

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 40 No. 1 2021

- Anti-proliferation effect of Urolithin A in lung cancer cell line A549 CHENG Feng, DOU Jintao, ZHANG Yong, *et al*(1)
- Effect of TKTL-1 gene on the apoptosis and migration of glioma cell LIU Jun, SHENG Bin, CHEN Ming, *et al*(4)
- Study on the DNA barcoding of acaroid mites based on the 5'-terminal segment of mitochondrial COI gene
..... ZHANG Lanxiang, ZHAN Yujuan, LI Mengzhu, *et al*(9)
- Effect and mechanism of lncRNA MALAT1 target regulating miR-214 on proliferation and apoptosis of GC-1 cells in testicular
ischemia-reperfusion injury NING Jinzhao, ZHUO Dong, CHENG Fan(13)
- Simultaneous determination of six different alkaloids in Shenfuqiangxin pills by HPLC-MS/MS
..... LIU Yanhao, LIANG Dahu, SUN Hua, *et al*(18)
- Analysis of the curative effect of posterior transpedicular partial corpectomy decompression and fusion in thoracolumbar burst fracture
..... ZHOU Maosheng, DING Guozheng, HU Xufeng, *et al*(22)
- Clinical effect of unilateral fixation and modified TLIF in unilateral extreme lateral lumbar disc herniation with lumbar instability
..... WANG Lingting, ZHAN Wenhao, BAI Fang, *et al*(26)
- Analysis on the efficacies of TRIGEN nail and PHILOS plate in proximal humerus fractures
..... CHEN Xiaoyong, WANG Bing, TONG Li, *et al*(29)
- Applying hydrodissection to single-port laparoscopic high ligation of hernia sac in children
..... FANG Xingguo, XIANG Benhong, CHEN Guangbin(33)
- Comparison of three types of surgery for cesarean scar diverticulum ZHU Chong, QU Siyu, LI Shuqin(36)
- Comparing the outcomes of catheter-directed thrombolysis and peripheral thrombolysis for acute deep venous thrombosis at
lower extremity XUE Qinguan, SI Chunqiang, XIA Youchuan, *et al*(40)
- Analysis of the efficacies of multiple en-bloc resection in non-muscle invasive bladder tumor
..... WU Qingyu, LI Xudong, CHEN Bing, *et al*(43)
- Clinical value of serum ferritin level in acute gout attack LI Zhi, ZHANG Mengying, JIA Lanlan, *et al*(47)
- Clinicopathological observation of central neurocytoma with literature review LIU Yaling, ZHU Hanmei, LIU Yinhua, *et al*(50)
- Applying three-dimensional motion platform plus alternating vertical vibration therapy to evaluating walking ability in elderly AIS
patients with hemiplegia LI Bing, TANG Yuming(53)
- Analysis on the clinical features and laboratory findings of severe COVID-19 in 4 cases
..... QUAN Bin, HAN Wenzheng, YANG Jinsun, *et al*(57)
- Clinical characteristics of COVID-19 and analysis of the outcomes in 31 cases LI Shirong, YANG Gang, HUANG Fen, *et al*(61)
- Effect of preemptive analgesia with nalbuphine on visceral pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy
..... LU Meijing, ZHANG Kaichen, CHEN Yongquan(65)
- Diagnostic value of multi-modal ultrasound imaging in benign and malignant breast masses
..... HE Yong, SHEN Chunyun, WANG Junli, *et al*(69)
- Diagnostic value of umbilical artery, middle cerebral artery and uterine arterial blood flow parameters in fetal growth restriction in
late pregnancy LI Ning, LI Anyang, ZHAO Yadong, *et al*(72)
- Investigation and analysis of the turnover intention and its influencing factors in male nurses in Grade-3 Level-A hospitals in
Anhui Province TONG Bin, LIU Huan, TAO Xiubin, *et al*(76)
- Self-perception level and impulsive aggressive behavior in patients with bipolar affective disorder
..... XU Dan, ZHOU Guangyu, XIA Haiming(79)
- Role of comprehensively designed experiment for pharmacy curriculum in cultivating the application-oriented talents with
high-quality and innovative ability HAN Jun, SHEN Xuebin, ZHANG Yeming, *et al*(83)
- Effects of Balint group mode on the teaching of *Medical Psychology* HANG Ronghua, HU Hong, JIN Xin, *et al*(86)
- Perioperative management of patients undergoing laparoscopic distal radical gastrectomy for gastric cancer by tube-free technique
..... SHI Lei, XU You, HONG Liang, *et al*(89)
- Application of accelerated rehabilitation program in perioperative period to nursing patients undergoing radial surgery for
colon cancer ZHANG Cuiping, ZUO Xueliang, ZHEN Chengli, *et al*(92)
- Application of collaborative nursing intervention to patients after PCI PAN Beiling, ZHOU Zhiqing, BAI Zhan, *et al*(96)
- Report of one rare case of neurofibroma of the broad ligament with literature review LUO Xianchen, NI Guantai(101)

目 次

基础医学

Urolithin A 在肺癌细胞系 A549 中的抗增殖效应 程 峰 窦晋涛 张 庸等(1)

TKTL-1 基因对神经胶质瘤细胞凋亡和迁徙的影响 刘 俊 盛 斌 陈 铭等(4)

基于线粒体 COI 基因 5'端区段粉螨 DNA 条形码研究 张兰香 詹雨娟 李梦珠等(9)

lncRNA MALAT1 靶向调控 miR-214 在睾丸缺血再灌注损伤中的作用及其机制
..... 宁金卓 卓 栋 程 帆 (13)

药 学

HPLC-MS/MS 法同时测定参附强心丸中制附子 6 种生物碱含量 刘言浩 梁大虎 孙 华等(18)

临床医学

后路经椎弓根椎体部分切除减压融合治疗胸腰椎爆裂性骨折疗效分析
..... 周茂生 丁国正 胡旭峰等(22)

单侧椎弓根固定 m-TLIF 治疗单节段极外侧腰椎间盘突出伴腰椎不稳的临床效果
..... 王凌挺 詹文豪 白 凡等(26)

TRIGEN 髓内钉与 PHILOS 钢板治疗肱骨近端骨折的疗效分析 陈小勇 王 兵 童 立等(29)

水分离法在小儿单孔腹腔镜腹股沟疝疝囊高位结扎中的应用 方兴贵 项本宏 陈光彬 (33)

剖宫产瘢痕憩室的三种术式疗效比较 诸 充 瞿思昱 李书勤 (36)

置管溶栓与外周溶栓对急性期下肢深静脉血栓的疗效比较 薛清泉 司春强 夏友传等(40)

多种膀胱肿瘤整块切除术治疗非肌层浸润性膀胱肿瘤的疗效分析
..... 伍庆余 李旭东 陈 兵等(43)

血清铁蛋白在痛风急性发作期的临床价值 李 志 张梦莹 贾兰兰等(47)

中枢神经细胞瘤临床病理观察及文献复习 刘雅玲 朱含梅 刘银华等(50)

三维运动平台结合交替垂直振动疗法在 AIS 伴偏瘫老年患者步行能力评价中的运用
..... 李 冰 汤禹铭 (53)

4 例重型新型冠状病毒肺炎患者临床及实验室检查特点分析 全 斌 韩文正 杨进孙等(57)

31 例新型冠状病毒肺炎住院患者的临床特征及转归分析 李世荣 杨 刚 黄 芬等(61)

麻醉医学

纳布啡超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术患者内脏痛的影响 鲁美静 张恺辰 陈永权 (65)

影像医学

多模态超声成像技术对乳腺良恶性肿块的诊断价值 何 勇 沈春云 汪珺莉等(69)

孕晚期胎儿脐动脉、大脑中动脉及子宫动脉血流参数对 FGR 的诊断价值
..... 李 宁 李安洋 赵亚东等(72)

心理学

安徽省三甲医院男护士离职意愿及影响因素分析 童 斌 刘 欢 陶秀彬等(76)

双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为的相关性 徐 丹 周广玉 夏海明 (79)

医学教育研究

药学综合设计性实验在高素质创新性应用型药学人才培养中的作用

..... 韩 军 沈学彬 张叶明等(83)

巴林特小组教学法在《医学心理学》教学中的应用效果..... 杭荣华 胡 鸿 金 鑫等(86)

护理学

腹腔镜远端胃癌根治术后无管化的应用及围手术期的管理..... 史 蕾 许 友 洪 亮等(89)

加速康复外科护理理念在结肠癌根治术围术期的应用..... 章翠萍 左学良 甄承莉等(92)

协同护理干预在 PCI 术后患者中的应用..... 潘北玲 周志庆 柏 战等(96)

短篇报道

肝叶切除术中发生急性气体栓塞救治成功 1 例..... 汪晓晓 陶海勇 张紫薇等(99)

罕见阔韧带神经纤维瘤 1 例并文献复习..... 罗贤臣 倪观太(101)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 29 * 2021-02 * n

本期执行编委 储照虎 洪宗元 金孝岷

本期统计学审校 姚应水 金岳龙

本期英文审校 王先寅

皖南医学院学报

(双月刊 1974 年创刊)

第 40 卷 第 1 期(总 192 期)

2021 年 2 月出版

主管单位 安徽省教育厅

主办单位 皖南医学院

主 编 章 尧

编辑出版 皖南医学院学报编辑部

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号 241002)

电话:0553-3932553

印 刷 安徽芜湖新华印务有限责任公司

发 行 中国邮政集团有限公司芜湖市分公司

(邮发代号:26-235)

责任编辑 徐咏军

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2021, Vol. 40, No. 1 (Sum No. 192)

Feb 2021

Responsible Institution Education Department of Anhui Province

Sponsor Wannan Medical College

Editor in Chief ZHANG Yao

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

Tel:86-553-3932553

Printing Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

Publishing Wuhu Branch, China Post Group., Ltd

(License code:26-235)

Executive Editor XU Yongjun

Urolithin A 在肺癌细胞系 A549 中的抗增殖效应

程 峰¹, 窦晋涛^{1,2}, 张 庸^{1,3}, 王 祥^{1,4}, 吴志浩^{1,5}

(皖南医学院 1. 肿瘤微环境研究室; 2. 麻醉学院; 3. 临床医学学院; 4. 检验学院; 5. 基础医学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究尿石素 A(Urolithin A)对肺癌细胞系 A549 增殖的影响和作用机制。**方法:**流式细胞术检测 Urolithin A 对 A549 细胞凋亡的影响;SA- β -gal 检测 Urolithin A 对 A549 细胞衰老的状态;Western blot 检测 Cleaved PARP、p21、PUMA、p53 蛋白的表达量。MTT 实验探究 Urolithin A 对 A549 细胞的生长抑制作用。**结果:**不同浓度 Urolithin A 作用 A549 细胞,细胞凋亡率升高($P < 0.05$);SA- β -gal 实验显示,Urolithin A 促进 A549 细胞衰老($P < 0.05$);Western blot 显示,Cleaved PARP、p21、PUMA、p53 的蛋白表达量随 Urolithin A 浓度的升高而上调;不同浓度 Urolithin A 处理 A549 细胞,细胞活力以浓度依赖性下降,增殖抑制率升高($P < 0.05$),敲低 p53 能减弱 Urolithin A 对 A549 细胞引起的增殖抑制($P < 0.05$)。**结论:**Urolithin A 抑制 A549 细胞的增殖,可能是由 p53 介导的。

【关键词】尿石素 A;肺癌;细胞增殖;p53 蛋白

【中图分类号】R 734.2;R 393 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.001

Anti-proliferation effect of Urolithin A in lung cancer cell line A549

CHENG Feng, DOU Jintao, ZHANG Yong, WANG Xiang, WU Zhihao

Tumor Microenvironment Research Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect and mechanism of Urolithin A on the proliferation of lung cancer cell line A549. **Methods:** Flow cytometry was performed to measure the effect of Urolithin A on A549 cell apoptosis, and SA- β -gal was used to detect the aging state of A549 cell. Western blot was conducted to detect the expression of Cleaved PARP, p21, PUMA and p53 protein. MTT assay was performed to investigate the growth inhibition of Urolithin A on A549 cells. **Results:** Urolithin A in different concentration resulted in increased apoptosis rate of A549 cells ($P < 0.05$), and SA- β -gal revealed that Urolithin A promoted aging of A549 cells ($P < 0.05$). Western blot showed that the protein expression of Cleaved PARP, p21, PUMA and p53 was up-regulated with added Urolithin A concentration. The activity of A549 cells treated with different Urolithin A dose was decreased in a concentration dependent manner, and the proliferation inhibition rate was increased ($P < 0.05$), yet knockdown of p53 significantly reduced the proliferation inhibition of A549 cells induced by Urolithin A ($P < 0.05$). **Conclusion:** Urolithin A can inhibit proliferation of A549 cells, which may be mediated by p53.

