结果分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11): 1365-1369.

(上接第 443 页)

总之, 本研究发现抗 PL-7 抗体阳性组临床发热及铁蛋白升高较抗 Jo-1 抗体阳性组显著。ASS 同样可并发 RPILD, 推测血清铁蛋白水平、血清 LDH 水平可能作为预测 ASS 是否并发 RPILD 的血清标志物。抗 PL-7 抗体和抗 Ro-52 抗体同时存在可能预测并发 RPILD。故 ASS 不同亚型临床表现及严重程度不一, 认识其特点可能有助于指导临床治疗及判断预后。

【参考文献】

- [1] AIBEK E MIRRAKHIMOV. Antisynthetase syndrome: a review of etiopathogenesis, diagnosis and management [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(16): 1963-1975.
- [2] MARGUERIE C, BUNN CC, BBYNON HLC, *et al.* Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes [J]. *QJM: An International Journal of Medicine*, 1990, 77(282): 1019-1038.
- [3] SOLOMON J, SWIGRIS JJ, BROWN KK, *et al.* Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome [J]. *J Bras Pneumol*, 2011, 37(1): 100-109.
- [4] CAVAGNA L, NUNO L, SCIRE CA, *et al.* Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: results from an international retrospective multicenter study [J]. *Medicine*, 2015, 94(32): e1144.
- [5] LEFEVRE G, MEYER A, LAUNAYD, *et al.* Seronegative polyar-

thritis revealing antisynthetase syndrome: a multicentre study of 40 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(5): 927-932.

- [6] ROJAS-SERRANO J, HERRERA-BRINGAS D, MEJAM, *et al.* Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease (ILD) [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(9): 1563-1569.
- [7] PINAL-FERNANDEZ I, CASAL-DOMINGUEZ M, HUAPAYA JA, *et al.* A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(6): 999-1007.
- [8] SHI J, LI S, YANG H, *et al.* Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7): 1051-1057.
- [9] GONO T, KANEKO H, KAWAGUCHI Y, *et al.* Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive chronic interstitial lung disease [J]. *Rheumatology*, 2014, 53(12): 2196-2203.
- [10] YAMADA K, ASAI K, OKAMOTO A, *et al.* Correlation between disease activity and serum ferritin in clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly-progressive interstitial lung disease: a case report [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 34.
- [11] ZOU J, GUO Q, CHI J, *et al.* HRCT score and serum ferritin level are factors associated to the 1-year mortality of acute interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(4): 707-714.

癌胚抗原水平与肺癌伴恶性胸腔积液患者生存时间的相关性分析

孙珍贵,臧蕾蕾,程玉生

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 呼吸与危重症医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨胸腔积液癌胚抗原(CEA)水平与肺癌伴恶性胸腔积液患者生存时间的相关性。**方法:**回顾性分析2016年4月~2017年6月在弋矶山医院呼吸科确诊为肺癌伴恶性胸腔积液患者。收集患者基线胸腔积液和血清CEA水平及临床特征、总生存时间(OS)。**结果:**本研究共纳入55例患者,其中腺癌41例,鳞癌10例,小细胞癌4例。男性32例,女性23例,平均年龄(65.06±9.96)岁,胸腔积液脱落细胞阳性病例数占61.8%。胸腔积液细胞学阳性组胸腔积液CEA水平[128.21(34.19~878.27)μg/L]较阴性组[16.45(4.48~82.13)μg/L]增高($P<0.05$),胸腔积液及血清CEA水平与患者OS呈正相关($r_s=0.409$ 和 0.308 , $P<0.05$)。分层分析表明肺腺癌患者胸腔积液CEA水平与患者OS呈正相关($r_s=0.362$, $P<0.05$)。**结论:**胸腔积液CEA水平在肺癌伴恶性胸腔积液中增高,与患者生存预后相关。

【关键词】肺癌;胸腔积液;癌胚抗原

【中图分类号】R 561.3;R 734.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.011

Analysis of the correlation between carcinoembryonic antigen level and survival time in patients with malignant pleural effusion

SUN Zhengui, ZANG Leilei, CHENG Yusheng

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To explore the correlation between pleural effusion carcinoembryonic antigen(CEA) level and survival time in lung cancer patients with malignant plural effusion. **Methods:** Retrospective analysis was performed in the lung cancer cases with malignant pleural effusion confirmed in our hospital between April 2016 and June 2017. The data included in this study were the baseline levels of CEA in pleural effusion or serum, clinical features and overall survival(OS) time. **Results:** A total of 55 patients were eligible in this study, including 41 cases of adenocarcinoma, 10 squamous cell carcinoma and 4 small cell carcinoma. Thirty-two were males and 23 females, with an average age of (65.06±9.96) years. Positive cancer cells in the pleural effusion were seen 61.8% of the cases. Pleural effusion CEA level was significantly higher in the positive group than in the negative group (128.21 [34.19~878.27]) and 16.45 [4.48~82.13]) ($P<0.05$). CEA levels in pleural effusion and serum were closely related to OS in patients with lung cancer ($r_s=0.409$ and 0.308 , $P<0.05$), and stratified analysis indicated that CEA level in pleural effusion was strongly related to OS in patients of lung adenocarcinoma ($r_s=0.362$, $P<0.05$). **Conclusion:** Increased CEA level in pleural fluid was observed in lung cancer patients with malignant pleural effusion, and is associated with the prognosis of such patients.

【Key words】 lung cancer; pleural effusion; carcinoembryonic antigen

胸腔积液是肺癌最常见的并发症之一^[1]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是一种酸性糖蛋白,在多种肿瘤中水平显著增高,如肠道肿瘤、乳腺癌及肺癌中,CEA可作为相对特异性肿瘤标志物。胸腔积液中CEA水平较血清CEA水平对肺癌伴恶性胸腔积液具有重要的诊断价值,被认为是诊

断恶性胸腔积液重要的生物标志物^[2-3]。胸腔积液中找到肿瘤细胞是确诊恶性积液的重要条件之一,然而肺癌伴恶性胸腔积液的患者,胸腔积液细胞学阴性的患者其胸腔积液CEA水平多显著增高^[4]。此外血清CEA水平可作为判断肺癌患者预后的重要指标^[5-6]。本研究探索胸腔积液CEA水平与肺

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2017A264)

收稿日期:2019-12-20

作者简介:孙珍贵(1984-),女,主治医师,(电话)13866380850,(电子信箱)sunzhengui520@sina.com;

程玉生,男,副主任医师,(电子信箱)chengys1222@126.com,通信作者。

癌伴恶性胸腔积液患者预后的相关性。

1 资料及方法

1.1 研究对象 连续性回顾性分析 2016 年 4 月 ~ 2017 年 6 月在弋矶山医院呼吸科确诊为肺癌伴胸腔积液患者。

1.2 研究方法 纳入标准:胸腔积液性质为渗出液;同时接受胸腔积液及血清 CEA 检测;胸腔积液送病理找肿瘤细胞至少送检 3 次。恶性胸腔积液诊断标准:胸水细胞沉淀中找到恶性肿瘤细胞,或在胸膜活检组织中观察到恶性肿瘤细胞。对于多次胸腔积液脱落细胞阴性或胸膜活检阴性的胸腔积液,则需结合临床表现、胸腔积液性质、胸膜活检、胸腔积液病理及胸腔镜等检查结果来综合判断^[7]。排除标准:胸腔积液为漏出液,且胸腔积液病理及胸膜活检均为阴性;首次住院期间死亡患者。所有入选的肺癌伴胸腔积液患者,收集初次就诊时的基线胸腔积液和血清 CEA 水平,患者的性别、年龄、组织病理类型、初次收集胸腔积液至患者死亡的总生存时间(overall survival, OS)。CEA 检测采用放射免疫分析法检测,正常参考值为 <5 μg/L。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,

表 1 胸腔积液脱落细胞与 CEA 水平、OS 之间的关系

	阳性(n=34)	阴性(n=21)	$t/\chi^2/Z$	P
男性	15	17	7.239	0.007
年龄/岁	65.91±11.23	63.67±7.52	0.893	0.379
胸腔积液 CEA/(μg/L)	128.21(34.19~878.27)	16.45(4.48~82.13)	2.529	0.011
血清 CEA/(μg/L)	7.82(3.27~56.19)	4.08(1.69~19.49)	1.386	0.166
胸腔积液与血清 CEA 比值	5.14(1.74~31.98)	1.81(1.02~10.79)	1.707	0.088
OS/月	18.50(3.75~23.25)	17(3.00~19.50)	1.225	0.221

2.3 肺癌伴恶性胸腔积液患者胸腔积液 CEA 水平、血清 CEA 水平、胸腔积液与血清 CEA 比值与 OS 秩相关分析 在肺癌伴恶性胸腔积液中,胸腔积液 CEA 及血清 CEA 水平与患者 OS 呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$);而胸腔积液与血清 CEA 比值与 OS 相关性无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 肺癌伴恶性胸腔积液患者胸腔积液 CEA 水平、血清 CEA 水平、胸腔积液与血清 CEA 比值与 OS 秩相关分析

	r_s	P
胸腔积液 CEA	0.409	0.002
血清 CEA	0.308	0.022
胸腔积液与血清 CEA 比值	0.233	0.087

2.4 肺腺癌伴恶性胸腔积液患者胸腔积液 CEA 水平、血清 CEA 水平、胸腔积液与血清 CEA 比值与

组间比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌伴恶性胸腔积液患者临床特征 本研究共纳入 55 例确诊肺癌伴恶性胸腔积液患者,其中腺癌 41 例,鳞癌 10 例,小细胞癌 4 例。男性 32 例,女性 23 例,平均年龄(65.06±9.96)岁。胸腔积液脱落细胞阳性病例数占 61.8%(34/55)。胸腔积液 CEA、血清 CEA 及两者比值中位数分别为 45.65(19.71~829.67) μg/L、6.19(2.23~34.51) μg/L 和 4.08(1.42~20.75),入选患者 OS 中位数为 18(3~22)个月。

2.2 胸腔积液脱落细胞与 CEA 水平、OS 之间的关系 胸腔积液细胞学阳性的患者 34 例,阴性 21 例。细胞学阳性患者胸腔积液 CEA 水平较阴性患者增高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。女性患者较男性患者胸腔积液细胞学阳性率高($P<0.05$)。细胞学阳性患者与阴性患者年龄、血清 CEA 水平、胸腔积液与血清 CEA 比值及 OS 等差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

OS 秩相关分析 在肺腺癌伴恶性胸腔积液中,胸腔积液 CEA 与患者 OS 呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$);而血清 CEA 及胸腔积液与血清 CEA 比值与 OS 相关性无统计学意义($P>0.05$)。表 3。

表 3 肺腺癌伴恶性胸腔积液患者胸腔积液 CEA 水平、血清 CEA 水平、胸腔积液与血清 CEA 比值与 OS 秩相关分析

	r_s	P
胸腔积液 CEA	0.362	0.020
血清 CEA	-0.177	0.308
胸腔积液与血清 CEA 比值	0.228	0.152

3 讨论

肺癌是癌症相关死亡的首要病因,大部分肺癌患者确诊已处于疾病晚期,5 年生存率约 18%^[8-9]。

伴有胸腔积液的肺癌患者较无胸腔积液的肺癌患者预后差^[10]。本研究中,肺癌伴胸腔积液病理类型以腺癌多见,其次为鳞癌,平均年龄(65.06±9.96)岁,男性出现恶性胸腔积液比例高于女性,胸腔积液细胞学阳性率为61.8%。Asciak等报道恶性胸腔积液中细胞学阳性率约60%^[11]。Saha等报道通过胸腔积液细胞学检测方法可诊断近85%的病例,病理类型以腺癌多见^[12]。

CEA是最常见的肿瘤标志物之一,在临床上应用广泛,在肿瘤患者中血清水平常升高,此外CEA异常增高常提示肿瘤发生可能性大^[13]。研究发现血清CEA和胸腔积液中CEA水平对诊断恶性胸腔积液具有重要辅助作用,且胸腔积液CEA水平对诊断恶性胸腔积液价值要高于血清CEA水平^[2-3]。CEA联合其他肿瘤标志物,如CA153、CA199可提高诊断恶性胸腔积液的特异度,但灵敏度则较低^[14]。恶性胸腔积液确诊依赖于胸腔积液细胞学阳性或胸膜活检病理学阳性,且大部分胸腔积液性质为渗出液^[15]。Tamura等以胸腔积液CEA水平5 μg/L为截点发现68%的肺癌伴恶性胸腔积液患者出现胸腔积液CEA不同程度升高,其中13例恶性胸腔积液细胞学阴性的肺癌患者中有9例胸腔积液CEA水平增高^[4]。另有研究发现CEA诊断肺腺癌相关恶性胸腔积液灵敏度为75%,特异度高达96%^[11]。因此CEA对诊断恶性胸腔积液的灵敏度及特异度较高。本研究发现胸腔积液脱落细胞学阳性组较阴性组的胸腔积液CEA水平增高,提示胸腔积液CEA水平升高越高,胸腔积液中发现肿瘤细胞概率越大。

CEA水平被认为与肺癌患者预后有关。Cedr s等研究发现对中晚期非小细胞肺癌患者确诊时血清中CEA基础水平越高,患者的预后越差,与血清CEA水平正常组比较,CEA水平增高组OS降低,同时CEA水平与疾病分期密切相关^[6]。对I期非小细胞肺癌患者,术前血清CEA升高患者5年生存率为76.3%,低于CEA正常的肺癌患者(88.3%)^[16]。术前胸腔积液中CEA水平对肺癌术后患者预后预测价值要高于血清CEA^[17]。然而,对于CEA在预测肺癌患者预后方面的价值仍有争论。Tsoukalas等研究发现CEA似乎并不影响非小细胞肺癌患者预后^[18]。另有研究发现晚期非小细胞肺癌患者,高血清CEA伴低血清CYFR21-1具有更长的OS,且与临床分期无关^[19]。韩宝惠等研究发现在中国人群中,血清CEA基线水平高及治疗后显著降低的患者

OS显著延长^[20]。另有一项针对中国肺癌人群研究发现,晚期非小细胞肺癌患者治疗后CEA水平降低25%,预测化疗反应良好,且OS显著延长^[21]。Jung等报道接受吉非替尼或厄洛替尼的非小细胞肺癌患者血清CEA水平越高,对靶向药物治疗效果越好,且总生存期显著延长^[5]。Bielsa等报道胸腔积液中CA125和CYFRA21水平与非小细胞肺癌患者预后有关,而胸腔积液中CEA水平与患者预后并不相关^[22]。本研究中所有接受治疗的肺癌伴恶性胸腔积液的中位生存时间18个月,胸腔积液CEA及血清CEA水平与肺癌伴恶性胸腔积液患者预后密切相关,CEA水平越高,患者预后越好,考虑可能与CEA基线水平高及预测治疗反应良好有关。

胸腔积液CEA水平在肺癌伴恶性胸腔积液患者中增高,与患者生存预后相关。其可能是预测肺癌伴恶性胸腔积液患者预后的生物标志物。

【参考文献】

- [1] FENG M, ZHU J, LIANG L, *et al.* Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: a validation study and meta-analysis [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22:283-290.
- [2] 尉艳霞, 童朝晖, 周晓霞, 等. 血清和胸腔积液中癌胚抗原水平诊断恶性胸腔积液价值的再评价[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(6):432-435.
- [3] LI H, HUANG L, TANG H, *et al.* Pleural fluid carcinoembryonic antigen as a biomarker for the discrimination of tumor-related pleural effusion [J]. *Clin Respir J*, 2017, 11:881-886.
- [4] TAMURA S, NISHIGAKI T, MORIWAKI Y, *et al.* Tumor markers in pleural effusion diagnosis [J]. *Cancer*, 1988, 61:298-302.
- [5] JUNG M, KIM SH, LEE YJ, *et al.* Prognostic and predictive value of CEA and CYFRA 21-1 levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib [J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2:685-693.
- [6] CEDRRES S, NUNEZ I, LONGO M, *et al.* Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12:172-179.
- [7] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(3):252-256.
- [8] BARTA JA, POWELL CA, WISNIVESKY JP. Global epidemiology of lung cancer [J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1):8.
- [9] TORRE LA, SIEGEL RL, WARD EM, *et al.* Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25:16-27.
- [10] PORCEL JM. Malignant pleural effusions because of lung cancer [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22:356-361.
- [11] ASCIAK R, RAHMAN NM. Malignant pleural effusion: from diagnostics to therapeutics [J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39:181-193.

颈椎前路零切迹椎间融合器与传统钛板联合融合器治疗脊髓型颈椎病的疗效比较

赵伟华¹,高俊¹,卞胡伟¹,仇胥斌²

(1. 南京中医药大学附属常州医院 骨科,江苏 常州 213001;2. 苏州大学附属第三医院 骨科,江苏 常州 213003)

【摘要】目的:比较分析新型颈椎前路零切迹椎间融合器(ROI-C)与传统钛板联合融合器在治疗脊髓型颈椎病中的临床疗效及影像学指标。**方法:**回顾性分析2014年1月~2018年12月因脊髓型颈椎病行颈椎前路手术的患者共56例,其中使用ROI-C 27例,使用传统钛板联合融合器29例。将两组患者的一般资料、手术融合节段、手术时间、术中出血量、临床预后评分、影像学指标及术后颈部异物感等并发症等进行比较。**结果:**术后平均随访时间(20.1±4.3)月,两组性别及年龄构成差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组手术融合节段组间差异无统计学意义($P>0.05$)。ROI-C组手术时间(117.2±14.4)min及出血量(50.9±12.5)mL均低于钛板组[(141.9±19.2)min和(77.6±18.3)mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后日本骨科学会评估治疗分数(JOA)评分、颈椎功能障碍指数(NDI)评分、视觉模拟评分法(VAS)评分及术后椎间隙高度与颈椎曲度与术前相比差异均无统计学意义。术后颈部异物感发生率ROI-C组低于钛板组。**结论:**颈椎前路手术中应用ROI-C与传统钛板联合融合器疗效相近,但前者具有手术时间少、术中出血量低及术后颈部异物感发生率低等优点。

【关键词】脊髓型颈椎病;颈椎前路零切迹椎间融合器;临床预后;异物感

【中图分类号】R 687.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.012

基金项目:江苏省高校“青蓝工程”青年学术带头人项目;江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016603)

收稿日期:2020-02-14

作者简介:赵伟华(1978-),男,副主任医师,硕士,(电话)13861218712,(电子信箱)35065578@qq.com;

仇胥斌,男,副主任医师,博士,(电子信箱)qiuxubinyi@sina.com,通信作者。

- [12] SAHA K, MAIKAP MK, MAJI A, *et al.* Demographic, clinical, biochemical, radiological and etiological characteristics of malignant pleural effusions from Eastern India [J]. *Indian J Cancer*, 2017, 54:257-261.
- [13] HAO C, ZHANG G, ZHANG L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162:213-227.
- [14] YANG Y, LIU YL, SHI HZ. Diagnostic accuracy of combinations of tumor markers for malignant pleural effusion; an updated meta-analysis [J]. *Respiration*, 2017, 94:62-69.
- [15] ROBERTS ME, NEVILLE E, BERRISFORD RG, *et al.* Management of a malignant pleural effusion; British thoracic society pleural disease guideline 2010 [J]. *Thorax*, 2010, 65(Suppl 2):ii32-40.
- [16] HANAGIRI T, SUGAYA M, TAKENAKA M, *et al.* Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 74:112-117.
- [17] TSUTAN Y, YAMASHITA Y, MISUNMI K, *et al.* Non-small-cell lung cancer prognosis using carcinoembryonic antigen levels in pleural lavage fluid [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42:e96-101.
- [18] TSOUKALAS N, KOSTAKIS ID, GIAGINIS C, *et al.* Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 serum levels in non-small cell lung cancer [J]. *J BUON*, 2017, 22:1390-1394.
- [19] BAEK AR, SEO HJ, LEE JH, *et al.* Prognostic value of baseline carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment levels in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22:55-62.
- [20] JIN B, HUANG AM, ZHONG RB, *et al.* The value of tumor markers in evaluating chemotherapy response and prognosis in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chemotherapy*, 2010, 56:417-423.
- [21] YANG L, CHEN X, LI Y, *et al.* Declines in serum CYFRA21-1 and carcinoembryonic antigen as predictors of chemotherapy response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4:243-248.
- [22] BIELSA S, ESQUERDA A, SALUD A, *et al.* High levels of tumor markers in pleural fluid correlate with poor survival in patients with adenocarcinomatous or squamous malignant effusions [J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20:383-386.

Comparison of the efficacy of anterior cervical ROI-C and traditional titanium plate fusion device for cervical spondylotic myelopathy

ZHAO Weihua,GAO Jun,BIAN Huwei,QIU Xubin

Department of Orthopaedics,Changzhou Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine,Changzhou 213001,China

[Abstract] Objective: To compare the clinical efficacy and imaging indexes of anterior ROI-C[®] cervical cage and the conventional titanium plate combined fusion cage in the treatment of patients with cervical spondylotic myelopathy. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 56 patients with cervical spondylotic myelopathy undergone anterior cervical surgery in our hospital between January 2014 and December 2018. of the 56 patients,27 were treated with ROI-C[®] cervical cage and 29 with conventional titanium plate combined fusion cage. The two groups of patients were compared regarding the demographical information, surgically fused segments, operative time, intraoperative blood loss, clinical prognostic scores, imaging indexes and postoperative complications such as dysphagia. **Results:** The mean follow-up was(20.1±4.3) months. The difference was insignificant in gender, age and surgically fused segments between groups (all *P*>0.05). The operative and intraoperative blood loss were shorter and lower in patients treated with ROI-C[®] cervical cage than in those treated with conventional titanium plate combined fusion cage [(117.2±14.4) min vs. (141.9±19.2) min; (50.9±12.5) mL vs. (77.6±18.3) mL, respectively, both *P*<0.05]. There were significant changes in JOA, Neck disability index (NDI), VAS scores, postoperative intervertebral space height and cervical curvature between the two groups compared to those indexes before surgery, yet there was no statistical difference between group. Patients treated with ROI-C[®] cervical cage had lower incidence of postoperative dysphagia than those treated by conventional titanium plate combined with fusion device. **Conclusion:** The efficacy of ROI-C internal fixation system in anterior cervical surgery is similar to that of conventional titanium plate combined fusion cage system, whereas the former has the advantages of shortened operative time, lower intraoperative blood loss and incidence of postoperative dysphagia.

[Key words] cervical spondylotic myelopathy; ROI-C[®] cervical cage; clinical prognosis; dysphagia

颈椎病以脊髓型及神经根型最为常见^[1]。自20世纪60年代国外学者首次报道使用颈椎前路椎间盘切除椎间植骨融合术(anterior cervical discectomy and fusion, ACDF)治疗颈椎病以来, ACDF一直被公认为是颈椎前路手术的经典术式^[2-3]。自体髂骨移植曾被用作椎间支撑与融合的材料,但由于其自身供区的并发症及术后易松动不愈合等,现已很少使用。目前应用最多的是椎间融合器联合钛板内固定系统。尽管内固定系统前方钛板的支撑能够维持颈椎的稳定性,提高椎间融合率,矫正颈椎生理曲度,但在双节段以及多节段颈椎病当中,其弊端也十分明显,如螺钉松动、软组织剥离过多、压迫食管以及术后异物感等。为了减少以上颈椎并发症的发生,目前新型的颈椎前路零切迹椎间融合器(ROI-C)越来越多地应用于脊髓型颈椎病中^[4-5]。有关ROI-C治疗脊髓型颈椎病的疗效分析及其与传统钛板联合融合器的比较研究目前较少,因此本研究对相关临床资料进行了回顾性分析,旨在探讨ROI-C在治疗脊髓型颈椎病中的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月~2018年12月在南京中医药大学附属常州医院骨科因脊髓型颈椎病行颈椎前路手术患者共56例,其中使用ROI-C 27例,男12例,女15例,平均年龄(54.3±8.9)岁;使

用传统钛板联合椎间融合器患者29例,男13例,女16例,平均年龄(55.1±9.3)岁。纳入标准:①脊髓型颈椎病症状明显,且正规保守治疗3个月无明显缓解;②相关影像学检查资料齐全,颈椎MRI上可见明显的椎间盘突出压迫脊髓。排除标准:①合并冠心病、糖尿病等慢性疾病;②既往有颈椎手术史或合并强直性脊柱炎等。

1.2 手术过程 ROI-C组:取颈前路右侧横切口,分离皮肤、软组织与肌肉层至病变节段椎间隙,置入定位螺钉后用C臂机定位,确定手术节段。使用Caspar椎体撑开器置入于病变节段上下椎体。适当撑开后,枪钳与磨钻交替磨除椎体前后缘的骨赘、椎间盘,打开后纵韧带,彻底减压。后用刮匙彻底刮除上下缘软骨终板,适当撑开椎体后缘后,植入合适大小的ROI-C融合器(LDR,法国)。传统钛板联合融合器组(以下简称钛板组):暴露、减压等步骤同上,椎间隙置入适当大小的椎体融合器(强生公司,美国),颈椎前方用钛板螺钉固定。

1.3 临床疗效及影像学评估 对所有纳入研究患者在术前、术后3个月、术后6个月及末次随访进行临床疗效评分及影像学参数测量评估^[6]。采用日本骨科学会评估治疗分数(Japanese orthopaedic association scores, JOA)评分、颈椎功能障碍指数(neck disability index, NDI)评分及视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)对患者临床疗效与预后进行评

分。测量椎间隙高度及颈椎生理曲度(Cobb角),对患者术前术后的影像学资料进行评估。根据 Bazaz 等^[7]评估颈椎术后颈部异物感的指标对两组患者的术后异物感发生率进行评估。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 18.0 对数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组数据间差异比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较使用重复测量的单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 纳入本研究的所有患者在末次随访时均获得骨性融合,且内植物均未出现明显松动或断裂移位。术后随访时间为 12 ~ 30 个月,平均(20.1 ± 4.3)月。两组性别及年龄构成差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ROI-C 组及钛板组中手术节段分布如下:C3 ~ C5 分别为 5、4 例,C4 ~ C6 分别为 13、15 例,C5 ~ C7 分别为 9、10 例,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROI-C 组手术时间(117.2 ± 14.4)min 及出血量(50.9 ± 12.5)mL 均低于钛板组的(141.9 ± 19.2)min 和(77.6 ± 18.3)mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组患者的一般情况、手术时间及出血量比较

	ROI-C 组	钛板组	χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	12/15	13/16	0.001	0.977
年龄/岁	54.3 ± 8.9	55.1 ± 9.3	0.328	0.744
融合节段				
C3 ~ C5	5	4		
C4 ~ C6	13	15		
C5 ~ C7	9	10		0.937*
手术时间/min	117.2 ± 14.4	141.9 ± 19.2	5.413	0.000
出血量/mL	50.9 ± 12.5	77.6 ± 18.3	6.329	0.000

注: * Fisher 确切概率法。

2.2 临床疗效分析 两组患者与术前相比均有明显改善。末次随访时,两组 JOA 评分相比术前均有提高,ROI-C 组由术前的 10.1 ± 1.9 提高至末次随访的 14.7 ± 1.7($P < 0.05$),钛板组由 10.3 ± 2.0 提高至 14.6 ± 1.8($P < 0.05$)。两组末次随访 NDI 评分与术前相比均有下降,ROI-C 组由 35.1 ± 2.9 降低至 13.5 ± 2.5($P < 0.05$),钛板组由 34.9 ± 2.8 降低至 13.7 ± 2.6($P < 0.05$)。VAS 评分两组较术前均有改善,ROI-C 组由 4.3 ± 0.5 降低至 1.8 ± 0.4($P < 0.05$),钛板组由 4.4 ± 0.6 降低至 1.8 ± 0.2($P < 0.05$)。两组在术前、术后 3 个月及末次随访时间

点的 JOA 评分、NDI 评分及 VAS 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组患者手术前后各相关指标比较(JOA、NDI、VAS 评分以及椎间高度、生理曲度)

	ROI-C 组	钛板组
JOA 评分		
术前	10.1 ± 1.9	10.3 ± 2.0
术后 3 个月	14.1 ± 1.6*	14.3 ± 1.8*
末次随访	14.7 ± 1.7*	14.6 ± 1.8*
$F_{\text{时间}} = 102.800, P_{\text{时间}} = 0.000; F_{\text{组别}} = 0.129, P_{\text{组别}} = 0.721;$		
$F_{\text{交互}} = 0.129, P_{\text{交互}} = 0.880$		
NDI 评分		
术前	35.1 ± 2.9	34.9 ± 2.8
术后 3 个月	14.2 ± 2.7*	14.6 ± 2.5*
末次随访	13.5 ± 2.5*	13.7 ± 2.6*
$F_{\text{时间}} = 1155.000, P_{\text{时间}} = 0.0001; F_{\text{组别}} = 0.105, P_{\text{组别}} = 0.747;$		
$F_{\text{交互}} = 0.183, P_{\text{交互}} = 0.833$		
VAS 评分		
术前	4.3 ± 0.5	4.4 ± 0.6
术后 3 个月	2.3 ± 0.4*	2.2 ± 0.4*
末次随访	1.8 ± 0.4*	1.8 ± 0.2*
$F_{\text{时间}} = 550.300, P_{\text{时间}} = 0.000; F_{\text{组别}} = 0.000, P_{\text{组别}} > 0.999;$		
$F_{\text{交互}} = 0.743, P_{\text{交互}} = 0.478$		
椎间高度/mm		
术前	31.4 ± 6.5	31.8 ± 7.1
术后 3 个月	39.6 ± 7.4*	39.5 ± 8.1*
末次随访	37.9 ± 6.8*	38.2 ± 7.2*
$F_{\text{时间}} = 19.190, P_{\text{时间}} = 0.000; F_{\text{组别}} = 0.032, P_{\text{组别}} = 0.858;$		
$F_{\text{交互}} = 0.019, P_{\text{交互}} = 0.981$		
生理曲度/°		
术前	11.3 ± 4.8	11.6 ± 5.3
术后 3 个月	18.9 ± 5.6*	18.7 ± 6.3*
末次随访	18.1 ± 5.9*	17.8 ± 5.7*
$F_{\text{时间}} = 28.570, P_{\text{时间}} = 0.000; F_{\text{组别}} = 0.006, P_{\text{组别}} = 0.939;$		
$F_{\text{交互}} = 0.046, P_{\text{交互}} = 0.955$		

与同组术前相比, * $P < 0.05$ 。

2.3 影像学评估 ROI-C 组及钛板组术后椎间隙高度及颈椎生理曲度与术前相比均有改善。ROI-C 组椎间隙高度由术前的(31.4 ± 6.5)mm 提高至末次随访的(37.9 ± 6.8)mm($P < 0.05$);钛板组由(31.8 ± 7.1)mm 提高至(38.2 ± 7.2)mm($P < 0.05$)。ROI-C 组颈椎生理曲度由(11.3 ± 4.8)° 提高至(18.1 ± 5.9)°($P < 0.05$);钛板组由(11.6 ± 5.3)° 提高至(17.8 ± 5.7)°($P < 0.05$)。两组在术前、术后 3 个月及末次随访时间点的椎间高度及生理曲度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

2.4 术后异物感比较 4 例患者在行 ROI-C 固定

融合术术后 1 个月主诉颈部异物感,经过脱水消肿等对症处理后术后 3 个月时仅有 1 例患者仍有异物感,末次随访时无异物感。钛板组中术后 1 个月有 13 例患者主诉颈部异物感,经过对症处理后术后 3 个月有 8 人次存在异物感,末次随访时仍有 3 人异物感无明显缓解。两组术后异物感发生率存在差异,ROI-C 组较钛板组术后颈部异物感的发生率减少。详见表 3。

表 3 两组患者术后颈部异物感发生情况[n(%)]

	ROI-C 组	钛板组	χ^2	P
术后 1 个月	4/27(14.8)	13/29(44.8)	5.957	0.015
术后 3 个月	1/27(3.7)	8/29(27.6)	4.274	0.039
术后 6 个月	0/27(0.0)	5/29(17.2)	5.112	0.024
末次随访	0/27(0.0)	3/29(10.3)	1.264	0.261

3 讨论

目前治疗颈椎病最常见的术式仍然是 ACDF。患者的临床预后取决于对脊髓以及神经根的充分彻底减压,融合节段的稳定性以及术后并发症的防治^[8-9]。目前常使用的是前方钛板联合椎间融合器内固定系统,然而由于前方钛板的植入刺激前方的食管,因此造成许多患者术后新发颈部异物感。同时由于钛板内固定系统操作步骤相对较多,因此术后并发症难以避免^[7]。近年来,针对传统的钛板内固定劣势,一种新型的颈椎前路零切迹椎间融合器 ROI-C 正越来越多地在颈椎病中得到应用^[10]。在本研究当中,我们发现:与传统钛板联合融合器相比,ROI-C 在双节段脊髓型颈椎病治疗中可取得满意的预后效果的同时减少了手术时间、出血量及颈部异物感等并发症的发生。

既往研究表明,ACDF 术后颈部异物感的发生率为 2%~67%^[7,11]。绝大多数患者异物感发生于术后 3 个月之内,其中大多能够通过对症治疗缓解。相关文献报道,仍有 12.5%~35.1% 的患者在术后 3 个月后症状仍然无缓解^[12]。Lee 等^[11]的研究显示:越短越薄的钛板能够减少颈椎前路手术异物感的发生率。目前大多数学者认为外植入物钛板压迫刺激前方的食管导致颈椎术后异物感。ROI-C 内固定系统将内固定完全植入椎间隙与上下椎体中,避免了前方钛板的植入与软组织肌肉过多剥离,因此能减少术后异物感的发生率。

本研究发现,ROI-C 与传统钛板联合融合器在改善脊髓型颈椎病患者术后临床预后评分及影像学指标上差异并无统计学意义。与传统钛板联合融合

器相比,ROI-C 能够降低手术时间,减少术中出血量。同时,ROI-C 能够避免前方钛板的植入,减少颈椎前方软组织的剥离,从而减少了术后颈部异物感的发生。ROI-C 手术时间短,术中出血少,操作相对简单,组织剥离少,并发症发生率低,有望替代传统钛板联合融合器内固定系统。

【参考文献】

- [1] THEODORE N. Degenerative cervical spondylosis [J]. The New England Journal of Medicine,2020,383(2):159-168.
- [2] SMITH GW, ROBINSON RA. The treatment of certain cervical-spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume,1958,40-A(3):607-624.
- [3] CLOWARD RB. The anterior approach for removal of ruptured cervical disks [J]. Journal of Neurosurgery,1958,15:602-617.
- [4] LIU Y, WANG H, LI X, et al. Comparison of a zero-profile anchored spacer(ROI-C)and the polyetheretherketone(PEEK) cages with an anterior plate in anterior cervical discectomy and fusion for multilevel cervical spondylotic myelopathy [J]. European Spine Journal,2016,25:1881-1890.
- [5] SHI S, LIU ZD, YOU WJ, et al. Application of a stand-alone anchored spacer in noncontiguous anterior cervical arthrodesis with radiologic analysis of the intermediate segment [J]. Journal of Clinical Neuroscience,2016,25:69-74.
- [6] LIU W, FAN J, BAI J, et al. Magnetic resonance imaging:a possible alternative to a standing lateral radiograph for evaluating cervical sagittal alignment in patients with cervical disc herniation [J]? Medicine,2017,96:e8194.
- [7] MIN Y, KIM WS, KANG SS, et al. Incidence of dysphagia and serial videofluoroscopic swallow study findings after anterior cervical discectomy and fusion:a prospective study [J]. Clinical Spine Surgery,2016,29(4):E177-181.
- [8] RAO RD, GOURAB K, DAVID KS. Operative treatment of cervical spondylotic myelopathy [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume,2006,88:1619-1640.
- [9] LIU W, RONG Y, CHEN J, et al. Cervical sagittal alignment as a predictor of adjacent-level ossification development [J]. Journal of Pain Research,2018,11:1359-1366.
- [10] WANG Z, JIANG W, LI X, et al. The application of zero-profile anchored spacer in anterior cervical discectomy and fusion [J]. European Spine Journal,2015,24:148-154.
- [11] LEE MJ, BAZAZ R, FUREY CG, et al. Influence of anterior cervical plate design on dysphagia;a 2-year prospective longitudinal follow-up study [J]. Journal of Spinal Disorders & Techniques, 2005,18:406-409.
- [12] SMITH-HAMMOND CA, NEW KC, PIETROBON R, et al. Prospective analysis of incidence and risk factors of dysphagia in spine surgery patients:comparison of anterior cervical, posterior cervical, and lumbar procedures [J]. Spine,2004,29:1441-1446.

GALL 线评价功能矫治 Angle II¹ 分类错殆的软组织变化

苑迎娇¹, 陈亮¹, 许亮¹, 胡通²

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 口腔科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院 口腔修复教研室, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:基于 Andrews 六要素的美学理论, 尝试用 GALL 线直观评价功能矫治 Angle II¹ 分类错殆引起的软组织侧貌改变。**方法:**收集 18 例戴用功能矫治结束的 10~13 岁 II¹ 错殆患者, 利用 GALL 线作为参考平面对矫治前后的头颅定位侧位片进行测量, 评价矫治前后软组织的变化。**结果:**经过 Twin-Block 矫治后, LL-GALL、LL-E 线、pos-GALL、Z 角、NsPos-FH、Cm-Sn-UL(鼻唇角)增大($P<0.01$); UL-GALL、G-Sn-Pos(面型角)、Ns-Sn-Pos(面凸角)、Pog-GALL、B-GALL 减小($P<0.01$)。上唇突度减小, 下唇前移, 软组织颏前点前移, 鼻唇角增加, 软组织面凸角减小, 患者的凸面型趋向于直面型。**结论:**这种基于面部协调美学理论的评价方法较传统方法更加直观及个性化地反映出 II¹ 错殆患者经功能矫治后的软组织侧貌改善。

【关键词】功能矫治器; GALL 线; 软组织变化

【中图分类号】R 783.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.013

Soft tissue changes of Angle Class II, Division I malocclusion evaluated by GALL line

YUAN Yingjiao, CHEN Liang, XU Liang, HU Tong

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

【Abstract】Objective: To evaluate the soft tissue profile changes of Angle Class II, Division I malocclusion following treatment using GALL line based on the aesthetics of Andrew's six elements. **Methods:** Eighteen subjects aged 10-13 years with skeletal Class II division I malocclusion following orthodontic treatment were included, and underwent evaluation on the changes of soft tissue profile through examination of the lateral cephalometric film using GALL line before and after treatment. **Results:** After Twin-Block treatment, LL-GALL, LL-E Line, pos-GALL, Z angle, NsPos-FH, Cm-Sn-UL were increased by measurement ($P<0.01$), yet UL-GALL, G-Sn-Pos (face angle), and Ns-Sn-Pos, Pog-GALL, B-GALL were reduced ($P<0.01$). The upper lip protrusion was decreased, and the lower lip extended forward. The soft tissue was moved forward at the anterior chin point, and the nasolabial angle was extended with contracted convex angle at facial soft tissue, leading to straight-faced convex type. **Conclusion:** This evaluation method based on the facial aesthetics can effectively and visually reflect the improved the soft tissue profile in patients with Angle Class II, Division I malocclusion after orthodontics, and is superior to conventional evaluation protocol.

【Key words】 functional appliance; GALL line; change of soft tissue

Angle II¹ 分类错殆畸形是正畸临床上最常见的错殆畸形, 常导致磨牙远中关系、前牙深覆殆、深覆盖、软组织侧貌凸面型, 颏部后缩等影响颌骨发育及咀嚼功能。下颌骨发育不足或功能性后缩为其主要发病机制之一, 早期进行功能矫治干预可以促进颌骨发育, 改善患者面型^[1-2]。但以往对颜面部侧貌的分析, 多数是从硬组织方面考虑, 如 Steiner 分析法, 研究表明软组织侧貌与硬组织侧貌存在明显差

异性^[3-4]。

随着软组织侧貌的重要性被重视, 学者们不断完善软组织测量数值, 如 Ricketts、Coben 分析法^[4], 但这些指标未考虑到颜面的整体协调性, 多集中在面中 1/3 和面下 1/3。2000 年 Andrews 基于协调的牙齿、颌骨的位置及关系、软组织的形态, 提出颌面协调六要素^[5], 克服了传统的头影测量方法缺乏与个体面部美学的直接关联, 以均值为参考标准的

基金项目: 皖南医学院重点项目科研基金(WK2019ZF07); 弋矶山医院三新项目(Y1845)

收稿日期: 2020-02-01

作者简介: 苑迎娇(1985-), 女, 主治医师, (电话)18205531289, (电子信箱)282497359@qq.com;

胡通, 男, 主治医师, 助教, (电子信箱)393922814@qq.com, 通信作者。

现状。因此,本研究选取 18 例经 Twin-Block 矫治器(图 1)治疗后的 Angle II¹ 分类患者,用 Andrews 六要素的 GALL 线作为参考平面从个体面部美学角度评价功能矫治后的软组织侧貌改变。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选择 2016 ~ 2019 年在弋矶山医院口腔正畸科行功能矫治的 Angle II¹ 分类患者 18 例,其中男 6 例,年龄 10 ~ 13 岁;女 12 例,年龄 9.5 ~ 12 岁,治疗时间 7 ~ 13 个月。纳入标准:①颌面部基本对称,无外伤史,颈部居中;②以下颌后缩为主的骨性 II 类错殆,ANB ≥ 5°,前牙覆盖 ≥ 4 mm,下颌前伸至前牙对刃时侧貌更协调;③头颅侧位定位片中颈椎形态显示患者处于生长发育高峰前期(CS2 期)或高峰期(CS3 期)。排除标准:①既往有正畸治疗史;②有颞下颌关节紊乱病史;③有其他颅颌面综合征。

1.2 方法

1.2.1 图像的处理和测量 在治疗前后均拍摄头颅定位侧位片,患者在拍片时处于牙尖交错位。且要求拍摄时患者的眶耳平面与地面平行并使用头部固定器以确保射线通过的角度相同。笔者在连续一段时间内对功能矫治前(T1)、功能矫治后(T2)的头颅定位侧位片进行定点测量,为减小误差,隔 1 周重复上述工作,取平均值为最终结果。

1.2.2 侧面像软组织标志点 G 额点;Ns 软组织鼻根点;Prs 鼻顶点;UL 软组织上唇最前点;LL 软组织下唇最前点;Pos 软组织颏前点;Po 耳点;Or 眶下点;A 上齿槽座点;B 下齿槽座点;S 蝶鞍中心点;Pog 颏前点(图 2)。

1.2.3 测量项目 S-GALL:蝶鞍中心点到 GALL 线的垂直距离;A-GALL:A 点到 GALL 线的垂直距离;B-GALL:B 点到 GALL 线的垂直距离;Pog-GALL:Pog 点到 GALL 线的垂直距离;UL-GALL:上唇突点到 GALL 线的垂直距离;LL-GALL:下唇突点到 GALL 线的垂直距离;UL-E:上唇突点到 E 线的垂直距离;LL-E:下唇突点到 E 线的垂直距离;pos-GALL:Pos 点到 GALL 线的垂直距离;面凸角(Ns-Sn-Pos):软组织鼻根点-鼻下点-软组织颏前点角;Z 角:软组织颏前点和上下唇突点做切线,该线与 FH 平面相交的后下角;G-Sn-Pos(面型角):眉间点与鼻下点连线和鼻下点与软组织颏前点连线的下交角;NsPos-FH:软组织鼻根点与软组织颏前点的连线与 FH 平面的交角;鼻唇角(Cm-Sn-UL):鼻下点与鼻小柱点连线和鼻下点与上唇突点连线的前交角。



图 1 Twin-Block 矫治器

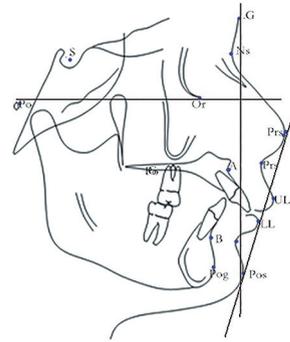


图 2 X 线头影测量主要标志点

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25 统计软件录入数据并进行分析,对治疗前后的头影测量采用配对 t 检验,P < 0.01 为差异有统计学意义。

2 结果

经过 Twin-Block 矫治后,LL-GALL、LL-E 线、pos-GALL、Z 角、NsPos-FH、鼻唇角(Cm-Sn-UL)增大;UL-GALL、G-Sn-Pos(面型角)、Ns-Sn-Pos(面凸角)、Pog-GALL、B-GALL 减小(P < 0.01)(表 1)。由此可见上唇突度减小,下唇前移,软组织颏前点前移,鼻唇角增加,软组织面凸角减小,患者的凸面型趋向于直面型,鼻、唇、颏趋于协调。18 例患者矫治前后软组织测量统计结果详见表 1。

3 讨论

3.1 矫治器作用机制 对于面中 1/3 凸出下颌后缩的安氏 II 类患者,就医的主要目的是改善前突的软组织面型。Twin-Block 矫治器又称为双胎垫矫治器,由可分开的上下殆两部分组成,通过殆力使下颌功能性移位,是一种除刷牙外几乎全天戴用,可以产生持久的功能性刺激的功能矫治器,增加了矫治的效果。目前,虽然对于 Twinblock 矫治器治疗骨性 II 类错殆的机制及远期效果的评价尚存争论^[6-7]。但是,对于生长发育期内的骨性 II 类错殆患者,Twinblock 矫治器确实能够减轻其错殆表现,改善面型^[6]。对于软组织的改变,样本的 UL-GALL、LL-GALL、LL-E 线、pos-GALL、Z 角、NsPos-FH、鼻唇角(Cm-Sn-UL)、G-Sn-Pos(面型角)、Ns-Sn-Pos(面凸

角)、Pog-GALL 在治疗前后差值的差异均有统计学意义($P<0.01$),表明通过 Twinblock 治疗,上唇突度减小,下唇前移,软组织颏前点前移,鼻唇角增加,软组织面凸角减小,患者的凸面型趋向于直面型,鼻、唇、颏趋于协调。上唇突点到审美平面的距离变化无统计学意义,而上唇突点到 GALL 线的距离治疗后减小了(0.56 ± 0.39)mm,有显著统计学意义。

表1 Twin-Block 治疗前后头影测量结果比较

项目	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	t	P
S-GALL/mm	72.52±3.14	72.70±3.05	0.18±0.41	-1.829	0.085
A-GALL/mm	6.44±0.86	6.49±0.89	0.05±0.13	-1.714	0.105
B-GALL/mm	13.74±1.82	12.19±1.72	1.56±0.71	9.263	0.000
Pog-GALL/mm	13.75±2.45	11.13±2.37	2.62±0.25	44.801	0.000
UL-GALL/mm	12.68±1.21	12.13±1.10	0.56±0.39	6.088	0.000
LL-GALL/mm	5.84±1.17	8.53±1.42	-2.69±0.66	-17.308	0.000
UL-E 线/mm	2.16±0.89	1.60±0.43	0.56±0.62	3.828	0.001
LL-E 线/mm	-0.63±0.31	0.05±0.31	-0.69±0.41	-7.118	0.000
pos-GALL/mm	0.82±0.28	2.86±1.36	-2.04±1.49	-5.781	0.000
Ns-Sn-Pos(面凸角)/°	18.04±2.45	14.54±2.33	3.49±0.64	23.188	0.000
Z 角/°	58.44±3.60	63.33±3.85	-4.89±0.41	-50.584	0.000
G-Sn-Pos(面型角)/°	15.78±1.41	12.05±1.45	3.73±0.34	45.938	0.000
NsPos-FH/°	81.40±1.17	84.21±1.25	-2.80±0.41	-29.307	0.000
鼻唇角/°	90.32±1.74	96.39±1.66	-6.07±0.43	-60.503	0.000

3.2 病例选择 本研究所选取样本为生长发育高峰期 II 类 1 分类患者,虽未设置 II 类自然生长组作为对照,但根据 Jefferey^[9] 的研究,对于 II 生长发育期自然生长的患者,鼻唇颏的位置关系在整个生长发育过程中都保持稳定,男性的鼻突度每年增长约 1 mm,而女性 5 年共增长约 1~2 mm,其他的面部软组织生长量甚至更小。本研究以 9 个月为一疗程,面下 1/3 软组织指标的变化都超过 1 mm,且改变了原来鼻唇颏的不协调关系,故可以认为治疗效果主要是由于戴用功能矫治器所引起。

本文以较恒定的 GALL 线作为参考平面,从面部协调的美学角度评价了功能矫治后 Angle II¹ 错殆的软组织改变,较传统头影测量指标更直观准确。

【参考文献】

[1] 赵长铭,徐璐璐. Twin-Block 功能矫治器在安氏 II 类错殆畸形矫治的临床研究进展[J]. 临床口腔医学杂志,2019,35(9): 569-571.

[2] PEILUN LI, JING FENG, GANG SHEN, et al. Severe class II division 1 malocclusion in an adolescent patient, treated with a novel sagittal-guidance Twin-Block appliance [J]. American Journal of

Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,2016,150:153-166.

从上述结果看出,以 E 线为参考平面来评价 II 类错殆患者的软组织变化比以 GALL 线为参考平面灵敏度低,因为下唇与审美平面均随鼻部及颏部的位置变化而变化。而与其比较,GAIL 线更为恒定。GALL 线被认为是用于评价上颌前牙位置及颌骨前后向关系的重要标志线^[8]。

[3] LI CAO, JIANXIA LI, CHONGSHI YANG, et al. High-efficiency treatment with the use of traditional anchorage control for a patient with class II malocclusion and severe overjet [J]. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics,2019,155(3):411-420.

[4] KIM YK, MOON SW, YUN PY, et al. Evaluation of soft tissue changes around the lips after mandibular setback surgery with minimal orthodontics using three-dimensional stereophotogrammetry [J]. J Oral Maxillofac Surg,2016,74(5):1044-1054.

[5] ANDREWS LF. Article 2; six element diagnostic record [J]. Andrews J Orthod Orofac Harmony,2001,2(1):15-20.

[6] 于彦君,杨陆一,曹阳,等. 安氏 II 类 1 分类错殆畸形患者功能性矫治的疗效分析[J]. 吉林大学学报(医学版),2018,44(3):604-609.

[7] SANTAMARIA-VILLEGAS A, MANRIQUE-HERNANDEZ R, ALVAREZ-VARELA E, et al. Effect of removable functional appliances on mandibular length in patients with Class II with retrognathism: Systematic review and meta-analysis [J]. BMC oral health, 2017,17(1):52.

[8] 陈延梅,范存晖,高慧. 从面部协调的美学角度评价 Twin-Block 矫治器矫治 II¹ 错殆的侧貌改变[J]. 中华口腔正畸学杂志,2017,24(4):194-199.

[9] JEFFEREY S, PETER M, PAUL C. Development of the nose and soft tissue profile [J]. Angle Orthod,1990,60:191-198.

常识性辨认能力评定量表的编制

胡 峰¹,李业平¹,奚 敏¹,许亚军²,李 毅³,李学武³,王 轶³

(1. 芜湖市第四人民医院 司法鉴定科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院 心理学教研室,安徽 芜湖 241002;3. 深圳市康宁医院 法医精神病司法鉴定所,广东 深圳 518020)

【摘要】目的:编制常识性辨认能力评定量表(ASCSIC),并进行信效度检验。**方法:**选取205例(样本1)刑事案件资料进行项目分析和探索性因素分析,形成最终量表。选取209例(样本2)刑事案件资料,对最终量表进行信效度检验。**结果:**探索性因素分析表明,ASCSIC包含23个项目,分为意识状态、认知功能、社会功能和犯罪心理学4个因素。验证性因素分析表明4因素结构模型拟合良好(CMIN/DF=1.085,RMR=0.020,GFI=0.925,CFI=0.996,TLI=0.994,IFI=0.996,RMSEA=0.020)。全量表的内部一致性、分半信度和重测信度为0.935、0.812和0.887。各因素与总量表相关系数为0.672~0.897,各因素之间相关系数为0.401~0.596,均呈明显相关($P<0.01$)。**结论:**ASCSIC信效度良好,是评价常识性辨认能力的有效工具。

【关键词】常识性辨认能力;量表;信度;效度

【中图分类号】D 919.3;B 841.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.014

Development of the Assessment Scale of Commonsense Identification Capacity

HU Feng,LI Yeping,XI Min,XU Yajun,LI Yi,LI Xuewu,WANG Yi

Department of Judicial Expertise,The Fourth People's Hospital of Wuhu,Wuhu 241000,China

【Abstract】Objective: To develop the Assessment Scale of Commonsense Identification Capacity (ASCSIC), and verify its reliability and validity. **Methods:** Item analysis and exploratory factor analysis (EFA) were performed in the 205 criminal cases (sample 1) to obtain the final ASCSIC, and then the final ASCSIC was verified in sample 2 ($n=209$) for the reliability and validity. **Results:** The EFA results demonstrated that ASCSIC was composed of 23 items in four factors, including conscious state, cognitive function, social function and criminal psychology. Confirmatory factor analysis showed that ASCSIC had a good construct validity (CMIN/DF=1.085, RMR=0.020, GFI=0.925, CFI=0.996, TLI=0.994, IFI=0.996, RMSEA=0.020). The internal consistency reliability, split-half reliability and retest reliability of ASCSIC were 0.935, 0.812 and 0.887, respectively. The correlation was 0.672-0.897 between factors and total scale, and 0.401-0.596 between factors, all of which had significant correlation ($P<0.01$). **Conclusion:** The ASCSIC has good reliability and validity, and is an effective tool to evaluate commonsense identification capacity.

【Key words】commonsense identification capacity; scale; reliability; validity

精神病人刑事责任能力评定历来饱受争议和质疑^[1-2]。例如2017年河南泌阳灭门案^[3]和2018年上海浦北路杀害小学生案^[4]审判机关均未采信“精神分裂症,限制刑事责任能力”鉴定意见,认定被告“精神疾病对其作案时辨认、控制自己行为能力没有明显影响”,一审判处死刑。从上述司法审判实践中不难看出,司法人员并不认同法医精神病鉴定

对精神病人辨认能力及其刑事责任能力评定。

精神病人的辨认能力是刑事责任能力评定的核心,鉴定实践中,法医精神病学界以实质性辨认能力^[5]受损程度评定相应刑事责任能力;司法实践中,法学界认为只要行为人能够分辨认识^[6]其行为本身的违法性,理当负刑事责任。相对于实质性辨认能力而言,高北陵等^[7]将刑法学定义的辨认能力

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2015097);芜湖市科技计划项目(2017cg16);安徽高校人文社会科学研究重点项目(SK2018A0205)

收稿日期:2020-04-10

作者简介:胡 峰(1983-),男,主治医师,(电话)18130363870,(电子信箱)15081811@qq.com;

李 毅,男,副主任医师,(电子信箱)15204470@qq.com,通信作者。

称之为“常识性辨认能力”,指行为人是否认识其自身行为的内容、意义及后果。由于刑事责任能力客观评定技术手段缺乏,国内现有的评定工具^[8-9]均以实质性辨认能力为出发点进行研究,尚未见常识性辨认能力量化评定的研究报道。本研究拟编制常识性辨认能力评定量表,检验其信效度,为今后开展相关研究提供有效的评定工具。

1 资料与方法

1.1 研究对象 样本1,2017~2018年在安徽昌平司法鉴定所的案例,入组条件:①被鉴定人年龄16岁及以上;②鉴定资料完整;③根据《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)作出精神状态诊断。排除标准:①不能明确鉴定诊断或诊断为“无精神病”;②鉴定诊断为“普通醉酒”和处于缓解期的精神障碍者以及不宜评定刑事责任能力情形。符合入组标准的共205例,男性179例,女性26例;平均年龄(38.74±12.61)岁;诊断:器质性精神障碍10例,精神活性物质所致精神障碍3例,精神分裂症52例,偏执性精神障碍及其他精神性病性障碍8例,心境障碍60例,癔症、应激相关障碍及神经症3例,精神发育迟滞61例,其他8例。常识性辨认能力评定结果:①常识性辨认能力削弱者54例;②常识性辨认能力正常者151例。

样本2,2018年科研协作单位(武汉市精神卫生中心、宁波市康宁医院和宿州市第二人民医院)鉴定案件237例,有效样本209例,男性175例,女性34例;平均年龄(38.94±12.40)岁;诊断:器质性精神障碍15例,精神活性物质所致精神障碍3例,精神分裂症60例,偏执性精神障碍及其他精神性病性障碍9例,心境障碍52例,癔症、应激相关障碍及神经症6例,精神发育迟滞57例,其他7例。常识性辨认能力评定结果:①常识性辨认能力削弱者76例;②常识性辨认能力正常者133例。

1.2 研究工具

1.2.1 理论构想 根据常识性辨认能力理论探析^[10],结合鉴定实践,常识性辨认能力的评定包括意识状态、认知功能、社会功能和犯罪心理学4个因素。

1.2.2 自编常识性辨认能力评定量表(assessment scale of commonsense identification capacity, ASCSIC)

经过查阅文献^[11]、参考相关量表^[8-9],自编表格采集与常识性辨认能力有关的内容共35个项目,对2016~2017年深圳市康宁医院138例刑事案件进

行探索性测试^[12]。通过 Spearman 秩相关分析和“德尔菲法”,最后形成由意识状态(5个项目)、认知功能(15个项目)、社会功能(9个项目)和犯罪心理学(14个项目)4个因素组成的43个项目量表初稿。每个项目采用三级评分(0=差,1=较差,2=正常)。量表总分越低,表明常识性辨认能力受损越重。

1.3 评定方法 ASCSIC 为他评量表,由经过培训并熟练掌握评估方法的人员,依据评分细则逐项评分。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 对数据进行描述性分析、*t* 检验、相关分析、探索性因素分析,采用 AMOS 21.0 进行验证性因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 项目分析 采用高低两组独立样本 *t* 检验和 Spearman 秩相关分析对样本1($n=205$)进行项目分析,删除与总分相关系数 < 0.4 的项目。结果显示,视觉、听觉、触觉、嗅觉、定位、外出能力、需要7个项目与总分呈弱相关(0.287~0.382, $P < 0.001$),予以删除后得到记忆、注意、计算、时间、空间、身份、言语、结构、思维、逻辑、理解、分析判断、执行、预见、应变、日常生活、物品用途、家庭生活、购物技能、社会适应、劳作及学习、社会规范、自我评价、现实因素、预谋与策划、作案对象、作案环境、作案工具、犯罪技巧、隐蔽性、反侦察、自我保护、法律法规、违法性、涉案身份、犯罪后果36个项目均与总分呈明显相关(0.407~0.763, $P < 0.001$)。

2.2 探索性因素分析结果 样本1用于36个项目的探索性因素分析。采用主成分提取法、最大变异法抽取特征值 > 1 和项目数 > 3 的因子。参考相关研究^[13],经多次旋转,逐次删除负荷值 < 0.4 和层面项目数不够3个项目,最终量表共有23个项目, $KMO = 0.893$ (Bartlett's 球形检验 $\chi^2 = 3337.939$, $P = 0.000$),获得4个特征值 > 1 的因素,解释总变异的65.94%。根据各因素包含的项目,将因素1命名为“意识状态”,指作案行为人陈述案情经过,辨识作案时间、地点、环境和自身状况。因素2为“认知功能”,指作案行为人陈述案情经过的连贯性和条理性,以及表达意思的程度。因素3为“社会功能”,指作案行为人履行家庭义务、从事某种职业或学习、社会交往和道德规范约束的能力。因素4为“犯罪心理学”,指作案行为人作案时行为特征。见表1。

表1 探索性因素分析结果(旋转后, n=205)

因素	项目(负荷量)	特征值	解释 变异量/%
意识状态	记忆(0.429) 时间(0.555) 空间(0.570) 身份(0.461)	1.796	7.810
认知功能	言语(0.790) 结构(0.818) 思维(0.847) 逻辑(0.785) 理解(0.787)	1.896	8.241
社会功能	家庭生活(0.641) 社会适应(0.790) 劳作及学习(0.730) 社会规范(0.552) 自我评价(0.820)	2.391	10.396
犯罪心理学	预谋与策划(0.850) 作案对象(0.402) 作案环境(0.641) 作案工具(0.847) 隐蔽性(0.575) 法律法规(0.798) 违法性(0.885) 涉案身份(0.868) 犯罪后果(0.745)	9.082	39.488

2.3 验证性因素分析结果 根据探索性因素分析结果构建4因素初始模型,采用最大似然(ML)估计对样本2(n=209)进行验证性因素分析。得到最终的修正模型拟合指数 CMIN/DF 为 1.085, RMR 为 0.020, GFI 为 0.925, CFI 为 0.996, TLI 为 0.994, IFI 为 0.996, RMSEA 为 0.020, 均达到理想标准。见表2。

表2 ASCSIC 验证性分析结果(n=209)

	CMIN/DF	RMR	GFI	CFI	TLI	IFI	RMSEA
初始模型	2.945	0.029	0.771	0.882	0.866	0.883	0.097
修正模型	1.085	0.020	0.925	0.996	0.994	0.996	0.020

2.4 结构效度 计算样本2各因素之间及与总量表的得分并进行相关分析。结果显示,各因素与总量表相关系数为 0.672~0.897,各因素之间相关系数为 0.401~0.596,均呈明显相关(P<0.01)。见表3。

表4 两组量表总分与各因素得分的比较

	总分	因素1	因素2	因素3	因素4
常识性辨认能力削弱(n=76)	27.26±6.83	6.67±1.84	6.07±2.29	5.13±1.71	9.39±4.09
常识性辨认能力正常(n=133)	40.47±3.62	7.93±0.28	9.45±1.15	8.01±1.85	15.08±2.49
t	-15.644	-5.950	-12.029	-11.353	-11.011
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表5 ASCSIC 划界分等级划分结果与鉴定专家意见的比较

ASCSIC 总分	常识性辨认 能力削弱	常识性辨认 能力正常	合计
<36	68	8	76
≥36	11	122	133
合计	79	130	209

2.6 信度指标 对样本2进行内部一致性检验,其中30例刑事鉴定案例间隔6周再评,以评估量表的重测信度。全量表及各因素的 Cronbach α 系数、Guttman 分半信度(前后顺序分半)和重测信度分别为 0.847~0.935、0.717~0.883 和 0.800~0.935,均呈明显相关(P<0.01)。见表6。

表3 ASCSIC 因素之间及与总分相关分析(n=209)

	意识 状态	认知 功能	社会 功能	犯罪 心理学	量表 总分
意识状态	1				
认知功能	0.596**	1			
社会功能	0.401**	0.582**	1		
犯罪心理学	0.476**	0.586**	0.532**	1	
总量表	0.672**	0.824**	0.767**	0.897**	1

注:** P<0.01。

2.5 实证性效度 对样本2进行两独立样本t检验,结果显示,两组量表总分以及各因素均数之间的差异具有统计学意义(P<0.05),见表4。通过复习鉴定资料,将两组量表总分重叠的临界值以36为划界点,量表总分≥36划分为常识性辨认能力正常;量表总分<36划分为常识性辨认能力削弱。根据上述划界分进行等级划分的结果与鉴定专家意见的相关性为 0.805(P<0.01),见表5。

表6 ASCSIC 的信度分析

	意识 状态	认知 功能	社会 功能	犯罪 心理学	总量表
α 系数 (n=209)	0.847**	0.923**	0.857**	0.899**	0.935**
分半信度 (n=209)	0.836**	0.883**	0.792**	0.717**	0.812**
重测信度 (n=30)	0.852**	0.935**	0.800**	0.846**	0.887**

注:** P<0.01。

3 讨论

3.1 量表编制的意义 张爱艳等^[14]指出,对刑事责任能力的评定可采用以司法人员为主、鉴定人为

辅的合作判断方式,从而实现刑事责任能力判定与精神鉴定意见采信的有效衔接。司法审判中,常识性辨认能力评定量表可辅助司法人员判断精神病人刑法学上的辨认能力。对《中华人民共和国刑法》第十八条规定“应当负刑事责任,但是可以从轻或者减轻处罚”的“限制刑事责任能力”精神病人,审判机关可依据常识性辨认能力正常,予以审判。

3.2 ASCSIC 显示出良好的效度 量表各因素与总量表得分的相关系数(0.672~0.897)大于各因素之间的相关系数(0.401~0.596),说明量表各因素之间具有相互独立性和关联性,具有较好的结构效度。验证性因素分析得到的最终模型与资料拟合指标良好^[15],其中 CMIN/DF<3, RMR、RMSEA<0.05, GFI、CFI、TLI、IFI 均>0.90,支持了探索性因素分析结果。在实证效度考察中,以 ASCSIC 确定的划界分进行分级的结果与鉴定专家意见一致性高,可以对各类违法行为人的常识性辨认能力进行标准化量化评定。

3.3 ASCSIC 显示出良好的信度 信度结果显示,全量表内部一致性系数为 0.935,前后顺序分半系数为 0.812;各因素内部一致性系数 0.847~0.923,前后顺序分半系数 0.717~0.883,6 周后的重测信度在 0.800 以上,均达到良好水平,说明量表具有良好的内源性和内部一致性,在不同时间测试结果具有良好的稳定性和一致性。

综上所述,本研究编制的常识性辨认能力评定量表包含了意识状态、认知功能、社会功能和犯罪心理学 4 个因素,具有较好的信效度,符合心理测量学要求^[16],是评价常识性辨认能力的有效工具。

本研究仍不可避免存在一些问题,如根据划界分区分常识性辨认能力等级有部分重叠,影响了区分效度。此外,常识性辨认能力理论上存在三级划分,即常识性辨认能力丧失、削弱和正常,但在量表编制过程中发现常识性辨认能力丧失入组的资料不足 10 例,可能与鉴定实践中,评定常识性辨认能力丧失罕见有关,因此本研究未能如愿进行常识性辨

认能力三级划分。在前瞻性研究中有必要扩大样本来源,增加样本的代表性,对划界分和量表信效度予以进一步研究考证。

【参考文献】

- [1] 刘协和. 试论我国精神疾病司法鉴定面临的问题[J]. 中国司法鉴定, 2015(6): 27-36.
- [2] 张钦廷. 精神病人刑事责任能力司法鉴定焦点问题探讨——以精神疾病司法鉴定人视角为出发点[J]. 中国司法鉴定, 2015(6): 44-50.
- [3] 河南“11.11 灭门案”一审判被告死刑曾鉴定患精神分裂致 4 人死亡[EB/OL]. (2018-10-23) [2020-5-7]. 最高法网站. <http://sifa.sina.cn/2018-10-23/detail-ixfexuws715-7947.d.html?from=wap>.
- [4] 死刑!“6·28”上海浦北路杀害小学生案宣判[EB/OL]. (2019-5-23) [2020-5-7]. 新民晚报. <http://3g.163.com/local/article/EFS793HU043899JR>.
- [5] 汪志良. 浅谈实质性辨认能力及其在司法精神病学实践中的争议[J]. 中华精神科杂志, 2016, 49(6): 418-419.
- [6] 黄丽勤. 精神障碍者刑事责任能力研究[M]. 2009 年版. 北京: 中国人民公安大学出版社, 2009: 15-16.
- [7] 高北陵, 李学武, 李毅, 等. 实质性辨认能力与刑法学中的辨认能力之差异探讨[J]. 中国法医学杂志, 2012, 27(6): 512-513.
- [8] 蔡伟雄, 郑瞻培, 邵阳, 等. 限定刑事责任能力评定量表的编制[J]. 法律与医学杂志, 2004, 11(4): 302-304.
- [9] 李毅, 高北陵, 胡峰, 等. 辨认和控制能力精神医学评定量表的初步编制[J]. 中国临床心理学杂志, 2011, 19(1): 48-51, 54.
- [10] 胡峰, 李毅, 李学武, 等. 实质性辨认能力与刑法中辨认能力探讨[J]. 临床心身疾病杂志, 2017, 23(6): 190-192.
- [11] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 171-173.
- [12] 李毅, 胡峰, 李学武, 等. 常识性辨认能力的多因素分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2019, 25(1): 110-113.
- [13] 杨超, 陈红, 胡小勇, 等. 中国居民社区责任感问卷的编制及信效度检验[J]. 中国临床心理学杂志, 2019, 27(2): 242-245.
- [14] 张爱艳, 元瑞. 精神鉴定启动再论[J]. 中国检察官, 2019(14): 17-21.
- [15] 付会斌, 潘海燕, 孔丹莉, 等. 二阶验证性因子模型的 AMOS 实现[J]. 中国卫生统计, 2013, 30(1): 52-56.
- [16] 淡鑫. 统计学编制量表的基本程序[J]. 新西部, 2015, 9: 132-152.

超声评估颈部占位致颈段气管狭窄移位的可行性研究

何 艳,姚卫东,金孝炬

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨超声评估颈段气管狭窄移位的可行性。**方法:**纳入拟在全身麻醉气管插管下行择期手术且术前已明确颈段气管狭窄移位的患者27例,使用超声观察患者颈部气管前壁形态结构,并分析超声和CT分别测量颈段气管最狭窄内径、气管最大移位距离的差异性及一致性。**结果:**当颈段气管受压狭窄移位时,超声仍能够较清晰地显示气管前壁形态结构;超声测量最狭窄处气管内径及气管最大移位距离分别为(10.52±2.10)mm、(13.11±8.41)mm,CT测量结果为(10.95±1.94)mm、(12.84±8.10)mm,差异均无统计学意义;两种方法测量最狭窄处气管内径及最大移位距离的相关系数(*r*)分别为0.84和0.97;最狭窄处气管内径的一致性界限(LoA)为-1.6~2.9mm,最大移位距离的一致性界限(LoA)为-3.7~4.4mm。两种测量方法一致性较高。**结论:**超声可准确评估因颈段占位所致的颈段气管狭窄移位情况,有望成为评估颈段气管异常的一种有价值的辅助手段。

【关键词】超声;气管狭窄;气管移位;颈部占位

【中图分类号】R 614;R 445.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.015

Feasibility of ultrasound to evaluate cervical tracheal with tracheal stenosis and displacement from neck mass

HE Yan, YAO Weidong, JIN Xiaojia

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

【Abstract】Objective: To investigate the feasibility of ultrasound in evaluating the degree of tracheal stenosis and displacement of cervical tracheal caused by neck mass. **Methods:** Twenty-seven patients diagnosed as cervical tracheal compression, scheduled for elective surgery requiring endotracheal intubation under general anesthesia, were enrolled in the study. Ultrasound was used to observe the structure of the anterior wall of the cervical trachea, and the inner diameter at the narrowest cervical trachea and the maximum deviation distance of the trachea measured by ultrasound and CT were analyzed. **Results:** Ultrasound could exhibit the shape and structure of the anterior wall of the cervical tracheal compressed by cervical mass. The inner diameter at the narrowest cervical trachea and the maximum deviation distance of the trachea measured were (10.52±2.10) and (13.11±8.41) by ultrasound, and (10.95±1.94) and (12.84±8.10) mm by CT, respectively. The paired *t*-test showed no significant difference between the two techniques. The correlation coefficient of the two methods for the inner diameter of the narrowest cervical trachea and the maximum deviation distance of the trachea were 0.84 and 0.96, respectively. The consistency limit (LoA) of the inner diameter of the narrowest cervical trachea and the maximum deviation distance of the trachea was -1.6 and 2.9 mm, -3.7 and 4.4 mm, respectively. There was a strong correlation between the two methods. **Conclusion:** Ultrasound can be accurate in evaluating degree of tracheal stenosis and displacement of cervical tracheal caused by neck mass, and is expected to be auxiliary means to evaluate tracheal anomalies of cervical airway.