【Key words】 Urolithin A; lung cancer; cell proliferation; p53 protein

据统计,肺癌发病率居所有癌症之首,是预后极差的恶性肿瘤,5 年生存率仅为 19%^[1]。尽管化疗以及近年来兴起的肿瘤免疫治疗对肺癌显示很好的作用^[2],然而肺癌细胞仍然表现出耐药现象^[3-4],给肺癌的诊疗带来了一定的困难。因此寻找其他的靶点以及开发新的药物变得尤为重要。

近年来大量研究发现肠道菌群生态与人体健康密切相关^[5]。尿石素 A(Urolithin A)是一种肠道代

谢产物。石榴中含有大量的多酚类鞣酸,食用后经肠道微生物分解后形成活性产物 Urolithin A^[6]。Urolithin A 具有抗氧化^[7]、肌肉重塑^[6]、抗炎^[8]的作用。本研究旨在探究 Urolithin A 对肺癌细胞的杀伤作用,为临床用药提供指导。

1 材料与方法

1.1 细胞株、主要试剂和仪器 人肺癌细胞系

基金项目:国家自然科学基金项目(81872371);安徽省自然科学基金项目(1708085MH203);分子肿瘤学国家重点实验室开放课题(SKL-KF-2019-11)

收稿日期:2020-06-03

作者简介:程 峰(1994-),男,2018 级硕士研究生,(电话)17718295728,(电子信箱)1498971948@qq.com;

吴志浩,男,研究员,硕士生导师,(电子信箱)zwu2ster@163.com,通信作者。

A549(中科院细胞库), Urolithin A (SIGMA), MTT (Beyotime), SA- β -gal 试剂盒 (Beyotime), 膜和胞浆蛋白提取试剂盒 (Beyotime), Laemmli 2 \times 浓缩液 (SIGMA), Annexin V-FITC/PI 试剂盒 (BD 公司); p53 抗体, p21 抗体, Cleaved PARP 抗体, PUMA 抗体购自 CST 公司。p53 shRNA (addgene)。酶标仪 (BioTek), 垂直电泳仪 (Biorad), 凝胶成像仪 (GE, AI600), 硝化纤维素 (NC) 膜 (GE Healthcare)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 培养条件: 10% FBS 的 DMEM 培养基, 37 $^{\circ}$ C, 5% 的 CO₂ 的培养箱, 细胞均用胰酶消化传代, 实验处理期均为对数生长期。

1.2.2 MTT 实验 待 A549 细胞生长至对数期, 消化离心, 将其接种到 96 孔板中, 放在 37 $^{\circ}$ C, 5% 的 CO₂ 培养箱中培养。细胞长满后, 实验设置对照组、不同剂量组, 每组设 4 个复孔。对照组、不同剂量组的 Urolithin A 浓度分别为 0、2.5、5、10、30、50 μ mol/L。48 h 后用稀释后的 MTT 溶液处理, 放置于 37 $^{\circ}$ C, 5% 的 CO₂ 培养箱孵育 4 h。将 96 孔板拿出, 在超净台里每孔加入 150 μ L 的 DMSO 溶液。常温下, 避光, 在摇床上孵育 15 min。用酶标仪在 490 波长处测每个孔的 OD 值。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡 待六孔板中细胞长至 90% 时, 用无血清的 DMEM 培养基饥饿 A549 细胞过夜。加入不同浓度 (10、20 μ mol/L) 的 Urolithin A 处理细胞 24 h。无 EDTA 的胰酶溶液消化, 用 PBS 悬浮细胞离心, 收集约 1×10^5 细胞。500 μ L 的 Binding Buffer 悬浮细胞后, 加入 5 μ L 的 Annexin V-FITC, 吹打后再加入 5 μ L 的 PI 染料混匀。常温避光 15 min。用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

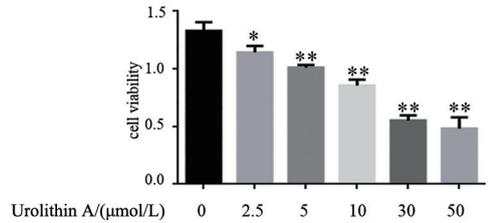
1.2.4 SA- β -gal 实验检测细胞衰老 加入不同浓度 (5、20 μ mol/L) 的 Urolithin A 处理六孔板中的细胞。24 h 后, 用细胞衰老 β -半乳糖苷酶染色试剂盒检测。用酶标仪检测细胞衰老程度。

1.2.5 Western blot 实验 用样品缓冲液 Laemmli 2 \times 浓缩液对细胞进行刮除并收集, 用膜和胞浆蛋白提取试剂盒分离总蛋白或膜蛋白浓度。用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离每个样品的蛋白质, 然后转移到硝化纤维素 (NC) 膜并用抗体孵育。这些信号被曝光机曝光成影, 用 PS 软件截图分析。

1.3 统计学分析 数据采用统计学软件 SPSS 18.0 进行分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 多组间比较采用 F 检验; 多组间两两比较采用 LSD- t 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

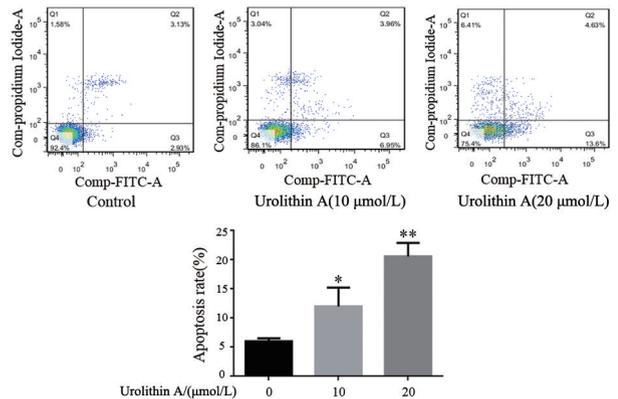
2.1 Urolithin A 对 A549 细胞增殖的影响 与对照组相比, 2.5、5、10、30、50 μ mol/L 的 Urolithin A 处理 A549 细胞 24 h 后, 细胞活力均下降 ($P < 0.05$)。见图 1。



$F = 88.95, P = 0.000$; 与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 1 Urolithin A 对 A549 细胞增殖的影响

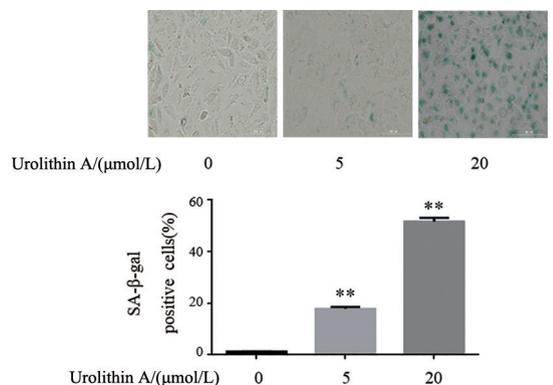
2.2 Urolithin A 对 A549 细胞凋亡的影响 与对照组相比, 10、20 μ mol/L 的 Urolithin A 处理 24 h 后, A549 细胞凋亡数均增加 ($P < 0.05$)。见图 2。



$F = 29.97, P = 0.001$; 与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 2 Urolithin A 对 A549 细胞凋亡的影响

2.3 Urolithin A 对 A549 细胞衰老的影响 10、20 μ mol/L 的 Urolithin A 处理 24 h 后, 被 SA- β -gal 染色的衰老细胞数均增加 ($P < 0.05$)。见图 3。



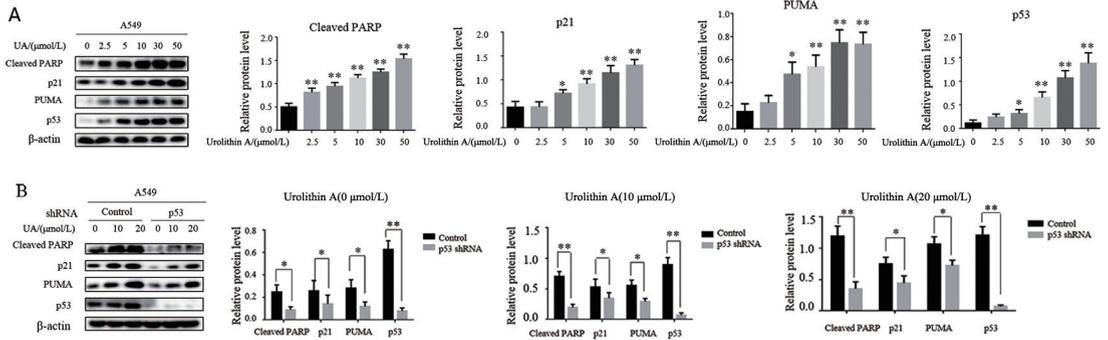
$F = 142.20, P = 0.000$; 与对照组相比, ** $P < 0.01$ 。

图 3 Urolithin A 对 A549 细胞衰老的影响

2.4 Urolithin A 处理 A549 细胞对细胞衰老和凋亡

相关蛋白的影响 2.5、5、10、30、50 μmol/L 的 Urolithin A 处理肺癌 A549 细胞 12 h 后,与对照组相比,Cleaved PARP、p21、PUMA、p53 蛋白表达均升高

($P < 0.05$),见图 4A。用 shRNA 敲降 p53,相同浓度 Urolithin A 处理后,Cleaved PARP、p21、PUMA 的表达均下调($P < 0.05$),见图 4B。



A. $F = 57.30, P = 0.000; F = 28.92, P = 0.000; F = 20.30, P = 0.000; F = 44.00, P = 0.000$;与 Urolithin A (0 μmol/L) 相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; B. $t_1 = 4.086, t_2 = 5.824, t_3 = 3.326, t_4 = 11.910, P_1 = 0.015, P_2 = 0.028, P_3 = 0.029, P_4 = 0.000; t_1 = 9.216, t_2 = 7.140, t_3 = 4.501, t_4 = 11.800, P_1 = 0.001, P_2 = 0.019, P_3 = 0.011, P_4 = 0.000; t_1 = 7.547, t_2 = 3.391, t_3 = 4.096, t_4 = 14.460, P_1 = 0.002, P_2 = 0.028, P_3 = 0.015, P_4 = 0.000$;相同浓度 Urolithin A,敲降 p53 与未敲降相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

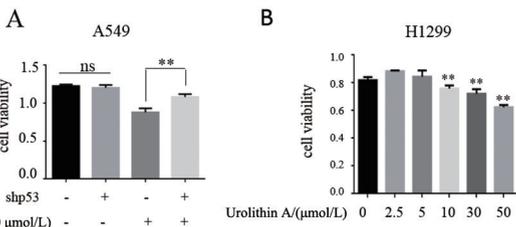
图 4 Urolithin A 通过 p53 介导细胞凋亡和衰老相关蛋白的表达

2.5 Urolithin A 通过 p53 抑制 A549 细胞的增殖

MTT 实验结果显示,shRNA 敲低 p53 能减弱 Urolithin A 对 A549 细胞引起的增殖抑制 ($P < 0.05$) (图 5A)。同时,用不同浓度的 Urolithin A 处理肺癌细胞 H1299 (p53 缺失型),低浓度组 (2.5、5 μmol/L) 对细胞增殖无影响 ($P > 0.05$),高浓度组 (10、30、50 μmol/L) 对 H1299 细胞有轻微抑制作用 ($P < 0.05$) (图 5B)。

了 Urolithin A 能够促进 A549 细胞凋亡和衰老。然而 Urolithin A 究竟通过什么信号传导通路促进 A549 细胞凋亡和衰老,具体的分子机制还不是很清楚,值得我们深入探讨。

细胞凋亡是比较常见的细胞程序性死亡方式,受基因调控。PARP 是一种 DNA 修复酶,参与 DNA 修复工作。一般来说,PARP 蛋白被 Caspase 蛋白切割成 Cleaved PARP 是细胞发生凋亡的标志^[9]。通过 Western blot 实验发现 Urolithin A 能够上调 Cleaved PARP 的水平,进一步证明 Urolithin A 处理 A549 细胞,促使其发生凋亡。在 50% 的癌症中,最常见的突变之一是肿瘤抑制基因 TP53,包括其功能的丧失或获得^[10]。由于其抑癌活性,转录因子 p53 被认为是基因组的守护者或看护者。p53 可调控细胞周期阻滞^[11]、凋亡^[12]和 DNA 修复相关基因的表达^[13]。PUMA 是 p53 的直接转录靶标,它能诱导大部分癌症细胞的凋亡。PUMA 是 Bcl-2 家族的成员之一,具有一个“BH3-only”结构域。PUMA 位于线粒体中,并触发线粒体功能障碍介导的细胞凋亡。它通过 Bax/Bak 对抗 BCL-XL 和 MCL-1 的功能^[14]。细胞衰老也是由基因控制的一种生物学现象,相应的,细胞衰老的分子机制有很多种。p53-p21 是比较经典的细胞衰老调控通路^[15],p53 的主要靶基因是 p21,将导细胞周期阻滞在 G1/S 期。因此我们猜想 Urolithin A 是否通过 p53 介导了 A549 细胞的凋亡和衰老?



A. $F = 82.19, P = 0.000$; Urolithin A (10 μmol/L) + shp53 组与单用 Urolithin A (10 μmol/L) 组相比, ** $P < 0.01$; B. $F = 48.33, P = 0.000$;与 Urolithin A (0 μmol/L) 相比, ** $P < 0.01$ 。

图 5 Urolithin A 通过 p53 抑制 A549 细胞的增殖

3 讨论

近年来,肺癌的治疗手段呈现多样化发展,尤其比较盛行的 PD1/PD-L1 疗法,对晚期肺癌的生存率有很大的延长效应,但是总体存活率低,预后不良依然严重。因此寻找新药和靶标显得尤为重要。

本研究发现,Urolithin A 能够抑制 A549 细胞的增殖,进一步通过流式细胞术和 SA-β-gal 实验证明

TKTL-1 基因对神经胶质瘤细胞凋亡和迁徙的影响

刘俊¹, 盛斌¹, 陈铭², 张卿云³

(皖南医学院第二附属医院 神经外科,安徽 芜湖 241000;2. 上海交通大学医学院附属新华医院 神经外科,上海 200092;3. 马鞍山市中心医院 神经外科,安徽 马鞍山 243000)

【摘要】目的:研究人转酮醇酶样蛋白 1(TKTL-1)表达对神经胶质瘤细胞凋亡和迁徙的影响。**方法:**分别在神经胶质瘤组织、U87 和 U251 神经胶质瘤细胞株中检测 TKTL-1 和 mRNA 表达水平。用 RNA 干扰方法(SiRNA)特异性抑制 TKTL-1 在 U87 和 U251 细胞株的表达。细胞增殖实验用于评估 TKTL-1 的迁徙侵袭能力,Annexin V/PI 双染色法和流式细胞仪用于评估细胞的凋亡。**结果:**正常脑组织、低级别和高级别神经胶质瘤中 TKTL-1 mRNA 的表达水平分别为 1.00 ± 0.28 , 21.46 ± 3.17 和 41.58 ± 3.06 。神经胶质瘤组织中 TKTL-1 mRNA 的表达水平高于正常脑组织($P < 0.01$)。高级别神经胶质瘤组织中 TKTL-1 mRNA 的表达水平高于低级别神经胶质瘤组织($P < 0.05$)。在高、低级别神经胶质瘤中,TKTL-1 蛋白的阳性表达率分别为 97.67% (42/43) 和 63.64% (14/22),高于正常脑组织($P < 0.05$)。流式细胞术分析显示,TKTL-1 基因干扰可诱导 U87 和 U251 细胞系发生早期凋亡($P < 0.05$)。通过 SiRNA 特异性干扰 TKTL-1 表达后,U87 和 U251 细胞的增殖活性降低($P < 0.01$)。克隆形成实验表明,通过抑制 TKTL-1 的表达降低了 U251 和 U87 细胞中肿瘤细胞克隆的形成($P < 0.01$)。蛋白质印迹分析显示 SiRNA 后神经胶质瘤细胞株(U251/U87)HIF-1 α 蛋白表达降低($P < 0.01$)。**结论:**TKTL-1 在神经胶质瘤组织和细胞株中表达明显上升。特异性干扰 TKTL-1 的表达可减少细胞的迁徙,促进细胞凋亡。TKTL-1 可作为神经胶质瘤基因治疗的潜在分子靶点,其表达水平可作为神经胶质瘤的预后指标。