【Key words】ultrasound; tracheal stenosis; tracheal displacement; neck mass

颈段气管是指环状软骨至胸骨颈静脉切迹上缘这一段的气管,是整个气道中非常重要的一部分,也是气管插管、气管切开的必经之路。围术期很多因素可导致颈段气管受压移位,如食管肿瘤、甲状腺占

位、颈部血肿等。气管管腔受压狭窄后,可导致气管导管型号选择困难,如导管型号选择不当,反复更换导管可诱发气道水肿,甚至可能引发不能插管、不能通气的临床危急情景,颈段气管受压移位后建立紧

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(KY23600316);安徽省重点研究与开发计划项目(201904b11020014)

收稿日期:2020-03-10

作者简介:何 艳(1988-),女,住院医师,(电话)18297530371,(电子信箱)382358388@qq.com;

姚卫东,男,副主任医师,(电子信箱)yaowdmd@163.com,通信作者。

急气道往往存在一定的困难,因此术前必须正确评估颈段气管狭窄移位情况^[1]。既往的研究证实超声可以清楚地显示正常气管前壁的结构形态^[2-3],准确地测量气管内径,指导气管导管型号的选择^[4-5],且超声检查颈部气管技术简单易学^[6]。但超声是否能够评估颈段气管狭窄移位情况,这方面的研究目前较少。本研究旨在探讨超声用于评估颈部占位引起的颈段气管狭窄移位的可行性,并与CT比较,评估该方法的准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究已获得弋矶山医院伦理委员会批准[NO:(2013)91],本研究共纳入2015年1月~2019年12月期间术前明确颈部气管存在受压移位狭窄并拟在全身麻醉气管插管下行择期手术的患者27例。排除标准:颈部皮肤感染者,颈部创伤患者,气管内肿瘤患者,胸骨后甲状腺占位患者。

1.2 CT检查 使用CT设备(荷兰皇家 Philips 公司 Brilliance 64 排多层螺旋 CT),将CT厚度设置为6 mm。嘱患者去枕平卧,头颈部正中后仰,保证呼吸正常,行颈段CT扫描。使用CT自带的数据处理软件,测量最狭窄处的气管内径,测量气管移位最明显处气管中线与颈部正中线的距离即气管最大移位距离(图1、2)。

1.3 超声检查 使用超声设备(开立生物医疗公司 SonoScape S8 彩色超声仪),线阵探头频率设定为5~12 MHz,深度设置为2~5 cm。可选择局部放大功能以清楚显示气管图像。嘱患者于CT检查相同体位下行超声检查。

1.3.1 观察颈段气管前壁软骨形态结构 横切面观察:首先超声探头与颈部正中垂直放置,定位环状软骨,检查应从环状软骨以下开始,因气管偏离颈部正中,每一横切面应左右滑动探头至可以显示完整的气管环,观察每一横切面气管前壁软骨环回声是否完整、规则、连续,且每一切面均应环绕气管进行检查;纵切面观察:超声探头与颈部正中线平行放置,调整滑动探头使颈段所有软骨回声均出现在同一超声图像中,观察软骨形态、大小形状是否规则,是否均匀一致。

1.3.2 测量颈段最狭窄处气管内径 横切面观察:从环状软骨向下滑动超声探头直至胸骨上切迹,环绕颈部左右滑动探头至可以显示完整的气管环,探及气管腔明显减小处,使用超声测量颈段气管环的内横径,同时应上下扫查测量对比得出最狭窄气管内径(图3)。

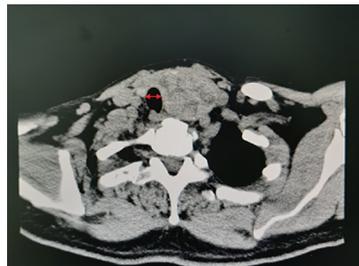


图1 CT测量气管最狭窄处气管内横径

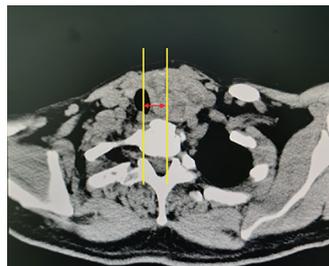


图2 CT测量气管最大移位距离



图3 超声测量最狭窄处气管内横径

1.3.3 测量颈段气管最大移位距离 沿颈部正中向下滑动探头,观察气管是否一致位于超声图像中央,如有偏移向一侧,则可认为气管偏移;在观察移位最明显的位置,左右滑动探头使气管图像置于超声图像的中央,在体表标记超声探头中线的的位置,测量该标记点到患者颈部正中的距离,即为最大偏移距离(见图4)。超声测量结果均为同一麻醉医生收集,以上所有数据均重复测量3次取平均值。

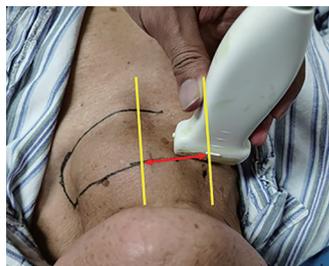


图4 超声测量气管最大移位距离

1.4 气管导管型号选择 由同一主治麻醉医生根

据 CT 测量最狭窄处气管内径及临床经验(确保导管能够通过最狭窄处,同时维持最大的管腔内径),选择外径小于或等于最狭窄处气管内径的气管导管作为导管型号,记录插管是否成功,有无阻力;根据临床标准确定导管型号是否恰当:套囊不充气,手控通气,气道压在 10~25 cm H₂O 出现气道漏气,则认为导管型号恰当;气道压 ≤25 cm H₂O,听诊如果不漏气,则说明导管可能过粗;气道压 >25 cm H₂O,同时套囊充气压力 >25 cm H₂O 时仍漏气,则认为导管过细。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件和 MedCalc 19.02 软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行配对 *t* 检验;相关性采用直线相关分析;一致性分析采用 Bland-Altman 法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入患者中男性 6 例,女性 21 例,年龄(57.0 ± 12.6)岁,体质量(59.3 ± 7.9)kg,ASA 分级 I~III 级。纳入患者中颈部占位均为甲状腺占位,按甲状腺肿大分级, I 级 3 例, II 级 15 例, III 级 7 例,巨大甲状腺占位 2 例。

2.2 气管前壁形态结构 27 例中有 25 例患者颈部气管软骨环均可清楚显示,可观察约 4~5 个软骨环,气管前壁软骨环形态均连续有规则,无异常回声,但 2 例巨大甲状腺占位者因气管变形严重,超声无法清晰地显示每一截面气管前壁形态,但气管内径仍可以测得。

2.3 最狭窄处气管内径、气管最大移位距离 配对 *t* 检验法分析显示两种方法测量结果差异无统计学意义(见表 1);超声和 CT 测量最狭窄处气管内径相关系数 *r* = 0.839 (*P* = 0.000);两种方法测量最大移位距离相关系数 *r* = 0.968 (*P* = 0.000);Bland-Altman 分析两种方法测量结果的一致性;最狭窄处气管内径的一致性界限(LoA)为 -1.64~2.94 mm,最大移位距离的一致性界限(LoA)为 -3.71~4.40 mm(图 5、6)。

表 1 超声与 CT 测量最狭窄处气管内径、气管最大移位距离(*n* = 27, $\bar{x} \pm s$)

指标	mm			
	CT 测量结果	超声测量结果	<i>t</i>	<i>P</i>
最狭窄处气管内径	10.95 ± 1.94	10.52 ± 2.10	1.878	0.072
气管最大移位距离	12.84 ± 8.10	13.11 ± 8.41	-0.650	0.521

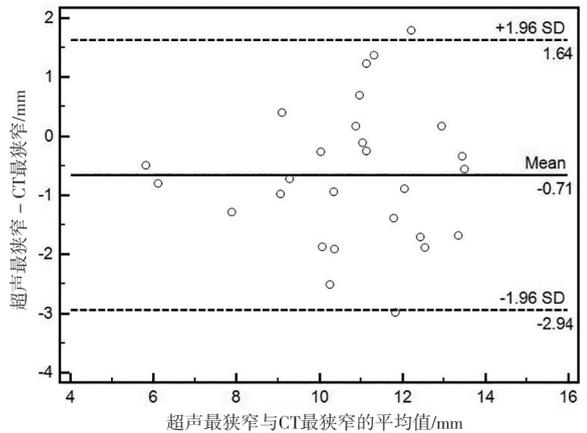


图 5 Bland-Altman 法分析超声与 CT 测量最狭窄气管内径一致性

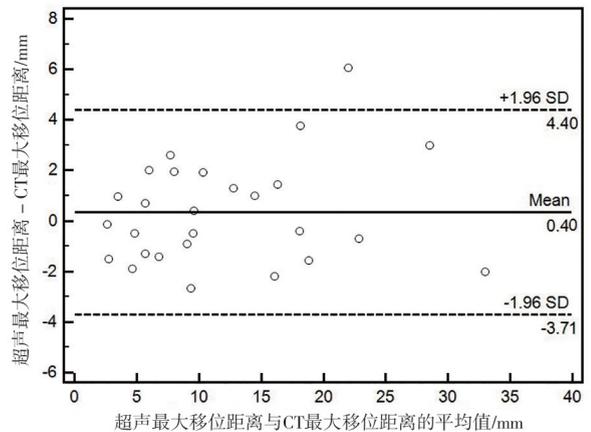


图 6 Bland-Altman 法分析超声与 CT 测量气管最大移位距离一致性

2.4 气管插管导管型号 选择 7.0 号导管 15 例, 6.5 号导管 7 例, 6 号导管 4 例, 5.5 号导管 1 例。27 例中 5 例选择外径约等于最狭窄处气管内径的导管型号,余均选择外径小于最狭窄处气管内径 0.5 mm 的导管型号;所有气管插管均一次性成功且置管过程中均无明显阻力,成功率 100%;27 例中符合最适插管 25 例,过粗 2 例,过细 0 例,最适插管率 92.5%。

3 讨论

本研究结果显示对于由颈段占位导致的气管狭窄移位,除 2 例巨大甲状腺占位外超声均能够较为清晰地显示气管前壁形态、结构,同时超声能够识别所有气管是否发生狭窄移位,测量颈段气管最狭窄处气管内径和最大位移距离,且测量结果与 CT 测量结果一致性较好,故本研究显示,超声对于评估颈段占位引起的气管狭窄移位程度具有一定的可行性。

纤维支气管镜和 CT 仍是目前诊断颈段气管病变的最常用技术^[7],但两者均具有一定创伤性,且无法床旁操作,在围术期,尤其是紧急突发情况下如颈部血肿,往往难以实施。超声检查法安全、无创,可床旁实施,且颈部气管位置表浅,是颈段气管围术期检查的理想方法之一。但目前超声用于评估颈段气管狭窄或者移位情况的研究相对较少。

Shih 等使用超声观察 6 名因不同原因所致气管狭窄的患者,其中 1 例为外源性压迫即颈部占位引起的气管狭窄,结果发现超声检查能够诊断气管狭窄^[8];国内学者何玮华等观察了由颈段良性病变导致的气管狭窄患者 23 例,分别使用超声和支气管镜观察患者的颈部气管,发现超声能够很好地显示气管前壁软骨的形态结构改变,并能测量最狭窄处的气管内横径,且测量结果与气管镜测量结果无统计差异,故该作者认为超声可用于评估颈段良性病变引起的气管狭窄^[9];另也有病例报道显示超声能够诊断气管内占位、先天性气管狭窄或者气道水肿引起的气管狭窄^[10-12]。本研究显示超声可以较为准确地评估由颈部占位引起的气管狭窄,再次验证了超声可用于评估气管狭窄情况;而对于其他原因(如气管内占位)所引起的气管狭窄,超声能否准确地诊断评估其异常情况仍有待进一步研究。目前超声用于评估气管移位情况的研究多限于病例分析^[13],本研究纳入更多病例,与 CT 检查对比分析,进一步验证了超声评估气管移位的可行性与准确性。

本研究中麻醉医生根据 CT 测量最狭窄处气管内径及临床经验选择相应的气管导管型号,结果均一次性插管成功,且合适率较高,说明 CT 能够指导该类患者的气管导管型号选择,与以往的研究一致。我们的研究中选择外径与最狭窄处内径相似的导管型号,同样插管成功且合适,可能由于该类气管虽受压变形,但气管支撑结构仍完整,具有一定扩张性有关。而超声测量结果是否可以指导该类患者的导管选择未来值得研究。

本实验的局限之处:纳入的病例中气管狭窄多表现为左右径的狭窄,但临床上也存在气管前后径受压狭窄的情况,而超声无法透过空气,对于前后径狭窄的评估可能存在一定的困难;本研究中纳入巨大甲状腺占位较少,巨大的甲状腺占位可能完全覆盖气管,导致气管位置过深,深部的气管结构显影会受到一定影响,另外对于巨大占位,由于占位不规则凸出体表,可能导致超声探头难以与皮肤完全

贴合,导致测量存在一定的误差,因此对于巨大的颈部占位导致的气管异常如需准备评估仍然需要行颈部 CT 检查。

综上所述,超声用于评估颈段占位导致的颈段气管受压移位具有一定的可行性,可在紧急情况下用于颈部气管狭窄或者移位的快速筛查,有潜力成为围术期诊断颈段气道狭窄移位一种床旁快捷、无创的辅助检查手段。但本研究中纳入的颈部巨大占位或气管前后径狭窄的病例较少,因此将来仍需要更多的实验数据扩充本研究的结论。

【参考文献】

- [1] UZAWA K, TOKUMINE J, LEFOR AK, *et al.* Difficult airway due to an undiagnosed subglottic tumor: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15): e3383.
- [2] 何玮华, 汤庆, 周大治, 等. 健康成人颈段气管的体外高频超声影像及测量分析[J]. *广州医药*, 2016, 47(6): 16-19.
- [3] 何玮华, 汤佳馨, 周大治, 等. 体外高频超声在良性颈段气管狭窄治疗随访分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2018, 11(3): 309-313.
- [4] LAKHAL K, DELPLACE X, COTTIER JP, *et al.* The feasibility of ultrasound to assess subglottic diameter [J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(3): 611-614.
- [5] KIM EJ, KIM SY, KIM WO, *et al.* Ultrasound measurement of subglottic diameter and an empirical formula for proper endotracheal tube fitting in children [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(9): 1124-1130.
- [6] CHENKIN J, MCCARTNEY CJ, JELIC T, *et al.* Defining the learning curve of point-of-care ultrasound for confirming endotracheal tube placement by emergency physicians [J]. *Crit Ultrasound J*, 2015, 7(1): 14.
- [7] HUDGINS PA, SIEGEL J, JACOBS I, *et al.* The normal pediatric larynx on CT and MR [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18(2): 239-245.
- [8] SHIH JY, LEE LN, WU HD, *et al.* Sonographic imaging of the trachea [J]. *Ultrasound Med*, 1997, 16(12): 783-790.
- [9] 何玮华, 李时悦, 汤庆, 等. 体外高频超声对颈段气管狭窄患者的气管测量[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(3): 224-225.
- [10] HE Y, YAO WD, JIN XJ. Bedside ultrasonography to guide intubation for a patient with an unexpected cervical tracheal stenosis: a case report [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(4): 456-458.
- [11] EICKEN JJ, WILCOX SR, LITEPLO AS, *et al.* Bedside sonographic diagnosis of tracheal stenosis [J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31(9): 1468-1470.
- [12] KAMEDA T, FUJITA M. Point-of-care ultrasound detection of tracheal wall thickening caused by smoke inhalation [J]. *Crit Ultrasound J*, 2014, 6(1): 11.
- [13] FOCHI O, FAVARATO M, BONAOMI E. Ultrasonographic diagnosis of tracheal compression [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(12): 2089.

二维斑点追踪技术评价系统性红斑狼疮患者右心室收缩功能的研究

季翔,张霞,冯慧俊

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

【摘要】目的:应用二维斑点追踪技术(2D-STI)评价系统性红斑狼疮(SLE)患者是否存在肺动脉高压(PH)时的右心室收缩功能改变情况。**方法:**选取79例SLE患者,按照肺动脉收缩压(PASP)高低分为SLE无PH组(A组)和合并PH组(B组);另选取健康对照组39例(C组)。传统二维超声心动图获取常规超声数据,2D-STI获取右心室整体纵向应变(RVGLS),比较上述各组参数的差异。**结果:**B组RVGLS绝对值较C组和A组均减小,A组RVGLS绝对值较C组亦减小,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),SLE患者的RVGLS绝对值与PASP呈负相关($P<0.05$)。**结论:**SLE患者右心室收缩功能受损,并且合并PH患者受损加重。2D-STI可以准确、客观、定量地评价SLE患者右心室收缩功能,为临床早期诊治提供依据。

【关键词】斑点追踪成像;系统性红斑狼疮;右心室功能;肺动脉高压

【中图分类号】R 593.24;R 540.45 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.016

Preliminary study on two-dimensional speckle-tracking imaging in evaluation of right ventricular systolic function in patients with systemic lupus erythematosus

Ji Xiang, ZHANG Xia, FENG Huijun

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

【Abstract】Objective: To evaluate the right ventricular systolic function in patients with systemic lupus erythematosus(SLE) with or without pulmonary hypertension(PH) by two-dimensional speckle-tracking imaging(2D-STI). **Methods:** Seventy-nine patients with SLE were divided into group A without PH and group B with PH according to the level of pulmonary artery systolic pressure(PASP). Another 39 health subjects were recruited as controls in group C. Common echocardiographic parameters were measured by conventional echocardiography, and the right ventricular global longitudinal strain(RVGLS) was obtained by 2D-STI. Then the differences of the above parameters were compared among groups. **Results:** The absolute value of RVGLS was significantly lower in group B than in group C and group A, and lower in group A than in control group C(all $P<0.05$), and negatively correlated with PASP in patients of SLE. **Conclusion:** Impaired right ventricular systolic function was seen in SLE patients, and the impairment tends to aggravate in patients with PH. 2D-STI can be accurately, objectively and quantitatively applied to evaluating the right ventricular systolic function of SLE patients, which may provide clinical evidence for early diagnosis and treatment of SLE.

【Key words】 speckle tracking imaging; systemic lupus erythematosus; right ventricular function; pulmonary hypertension

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是免疫性炎症性疾病,可影响全身多个器官,其中心血管最常受累^[1]。肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是SLE心脏受累常见的并发症^[2],是否合并PH是影响其病死率的主要因素。研究表明右心室功能决定疾病的预后,因此早期准确地发现右心功能的改变,有利于疾病的及时治疗。二维斑点追踪技术(two-dimensional speckle-tracking ima-

ging, 2D-STI)通过追踪超声波反射和散射产生的斑点回声,提取心肌变形的相关信息,可早期准确评价右心室功能。因此本研究通过2D-STI技术评价SLE患者的右心室收缩功能。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月~2020年3月在弋矶山医院诊断为SLE的患者79例及健康志愿者

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(1704J0804048);芜湖市科技计划项目(2020ms3-5)

收稿日期:2020-04-20

作者简介:季翔(1991-),男,住院医师,2018级硕士研究生,(电话)18921825155,(电子信箱)jx1223908317@163.com;

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

39例,共118例。所有患者临床诊断均满足SLE国际临床协作组的诊断标准^[3],PH诊断标准参考2018年英国超声心动图学会(BSE)超声心动图评价PH指南^[4],即当肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)≥35 mmHg时诊断为PH。排除标准:①左心室扩大(男性左心室内径>55 mm,女性左心室内径>52 mm)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<50%;②其他心脏疾病如心肌病、冠心病等;③影响心肌收缩功能的心外疾病,如高血压、糖尿病等;④不能配合检查;⑤超声图像欠佳患者。

将SLE患者分为两组:A组为SLE无PH者36例,其中男4例,女32例,年龄26~59岁,平均年龄(42.67±8.58)岁;B组为SLE合并PH者43例,其中男4例,女39例,年龄24~58岁,平均年龄(41.49±8.28)岁。39例健康志愿者为对照组C组,性别、年龄与SLE组相匹配,男4例,女35例,年龄26~57岁,平均年龄(41.72±8.11)岁。

1.2 仪器与方法 采用Philips EPIQ 7C超声诊断仪,S5-1探头,频率1~5 MHz;配备Qlab 10.5工作站。受检者为左侧卧位,并同时记录胸导联心电图。采用美国超声心动图学会(ASE)2018年推荐的右心室常规超声测量指标^[5]:在左心室长轴观测量右心室舒张末期前壁厚度(RVWT),右心室舒张末期横径(RVEDD)、右心室舒张末期面积(RVEDA)、右

心室收缩末期面积(RVESA)在心尖四腔观测量,右心室面积变化分数(FAC)=(RVEDA-RVESA)/RVEDA×100%,根据身高、体质量计算出体表面积(BSA),BSA计算公式:BSA(m²)=0.0061×身高(cm)+0.0128×体质量(kg)-0.1529,并将右心室常规指标通过BSA标化,获得标化后指标右心室舒张末期横径指数(RVEDDI);组织多普勒测量三尖瓣环收缩期峰值速度(S');三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)通过M超测量;PASP通过三尖瓣返流峰值流速及压差来估算。

2D-STI指标:获取以右心室为主的心尖四腔观二维动态图像,取3个连续的心动周期,用QLAB工作站中的aCMQ分析,手动描绘右心室壁区域,软件自动获得右心室纵向应变曲线,得到右心室整体纵向应变(RVGLS)值。

1.3 统计学分析 应用SPSS 18.0软件。用 $\bar{x}±s$ 表示计量资料,用单因素方差分析进行多组间比较,用SNK法进行多组间两两比较;用率(%)表示计数资料,行 χ^2 检验。用Pearson相关分析评价PASP与RVGLS的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 3组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组一般资料比较

组别	年龄/岁	性别 (男/女)	HR/ (次/分钟)	BMI/(kg/m ²)	BSA/m ²	舒张压/mmHg	收缩压/mmHg	LVEF/%
C组	41.72±8.11	4/35	74.31±5.36	21.76±2.12	1.90±0.12	72.61±6.15	117.86±11.17	65.64±4.40
A组	42.67±8.58	4/32	73.58±6.37	22.30±2.26	1.87±0.13	75.50±5.80	115.79±12.56	65.02±4.64
B组	41.49±8.28	4/39	75.21±6.10	21.75±2.08	1.86±0.15	75.80±9.90	114.87±14.92	63.67±5.61
F/χ^2	0.215	0.071	0.740	0.809	0.999	2.079	0.553	1.725
P	0.807	0.965	0.479	0.448	0.372	0.130	0.577	0.183

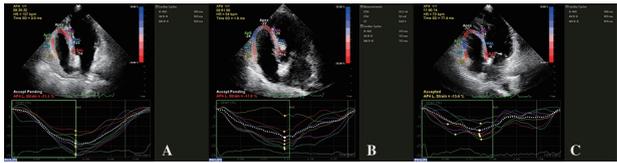
2.2 超声心动图数据比较 A组RVGLS绝对值较C组减小,差异有统计学意义($P<0.05$),其他指标在两组的差异无统计学意义($P>0.05$);B组RVWT、RVEDDI及PASP值较C组增大,B组S'、

TAPSE、FAC及RVGLS绝对值较C组减小,B组RVWT、PASP较A组增大,B组TAPSE、RVGLS绝对值较A组减小,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2、图1。

表2 各组超声心动图数据比较

组别	PASP/mmHg	RVWT/mm	TAPSE/mm	RVEDDI/(mm/m ²)	FAC/%	S'/(cm/s)	RVGLS绝对值/%
C组	21.72±3.07	4.12±0.26	21.96±3.03	15.73±1.29	46.64±3.09	14.38±1.16	21.20±3.99
A组	24.61±3.25	4.23±0.27	20.31±4.06	16.52±1.63	45.06±4.16	13.96±1.42	17.96±4.57*
B组	56.60±12.41**	4.96±0.50**	15.50±5.33**	17.43±4.24*	43.28±5.12*	13.22±2.53*	13.07±6.20**
F	246.213	63.178	25.124	3.729	6.426	4.188	26.851
P	0.000	0.000	0.000	0.027	0.002	0.018	0.000

注:与C组比较,* $P<0.05$;与A组比较,# $P<0.05$ 。



A;C组的心尖四腔心切面纵向应变曲线;B;A组的心尖四腔心切面纵向应变曲线;C;B组的心尖四腔心切面纵向应变曲线。

图1 各组纵向应变曲线

2.3 相关性分析 SLE患者的RVGLS绝对值与PASP呈负相关($r=-0.765$),差异有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨论

SLE是一种多发于青年女性的自身免疫性疾病,其心脏受累起病隐匿,早期诊断困难。PH是SLE患者的常见并发症,是导致心脏右心功能受损加重的重要因素,研究表明合并PH的SLE患者的两年病死率超过50%,且病程越长,患者合并PH的可能性越大^[6],严重危及着人类的身体健康。本次研究结果发现无PH的SLE患者右心收缩功能常规指标变化不明显,是由于早期SLE患者右心构型无明显变化,常规超声心动图不能发现细小变化;然而合并PH的SLE患者右心收缩功能常规指标减退,和既往研究结果^[1,6-7]一致,SLE并发PH时,肺动脉的持续性收缩、重构,导致右心室代偿性扩大、右心室游离壁增厚,当PASP继续增高,最终导致常规超声指标S'₁/TAPSE及FAC下降,即右心室整体收缩功能下降。右心室形态不规则,解剖结构复杂,常规二维超声不能较早发现右心功能异常。既往研究表明^[8]右心功能与疾病的严重程度及预后密切相关,故早期发现SLE患者右心功能的变化具有重要临床意义。

2D-STI技术通过追踪感兴趣区域内心肌声学斑点的运动状态反映心肌的应变和应变率来评价心脏功能,无角度依赖性,重复性较高,可以更加早期、精确地对心室功能进行定量评价^[9],并且2D-STI的纵向应变作为左心室收缩功能评价指标已经纳入2015年ASE指南^[10]。既往有学者应用2D-STI评价SLE患者的左心室收缩功能变化情况^[11-12],也均能较早期、可靠地反映左心室收缩功能的变化情况。由于右心室心肌长轴收缩对总的右心室射血能力的贡献占到80%,右心室游离壁的纵向应变较心肌其他方向的应变更敏感地反映心血管疾病发病早期心内膜下微循环改变,故2D-STI的定量指标RVGLS可以作为评价右心室收缩功能的早期可靠指标^[13]。因此本研究通过2D-STI技术评价了SLE

患者的右心室收缩功能指标RVGLS的变化情况。研究结果显示合并PH的SLE组患者RVGLS绝对值较对照组及无PH的SLE组患者减小,无PH的SLE组患者RVGLS绝对值较对照组减小,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。表明SLE组患者在无PH时即出现右心室收缩功能减退,由于SLE患者免疫与炎症反应引起免疫复合物的沉积,激活补体产生全身周围血管炎,故早期SLE患者已经影响心内膜下微循环供血,导致RVGLS绝对值减小,右心室收缩功能受损;而随着病程的进展,PASP逐渐增高,右心室后负荷随之加重,肺血管顺应性降低,右心室扩大、右心室壁增厚,导致右心室心肌缺血加重,RVGLS绝对值进一步减小,而PASP与RVGLS绝对值呈中度负相关($r=-0.76$),与张贺彬等研究结果一致^[14]。

由于本次研究病例数有限,未将SLE患者病程纳入参考指标,故将在后续加大样本量,以便更好地指导临床治疗。

综上所述,未合并PH的SLE患者右心室收缩功能已经受损,合并PH会加重SLE患者右心室收缩功能受损程度,2D-STI可以早期、准确、定量评价SLE患者右心室收缩功能,可为临床早期诊治提供依据,值得推广。

【参考文献】

- [1] 林庆陕,张利荣,谢玉环.二维斑点追踪技术在评价系统性红斑狼疮患者早期右心室收缩与舒张功能的应用[J].中国实验诊断学,2018,22(4):583-586.
- [2] BUONAURO A, SORRENTINO R, ESPOSITO R, *et al.* Three-dimensional echocardiographic evaluation of the right ventricle in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28(4):538-544.
- [3] PETRI M, ORBAI AM, ALARCON GS, *et al.* Derivation and validation of the systemic lupus international coll-aborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8):2677-2686.
- [4] AUGUSTINE DX, COATES-BRADSHAW LD, WILLIS J, *et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British society of echocardiography [J]. *Echo Res Pract*, 2018, 5(3):G11-G24.
- [5] MITCHELL C, RAHKO PS, BLAUWET LA, *et al.* Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American society of echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(1):1-64.
- [6] 王颖,董彧,孙利华,等.二维斑点追踪技术评价系统性红斑狼疮并发不同程度肺动脉收缩压患者右心室功能[J].中国超声医学杂志,2018,34(2):129-132.

12例肾上腺少见或罕见肿瘤及肿瘤样病变的影像学表现

胡磊¹,刘啸峰¹,丁晓娟¹,汪志亮¹,张京刚²

(1.池州市人民医院 医学影像科,安徽 池州 247100;2.常州市第一人民医院 医学影像科,江苏 常州 213003)

【摘要】目的:分析12例肾上腺少见、罕见肿瘤及肿瘤样病变的影像学表现,旨在加深认识及提高诊断水平。**方法:**收集12例经病理证实的肾上腺少见、罕见肿瘤及肿瘤样病变的临床及影像学资料,分析及总结这类疾病的影像学表现。**结果:**肾上腺囊肿4例,淋巴瘤2例,其余病变均为1例。肾上腺真性囊肿为无强化的类圆形水样密度影;出血性假性囊肿边缘毛糙伴囊壁轻度延迟强化;淋巴管瘤呈水样密度肿块伴钙化,壁和分隔轻度强化;淋巴瘤为实性肿块,增强中等强化,内见条片状坏死;皮质腺瘤大范围坏死囊变,实性成分明显延迟强化;海绵状血管瘤中心圆点状钙化,延迟期轻度强化;孤立性纤维瘤呈实性肿块伴持续强化;腺瘤样瘤呈囊性肿块,壁和分隔持续强化;复合性血管内皮瘤呈囊实性肿块,实性成分富血供伴充填式延迟强化。**结论:**肾上腺真性囊肿和淋巴管瘤的影像学诊断较明确,其余肾上腺少见、罕见病变部分有相对特征性表现;而腺瘤样瘤、复合性血管内皮瘤术前诊断困难,需病理学明确诊断。

【关键词】肾上腺;体层摄影术,X线计算机;磁共振成像

【中图分类号】R 445;R 737.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.017

基金项目:国家自然科学基金项目(81901696)

收稿日期:2020-04-11

作者简介:胡磊(1986-),男,主治医师,(电话)15339660060,(电子信箱)xshyhulei@163.com;

刘啸峰,男,副主任医师,(电子信箱)lxf6364@sina.com,通信作者。

- [7] LUO R, CUI H, HUANG D, *et al.* Early Assessment of right ventricular function in systemic lupus erythematosus patients using strain and strain rate imaging [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 111(1):75-81.
- [8] INAMI T, KATAOKA M, ANDO M, *et al.* A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94587.
- [9] MCLEOD G, SHUM K, GUPTA T, *et al.* Echocardiography in congenital heart disease [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(5-6):468-475.
- [10] LANG RM, BADANO LP, MOR-AVI V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3):233-270.
- [11] DU TOIT R, HERBST PG, VAN RENSBURG A, *et al.* Speckle tracking echocardiography in acute lupus myocarditis: comparison to conventional echocardiography [J]. *Echo Res Pract*, 2017, 4(2):9-19.
- [12] NIKDOUST F, BOLOURI E, TABATABAEI SA, *et al.* Early diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus via global longitudinal strain (GLS) by speckle tracking echocardiography [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2018, 10(4):231-235.
- [13] BADANO LP, KOLIAS TJ, MURARU D, *et al.* Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echo cardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/industry task force to standardize deformation imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(6):591-600.
- [14] 张贺彬,高枫,黄国庆,等.斑点追踪技术评价系统性红斑狼疮患者右心室收缩功能[J]. *浙江医学*, 2017, 39(15):1280-1283,1290.

Imaging findings of rare adrenal tumor and tumor-like lesions in 12 cases

HU Lei, LIU Xiaofeng, DING Xiaojuan, WANG Zhiliang, ZHANG Jinggang

Department of Radiology, Chizhou People's Hospital, Chizhou 247100, China

[Abstract] Objective: To analyze the imaging findings of rare adrenal tumors and tumor-like lesions in 12 cases for better understanding and improvement of diagnosis of this neoplasm. **Methods:** Clinical and imaging data were obtained from 12 cases of pathologically confirmed rare adrenal tumors and tumor-like lesions, and retrospectively analyzed regarding the imaging manifestations of such tumor. **Results:** Of the 12 cases, 4 were adrenal cyst, 2 lymphoma, and 1 was other lesions. True adrenal cysts were characterized by non-enhanced round watery density shadows. Hemorrhagic pseudocyst showed rough edges and slightly delayed enhancement of the cyst wall, while lymphangioma showed watery density mass with calcification, and slight wall and septal enhancement. Lymphomas exhibited solid masses with moderate enhancement and strip necrosis. Extensive necrotic cyst with obviously delayed enhancement of solid components was seen in cortical adenocarcinoma. Cavernous hemangioma displayed dotted calcification and slight enhancement in delay phase, and solitary fibroids presented as solid masses with continuous enhancement. Adenomatoid tumor was characterized by cystic masses with continuous enhancement of wall and separations. Composite hemangioendothelioma demonstrated mixture of cystic and solid structures, and the solid component was rich in blood supply with delayed enhancement and progressive filling. **Conclusion:** True adrenal cysts and lymphangiomas can be clearly diagnosed by their imaging presentations, while other rare adrenal lesions have relatively characteristic manifestations. However, preoperative diagnosis of adenomatoid tumor and composite hemangioendothelioma can be difficult, and need pathological confirmation.

[Key words] adrenal glands; tomography, X-ray computed; magnetic resonance imaging

随着医学影像技术的进步,肾上腺病变越来越多地被发现,其中又以肿瘤和肿瘤样病变居多。除常见的腺瘤、嗜铬细胞瘤及髓性脂肪瘤外,其余病变发病率较低,又缺乏认识,误诊时有发生。本研究收集经病理诊断的12例肾上腺的少罕见肿瘤和肿瘤样病变的临床及影像资料,旨在加深对这类疾病的认识,提高影像诊断水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集池州市人民医院2016年2月~2019年12月经病理证实的肾上腺少见、罕见肿瘤及肿瘤样病变12例,其中男性7例,年龄31~71岁,平均年龄(53.6±12.2)岁(符合正态分布)。除2例淋巴瘤是双侧发病外,其余均为单侧单发,其中右侧4例,左侧6例。检查方法中,7例行CT平扫和增强检查,4例行CT平扫、MR平扫和增强检查,另1例同时行CT、MR平扫和增强检查。

1.2 方法 CT检查在GE Light Speed VCT 64排螺旋CT上完成,管电压120 kV,采用自动管电流技术,扫描层厚5 mm,螺距0.984。增强对比剂为碘佛醇(320 mg/mL),采用双筒高压注射器以流动速率3.0 mL/s注射于肘静脉内,分别于注射后30、70、180 s完成三期增强扫描。

MR检查在GE 1.5T光纤MR optix360磁共振扫描仪上完成,平扫序列为横轴位T2 FSE、2D Dual-Echo、DWI(b=0、600、1000 s/mm²)、冠状位2D FIESTA,增强采用LAVA技术,扫描横轴位和冠状位,层厚4 mm,层间距1 mm。增强扫描采用双筒高压注射器以流动速率2.0 mL/s于肘静脉内注射钆特酸葡胺注射液(0.1 mmol/kg)。

2 结果

12例肾上腺少见或罕见肿瘤及肿瘤样病变的一般临床资料见表1。

表1 12例肾上腺少见或罕见肿瘤及肿瘤样病变的临床资料

序号	性别	年龄/岁	病变部位	大小(cm×cm)	临床病史	病理诊断
1	男	53	右	2.4×1.7	体检发现	囊肿
2	男	44	左	8.6×7.9	腰部酸痛不适	囊肿
3	女	31	右	6.4×6.3	腰腹部疼痛	囊肿
4	女	50	右	2.2×1.5	体检发现	出血性假性囊肿伴纤维组织增生
5	男	65	左	4.0×2.7	幽门梗阻	淋巴管瘤
6	男	71	双侧	右侧14.6×9.4 左侧6.0×5.4	乏力消瘦伴纳差	弥漫性大B细胞淋巴瘤
7	男	41	双侧	右侧5.6×4.4 左侧2.7×1.6	腹部胀痛伴体质量减轻	弥漫性大B细胞淋巴瘤
8	女	68	左	1.5×1.1	高血压,头晕伴偶尔视物模糊	海绵状血管瘤
9	女	43	左	11.5×9.3	体检发现	皮质腺瘤
10	男	56	左	5.0×4.7	外伤检查时偶然发现	孤立性纤维瘤
11	男	63	左	4.0×3.2	体检发现	腺瘤样瘤
12	女	58	右	5.4×4.8	腰部不适1个月余	复合性血管内皮瘤

肾上腺真性囊肿 3 例,CT 为不强化的薄壁类圆形水样密度影,1 例囊壁有条状钙化。出血性假性囊肿 CT 为软组织密度影,边缘毛糙,增强囊壁轻度延迟强化。肾上腺淋巴瘤 1 例,CT 呈不规则的水样密度影,囊壁见结节状钙化,内见细条样分隔,增强囊壁及分隔轻度强化。肾上腺弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 2 例,CT 为双侧肾上腺软组织密度肿块,增强中度延迟强化,内见条片及裂隙样坏死,伴右肾不同程度受侵;其中 1 例右肾上腺肿块向腹腔内生长,并见“血管漂浮征”。另肾上腺海绵状血管瘤、皮质腺瘤、孤立性纤维瘤、腺瘤样瘤及复合性血管内皮瘤影像学表现详见图 1~5。



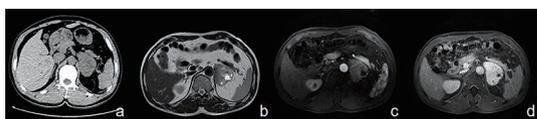
女,68 岁。a. CT 平扫示左侧肾上腺等密度结节影,中心圆点状钙化;b. 延迟期冠状位 MPR 重建,肿瘤轻度强化。

图 1 左肾上腺海绵状血管瘤



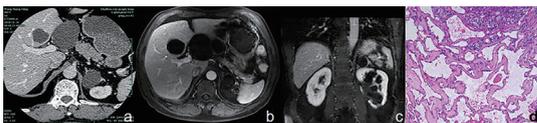
女,43 岁。a. CT 冠状位重建 MIP 图见左肾上腺囊实性肿块,内见多支肿瘤血管;b. 延迟期实性成分持续强化,肿瘤血管周围实质强化更显著。

图 2 左肾上腺皮质腺瘤



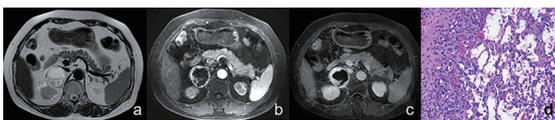
男,56 岁。a. CT 见左肾上腺实性肿块;b. T2WI 呈等、稍高信号肿块,内见散在条状低信号及小囊变影;c、d. 增强后持续强化,部分条状低信号在延迟期呈等信号。

图 3 左肾上腺孤立性纤维瘤



男,63 岁。a. CT 静脉期示左肾上腺水样密度肿块;b、c. MR 增强横轴位及冠状位见瘤壁及分隔延迟强化,瘤壁厚薄不均匀;d. 镜下见内衬扁平上皮的大小不一的囊腔样结构在肾上腺皮质内浸润生长(HE, x200)。

图 4 左肾上腺腺瘤样瘤



女,58 岁。a. T2WI 呈囊实性肿块,实性部分呈高信号;b. 动脉期实性部分近似血管样强化;c. 延迟期呈充填式持续强化;d. 镜下见良性及中间型血管肿瘤成分(HE, x200)。

图 5 右肾上腺复合性血管内皮瘤

3 讨论

本组病例除皮质腺瘤外,其余病变均来源于肾上腺间质。除 1 例海绵状血管瘤伴明确的继发性高血压外,其余均不伴内分泌功能异常,这给术前诊断带来困难。

本组 3 例肾上腺真性囊肿表现典型,均为无强化的类圆形水样密度影,其中 1 例囊壁见点条状钙化,术前能明确诊断。出血性假性囊肿为肾上腺出血后血肿机化形成,影像表现与出血的时期密切相关,囊壁常因机化、纤维化而显示毛糙,而增强扫描对判断是否为囊性病变更有较大价值;另外 MRI 对判断出血的时期更有优势,特别是慢性期囊肿边缘可见含铁血黄素沉积形成的低信号环影。肾上腺淋巴瘤多呈分叶状或类似管道状的水样密度影,可伴结节状钙化^[1],囊壁和分隔轻度强化;而囊肿因张力更大,故多呈类圆形外观,且分隔少见,可与其鉴别。

本组 1 例肾上腺海绵状血管瘤 CT 表现为软组织密度结节伴圆点状钙化,延迟期轻度强化,推测这与瘤内出血、血栓机化及静脉石的形成导致对比剂进入非常缓慢有关。既往文献报道极少数海绵状血管瘤可伴内分泌功能异常,推测是肿瘤位于肾上腺髓质区导致局部压力增大,分泌了较多的儿茶酚胺及醛固酮所致^[2],而本例术前血压达 200/110 mm-Hg,术后恢复正常,也与文献报道相吻合。本例影像表现上需与肾上腺腺瘤、结核及神经鞘瘤鉴别。腺瘤富含脂质,平扫密度低且少见钙化,增强后强化明显,且廓清迅速。肾上腺结核常由其他部位结核血行播散形成,多双侧发生,边缘常有渗出,增强以环形强化多见,若伴 Addison 病时有皮肤色素沉着、乏力消瘦等症状^[3]。肾上腺神经鞘瘤较小时常以 Antoni A 型成分为主,密度均匀且强化明显,而且钙化少见,多呈边缘的点状及细条状钙化^[4]。然而本例海绵状血管瘤表现极不典型,术前诊断困难。

肾上腺皮质腺瘤发病隐匿且临床预后差,部分可伴内分泌功能异常。本组 1 例 CT 为囊实性肿块,瘤体长径达 11.5 cm,实性成分明显延迟强化,并侵犯脏层包膜,这与文献报道的皮质腺瘤体积大、延迟强化及易侵犯周围结构的表現相似^[5]。较特别的表現是延迟期沿肿瘤血管周围的实质显著强化,推测与肿瘤血管周围形成丰富的毛细血管网以及肿瘤细胞增生活跃有关,但这是否为其特征性表現则需更大样本量观察。

肾上腺淋巴瘤以非霍奇金淋巴瘤居多,且多为继发性。本组 2 例 CT 为双侧肾上腺中等强化的软

组织肿块,并向肾周间隙生长且侵犯右肾,推测与肾周间隙结缔组织疏松,肿瘤生长压力更小有关。2例瘤内均可见裂隙及条片状坏死,推测可能是淋巴瘤内瘤细胞的分化程度不同所致,也提示弥漫大B细胞淋巴瘤相对更容易坏死的特性;其中1例见“血管漂浮征”,也与淋巴瘤不易侵犯血管的特性相吻合。本组2例CT表现基本与文献描述相符^[6]。

本组1例肾上腺孤立性纤维瘤表现为分叶状肿块影,T2WI上信号混杂并增强持续强化,提示该肿瘤成分复杂,细胞密集以及血管丰富;另外瘤内点条状低信号影在延迟期强化,这也符合胶原纤维的MR信号特征及强化方式^[7]。本例术前诊断为嗜铬细胞瘤,回顾性分析认为,其T2WI信号较低、瘤体大而囊变少、强化峰值较晚等征象与嗜铬细胞瘤影像表现均有不同之处。

腺瘤样瘤具有良性生物学行为,多见于成年人的生殖系统,极少发生于肾上腺^[8]。在组织学上分为腺样、血管瘤样、实性或囊性,但多以一种成分占主导的混合型常见,而囊性表现则是其不常见的类型^[9]。本组1例腺瘤样瘤表现与淋巴瘤非常相似,甚至需与节细胞神经瘤、囊变的嗜铬细胞瘤鉴别。节细胞神经瘤多呈嵌入式生长,典型征象是高信号黏液夹杂低信号的纤维及细胞密集区,形成漩涡征^[10];嗜铬细胞瘤大范围囊变时,壁及分隔常厚薄不均,且早期强化显著,临床多见高血压病史。回顾性分析认为本例除了形态相对规则、无钙化,壁及分隔强化较淋巴瘤明显之外,其余并无特异性表现,最终需病理明确诊断。

复合性血管内皮瘤是一种罕见的中间型肿瘤,病理上是由不同比例的良性、中间性、恶性血管肿瘤成分混合形成^[11],局部复发多见,远处转移极其少见,这种特性可能与肿瘤的多中心起源密切相关^[12]。发病部位多见于手足,而少见于头颈、肺、膀胱、椎旁、纵膈等处^[13-15],目前尚未找到发生于肾上腺的病例报道。本组1例特征表现是T2WI高信号的实体部分增强显著强化,并呈渐近性充填式强化方式,这些都与常见血管源性肿瘤影像表现有相似之处。本例术前误诊为嗜铬细胞瘤,回顾性分析发现该肿瘤影像表现与嗜铬细胞瘤非常相似,不同的是嗜铬细胞瘤常伴儿茶酚胺分泌增多,亦不具有渐近性充填式强化的特征。但因该肿瘤临床罕见,最

终需病理学诊断。

综上所述,肾上腺真性囊肿、淋巴瘤影像学大多可明确诊断;出血性假性囊肿、皮质腺瘤、淋巴瘤、海绵状血管瘤、孤立性纤维瘤有相对特征的影像学表现;腺瘤样瘤、复合性血管内皮瘤术前诊断困难,需病理学检查明确诊断。

【参考文献】

[1] 周忠涵,王方明,孙立江,等. 成人腹腔淋巴瘤误诊为肾上腺囊肿1例[J]. 现代泌尿外科杂志,2019,24(9):779-780.