【关键词】人转酮醇酶样蛋白 1;神经胶质瘤;细胞凋亡;迁徙;RNA 干扰

【中图分类号】R 739.41;R 393 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.002

Effect of TKTL-1 gene on the apoptosis and migration of glioma cell

LIU Jun, SHENG Bin, CHEN Ming, ZHANG Qingyun

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

【Abstract】Objective: To investigate the effects of transketolase like portein 1 (TKTL-1) expression on the apoptosis and migration of glioma cells. **Methods:** TKTL-1 protein and mRNA expression were initially detected in glioma tissues and U87 and U251 glioma cell lines. Then, the expression of TKTL-1 was silenced with highly specific posttranscriptional suppression of RNA interference in U87 and U251 glioma cell lines. Colony formation assay and Annexin V/PI and flow cytometry assay were used to respectively observe the cell migration and apoptosis. **Results:** The average TKTL-1 mRNA expression level was 1.00 ± 0.28 , 21.46 ± 3.17 and 41.58 ± 3.06 in normal brain tissue, low grade and high grade gliomas, respectively, and the expression level of TKTL-1 mRNA was significantly up-regulated in glioma tissues compared to normal brain tissue($P < 0.01$). TKTL-1 mRNA was highly expressed in high grade glioma tissues over that in low-grade gliomas($P < 0.05$). In the high grade and low grade gliomas, the positive expression rate of TKTL-1 protein was 97.67% (42/43) and 63.64% (14/22) as compared with normal brain tissues($P < 0.05$). Flow cytometry analysis showed that silencing of TKTL-1 gene had induced U87 and U251 cell lines to undergo early-stage apoptosis($P < 0.05$), and soft agar assay demonstrated that the silence of TKTL-1 expression significantly reduced tumor cell colony formation in both U251 and U87 cells ($P < 0.01$). Western blotting showed that silence of TKTL-1 expression in glioma cell lines significantly reduced HIF-1 α expression($P < 0.01$). **Conclusion:** This study demonstrated that TKTL-1 was significantly up-regulated in glioma tissues and glioma cell lines. Down-regulation of the TKTL-1 gene could reduce migration as well as promote apoptosis of glioblastoma cells, suggesting that TKTL-1 may be a prognostic indicator of gliomas and a molecular target for glioblastoma gene therapy in the future.

【Key words】transketolase like portein 1; glioma; cell apoptosis; migration; RNA interference

神经胶质瘤的发病率占原发性颅内肿瘤的第一位。神经胶质瘤患者即使接受了放疗和化疗的辅助治疗,但疗效仍不理想^[1]。最近发现,人转酮醇酶样蛋白 1 (transketolase like protein 1, TKTL-1) 基因

基金项目:国家自然科学基金项目(81902521);皖南医学院校级重点项目科研基金(WK2020ZF24)

收稿日期:2020-05-06

作者简介:刘俊(1980-),男,副主任医师,(电话)17755593292,(电子信箱)95587065@qq.com。

的异常激活在神经胶质瘤的发生中起重要作用^[2-3]。TKTL-1 的高表达可能促进神经胶质瘤的发生。癌细胞需要足够的能量来使其快速生长。在肿瘤研究中发现了一种特殊的代谢途径,称为 Warburg 效应,其特征是在正常的氧气供应下,葡萄糖在癌细胞作用下可以发生糖酵解反应。此外,磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)的主要功能是将葡萄糖转化为核糖以合成核酸,转酮酶(transketolase, TK)系这一途径的关键酶。最近,有研究发现一些新型转酮醇酶如 TKTL-1 基因在许多恶性肿瘤中高表达,与肿瘤转移和预后不良有关。TKTL-1 表达的增加可促进肿瘤的生长和转移。然而,TKTL-1 促进肿瘤增殖侵袭的潜在机制仍不清楚^[4]。

1 材料和方法

1.1 样本 采集2012年2月~2019年8月皖南医学院第二附属医院、上海新华医院、马鞍山市中心医院神经外科共65例原发性星形细胞瘤速冻标本。其中10例为毛细胞星形细胞瘤,12例为弥漫性星形细胞瘤,17例为间变性星形细胞瘤,26例为多形胶质母细胞瘤。从接受尸检的患者中收集5份正常脑组织样本作为对照。病理诊断根据世界卫生组织(WHO)2007年制定的中枢神经系统肿瘤分类标准执行。经三所医院的伦理委员会批准,所有患者均签订知情同意书。为了便于分析,将神经胶质瘤样本分为低级别(WHO I和II级)组和高级别(WHO III和IV级)组。

1.2 细胞培养和试剂 将U87、U251人胶母细胞瘤细胞系(来自中国科学院上海生物科学研究所)在5% CO₂的潮湿环境下使用含10%胎牛血清的DMEM培养基培养。HAc细胞作为对照。

1.3 免疫组织化学 兔抗人TKTL-1多克隆抗体(1:400,产品编号:ab155662,Abcam Trade Co. Ltd,上海);PV-9000两步免疫组化测试试剂盒(中国杉木公司,北京)。磷酸盐缓冲液(PBS)用作阴性对照,阳性切片用作阳性对照。

1.4 免疫组织化学评估 使用免疫组织化学方法检测不同病理等级的人神经胶质瘤和正常脑组织中的TKTL-1蛋白。

1.5 细胞免疫组织化学 TKTL-1蛋白可视化处理(绿色),抗TKTL-1抗体和二抗(红色)显示细胞质。细胞核用DAPI标记(蓝色)。放大1000倍对照处理。

1.6 免疫印迹 分别从标本和细胞系制备组织切片裂解物和蛋白质。蛋白质在SDS-PAGE上分离。抗TKTL-1(CalBioagents, M214)和β-肌动蛋白抗

体(Sigma-Aldrich,上海)4°C下过夜孵育,二抗在含有2% BSA的PBS-T中室温孵育30 min。通过ImageJ软件(NIH,美国)进行信号定量分析。

1.7 RNA制备和实时荧光定量PCR 使用RNeasy提取试剂盒(Qiagen, Valencia, CA)从70个组织样品中分离出总RNA。使用逆转录试剂盒(Invitrogen, Carlsbad, CA)将RNA样品逆转录为cDNA。使用Platinum SYBR Green qPCR Supermix UDG试剂盒(Invitrogen)在Rotor-Gene 3000实时机器(澳大利亚Corbett Research)中进行PCR扩增。β-actin用作标准化内源对照。使用解链曲线分析验证扩增特异性。通过2- $\Delta\Delta T$ 公式计算方法进行TKTL-1 mRNA表达的计量分析。所有结果均至少进行3次重复实验。

1.8 RNA干扰及慢病毒载体的制备 对应于TKTL-1的SiRNA干扰靶序列选自基因库序号BC025382(GCAGTCAGATCCAGAGAAT, GTTGGCATGCAAAGCCAAT和CAACAGAGTCGTTGTGCTG)。将寡核苷酸插入pGCSIL-GFP慢病毒载体(美国,Invitrogen)。对U87和U251细胞系进行高感染率评估和确认。使用SiRNA干扰序列作为阴性对照。

1.9 免疫荧光 将用TKTL-1过表达质粒构建体转染的LM-MEL-44孵育72 h,4%多聚甲醛固定,用抗TKTL-1兔多克隆抗体(ab87187, Abcam)染色,将其以3 μg/mL浓度4°C下过夜,再在室温下用Alexa flour 555染料结合二抗染色45 min(Molecular probes, USA)。DAPI将细胞反向染色10 min。

1.10 克隆形成试验 用以评估单个肿瘤细胞形成集落的能力,在六孔板中制备0.8%琼脂培养基的底层。将受SiRNA干扰TKTL-1靶基因(RNA干扰组)或TKTL-1靶基因空白对照组感染的U251和U87细胞消化,离心,重悬于0.4%琼脂培养基中,铺在琼脂最底层。在37°C下生长14 d。使用Giemsa染色法观察菌落,在显微镜下计数。数据以对照组的百分比汇总。

1.11 体外细胞迁移和侵袭分析 将被TKTL-1 OE或TKTL-1 Scr感染后呈对数周期生长的肿瘤细胞用胰蛋白酶消化重悬后制成单细胞悬液。将含有1×10⁵个细胞的0.5 mL的无血清DMEM或EMEM接种到8 μm孔隙聚碳酸酯膜上,再插入到具有基质凝胶涂层的Transwell装置(Costar, Cambridge, MA)中。将含有10%胎牛血清的600 μL DMEM或EMEM加入下层。细胞在5% CO₂培养箱中于37°C孵育12~24 h后,棉签擦拭去除顶层的细胞。迁移到底面的细胞在100%甲醇中固定2 min,用0.5%结晶紫染色2 min, PBS漂洗,显微镜下放大200倍

观察和计数。实验至少重复3次。

1.12 流式细胞仪分析 用以评估细胞周期分布。将 5×10^5 个细胞接种在 100 mm 培养皿中,培养基加入 10% 胎牛血清,过夜生长。将细胞用 SiTKTL-1 或对照病毒感染 2 天。随后,将培养基替换为无血清培养基 24 h,并用 10 mg/mL 的铜蓝蛋白或载体处理细胞 24 h。然后将细胞用胰蛋白酶消化,收集到冰冷的 PBS 中,并在 4℃ 下用冰冷的 70% 乙醇的 PBS 溶液固定至少 24 h。然后将细胞用 1 mL 碘化丙啶(PI)溶液(含 20 mg/mL PI 和 20 mg/mL RNase 的 PBS)染色 3 h,使用流式细胞仪(Beckman-Coulter, Fullerton, CA)进行分析。使用膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(FITC)凋亡检测试剂盒(Bender Med System, CA)测量细胞凋亡。用胰蛋白酶消化在 6 cm 培养皿中培养的细胞,并在室温黑暗条件下用 FITC 偶联的抗-膜联蛋白 V 抗体染色 15 min 再用流式细胞仪(FACSCalibur, BD Biosciences)分析。

1.13 统计分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用 *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 SNK 法。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

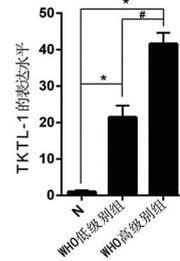
2.1 TKTL-1 在神经胶质瘤和正常脑组织中的表达

使用实时荧光定量 PCR 分析 TKTL-1 mRNA 在 65 个神经胶质瘤样品和 5 个正常脑组织样品中的表达。结果显示:正常脑组织、低级别和高级别神经胶质瘤中 TKTL-1 mRNA 的表达水平分别为 1.00 ± 0.28 、 21.46 ± 3.17 和 41.58 ± 3.06 。神经胶质瘤组织中 TKTL-1 mRNA 的表达水平高于正常脑组织($P < 0.05$),高级别神经胶质瘤组织中 TKTL-1 mRNA 的表达水平高于低级别神经胶质瘤组织($P < 0.05$, 图 1)。TKTL-1 蛋白主要在星形细胞瘤细胞的细胞质中表达,而在正常脑组织中未见 TKTL-1 蛋白阳性表达。在高、低级别神经胶质瘤中 TKTL-1 蛋白的阳性表达率分别为 97.67% (42/43) 和 63.64% (14/22),高于正常脑组织($P < 0.05$),如图 2 所示。

2.2 TKTL-1 在 U87/U251 细胞株中的表达

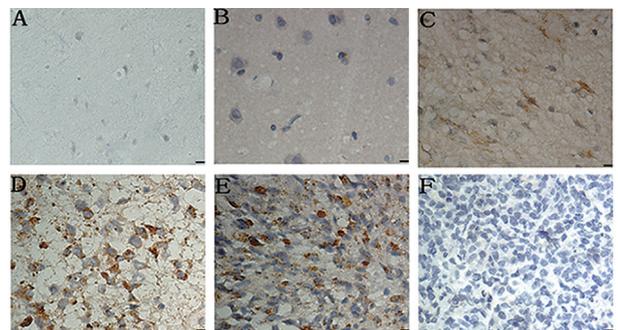
在 U87 和 U251 细胞中检测到 TKTL-1 mRNA 的表达。通过细胞免疫荧光(ISH)染色鉴定 TKTL-1 在 U87/U251 细胞系中的亚细胞定位,TKTL-1 mRNA 在细胞中可见(绿色),细胞核用 DAPI 标记(蓝色)(图 3A、3B)。实时荧光定量 PCR 分析结果表明,与对照细胞相比,U87 和 U251 细胞中 TKTL-1 mRNA 的表达

增加($P < 0.01$)(图 3C)。Western blot 结果显示,恶性神经胶质瘤细胞中 TKTL-1 蛋白表达较正常星形胶质细胞增加(图 4)。因此,TKTL-1 表达与胶质母细胞瘤细胞的增殖活性相关。用 TKTL-1 或对照组慢病毒颗粒感染并培养 U87 和 U251 细胞 48h 后分离 RNA,进行实时荧光定量 PCR 检测 TKTL-1 mRNA 的表达水平。数据显示,干扰 TKTL-1 后,mRNA 的表达下降($P < 0.01$)(图 3D)。而 Western blot 结果也表明,干扰 mRNA 后恶性神经胶质瘤细胞中 TKTL-1 蛋白表达降低(图 4)。



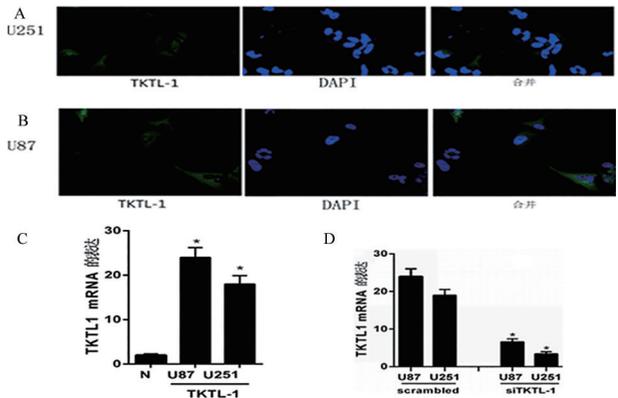
$F = 321.700, P < 0.01$; 与 N 组比较, * $P < 0.05$; 与 WHO 低级别组比较, # $P < 0.05$ 。