[2] NG A, LOH H, SHUM C, et al. A Case of adrenal cavernous hemangioma presenting with progressive enlargement and apparent hormonal hypersecretion [J]. Endocrine Practice, 2008, 14(1): 104-108.

[3] 全昌斌,袁小东,时文伟,等. 多层螺旋CT对肾上腺结核的诊断价值[J]. 临床放射学杂志,2015,34(8):1242-1246.

[4] 姜喜锋,徐红卫,汪浒,等. 肾上腺神经鞘瘤的CT影像特点(附14例报告)[J]. 医学影像学杂志,2018,28(2):272-275.

[5] 茹立,陈挺,李盛,等. 肾上腺皮质腺瘤的CT、MR影像学特点及临床表现并文献复习[J]. 医学影像学杂志,2019,29(11):1985-1988.

[6] 刘丹,吴麟,李声鸿,等. 继发性肾上腺弥漫大B细胞淋巴瘤影像学表现[J]. 南昌大学学报(医学版),2017,57(2):39-42,45.

[7] 黄晓斌,刘浩,张娣,等. 孤立性纤维瘤的影像诊断及病理分析[J]. 医学影像学杂志,2019,29(11):1892-1895.

[8] 薛霜,轩昂,陈国晓,等. 肾上腺腺瘤样瘤3例临床及病理分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2019,34(3):76-78.

[9] WAKITA Y, TAKAHAMA J, YAMAUCHI S, et al. Uterine adenomatoid tumor associated with lymph node lesions: a case report [J]. Abdominal Radiology, 2020, 45(7): 2263-2267.

[10] 赵越,杨斌. 节细胞神经瘤的CT及MRI表现[J]. 放射学实践, 2019, 34(3): 90-95.

[11] REQUENA L, KUTZNER H. Hemangioendothelioma [J]. Seminars in Diagnostic Pathology, 2013, 30(1): 29-44.

[12] SHANG LEEN SARAH LAM, FISHER CYRIL, THWAY KHIN, et al. Composite hemangioendothelioma: clinical and histologic features of an enigmatic entity [J]. Advances in Anatomic Pathology, 2015, 22(4): 254-259.

[13] TSAI JW, HUANG HY, LEE JC, et al. Composite haemangioendothelioma: report of four cases with emphasis on atypical clinical presentation [J]. Pathology, 2011, 43(2): 176-180.

[14] GOK S, BERKMAN MZ, BAYKARA E, et al. Composite hemangioendothelioma settled in the paraspinal region: a rare case report [J]. Turkish Neurosurgery, 2020, 30(2): 299-302.

[15] 潘斌才,王春华,黄桂芳,等. 膀胱复合性血管内皮瘤1例并文献复习[J]. 临床与病理杂志,2019,39(10):2329-2334.

超声弹性成像评分法联合面积比法在 BI-RADS4 类乳腺肿块诊断中的价值

江姗姗¹,刘表虎²,刘超美¹,汪文军¹,周晓玉¹,胡媛君¹,戴 茜¹,汪 茜¹

(1. 黄山市人民医院 超声科,安徽 黄山 245000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 超声医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分析超声弹性成像(UE)评分法联合面积比(AR)法在 BI-RADS4 类乳腺肿块良恶性诊断中的价值。**方法:**选取 BI-RADS4 类乳腺肿块患者 61 例共 64 个肿块,对肿块进行超声弹性成像,先用评分法评分,然后测量弹性成像肿块面积比(AR),联合两种诊断方法对肿块进行良恶性诊断,最后与病理结果对照。**结果:**恶性肿块 30 个,良性肿块 34 个。在 64 个 BI-RADS4 类乳腺肿块的诊断中,UE 评分法诊断的灵敏度为 73.33%,特异度为 73.53%,准确度为 73.44%;AR 法诊断的灵敏度为 70%,特异度为 76.47%,准确度为 73.44%;两者联合诊断的灵敏度为 96.67%,特异度为 94.12%,准确度为 95.31%。**结论:**UE 评分法联合 AR 法在 BI-RADS4 类乳腺肿块诊断中具有较高的诊断价值。

【关键词】超声弹性成像;评分法;面积比;BI-RADS4 类

【中图分类号】R 445.1;R 737.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.018

Value of ultrasound elastography scoring with area ratio in diagnosis of BI-RADS4 breast lesion

JIANG Shanshan, LIU Biaohu, LIU Chaomei, WANG Wenjun, ZHOU Xiaoyu, HU Yuanjun, DAI Xi, WANG Xi

Department of Ultrasound, Huangshan People's Hospital, Huangshan 245000, China

【Abstract】Objective: To assess the value of combined ultrasound elastography (UE) scoring with area ratio in the diagnosis of benign and malignant mammary masses of grade four by Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS4). **Methods:** Sixty-one patients diagnosed as BI-RADS4 breast lesions ($n=64$) were included in our department. The masses were initially evaluated by UE scoring, and then the area ratio (AR) of the masses on UE was measured. The breast lesions were finally diagnosed by combined UE scoring with AR, and confirmed by pathological findings. **Results:** Of the 64 BI-RADS4 breast masses, 30 were malignant and 34 benign. The sensitivity, specificity and accuracy were 73.33%, 73.53% and 73.44% by UE scoring method, and 70%, 76.47% and 73.44% by AR, respectively. However, the sensitivity, specificity and accuracy were 96.67%, 94.12% and 95.31%, respectively, by combined use the two diagnoses. **Conclusion:** Combined UE scoring with AR can be higher value in diagnosis of BI-RADS4 breast lesion.

【Key words】 Ultrasound elastography; scoring method; area ratio; BI-RADS4

近年来,乳腺疾病的发病率已呈逐年攀升的趋势^[1]。乳腺良性疾病的治疗相对简单,患者预后一般较好,而乳腺癌则是威胁女性健康的重大疾病^[2]。研究表明,早期乳腺癌患者的预后远远优于进展期的乳腺癌患者^[3],因此早期诊断有着非常重要的意义^[4]。

超声弹性成像技术(ultrasonicelastography, UE)能够通过组织的硬度来帮助鉴别组织的类型^[5]。

据报道,乳腺内各组织间存在着较为稳定且显著的弹性系数差异,弹性系数由大到小依次为:浸润性导管癌、非浸润性导管癌、乳腺纤维化、正常乳腺组织、脂肪组织^[6]。肿块硬度越高,弹性系数越大,乳腺癌的可能性就越大^[7]。乳腺癌在生长过程中会向周围组织浸润生长,周围组织受到牵拉从而硬度增加,超声弹性图像中乳腺癌肿块的范围会增大^[8]。肿块超声弹性成像图与常规超声二维图像上的面积

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项基金(201707d08050007);弋矶山医院引进人才科研基金项目(YR201511)

收稿日期:2020-06-02

作者简介:江姗姗(1983-),女,主治医师,(电话)13955999033,(电子信箱)51968944@qq.com;

刘表虎,男,副主任医师,(电子信箱)lbhss123@163.com,通信作者。

比(area ratio, AR)可作为 UE 判断肿块性质的一种定量指标^[9]。本研究选取采用 UE 评分法联合 AR 进行检测的 BI-RADS4 类乳腺肿块患者 61 例共 64 个肿块,分析两种方法在鉴别乳腺肿块良恶性方面的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1~12 月黄山市人民医院超声科检测为 BI-RADS4 类的乳腺肿块患者 61 例共 64 个肿块,均为女性,年龄 25~71 岁,平均年龄(49.0±11.9)岁,恶性肿块 30 个,良性肿块 34 个。纳入患者在超声检查前,乳腺肿块均未经手术治疗或放疗、化疗,并排除由于精神问题无法配合检查的患者。

1.2 研究方法 根据美国放射学会建立的 BI-RADS-US 第 2 版评分规范^[10],将诊断为 BI-RADS4 类的乳腺肿块患者纳入本研究。选用飞利浦 IU22 彩色多普勒超声诊断仪,配备 5~12 MHz 探头,该设备具有弹性成像技术。

嘱患者检查前脱去上衣,平卧于受检床上,双侧上臂举过头顶。首先进行常规二维超声检查,发现肿块,观察其大小、形态、边缘、回声、血流信号等指标。稳定探头,使探头与皮肤呈垂直状态,切换至弹性成像/常规超声双幅显示模式,确定弹性成像感兴趣区,大小设置为实际大小的 2 倍及以上,保存多张弹性成像图。采用评分法对肿块进行评分,随后使用机器配有的测量软件勾画测量同一界面上肿块在弹性图像及常规超声上的面积,计算 AR 并记录数值,多切面进行测量,取 3 次测量平均值。本研究所有肿块弹性成像由该肿块常规二维超声诊断医师与同一名主治医师共同完成,尽量避免主观误差,确保图像及诊断的可靠性。

1.3 诊断标准

1.3.1 UE 评分法标准 采用改良 5 分法进行弹性评分^[11]。1 分:被检测病灶区域显示整体或大部分为绿色;2 分:被检测病灶区域中心为蓝色,周边为绿色;3 分:被检测病灶区域蓝色和绿色相近;4 分:被检测病灶区域大部分显示为蓝色,小部分为绿色;5 分:被检测病灶区域及其周围大部分显示为蓝色,伴或不伴有小部分为绿色。1~3 分评为良性,4~5 分评为恶性。

1.3.2 AR 法标准 以病理结果为金标准,构建绘制受试者面积比 ROC 曲线(图 1),Youden 指数的最大值为 0.72,该点所对应的面积比为 1.25,以 1.25 为最佳临界值判定肿块的良恶性,AR ≥ 1.25

判定为恶性,AR < 1.25 判定为良性。

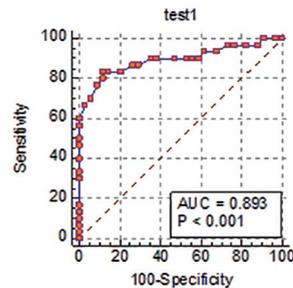


图 1 AR 法 ROC 曲线

1.3.3 UE 评分法联合 AR 以评分法 ≥ 4 分且 AR ≥ 1.25 的肿块诊断为恶性(图 2、3),评分法 < 4 分且 AR < 1.25 的乳腺肿块诊断为良性。两种诊断方法不一致时,结合肿块常规超声声像图进行具体分析,如病灶内出现钙化、液化等,弹性评分有可能受到影响时,以 AR 法为准;如果病灶较小或位于导管内,可能向周围组织浸润不明显时,以评分法为准。

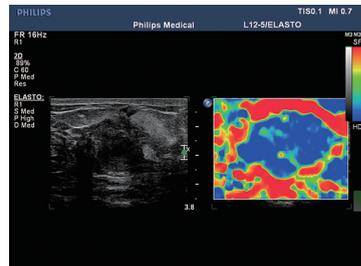
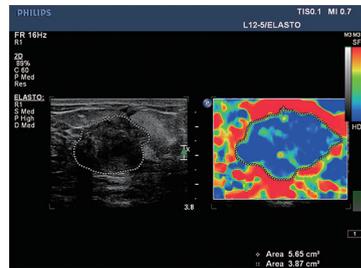


图 2 UE 评分法



AR 为 1.45,诊断为恶性,病理结果为浸润性导管癌。

图 3 UE 评分法联合 AR 4 分

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;以病理结果作为金标准,分别计算 UE 评分法、AR 法及两者联合诊断的灵敏度、特异度及准确度等,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理检查结果 64 个肿块中,恶性肿块 30 个,其中浸润性癌 23 个,导管原位癌 3 个,导管乳头状癌 1 个,实性乳头状癌 1 个,黏液癌 1 个,髓样癌 1 个;良性肿块 34 个,其中纤维腺瘤 17 个,炎性肿块 2 个,乳腺腺病 5 个,导管内乳头状瘤 4 个,乳腺增

生症 3 个,乳腺脂肪瘤 1 个,纤维上皮性肿瘤 1 个,良性叶状肿瘤 1 个。

2.2 UE 评分法检查结果 30 个恶性肿块评分为 4.03 ± 0.67 , 34 个良性肿块评分为 3.12 ± 0.48 , 差异有统计学意义($t=6.358, P<0.001$)。UE 评分法检查结果见表 1。

表 1 UE 评分法检查结果

UE 评分法	病理诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	22	9	31
良性	8	25	33
合计	30	34	64

2.3 AR 法检查结果 30 个恶性肿块 AR 为 1.32 ± 0.11 , 34 个良性肿块 AR 为 1.13 ± 0.11 , 差异有统计学意义($t=6.683, P<0.001$)。结果见表 2。

2.4 UE 评分法联合 AR 检查结果 UE 评分法与

表 4 UE 评分法、AR 法与两者联合诊断结果比较

诊断方法	病理诊断		准确度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
	恶性	良性			
UE 评分法	73.33 (22/30)	73.53 (25/34)	73.44 (47/64)	70.97 (22/31)	75.76 (25/33)
AR 法	70.00 (21/30)	76.47 (26/34)	73.44 (47/64)	72.41 (21/29)	74.29 (26/35)
联合诊断	96.67 ^{ab} (29/30)	94.12 (32/34)	95.31 ^{ab} (61/64)	93.55 (29/31)	96.97 ^{ab} (32/33)
χ^2	7.917	5.562	13.124	5.943	7.347
P	0.019	0.062	0.001	0.051	0.025

注:联合诊断与 UE 评分法比较, a $P<0.05$; 联合诊断与 AR 法比较, b $P<0.05$ 。

3 讨论

超声弹性成像是近年来超声领域内迅速发展的新技术,它利用不同组织结构之间硬度的差异,推断被检组织的性质,因其受操作者加压力度、病灶大小及深度、感兴趣区的大小、患者呼吸心跳等因素的影响,在临床应用过程中仍存在一定的漏诊率和误诊率^[12]。

UE 评分法是直观依据不同弹性系数组织所表现出的不同彩色编码进行评分,来判断被检组织的良恶性。但同一张图像,不同医师根据主观性,可能给出不同评分^[13]。本研究所有肿块弹性成像均有一名共同的超声医师参与完成,尽可能减小主观误差。AR 法则是在评分法的基础上,根据恶性肿块向周边浸润性生长的特性,应用面积比判断肿块的良恶性。两者联合可减少漏诊和误诊。

本研究中 UE 评分法漏诊的 8 个恶性病灶中,7 例浸润性癌因内部发生出血、坏死,癌组织质地变软,评分 <4 分,但因其向周边腺体浸润性生长,通过 AR 联合诊断,避免了漏诊。AR 漏诊的 9 个恶性病灶中,3 例导管癌因增生的上皮局限于导管内,5 例

AR 联合诊断的灵敏度为 96.67% (29/30), 特异度为 94.12% (32/34), 准确度为 95.31% (61/64), 均高于单独采用 UE 评分法或 AR 法, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、4。

表 2 AR 法检查结果

AR	病理诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	21	8	29
良性	9	26	35
合计	30	34	64

表 3 UE 评分法联合 AR 诊断结果

联合诊断	病理诊断		合计
	恶性	良性	
恶性	29	2	31
良性	1	32	33
合计	30	34	64

浸润性癌因发生较早,未向周边浸润,但该 8 例肿块内部组织硬度增加,UE 评分法评分 >4 分,联合诊断避免了漏诊。而两者联合诊断漏诊的 1 例恶性病灶为髓样癌,系由于病灶质地较软,其内纤维成分含量少,导致弹性系数减低,且病灶边界清楚,向周围浸润生长不明显^[14],故导致漏诊。

本研究中 UE 评分法误诊为恶性的 9 个良性病灶中,4 例纤维腺瘤因肿块钙化、胶原组织变性,2 例导管内乳头状瘤因病灶间质内纤维成分较多,1 例良性叶状肿瘤因其内间质细胞浸润,均导致硬度增大,评分 >4 分,该 7 例肿块都经联合 AR 法诊断避免了误诊。AR 法误诊的 8 个良性病灶中,2 例炎性肿块、2 例乳腺腺病及 2 例乳腺增生症因边界不明显,与周边组织分界不清,面积比增大,但因病灶硬度较软,评分法均 <4 分,该 6 例肿块经联合诊断避免了误诊。本研究中两者联合诊断误诊的 2 例良性病灶为乳腺腺病,因病灶内增生的腺管及纤维组织导致病灶弹性系数较高,且导管上皮和间质细胞相互作用影响,致病变弥散,与周围组织边界不清,而导致 AR 增大^[15],故致误诊。

护士组织氛围、一般自我效能感对工作投入的影响

陈永侠¹,徐 燕²,杨秀木^{3a,3b}

(1.蚌埠医学院第一附属医院 护理部,安徽 蚌埠 233004;2.濉溪县医院 护理部,安徽 濉溪 235100;3.蚌埠医学院 a.护理学院;b.全科医学教育发展研究中心,安徽 蚌埠 233030)

【摘要】目的:探讨护士组织氛围、一般自我效能感对工作投入的影响。**方法:**采用自编一般资料问卷、组织氛围量表、一般自我效能感量表及工作投入量表对安徽省蚌埠市 571 名护士进行问卷调查。**结果:**护士组织氛围、一般自我效能感和工作投入三者之间呈现显著相关关系($P<0.01$)。组织氛围、一般自我效能感对工作投入有直接正向预测作用($P<0.01$)。一般自我效能感在组织氛围对工作投入的影响中起中介作用($P<0.01$)。组织氛围与一般自我效能感可以解释工作投入总变异的 35%。**结论:**提高医院护士的组织氛围及一般自我效能感,能够增加护士的工作投入,对增加护理绩效、提高护理服务质量有积极影响。

【关键词】护士;组织氛围;一般自我效能感;工作投入

【中图分类号】R 47;B 844.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.019

Effect of the nurse organization atmosphere and general self-efficacy on job involvement

CHEN Yongxia, XU Yan, YANG Xiumu

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

【Abstract】Objective: To observe the effects of nurse organizational atmosphere and general self-efficacy on job involvement. **Methods:** A total of 571 nurses from Bengbu City were surveyed using the General Information Questionnaire, Organizational Climate Scale, General Self-efficacy Scale and Job Involvement Scale. **Results:** There were significant correlation among the organization atmosphere, general self-efficacy and job involvement for nurses ($P<0.01$). Organizational atmosphere and general self-efficacy had direct prediction effect on job involvement ($P<0.01$), and general self-efficacy played a mediating role in the organizational atmosphere affecting job involvement. The organizational atmosphere and general self-efficacy could explain the 35% of total variance of job involvement. **Conclusion:** Improving the nurse organizational atmosphere and general self-efficacy can increase the job involvement of nurses, and plays a positive effect on raising the performance and boosting the nursing service quality.

【Key words】 nurse; organizational atmosphere; general self-efficacy; job involvement

工作投入是个体的一种工作相关的、积极的、满意的情绪与认知状态,具有弥散性和持久性,表现为活力、奉献和专注^[1]。护士的工作投入直接影响和决定着护理工作绩效,护理工作绩效的提升也会促进护士更加积极主动地学习专科知识和专业技能,为患者提供更优质的护理服务,从而不断提升护理质量。研究^[2]发现,组织氛围影响护士的工作投入。也有研究^[3]证实,自我效能感对工作投入有正向预测作用。根据现代积极组织行为理论和自我效能感理论以及相关的研究成果,本研究提出理论假设:①护士感知组织氛围正向预测工作投入;②自我效能感正向预测工作投入;③自我效能感在组织氛

围和工作投入之间起部分中介作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究小组于 2018 年 6~8 月,采用便利抽样的方法选取安徽省蚌埠市 5 所医院注册护士共 700 名进行问卷调查,回收有效问卷 571 份,有效回收率为 81.6%。5 所医院中 3 所为三级甲等医院,2 所为二级甲等医院。调查对象以女性为主,年龄 18~53 岁;护士 225 人,护师 156 人,主管护师 171 人,副主任护师 15 人,未填写职称的 4 人;中专 30 人,大专 299 人,本科 239 人,未填写学历的 3 人。
1.2 调查方法 采用问卷调查法,调查前取得医院

基金项目:安徽省高校人文社会科学重点研究项目(SK2019A0202);安徽省高校人文社会科学研究基地招标项目(SK2018A0183);安徽省高校教学研究重点项目(2019jyxm1254)

收稿日期:2020-06-11

作者简介:陈永侠(1972-),女,副主任护师,硕士,(电话)15955252299,(电子信箱)myc57688754@163.com;

杨秀木,女,教授,硕士生导师,(电子信箱)18955272718@189.cn,通信作者。

的配合,由经过培训的护理研究生到各个科室发放问卷,当场收回。

1.2.1 一般资料调查问卷 该调查表由研究者参考文献自行编制,包括性别、年龄、职称、学历等。

1.2.2 组织氛围量表 采用陈玉兵^[4]编制的医院内团队组织气氛量表,量表共4个维度、17个条目。采用Likert 6级评分法,得分越高,说明组织氛围越好;得分率=(各维度实际得分/该维度的理论总分)×100%。本研究中该量表总体Cronbach's α系数为0.921。

1.2.3 一般自我效能感量表(GSES) GSES由SCHWARZEN等^[5]编制,王才康等^[6]翻译修订的,含一个维度、10个项目,采用四点计分法,得分越高表示一般自我效能感越强。本研究中该量表的总体Cronbach's α系数为0.889。

1.2.4 工作投入量表 采用SCHAUFELI等^[7]研制的Utrecht工作投入量表简化版,由李富业等^[8]翻译,该量表包括活力、奉献和专注3个分量表,每个分量表各包含3个条目,依次赋值为0~6分。分数越高表明工作投入水平越高。本研究中该量表总体Cronbach's α系数为0.926。

1.3 统计学方法 采用Epidata 3.1建立数据库,采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理,并采用AMOS 21.0统计软件建立结构方程。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分数表示;变量间相关性采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 护士组织氛围、一般自我效能感和工作投入的得分情况 护士的组织氛围总分为(75.81±17.21)分,得分率为74.32%,各维度得分及得分率分别为:院方管理和支持(16.75±6.17)分(69.79%),科室领导与沟通(22.74±6.01)分(75.80%),工作协作与前景(16.32±4.95)分(68.00%),医患理解与交流(19.20±3.99)分(80.00%);一般自我效能感总分为(27.97±5.90)分(69.92%);工作投入总分为(33.70±12.68)分(62.41%),各维度得分从高到低分别为:活力(11.40±4.27)分(63.33%),专注(11.38±4.53)

分(63.22%),奉献(10.92±4.86)分(60.67%)。

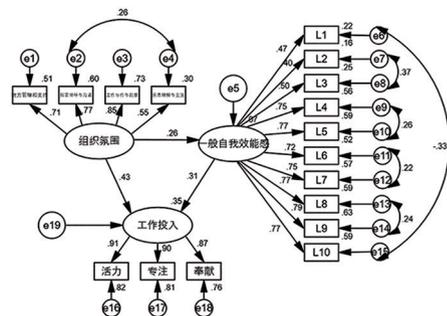
2.2 护士组织氛围及一般自我效能感与工作投入的相关性 护士组织氛围及其各维度、一般自我效能感与工作投入及其各维度之间均呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

表1 组织氛围及一般自我效能感与工作投入的相关分析(r)

项目	一般自我效能感	活力	专注	奉献	工作投入总分
院方管理和支持	0.134**	0.325**	0.289**	0.322**	0.336**
科室领导与沟通	0.161**	0.333**	0.284**	0.348**	0.347**
工作协作与前景	0.196**	0.394**	0.374**	0.470**	0.446**
医患理解与交流	0.226**	0.274**	0.273**	0.289**	0.301**
组织氛围总分	0.213**	0.410**	0.373**	0.439**	0.440**
一般自我效能感	—	0.403**	0.336**	0.308**	0.374**

注:** $P < 0.01$ 。

2.3 组织氛围、一般自我效能感和工作投入的结构方程模型 根据相关分析结果,结合理论假设,采用结构方程模型考察变量之间的关系。组织氛围及工作投入用其维度得分作为潜变量指标,一般自我效能感用其各条目作为潜变量指标。采用极大似然法构建模型,并根据修正指标对模型进行修正,结果显示修正后模型适配度良好,所有路径系数均有统计学意义($P < 0.01$),组织氛围对一般自我效能感($\beta = 0.26$)、组织氛围对工作投入($\beta = 0.43$)均有正向预测作用,一般自我效能感对工作投入($\beta = 0.31$)有正向预测作用。表明一般自我效能感在组织氛围影响工作投入的关系中具有部分中介作用(中介效应量为0.08),组织氛围与一般自我效能感可以解释工作投入总变异的35%。见图1、表2。



LI ~ L10 为一般自我效能感的条目。

图1 组织氛围、一般自我效能感和工作投入的结构方程模型

表2 组织氛围、一般自我效能感和工作投入的结构方程模型拟合指数

	CMIN/DF	GFI	AGFI	NFI	CFI	IFI	TLI	RMSEA
原模型拟合指数	4.712	0.891	0.856	0.899	0.919	0.919	0.905	0.081
修正后拟合指数	2.802	0.940	0.916	0.943	0.963	0.963	0.954	0.056
理想标准	<5	>0.9	>0.9	>0.9	>0.9	>0.9	>0.9	<0.08

CMIN/DF:卡方自由度比较;GFI:适配度指数;AGFI:调整后适配度指数;NFI:规范适配指数;CFI:比较适配指数;IFI:增殖适配指数;TLI:非规范适配指数;RMSEA:渐进残差均方和平方根。

3 讨论

3.1 护士组织氛围、一般自我效能感和工作投入的现状分析 组织氛围是科室与护士、护士与护士相互作用的结果,是护士对组织环境的感知。本研究中,护士组织氛围的各维度得分率为 68.00% ~ 80.00%,均超过 60%,说明护士感知的组织氛围较好,比钟彤等^[9]对三级甲等综合医院 603 名护士的研究得出组织氛围处于中等水平的结果乐观,可能是由于本次调查的医院不仅有三级医院还有二级医院,二级医院收治的病人病情相对三级医院较轻,护士工作相对较轻松,因此组织氛围较好。本研究中,医患理解与交流得分率最高,说明医护与患者之间能够进行充分的沟通,医患及护患的关系良好。

一般自我效能感总分得分率为 69.92%,护士的一般自我效能感水平较高,与张宇斐等^[10]研究相似。说明护士在面对工作中的困难时有信心克服,相信通过自己的努力,总能够解决问题。工作投入总分与其各维度的得分率为 60.67% ~ 63.33%,得分略高于中等水平,情况较乐观。可能由于护士的工作特殊性,通过护士的护理,病人疾病得到很好的恢复,护士会认为自己的工作很有价值,更认可自己的职业,从而更加认真地投入到自己的工作中去。

3.2 组织氛围与工作投入:一般自我效能感的中介作用分析 相关分析结果表明,组织氛围各维度、一般自我效能感和工作投入各维度均呈现正相关关系,初步表明在组织中,组织氛围和一般自我效能感对工作投入有正向促进作用。进一步进行结构方程模型验证显示,组织氛围对工作投入具有直接预测作用,组织氛围对一般自我效能具有正向预测作用,一般自我效能感对护士工作投入有正向预测作用,一般自我效能感在组织氛围和工作投入之间起到部分中介作用,验证了本研究的理论假设。团体动力学和组织行为学理论^[1,3,11]认为,组织成员会受到组织内部个人感知氛围的影响,并根据自我感知氛围调整自身的期望和行为,感知氛围越好,组织成员越积极、自我效能感越高。自我效能感理论认为,自我效能感越高,个体在组织中的工作投入和努力程度及持续力均会越高。相应地护士会受到医院及科室组织氛围的影响,融洽的组织氛围在员工与员工、员工与领导的关系中起到了神奇的润滑剂作用,且对硬性的规范和制度还具有互补或替代作用,它的影响潜移默化,对一般自我效能感产生影响。护士个

体自我效能越高,护士克服工作中困难的信念越坚定,就会调动一切可利用的资源解决困难,成功的概率越高,越愿意进行工作投入。如此在个体感知组织氛围、一般自我效能感和工作投入三个变量之间形成了良性循环。本研究结果显示一般自我效能感在组织氛围影响工作投入的关系中具有部分中介作用,说明在组织氛围影响工作投入的路径中还有其他的因素值得研究。

3.3 对护理管理者的建议 组织氛围是医院的一种无形资产,组织氛围可以在科室与护士行为间起桥梁作用,对护士及医院的发展具有深远的影响。因此医院及护理管理者要为护士营造良好的组织氛围,提高医护人员之间的协作能力,进而提高护士工作投入。同时护理管理者要重视护士一般自我效能感的提高,通过深入交流,引导护士相信自己可以克服困难,取得成功,以提高护士的一般自我效能感,增加工作投入。

【参考文献】

- [1] SCHAUFELI WB, SALANOVA M, GONZÁLEZ ROMÁ V, *et al.* The measurement of engagement and burnout: a two sample confirmatory factor analytic approach [J]. *J Happiness Stud*, 2002, 3 (1): 71-92.
- [2] 何叶, 侯爱和, 曹美嫦. 组织气氛对护士工作投入的影响[J]. *中华护理杂志*, 2011, 46(5): 436-438.
- [3] 张宇斐, 李继平. 护士自我效能与工作投入相关性研究[J]. *中国护理管理*, 2015, 15(3): 276-279.
- [4] 陈玉兵. 医院内团队组织气氛与组织绩效关系的研究[D]. 广州: 暨南大学, 2007.
- [5] SCHWARZER R, BABLER J, KWIAK P, *et al.* The assessment of optimistic self-beliefs: comparison of the German, Spanish, and Chinese versions of the general self-efficacy scale [J]. *Applied Psychology: An International Review*, 1997, 46(1): 69-88.
- [6] 王才康, 胡中锋, 刘勇. 一般自我效能感量表的信度和效度研究[J]. *应用心理学*, 2001, 7(1): 37-40.
- [7] SCHAUFELI WB, BAKKER AB, SALANOVA M. The measurement of work engagement with a short questionnaire: a cross-national study [J]. *Educ Psychol Meas*, 2006, 66(4): 701-716.
- [8] 李富业, 赵俊岭, 张沛, 等. 公安民警工作投入量表中文版信效度评价[J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(1): 97-99.
- [9] 钟彤, 陈沁, 梁敏余, 等. 护士沉默行为与工作疏离感、组织氛围的关系研究[J]. *中国护理管理*, 2016, 16(4): 472-476.
- [10] 张宇斐, 李继平. 护士自我效能与工作投入相关性研究[J]. *中国护理管理*, 2015, 15(3): 276-279.
- [11] 刘朝英, 宋丽萍, 商临萍. 心理资本与护士工作投入状况及其关系研究[J]. *中国护理管理* 2013, 13(3): 39-42.

大学生智能手机成瘾与社会支持的关系:自尊的中介作用

王 玉¹, 张建英^{1,2}, 杭荣华¹

(皖南医学院 1. 心理学教研室; 2. 医学影像学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨大学生自尊在社会支持与智能手机成瘾间的中介作用。**方法:**采取整群随机抽样的方法选取5所高校大一到大四学生1800名,采用大学生智能手机成瘾量表(SAS-C)、自尊量表(SES)和社会支持评定量表(SSRS)进行测量。**结果:**SAS-C低分组和中间组SES总分均高于高分组($P < 0.05$),SAS-C低分组SES总分亦高于中间组($P < 0.05$);SAS-C低分组SSRS总分均高于中间组和高分组($P < 0.05$),而中间组和高分组SSRS总分差异无统计学意义($P > 0.05$);SAS-C得分与SES、SSRS均呈负相关($P < 0.05$);中介效应检验结果显示加入SES做中介变量,SSRS对SAS-C由回归显著($\beta = -0.177, P < 0.05$)变为回归不显著($\beta = 0.006, P > 0.05$),SES对SAS-C回归显著($\beta = -0.301, P < 0.05$)。**结论:**大学生自尊在智能手机成瘾与社会支持间起中介作用。

【关键词】智能手机成瘾;社会支持;自尊

【中图分类号】B 844.2;G 444 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.020

Smartphone addiction and social support in college students: Mediating role of self-esteem

WANG Yu, ZHANG Jianying, HANG Ronghua

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

【Abstract】Objective: To investigate the mediating role of self-esteem of college students in social support and smartphone addiction. **Methods:** By cluster random sampling method, we conducted a survey on 1800 students in their first through the fourth year of college from five higher institutions using smartphone addiction scale for college students (SAS-C), self-esteem scale (SES) and social support rating scale (SSRS). **Results:** The total scoring was higher in students in low SAS-C scoring group and middle SES scoring group than in those with high scoring group ($P < 0.05$), and the total scores on SES in low SAS-C scoring group were also higher than those in middle scoring group ($P < 0.05$). Students in the low SAS-C scoring group had higher total SSRS scores than those scored middle and high on SAS-C ($P < 0.05$), yet there no significant difference between students scored middle and high on SAS-C regarding total SSRS scoring ($P > 0.05$). SAS-C scoring was negatively correlated with SES and SSRS scores ($P < 0.05$). Intermediary effect test showed that, when adding SES as an intermediary variable, SSRS had a significant regression from SAS-C ($\beta = -0.177, P < 0.05$) to blank regression ($\beta = 0.006, P > 0.05$), whereas SES had a significant regression on SAS-C ($\beta = -0.301, P < 0.05$). **Conclusion:** Self-esteem plays an intermediary role between smartphone addiction and social support in college students.

【Key words】 smartphone addiction; social support; self esteem

大学生作为智能手机的主要消费和使用群体,在享受智能手机便利性的同时,容易出现智能手机成瘾现象。苏双等^[1]将智能手机成瘾定义为对智能手机的滥用而导致手机使用者出现心理或行为问题。如同其他成瘾行为一样,智能手机成瘾会带来一些生理上的不适症状,如手臂麻木、手部关节不灵活^[2],还会引起头晕、恶心、肠胃功能失调等情况发生^[3]。同时会影响个体心理健康,更易产生孤独感

及更高的焦虑抑郁状态^[4-6]。目前的研究表明,较低的社会支持与手机成瘾密切相关,另外手机成瘾大学生普遍自尊水平较低且低自尊的大学生社会支持相对较低,我们推测自尊水平可能在手机成瘾与社会支持中起到中介作用。因此本研究探讨社会支持和自尊对大学生智能手机成瘾的影响以及内在作用机制,为大学生智能手机成瘾的干预提供理论依据。

基金项目:安徽省高校人文社会科学研究项目(SK2017A0209)

收稿日期:2020-03-16

作者简介:王 玉(1995-),女,2017级硕士研究生,(电话)15551256229,(电子信箱)602341722@qq.com;

张建英,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)297358148@qq.com,通信作者。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采取整群随机抽样的方法,对芜湖市5所高校在校大学生共计1800名被试者进行问卷调查。回收问卷1725份,剔除无效问卷188份,剩余有效问卷1537份。其中男性643人(41.8%),女性894人(58.2%);大一802人(52.2%),大二300人(19.5%),大三345人(22.4%),大四90人(5.9%);城市生源300人(19.5%),城镇生源332人(21.6%),农村生源905人(58.9%)。

1.2 研究方法

1.2.1 大学生智能手机成瘾量表(smartphone addiction scale for college students, SAS-C) 采用苏双等编制的大学生智能手机成瘾量表(SAS-C)。该量表共有22个项目,包含戒断反应、突显行为、社交安抚等6个因子。解释了总方差的60.62%;该量表 α 系数为0.88,总量表的重测信度为0.93。量表分数越高则智能手机成瘾倾向越高。

1.2.2 自尊量表(self-esteem scale, SES) 采用Rosenberg于1965年编制的自尊量表,该量表由10个条目组成,有5个条目为反向计分。量表分四级评分,总分范围是10~40分,分值越高,自尊程度越高。该量表简明、易于评分,是目前我国心理学界使用最多的自尊测量工具。

1.2.3 社会支持量表(social support rating scale, SSRS) 采用由肖水源于1986年编制,1990年修订的社会支持评定量表。量表共有10个条目,包括客观支持、主观支持和支持利用度3个维度,总分和各个维度得分越高,表示调查对象的社会支持程度越好。该量表信效度优良,自编制以来广泛地应用于心理领域的研究。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。研究中的统计描述采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$);单因素分析中根据计量资料性质不同采用 t 检验、 F 检验,相关性检测采用Pearson相关分析,中介效应检验采用回归分析和路径分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大学生智能手机成瘾的情况及人口学差异分析 大学生SAS-C得分为 59.78 ± 12.72 。根据相关文献^[7],本研究将前27%的比例定义为智能手机成瘾高分组,将总分 ≥ 67 分的定义为智能手机成瘾高分者。根据数据可初步推断,大学生对智能手机的使用尚未达到成瘾程度。

结果显示,大学生智能手机成瘾得分在不同性别、生源地及年级间差异均无统计学意义($P>$

0.05)。见表1。

表1 大学生智能手机成瘾的人口学差异

项目		<i>n</i>	SAS-C 得分	<i>t/F</i>	<i>P</i>
性别	男	643	59.36 \pm 12.49	1.097	0.273
	女	894	60.09 \pm 12.87		
生源地	城市	300	59.87 \pm 13.04	0.363	0.695
	城镇	332	59.26 \pm 12.15		
	农村	905	59.95 \pm 12.82		
年级	大一	802	59.52 \pm 12.02	0.334	0.801
	大二	300	59.87 \pm 14.16		
	大三	345	60.33 \pm 13.10		
	大四	90	59.72 \pm 12.29		

2.2 不同智能手机成瘾大学生在自尊、社会支持上的差异 根据SAS-C评分的结果,按总分前后27%的比例划分高分组($n=424$)和低分组($n=410$),其余为中间组($n=703$)。结果显示,SAS-C低分组和中间组SES总分均高于高分组($P<0.05$),SAS-C低分组SES总分亦高于中间组($P<0.05$);SAS-C低分组SSRS总分均高于中间组和高分组($P<0.05$),而中间组和高分组SSRS总分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 大学生智能手机成瘾不同组在自尊、社会支持上的差异

组别	SES 总分	SSRS 总分
SAS-C 高分组($n=424$)	27.42 \pm 3.43 ^a	36.00 \pm 5.74 ^a
SAS-C 中间组($n=703$)	28.23 \pm 3.34 ^b	36.25 \pm 5.64 ^a
SAS-C 低分组($n=410$)	30.07 \pm 3.87 ^c	37.40 \pm 6.06 ^b
<i>F</i>	63.157	7.137
<i>P</i>	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

2.3 大学生智能手机成瘾、自尊、社会支持的相关分析 结果显示,智能手机成瘾与自尊呈负相关($r=-0.299, P<0.05$),智能手机成瘾与社会支持呈负相关($r=-0.081, P<0.05$)。详见表3。

2.4 自尊在智能手机成瘾与社会支持之间的中介作用 为进一步探究智能手机成瘾与自尊、社会支持的关系,本研究采用温忠麟等^[8]提出的中介效应检验程序进行中介检验。步骤如下:①以社会支持为自变量,智能手机成瘾为因变量做回归分析,结果显示社会支持对智能手机成瘾回归显著($\beta=-0.177, P<0.01, R^2=0.006$);②以社会支持为自变量,自尊为因变量做回归分析,结果显示社会支持对自尊回归显著($\beta=0.182, P<0.01, R^2=0.083$);③以社会支持、自尊为自变量,智能手机成瘾为因变量做回归分析,结果显示社会支持对智能手机成瘾回归不显著($\beta=0.006, P>0.05, R^2=0.088$),自尊对智能手机成瘾回归显著($\beta=-0.301, P<0.01, R^2=0.088$)。

因此自尊在智能手机成瘾与社会支持间起到中介作用。见表4、图1。

表3 大学生智能手机成瘾与自尊、社会支持的相关分析(n=1537)

项目	SAS-C 总分	戒断行为	突显行为	社交安抚	消极影响	App 使用	App 更新
SES 总分	-0.299 **	-0.195 **	-0.268 **	-0.257 **	-0.271 **	-0.175 **	-0.122 **
SSRS 总分	-0.081 **	-0.050 **	-0.750 **	-0.097 **	-0.072 **	-0.048	-0.001
主观支持	-0.105 **	-0.070 **	-0.084 **	-0.113 **	0.100 **	-0.049	-0.027
客观支持	-0.005	-0.011	0.001	-0.023	0.014	-0.001	-0.003
对支持的利用度	-0.440	-0.006	-0.074 **	-0.056 *	-0.049	-0.057 *	-0.053 *

注: * P<0.05, ** P<0.01。

表4 自尊在智能手机成瘾和社会支持间的中介作用

	因变量	自变量	R ²	B	SE	β	t	P
Y = -0.177x	智能手机成瘾	社会支持	0.006	-0.177	0.056	-0.081	-3.179	0.002
M = 0.182x	自尊	社会支持	0.083	0.182	0.015	0.289	11.813	0.000
Y = 0.006x + (-0.301x)	智能手机成瘾	社会支持 自尊	0.088	0.013 -1.047	0.056 0.089	0.006 -0.301	0.235 -11.825	0.814 0.000

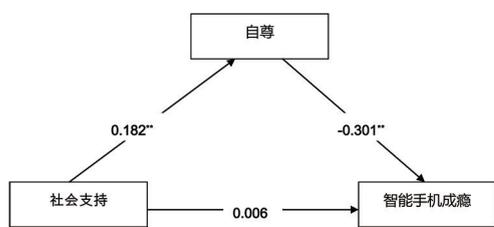


图1 自尊在社会支持预测智能手机成瘾的中介路径

3 讨论

本研究结果显示,大学生整体对智能手机的使用尚未达到成瘾程度。不同性别大学生的智能手机成瘾差异无统计学意义。这与闫东强^[9]、杨春红^[10]的研究结果一致。目前智能手机的功能越来越丰富,涵盖了社交、视频、游戏、学习等各个方面。因此男女生对于智能手机的依赖程度趋向平衡,差异无统计学意义。同样,大学生整体的智能手机成瘾倾向在年级和生源地上差异无统计学意义,与以往研究结果一致^[11]。综上,在大学生各亚人群中,智能手机成瘾的情况基本类似。

社会支持作为一种重要的应对资源,对个体的成长和发展具有正向的积极作用。有研究发现社会支持较低的个体更易依赖手机^[12]。本研究结果显示,SAS-C 高分组较低分组的社会支持总分更低,差异具有显著性。而相关分析结果也表明,SAS-C 总分与社会支持呈负相关。这与以往研究结果一致^[13-14]。低社会支持的大学生因在现实生活中缺乏关心和重视,往往借助手机在网络中建立人际关系,获得满足,从而导致智能手机成瘾倾向升高。

自尊是一种自我的价值判断,是个体在社会生活中,对自我和他人的认知评价及相应的情感体

验^[15]。研究发现大部分手机成瘾的个体自尊感较低^[16],容易沉迷于网络获取现实生活中得不到的尊重和满足感。本研究结果显示,SAS-C 高分组较低分组的自尊总分更低,两组间差异具有统计学意义。而相关分析结果也表明 SAS-C 总分及各维度均与自尊呈负相关。证实了已有研究的结论^[17-19]。自尊的恐惧管理理论提到,个体出于自我保护的需要,当碰到消极因素影响自身自尊水平的发展时,会借助一定的渠道予以补偿。便携且功能强大的智能手机便是一个很好的选择。因此低自尊个体智能手机成瘾倾向更高。

研究显示社会支持与自尊呈正相关^[20]。低自尊的个体通常对自己持消极的评价,对人际关系表现的较为敏感脆弱,因此社会支持较低。个体的自尊水平与很多心理变量间存在相关性,甚至可能作为中介变量间接影响某些心理因素。本研究结果显示,社会支持通过自尊的中介效应对大学生智能手机成瘾产生影响。即社会支持低的个体由于自尊水平低导致其呈现较高的智能手机成瘾倾向。个体的社会支持越低,越难以感受现实生活中的关爱和肯定,导致其对自我的评价也偏于负面,自尊水平变低。而低自尊的个体则更容易沉迷于以手机为载体的移动互联网,在虚拟世界中寻求替代性的尊重和满足感。

综上所述,大学生智能手机的使用整体尚未达到成瘾程度,但仍有部分大学生手机成瘾情况不容乐观。提高大学生的自尊水平,积极促进大学生社会支持的发展,有利于降低大学生智能手机成瘾的倾向。

大学生早餐行为现状及影响因素分析

张婉君^{1a}, 齐 凯^{1b}, 马少勇^{1c}, 邵志敏^{1a}, 赵 颖^{1a}, 金岳龙^{1a}, 陈 燕^{1a,2}, 姚应水³

(1. 皖南医学院 a. 公共卫生学院 皖南医学院慢性病防制研究所; b. 后勤管理处; c. 护理学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 山东大学 公共卫生学院, 山东 济南 250012; 3. 安徽中医药高等专科学校, 安徽 芜湖 241003)

【摘要】目的:了解大学生早餐行为现状,分析其影响因素,为有针对性地改善大学生不良饮食习惯提供科学依据。**方法:**采用分层整群抽样的方法对芜湖地区8所高校4585名大学生进行问卷调查,调查内容包括一般人口学特征及中国青少年健康危险行为调查问卷。**结果:**芜湖市大学生不吃早餐的报告率为13.4%(559/4160)。单因素分析显示,性别、院校类别、年级、生源地、家庭因素(家庭年收入、母亲学历、父母职业),以及其他健康危险行为(抑郁情绪、自杀相关行为、不健康减肥行为、缺乏体育锻炼)与大学生不吃早餐行为有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,男生不吃早餐的风险高于女生[$OR=1.785, 95\% CI(1.471, 2.166)$];院校类别是不吃早餐的影响因素,医学类院校早餐就餐率高于非医学类[$OR=0.526, 95\% CI(0.424, 0.652)$];与大五相比,大一[$OR=0.367, 95\% CI(0.235, 0.574)$]、大二[$OR=0.416, 95\% CI(0.268, 0.645)$]、大三[$OR=0.181, 95\% CI(0.097, 0.338)$]、大四[$OR=0.452, 95\% CI(0.209, 0.980)$]不吃早餐的风险更低。母亲职业与不吃早餐行为有关,与母亲的其他职业相比,教师、医生、公务员为不吃早餐的危险因素[$OR=1.888, 95\% CI(1.296, 2.750)$]。抑郁情绪及自杀相关行为均为不吃早餐的危险因素[$OR=1.715, 95\% CI(1.342, 2.193)$]; $OR=1.507, 95\% CI(1.144, 1.984)$];不健康减肥行为和缺乏体育锻炼与不吃早餐有关,大学生存在不健康减肥行为[$OR=1.977, 95\% CI(1.383, 2.824)$]和缺乏体育锻炼[$OR=1.876, 95\% CI(1.478, 2.381)$]不吃早餐的风险更高。**结论:**大学生不吃早餐行为与性别、院校类别、年级、母亲职业以及其他健康危险行为如抑郁情绪、自杀相关行为、不健康减肥行为、缺乏体育锻炼有关。高校及家长应密切关注大学生心理健康,鼓励大学生积极参加体育锻炼,并对其饮食习惯进行监督,从而改善不良早餐习惯。

【关键词】大学生;早餐行为;影响因素

【中图分类号】R 155.1; R 153.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.021

Analysis on the status of breakfast behavior and its influencing factors in college students

ZHANG Wanjun, QI Kai, MA Shaoyong, SHAO Zhimin, ZHAO Ying, JIN Yuelong, CHEN Yan, YAO Yingshui

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

【Abstract】Objective: To understand the status of breakfast behavior and its influencing factors in college students for evidence to plan scientific strategies to improve their poor eating habits. **Methods:** By stratified-cluster sampling, we conducted a questionnaire survey on 4 585 college students from 8 higher institutions in Wuhu area. The questionnaire consisted of demographic characteristics and health risk behaviors for Chinese adolescents. **Results:** The reported rate of skipping breakfast was 13.4% (559/4160) in college students. Univariate analysis showed that gender, types of higher institutions, grade, family location, family factors (family annual income, mother's educational background, parental occupation), and other health risk behaviors (depression, suicide-related behavior, unhealthy weight loss behavior, lack of physical exercise) were related to the skipping breakfast behavior in college students ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that the incidence of skipping breakfast was higher in males than in females [$OR=1.785, 95\% CI(1.471, 2.166)$]. Type of higher institution was a factor affecting behavior of skipping breakfast, and students in medical colleges had higher rate of breakfast intake than those from other institutions [$OR=0.526, 95\% CI(0.424, 0.652)$]. The incidence of skipping breakfast was lower in freshmen [$OR=0.367, 95\% CI(0.235, 0.574)$], sophomores [$OR=0.416, 95\% CI(0.268, 0.645)$], juniors [$OR=0.181, 95\% CI(0.097, 0.338)$] and seniors [$OR=0.452, 95\% CI(0.209, 0.980)$] compared to that of students in their fifth academic year. The occupation of mother was related to the behavior of

基金项目:安徽省教育厅人文社会科学重点研究基地项目(SK2019A0227, SK2016A0947);安徽省名师工作室(2014msgzs151)

收稿日期:2020-05-14

作者简介:张婉君(1994-),女,2018级硕士研究生,(电话)18375320916,(电子信箱)wjzhang0207@163.com;

陈 燕,女,高级实验师,(电子信箱)bingyan-1209@163.com,通信作者;

姚应水,男,教授,(电子信箱)yingshuiyao@163.com,通信作者。

skipping breakfast, and compared with other occupations, mother being teachers, doctors and civil servants was risk factors for student to skip breakfast [$OR = 1.888, 95\% CI(1.296, 2.750)$]. Depression and suicide-related behavior were also the risks for skipping breakfast [$OR = 1.715, 95\% CI(1.342, 2.193)$], $OR = 1.507, 95\% CI(1.144, 1.984)$]. Unhealthy weight loss behavior and lack of physical exercise were obviously related to skipping breakfast, and the risks were higher in these groups of college students [$OR = 1.977, 95\% CI(1.383, 2.824)$]; $OR = 1.876, 95\% CI(1.478, 2.381)$], respectively]. **Conclusion**: Skipping breakfast is related to gender, type of higher institution, grade, mother's occupation and other health risk behaviors such as depression, suicide-related behavior, unhealthy weight loss behavior and lack of physical exercise. The findings suggest that college authorities and parents should pay close attention to the mental health of college students and encourage them to actively participate in physical exercise, as well as supervise their eating habits in order to modify the unhealthy breakfast habits.

【Key words】 college students; breakfast behavior; influencing factors

早餐是一天中最重要的一餐, 可以为我们的活动提供营养和能量。大学生正处于身心发育的关键时期, 较多脑力和体力活动使得他们对各类营养素的需求也相对较大。研究表明, 早餐食用频率与心血管疾病的发生及结局有关^[1]。故大学生规律早餐对保持充沛的精力及健康具有重要的意义。伊朗一项调查^[2]显示, 从不吃早餐的大学生占 7.2%。国内大连科技学院一项调查显示大学生基本不吃早餐报告率为 27.4%^[3], 而本地区尚无相关报道。

为了解大学生早餐行为现状以及相关影响因素, 本研究于 2016 年 1~3 月采用分层整群抽样的方法对安徽省芜湖市 8 所高校学生进行问卷调查, 为改善大学生不良早餐行为现状以及有关部门制定相关措施提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究选择芜湖市 8 所高校在校大学生作为调查对象, 按年级进行分层再整群抽取部分班级的学生进行问卷调查。共发放调查问卷 4585 份, 排除无效问卷 425 份, 最终有效问卷共 4160 份, 有效回收率为 90.7%。

1.2 方法 本次调查采用分层整群抽样的方法, 选用北京大学儿童青少年卫生研究所编制的《中国青少年健康相关行为调查问卷》^[4] 进行调查, 问卷内容包括一般人口学特征和健康危险行为监测问卷。

1.3 相关定义 不吃早餐: 过去 1 周内, 吃早餐天数 ≤ 2 d; 抑郁情绪: 在过去 12 个月里, 持续时间 ≥ 2 周感到非常伤心或绝望而停止日常活动; 自杀相关行为①自杀意念: 在过去 12 个月里, 考虑过自杀; ②自杀计划: 考虑过自杀并制定过自杀计划; ③自杀未遂: 曾经采取措施试图自杀; 具有以上 3 种行为之一, 为存在自杀相关行为; 缺乏体育锻炼: 在过去 1 周内, ≤ 3 d 进行体育锻炼或每天锻炼不足 30 分钟; 不健康减肥行为: 过去 1 个月内, 曾经为减肥或控制体质量而接连 24 h 或更长时间不进食; 或采用呕吐法减肥; 或未经医生指导, 擅自吃减肥药^[5-6]。

1.4 质量控制 由皖南医学院本科生和研究生组成的调查员经过统一培训后, 进行现场调查, 在知情同意原则下, 学生匿名填写调查问卷, 完成后当场收回并进行查验。数据录入员经过统一培训后使用 Epdata3.1 进行数据录入。录入完成后, 随机抽取 5% 的问卷进行重复录入, 录入一致率 $\geq 95\%$ 为录入质量合格, 否则须全部重新录入。

1.5 统计学处理 通过 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料用率或构成比进行统计描述, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行统计推断, 采用多因素 Logistic 回归分析大学生不吃早餐的影响因素。检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 大学生早餐行为的一般情况与单因素分析 结果显示, 不吃早餐的大学生占 13.4%。单因素分析显示, 性别、院校类别、年级、生源地、家庭因素(家庭年收入、母亲学历、父母职业)以及其他健康危险行为(抑郁情绪、自杀相关行为、不健康减肥行为、缺乏体育锻炼)与大学生不吃早餐行为明显相关($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 大学生早餐行为的多因素 Logistic 回归分析 以是否不吃早餐作为因变量(0 = 否, 1 = 是), 采用逐步回归法对上述因素进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 男生不吃早餐的风险高于女生 [$OR = 1.785, 95\% CI(1.471, 2.166)$]; 医学类院校早餐就餐率高于非医学类 [$OR = 0.526, 95\% CI(0.424, 0.652)$]; 与大五年级相比, 大一 [$OR = 0.367, 95\% CI(0.235, 0.574)$]、大二 [$OR = 0.416, 95\% CI(0.268, 0.645)$]、大三 [$OR = 0.181, 95\% CI(0.097, 0.338)$]、大四 [$OR = 0.452, 95\% CI(0.209, 0.980)$] 不吃早餐的风险更低。母亲职业与不吃早餐行为有关, 与母亲的其他职业相比, 教师、医生、公务员为不吃早餐的危险因素 [$OR = 1.888, 95\% CI(1.296, 2.750)$]。抑郁情绪及自杀相关行为均为不吃早餐的危险因素 [$OR = 1.715,$

95% CI(1.342,2.193);OR=1.507,95% CI(1.144, 1.876,95% CI(1.478,2.381)]不吃早餐的风险更高。见表2。
 1.984)];大学生存在不健康减肥行为[OR=1.977, 95% CI(1.383,2.824)]、缺乏体育锻炼[OR=

表1 大学生早餐行为一般情况与单因素分析[n(%)]

变量		不吃早餐(n=559)	吃早餐(n=3601)	χ^2	P
性别	男(n=1970)	344(17.5)	1626(82.5)	52.105	<0.001
	女(n=2190)	215(9.8)	1975(90.2)		
民族	汉族(n=4109)	549(13.4)	3560(86.6)	1.690	0.194
	其他(n=51)	10(19.6)	41(80.4)		
院校类别	非医学类(n=2422)	389(16.1)	2033(83.9)	34.306	<0.001
	医学类(n=1738)	170(9.8)	1568(90.2)		
年级	大一(n=2265)	289(12.8)	1976(87.2)	30.814	<0.001
	大二(n=1453)	199(13.7)	1254(86.3)		
	大三(n=244)	21(8.6)	223(91.4)		
	大四(n=61)	13(21.3)	48(78.7)		
是否为独生子女	是(n=1474)	215(14.6)	2342(87.2)	2.590	0.108
	否(n=2686)	344(12.8)	1259(85.4)		
	否(n=2686)	344(12.8)	1259(85.4)		
生源地	城市(n=948)	153(16.1)	795(83.9)	11.675	0.003
	县城(n=983)	142(14.4)	841(85.6)		
	农村(n=2229)	264(11.8)	1965(88.2)		
家庭年收入/万元	<4(n=2029)	227(11.2)	1802(88.8)	18.370	<0.001
	4~6(n=1167)	174(14.9)	993(85.1)		
	6~10(n=652)	105(16.1)	547(83.9)		
	>10(n=312)	53(17.0)	259(83.0)		
父亲学历	初中及以下(n=2945)	382(13.0)	2563(87.0)	2.133	0.344
	高中或中专(n=761)	108(14.2)	653(85.8)		
	大专及以上(n=454)	69(15.2)	385(84.8)		
母亲学历	初中及以下(n=3378)	434(12.8)	2944(87.2)	6.309	0.043
	高中或中专(n=497)	75(15.1)	422(84.9)		
	大专及以上(n=285)	50(17.5)	235(82.5)		
父亲职业	教师、医生、公务员(n=322)	59(18.3)	263(81.7)	23.721	<0.001
	工人(n=1150)	162(14.1)	988(85.9)		
	农民(n=1156)	116(10.0)	1040(90.0)		
	自由职业(n=753)	122(16.2)	631(83.8)		
	其他(n=779)	100(12.8)	679(87.2)		
母亲职业	教师、医生、公务员(n=255)	59(23.1)	196(76.9)	43.206	<0.001
	工人(n=644)	111(17.2)	533(82.8)		
	农民(n=1449)	147(10.1)	1302(89.9)		
	自由职业(n=947)	134(14.1)	813(85.9)		
	其他(n=865)	108(12.5)	757(87.5)		
抑郁情绪	是(n=541)	130(24.0)	411(76.0)	59.981	<0.001
	否(n=3619)	429(11.9)	3190(88.1)		
自杀相关行为	是(n=420)	98(23.3)	322(76.7)	39.330	<0.001
	否(n=3740)	461(12.3)	3279(87.7)		
不健康减肥	是(n=199)	60(30.2)	139(69.8)	50.190	<0.001
	否(n=3961)	499(12.6)	3462(87.4)		
缺乏体育锻炼	是(n=711)	135(19.0)	576(81.0)	22.708	<0.001
	否(n=3449)	424(12.3)	3025(87.7)		

表2 大学生不吃早餐的多因素 Logistic 回归分析

变量		β	S. E.	Wald	P	OR	95% CI	
							下限	上限
性别	男	0.579	0.099	34.374	0.000	1.785	1.471	2.166
	女					1.000		
院校类别	医学类	-0.642	0.110	34.239	<0.001	0.526	0.424	0.652
	非医学类					1.000		
年级	大一	-1.002	0.228	19.363	<0.001	0.367	0.235	0.574
	大二	-0.878	0.224	15.348	<0.001	0.416	0.268	0.645
	大三	-1.709	0.318	28.892	<0.001	0.181	0.097	0.338
	大四	-0.793	0.394	4.046	0.044	0.452	0.209	0.980
	大五					1.000		
母亲职业	教师、医生、公务员	0.636	0.192	10.968	0.001	1.888	1.296	2.750
	工人	0.281	0.152	3.425	0.064	1.324	0.984	1.784
	农民	-0.261	0.139	3.526	0.060	0.770	0.586	1.011
	自由职业	0.132	0.143	0.854	0.356	1.142	0.862	1.512
	其他					1.000		
抑郁情绪	是	0.540	0.125	18.571	<0.001	1.715	1.342	2.193
	否					1.000		
自杀相关行为	是	0.410	0.140	8.535	0.003	1.507	1.144	1.984
	否					1.000		
不健康减肥	是	0.681	0.182	14.002	<0.001	1.977	1.383	2.824
	否					1.000		
缺乏体育锻炼	是	0.629	0.122	26.756	<0.001	1.876	1.478	2.381
	否					1.000		
Constant		-1.350	0.264	26.218	0.000	0.259		

3 讨论

越来越多的研究表明,不吃早餐与心血管疾病如冠心病^[7]、脑卒中^[8]、动脉粥样硬化^[9]等有关。且相关研究表明不吃早餐与抑郁症^[10-12]、肥胖^[13]等有关。大学生正处于走向独立的重要时期,良好饮食习惯是今后健康生活的基础。

本研究发现,大学生不吃早餐的报告率为13.4%。女生早餐就餐率高于男生,这与女生相对于男生生活习惯更好,更关注早餐的营养状况有关^[14]。医学生相较于非医学生早餐就餐率更高,可能是因为医学院校的课程使他们掌握更多的健康知识,更有利于形成良好的早餐习惯,这与邹纯净等^[15]的研究一致。并且本研究显示,与高年级相比,低年级不吃早餐的风险较低,可能因为低年级才慢慢脱离父母的管理,仍保持着良好的生活作息习惯。母亲的职业与不吃早餐有关,与其他职业相比,教师、医生、公务员为不吃早餐的危险因素,这些家庭中母亲文化程度高,更注重早餐的质量,但也可能越易强迫孩子吃她们觉得有营养的食物,使孩子产生反抗与厌食心理^[16],从而形成不良的早餐习惯。

本次调查还发现不吃早餐与抑郁以及自杀相关行为等负性情绪明显有关,大学生存在抑郁或自杀

相关行为,更倾向于不吃早餐。国内外相关研究也表明,不吃早餐与抑郁症相关^[10-12]。不吃早餐与抑郁等负性情绪的出现可能是相互的,负性情绪的产生可能对食欲造成不利的影响;另外不吃早餐难以提供日常活动所需能量,个体会感觉无助和沮丧^[17]。此外,缺乏体育锻炼以及不健康减肥行为的大学生,不吃早餐所占的比例较高,大学生体力活动的减少,以及不正确的减肥观念可能会使他们养成不健康的饮食方式。

综上所述,大学生不吃早餐的行为与性别、院校类别、年级、母亲职业以及其他健康危险行为如抑郁、自杀相关行为,不健康减肥行为、缺乏体育锻炼有关。因此,为改善大学生不吃早餐的现状,引导其养成良好的饮食习惯,主要应考虑以下几点:定期在高校尤其是非医学院校开展健康饮食宣教;密切关注大学生的心理健康状况,及时与学生进行沟通交流;鼓励大学生多参加体育锻炼,养成良好的生活习惯,树立正确的减肥观念;父母应加强对孩子饮食习惯的监督。

【参考文献】

[1] RONG S, SNETSELAAR LG, XU G, et al. Association of skipping breakfast with cardiovascular and all-cause mortality [J]. J Am

Coll Cardiol,2019,73(16):2025-2032.

[2] LESANI A, MOHAMMADPOORASL A, JAVADI M, *et al.* Eating breakfast, fruit and vegetable intake and their relation with happiness in college students [J]. *Eat Weight Disord*, 2016, 21(4):645-651.

[3] CUI Y, ZHANG W, GONG Q, *et al.* Frequency of breakfast and physical fitness among chinese college students [J]. *Am J Health Behav*, 2018, 42(1):156-162.

[4] 唐慧. 青少年健康危险行为及其影响因素的研究[D]. 皖南医学院, 2014.

[5] 季成叶. 2005年中国青少年健康相关/危险行为调查综合报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[6] 乔玉成. 青少年锻炼习惯的养成机制及影响因素[J]. *体育学刊*, 2011, 18(3):87-94.

[7] CAHILL LE, CHIUVE SE, MEKARY RA, *et al.* Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals [J]. *Circulation*, 2013, 128(4):337-343.

[8] KUBOTA Y, ISO H, SAWADA N, *et al.* Association of breakfast intake with incident stroke and coronary heart disease: the japan public health center-based study [J]. *Stroke*, 2016, 47(2):477-481.

[9] UZHOVA I, FUSTER V, FERNANDEZ ORTIZ A, *et al.* The im-

portance of breakfast in atherosclerosis disease: insights from the PESA study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(15):1833-1842.

[10] LEE YS, KIM TH. Household food insecurity and breakfast skipping: their association with depressive symptoms [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 271:83-88.

[11] MIKI T, EGUCHI M, KUWAHARA K, *et al.* Breakfast consumption and the risk of depressive symptoms: the furukawa nutrition and health study [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 273:551-558.

[12] XU Y, QI J, YANG Y, *et al.* The contribution of lifestyle factors to depressive symptoms: a cross-sectional study in chinese college students [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 245:243-249.

[13] DHURANDHAR E J. True, true, unrelated? a review of recent evidence for a causal influence of breakfast on obesity [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(5):384-388.

[14] 杜娟, 邵冰, 吴红燕, 等. 在校大学生早餐摄入相关知识、态度及行为状况调查[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(1):139-141.

[15] 邹纯净, 祖冲, 田迎春, 等. 医学与非医学专业女大学生早餐情况的调查分析[J]. *全科护理*, 2013, 11(28):2593-2594.

[16] 高红兰, 周少林, 沈进进, 等. 盐城市大学生饮食行为及其影响因素[J]. *职业与健康*, 2012, 28(13):1547-1550.

[17] KWAK Y, KIM Y. Association between mental health and meal patterns among elderly koreans [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(1):161-168.

(上接第 475 页)

本研究结果显示,在鉴别 BI-RADS4 类乳腺肿块的性质中,UE 评分法与 AR 法各有优势,两者联合具有较高的诊断价值,值得临床推广。

【参考文献】

[1] 姜建平, 韦长元, 杨伟萍, 等. 青年女性乳腺癌病理学特点及预后因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(4):263-267.

[2] 时兆婷, 乐坚, 陈雅玲, 等. 浸润性乳腺癌超声征象与腋下淋巴结转移的相关性研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2017, 26(5):424-429.

[3] 杨荣萍. 高频彩色多普勒超声对乳腺疾病的诊断价值研究[J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2017, 4(32):105-107.

[4] 陈晓婷, 王东平, 周建. 乳腺癌超声征象与病理组织学类型及组织学分级的临床关系研究[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(5):132-134.

[5] 杜鑫荣. 常规超声与超声弹性成像检查在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. *医疗装备*, 2019, 32(24):33-34.

[6] 曹小玲, 张群霞, 卢岷, 等. 超声弹性成像硬度评分法与面积比值法在乳腺肿块鉴别诊断中的应用[J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(10):688-690.

[7] 金燕燕, 宋会明, 王谷一, 等. 高频彩色多普勒超声与超声弹性成像诊断乳腺癌的临床对比分析[J]. *医学影像学杂志*, 2017,

27(7):1398-1400.

[8] 欧冰, 罗葆明, 杨海云, 等. 超声弹性成像图的面积比对乳腺癌诊断价值的初步研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(2):120-121.

[9] 肖潇, 江峰, 余铜生. 超声弹性成像面积比在 BI-RADS4 类乳腺肿块诊断中应用价值研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(3):279-280.

[10] SICKLES E, D'ORSI C, BASSETT L, *et al.* ACR BI-RADS atlas breast imaging reporting and data system [M]. Reston, VA: American College of Radiology, 2013:293.

[11] 胡晓丹, 肖蓉, 杨昭晖. 超声弹性成像应变率比值法与改良 5 分法在乳腺良恶性肿瘤中的诊断价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(12):900-902.

[12] 张岩, 罗伟权, 金华. 超声弹性成像技术在乳腺肿块检查中的价值[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(3):311-313.

[13] 王薇, 郑春梅, 李丹, 等. 乳腺良恶性肿瘤超声弹性成像鉴别诊断的价值研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(9):963-964.

[14] THITAIKUMAR A, KROUSKOP TA, GARRA BS, *et al.* Visualization of banding at an inclusion boundary using axial-shear strain elastography: a feasibility study[J]. *Phys Med Biol*, 2007, 52:2615-2633.

[15] 师明莉, 邓学东. 超声弹性成像评分法联合面积比值法在乳腺良恶性肿瘤变诊断中的应用[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2014, 11(5):393-396.

不同类型音乐对疼痛共情大鼠疼痛敏化的影响

高道宽^{1,2}, 江楠^{1,2}, 王美美^{1,2}, 陈曦^{1,2}, 李峙玉^{1,2}, 汪萌芽¹

(皖南医学院 1 细胞电生理研究室;2 启明星小组,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:观察不同类型音乐对疼痛共情所致大鼠疼痛敏化的影响。**方法:**取 10 窝 56 只成年雄性 SD 大鼠,采用示教大鼠($n=21$)腹腔注射醋酸致痛法建立配对观察大鼠($n=21$,造模组)的疼痛共情模型,另取示教大鼠($n=7$)腹腔注射生理盐水对应观察大鼠($n=7$)为正常对照组。造模前、后使用 Von Frey 纤维丝刺激针和鼠尾光照测痛仪,对所有大鼠进行机械刺激缩足反应阈值(PWMT)及光照强度分别设定为 15、23、34、51、76 Focus 值时的光辐射热甩尾反射潜伏期(TFL)测量,造模后将造模组大鼠按 PWMT 分层随机均分为疼痛共情模型组、梁祝音乐干预组和莫扎特音乐干预组($n=7$)。造模后给予 3 个阶段共 21 d 的音乐干预,在每个阶段结束后,均对 4 组大鼠进行 PWMT 及 TFL 的检测。**结果:**疼痛共情造模组大鼠造模后的 PWMT 不仅比造模前下降($P<0.01$),且低于正常对照组($P<0.01$)。梁祝音乐干预组大鼠的 PWMT 在干预后升高($P<0.01$),且高于疼痛共情模型组($P<0.01$)。莫扎特音乐干预组大鼠的 PWMT 与疼痛共情模型组相似,且低于梁祝音乐干预组($P<0.01$)。21 d 干预前后 TFL 对比显示,仅梁祝音乐干预组大鼠在光照强度为 34 Focus 值时 TFL 在干预第一阶段后有所延长,而在干预第三阶段后缩短($P<0.05$)。4 组大鼠的 TFL 在造模前后及干预后均呈现随光刺激强度增强而缩短的时反应量-效关系(TDRR, $P<0.01$),但各组相似。**结论:**采用大鼠腹腔注射醋酸致痛示教法可建立机械疼痛共情模型,梁祝音乐干预对机械疼痛共情所致的疼痛敏化有一定的缓解作用。

【关键词】疼痛共情;疼痛敏化;音乐干预;大鼠

【中图分类号】R-332;R 338 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.022

Effects of different music tune on pain sensitization in pain empathy model rats

GAO Daokuan, JIANG Nan, WANG Meimei, CHEN Xi, LI Zhiyu, WANG Mengya

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

【Abstract】Objective: To observe the effects of different music tune on pain sensitization and empathy for pain in rat models. **Methods:** Ten litters of fifty-six adult male Sprague-Dawley rats were used to prepare pain empathy model by matching the observing rats($n=21$, modeling group) to the teaching rats with intraperitoneal injection of acetic acid, and normal group rats($n=7$) matched to intraperitoneally injected rats($n=7$) with normal saline. The paw withdrawal mechanical threshold(PWMT) and tail-flick latency(TFL) were measured in observing rats before and after modeling by using the Von Frey Filaments and rat tail light pain detector when the light intensity was set to 15, 23, 34, 51, 76 Focus value. By stratified random sampling with the PWMT value, the modeling group rats were evenly divided into pain empathy model group, music intervention group using Lingzhu(Butterfly Lovers, violin concerto) and Mozart(violin concerto in D major)($n=7$). Music intervention, consisting of 3 stages, lasted for 21 days, and at the end of each stage, the PWMT and TFL of the rats in 4 groups were repeated. **Results:** After the modeling, the PWMT of rats in modeling group was not only decreased in comparison with that before modeling, but also lower than that of normal group($P<0.01$). The PWMT of rats in the Liangzhu music intervention group was increased after intervention($P<0.01$) and higher than that in pain empathy model group($P<0.01$). The PWMT of the Mozart music intervention group was similar to that of the pain empathy model group, yet lower than that of the Liangzhu music intervention group($P<0.01$). The comparisons of TFL at the light intensity of 34 Focus value among the music intervention stages showed that TFL of the rats in the Liangzhu music intervention group was prolonged after the first stage of intervention, but shortened after the third stage of intervention($P<0.05$). The TFL of rats in 4 groups demonstrated TDRR of shorter TFL with increasing light stimulation intensity before and after modeling($P<0.01$). **Conclusion:** Intraperitoneal injection of acetic acid in rats and paired observation can prepare mechanical pain empathy model rats, and Liangzhu music intervention may produce relieving effect on mechanical pain sensitization in pain empathy model rats.