图 1 神经胶质瘤组织及正常脑组织中 TKTL-1 的表达



A. 正常脑组织;B. WHO I 级神经胶质瘤;C. WHO II 级神经胶质瘤;D. WHO III 级神经胶质瘤;E. WHO IV 级神经胶质瘤;F. WHO IV 级胶质母细胞瘤对照。

图 2 TKTL-1 蛋白在正常脑组织和不同级别神经胶质瘤中的表达



A、B. 免疫荧光显示 TKTL-1 在 U251 和 U87 细胞系中表达升高;C、D. 当 TKTL-1 被干扰后,其表达量下降 ($F = 236.700, P < 0.01$; $t_{U87} = 3.862, P_{U87} = 0.018$; $t_{U251} = 3.674, P_{U251} = 0.021$)。

图 3 TKTL-1 在正常脑组织、U87 和 U251 细胞系中的表达

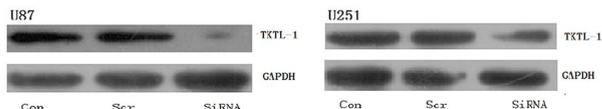
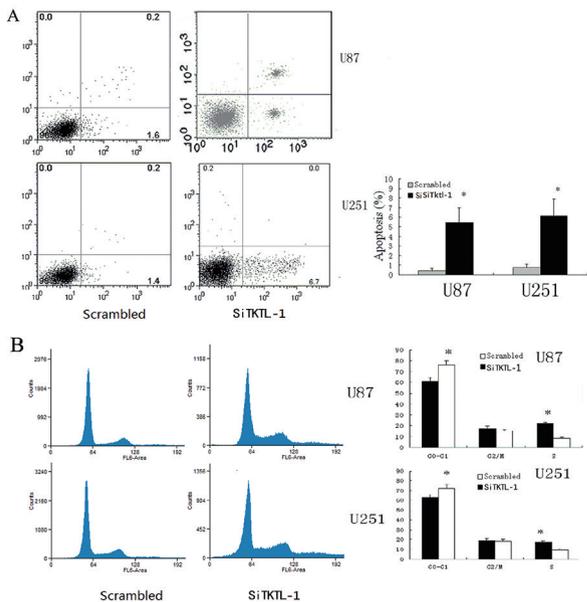


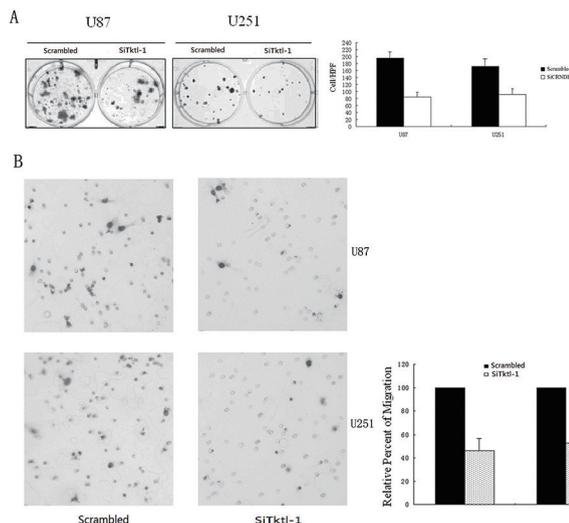
图4 SiRNA 干扰后 U87 和 U251 细胞系中的 TKTL-1 蛋白表达

2.3 SiTKTL-1 对 U87 和 U251 细胞株表型变化的调节作用 流式细胞仪分析表明,TKTL-1 基因的干扰可导致 U87 和 U251 细胞株早期凋亡,而对照组细胞(Scrambled 组)未见明显变化($P < 0.05$,图 5A)。细胞周期分析表明,在 U87 和 U251 细胞中,与 Scrambled 组相比,TKTL-1 SiRNA 组中的 G1 期细胞减少,而 S 期中细胞的比例增加($P < 0.05$,图 5B)。此外,克隆形成分析表明,抑制 TKTL-1 的表达降低了 U251 和 U87 细胞中肿瘤细胞克隆的形成($P < 0.01$,图 6A)。此外,Transwell 分析显示,与 Scrambled 组相比,TKTL-1 被干扰后 U251 和 U87 细胞中侵袭的肿瘤细胞数量减少($P < 0.01$,图 6B)。此外,蛋白质印迹分析显示使用 RNA 干扰 TKTL-1 后神经胶质瘤细胞株(U251/U87)HIF-1 α 蛋白表达降低($P < 0.01$,图 7)。这些数据均支持了 TKTL-1 在神经胶质瘤细胞增殖诱导中的调节作用。



A. 与对照组(Scrambled)相比 U251/U87 细胞凋亡增加($t = 9.610, P = 0.011$); B. 在 G1 期发生阻滞,S 期延长(U87: $t_1 = 7.348, P < 0.01$; $t_2 = 1.224, P = 0.288$; $t_3 = 10.392, P < 0.01$ 。U251: $t_1 = 5.284, P < 0.01$, $t_2 = 2.771, P = 0.080$, $t_3 = 4.849, P < 0.01$)。

图5 TKTL-1 被 SiRNA 干扰后在神经胶质瘤细胞表型调节中的作用



A. $t_1 = 8.355, P < 0.01$; $t_2 = 8.464, P < 0.01$; B. $t_1 = 6.911, P < 0.01$, $t_2 = 5.530, P < 0.01$ 。

图6 TKTL-1 被 SiRNA 干扰后对 U87/251 细胞系中神经胶质瘤细胞表型的调节作用

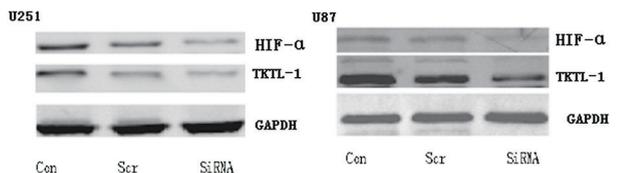


图7 TKTL-1 被 SiRNA 干扰后 U87 和 U251 细胞系中 TKTL-1 和 HIF-1 蛋白的表达情况

3 讨论

本研究发现,与正常脑组织相比,神经胶质瘤组织标本中 TKTL-1 mRNA 和蛋白的表达显著增加。并且本研究还明确了干扰 TKTL-1 基因对神经胶质瘤细胞株的影响。TKTL-1 被 SiRNA 干扰后,神经胶质瘤细胞的活性显著降低,细胞凋亡增加。TKTL-1 基因的干扰使神经胶质瘤细胞停滞在 G0/G1 期,S 期的细胞比例明显下降。同时,TKTL-1 基因的干扰还抑制了神经胶质瘤细胞的侵袭和聚集。此外,TKTL-1 基因的干扰也抑制了 HIF-1 α 的蛋白表达。数据还表明,TKTL-1 基因的表达可能促进神经胶质瘤的发生和发展。Millares 等^[5] 研究发现 PPP 是癌细胞通过葡萄糖合成核酸的重要途径。核酸在生物代谢,尤其是细胞生长和分裂中起着重要作用。大多数肿瘤细胞生长所需的 5-磷酸核糖直接或间接通过未氧化的 PPP,而 TKTL-1 是 PPP 非氧化分解的关键调节酶。Dong^[6] 发现 TKTL-1 可以通过 PPP 调节葡萄糖的代谢。在 TKTL-1 过表达后,PPP 的活性增强,导致更多的戊糖-5-磷酸和减少的辅酶 II,并通过甘油醛-3-磷酸产生乳酸,而这对于肿瘤细胞

的生长和增殖是必需的。乳酸可使周围的组织酸化,并产生 CO₂ 以进一步增强酸度,从而导致组织的 pH 降低。酸性环境可促进肿瘤血管生成,降解基质蛋白并抑制免疫反应,从而确保肿瘤细胞存活和肿瘤浸润,而正常的外周细胞则无法耐受这种酸性微环境并死亡。研究表明,TKTL-1 表达在许多恶性肿瘤中显著上调,例如非小细胞肺癌、胃癌、甲状腺癌、转移性和进行性肾细胞癌、直肠癌^[7-11]。TKTL-1 的表达水平与肿瘤的侵袭、转移和预后密切相关。另外,Diazmoralli 等^[4]发现 TKTL-1 在人肝癌细胞系中高表达。在通过干扰 RNA 抑制 TKTL-1 的表达后,癌细胞的生长和增殖被显著抑制。在人类结肠癌细胞的研究中也获得了类似的结果。然而,TKTL-1 与神经胶质瘤的发展及其机制之间的关系仍然不是很清楚。为了进一步研究 TKTL-1 的表达与神经胶质瘤细胞增殖之间的关系,本研究通过干扰 RNA 抑制神经胶质瘤细胞中 TKTL-1 的表达,使得神经胶质瘤细胞的增殖被显著抑制,并且被转染了抗 TKTL-1 SiRNA 的 U87 和 U251 系细胞也出现了 G₀/G₁ 期阻滞。这表明 TKTL-1 在神经胶质瘤细胞的细胞增殖中起着重要的作用。另外,将过表达的 TKTL-1 质粒转染肝癌细胞株中发现肿瘤细胞增殖加速,HIF-1 α mRNA 表达和蛋白质水平显著增加^[11-12]。因此,我们推测 TKTL-1 可以为肿瘤细胞的生长和增殖提供原材料,而且还可刺激 HIF-1 α 的表达并促进血管生成以适应低氧的微环境。这两个基因协同促进了肿瘤的发生和发展。本研究证实 TKTL-1 基因的干扰也可以减少 HIF-1 α 的表达。提示 TKTL-1 靶向治疗可能成为减少神经胶质瘤复发,延长患者生存时间,提高患者生活质量的一种新方法。然而,哪些信号转导途径是 TKTL-1 和 HIF-1 α 促进神经胶质瘤发展的机制,并且 TKTL-1 是否为神经胶质瘤的起始因子有待进一步研究考证。

【参考文献】

[1] TAPIA JFD, PROMENTILLA MAB, TSENG ML, *et al.* Screening of

carbon dioxide utilization options using hybrid analytic hierarchy process-data envelopment analysis method [J]. *Journal of Cleaner Production*, 2017, 165:1361-1370.

- [2] WANG L, ZHANG R, YANG L, *et al.* Pricing geometric Asian rainbow options under fractional Brownian motion [J]. *Physica A Statistical Mechanics and Its Applications*, 2018, 494:8-16.
- [3] BHATT A N, CHAUHAN A, KHANNA S, *et al.* Transient elevation of glycolysis confers radio-resistance by facilitating DNA repair in cells [J]. *Bmc Cancer*, 2015, 15(1):335.
- [4] DIAZMORALLI S, AGUILAR E, MARIN S, *et al.* A key role for transketolase-like 1 in tumor metabolic reprogramming [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32):51875.
- [5] MILLARES L, BARREIRO E, CORTES R, *et al.* Tumor-associated metabolic and inflammatory responses in early stage non-small cell lung cancer: local patterns and prognostic significance [J]. *Lung Cancer*, 2018, 122:124-130.
- [6] DONG Y, WANG M. Knockdown of TKTL-1 additively complements cisplatin-induced cytotoxicity in nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the levels of NADPH and ribose-5-phosphate [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85:672-678.
- [7] COY JF. Edim-TKTL-1/Apo10blood test: an innate immune system based liquid biopsy for the early detection, characterization and targeted treatment of cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(4):878.
- [8] SEMILIA M, HENNENLOTTER J, PAVONE CC, *et al.* Expression patterns and prognostic role of transketolase-like 1 in muscle-invasive bladder cancer [J]. *World Journal of Urology*, 2015, 33(10):1403-1409.
- [9] AHOPELTO K, LAITINEN A, HAGSTROM J, *et al.* Transketolase-like protein 1 and glucose transporter 1 in gastric cancer [J]. *Oncology*, 2020, 98:643-652.
- [10] ZHAO M, YE M, ZHOU J, *et al.* Prognostic values of transketolase family genes in ovarian cancer [J]. *Oncology Letter*, 2019, 18(5):4845-4857.
- [11] HELLER S, MAURER GD, WANKA C, *et al.* Gene suppression of transketolase-like protein 1 (TKTL-1) sensitizes glioma cells to hypoxia and ionizing radiation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2168.
- [12] BENTZ S, CEE A, ENDLICHER E, *et al.* Hypoxia induces the expression of transketolase-like 1 in human colorectal cancer [J]. *Digestion*, 2013, 88(3):182-192.