【Key words】 pain empathy; pain sensitization; musical intervention; rats

基金项目:国家自然科学基金项目(31271155);国家级大学生创新创业训练计划项目(201710368004)

收稿日期:2020-02-18

作者简介:高道宽(1996-),男,2014 级临床医学专业本科生,(电话)18895347388,(电子信箱)gaodaokuan@wnmc.edu.cn;

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

共情是一种感知他人情绪状态,并经自身整合分析而产生的与他人相同或相似的心理及生理反应的能力,现已被确定为社会认知功能的4个“核心”领域之一^[1-2]。而疼痛共情则是指个体对疼痛对象产生的共情行为。最初疼痛共情属于心理学研究的范畴,而随着脑影像学技术的发展,大量研究显示个体疼痛共情反应机制与其自身对该种情绪反应有着共同的神经结构基础^[3]。音乐治疗或音乐干预是指通过唱歌、演奏乐器或选择欣赏音乐达到治病效果的一种治疗方法。已有研究表明音乐刺激可以改变神经活动调节神经系统部分物质的表达状态,从而起到改变神经系统功能的作用^[4]。而在医学领域中,音乐疗法作为一种非药物治疗方式,已经得到了越来越多人的认可,对一些疾病的治疗可以起到明显的促进作用,尤其是被用来减轻癌症患者的症状和治疗副作用^[5]。有相关研究已经证明大鼠在与处于疼痛状态的同笼大鼠社交30 min后可产生长时间持续的痛觉共情并可能存在更高级的知性共情^[6],本研究对疼痛共情模型大鼠进行两种不同类型音乐的短期音乐刺激,观察《梁祝小提琴协奏曲》及《莫扎特D大调小提琴协奏曲》两种音乐^[7-9]对大鼠疼痛敏化的影响,探讨音乐干预在对疼痛共情所致大鼠痛觉敏化的影响。

1 材料与方法

1.1 实验对象 SPF级10窝成年雄性SD大鼠56只,体质量(200±10)g,由南京青龙山动物繁殖场提供。合格证号:SCXK(苏)2017-0001。

1.2 仪器设备 ZH-YLS-12A型鼠尾光照测痛仪(安徽淮北正华生物仪器设备有限公司)、Von Frey纤维丝刺激针(Von Frey Filaments, North Coast Medical, Inc., CA, USA)。

1.3 试剂 乙酸(冰醋酸,分析纯AR)(国药集团化学试剂有限公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 动物饲养 将大鼠随机分为正常对照组($n=7$,观察大鼠)与7只示教大鼠匹配和疼痛共情造模组($n=21$,观察大鼠)与21只示教大鼠匹配,置于恒温恒湿房间中,12 h明亮12 h黑暗,上午7:00开始光照,自由饮食饮水,相应的观察大鼠和示教大鼠一对一同笼配对适应性饲养2周。

1.4.2 造模 适应性饲养2周后,对正常对照组对应的示教大鼠腹腔注射生理盐水(1 mL/100 g),对疼痛共情造模组对应示教大鼠腹腔注射0.6%醋酸(1 mL/100 g),让观察大鼠与示教大鼠共处30 min,

期间各组大鼠完全隔离,使造模组观察大鼠产生共情现象。所有大鼠在造模前、后检测机械刺激缩足反应阈值(paw withdrawal mechanical threshold, PWMT)及光辐射热甩尾反射潜伏期(tail-flick latency, TFL)并分析大鼠痛觉的时反应量-效关系(timed dose-response relationship, TDRR)。

1.4.3 模型鉴定 在造模前、后应用Von Frey纤维丝刺激针对观察大鼠进行PWMT的检测,将待测大鼠放于用透明亚克力活动盒罩住的金属网孔上适应30 min,大鼠足底完全暴露于疼痛测试架上,待大鼠稳定后将Von Frey纤维丝刺激针缓慢地放在大鼠后足足底中部,使其慢慢压弯达到90°,并坚持3~5 s,大鼠若出现快速拍足、抖足或舔足中的任何一种或多种反应,则这次刺激反应被视为阳性事件。并将能够引起≥3/5次抬腿比例的最低Von Frey纤毛克数定义为大鼠的PWMT^[10]。比较观察大鼠造模前、后的PWMT是否有下降,若反应阈值下降,则表明造模成功^[11]。

1.4.4 模型动物分组 造模成功后将疼痛共情造模组大鼠($n=21$)按PWMT分层随机均分为疼痛共情模型组、梁祝音乐干预组、莫扎特音乐干预组($n=7$)。并对正常对照组、疼痛共情模型组、梁祝音乐干预组和莫扎特音乐干预组的大鼠进行音乐造模后的TFL检测,并分析其TDRR。

1.4.5 音乐干预 对梁祝音乐干预组和莫扎特音乐干预组大鼠进行3个阶段共21 d(每7天一阶段)的音乐干预^[12]。在干预过程中,每天在封闭、无光照刺激的环境中用立体声播放器播放音乐,每次45 min,2次/天,每周连续播放音乐5 d,休息2 d。为避免环境无关声音影响,在每日实验室无人员进出的上午6:30和下午7:00进行。音乐播放期间,声源和大鼠的位置、音乐的强度保持恒定。在每一阶段结束后对4组大鼠重复检测PWMT以及TFL。

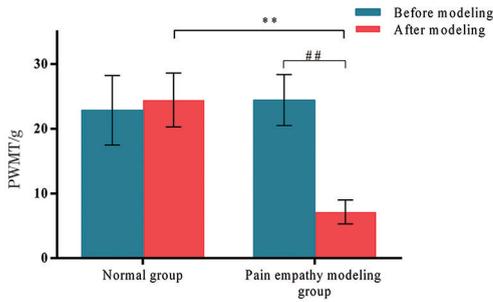
1.4.6 TFL检测及其TDRR分析 按改变光照位点的常规法^[12]测定一次大鼠的TFL。即首次在距鼠尾根部1 cm处这一固定位点进行5个光照强度的检测(TDRR检测),然后依次后移光照位点。鼠尾光照测痛仪的光照强度分别设定为15、23、34、51、76 Focus值,测定各自的TFL,以分析不同光照强度和甩尾反射潜伏期之间的TDRR。室温控制在(25±1)℃。

1.5 统计分析 结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS 18.0软件进行统计学分析,两组数据之间比较用独立样本 t 检验,造模、干预前后数据比较用配对 t 检验,多组数据之间比较用单因素方差分析,TFL数据采用

重复测量双因素方差分析和非线性曲线拟合。

2 结果

2.1 疼痛共情模型的鉴定 对正常对照组和疼痛共情造模组大鼠的 PWMT 进行独立样本 *t* 检验分析及两组造模前、后的 PWMT 进行配对 *t* 检验分析,结果显示疼痛共情造模组大鼠 ($n = 21$) 造模后的 PWMT 比造模前下降 ($P < 0.01$),而且也低于正常对照组大鼠 ($n = 7$) 的 PWMT ($P < 0.01$, 图 1)。



配对 *t* 检验, ## $P < 0.01$; 独立样本 *t* 检验, ** $P < 0.01$ 。

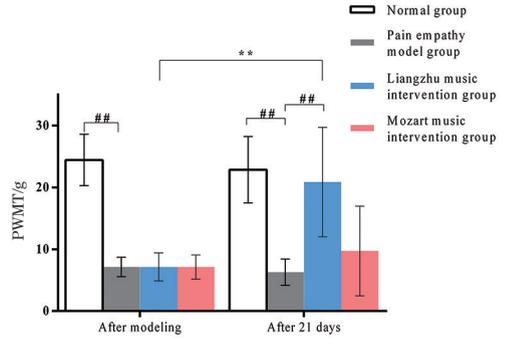
图 1 造模前、后正常对照组和疼痛共情造模组大鼠的机械刺激缩足反应阈值(PWMT)对比

2.2 不同类型音乐对疼痛共情模型大鼠 PWMT 的影响 在对梁祝音乐干预组和莫扎特音乐干预组大鼠进行为期 21 d 的音乐干预后,梁祝音乐对疼痛共情模型大鼠的 PWMT 有升高作用 ($P < 0.01$, 图 2),且均高于疼痛共情模型组大鼠 ($P < 0.01$),与正常对照组大鼠相似;而莫扎特音乐干预组的 PWMT 一直维持在低水平(图 3)。

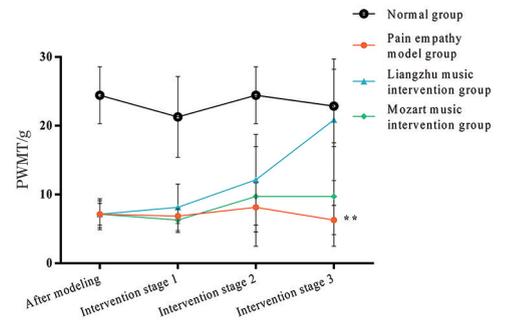
2.3 疼痛共情模型大鼠的痛觉 TDRR 分析 对正常对照组和疼痛共情造模组大鼠的 TFL 值进行重复测量双因素方差分析和独立样本 *t* 检验分析。重复测量双因素方差分析结果显示,正常对照组 ($n = 7$) 和疼痛共情造模组 ($n = 21$) 大鼠的 TFL 值差异在不同光强度下具有统计学意义 ($F = 60.116, P < 0.01$),而在组间和组间与光强度的交互作用的差异无统计学意义。随后将两组大鼠的 TFL 值采用双曲线 TDRR 模型 $Y = c^{s+1} / (x-a)^s + b$ 进行非线性拟合^[13-14],显示两组曲线均呈现随光刺激强度增强而缩短的 TDRR ($P < 0.01$, 图 4),各组主要拟合参数见表 1,提示疼痛共情模型大鼠光辐射热 TFL 存在与正常对照组类似的 TDRR。

表 1 正常对照组和疼痛共情造模组大鼠光辐射热痛觉 TDRR 的双曲线模型拟合参数

组别	<i>c</i>	<i>s</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>R</i> ²
正常对照组	1186	99.03	-1217	1.209	0.9806
疼痛共情造模组	1434	96.57	-1480	0.5715	0.9211



$n = 7$, 独立样本 *t* 检验, ## $P < 0.01$; 配对 *t* 检验, ** $P < 0.01$ 。
图 2 4 组大鼠在音乐干预 21 d 前、后的 PWMT 对比



$n = 7$, 单因素方差分析(干预三阶段), $P < 0.01$, 在梁祝音乐干预组和疼痛共情模型组之间进行多重比较, ** $P < 0.01$ 。

图 3 21 d 音乐干预过程中 4 组大鼠的 PWMT 比较

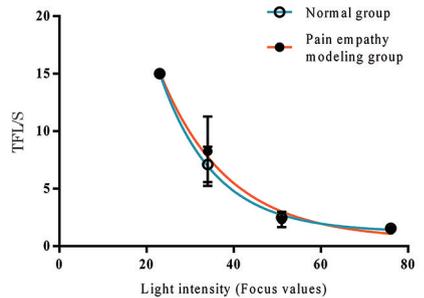


图 4 造模后正常对照组与疼痛共情造模组大鼠 TFL 的 TDRR

2.4 不同类型音乐对疼痛共情模型大鼠 TFL 的影响 在对梁祝音乐干预组和莫扎特音乐干预组大鼠进行为期 21 d 的音乐干预后,梁祝音乐干预组大鼠的光强度为 34 Focus 值时 TFL 在干预一阶段后有所延长,而在干预三阶段后缩短 ($F = 2.807, P < 0.05$) (图 5),而莫扎特音乐干预组大鼠干预前后在该强度上 TFL 相似(图 6)。

2.5 不同类型音乐对疼痛共情模型大鼠光辐射热痛觉 TDRR 的影响 对疼痛共情模型组、梁祝音乐干预组以及莫扎特音乐干预组大鼠光辐射热 TFL 的 TDRR 数据用重复测量的双因素方差分析显示,光强度因素变化具有统计学意义 ($F = 267.501, P <$

0.01),光强度×组间无统计学意义,组间比较亦无统计学意义(图7,表2~4)。

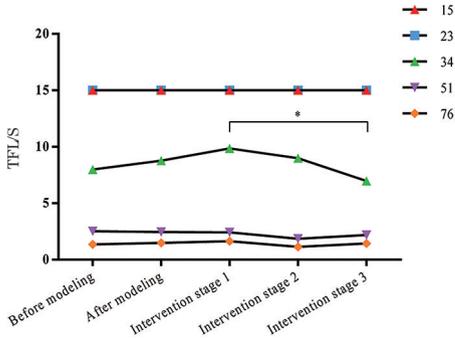


图5 梁祝音乐干预组大鼠在造模前、后和音乐干预21 d后不同光强度(Focus 值)下 TFL 对比

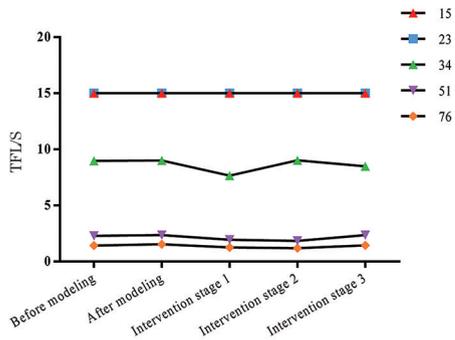


图6 莫扎特音乐干预组大鼠在造模前、后和音乐干预21 d后不同光强度下 TFL 对比

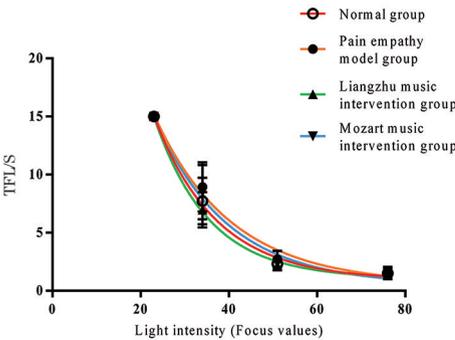


图7 21 d 音乐干预后各组大鼠 TFL 的 TDRR

表2 21 d 干预过程中梁祝音乐干预组大鼠光辐射热痛觉 TDRR 的双曲线模型拟合参数

组别	c	s	a	b	R ²
造模后	1548	95.59	-1602	0.4121	0.9247
干预一阶段	1760	93.97	-1828	-0.01342	0.9186
干预二阶段	1600	95.13	-1657	-0.2056	0.9486
干预三阶段	1168	99.27	-1198	1.051	0.9803

表3 21 d 干预过程中莫扎特音乐干预组大鼠光辐射热痛觉 TDRR 的双曲线模型拟合参数

组别	c	s	a	b	R ²
造模后	1578	95.34	-1634	0.3446	0.9276
干预一阶段	1314	97.69	-1353	0.5598	0.9759
干预二阶段	1596	95.2	-1653	-0.1569	0.9692
干预三阶段	1485	96.1	-1535	0.4692	0.9519

表4 21 d 干预后4组大鼠光辐射热痛觉 TDRR 的双曲线模型拟合参数

组别	c	s	a	b	R ²
正常对照组	1309	97.71	-1348	0.883	0.9662
疼痛共情模型组	1581	95.3	-1638	0.5343	0.953
梁祝音乐干预组	1168	99.27	-1198	1.051	0.9803
莫扎特音乐干预组	1485	96.1	-1535	0.4692	0.9519

3 讨论

本研究采用示教大鼠腹腔注射醋酸致痛法建立配对观察大鼠的疼痛共情模型,并用 Von Frey 纤维丝刺激针鉴定模型,通过对疼痛共情模型中观察大鼠造模前后 PWMT 的检测发现造模组观察大鼠造模后的 PWMT 比造模前下降,提示造模组同笼观察大鼠在与示教大鼠共处后对伤害性刺激反应增强,可判定造模组观察大鼠已经成功制备疼痛共情大鼠模型^[3,11,15]。随后,对所有观察大鼠进行痛觉检测,结果显示疼痛共情造模组中观察大鼠的 PWMT 较正常组观察大鼠下降,热辐射痛 TFL 与正常对照组相比无明显变化,说明疼痛共情造模组大鼠的机械痛觉较正常对照组敏感,而热辐射痛与正常对照组差异无统计学意义。随后将疼痛共情模型大鼠痛觉甩尾潜伏期随刺激强度的时反应量-效关系变化根据双曲线模型 $Y=c^{s+1}/(x-a)^s+b$ 进行拟合^[13-14],发现造模组拟合的曲度参数 c 值较正常组稍大,提示疼痛共情造模组随光强度刺激变化,其 TFL 的变化比正常组更广;反应参数 b 值表示大鼠的最短 TFL 值,疼痛共情造模组的 b 值较正常组偏小,以上结果均提示疼痛共情模型大鼠的痛觉较正常对照组敏化。这证实同笼大鼠间的疼痛共情反应可以对脊髓水平的伤害性反应产生影响^[3]。

之后对梁祝音乐干预组和莫扎特音乐干预组大鼠开始为期 21 d 的音乐干预,并在每个干预阶段进行大鼠 PWMT 以及 TFL 的检测,发现梁祝音乐干预组大鼠的机械痛觉敏化随着音乐干预时间的不断加长而渐渐被抑制,并对干预后大鼠的光辐射热痛觉 TDRR 进行曲线拟合,通过数据可以看出梁祝音乐干预组大鼠的 TFL 在强度 34 (Focus 值) 的照射下,

在干预一阶段后有所延长,而在干预三阶段后缩短,总体有被敏化的趋势,而莫扎特音乐干预组结果无明显差异,说明梁祝音乐干预对疼痛共情模型大鼠的疼痛障碍具有较为显著的影响。同时也提示和佐证了疼痛共情可较长时间持续(共情记忆)^[6]。

随着脑科学的发展,研究者证实观测他人的疼痛可以激活前岛叶,额下回(inferior frontal gyrus, IFG),前扣带回背部/中扣带回前部^[16],以及损毁双侧内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)。后发现大鼠间疼痛共情反应消失,损毁双侧杏仁核和内嗅区对大鼠间疼痛共情反应无明显影响,说明该网络中 mPFC 在疼痛共情反应中起主导作用^[17]。随着社会的发展,近些年来对啮齿类动物的共情研究越来越多,尤其是将大鼠的共情研究与人的共情相联系,实现了利用新的“生物-社会心理-行为学实验”动物实验模型开展疼痛共情的研究。而音乐治疗作为“无创疗法”近年来越来越被人所接受,其治疗的价值在于对情绪的诱发^[18],音乐的传递作用,能使情绪或行为得到调节,这是音乐治疗原理的重要依据^[19-22]。而且近年来在康复治疗学中音乐治疗也渐渐被人们所认知,并积极广泛地应用于心理疾病、心血管疾病以及心脏神经症疾病的治疗及护理中^[23]。

本研究采取示教大鼠腹腔注射醋酸致痛法建立配对观察大鼠的疼痛共情模型,并对其进行不同类型音乐的干预,进而对其痛觉的变化进行检测,并运用了类似于药理学的 TDRR,通过恒定空间效应观察光照强度与时间效应的关系^[13],通过这种时反应量-效关系观察和分析正常对照组大鼠、疼痛共情模型大鼠、梁祝音乐干预大鼠以及莫扎特音乐干预大鼠的 TDRR 特点结果,针对不同类型音乐对疼痛共情模型大鼠疼痛障碍的影响进行讨论。而有研究表明雌性对疼痛的敏感性普遍比雄性高,而且慢性疼痛所诱发的负性情绪也更为强烈,可能是造成部分实验结果差异的原因之一^[24]。痛觉作为一种相对个人的主观体验,对于自身的情绪以及生理变化有着直接影响,音乐干预结果表明音乐对于疼痛共情所导致的痛情绪产生有很好的缓解作用,音乐中的不同乐音重叠,产生了起伏、连绵、疏密的音乐,对人们的情绪会起到潜移默化的作用。此后可以此为基础进一步研究其使用音乐干预疼痛共情相关疾病时相关脑区改变及机体的病理变化,为临床上音乐疗法作为疼痛共情的辅助治疗方法提供实验依据,为缓解痛情绪在人群之间的传播,例如灾后人群的心理疏导,甚至是部分心理障碍患者的治疗等,从而避

免因疼痛而产生的并发症提供一定的实验依据。

【参考文献】

- [1] HENRY JD, VON HIPPEL W, MOLENBERGHS P, *et al.* Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12(1): 28-39.
- [2] PANKSEPP JB, LAHVIS GP. Rodent empathy and affective neuroscience [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(9): 1864-1875.
- [3] LANGFORD DJ, CRAGER SE, SHEHZAD Z, *et al.* Social modulation of pain as evidence for empathy in mice [J]. *Science*, 2006, 312(5782): 1967-1970.
- [4] BRADT J, DILEO C, MAGILL L, *et al.* Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients (Review) [M]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 6-10.
- [5] 李昕桐. 音乐疗法的进展及在医学各领域中的应用 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(46): 35-36.
- [6] 陈军, 李震, 吕云飞, 等. 疼痛共情: 一个新的生物-社会心理-行为学实验动物模型 [J]. *生理学报*, 2015, 67(6): 561-570.
- [7] 胡晶晶, 陆大祥, 戚仁斌, 等. 不同类型音乐对小鼠空间学习记忆能力及机制的初步研究 [J]. *暨南大学学报(医学版)*, 2007, 28(2): 132-135.
- [8] 何颖, 李冬梅, 陶文雁, 等. 不同类型音乐对老年大鼠学习记忆能力及免疫机能的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(2): 182-186.
- [9] 王增贤, 王怀经, 李振中, 等. 音乐对大鼠空间记忆的影响 [J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12(6): 22-23, 41.
- [10] PITCHER GM, RITCHIE J, HENRY JL. Paw withdrawal threshold in the von Frey hair test is influenced by the surface on which the rat stands [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 1999, 87(2): 185-193.
- [11] LI Z, LU YF, LI CL, *et al.* Social interaction with a cagemate in pain facilitates subsequent spinal nociception via activation of the medial prefrontal cortex in rats [J]. *Pain*, 2014, 155(7): 1253-1261.
- [12] 余雪霏, 张铭勋, 方博文, 等. 大鼠光辐射热甩尾试验的时反应量-效关系 [J]. *皖南医学院学报*, 2014, 33(2): 176-180.
- [13] 汪萌芽, 孙瑞元. 时反应量效关系数学模型的探讨 [J]. *科技通报*, 1986, 2(4): 33-34.
- [14] 汪萌芽, 孙瑞元. 时反应量-效关系及其研究现状 [J]. *中国药理学通报*, 1987, 3(2): 111-114.
- [15] 景泉凯, 苏靖, 陈天帷, 等. 五行音乐配合针刺干预抑郁模型 SD 大鼠行为学影响的研究 [J]. *首都医药*, 2014, 21(12): 82-84.
- [16] LAMM C, DECETY J, SINGER T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain [J]. *NeuroImage*, 2011, 54(3): 2492-2502.
- [17] 吕云飞. 大鼠间的疼痛共情反应及其神经结构基础 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [18] KOELSCH S. Brain correlates of music-evoked emotions [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014, 15(3): 170-180.

基于 SPOC 的翻转课堂教学模式在呼吸内科实践教学中的运用

汪向海¹,潘贤慧¹,汪丽静¹,夏大勇²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1.呼吸内科;2. 神经外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探索基于小规模限制性在线课程(SPOC)的翻转课堂教学模式在呼吸内科实践教学中的运用。**方法:**选取在弋矶山医院呼吸内科实习的临床医学专业学生 80 名,随机分为基于 SPOC 的翻转课堂教学组和传统教学组,每组 40 名。在授课内容相同的情况下,比较两组教学效果和学生测验成绩的差异。**结果:**基于 SPOC 的翻转课堂教学组的学生对教学满意度高于传统教学组,学生理论知识和临床病例分析测验成绩也有提升,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**在呼吸内科临床实践中,应用基于 SPOC 的翻转课堂教学模式可提高学生的学习兴趣和学习成绩,取得较好的教学效果。

【关键词】小规模限制性在线课程;翻转课堂;实践教学

【中图分类号】G 642;R 56 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.023

Applying flipped classroom mode based on SPOC to practical teaching of respiratory medicine

WANG Xianghai, PAN Xianhui, WANG Lijing, XIA Dayong

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

【Abstract】Objective: To assess the outcomes of flipped classroom teaching mode based on small private on-line course(SPOC) in practical instruction of respiratory medicine. **Methods:** A total of 80 students majoring in clinical medicine receiving their clinical practice in the Department of Respiratory Medicine were included, and randomly assigned to SPOC-based flipped classroom teaching group and conventional teaching group($n=40$ in each group). Students in the two groups received the same curriculum, and were compared regarding the teaching effect and academic achievement by test results between groups. **Results:** Students in SPOC-based flipped classroom teaching group had higher satisfaction, better command of the theoretical knowledge and ability in clinical case analysis than those just received simple conventional teaching. The difference was significant between groups ($P<0.05$). **Conclusion:** SPOC-based flipped classroom teaching mode for practical instruction of respiratory medicine can lead to improved learning interest and academic performance of students as well as better teaching results.

【Key words】 small private on-line course; flipped classroom; practical teaching

基金项目:安徽省教育厅教学研究项目(2019jyxm1062);皖南医学院教学质量与教学改革工程项目(2019jyxm69)

收稿日期:2020-05-07

作者简介:汪向海(1982-),男,副主任医师,博士,(电话)13965154483,(电子信箱)wxhwxpcy@163.com。

[19] UYAR M, KORHAN EA. The effect of music therapy on pain and anxiety in intensive care patients [J]. Agri: The Journal of The Turkish Society of Algology, 2011, 23(4):139-147.

[20] ROMITO F, LAGATTOLLA F, Costanzo C, et al. Music therapy and emotional expression during chemotherapy. How do breast cancer patients feel [J]? European Journal of Integrative Medicine, 2013, 5(5):438-442.

[21] BILGIÇ Ş, ACAROĞLU R. Effects of listening to music on the com-

fort of chemotherapy patients[J]. Western Journal of Nursing Research, 2017, 39(6):745-762.

[22] 宁丽,代亚丽. 音乐疗法的研究进展[J]. 齐鲁护理杂志, 2008, 14(1):40-41.

[23] 费英俊, 郝时华, 许春英. 音乐疗法在康复治疗中的应用[J]. 中国疗养医学, 2011, 20(5):405-406.

[24] 郑泽宇, 王安, 王洋洋, 等. 雌激素参与痛觉调控的机制研究[J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(5):547-551.

小规模限制性在线课程 (small private on-line course, SPOC) 实质是将慕课 (massive open online course, MOOC) 的微课、教学内容、练习和训练、考试和评分等教学资源应用到传统面对面课堂中的一种混合性教学模式^[1], 从而达到将 MOOC 学习资源与课堂教学有机结合, 是 MOOC 的发展和超越^[2]。翻转课堂是通过调整线上和线下教学时间, 将在线学习与课堂教学紧密相连。学生上课前在线自主学习教师提供的线上教学资源, 课堂上学生作为主体, 积极参与教学互动, 教师作为课堂的组织者, 引导学生完成教学内容的学习^[3-4]。在翻转课堂中教师可以根据临床疾病的实际教学情况调整教学内容, 增加适当的教学活动, 帮助不同层次学生理解和掌握知识点^[5]。为了提高呼吸内科临床实践教学效果, 笔者将 SPOC 平台与翻转课堂有机结合, 取长补短, 充分发挥两者的优势, 目前弋矶山医院呼吸内科实践教学已经开展了基于 SPOC 平台的翻转课堂教学模式, 本研究对此新型教学模式的教学效果进行评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月 ~ 2019 年 12 月呼吸内科接收的 80 名临床医学本科实习医生作为研究对象, 在分组之前已告知研究对象, 阐明利益和损失等, 在研究对象签署知情同意书后, 将纳入研究的学生随机分组: 试验组 (实施 SPOC 平台下翻转课堂教学法) 和对照组 (实施传统教学法) 各 40 名。80 名实习医生均来自同一医学院校, 试验组男性 26 名, 女性 14 名, 平均年龄 (21.5 ± 2.8) 岁, 实习前摸底考核成绩 (86.35 ± 8.47) 分。对照组男性 23 名, 女性 17 名, 平均年龄 (22.1 ± 1.7) 岁, 实习前摸底考核成绩 (85.88 ± 7.86) 分。两组间性别、年龄和实习前摸底考核成绩差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 呼吸内科临床实践课程与教师安排 临床实践教学内容按照弋矶山医院临床实践教学大纲中呼吸内科相关教学内容安排。授课老师、授课教材及授课时间均相同。不同之处在于试验组实施 SPOC 平台下翻转课堂教学法, 对照组采用传统教学法系统讲授。

1.2.2 教学方案设计 试验组: 课前知识传递 (线上-SPOC 平台), 如基本概念、简要原理, 并结合临床实际病例, 制作相关临床实践教学内容, 并将教学内容上传至 SPOC 平台网络教学平台。学生在课前登录医院教育处网络平台, 提前在线学习。教师从 SPOC 平台上获得学生们反馈, 并制定即将开展的

临床实践教学活动。在教师指导下, 学生们在教育处的模拟技能训练中心自编自导医疗情景剧, 并录制成学习视频。学生们就活动情况、遇到的问题及解决方案, 结合实践经验教训, 展开小组讨论, 最后通过网络平台在课后开展后续学习和反思评价。试验组学生通过专用密码进入线上-SPOC 平台专属界面。

对照组: 按照传统的临床教学方式由呼吸内科主治以上职称的临床教师按照病例诊疗程序进行分析及知识要点的讲解。对照组没有借助 SPOC 平台进行课前知识传递, 没有将线上和线下教学结合, 课后也没有通过网络平台开展后续学习。

1.2.3 临床实践教学效果评价 试验组和对照组之间的教学效果评价采用满意度调查和考核两方面。满意度调查采用问卷调查方式了解学生对教学的满意度, 满意度以十分制计分。满意度调查内容包括以下 10 个方面: ①入科前介绍详细带教计划; ②科室能安排固定的带教老师; ③教学查房组织、完成情况; ④小讲座组织、完成情况; ⑤出科理论和技能考核组织、完成情况; ⑥教学内容注重临床分析, 培养学生临床思维方法; ⑦注重培养学生的学习态度、科学作风; ⑧科室教学氛围; ⑨对带教老师总体满意度; ⑩科主任对科内教学工作的支持。每方面满分为 1 分, 优秀为 0.8 分, 良好为 0.6 分, 合格为 0.4 分, 较差为 0.2 分, 很差为 0.1 分, 无相关教学内容为 0 分。考核采用闭卷考试形式, 考核内容包括呼吸内科常见病、多发病诊疗的理论知识和典型病例分析两个方面, 如肺结节的鉴别诊断、咯血的急救、肺癌的诊疗规范等, 以百分制计分。同时采用问卷调查方式了解试验组学生对基于 SPOC 的翻转课堂教学模式的内容效果评价, 内容效果评价问卷用百分数表示。

1.3 统计学方法 数据分析采用 SPSS 18.0 软件进行处理, 定性变量用率或构成比描述, 组间比较用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生满意度及考核成绩得分 试验组学生满意度平均得分 [(8.75 ± 1.12) 分] 高于对照组学生 [(7.56 ± 1.22) 分], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组学生考核成绩 [(89.56 ± 9.75) 分] 高于对照组学生 [(80.15 ± 8.66) 分], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 试验组学生对基于 SPOC 的翻转课堂教学模式的内容效果评价 结果显示, 试验组学生对基于

SPOC 的翻转课堂教学模式内容评价的认可度较好,其中网络平台稳定性,对线上课程知识点掌握情况,线上课程视频、音频课件等质量,在线评价、辅导、答疑,线下翻转课堂学习内容选取,学生个性化学习指导服务和教师与学生互动情况的认可度均达到 90% 以上。见表 2。

表 1 两组学生呼吸内科实践教学满意度评分及考核成绩

指标	试验组(n=40)	对照组(n=40)	t	P
满意度	8.75±1.12	7.56±1.22	4.544	0.000
考核成绩	89.56±9.75	80.15±8.66	4.564	0.000

表 2 试验组学生对基于 SPOC 的翻转课堂教学模式效果评价表

评价项目	认可(较认可)/%
SPOC 网络平台稳定性	97.8
对线上课程知识点掌握情况	92.5
对线下课堂知识点拓展方面	89.4
对自主学习能力提升方面	88.5
线上课程视频、音频课件等质量	98.4
在线评价、辅导、答疑	92.6
线下翻转课堂学习内容选取	95.1
学生个性化学习指导服务	90.3
教师与学生互动情况	92.7

3 讨论

临床实践过程是医学生将理论知识转化为临床实践知识的重要桥梁,进入临床实践阶段,大部分医学生不能及时转变学习方法和适应角色的转变,同时相应的医学知识更新迅速,传统的临床教学方式已不能帮助学生快速理解和掌握相关疾病的诊疗,所以广大临床医学教育者需要积极进行教学改革创新^[6-7]。本研究利用自建的网络在线 SPOC 平台资源为教学内容,翻转课堂为教学方法,实现了全员参与、师生时时互动,促使学生从被动学习向主动学习转变,有效地提升了学生学习效果。本研究结果证实了实施 SPOC 平台下翻转课堂教学组满意度评分和学生考核成绩均高于传统教学组,差异具有统计学意义。

利用信息化手段提升教学质量,结合 SPOC 的基本教学流程,设计了精准化教学模式,借助 SPOC 平台开展翻转课堂教学模式的教学实践,将信息技术与教学深度融合,打造线上课堂、移动课堂和线下课堂无缝衔接的泛在式学习模式,扩大教学时域,高效利用有限的课时,保证教学质量和效果的基础上提高学生对呼吸内科的兴趣,提高学生的综合能力,从而推进医学教育的进步^[8-10]。本研究进行了试验组学生对基于 SPOC 的翻转课堂教学模式内容的效

果评价,内容包括对于 SPOC 网络平台稳定性,对线上课程知识点掌握情况,对线下课堂知识点拓展方面,对自主学习能力提升,线上课程视频、音频课件等质量,在线评价、辅导、答疑,线下翻转课堂学习内容选取,学生个性化学习指导服务,教师与学生互动情况。试验组学生对基于 SPOC 的翻转课堂教学模式内容评价的认可度较好,新的教学模式提高了学生对临床实践学习的兴趣,极大地调动了学习积极性。

呼吸内科疾病种类繁多,尤其是一些疾病发病机制复杂,如肺癌、胸腔积液、间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病,大多初次进入临床的实习医生较难理解和掌握。本研究将 SPOC 网络在线平台与翻转课堂密切衔接,这种教学模式已逐步在我院呼吸内科实践教学开展,本研究结果显示,试验组在满意度和考核成绩两方面都优于传统教学组,并且试验组学生对基于 SPOC 的翻转课堂教学模式内容评价的认可度较好。这种新的教学模式的运用,能够进一步提高学生的自主学习能力,激发学生的学习兴趣,使学生能够建立系统的临床思维模式,提高学生分析问题和解决问题的能力。

综上所述,采用 SPOC 平台下翻转课堂教学模式应用于呼吸内科临床教学中,可以提高教学效果,这种新的教学模式值得在临床教学中进一步推广。

【参考文献】

- [1] 吴炜,吴笛,夏彦恺,等.慕课时代医学教育教学改革与建设探讨[J].南京医科大学学报(社会科学版),2014(6):493-497.
- [2] 汪小寒,张津,左开中.SPOC 混合教学模式构建[J].电脑知识与技术,2017,13(25):116-118.
- [3] 方茹,王勇,吴勃英.基于 MOOC+SPOC+翻转课堂的概率论与数理统计混合式教学实践[J].大学数学,2018,34(5):23-28.
- [4] 郭彦.基于 SPOC 的混合式教学模式研究[J].课程教育研究,2018(41):221.
- [5] 李春艳,卢书明,王莺燕,等.基于翻转课堂的模拟化诊断学实践教学模式构建[J].卫生职业教育,2017,35(14):68-69.
- [6] 黄光芳.泛在化校园 SPOC 平台的设计与构建[J].中国医学教育技术,2019,33(6):689-693.
- [7] 王运武,周静,杨曼.新兴技术如何变革高等教育[J].中国医学教育技术,2014,28(4):343-349.
- [8] 王艳玲,郝亚楠,李芳芳,等.基于 SPOC 的翻转课堂与嵌入式信息素养教育的整合[J].中华医学图书情报杂志,2016,25(6):77-80.
- [9] 章杰瑛.基于“MOOC+SPOC”的高校翻转课堂教学模式设计及应用研究[J].湖北开放职业学院学报,2019,32(15):146-147.
- [10] 梁延秋.多维度教育教学改革:评《MOOC+SPOCs+翻转课堂:大学教育教学改革新模式》[J].教育发展研究,2019,39(1):85.

认知行为疗法联合聚焦解决模式对女性 SLE 患者疾病活动度的影响

戴晓英¹, 马红梅¹, 倪玲¹, 宋小玲¹, 李玉娟¹, 刘金花¹, 许亚军²

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 风湿免疫科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院 心理学教研室, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨认知行为疗法(CBT)联合聚焦解决模式(SFA)对女性系统性红斑狼疮(SLE)患者疾病活动度的改善状况。**方法:**将140例SLE女性住院患者随机分为对照组和研究组,每组各70例,再依据年龄、受教育程度、是否首诊及住院时间进行亚分组。对照组进行SLE的常规治疗和护理,研究组在此基础上实施CBT联合SFA。对照组和研究组在入院和出院时均进行SLE疾病活动度评分(SLEDAI)评估SLE的活动性,分析SLEDAI评分在对照组和研究组间以及亚组间的变化。**结果:**①对照组和研究组出院时SLEDAI总均分分别低于入院时($P<0.05$),但两组间SLEDAI总均分变化差异无统计学意义($P>0.05$)。②研究组中年、高中以上、首诊、住院时间 ≤ 7 d患者SLEDAI得分下降幅度高于对照组($P<0.05$),其他组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**CBT联合SFA对整体女性SLE患者疾病活动度改善效果不明显,而对中年、高中以上、首诊以及住院时间 ≤ 7 d的女性SLE患者疾病活动度有明显的改善作用。

【关键词】系统性红斑狼疮;认知行为疗法;聚焦解决模式;SLE疾病活动度评分

【中图分类号】R 395.5;R 473.59 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.024

Effect of cognitive behavioral therapy with solution focused approach on the disease activity in female SLE patients

DAI Xiaoying, MA Hongmei, NI Ling, SONG Xiaoling, LI Yujuan, LIU Jinhua, XU Yajun

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

【Abstract】Objective: To observe the effects of cognitive behavioral therapy (CBT) combined with solution focused approach (SFA) on improving the activity of systemic lupus erythematosus (SLE) in women. **Methods:** Totally, 140 SLE female inpatients were equally randomized to control group and observational group, and then sub-grouped by age, educational background, first visit and length of hospital stay. Patient in the control group received conventional therapy and nursing, and on which basis those in the observational group were CBT plus SFA. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) was obtained in both groups upon admission and at discharge to evaluate SLE activity, and the changes of SLEDAI scores were analyzed in the control group, observational group and subgroups. **Results:** ① The total mean score of SLEDAI in the control group and observational group was lower at discharge than upon admission ($P<0.05$), yet there was no significant difference in the change of the total mean SLEDAI scores between the two groups ($P>0.05$); ② Significantly decreased SLEDAI scores were seen in patients of middle-aged, with educational background of high school and above, first diagnosis and hospital stay less than 7 days in the observational group compared to the control group ($P<0.05$), and no difference was found between other groups ($P>0.05$). **Conclusion:** CBT combined with SFA produces no significant effect on improving the disease activity in female SLE patients, yet can significantly improve it in patients of middle-aged, with educational background of high school and above, first hospital visit at disease onset and hospital stay less than 7 days.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; cognitive behavioral therapy; solution focused approach; systemic lupus erythematosus disease activity index

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是以多种自身抗体导致靶器官损害为特点的累及皮肤、肾脏、关节、心肺、中枢神经系统及血液系统等多个脏器和系统的自身免疫性炎症性结缔组织病^[1],多发于中青年女性^[2],我国SLE发病率约为79/10万^[3]。SLE的治疗与认知因素相关,教育及

自我管理对该病的治疗和降低复发率具有重要意义^[4],故本研究主要探讨认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)联合聚焦解决模式(solution focused approach, SFA)对女性SLE的疾病活动度改善状况,为SLE的临床治疗和护理提供依据。

基金项目:安徽高校人文社会科学研究重点项目(SK2018A0205);安徽省人文社会科学重点研究基地大学生心理健康教育研究中心开放基金立项项目(SJD201709)

收稿日期:2020-04-01

作者简介:戴晓英(1984-),女,主管护师,(电话)13955367256,(电子信箱)484654332@qq.com;

许亚军,男,讲师,(电子信箱)30316077@qq.com,通信作者。

1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性随机对照研究,选取 2017 ~ 2019 年在弋矶山医院风湿免疫科进行治疗的 SLE 女性住院患者,共计 140 例,按照随机对照原则分为对照组和研究组,每组各 70 例。纳入标准:①符合美国风湿病协会 1997 年修订的 SLE 分类标准及中华医学会风湿病学分会的《SLE 诊断及治疗指南》。②患者或家属对治疗方案知情同意并签字;③资料完整,患者检查治疗配合。

1.2 分组 依据世界卫生组织的年龄划分新标准,对照组和研究组分别分为青少年(44 岁及以下)、中年(45 ~ 59 岁)、老年(60 岁以上),对照组各亚组人数分别为 35、26 和 9 例,研究组各亚组人数分别为 40、22 和 8 例。依据住院日期对照组和研究组分别分为 ≤7 d、8 ~ 14 d 及 ≥15 d,对照组各亚组人数分别为 10、29 和 31 例,研究组各亚组人数分别为 11、40 和 19 例。

1.3 干预方法 成立专项护理小组,包括主治医师以上 2 名、心理咨询师 1 名、护士长 1 名和责任护士 9 名,成员具备 5 年及以上风湿免疫科相关工作经验。对照组进行 SLE 的常规治疗和护理,研究组在此基础上实施 CBT 联合 SFA。干预时间为入院后第 1 天开始,每日探望患者时进行有针对性的 CBT 联合 SFA,每次 30 ~ 60 min,每周 3 次,重复上述干预模式直至患者出院。

CBT 的实施内容^[5-6]:①了解焦点问题的治疗方法;②识别自动思维与放松训练;③对抗歪曲认知与焦虑/抑郁分级;④改变归因方式与任务分解;⑤发现核心信念与积极意向;⑥复习、目标和计划、应对挫折和预防复发。SFA 包含以下步骤^[7]:①描述问题。与患者建立良好关系,引导讲述心理感受及焦点问题,回忆处理应对方法及体验。②构建目标。明确自己最想解决的问题及目标。③探查例外。探讨成功体验,发现解决问题的优势资源以及有效方法。④给予反馈。给予激励,引导前进。⑤评价进步。给予肯定和表扬,制定新目标。本研究干预方法是联合 CBT 与 SFA,以 CBT 的 6 个阶段为实施内容,借助 SFA 的 5 大步骤,形成干预模型,逐步干预女性 SLE 患者的主要症状及问题,每次干预前,重点检验上轮的干预效果。

1.4 评价指标 采用 SLE 疾病活动度评分 2000 (systemic lupus erythematosus disease activity index 2000, SLEDAI-2000) 评估疾病的活动性^[8]。对照组和研究组在入院和出院时均进行 SLEDAI 评分评价 SLE 的活动度,分析 SLEDAI 评分在对照组和研究

组间以及亚组间的变化。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 进行数据分析。计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析和重复测量方差分析,多组组间两两比较采用 SNK 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与研究组一般情况比较 140 例 SLE 患者平均年龄为 (43.14 ± 14.06) 岁,病程长为 (13.55 ± 5.51) d,入院时 SLEDAI 总均分为 (11.80 ± 6.13) 分。结果显示,对照组与研究组在年龄(包括青少年、中年及老年)、受教育程度、是否首诊及住院时间(包括 ≤7 d、8 ~ 14 d 及 ≥15 d) 上差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和研究组一般情况比较

分组	对照组	研究组	t/χ^2	P
年龄/岁	43.44 ± 14.29	42.84 ± 14.04	0.251	0.802
青少年	31.80 ± 8.99	33.05 ± 9.27	0.591	0.556
中年	51.50 ± 4.23	52.77 ± 4.72	0.985	0.330
老年	65.44 ± 3.54	64.50 ± 1.77	0.681	0.506
受教育程度			0.625	0.732
小学以下	15	17		
初中	35	37		
高中以上	20	16		
是否首诊			0.189	0.664
首诊	12	14		
非首诊	58	56		
住院时间/d	14.11 ± 5.46	12.99 ± 5.57	1.211	0.228
≤7	5.90 ± 0.99	5.91 ± 0.944	0.021	0.983
8 ~ 14	11.45 ± 1.80	11.40 ± 1.81	0.110	0.913
≥15	19.26 ± 2.91	20.42 ± 4.11	1.170	0.248

2.2 不同年龄段及受教育程度患者入院与出院时 SLEDAI 评分比较 对照组和研究组出院时 SLEDAI 总均分分别低于入院时 ($P < 0.05$),但两组间 SLEDAI 总均分变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组和研究组不同年龄段患者出院时 SLEDAI 得分均低于入院时 ($P < 0.05$),但研究组中年患者 SLEDAI 得分下降幅度高于对照组 ($P < 0.05$),其他组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组不同受教育程度患者入院时 SLEDAI 得分差异有统计学意义 ($P < 0.05$),不同受教育程度患者出院时 SLEDAI 得分均低于入院时 ($P < 0.05$),但受教育程度为初中的患者 SLEDAI 得分下降幅度高于受教育程度为高中以上 ($P < 0.05$);研究组不同受教育程度患者出院时 SLEDAI 得分均低于入院时 ($P < 0.05$),但不同受教

育程度患者 SLEDAI 得分下降幅度差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组受教育程度为高中以上患者 SLEDAI 得分下降幅度高于对照组($P<0.05$),其他组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 是否首诊及不同住院时间患者入院与出院时 SLEDAI 评分比较 结果显示,对照组和研究组是否首诊患者出院时 SLEDAI 得分均低于入院时($P<0.05$),但研究组首诊患者 SLEDAI 得分下降幅度高于对照组($P<0.05$),其他组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组不同住院时间患者出院时 SLE-

DAI 得分均低于入院时($P<0.05$),其他组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组不同住院时间患者入院时 SLEDAI 得分差异有统计学意义($P<0.05$),不同住院时间患者出院时 SLEDAI 得分均低于入院时($P<0.05$),但住院时间 ≤ 7 d 和 ≥ 15 d 患者 SLEDAI 得分下降幅度高于住院时间 8~14 d 患者($P<0.05$)。研究组住院时间 ≤ 7 d 患者 SLEDAI 得分下降幅度高于对照组($P<0.05$),其他组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 不同年龄段及受教育程度患者入院与出院时 SLEDAI 评分比较

分组	对照组入院评分	对照组出院评分	$\bar{d}\pm s_d$	研究组入院评分	研究组出院评分	$\bar{d}\pm s_d$	t_d	P_d
SLEDAI 评分	11.71±6.90	4.44±2.64*	7.27±5.14	11.89±5.34	3.41±2.09*	8.47±4.03	1.536	0.127
年龄								
青少年	12.89±8.97	4.86±3.26*	8.03±6.63	11.60±4.17	3.58±1.72*	8.03±3.08	0.003	0.998
中年	10.85±4.01	4.31±1.81*	6.54±3.30	12.95±7.06	3.55±2.70*	9.41±5.15	2.333	0.024
老年	9.67±2.12	3.22±1.56*	6.44±1.51	10.38±5.32	2.25±1.67*	8.13±4.88	0.985	0.340
			$F=0.754$			$F=0.866$		
			$P=0.474$			$P=0.425$		
受教育程度								
小学以下	9.27±2.46 ^a	3.47±1.88*	5.80±2.11 ^{ab}	10.71±4.79	3.00±2.26*	7.71±3.42	1.864	0.072
初中	14.14±8.16 ^b	5.31±2.95*	8.83±6.18 ^b	11.81±5.42	3.65±2.07*	8.16±4.08	0.543	0.589
高中以上	9.30±5.21 ^a	3.65±2.08*	5.65±3.94 ^a	13.31±5.72	3.31±1.99*	10.00±4.37	3.139	0.003
			$F=3.438$			$F=1.592$		
			$P=0.038$			$P=0.211$		

注:对照组和研究组出院时分别与入院时比较,* $P<0.05$;多组间两两比较,符号完全不同表示 $P<0.05$ 。

表 3 是否首诊及不同住院时间患者入院与出院时 SLEDAI 评分比较

分组	对照组入院评分	对照组出院评分	$\bar{d}\pm s_d$	研究组入院评分	研究组出院评分	$\bar{d}\pm s_d$	t_d	P_d
是否首诊								
首诊	10.72±4.55	4.19±2.24*	6.53±3.51	11.66±5.10	3.38±2.20*	8.29±3.67	2.605	0.010
非首诊	16.50±12.67	5.67±3.98*	10.83±9.25	12.79±6.35	3.57±1.65*	9.21±5.34	0.557	0.583
	$t=1.588$		$t=1.586$	$t=0.702$		$t=0.769$		
	$P=0.146$		$P=0.139$	$P=0.485$		$P=0.445$		
住院时间/d								
≤ 7	8.30±4.90	3.20±2.15*	5.10±3.07	13.45±5.79 ^{ab}	3.36±1.63*	10.09±5.07 ^b	2.693	0.014
8~14	11.34±5.43	4.03±2.43*	7.31±4.39	10.28±4.49 ^a	3.25±2.07*	7.03±3.18 ^a	0.313	0.755
≥ 15	13.16±8.27	5.23±2.80*	7.94±6.16	14.37±5.78 ^b	3.79±2.39*	10.58±3.89 ^b	1.673	0.101
	$F_{时间}=94.242$	$P_{时间}=0.000$	$F=1.155$	$F_{时间}=329.803$	$P_{时间}=0.000$	$F=7.136$		
	$F_{组别}=2.452$	$P_{组别}=0.094$		$F_{组别}=3.296$	$P_{组别}=0.043$			
	$F_{交互}=1.155$	$P_{交互}=0.321$	$P=0.321$	$F_{交互}=7.136$	$P_{交互}=0.002$	$P=0.002$		

注:对照组和研究组出院时分别与入院时比较,* $P<0.05$;多组间两两比较,符号完全不同表示 $P<0.05$ 。

3 讨论

SLE 的活动度主要从临床症状和实验室检测结果两个方面进行判断,SLEDAI 由 9 个系统的 24 项指标组成,其中 16 项是临床指标,9 项是实验室结果指标,目前临床已广泛使用,能较为完整和准确地反映 SLE 的活动度及治疗效果,故本研究选用 SLE-

DAI 作为衡量女性 SLE 患者疾病活动度和治疗效果的评价指标。CBT 对很多疾病具备治疗效果,目前研究发现 CBT 对 SLE 患者的心理状况、健康行为等具备改善作用^[9],但这些研究未聚焦在 CBT 对 SLE 疾病活动度的改善。研究证实 SFA 对各类人群心理健康存在积极作用^[10],其与 CBT 一样,研究未聚焦对 SLE 疾病活动度的改善。本研究联合 CBT 与

SFA,并对干预方法进行相关设计,优势互补,从而达到对女性 SLE 患者疾病活动度的改善。

在年龄、受教育程度、是否首诊、住院时间以及入院 SLEDAI 评分上,对照组与研究组无差异,故对照组与研究组出院 SLEDAI 评分的差异可以作为衡量 SLE 活动度和治疗效果的评价指标。本研究结果显示 CBT 联合 SFA 对整体女性 SLE 患者的疾病活动度改善效果不明显,SLE 与很多心身疾病较为相似,心理干预对包括 SLE 在内的很多心身疾病的存在一定治疗作用,其治疗结果多局限在对某些心理症状的改善,而对疾病的活动度和某些躯体症状的改善作用多不明确^[11]。表 2 结果显示 CBT 联合 SFA 对中年或高中以上女性 SLE 患者疾病活动度的改善效果比常规治疗和护理效果好,而对其他年龄段或受教育程度水平低的女性 SLE 患者的疾病活动度的改善效果不明显。可能因中年或受教育程度高的女性知识、领悟、言语理解、表达、概念形成等认知功能较为完善,更易接受科学观念改善自身症状或/及情绪,从而达到治疗目的^[12]。

表 3 结果说明 CBT 联合 SFA 对首诊女性 SLE 患者疾病活动度的改善比常规治疗和护理效果好,而对非首诊患者效果不明显。其原因主要可能为:①首诊患者疾病的活动度较非首诊患者轻,较易通过相关治疗进行改善;②首诊患者的某些心理症状(抑郁、焦虑、强迫等)与认知功能关系密切,较易被改善^[13],而非首诊的 SLE 患者经过多次治疗,疾病迁延不愈乃至疾病的活动度增加,丧失治疗信心,治疗依从性较低,观念固化,因此心理干预对其疾病的活动度改善效果不明显。同时 CBT 联合 SFA 对住院时间 ≤ 7 d 女性 SLE 患者的改善效果比常规治疗和护理效果好,而对住院时间 ≥ 8 d 的患者效果不明显,可能因为住院时间 ≤ 7 d SLE 患者的疾病活动度低,因此临床的治疗效果较好,CBT 联合 SFA 较易治改善 SLE 患者的疾病活动度。

SLE 的发病机制目前尚不明确,目前普遍认为是在遗传、免疫、感染、环境等多种因素的共同作用下,组织细胞的结构改变,或者免疫活性细胞突变导致自身耐受性丧失及机体免疫平衡破坏,CBT 联合 SFA 对部分女性 SLE 患者(中年、高中以上、首诊以及住院时间 ≤ 7 d 的患者)疾病活动度的改善可能为心理干预改善了该类患者的认知及心理状态,进一步帮助机体的重建自身耐受性及免疫平衡^[14],因而改善了 SLE 患者的临床症状和实验室检测结

果^[15]。而 CBT 联合 SFA 对整体女性 SLE 患者的自身耐受性及机体免疫平衡重建是有限的,因而对整体女性 SLE 患者的疾病活动度改善效果不明显。

综上所述,CBT 联合 SFA 对整体女性 SLE 患者疾病活动度改善效果不明显,而对中年、高中以上、首诊以及住院时间 ≤ 7 d 的女性 SLE 患者的疾病活动度有明显的改善作用,其具体作用机制尚待进一步研究,尤其心理作用的中介机制将作为后续研究的重点。

【参考文献】

- [1] GOLDER V,HOI A. Systemic lupus erythematosus:an update [J]. Med J Aust,2017,206(5):215-220.
- [2] MOK CC. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus:progress and prospects [J]. Expert Opinion on Investigational Drugs,2019,28(1):85-92.
- [3] 王军霞. 系统性红斑狼疮疾病的认知现状[D]. 北京:北京协和医学院,2018.
- [4] 柴春香,陈学勋,曹波,等. 认知功能干预对系统性红斑狼疮患者认知功能及日常生活活动能力的影响[J]. 中国当代医药,2019,26(5):34-36.
- [5] CRESWELL C,HENTGES F,PARKINSON M,et al. Feasibility of guided cognitive behaviour therapy (CBT) self-help for childhood anxiety disorders in primary care [J]. Mental Health in Family Medicine,2010,7(1):49.
- [6] 单丽艳,张丽华,康贝贝. 认知行为疗法的研究进展[J]. 黑龙江医药科学,2011,34(5):41-42.
- [7] 高小丽. 聚焦解决模式在焦虑症住院病人心理护理中的应用效果[J]. 护理研究,2016,30(21):2687-2688.
- [8] GLADMAN DD,IBANEZ D,UROWITZ MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol,2014,29:288-291.
- [9] 李双玉,王华. 系统性红斑狼疮初诊女性患者焦虑抑郁状态的心理干预[J]. 现代医药卫生,2017,33(5):763-765.
- [10] 廖春玲,黄柳. 聚焦解决模式在我国优质护理服务中的应用进展[J]. 护理研究,2017,31(17):2059-2061.
- [11] 张珺,魏蔚,姬海燕,等. 心理干预对系统性红斑狼疮病人身心症状影响的系统评价[J]. 护理研究,2012,26(5):1240-1243.
- [12] 姚静,孙学礼,王洪明. 正常成人认知功能与年龄、性别、受教育程度的关系[J]. 中国临床心理学杂志,2004,12(4):414-416.
- [13] 田丽,刘娟,李红英. 首诊抑郁症患者的认知功能障碍研究[J]. 天津医科大学学报,2009,15(1):152-153.
- [14] DORNER T,FURIE R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus [J]. Lancet,2019,393(10188):2344-2358.
- [15] ARENDA JW,HAASNOOTA, MARETTAVAN TENTHOEVE, NICO M WULFFRAAT, et al. Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. American Journal of Ophthalmology,2015,159(2):372-377.

无针胰岛素注射技术对 2 型糖尿病患者的临床应用

陈敬涛,陶秀彬,赵咏莉,费小芸

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨无针胰岛素注射技术对 2 型糖尿病患者的临床应用效果。**方法:**共纳入 40 例 2 型糖尿病患者,随机分为两组:A 组(谷赖胰岛素,三餐前无针注射器注射;甘精胰岛素 21 时得时笔皮下注射)和 B 组(谷赖胰岛素,三餐前笔式注射器皮下注射;甘精胰岛素 21 时皮下注射),测定空腹静脉血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 肽(C-Peptide),血糖仪监测指尖血糖;比较两组治疗前后 FPG、2 hPG 和指尖血糖的变化、血糖变异性以及胰岛素用量。**结果:**两组患者经胰岛素降糖治疗后,FPG 及 2hPG 均较治疗前降低($P<0.05$),两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后指测空腹血糖、指尖早餐后血糖、指尖中餐后血糖、指尖晚餐后血糖和指尖 22 时血糖均较治疗前下降($P<0.05$),但两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组经胰岛素强化治疗后,达到相似的降糖效果,A 组采用谷赖胰岛素无针注射,谷赖胰岛素剂量与 B 组比较减少[(23.6±5.3)U vs. (27.7±5.6)U],差异有统计学意义($t=2.414, P=0.021$)。两组治疗后血糖平均值和标准差变异性均较治疗前降低($P<0.05$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$);A 组治疗后血糖变异系数(GLUcv)较治疗前下降($P<0.05$)。两组患者均无注射部位疼痛、过敏等不适反应。**结论:**无针胰岛素注射可有效控制血糖、减少胰岛素用量,且安全性良好,为糖尿病患者长期胰岛素注射提供了新的选择。

【关键词】2 型糖尿病;无针胰岛素注射;血糖

【中图分类号】R 473.58;R 587.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.025

Clinical application of needle-free insulin injection technology to patients of type 2 diabetes

CHEN Jingtao, TAO Xiubin, ZHAO Yongli, FEI Xiaoyun

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

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of needle-free insulin injection in patients with type 2 diabetes. **Methods:** Forty patients of type 2 diabetes were randomized into group A (needle-free injection of insulin glulisine before three meals; subcutaneous injection of insulin glargine at 21:00) and group B (insulin glulisine and glargine were subcutaneously administered before three meals and at 21:00, respectively). The levels, including fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c) and C-peptide, were measured in both groups of patients. Fingertip blood glucose was monitored using glucose meter. The changes of FPG, 2hPG, HbA1c, fingertip blood glucose, glucose variability and insulin dosage were compared in patients in both groups before and after medication. **Results:** FPG and 2hPG were significantly down-regulated in patients in both groups following insulin administration, with no significant difference between groups ($P>0.05$). The fingertip blood glucose level measured at fasting, after breakfast, dinner and supper as well as around 22:00 was significantly lower after medication than before use of insulin ($P<0.05$), yet the difference remained insignificant between the two groups ($P>0.05$). Patients in group A treated with needle-free injection required lower glulisine dose than those in group B [(23.6±5.3)U vs. (27.7±5.6)U], and the difference was significant ($t=2.414, P=0.021$). Significantly lower variability of mean blood glucose and standard deviation were seen in both groups after therapy ($P<0.05$), whereas the difference was not significant between groups ($P>0.05$). The decrease of coefficient of variation of blood glucose (GLUcv) was more noted in group A following medication ($P<0.05$). No discomfort or allergy associated with injection occurred in patients in both groups. **Conclusion:** Needle-free insulin injection technology can be optional for long-term insulin injection in diabetic patients because of its effective control of blood glucose, decreased dose of insulin and safety in administration.

【Key words】 type 2 diabetes; needle-free insulin injection; blood glucose

基金项目:安徽省高等学校人文社会科学研究项目(SK2018A0196)

收稿日期:2020-02-12

作者简介:陈敬涛(1972-),女,主管护师,(电话)13805538922,(电子信箱)2091716750@qq.com;

陶秀彬,女,主任护师,教授,(电子信箱)taoxiubin@jysy.com,通信作者;

赵咏莉,女,主任医师,副教授,(电子信箱)zhaoyongli@jysy.com,通信作者。

随着糖尿病病程延长、口服药物失效以及并发症出现,越来越多的糖尿病患者需要接受胰岛素皮下注射^[1]。长期注射可导致脂肪组织增生、皮下硬结等并发症,同时患者依从性差,而无针胰岛素注射技术则弥补了传统注射器的一些缺陷。目前国内对无针胰岛素注射的临床报道很少,北京医院郭立新教授和北京协和医院肖新华教授联合开展了“无针注射器和传统胰岛素笔对胰岛素吸收与血糖控制的研究”^[2],阶段性数据显示:无针注射时胰岛素吸收更好,尤其短效及超短效胰岛素效果更显著,药效达峰时间提前,患者胰岛素总量减少。本研究以住院2型糖尿病为观察对象,探讨无针胰岛素注射技术的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1~8月在弋矶山医院内分泌科住院的2型糖尿病患者40例作为研究对象。所有患者符合1999年世界卫生组织2型糖尿病诊断标准,患者的空腹静脉血糖(fasting plasma glucose, FPG) > 11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c) ≥ 9.0%,且病人同意接受一天四针胰岛素强化治疗。排除标准:1型糖尿病;酮症酸中毒;高血糖高渗状态等糖尿病急性并发症;严重感染、创伤、手术等应激情况;严重脏器功能障碍等。根据随机数表法将入选的40例研究对象分配至治疗组(A组)和对照组(B组)各20例。A组男12人,女8人,平均年龄(52.3±11.6)岁,B组男13人,女7人,平均年龄(46.8±12.2)岁。本研究经弋矶山医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 治疗方法 入院后予以糖尿病宣教,合理饮食

控制和适当运动,规律作息。A组:谷赖胰岛素(北京赛诺菲制药有限公司;规格:3 mL:300 U,批号:国药准字 J20150062),三餐前无针注射器高压射流透皮弥散注射(北京快舒尔医疗技术有限公司的快舒尔无针胰岛素注射器);甘精胰岛素,21时得时笔皮下注射(北京赛诺菲制药有限公司;规格:3 mL:300 U,批号:国药准字 J20140053);B组:谷赖胰岛素,三餐前笔式注射器皮下注射;甘精胰岛素,21时得时笔皮下注射,根据患者血糖情况及时调整胰岛素用量。

1.3 检测指标 分别测定两组患者治疗前、后的FPG、2 hPG、HbA1c(所用仪器设备型号7600 SERIES HITACHI),空腹C肽(fasting C-peptide, FCP)及2小时C肽(2 hours C-peptide, 2 hCP)(所用仪器设备型号ADVIA Centaur XP SIEMENS),监测血压、体质量等指标,统一用罗氏血糖仪(卓越型)测定指尖血糖;测定出院前患者静脉FPG、2 hPG,指尖血糖。比较两组患者治疗前后FPG、2 hPG和指尖血糖、血糖变异性以及谷赖胰岛素用量和胰岛素全天总量。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0软件进行数据采集和统计学分析。计量资料均用 $\bar{x} \pm s/M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较用配对t检验、两独立样本t检验和秩和检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料的比较 两组年龄、性别、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、FPG、2 hPG、HbA1c及FCP和2 hCP差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组一般临床资料的比较

组别	年龄/岁	性别 (男/女)	病程/年	BMI/ (kg/m ²)	FPG/ (mmol/L)	2 hPG/ (mmol/L)	HbA1c/%	FCP/ (ng/mL)	2 hCP/ (ng/mL)
A组	52.3±11.6	12/8	1.0(0.2~5.5)	23.6±3.4	13.3±2.3	23.3±4.4	11.1±1.7	1.2±0.6	2.7±1.0
B组	46.8±12.2	13/7	1.0(0.3~5.3)	25.2±2.7	13.2±1.6	21.9±3.3	10.8±1.3	1.7±0.9	3.6±2.0
$t/\chi^2/Z$	1.450	0.417	0.285	1.596	0.124	1.141	0.690	1.877	1.787
P	0.155	0.519	0.775	0.119	0.902	0.261	0.495	0.068	0.082

2.2 两组血糖控制情况分析 两组患者经谷赖胰岛素联合甘精胰岛素强化降糖治疗后,FPG及2 hPG均较治疗前降低($P < 0.05$),表明强化降糖治疗疗效满意,但两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);血糖仪监测全天指尖毛细血管血糖,经治疗后发现指测空腹血糖、指尖早餐后血糖、指尖中餐后血糖、指尖晚餐后血糖和指尖22时血糖均较治疗前下降($P < 0.05$),但两组间差异均无统计学意义($P >$

0.05)。见表2。

2.3 两组谷赖胰岛素剂量及胰岛素总量的比较 两组经胰岛素强化治疗后,达到相似的降糖效果,A组采用谷赖胰岛素无针注射,谷赖胰岛素剂量与B组比较减少[(23.6±5.3)U vs. (27.7±5.6)U],差异有统计学意义($t = 2.414, P = 0.021$);但A组所需要的全天胰岛素剂量(33.1±7.7)U与B组(37.3±7.0)U间差异无统计学意义($t = 1.816, P = 0.077$)。

表2 两组治疗前后血糖的比较

项目	分组	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
FPG/(mmol/L)	A组	13.3±2.3	6.8±1.8	6.5±3.2	9.100	0.000
	B组	13.2±1.6	6.8±1.4	6.4±2.3	12.491	0.000
	t	0.124		0.026		
	P	0.902		0.979		
2hPG/(mmol/L)	A组	23.3±4.4	9.9±2.6	13.4±4.8	12.602	0.000
	B组	21.9±3.3	10.2±2.5	11.7±2.5	20.728	0.000
	t	1.141		1.406		
	P	0.261		0.168		
指尖空腹血糖/(mmol/L)	A组	13.3±2.3	6.6±1.2	6.6±2.6	11.449	0.000
	B组	12.9±1.7	6.8±1.0	6.1±2.2	12.644	0.000
	t	0.567		0.710		
	P	0.574		0.482		
指尖早餐后血糖/(mmol/L)	A组	23.3±4.7	8.7±1.8	14.5±4.8	13.495	0.000
	B组	21.7±3.1	9.5±1.7	12.1±2.7	19.954	0.000
	t	1.280		1.930		
	P	0.208		0.061		
指尖中餐后血糖/(mmol/L)	A组	18.6±3.6	7.7±1.2	10.9±3.8	12.703	0.000
	B组	18.1±2.3	7.8±1.0	10.4±2.6	18.153	0.000
	t	0.476		0.490		
	P	0.637		0.627		
指尖晚餐后血糖/(mmol/L)	A组	20.6±3.1	8.4±1.7	12.2±4.1	13.369	0.000
	B组	18.8±3.1	8.0±1.6	10.7±3.0	16.000	0.000
	t	1.889		1.328		
	P	0.067		0.192		
指尖22时血糖/(mmol/L)	A组	17.1±4.2	7.9±1.7	9.2±4.6	8.886	0.000
	B组	15.7±2.6	8.1±2.0	7.5±3.6	9.464	0.000
	t	1.298		1.256		
	P	0.202		0.217		

2.4 两组治疗前后血糖变异性的比较 血糖变异性是反应血糖波动的指标,本研究中选用血糖平均值 (glucose averages, GLUave)、血糖标准差 (glucose standard deviation, GLUstd) 和血糖变异系数 (glucose coefficient variation, GLUcv) 评估血糖变异性,其中 $GLUcv = GLUstd \times 100 / GLUave$ 。两组治疗后血糖平

均值和标准差变异性均较治疗前降低 ($P < 0.05$),但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A组治疗后 GLUcv 变异性较治疗前下降 ($P < 0.05$), B组治疗前后 GLUcv 变异性差异无统计学意义 ($P > 0.05$),且两组 GLUcv 变异性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后血糖变异性的比较

项目	分组	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
GLUave/(mmol/L)	A组	18.6±2.4	7.9±1.0	10.7±3.0	16.023	0.000
	B组	17.3±1.6	8.1±0.9	9.2±2.0	21.083	0.000
	t	1.971		1.823		
	P	0.056		0.076		
GLUstd/(mmol/L)	A组	4.5±1.3	1.4±0.7	3.1±1.4	10.006	0.000
	B组	3.8±1.2	1.5±0.6	2.2±1.3	8.008	0.000
	t	1.823		2.149		
	P	0.076		0.038		
GLUcv	A组	24.8±6.6	17.2±8.2	7.6±8.9	3.820	0.001
	B组	21.8±6.8	18.9±6.3	2.9±9.0	1.431	0.169
	t	1.407		1.654		
	P	0.167		0.106		

2.5 安全性分析 两组患者胰岛素注射均由我科专业护士操作,注射部位统一选择在腹部,临床使用

安全,病人耐受性好,无明显不良反应。两组患者均未出现注射部位疼痛及局部皮肤发红等不适,表明

无针胰岛素注射器在临床使用中安全性良好。

3 讨论

临床上影响胰岛素治疗效果的因素包括胰岛素种类、剂量及规范化注射技术和注射装置等。在临床中经常有患者因恐针拒绝胰岛素注射,从而影响着患者的治疗。随着科技的发展,注射技术日趋完善,注射器逐渐走向小型化、简单化及智能化^[3],无针注射器在2016版《中国糖尿病药物注射技术指南》中被推荐^[4]。其中最为成熟的是以弹簧式为动力的无针注射器,它通过透皮弥散射流技术给药,可使患者对胰岛素吸收更好,达到峰值更快,从而有效控制餐后血糖。Engwerda等在对18名受试者进行葡萄糖钳夹试验的研究^[5]中发现,使用无针胰岛素注射器注射门冬胰岛素后,葡萄糖输注速率达峰时间和血浆胰岛素水平明显优于使用笔式注射器。他还发现使用无针注射器能够更好地控制糖尿病患者的餐后血糖^[6]。Hu等研究发现,采用无针装置和笔式注射器的患者在总胰岛素分泌及低血糖方面无明显统计学差异,但使用无针注射可使患者的胰岛素吸收更好,达到峰值更快,对患者的餐后血糖控制更好^[7]。

本研究结果表明,无论使用有针还是无针注射技术,谷赖胰岛素联合甘精胰岛素强化降糖治疗后,其FPG及2hPG均较治疗前降低($P < 0.05$),两组均能达到满意的降糖效果,表明强化降糖的疗效满意。本研究显示,两种方法虽然在血糖降幅上差异无统计学意义($P > 0.05$),但采用无针胰岛素注射技术后较对照组减少胰岛素的用量($t = 2.414, P = 0.021$)。这可能是由于长期胰岛素针头注射容易造成皮下脂肪增生,形成硬结,影响了药物的吸收,从而不利于糖尿病患者的血糖管理,影响血糖达标率^[8],而无针注射技术主要原理是通过高速射流将液体药物注入到患者皮下,注射过程中无需应用针头,避免了硬结的产生。因而,无针胰岛素注射技术一方面可减少因胰岛素而影响着的患者体质量增加风险,另一方面也节约了患者的医疗成本。此外,A组治疗后GLUcv变异性较治疗前下降($P < 0.05$),表明无针注射技术在降糖上稳定可靠。

既往研究^[9-10]发现,与笔式注射器相比,使用无针注射器注射胰岛素安全性好,患者无明显不适。本研究中20例使用无针胰岛素注射器均未出现注射部位疼痛及局部皮肤发红等不适,安全性良好。

本研究结果表明,无针胰岛素注射技术与笔式注射器相比降糖疗效相似,在有效控制血糖的同时,

减少胰岛素用量,安全性良好,为糖尿病患者长期胰岛素注射提供了新的选择,但由于本研究选取的样本数较少,仍存在不确定性,故在以后的研究中将增加样本量,继续观察无针胰岛素注射技术的临床有效性和安全性。

无针注射技术能够杜绝交叉感染,避免职业暴露的风险。同时还可以提高药物在体内的生物利用度。无针注射技术可减轻注射过程中患者的疼痛感,从而提高患者的依从性^[11];此外该技术还不易产生皮下硬结^[12]。虽然目前无针注射技术因为价格较为昂贵尚未得到广泛应用,但随着无针注射的应用和普及,相信不久的将来,该技术势必引发皮下注射领域的一场革命。

【参考文献】

- [1] GERALYN S, STEVEN VE, PATRICIA M, *et al.* Improvement of insulin injection technique: examination of current issues and recommendations [J]. *Diabetes Educ*, 2016, 42(4): 379-394.
- [2] JI LN, CHEN LM, WANG YG, *et al.* Study protocol for a prospective, multicenter, randomized, open-label, parallel-group clinical trial comparing the efficacy and safety of a needle-free insulin injector and a conventional insulin pen in controlling blood glucose concentrations in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(6): 1485-1496.
- [3] 罗丽君, 侍晓云. 无针注射器的临床应用及研究现状[J]. *药物生物技术*, 2015, 22(5): 468-470.
- [4] 纪立农, 郭晓蕙, 黄金, 等. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(2): 79-104.
- [5] ENGWERDA EE, ABBINK EJ, TACK CJ, *et al.* Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1804-1808.
- [6] ENGWERDA EE, TACK CJ, DE GALAN BE. Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3436-3441.
- [7] HU J, SHI H, ZHAO C, *et al.* Lispro administered by the QS-M needle-free jet injector generates an earlier insulin exposure [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(9): 1203-1207.
- [8] CONINCK DE C, FRID A, GASPARD R, *et al.* Results and analysis of the 2008&2009 insulin injection technique questionnaire survey [J]. *Journal of Diabetes*, 2010, 2(3): 168-179.
- [9] 吕凌波, 陈玉华, 池莲祥, 等. 无针注射器与诺和笔皮下注射胰岛素对糖尿病患者血糖控制的交叉对照研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(3): 194-196.
- [10] 郭蓉, 田浩明. 血糖变异的量化指标及临床应用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(12): 1130-1134.
- [11] 尚杰, 钱玉德, 任耘. 无针注射及在糖尿病治疗中的临床应用概况[J]. *天津药学*, 2019, 31(1): 63-67.
- [12] 邱锦媚, 苏若琼, 黎东眉. 无针注射器在糖尿病患者胰岛素注射中的应用[J]. *护理实践与研究*, 2019, 16(23): 41-42.

改良体位枕在甲状腺手术患者术前体位训练中的应用

周丽华

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 甲乳外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨改良体位枕在甲状腺手术患者术前体位训练中的应用效果。**方法:**选取弋矶山医院甲乳外科2017年8月~2019年8月收治的行甲状腺切除术患者90例为研究对象,随机分为观察组和对照组,对照组采取传统体位枕(常规枕)进行术前体位训练,观察组采用改良体位枕进行术前体位训练。出院时分别统计分析两组患者术后甲状腺手术体位综合征(术后呕吐、颈肩部疼痛及头痛)的发生情况。**结果:**观察组术后呕吐的发生率低于对照组($P<0.05$),其颈肩部、头痛的程度低于对照组($P<0.05$)。**结论:**采取改良体位枕应用于甲状腺术前体位训练,可提高甲状腺手术患者对其手术体位的适应性,降低术后呕吐发生率,减轻颈肩部疼痛及头痛的程度,促进术后早期康复。

【关键词】改良体位枕;甲状腺手术;体位训练

【中图分类号】R 437.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.026

Applying modified body position pillow to the posture training for patients before thyroid surgery

ZHOU Lihua

Department of Thyroid and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of modified body position pillow on the posture training outcomes in patients before thyroid surgery. **Methods:** Ninety patients admitted to our department to undergo elective thyroid surgery were recruited from August of 2017 to 2019, and randomized to intervention group and control group. Patients in the intervention group received posture training before surgery using modified body position, while those in the control group were given the same training with conventional pillow. The rate of position syndrome associated with thyroid surgery, including vomiting, neck pain and headache, was observed and collected at hospital discharge. **Results:** The incidence of vomiting and degree of pain at neck, shoulder and head were significantly lower in the intervention group than in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Modified body position pillow can greatly improve the posture of patients before thyroid surgery, and reduce occurrence of vomiting, the degree of neck, shoulder pain and head pain as well as facilitate early postoperative recovery.