基于线粒体 COI 基因 5'端区段粉螨 DNA 条形码研究

张兰香,詹雨娟,李梦珠,王 严,李心玫,褚凌渺,孙恩涛

(皖南医学院 卫生检验与检疫学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:基于线粒体 COI 基因 5'端区段对常见储藏物粉螨进行分子鉴定,为粉螨鉴定方法的探讨提供依据。**方法:**采集储藏物样本,分离粉螨,形态学鉴定后,提取单个螨基因组 DNA、PCR 扩增、克隆测序,所获序列在 Blast 中进行同源性比对。结合 GenBank 已知粉螨 COI 基因序列,用 ClustalX 1.83 软件进行多序列比对,基于 MEGA X 软件进行序列分析并计算遗传距离,构建 Maximum Likelihood 系统发育树。**结果:**经形态学鉴定出 7 种粉螨,其中腐食酪螨 *Tyrophagus putrescentiae*、范张食酪螨 *T. fanetzhangorum*、粉尘螨 *Dermatophagoides farinae*、棕脊足螨 *Gohieria fusca* 和害嗜鳞螨 *Lepidoglyphus destructor* 分子鉴定与形态学鉴定相一致,拱殖嗜渣螨 *Chortoglyphus arcuatus* 和纳氏皱皮螨 *Suidasia nesbitti* 分子鉴定与形态学鉴定并非一致,共检测到 261 个变异位点,400 个保守位点,247 个简约信息位点。种内遗传距离为 0.00~0.01,种间遗传距离为 0.171~0.262。构建 ML 系统进化树显示,7 种粉螨均独立聚为一支,且支持率均达 100%,与形态学鉴定一致。**结论:**线粒体 COI 基因 5'端区段可用于 7 种常见储藏物粉螨的物种鉴定,为构建 DNA 条形码数据库提供基础资料。

【关键词】线粒体 COI 基因;5'端区段;粉螨;DNA 条形码

【中图分类号】R 384.4;Q 963 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.003

Study on the DNA barcoding of acaroid mites based on the 5'-terminal segment of mitochondrial COI gene

ZHANG Lanxiang, ZHAN Yujuan, LI Mengzhu, WANG Yan, LI Xinmei, CHU Lingmiao, SUN Entao

Department of Hygiene Inspection and Quarantine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To identify the molecules in acaroid mites in stored products based on the 5'-terminal segment of mitochondrial COI gene for evidence in following identification of acaroid mites. **Methods:** Stored product samples were obtained, and acaroid mites were isolated. Genomic DNA was extracted from individual mite after morphological identification, amplified by PCR, cloned, and sequenced. Homologous sequences obtained were aligned by online Blast for the known COI gene sequence of acaroid mites in GenBank. ClustalX 1.83 software was used for comparing the multi-sequences. Sequence analysis was performed and genetic distance was calculated based on MEGA X software. Maximum Likelihood (ML) method was used to construct the phylogenetic tree. **Results:** Seven species of acaroid mites were morphologically identified, in which *Tyrophagus putrescentiae*, *T. fanetzhangorum*, *Dermatophagoides farinae*, *Gohieria fusca* and *Lepidoglyphus destructor* were consistent with the molecular and morphological findings, yet *Chortoglyphus arcuatus* and *Suidasia nesbitti* were not matched. A total of 261 mutation loci, 400 conserved loci and 247 parsimony informative sites were detected. Genetic distance within species was 0.00-0.01, and the interspecific genetic distance between species was 0.171-0.262. Established phylogenetic tree by ML showed that all the 7 species of acaroid mites were isolated and clustered into single species, with a support rate being up to 100%, which was consistent with the morphological identification. **Conclusion:** The 5' terminal segment of mitochondrial COI gene can be used for species identification of the 7 common acaroid mites in stored products, which may serve as basic information for construction of DNA barcoding database.

【Key words】mitochondrial COI gene; 5'-terminal segment; acaroid mites; DNA barcode

粉螨隶属于蜱螨亚纲(Acari)、真螨总目(Acari-formes)、无气门亚目(Astigmata)。粉螨种类繁多,

是重要的致敏原,可导致螨性过敏性疾病^[1]。不同粉螨所含致敏原不同,因此,粉螨的准确鉴定可为临

基金项目:国家自然科学基金项目(31870352);皖南医学院青年卓越人才资助项目(Wyqnyx201902);安徽省大学生创新创业教育训练计划项目(S201910368114)

收稿日期:2020-06-18

作者简介:张兰香(1999-),女,2017级卫生检验与检疫学专业本科生,(电话)17856915196,(电子信箱)1905869543@qq.com;

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

床药物和免疫治疗提供基础资料^[2]。螨类鉴定主要依据成螨形态,然而粉螨个体微小、生境复杂等现象难以实现快速准确的形态学鉴定^[3]。

自2003年Hebert等^[4]提出DNA条形码概念,DNA条形码广泛应用于物种鉴定^[5-6]。目前,常用于螨类鉴定的分子标记主要包括线粒体基因和核基因^[5-7]。线粒体COI基因具有较快的进化速率、明显的种间差异、较低的种内变异等特性,因而常用于探讨近缘种、地理种群等低级阶元的鉴定^[7-9]。Webster等^[8]基于377 bpCOI基因中央区段鉴定粗脚粉螨(*Acarus siro*)及其近缘种小粗脚粉螨(*A. faris*)和静粉螨(*A. immobilis*);吴太葆^[9]基于该中央区段研究不同地理种群的椭圆食粉螨(*Aleuroglyphus ovatus*)和腐食酪螨(*T. putrescentiae*),未发现不同地理种群间该中央区段序列存在差异。

研究表明,COI基因不同区段的进化速率差异会影响DNA条形码的鉴定^[6,10]。Yang等^[11]应用377bpCOI基因中央区段对粉螨进行物种鉴定,未扩增到热带无爪螨(*Blomia tropicalis*)的目的片段,且不同螨种所需退火温度差异较大;Khaing等^[12]基于该中央区段的系统树表明建树结果不符合形态学分类,且部分粉螨的分类置信度较低。因此,仅基于377bpCOI基因中央区段对粉螨进行分类鉴定有一定局限性。

线粒体DNA的661 bpCOI基因5'端区段^[13]被广泛用于痒螨、蠕形螨等螨类的物种鉴定^[5-6]。目前尚未报道该基因区段对于粉螨的物种鉴定。因此,本研究探讨661 bpCOI基因5'端区段是否适合

常见储藏物粉螨的物种鉴定,为构建粉螨DNA条形码数据库提供基础资料。

1 材料与方法

1.1 样本采集、分离和形态鉴定 本研究样本采集于2019年5~7月安徽省部分地区的储藏物中(表1)。从样本中挑取单个成螨,进行纯培养。从培养标本中挑取成螨制成玻片标本,依据形态学特征进行鉴定^[14]。另取成螨于70%乙醇溶液固定,存放于-20℃,备DNA提取。

1.2 DNA提取、PCR扩增、克隆和测序 参照文献^[15]提取单只螨基因组DNA。扩增引物为COI基因5'端区段^[13]:LOC1490 5'-TTTTCTACHAAYCATAAAGATATTGC-3',HCO2198 5'-TATAAACYTC DGGA TGNC CAAAAAAA-3',经PCR扩增、克隆测序后送至生工生物工程(上海)股份有限公司测序。

1.3 序列分析 所获序列进行同源性比对。结合GenBank已知12条粉螨COI基因5'端序列,用ClustalX 1.83软件进行多序列比对,基于MEGA X软件^[16]进行数据分析。以粒形硬蜱(*Ixodes granulatus*)作为外群,构建Maximum Likelihood(ML)系统发育树。

2 结果

2.1 形态学鉴定 本次采集的粉螨隶属于5科6属7种,表中基因序列号均来自本实验的PCR测序剪切上传至Genbank,见表1。

表1 粉螨采集信息及基因序列号

科名	属名	种名	采样地区	N	n	基因序列号
粉螨科(Acaridae)	食酪螨属(<i>Tyrophagus</i>)	腐食酪螨(<i>T. putrescentiae</i>)	铜陵(TongLing)	10	3	MT226401-MT226403
		范张食酪螨(<i>T. fanetzhangorum</i>)	合肥(HeFei)	10	3	MT226404-MT226406
麦食螨科(Pyoglyphiae)	尘螨属(<i>Dermatophagoides</i>)	粉尘螨(<i>D. farinae</i>)	芜湖(WuHu)	10	3	MT226419-MT226421
嗜渣螨科(Chortoglyphidae)	嗜渣螨属(<i>Chortoglyphus</i>)	拱殖嗜渣螨(<i>C. arcuatus</i>)	铜陵(TongLing)	10	3	MT226416-MT226418
食甜螨科(Glycyphagidae)	脊足螨属(<i>Gohieria</i>)	棕脊足螨(<i>G. fusca</i>)	铜陵(TongLing)	11	4	MT226412-MT226415
		嗜鳞螨属(<i>Lepidoglyphus</i>)	害嗜鳞螨(<i>L. destructor</i>)	淮南(HuaiNan)	11	5
皱皮螨科(Suidasiidae)	皱皮螨属(<i>Suidasia</i>)	纳氏皱皮螨(<i>S. nesbitti</i>)	芜湖(WuHu)	15	8	MT226422-MT226429

注:N为每种粉螨样本数量;n为每个地理种群的单倍型数量。

2.2 分子鉴定 共获77条661 bp的粉螨COI基因序列,其中单倍型29条序列,并将序列上传至GenBank(表1)。所获序列经Blast比对显示,表2中5种粉螨分子鉴定结果与形态学结果一致;由于GenBank缺少拱殖嗜渣螨和纳氏皱皮螨相关序列,因此未能准确比对结果。

2.3 碱基组成和变异位点 7种粉螨COI基因单倍型序列29条,结合GenBank已知12条粉螨COI基因序列(表3)。对10种粉螨的COI基因序列碱基组成分析可知,COI片段具有A/T含量偏向性。依据不同地理种群变异位点分析,结果显示种内变异位点小于种间。10种粉螨共检测到261个变异

位点,400 个保守位点,247 个简约信息位点。

2.4 遗传距离 依据不同地理种群遗传距离分析结果见表 4。种内遗传距离小于种间,种间遗传距离大于种内 10 倍以上。

2.5 系统发育树 基于线粒体 COI 基因 5' 端区段,以粒形硬蜱 (*Ixodes granulatus*) 作为外群,使用 MEGA X 软件构建 ML 系统发育树(图 1)。7 种不同种属粉螨均能独立聚为一支,且支持率均达 100%,与形态学分类一致。

表 3 GenBank 中粉螨 COI 基因序列

科名	属名	种名	采样地区	基因序列号
粉螨科(Acaridae)	食酪螨属(<i>Tyrophagus</i>)	腐食酪螨(<i>T. putrescentiae</i>)	中国;陕西(China;Shanxi)	MK393792-KX184822
		范张食酪螨(<i>T. fanetzhangorum</i>)	比利时(Belgium)	KY986266
			西班牙(Spain)	KY986267
		长食酪螨(<i>T. longior</i>)	美国(USA)	KY986279
		尘食酪螨(<i>T. perniciosus</i>)	美国(USA)	KY986277
麦食螨科(Pyoglyphiae)	尘螨属(<i>Dermatophagoides</i>)	粉尘螨(<i>D. farinae</i>)	泰国(Thailand)	HQ823622
			加拿大(Canada)	MG413807
		屋尘螨(<i>D. pteronyssinus</i>)	美国(USA)	KP406749
		比利时(Belgium)	NC_012218	
食甜螨科(Glycyphagidae)	脊足螨属(<i>Gohieria</i>)	棕脊足螨(<i>G. fusca</i>)	中国;陕西(China;Shanxi)	KX223362
	嗜鳞螨属(<i>Lepidoglyphus</i>)	害嗜鳞螨(<i>L. destructor</i>)	中国;陕西(China;Shanxi)	KX228068

表 4 10 种粉螨的遗传距离分析

粉螨种类	纳氏 皱皮螨	腐食 酪螨	范张 食酪螨	长食 酪螨	尘食 酪螨	害嗜 鳞螨	棕脊 足螨	拱殖 嗜渣螨	粉尘螨	屋尘螨	种内遗传 距离
纳氏皱皮螨											0.01
腐食酪螨	0.247										0.01
范张食酪螨	0.222	0.193									0.01
长食酪螨	0.231	0.192	0.201								—
尘食酪螨	0.215	0.184	0.187	0.171							—
害嗜鳞螨	0.216	0.246	0.244	0.247	0.210						0.01
棕脊足螨	0.243	0.241	0.228	0.261	0.248	0.198					0.01
拱殖嗜渣螨	0.216	0.216	0.197	0.215	0.201	0.226	0.233				0.00
粉尘螨	0.218	0.203	0.204	0.203	0.221	0.234	0.235	0.234			0.00
屋尘螨	0.212	0.185	0.196	0.206	0.212	0.230	0.262	0.199	0.174		0.01

注:“—”为无法获得。

3 讨论

粉螨形态学鉴定容易受到螨体微小、形态不完整及环境变异等限制^[3],DNA 分子标记可有效弥补形态学鉴定的不足^[8],常用于粉螨鉴定的线粒体 COI 基因具有适宜的进化速率,广泛用于亲缘关系较近的粉螨物种鉴定^[7-9]。研究表明,基于 377 bp-COI 基因中央区段^[11-12]探究粉螨种属关系尚存在一定限制。

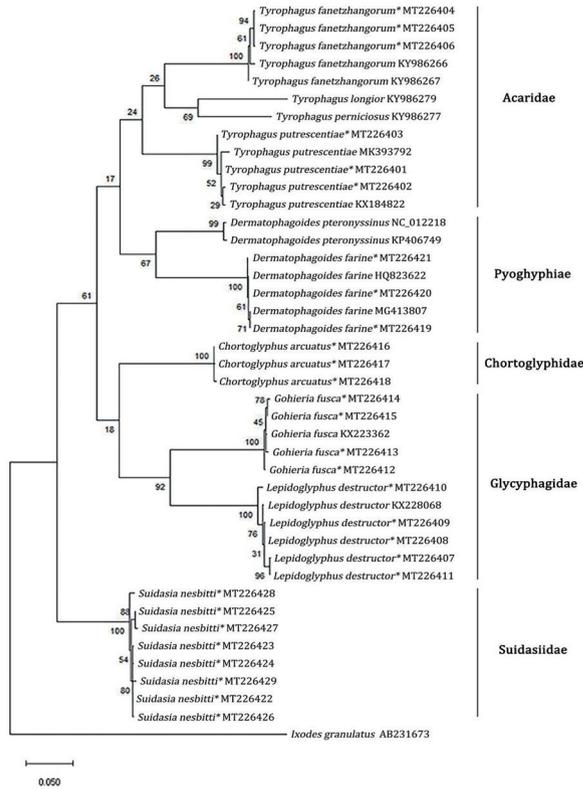
本研究基于 661 bpCOI 基因 5'端区段进行 7 种常见储藏物粉螨的物种鉴定,通过碱基组成分析,均

表 2 获得序列在 GenBank 中 Blast 比对结果

形态学鉴定	BLAST 相似度 最高序列编号	同源 性/%	遗传 距离	BLAST 比对种类
腐食酪螨	KX184822	99	0.006	腐食酪螨
范张食酪螨	KY986267	99	0.007	范张食酪螨
粉尘螨	MG413807	100	0.000	粉尘螨
棕脊足螨	KX223362	99	0.004	棕脊足螨
害嗜鳞螨	KX228068	99	0.013	害嗜鳞螨
拱殖嗜渣螨	—	—	—	—
纳氏皱皮螨	—	—	—	—

存在 A/T 偏向性;进行变异位点和遗传距离分析,同种粉螨不同地理种群间序列差异较小,遗传距离均小于 2%,说明 661 bpCOI 基因 5'端区段不受地理种群影响;种内序列差异小于种间,种间遗传距离与种内之比大于 10 倍以上,符合 Hebert 等^[4]提出的物种鉴定有效标准。说明该基因区段能较好地地区别种属关系;同时结合系统发育树分析,7 种不同种属粉螨均能独立聚为一支,与形态学鉴定一致。提示该基因 5'端区段可用于 7 种常见储藏物粉螨的物种鉴定。

本研究首次提交了纳氏皱皮螨和拱殖嗜渣螨的 661 bpCOI 基因 5'端区段序列,由于 GenBank 缺乏其相关序列信息,因此没有准确的比对结果。表明 DNA 条形码进行物种鉴定受数据库中信息不全的限制,亟待尽可能全地收集不同种类及地理种群的粉螨,完善 661 bpCOI 基因 5'端区段的数据库,为构建 DNA 条形码数据库提供基础资料。



* 为本研究所获得的序列。

图 1 基于 DNA 条形码构建 ML 系统发育树

【参考文献】

[1] ANA B, TORRE FDL, GROUP EMS. Characteristics, quality of life and control of respiratory allergic diseases caused by house dust mites (HDMs) in Spain; a cross-sectional study [J]. Clinical & Translational Allergy, 2019, 9(1) : 39.