【Key words】 modified position pillow; thyroid surgery; position training

甲状腺手术是外科较为常见的手术之一,甲状腺由于其特殊的解剖位置,术中容易损伤血管或神经。因此手术时要求术野最佳显露,并且手术体位固定。一般手术体位要求患者的下颏、气管、胸骨近似直线,采取垫高患者肩、背部,使头部后仰,此体位能充分暴露颈部手术野^[1]。这种特殊的手术体位易导致患者术后出现头、颈肩部疼痛、呕吐等体位综合征的发生^[2-3]。有研究显示甲状腺术前体位训练可降低术后体位综合征的发生率^[4-6]。而目前临床上指导甲状腺手术患者进行术前体位训练采取的传

统体位枕是常规枕,其高度、宽度、支撑点及弹力均不适宜,针对上述传统体位枕存在的弊端,我们在临床实践中将传统体位枕进行了改良,并应用于甲状腺术前患者的体位训练中,获得了良好的效果,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择弋矶山医院甲乳外科2017年8月~2019年8月收治的行甲状腺手术切除患者90例作为研究对象。按照入院顺序进行编号,按照

基金项目:弋矶山医院三新项目(Y1775)

收稿日期:2020-02-25

作者简介:周丽华(1972-),女,副主任护师,(电话)13955367136,(电子信箱)2640709109@qq.com。

随机数字表选取的随机数字进行分组,分为对照组和观察组各45例,对照组中女34例,男11例,年龄24~64岁,平均(42.47±11.34)岁,结节性甲状腺肿42例,结节性甲状腺肿伴腺瘤3例;观察组中女33例,男12例,年龄25~61岁,平均(46.37±9.26)岁,结节性甲状腺肿42例,结节性甲状腺肿伴腺瘤2例,甲状腺滤泡性腺瘤1例。纳入标准:择期行甲状腺手术的患者,排除颈椎病、胃病、头痛、颈肩部疼痛等疾病的患者,且知情同意。两组患者性别、年龄及病情等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组采取传统体位枕(常规枕)进行术前常规体位训练。观察组采用改良体位枕进行术前体位训练。两组患者均进行全程的健康宣教、病情观察及心理支持,对患者出现的不适主诉及时给予心理疏导与处理,并加强督导,确保患者能自行按要求进行体位训练。两组患者均于术前3天左右由护士进行专业指导,于早、中、晚三餐后2h左右进行训练,各进行1次,开始20~40分钟/次,做好评估、观察,随时评估患者的姿势、耐受度等,依据患者的耐受情况增加10~20分钟/次,每次不超过60分钟。改良体位枕的制作与使用:①制作。将传统体位枕的形状改良设计为凸起分叉型(图1),起到固定和保护头部的作用,内芯填充物采用弹性较好,强度和韧性能够支撑身体而不会发生头部及颈肩部歪斜的慢回弹海绵,外层枕套采用白色纯棉布材质,结合其手术体位的要求将体位枕设计为长75cm、宽45cm、厚10~15cm(由薄至厚),制作简单,美观实用。②使用方法。嘱病人仰卧,采取头低、颈过伸位,将改良体位枕厚的凸起部分垫于患者肩下,肩部与叉口平齐,头部后仰于上半部分叉的中间部位,叉口的两边固定保护头部可使患者感到舒适,以利于患者坚持训练。使用改良后的体位枕能改变传统体位枕的颈部过伸不足,可充分暴露手术野颈前部(图2)。

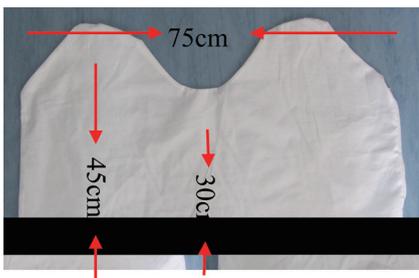


图1 改良体位枕示意图



图2 改良体位枕临床使用图

1.3 评价标准 术后观察记录两组患者的呕吐、颈肩部疼痛、头痛的发生情况。采取视觉模拟疼痛评估(NRS)患者颈肩部疼痛及头痛的情况,0分代表无痛、1~3分为轻度疼痛、4~6分为中度疼痛、7~10分为重度疼痛,以1分及以上代表存在疼痛;呕吐的评定标准为至少呕吐1次及以上。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者呕吐发生率比较 观察组术后呕吐的发生率(4.4%, 2/45)低于对照组(31.1%, 14/45),差异有统计学意义($\chi^2=10.946, P=0.001$)。

2.2 两组患者出院时颈肩部疼痛程度的比较 观察组术后颈肩部疼痛程度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者术后颈肩部疼痛程度的比较

组别	n	无疼痛	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
对照组	45	33	6	4	2
观察组	45	43	1	1	0
Z			2.894		
P			0.004		

2.3 两组患者出院时头痛程度的比较 观察组术后头痛程度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者术后头痛程度的比较

组别	n	无疼痛	轻度疼痛	中度疼痛	重度疼痛
对照组	45	31	10	2	2
观察组	45	42	1	1	1
Z			2.836		
P			0.005		

3 讨论

甲状腺手术患者术前进行体位训练主要是锻炼

颈部肌群以及韧带,目的是使患者能提前适应术中的体位需求,预防长时间的强迫体位给患者带来的不适,从而提高患者对术中体位的耐受力。由此甲状腺患者的术前体位训练显得尤为重要,而传统体位枕其内芯的弹力及支撑力不够,且高度、宽度均不适宜,训练时易导致颈部过伸不足或后仰过度、椎体后方肌肉和韧带受压、肩背部肌肉处于紧张状态,从而导致局部肌肉酸痛^[7]。针对以上传统体位枕存在的不足,我们对其进行了改良,将体位枕设计为高度和宽度适宜的凸起分叉型,能起到固定和保护患者头颈部的作用,避免了人为维持训练体位而产生的抗阻力,且内芯使用的材质为伸缩性较好的慢回弹海绵,其弹力、强度和韧性可缓解头部及颈肩部所承受的压力,能更好的稳定体位,具有更高的舒适性。本研究与刘霞等^[8]研究结果基本一致,刘霞等将可控充气式甲状腺楔形手术体位垫应用于甲状腺手术患者中,与传统的体位垫相比,该体位垫可降低头颈部疼痛以及呕吐的发生率。但其体位枕的内芯是充气式的,而我们改良后的体位枕的内芯采用的是慢回弹海绵,不存在漏气等现象,使用起来更加便捷舒适。本研究中观察组患者术后呕吐的发生率低于对照组,且术后颈肩部疼痛及头痛的程度低于对照组,差异均有统计学意义,说明采取改良体位枕应用于甲状腺术前体位训练,可降低术后手术体位综合征的发生率,促进患者术后早期康复。

综上所述,对传统体位枕的高度、宽度及头部支撑点等方面进行改良,并应用于甲状腺手术患者的术前体位训练中,增加了患者术前体位训练的舒适性,提高了患者对手术体位的适应性,有效降低了患者术后体位综合征包括呕吐、颈肩部疼痛与头痛的发生率,并有效减轻了患者颈肩部及头部的疼痛程度,利于患者康复。

【参考文献】

- [1] 任静. 甲状腺手术体位护理的研究进展[J]. 中国卫生标准管理, 2016(2): 189-190.
- [2] 崔苗, 赵峰, 王万霞, 等. 甲状腺手术体位综合征的预防与护理[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(1): 107-108.
- [3] 罗丽, 朱昭琼. 甲状腺手术中体位性颈动脉窦受压表现 1 例[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(18): 127-128.
- [4] 拾春婷. 术前体位训练预防甲状腺术后体位综合征的效果观察[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2017(1): 62-63.
- [5] 仇珺. 不同体位训练对甲状腺手术后体位综合征的影响[J]. 当代护士(中旬刊), 2016(5): 38-40.
- [6] 孔德娣. 腔镜甲状腺术前体位训练对术后体位综合征的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019(25): 7-8.
- [7] KIM GH, AHN HJ, KIM HS, et al. Postoperative nausea and vomiting after endoscopic thyroidectomy: total interval balanced anesthesia [J]. Korean Anesthesiol, 2011, 60(6): 416.
- [8] 刘霞, 翁梅, 王亚丽, 等. 可控充气式甲状腺楔形手术体位垫的制作与应用[J]. 护理学杂志, 2017, 32(14): 32-34.

(上接第 481 页)

【参考文献】

- [1] 苏双, 潘婷婷, 刘勤学, 等. 大学生智能手机成瘾量表的初步编制[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(5): 392-397.
- [2] 丘青中, 吴检, 林伟锋, 等. 青少年手机病致手腕疼痛的诊断和综合治疗[J]. 中国骨伤, 2019(8): 489-490.
- [3] SANDSTRÖM M, WILEN J, OFTEDAL G, et al. Mobile phone use and subjective symptoms. comparison of symptoms experienced by users of analogue and digital mobile phones [J]. Occup Med (Lond), 2001, 51(1): 25-35.
- [4] 刘红, 王洪礼. 大学生手机成瘾与孤独感、手机使用动机的关系[J]. 心理科学, 2011(6): 175-179.
- [5] 陶舒曼, 伍晓艳, 刘业好, 等. 医学生的自伤行为与手机依赖及抑郁症状[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(6): 472-477.
- [6] 刘传俊, 刘照云, 朱其志, 等. 江苏省 513 名大学生短信交往行为调查[J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 22(5): 357-357.
- [7] 戴海琦, 张锋. 心理与教育测量[M]. 3 版. 广州: 暨南大学出版社, 2012.
- [8] 温忠麟, 张雷, 侯杰泰, 等. 中介效应检验程序及其应用[J]. 心理学报, 2004(5): 614-620.
- [9] 闫东强. 大学生感知父母冲突对手机成瘾的影响: 成人依恋和自尊的链式中介作用[D]. 西安: 陕西师范大学, 2019.
- [10] 杨春红. 大学生手机成瘾倾向、孤独感与人际关系的关系[D].

烟台: 鲁东大学, 2016.

- [11] 韦耀阳. 大学生手机依赖与孤独感的关系研究[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2013(1): 86-88, 92.
- [12] 葛续华, 祝卓宏. 青少年社会支持与手机成瘾关系的实证研究[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(5): 830-832.
- [13] 刘志强. 高职生手机成瘾与孤独感、社会支持的关系[J]. 现代预防医学, 2014, 41(16): 2970-2973.
- [14] 谢贝. 大学生社交焦虑对手机依赖的影响: 社会支持的中介作用[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2017.
- [15] 黄希庭, 杨雄. 青年学生自我价值感量表的编制[J]. 心理科学, 1998(4): 289-292, 382.
- [16] MRUK, CHRISTOPHER J. Self-esteem research, theory, and practice[J]. Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services, 2013, 39(3): 53.
- [17] 刘勤学, 杨燕, 林悦, 等. 智能手机成瘾: 概念、测量及影响因素[J]. 中国临床心理学杂志, 2017, 25(1): 82-87.
- [18] 周扬, 刘勇, 陈健芷. 大学生自尊和自我控制对手机成瘾的影响[J]. 中国学校卫生, 2015(7): 78-80.
- [19] 李羽萱, 柴晓运, 刘勤学, 等. 童年期心理虐待经历与大学生手机成瘾: 自尊和心理弹性的作用[J]. 中国临床心理学杂志, 2019, 27(3): 506-509.
- [20] 张奇, 王锦. 大学生自尊与社会支持的关系[J]. 心理与行为研究, 2007, 5(2): 93-99.

嗜铬细胞瘤病并儿茶酚胺心肌病 1 例报道

何俊俊¹, 陈月平¹, 赵咏莉¹, 华强¹, 孟祥健¹, 李勤¹, 张斌华², 高家林¹

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

【摘要】目的:了解儿茶酚胺心肌病的机制、特点。**方法:**报道 1 例嗜铬细胞瘤并儿茶酚胺心肌病并进行文献复习。**结果:**该病诊断及治疗及时正确, 手术效果好。**结论:**嗜铬细胞瘤并儿茶酚胺心肌病临床少见, 发病凶险, 治疗依赖手术切除, 术后恢复良好。

【关键词】嗜铬细胞瘤; 儿茶酚胺心肌病

【中图分类号】R 736. 6; R 542. 2 **【文献标志码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2020. 05. 027

Report of pheochromocytoma with catecholamine cardiomyopathy in one case

HE Junjun, CHEN Yueping, ZHAO Yongli, HUA Qiang, MENG Xiangjian, LI Qin, ZHANG Binghua, GAO Jialin

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

【Abstract】Objective: To understand the pathogenesis and characteristics of catecholamine cardiomyopathy. **Methods:** One case of pheochromocytoma with catecholamine cardiomyopathy was reported and related literatures were reviewed. **Results:** This condition was timely diagnosed and surgically treated.

Conclusion: Pheochromocytoma complicated with catecholamine cardiomyopathy is a rare and dangerous. Treatment of this condition relies on surgery, which may lead to better recover.

【Key words】 pheochromocytoma; catecholamine cardiomyopathy

嗜铬细胞瘤可起源于全身的嗜铬组织, 最常见部位是肾上腺髓质、交感神经节, 其特征是可持续或间断分泌大量儿茶酚胺, 导致血压持续性或阵发性升高、全身多脏器功能受损及代谢紊乱^[1]。嗜铬细胞瘤中约有 11% 的患者并发急性儿茶酚胺性心脏病^[2], 其中合并急性心力衰竭、肺水肿者预后较差^[3]。弋矶山医院成功救治以儿茶酚胺心肌病、急性肺水肿起病的嗜铬细胞瘤 1 例, 现报道如下。

1 病例资料

患者, 女, 33 岁, 因“胸闷、咳嗽、呕吐半天”于 2019 年 4 月 13 日收住弋矶山医院, 入院前查胸部 CT: 两肺广泛渗出影, 心肌损伤标志物及血象均明显升高。查体: 体温 37. 6 ℃, 心率 148 次/分钟, 血压 99/73 mmHg, 急性痛苦貌, 神志萎靡, 半卧位, 口

唇紫绀, 双肺满布哮鸣音及湿罗音。血常规: 白细胞 23. 5×10⁹/L, 中性粒细胞百分比 91%; 肌钙蛋白 I (TnI) 23. 61 ng/mL; 肌酸激酶 (CK) 1448 U/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 126 U/L, 脑钠肽 (BNP) 657. 71 pg/mL, C 反应蛋白 (CRP) 66. 95 mg/L, 降钙素原 (PCT) 4. 23 ng/mL, 血气分析 (吸氧 10 L/min): 酸碱度 (pH) 7. 29, 二氧化碳分压 (PCO₂) 29. 8 mmHg, 氧分压 (PO₂) 55. 2 mmHg, 碱剩余 (BE) -11. 2 mmol/L, 乳酸 (Lac) 4. 4 mmol/L。心电图: 窦性心动过速; 心脏彩超: 左心室舒缩功能不良, 左心室射血分数 (EF) 33%; 腹部彩超: 右侧肾上腺区实性结节 (大小约 30 mm×27 mm)。立即予心电监护、呼吸机辅助通气, 泰能、甲强龙、奥司他韦抗炎、抗病毒等治疗, 1 h 后复查乳酸较前升高, 且间断吸出粉红色泡沫样痰, 心电监护示房颤律, 病情危重, 转入我院 ICU, 立即予

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81471002); 皖南医学院重点项目科研基金项目 (WK2019ZF06)

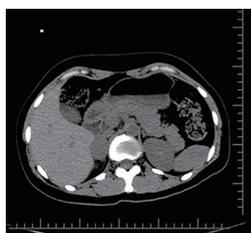
收稿日期: 2019-11-14

作者简介: 何俊俊 (1991-), 女, 住院医师, 硕士, (电话) 15855164056, (电子信箱) 1475736332@qq. com;

高家林, 男, 副主任医师, 教授, (电子信箱) gaojialin_xr@126. com, 通信作者;

张斌华, 男, 主任医师, (电子信箱) yjzshb2009@163. com, 通信作者。

床边静脉-静脉体外膜肺氧合(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, V-VECOMO)治疗,其余治疗同前。在ICU期间患者血压、心率波动较大,完善肾上腺CT示:右肾上腺占位,增强后显著强化(图1、2);血儿茶酚胺示:甲氧基肾上腺素(MN)672.0 pg/mL,甲氧基去甲肾上腺素(NMN)449.0 pg/mL。故明确诊断为:嗜铬细胞瘤、儿茶酚胺性心脏病、急性肺水肿。予酚苳明控制血压后转泌尿外科行手术治疗,术后病理为嗜铬细胞瘤(图3)。术后3 d复查心脏彩超:EF60%,术后2周复查:EF67%。出院后随访6个月,未复发。



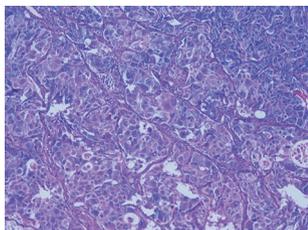
箭头示肿瘤(2.3 cm×3.4 cm)。

图1 肾上腺CT平扫



箭头示肿瘤。

图2 肾上腺CT增强



细胞中度异型,核分裂象少见,未见坏死。免疫组化:瘤细胞Cag(+), CD56(+), Syn(+), Ki-67(2%, +), Inhibin-a(-), CR(-), Melan-A(-), AE1/AE3(-)。支持细胞S-100(+)

图3 嗜铬细胞瘤病理结果(HE×100)

2 讨论

患者为青年女性,急性起病,病前无明显诱因,发病后迅速出现氧饱和度下降,TnI、CK、CK-MB升高等呼吸衰竭、心源性休克表现,经积极治疗后心肺功能快速恢复,及时发现肾上腺占位(嗜铬细胞瘤)

并手术切除。嗜铬细胞瘤可引起儿茶酚胺性心脏病,但对于初诊以呼吸衰竭、心肌损害为主要表现且既往否认高血压病史者却诊断困难。本例起初考虑为:I型呼吸衰竭、重症肺炎、重症心肌炎?诊断依据为:患者起病表现心悸、胸闷;血白细胞、CRP、PCT明显升高;血气分析提示氧分压明显下降;胸部CT提示两肺弥漫性渗出性改变,听诊两肺满布湿性啰音;心肌酶谱、TnI明显升高,心脏彩超示EF值明显下降。患者病情进展迅速,故入院后在给予心肺支持的同时予以泰能抗感染、激素抗炎治疗。

高血压是嗜铬细胞瘤患者最常见的临床症状,由于儿茶酚胺的昼夜节律性,患者的血压可表现为持续、阵发性,以及高低血压交替^[4]。本例患者既往否认高血压病史,在我院治疗期间,生命体征控制平稳后才观察到短暂的血压急剧升高,结合患者入院时腹部彩超提示右肾上腺占位,才考虑嗜铬细胞瘤的诊断。其次,本例患者血压升高时并无头痛、心悸、出汗(嗜铬细胞患者血压升高时典型的“三联征”^[5]),加之患者入院时病情危重,情况紧急,以及对肾上腺占位的警惕性不高,容易出现漏诊误诊。

高浓度儿茶酚胺可通过直接或间接途径作用于心肌细胞,导致左心功能受损^[6],临床可表现为急性左心衰、肺水肿,也可表现为胸痛、胸闷等类心肌梗死样表现。本例患者有明显胸闷,心肌酶学、肌钙蛋白水平符合心肌缺血、坏死表现;患者发病时血常规、CRP、PCT等炎症指标明显升高,说明儿茶酚胺性心脏病可能有炎症级联放大反应参与。目前认为的发病机制为:①高浓度儿茶酚胺引起冠状动脉痉挛,心肌细胞缺氧,冠脉微循环障碍,心肌损害物质增加;②作用于心肌细胞,通过一系列生化作用,使心肌细胞内钙离子超负荷,导致心肌细胞坏死;③代谢产物损伤心肌细胞。嗜铬细胞瘤导致的心肌损害在肿瘤切除后可逐渐恢复^[7]。本例患者发病初期表现为EF值下降,BNP升高,尽管进行了积极的内科治疗,但患者左心功能恢复并不理想,在行手术切除肿瘤后,复查相关指标基本恢复正常,支持儿茶酚胺性心脏病的诊断。

嗜铬细胞瘤极少为恶性,通常手术切除可以达到根治效果,但为了减轻心脏容量负荷,扩大血容量,控制血压,术前一般需采用α受体阻断剂(≥2周),如酚苳明等。本例患者经酚苳明10 mg bid治疗2周后行嗜铬细胞瘤手术切除,术后查左心室EF由患病时的33%提高到67%,术后随访6个月,血压均维持在正常范围。

(下转第510页)

歌舞伎综合征 KMT2D 基因型 1 例

陶雪花¹,张士发¹,唐宗生²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 儿科;2. 输血科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨歌舞伎综合征(KMS)KMT2D 基因型的临床特点、诊断标准和治疗原则。**方法:**回顾性分析弋矶山医院收治的 1 例确诊为 KMS KMT2D 基因型患儿的临床病例资料。**结果:**本例患儿以特殊面容、皮纹异常为特点,染色体检测确诊为 KMS KMT2D 基因型,家属放弃治疗,于我院 PICU 死亡。**结论:**KMS 患者病死率和致畸率高,诊断主要依靠特征性临床表现和染色体检测,目前国内外尚无有效治疗方案,主要为对症支持治疗,该病预后较差。

【关键词】歌舞伎综合征;KMT2D;染色体

【中图分类号】R 725.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.05.028

歌舞伎综合征(Kabuki make-up syndrome, KMS)是一种罕见的表观遗传失调紊乱性疾病,且表型高度可变,主要由 KMT2D 或 KDM6A 的杂合突变引起,其中与 KMT2D 相关的 KMS 1 型主要是常染色体显性遗传(约占 75%),编码哺乳动物组蛋白 H3 赖氨酸 4(H3K4)甲基转移酶;与 KDM6A 相关的 KMS 2 型为 X 连锁显性遗传(约占 3%~5%)^[1],编码组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27)特异性去甲基化酶,其中催化去除三甲基化 H3K27(H3K27ME3)标记与基因沉默相关^[2]。该病以特殊面容、骨骼异常、皮纹异常、轻中度智力障碍和发育迟缓为特点,最初认为此病只在日本散发,发病率为 1/32 000^[3]。但近年有研究支持广泛种族分布,且存在家族性病例报道,发病率约为 1/40 000~1/30 000,澳大利亚和新西兰发病率略有降低,约为 1/86 000^[4]。2018 年 11 月国际专家小组讨论建立了 KMS 诊断标准共识^[5],即对于婴儿期低张力、生长发育迟缓、智力障碍的任何年龄的患者,合并下列一个或两个主要标准,都可作出明确诊断。①存在致病基因 KMT2D 或 KDM6A;②典型的畸形特征:a.长睑裂(眼睑裂测量值≥年龄平均值 2SD),下眼睑外三分之一外翻;b.拱形和宽眉,眉外侧三分之一稀疏或缺失;c.鼻尖凹陷,鼻柱短小;d.大而突出的杯状耳朵;e.持久性的指尖垫。

1 病例资料

患儿,男,年龄 34 d,家属代诉“2 h 前突发青紫”于 2019 年 11 月 3 日入弋矶山医院。对该病例的报道,已征得患儿父母同意。患儿系 G5P2,母孕 39 周,于皖南医学院第二附属医院剖宫产娩出,出生体质量 3300 g;羊水清、量中,否认产伤及窒息史,Apgar 评分 1 min 10 分,5 min 10 分,10 min 10 分;患儿 2 h 前鼻饲时突发口唇青紫,家属予以心肺复苏后青紫缓解,无呼吸困难,无明显喘息,立即送往我院急诊,途中再发口唇青紫,持续 3~5 s 后可自行缓解。曾于 2019 年 10 月 8~21 日因“①原发性肉碱缺乏症?②新生儿脑损伤;③高氨血症;④新生儿母乳喂养困难”在我院新生儿重症监护室住院治疗,2019 年 10 月 21~31 日转入上海交通大学医学院附属新华医院治疗。患儿父亲体健,母亲为 KMS KMT2D 基因型杂合携带者。患儿精神、纳奶、睡眠欠佳,体质量增长缓慢^[6](图 1)。以“吸入性肺炎”收住我科。体格检查:T 36℃,P 127 次/分钟,呼吸 32 次/分钟,体质量 4200 g,精神差,全身浅表淋巴结无肿大,口唇青紫,咽部充血,颈软、无抵抗,气管居中,三凹征(-),胸廓无畸形,双侧呼吸运动对称,心律齐,未闻及明显病理性杂音,双肺呼吸音粗,可闻及明显湿啰音和痰鸣音,四肢肌力、肌张力降低。患儿有较为明显的长眼裂,鼻尖扁平,眉毛外三分之一稀疏,下眼睑外三分之一外翻、弓形眉、大而突出

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085MH274)

收稿日期:2020-05-18

作者简介:陶雪花(1994-),女,2018 级硕士研究生,(电话)15683730644,(电子信箱)2291971926@qq.com;

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

的杯状耳朵不明显等;四肢可见明显的指尖垫,骨骼未见明显异常(图2),因年龄太小,无法进行智力检测。2019年10月9日在我院行头颅MRI示:双侧额顶叶皮层下少许异常信号,考虑轻度新生儿缺血缺氧性脑病可能;2019年10月11日遗传代谢病筛查示:多种酰基肉碱缺乏,提示肉碱缺乏。2019年11月21日遗传代谢病相关基因检测示:患儿为KMT2D基因型,染色体位置为12q13.12,参考转录本为NM-003482.3,位置为Exon39,cDNA水平为c.13138C>T,蛋白水平为p.(Pro4380Ser)(详见表1)。胸部X线片示:双肺纹理模糊,散在小斑片状高密度影,结合病史考虑“吸入性肺炎”可能。

表1 遗传代谢病相关基因检测

遗传代谢病相关基因检测									
基因	染色体位置	参考转录本	位置	cDNA水平	蛋白水平	状态	变异分类	父亲	母亲
KMT2D	12q13.12	NM_003482.3	Exon39	c.13138C>T	p.(Pro4380Ser)	杂合	临床意义未明	未检测到	杂合携带

考虑诊断:染色体异常(遗传代谢病KMS)。治疗上主要予以配方奶鼻饲喂养,左卡尼汀鼻饲,红霉素抗感染,妈咪爱、蒙脱石散调节肠道菌群等治疗;在院期间,多发呼吸暂停伴低氧饱和度,予以心肺复苏联合呼吸机辅助通气、镇静、抗感染、改善循环等对症处理,后仍时有呼吸、心跳骤停,自主呼吸弱,无法脱机,且患儿家庭经济差,家属要求撤机并拔除气管插管,且放弃一切治疗和抢救措施,于2019年12月24日12:31宣布临床死亡。

2 讨论

KMS是一种罕见、多系统的染色质调节障碍性疾病,属于转录调节紊乱疾病^[7]。有学者发现敲除KMT2基因的小鼠模型其胚胎或围产期病死率均提高;孕妇在行彩色多普勒超声检查时超过三分之一的妊娠合并羊水过多和主要脏器异常,与KMS相关的长期后遗症或始于胚胎发育时期,可能继发颅面结构异常和吞咽功能障碍^[8]。Nikawa和Kuroki在1981年发现第1例KMS时定义了5种主要表现并沿用至今,包括明显的面部特征性畸形、智力障碍、生长发育和运动迟缓、视听障碍和肌张力减低^[9]。有研究表明,新生儿期KMS患者生长发育指标大多正常,到婴儿期后常出现生长发育异常^[10],生长发育迟缓者可占35%~81%,或与生长激素缺乏有关;喂养困难者可占70%,或与患儿低张力有关。2型赖氨酸甲基转移酶(KMT2)是一个由6种哺乳动物组织修饰蛋白(KMT2A-D,F和G)组成的家族,它们分别催化组蛋白3尾部的第4个赖氨酸(H3K4me1, H3K4me2, H3K4me3)。本例KMS

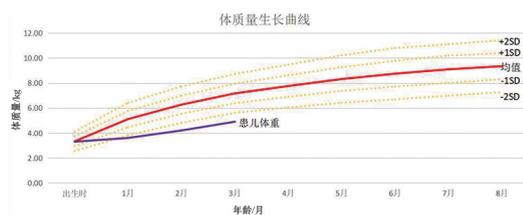


图1 患儿体重质量生长曲线图



A. 长睑裂,下眼睑外三分之一外翻;B、C. 指尖垫。

图2 患儿典型畸形特征

KMT2D 12q13.12为国内首次发现,该患儿基因变异为错义突变(预计会使所编码蛋白质的第4380位氨基酸Pro变为Ser)。HGMD数据库未见文献报道;ESP6500siv2_ALL、千人基因组(1000g2015aug_ALL)和dbSNP147数据库均未见收录;生物信息学软件预测其致病可能性较小。KMT2D基因型编码哺乳动物组蛋白H3赖氨酸4(H3K4)甲基转移酶,KMT2D已被证明可以独立于酶活性激活增强子。该酶在胚胎和成人组织中广泛表达,对早期胚胎发育至关重要,在各种非神经组织中起着关键作用,对脑细胞发育的影响暂不明了,但发现KMS患者可出现包括小脑萎缩、Dandy-Walker畸形、Arnold-Chiari畸形、蛛网膜下囊肿、脑皮质发育不良、脊髓空洞积液、海马萎缩和胼胝体发育不全等脑结构异常。Courtens等认为KMS具有母子间的显性遗传和可变表达,致病变异的携带者每次生育子女均有50%的可能患病,杂合变异的患者有50%的概率将致病变异传递给子代,KMS主要是遗传发病。KMS1型和KMS2型相比,特征性畸形更明显,主要是智力障碍、生长发育迟缓、低张力、喂养困难、骨骼异常、免疫功能障碍、内分泌异常、先天性心脏病、肾脏和上颌畸形等^[11]。目前的诊断主要依赖于婴儿张力减退、发育迟缓或智力障碍的识别,并结合典型的畸形特征和/或KMT2D或KDM6A突变的基因检测。KMS与其他转录调节疾病有共同特征,如KMS和电荷综合征患者在出生时身高和体质量均正常,均出现产后生长发育迟缓;KMS与特纳综合征均出现产后生长发育迟缓;科尼利亚德兰格综合征的特点是产前和产后生长迟缓,在KMS诊断时临床医师应注意鉴别,避

免误诊和漏诊。目前,国内外对 KMS 患者的治疗主要是对症治疗,对怀疑此病的患儿进行基因筛查,孕期胎儿行彩色多普勒超声和染色体检查有助于尽早发现疾病,在疾病早期对患儿进行智力训练和营养,增加患儿进食量和变换体位治疗胃食管反流病,对喂养十分困难的患儿可行胃造口置管,进行生长发育评估和智力评估,早期手术干矫、正预畸形,如髋关节脱位、唇腭裂等,对患有自闭症等明显认知障碍的患儿,应提供心理教育测试和特殊教育服务,并由儿科医生或者精神病学专家进行专业评估,癫痫患儿抗癫痫治疗,对存活的患儿每年 1 次随访,检测患儿身高、体质量和头围。

通过回顾此病例和研习国内外文献,提示我们 KMS 现已在多个国家相继报道,医务工作者应警惕有明显特征性面部畸形、生长发育迟缓、智力障碍、骨骼异常的患者,及时行染色体检查,早发现早治疗,改善患者预后。本例患儿得到及时的诊断和治疗,但因患儿合并多种严重的基础疾病及经济原因,导致患儿死亡。KMS 病死率、致畸率高,以对症支持治疗为主,医务工作者在临床工作中应熟练掌握此病的诊断标准和治疗手段,避免误诊和漏诊。

【参考文献】

[1] LIN CHENZHAO, QI BIRU, HU JIANSU, *et al.* A fetus with Kabuki syndrome 2 detected by chromosomal microarray analysis [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2020, 13(2):302-306.

[2] YIROU WANG, NIU LI, ZHE SU, *et al.* The phenotypic spectrum

of Kabuki syndrome in patients of Chinese descent: a case series [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2020, 182(4): 640-651.

[3] JUNG KYU HUH, MOON SANG CHUNG, GOO HYUN BAEK, *et al.* Cleft hand in Kabuki make-up syndrome: case report [J]. *Journal of Hand Surgery*, 2010, 36(4): 653-657.

[4] I DEL CERRO, P MERINO, P GOMEZ DE LIANO, *et al.* Changes in ocular motility in Kabuki syndrome [J]. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 2020, 95(1): 38-41.

[5] ADAM MARGARET P, BANKA SIDDHARTH, BJORNSSON HANS T, *et al.* Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2019, 56(2): 89-95.

[6] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[7] TARA DALY, ABRA ROBERTS, EDWARD YANG, *et al.* Holoprosencephaly in Kabuki syndrome [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2020, 182(3): 441-445.

[8] CHEN E ROSENBERG, TARA DALY, CHRISTINA HUNG, *et al.* Prenatal and perinatal history in Kabuki syndrome [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2020, 182(1): 85-92.

[9] SATTUR ATUL, DESHMUKH PALLAVI K, ABRAHIM LIJOY, *et al.* Kabuki make-up syndrome—a case report with electromyographic study [J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014, 8(11): ZD03-6.

[10] WANG YIROU, XU NAIXIN, WANG JIAN, *et al.* Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms [J]. *World Journal of Pediatrics*, 2019, 15(6): 528-535.

[11] CUVERTINO S, HARTILL V, COLYER A, *et al.* A restricted spectrum of missense KMT2D variants cause a multiple malformations disorder distinct from Kabuki syndrome [J]. *Genetics in Medicine*, 2020, 22(5): 867-877.

(上接第 507 页)

本例抢救成功的关键在于诊断明确之前对患者进行了强有效的心肺支持——ECMO,它能够部分或完全替代患者心功能和肺功能,实现心、肺休息,为患者的恢复赢得时间^[8]。本例患者在发病之初出现了急性左心衰、肺水肿、氧饱、血压下降,内科保守治疗后一般情况继续恶化(心衰持续加重,乳酸水平持续升高),及时转入 ICU 后进行了有效的心肺支持,为完善检查、明确诊断赢得了宝贵时间。

【参考文献】

[1] 童安莉,曾正陪. 嗜铬细胞瘤发病机制的分子生物学进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17(6): 390-392.

[2] GIAVARINI A, CHEDID A, BOBRIE G, *et al.* Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or

functional paraganglioma [J]. *Heart*, 2013, 99(19): 1438-1444.

[3] SARDESAI SH, MOURANT AJ, SIVATHANDON Y, *et al.* Pheochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure [J]. *Br Heart J*, 1990, 63(4): 234-237.

[4] 童安莉,曾正陪,李明. 嗜铬细胞瘤患者血压与儿茶酚胺分泌的昼夜变化[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(1): 9-12.

[5] 赵鹏,吴容展,潘华福. 嗜铬细胞瘤致心脏骤停 1 例[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(1): 94-96.

[6] BYBEE KA, PRASAD A. Stress-related cardiomyopathy syndromes [J]. *Circulation*, 2008, 118(4): 397-409.

[7] BRILAKIS ES, YOUNG WF, WILSON JW, *et al.* Reversible catecholamine induced cardiopathy in a heart transplant candidate without persistent or paroxysmal hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1999, 18(4): 376-380.

[8] GALTINONI L, CARLESSO E, LANGER T. Clinical review: extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care*, 2011, 15(6): 243.

投稿须知

1 本刊为综合性医学期刊,主要反映科研、教学、医疗新成果和新经验,促进院内外学术交流。辟有基础医学、临床医学、法医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、预防医学、护理学、短篇报道等栏目,欢迎院内外作者投稿。凡属国家级科研资助项目或获奖成果论文,经审稿通过将优先发表。

2 本刊已入编《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中国期刊网》、“万方数据数字化期刊群”、《中国生物医学文献数据库》(SinoMed)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等,在第四届《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2015-2016)》中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A⁻)”。稿件一经录用,将同时被收录,如作者不同意收录,请予声明。文稿的著作权,除《著作权法》另有规定外,属于作者,文责自负。

3 来稿要求

3.1 文稿应具科学性、逻辑性,立意新颖,并有理论和实践意义。要求主题明确、病例真实、数据可靠、文句简练。

3.2 作者署名单行排序,应以主要参加工作并对本文有答辩能力者为限,协作人员可书写“致谢”列于文末。正文首页左下角列出作者单位、邮政编码、作者简介(通信作者亦请标明),有基金资助者请注明基金名称及编号,并附相应的批文复印件。

3.3 正文前请列出关键词3~5个,应有200字左右的中、英文摘要。中文摘要和关键词置于作者署名之后正文之前;英文题名、作者姓名(汉语拼音)和单位、摘要及关键词置中文摘要之后。中、英文摘要均采用结构式,即①目的(Objective):需与正文前言相一致,与结论相呼应。②方法(Methods):需包括文中所使用的主要方法的名称、病例(动物)数和必要的分组情况。③结果(Results):与研究结论相关的主要结果及数据、统计学意义均应列出,并与文内核实无误。④结论(Conclusion):需与研究目的相呼应。

3.4 文题应简明确切,一般不超过20字。英文题名与中文题名含义一致,一般不超过10个实词,首字母大写,其余均小写。文内标题力求简短,以15字为限,标题后不用标点符号。

3.5 正文的专业术语,应使用全国科学技术名词审定委员会公布的各学科名词(www.termonline.cn),且应全篇统一。统计学处理须写明假设检验的方法并列出具体的数值,统计学符号应按GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)。文内所有英文字母(包括其他语种)的大小写、缩略词的上下角标,均应标注清楚。

3.6 图、表应有序号和中文标题,标题原则上不超过15字。表格采用三线式;所有图片均以图像文件格式单独作为附件发送,组织病理图片、免疫荧光染色图、免疫组化图片、电子显微镜图片应在左下方附注标尺。图的位置应在正文中标出,并注明图序号、图题和图注。

3.7 文末应列出10篇以上公开发行的参考文献,近3~5年内国内外文献不少于50%。正文引用的文献按文中首次出现的先后次序在引用处用方括号注角码[]标于右上角。参考文献按《信息与文献参考文献著录规则》GB/T 7714-2015中规定的“顺序编码”标注法著录,外文文献作者姓名全大写。

3.8 来稿请登录<http://xuebao.wnmc.edu.cn>进行在线投稿。需写明详细地址、邮政编码、电话和电子信箱。

3.9 文稿请自留底稿,如3个月后未接到修稿通知,可自行处理。

电话:0553-3932553,电子信箱:wnxyxb@vip.163.com,

通信地址:皖南医学院学报编辑部(安徽省芜湖市弋江区文昌西路22号),邮编:241002