[2] BEROIZ B, COUSO-FERRER F, ORTEGO F, et al. Mite species identification in the production of allergenic extracts for clinical use and in environmental samples by ribosomal DNA amplification [J]. Med Vet Entomol, 2014, 28(3) : 287-296.

[3] ERNIEENOR FCL, ERNNA G, JAFSON AS, et al. PCR identification and phylogenetic analysis of the medically important dust mite *Suidasia medianensis* (Acari: Suidasiidae) in Malaysia [J]. Exp Appl Acarol, 2018, 76(1) : 99-107.

[4] HEBERT PD, CYWINSKA A, BALL SL, et al. Biological identifications through DNA barcodes [J]. Proc Biol Sci, 2003, 270(1512) : 313-321.

[5] JUAN C, CHENGCHENG L, YAE Z, et al. Population identification and divergence threshold in Psoroptidae based on ribosomal ITS2 and mitochondrial COI genes [J]. Parasitol Res, 2015, 114(9) : 3497-3507.

[6] HU L, YANG Y, ZHAO Y, et al. DNA barcoding for molecular identification of *Demodex* based on mitochondrial genes [J]. Parasitol Res, 2017, 116(12) : 3285-3290.

[7] MURILLO P, KLIMOV P, HUBERT J, et al. Investigating species boundaries using DNA and morphology in the mite *Tyrophagus curvipennis* (acari: acaridae), an emerging invasive pest, with a molecular phylogeny of the genus *Tyrophagus* [J]. Exp Appl Acarol, 2018, 75(2) : 167-189.

[8] WEBSTER LM, THOMAS RH, MCCORMACK GP. Molecular systematics of *acarus siro* s. lat., a complex of stored food pests [J]. Mol Phylogenet Evol, 2004, 32(3) : 817-822.

[9] 吴太葆. 基于形态特征和 COI 基因的粉螨重要类群系统发育研究(蜱螨亚纲:粉螨亚目)[D]. 南昌:南昌大学, 2007.

[10] 李天楚. 几种常见节肢动物种群内 DNA 条形码变异[D]. 保定:河北大学, 2019.

[11] YANG B, CAI J, CHENG X. Identification of astigmatid mites using ITS2 and COI regions [J]. Parasitol Res, 2011, 108(2) : 497-503.

[12] KHAING TM, SHIM JK, LEE KY. Molecular identification and phylogenetic analysis of economically important acaroid mites (acari: astigmata: acaroida) in Korea [J]. Entomological Research, 2014, 44(6) : 331-337.

[13] FOLMER O, BLACK M, HOEH W, et al. DNA primers for amplification of mitochondrial cytochrome c oxidase subunit I from diverse metazoan invertebrates [J]. Mol Mar Biol Biotechnol, 1994, 3(5) : 294-299.

[14] 李朝品, 沈兆鹏. 中国粉螨概论[M]. 北京:科学出版社, 2016: 248-255.

[15] 郑凌霄, 尹灿灿, 王逸泉, 等. 基于 DNA 条形码技术的粉螨种类鉴定研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2019, 30(2) : 180-184.

[16] KUMAR S, STECHER G, LI M, et al. MEGA X: molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms [J]. Mol Biol Evol, 2018, 35(6) : 1547-1549.

lncRNA MALAT1 靶向调控 miR-214 在睾丸缺血再灌注损伤中的作用及其机制

宁金卓¹, 卓 栋², 程 帆¹

(1 武汉大学人民医院 泌尿外科, 湖北 武汉 430000; 2 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 泌尿外科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:观察长链非编码 RNA 肺癌转移相关转录本 1 (lncRNA MALAT1) 在睾丸缺血再灌注损伤 (IRI) 中对 GC-1 细胞增殖和凋亡的作用及其机制。**方法:**建立睾丸 GC-1 细胞缺氧复氧模型, qRT-PCR 法检测不同复氧损伤时间点 lncRNA MALAT1 和微小 RNA-214 (miR-214) 的表达变化; 分别采用 MTT 实验、流式细胞术测定转染 lncRNA MALAT1 对 GC-1 细胞增殖和凋亡的影响; 采用 Western blot 实验检测凋亡相关蛋白 caspase-3 和 cytc 蛋白表达; 荧光素酶实验验证 lncRNA MALAT1 和 miR-214 的靶向关系, 并采用 qRT-PCR 法检测转染 lncRNA MALAT1 后细胞中 miR-214 的表达变化。**结果:**lncRNA MALAT1 随着复氧损伤时间的增加, 其表达增高, 在缺氧 3 h/复氧 24 h 细胞上调最为明显, 而 miR-214 的表达降低; 过表达 lncRNA MALAT1 能显著抑制 GC-1 细胞增殖能力, 促进细胞凋亡。沉默 lncRNA MALAT1 可使 GC-1 细胞的增殖能力增强, 凋亡水平减弱; 荧光素酶报告实验表明 lncRNA MALAT1 序列上有 miR-214 的结合位点。过表达 lncRNA MALAT1 抑制 GC-1 细胞 miR-214 表达, 而沉默 lncRNA MALAT1 能促进 miR-214 表达。**结论:**lncRNA MALAT1 可以通过靶向 miR-214 改变 GC-1 细胞的增殖和凋亡能力, 从而影响睾丸 IRI 的发生发展。

【关键词】睾丸缺血再灌注损伤; 长链非编码 RNA 肺癌转移相关转录 1; 微小 RNA-214

【中图分类号】R 697. 22; R 363 **【文献标志码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2021. 01. 004

Effect and mechanism of lncRNA MALAT1 target regulating miR-214 on proliferation and apoptosis of GC-1 cells in testicular ischemia-reperfusion injury

NING Jinzhuo, ZHUO Dong, CHENG Fan

Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China

【Abstract】Objective: To investigate the effect and mechanism of long non-coding RNA lncRNA MALAT1 (lncRNA MALAT1) on the proliferation and apoptosis of GC-1 cells in testicular ischemia-reperfusion injury (IRI). **Methods:** The hypoxia reoxygenation model for testicular GC-1 cells was established, and qRT-PCR was used to examine the expression of lncRNA MALAT1 and miR-214 at different reoxygenation injury time points. MTT and flow cytometry were performed to detect the effect of transfected lncRNA MALAT1 on the proliferation and apoptosis of GC-1 cells. Western blot assay was used to measure the protein expression of caspase-3 and cytc, and luciferase reporter was used to verify the relationship between lncRNA MALAT1 and miR-214. qRT-PCR was performed to measure the expression level of miR-214 after lncRNA MALAT1 being transfected. **Results:** lncRNA MALAT1 expression was significantly up-regulated with prolonged reoxygenation injury, whereas miR-214 expression was notably decreased. Overexpression of lncRNA MALAT1 inhibited the proliferation of GC-1 cells and promoted the level of apoptosis, yet silence of lncRNA MALAT1 increased the proliferation of GC-1 cells and decreased the level of apoptosis. Luciferase reporter showed that miR-214 was the downstream target gene of lncRNA MALAT1. Overexpressed lncRNA MALAT1 led to significant inhibition of miR-214 expression, but silenced lncRNA MALAT1 promoted miR-214 expression of GC-1 cells. **Conclusion:** lncRNA MALAT1 could change the proliferation and apoptosis of GC-1 cells by targeting miR-214, thus affecting the development of testicular IRI.

【Key words】testicular ischemia-reperfusion injury; lncRNA MALAT1; miR-214

睾丸扭转是青少年期和青春期常见的泌尿外科急症之一, 其基本病理生理过程是扭转的精索使辜

丸的血供减少或中断, 导致组织发生缺血、坏死^[1-2]。一旦确诊, 应尽快恢复辜丸的血流供应, 以

基金项目: 中央高校基本科研业务专项资金(413000227)

收稿日期: 2020-04-09

作者简介: 宁金卓(1985-), 男, 主治医师, 博士, (电话) 13855348212, (电子信箱) njz120511@whu.edu.cn。

防止睾丸生精细胞的损伤^[3-4]。睾丸扭转引起的缺血损伤和睾丸复位引起的再灌注损伤均可造成睾丸组织生化和形态学变化,进一步导致生精功能的破坏,甚至不育^[5]。研究证实长链非编码 RNA 肺癌转移相关转录本 1(long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript1, lncRNA MALAT1) 可通过多种信号转导途径,在多种系统和器官的缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)过程中发挥作用,但 lncRNA MALAT1 对睾丸 IRI 的作用及其机制尚未见报道。本研究以睾丸生精细胞 GC-1 为研究对象,探讨 lncRNA MALAT1 在睾丸 IRI 过程中的作用,为睾丸扭转发病机制研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验试剂及器材 小鼠睾丸精原细胞 GC-1, 美国 ATCC 细胞库;DMEM 培养基和胎牛血清,美国 Gibco 公司;转染试剂 Lipofectamine2000 及 Trizol 试剂,美国 Invitrogen 公司;MTT 检测试剂盒及 AnnexinV-FITC/PI 凋亡试剂盒,美国 Biovision 公司;RNA 快速提取试剂盒,广州威佳科技有限公司;逆转录试剂盒及 SYBR Green real time PCR 试剂,Takara 生物有限公司。

1.2 细胞培养及转染 DMEM 培养基培养精原细胞 GC-1,培养条件为 37℃、体积分数 5% 的 CO₂。细胞传代培养后给予缺氧 3h 环境后,复氧 24 h 后进行细胞转染。实验组转染 lncRNA MALAT1 和 Si-MALAT1,对照组转染空白的 NC 和 Si-NC。转染 6 h 后更换培养基继续培养 24h,收集细胞进行后续实验。

1.3 逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测细胞中 lncRNA MALAT1 和 miR-214 的表达 TRIzol 试剂提取各组细胞总 RNA,逆转录合成 cDNA,PCR 仪进行扩增,检测 lncRNA MALAT1 和 miR-214 的表达。相应引物扩增的序列 lncRNA MALAT1 为 F:5'-GG-TAACGATGGTGTGCGAGGTC-3', R: 5'-CCAGCATTACAGTTCTTGAACATG-3';miR-214 为 F:5'-ACAGCAGGCACAGACAGGCAGU-3', R:5'-CAGACGAGGCTC CGTGCT-3'; GAPDH 为 F:5'-ACAGCAACAGGGTG-GTGGAC-3', R: 5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3'; U6 为 F:5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3', R: 5'-ACGCTTCACGAATTTGCCTGTC-3'。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 lncRNA MALAT1 和 miR-214 的相对表达量。

1.4 MTT 实验检测细胞增殖 细胞增殖抑制的检测采用 MTT 比色法,将成功转染的细胞经胰蛋白酶

消化后形成游离细胞后接种于 96 孔板,每孔加入 100 μL 细胞悬液,置于 37℃ 的培养箱中培养 24 h。20 mL MTT 溶液于 37℃ 孵育 4 h 后弃去上清液,加入 150 μL 二甲基亚砷(DMSO),混匀后于 490 nm 处检测光密度(OD)值。

1.5 AnnexinV-FITC/PI 法测定细胞凋亡 以等量 DMSO 为对照组,随后每孔加入 1 mL 培养基混匀后离心弃上清,收集细胞。无菌的 PBS 液漂洗并离心 2 次,500 μL PBS 重悬后加入预冷的 70% 乙醇,在 4℃ 冰箱留置过夜;次日加入 1 mL PBS 缓冲液吹打混匀,离心弃上清两次后向 EP 管加入 300 μL PBS 缓冲液重悬细胞,加入 5 μL RNaseA (10mg/mL),在 37℃ 下静置 1 h。最后加入 700 μL 50 mg/mL 的碘化丙啶(PI),染色后进样流式细胞仪,观察细胞凋亡变化。

1.6 Western blot 实验检测 caspase-3 和 cytc 蛋白表达 提取各组细胞蛋白,加入含 1% 苯甲基磺酰氟(PMSF)的 RIPA 裂解液,混匀后置于冰上(4℃)裂解 30 min,采用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。用 PVDF 膜转膜后用含 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h 后,加入 caspase-3 及 cytc 抗体,放置于 4℃ 孵育过夜。采用羊抗鼠的二抗(1:5 000)孵育 2 h, TBST 液洗涤 3 次,每次 10 min,在暗室中滴加超敏化学发光试剂(ECL)曝光显影。

1.7 荧光素酶报告实验 利用生物信息预测软件预测 lncRNA MALAT1 和 miR-214 的结合片段,用 RT-PCR 扩增 lncRNA MALAT1 上两者的结合片段,将合成 lncRNA MALAT1 片段插入到 pMIR-Report Luciferase 中,构建 lncRNA MALAT1 荧光素酶报告载体,将上述荧光素酶报告载体及突变载体共同转染至 GC-1 细胞,检测 lncRNA MALAT1 与 miR-214 的直接结合关系。

1.8 统计学分析 使用 SPSS 18.0 软件对所有数据进行统计学分析。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD 法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

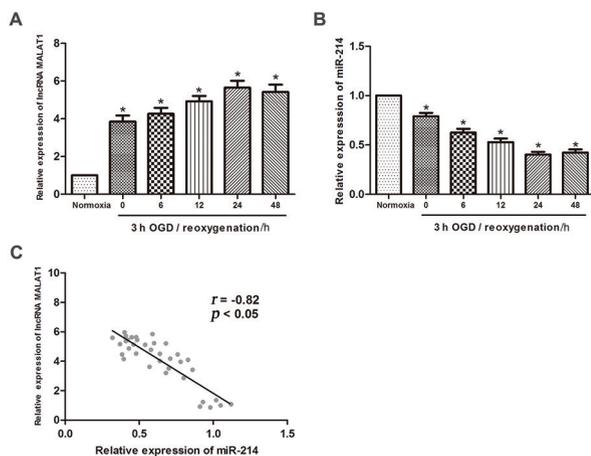
2 结果

2.1 lncRNA MALAT1 和 miR-214 在不同复氧损伤时间的表达水平 本实验采用 qRT-PCR 方法检测 GC-1 细胞不同复氧损伤时间点 lncRNA MALAT1 和 miR-214 的表达。结果显示,随着复氧损伤时间的增加,lncRNA MALAT1 表达增高(*P* < 0.05),尤其以缺氧 3 h/复氧 24 h 细胞上调最为明显;而 miR-214 的表达降低(*P* < 0.05)(图 1A、1B);相关分析显示,

GC-1 细胞中 lncRNA MALAT1 与 miR-214 的表达呈负相关($P < 0.05$) (图 1C)。因此,本实验选择缺氧 3 h/复氧 24 h 时间点用于后续的 lncRNA MALAT1 功能研究。

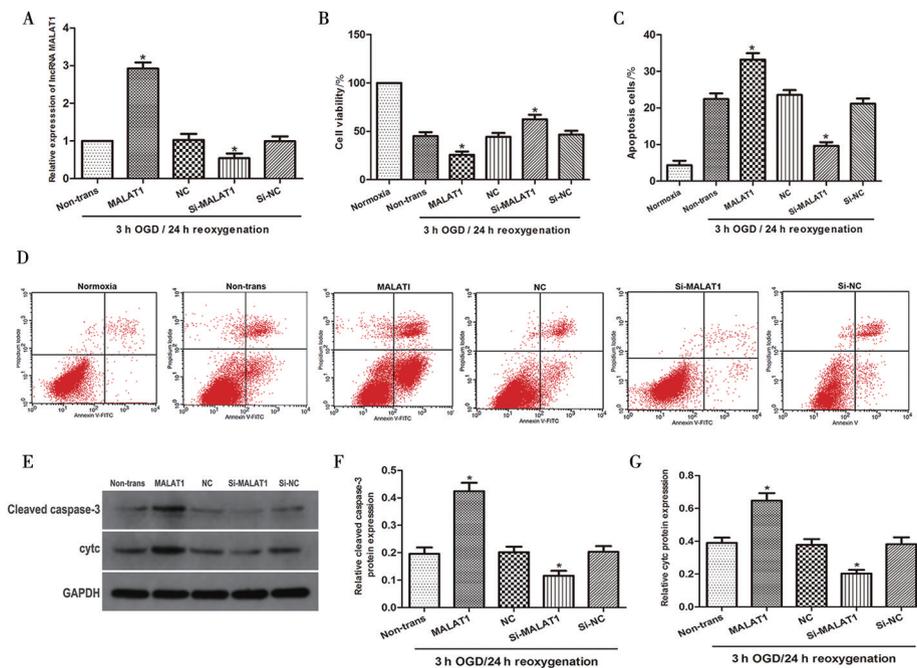
2.2 转染 lncRNA MALAT1 对 GC-1 细胞增殖和凋亡的影响 通过 qRT-PCR 实验检测 lncRNA MALAT1 转染效率。结果表明,过表达 lncRNA MALAT1 高于其对照组($P < 0.05$),而沉默 lncRNA MALAT1 低于其对照组($P < 0.05$) (图 2A);MTT 法检测 GC-1 细胞增殖能力的变化。过表达 lncRNA MALAT1 使 GC-1 细胞的增殖能力下降($P < 0.05$),沉默 lncRNA MALAT1 使 GC-1 细胞的增殖能力增强($P < 0.05$) (图 2B);运用流式细胞术测定 GC-1 细胞凋亡水平的改变。过表达 lncRNA MALAT1 使 GC-1 细胞的凋亡能力增强($P < 0.05$),沉默 lncRNA MALAT1 使 GC-1 细胞的凋亡能力被抑制($P < 0.05$) (图 2C、2D);Western blot 法检测转染 lncRNA MALAT1 后 GC-1 细胞凋亡相关基因 caspase-3 和 cytc 蛋白水平的变化。过表达 lncRNA MALAT1 使 caspase-3 和 cytc 表达增加($P < 0.05$),沉默 lncRNA MALAT1 后

使 caspase-3 和 cytc 表达减少($P < 0.05$) (图 2E ~ 2G)。



A. lncRNA MALAT1 在不同复氧损伤时间 GC-1 细胞株中的表达情况 ($F = 37.692, P = 0.000$); B. miR-214 在不同复氧损伤时间 GC-1 细胞株中的表达情况 ($F = 67.814, P = 0.000$); C. 相关分析结果显示 GC-1 细胞株中 lncRNA MALAT1 与 miR-214 的表达相关性。与正常组比较, $* P < 0.05$ 。

图 1 lncRNA MALAT1 和 miR-214 在不同复氧损伤时间的表达水平



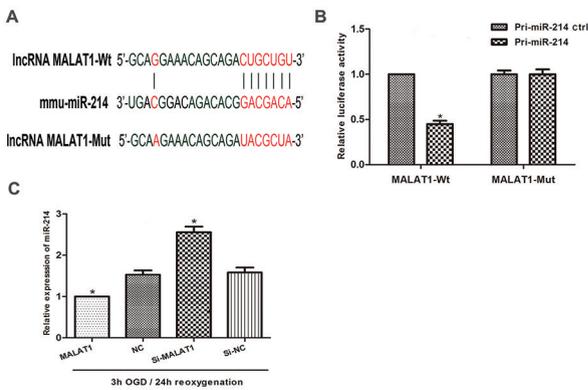
A. 过表达 lncRNA MALAT1 和沉默 lncRNA MALAT1 后 lncRNA MALAT1 的表达情况 ($F = 111.300, P = 0.000$); B. 转染 lncRNA MALAT1 对 GC-1 细胞增殖能力的影响 ($F = 208.200, P = 0.000$); C、D. 转染 lncRNA MALAT1 对 GC-1 细胞凋亡能力的影响 ($F = 35.440, P = 0.000$); E ~ G. 转染 lncRNA MALAT1 对 GC-1 细胞 caspase-3 和 cytc 蛋白水平的影响 ($F = 46.720, P = 0.000$; $F = 38.210, P = 0.000$)。与各自对照组比较, $* P < 0.05$ 。

图 2 转染 lncRNA lncRNA MALAT1 对 GC-1 细胞增殖和凋亡的影响

2.3 lncRNA MALAT1 靶向调控 GC-1 细胞 miR-214 的表达 生物信息学预测显示, lncRNA MALAT1 序列中含有一段与 miR-214 互补结合序列 (图 3A);本研究进一步构建了 lncRNA MALAT1-Wt(野

生型)以及结合位点序列突变 lncRNA MALAT1-Mut 的荧光素酶报告载体,与 pri-miR-214 或 pri-miR-214 ctrl 共转染 GC-1 细胞观察荧光素酶活性。结果显示, miR-214 共转染的 GC-1 细胞中, lncRNA MAL-

AT1-Wt 表达水平降低 ($t = -7.056, P = 0.002$), 而 MALAT1-Mut (突变型) 相对荧光素酶活性变化差异无统计学意义 ($t = 0.153, P = 0.886$) (图 3B); qRT-PCR 实验显示, 与对照组比较, 过表达 IncRNA MALAT1 能抑制 GC-1 细胞 miR-214 表达 ($P < 0.05$), 沉默 IncRNA MALAT1 能促进 GC-1 细胞 miR-214 表达 ($P < 0.05$) (图 3C)。



A. 生物信息学预测的 IncRNA MALAT1-miR-214 结合位点序列及其突变序列; B. 荧光素酶报告载体试验检测 IncRNA MALAT1-Wt 和 IncRNA MALAT1-Mut 与 pri-miR-214 或 pri-miR-214 ctrl 共转染 GC-1 细胞的荧光素酶活性。与 pri-miR-214 ctrl 组比较, $*P < 0.05$; C. 转染 IncRNA MALAT1 对 GC-1 细胞 miR-214 水平的影响 ($F = 42.160, P = 0.000$)。与各自对照组比较, $*P < 0.05$ 。

图 3 IncRNA MALAT1 靶向调控 GC-1 细胞 miR-214 的表达

3 讨论

lncRNA 是一类长度超过 200 核苷酸单位, 在真核细胞基因组被普遍转录的非编码 RNA 分子。其多位于细胞核或细胞质内, 通常由 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, RNAP II) 转录生成^[6-7]。研究已证实, lncRNA 可通过多个层面调控基因的表达, 在生物体生长、发育、衰老及死亡等过程中发挥重要的功能^[8-10]。据研究报道, lncRNA 在多种器官的 IRI 过程中发挥调控作用, UCA1 在心脏 IRI 通过靶向 p27 的表达, 发挥凋亡调控作用^[11]; N1LR 在脑 IRI 中可负调节 Nck1 基因的表达, 减少脑神经元细胞的凋亡和促进增殖^[12]; lncRNA AK139328 在肝脏 IRI 中高表达, 沉默 AK139328 可通过激活 Akt 信号通路, 从而抑制 NF- κ B 和 caspase-3 的活性, 发挥抗凋亡以及抗炎作用^[13]。

MALAT1 又被称为核富集常染色体转录产物 2 (nuclearenriched autosomal transcript 2, NEAT2), 定位于 11q13.1 染色体上, 全长约 8 000 nt, 是一种主要在核内表达、长度为 8 kb 且高度保守的、缺乏明确的开放式阅读框的 ncRNA^[14]。研究发现, IncRNA MALAT1 在心脏和脑 IRI 过程中发挥了重要

的调控功能。Zhao 等^[15] 研究发现, IncRNA MALAT1 可通过 miR-145/Bnip3 通路调节心肌细胞的凋亡; Li 等^[16] 研究报道 IncRNA MALAT1 在脑 IRI 过程中, 可减少脑血管内皮细胞诱导的细胞凋亡。本研究首先建立不同复氧损伤时间点的生精细胞 GC-1 模型, 发现 IncRNA MALAT1 在复氧损伤后表达增高, 而 miR-214 表达降低。为了明确 IncRNA MALAT1 在睾丸 IRI 中的生物学功能, 本研究发现过表达 IncRNA MALAT1 可使 GC-1 细胞增殖能力降低, 凋亡水平增加; 而沉默 IncRNA MALAT1 可使 GC-1 细胞增殖能力增强, 凋亡水平减弱, 提示 IncRNA MALAT1 可能参与了睾丸 IRI 的发生及发展过程。为进一步探讨 IncRNA MALAT1 在睾丸 IRI 过程中的影响机制, 本研究发现 IncRNA MALAT1 序列上存在连续的 miR-214 结合位点, 且过表达 IncRNA MALAT1 能抑制生精细胞 GC-1 中 miR-214 的表达; 而沉默 IncRNA MALAT1 后, miR-214 表达水平增加, 提示 IncRNA MALAT1 与 miR-214 在睾丸 IRI 过程中的靶向调控关系。

综上所述, 本研究阐明了 IncRNA MALAT1 在睾丸 IRI 生物学行为中所发挥的重要作用, 进一步揭示了 IncRNA MALAT1 分子可通过竞争性吸附 miR-214 来调控睾丸 IRI 过程中增殖和凋亡的能力, 这将为睾丸 IRI 发病机制的探索提供新的思路及发展方向。

【参考文献】

- [1] ASGHARI A, AKBARI G, MEGHDADI A, *et al.* Effects of melatonin and metformin co-administration on testicular ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12(6): 410. e1-410. e7.
- [2] AHMED AI, LASHEEN NN, EL-ZAWAHRY KM. Ginkgo biloba ameliorates subfertility induced by testicular ischemia/reperfusion injury in adult wistar rats; a possible new mitochondrial mechanism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6959274.
- [3] CVETKOVIC T, STANKOVIC J, NAJMAN S, *et al.* Oxidant and antioxidant status in experimental rat testis after testicular torsion/detorsion [J]. *Int J Fertil Steril*, 2015, 9(1): 121-128.
- [4] SKONDRAS I, LAMBROPOULOU M, TSAROUCHEA A, *et al.* The role of Apigenin in testicular damage in experimental ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Hippokratia*, 2015, 19(3): 225-230.
- [5] TUGLU D, YUVANC E, YILMAZ E, *et al.* The antioxidant effect of dexmedetomidine on testicular ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(6): 414-421.
- [6] MERCER TR, MATTICK JS. Structure and function of long non-coding RNAs in epigenetic regulation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(3): 300-307.
- [7] MA W, CHEN X, DING L, *et al.* The prognostic value of long non-coding RNAs in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57755-57765.

- [8] LI Y, SYED J, SUGIYAMA H. RNA-DNA triplex formation by long noncoding RNAs [J]. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(11):1325-1333.
- [9] LI SY, SUSZTAK K. The long noncoding RNA Tug1 connects metabolic changes with kidney disease in podocytes [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11):4072-4075.
- [10] WANG K, LIU F, ZHOU LY, *et al.* The long noncoding RNA CHRFB regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489 [J]. *Circ Res*, 2014, 114(9):1377-1388.
- [11] LIU Y, ZHOU D, LI G, *et al.* Long non coding RNA-UCA1 contributes to cardiomyocyte apoptosis by suppression of p27 expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5):1986-1998.
- [12] WU Z, WU P, ZUO X, *et al.* LncRNA-N1LR enhances neuroprotection against ischemic stroke probably by inhibiting p53 phosphorylation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10):7670-7685.
- [13] CHEN Z, JIA S, LI D, *et al.* Silencing of long noncoding RNA AK139328 attenuates ischemia/reperfusion injury in mouse livers [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80817.
- [14] JIAO F, HU H, HAN T, *et al.* Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4):6677-6693.
- [15] ZHAO ZH, HAO W, MENG QT, *et al.* Long non-coding RNA lncRNA MALAT1 functions as a mediator in cardioprotective effects of fentanyl in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(1):62-70.
- [16] LI Z, LI J, TANG N. Long noncoding RNA malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression [J]. *Neuroscience*, 2017, 354:1-10.

(上接第3页)

肺癌细胞系 A549 遗传背景为野生型 p53, 而本研究发现 Urolithin A 能够上调 p53 蛋白的表达, 且有浓度依赖性。再次通过 Western blot 实验显示, Urolithin A 也能使转录因子 p53 下游基因 p21、PUMA 的表达上调。原因可能为 Urolithin A 通过 p53 介导了下游 p21、PUMA 的表达。用 p53 的 shRNA 沉默抑癌基因 p53, 再用 Urolithin A 处理, 下游基因 p21、PUMA 明显下调。MTT 实验结果显示, shRNA 敲低 p53 能减弱 Urolithin A 对 A549 细胞引起的增殖抑制, 同时 Urolithin A 对 p53 缺失型肺癌细胞 H1299 不敏感, 这更进一步证明了, p53 介导了 p21 和 PUMA 的上调, 且 p53 是 Urolithin A 引起 A549 细胞发生凋亡和衰老的关键因子。

虽然本研究结果证明了 Urolithin A 能够抑制 A549 细胞增殖, 并且从细胞凋亡和细胞衰老两方面进行了研究, 但是仍有部分分子机制没有探究清楚。①Urolithin A 如何上调 p53 蛋白的表达, 直接还是间接? ②还需要构建 p53、p21、PUMA 等基因表达载体, 来使 Urolithin A-p53-p21/PUMA 通路的研究更加有说服力。同时, 通过裸鼠成瘤实验在活体水平上来检测是否有意义也有待于进一步验证。

【参考文献】

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] NIGLIO SA, JIA R, JI J, *et al.* Programmed death-1 or programmed death ligand-1 blockade in patients with platinum-resistant metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *European Urology*, 2019, 76(6):782-789.
- [3] DONG WJ, WU XJ, MA SB, *et al.* The mechanism of anti-PD-L1 antibody efficacy against PD-L1-negative tumors identifies NK cells expressing PD-L1 as a cytolytic effector [J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9(10):1422-1437.
- [4] JACQUELOT N, YAMAZAKI T, ROBERTI MP, *et al.* Sustained type I interferon signaling as a mechanism of resistance to PD-1 blockade [J]. *Cell Research*, 2019, 29(10):846-861.
- [5] HL DUPONT. Review article; the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 43:3-10.
- [6] RYU D, MOUCHIROUD L, ANDREUX PA, *et al.* Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents [J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(8):879-888.
- [7] MERTENS TALCOTT SU, JILMA STOHLAWETZ P, RIOS J, *et al.* Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum* L). polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006, 54(23):8956-8961.
- [8] PIWOWARSKI JP, KISS AK, GRANICA S, *et al.* Urolithins, gut microbiota-derived metabolites of ellagitannins, inhibit LPS-induced inflammation in RAW 264.7 murine macrophages [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2015, 59(11):2168-2177.
- [9] SONNENBLICK A, DE AZAMBUJA E, AZIM HA, *et al.* An update on PARP inhibitors-moving to the adjuvant setting [J]. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 2015, 12(1):27-41.
- [10] SILVA JL, LIMA CGS, RANGEL LP, *et al.* Recent synthetic approaches towards small molecule reactivators of p53 [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4):635.
- [11] DENG L, YAO P, LI L, *et al.* P53-mediated control of aspartate-asparagine homeostasis dictates LKB1 activity and modulates cell survival [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1):629-654.
- [12] PAUS R, HASLAM IS, SHAROV AA, *et al.* Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss [J]. *The Lancet Oncology*, 2013, 14(2):e50-59.
- [13] ROOS WP, KAINA B. DNA damage-induced cell death by apoptosis [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2006, 12(9):440-450.
- [14] LIU D, OU L, CLEMENSON GD, *et al.* Puma is required for p53-induced depletion of adult stem cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2010, 12(10):993-998.
- [15] GEORGAKILAS AG, MARTIN OA, BONNER WM. P21: a two-faced genome guardian [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2017, 23(4):310-319.

HPLC-MS/MS 法同时测定参附强心丸中制附子 6 种生物碱含量

刘言浩¹,梁大虎^{2a},孙 华^{2a},吴子静¹,张袁祥¹,李 超¹,董 健¹,李红金¹,韩诚正^{2b},谢海棠^{2a}

(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 a. 安徽省药物临床评价中心;

b. 中西医结合门诊,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:建立一种高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS),同时测定参附强心丸中6种生物碱成分的含量的方法。**方法:**采用Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈(4.6 mm×150 mm,5 μm)色谱柱,以70%乙腈-水(含0.1%甲酸、10 mmol/L 乙酸铵)为流动相,流速0.5 mL/min,柱温30 ℃,进样量为10 μL;采用电喷雾电离源(ESI),正离子扫描,多反应离子监测模式(MRM)进行定量分析。**结果:**参附强心丸中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱分离度良好,在测定范围内线性关系均良好($r^2 > 0.995$),平均回收率分别为93.3%、95.3%、100.8%、96.92%、94.5%、96.4%。**结论:**该方法快速、灵敏、可靠,可满足参附强心丸中6种生物碱的含量测定。

【关键词】参附强心丸;高效液相色谱-质谱法;含量测定;制附子;生物碱

【中图分类号】R 286;R 927.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.005

Simultaneous determination of six different alkaloids in Shenfuqiangxin pills by HPLC-MS/MS

LIU Yanhao, LIANG Dahu, SUN Hua, WU Zijing, ZHANG Yuanxiang, LI Chao, DONG Jian, LI Hongjin, HAN Chengzheng, XIE Haitang
Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To establish a method for simultaneous determination of six alkaloids in Shenfuqiangxin pills prepared from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* using high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). **Methods:** The chromatographic separation was performed on a Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈(4.6 mm×150 mm,5 μm) column with the mobile phase consisting 70% acetonitrile-water (containing 0.1% formic acid, 10 mmol/L ammonium acetate) at a flow rate of 0.5 mL/min, the column temperature was set at 30℃ and the injection volume, at 10 μL. Electrospray ionization (ESI) was used for positive ion scanning, and multiple reaction monitoring (MRM), for quantitative analysis. **Results:** The components of *aconitine*, *mesaconitine*, *hyaconitine*, *benzoylaconitine*, *benzoylmesaconine* and *benzoylhyaconitine* in Shenfuqiangxin pills had good separation and linearity in the determination range ($r^2 > 0.995$). The average recovery rate was 93.3%, 95.3%, 100.8%, 96.92%, 94.5% and 96.4%, respectively. **Conclusion:** This method is rapid, sensitive and reliable, and can be used to determine the six different alkaloids of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* in Shenfuqiangxin pills.

【Key words】 Shenfuqiangxin pills; HPLC-MS/MS; component determination; *Radix Aconiti Lateralis Praeparata*; alkaloid

参附强心丸为中成药名,由人参、附子(制)、桑白皮、猪苓、葶苈子、大黄组成。具有益气助阳、强心利尿的作用。多用于慢性心力衰竭引起的心悸、气短、胸闷喘促、面肢浮肿等症状的治疗,收载于《中国药典》2015年版一部^[1]。制附子作为参附强心丸中一项重要组成部分,具有回阳救逆、强心护心的作用^[2-3]。然而其所含的生物碱成分既是药效物质也

存在极大的毒性,过量服用会导致出现如室性心律失常等一系列危及生命的症状^[4-6]。制附子含有的双酯型生物碱毒性极强,其中乌头碱成人致死量为2~5 mg,乌头碱、中乌头碱和次乌头碱的小鼠静脉给药的LD₅₀分别为0.12~0.27、0.1~0.13、0.47 mg/kg。而作为其主要药效成分的单酯型生物碱也具有一定的毒性^[7-10]。乌头类生物碱引起的中毒事

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2018F05)

收稿日期:2020-05-13

作者简介:刘言浩(1996-),男,2018级硕士研究生,(电话)18325325889,(电子信箱)904905394@qq.com;

谢海棠,女,研究员,教授,硕士生导师,(电子信箱)xiehaitang@sina.com,通信作者。

件屡见不鲜,因此对含附子的药物制剂进行质量控制显得极为重要^[11-14]。因此,建立参附强心丸的主要生物碱含量测定方法,对于确保参附强心丸安全性和有效性很有必要。本实验采用 HPLC-MS/MS 技术建立了参附强心丸中 6 种主要生物碱乌头碱(AC)、新乌头碱(MA)、次乌头碱(HA)、苯甲酰乌头原碱(BAC)、苯甲酰新乌头原碱(BMA)、苯甲酰次乌头原碱(BHA)的含量测定方法,为参附强心丸中制附子的质量控制提供参考。

1 材料与方 法

1.1 仪器与试药 API4000 质谱仪,Analyst1.6.2 质谱数据处理软件(美国应用生物系统公司),METTLER TOLEDO ME55 微量分析天平(德国赛多利斯公司);N-1001 旋转蒸发仪(上海爱郎仪器有限公司);Thermo-21R 高速离心机(赛默飞世尔科技有限公司)。AC(批号 19062402,含量 98%)、BAC(批号 19070506,含量 98%)、BMA(批号 19062701,含量 98%)、BHA(批号 19090903,含量 98%)购于成都思天德生物科技有限公司;MA(批号 19062701,含量 98.97%)、HA(批号 28867,含量 98%)购于 Med-ChemExpress LLC;内标:氢溴酸高乌甲素(LH)(批号 Z14N7B24783,含量 98%),购于上海源叶生物科技有限公司;参附强心丸(天津中兴药业集团股份有限公司达仁堂制药厂,批号 5150009、5150012、5150013)。乙酸铵和浓氨水为分析纯;乙醚、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、异丙醇、甲醇、甲酸等为色谱纯;水为去离子超纯水。

1.2 色谱及质谱条件

1.2.1 色谱条件 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18(4.6 mm×150 mm,5 μm)色谱柱,流动相:70%乙腈-水(含 0.1% 甲酸,10 mmol/L 乙酸铵),流速为 0.5 mL/min,柱温 30℃,进样量 10 μL。

1.2.2 质谱条件 采用电喷雾电离源(ESI),正离子扫描,多反应离子监测模式(MRM)进行定量分析。各成分的质谱参数见表 1。

1.3 溶液的配制

1.3.1 对照品溶液的配制 分别精密称取 AC、MA、HA、BAC、BMA、BHA 对照品适量,置量瓶中,加甲醇定容至刻度,溶解得 6.55、1.42、1.65、2.13、3.57、3.19 mg/mL 的单一对照品储备液,精密量取各对照品储备液适量混合加纯甲醇稀释得 6 种生物碱的浓度分别为 AC 0.655 9 mg/mL;MA 0.142 mg/mL;HA 0.165 mg/mL;BAC 0.213 mg/mL;BMA 0.357 mg/mL;BHA 0.319 mg/mL 的混合对照品储备液,

所有溶液均 4℃ 保存。

表 1 各种成分的质谱分析参数

成分	分子式	母离子/ (m/z)	子离子/ (m/z)	去簇 电压/V	碰撞 电压/V
AC	C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₁	647.7	587.6	115	42
MA	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₁	632.8	572.7	95	45
HA	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₀	616.5	556.6	115	42
BAC	C ₃₂ H ₄₅ NO ₁₀	604.7	105.0	115	72
BMA	C ₃₁ H ₄₃ NO ₁₀	590.6	105.0	143	60
BHA	C ₃₁ H ₄₃ NO ₉	574.7	105.0	115	68
LH	C ₃₂ H ₄₅ BrN ₂ O ₈	585.3	162.0	110	57

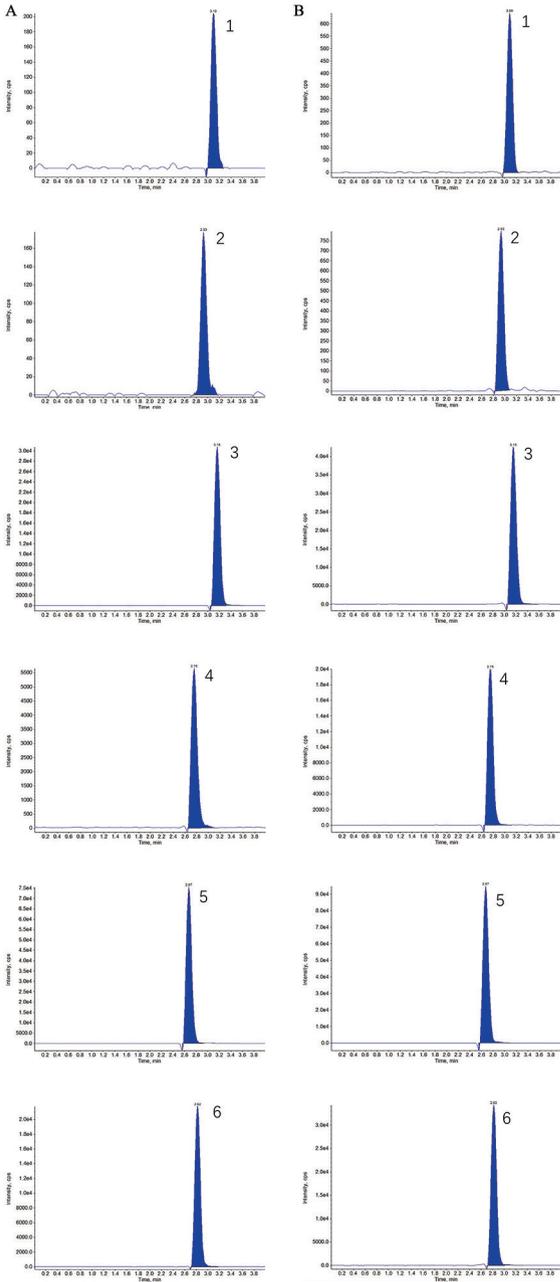
1.3.2 内标溶液的配制 精密称取 LH 对照品适量,以甲醇溶解得浓度为 0.128 mg/L 的内标储备液。使用时,以甲醇进一步稀释得浓度为 95 mg/mL 的内标溶液,4℃ 保存。

1.3.3 供试品溶液的配制 取参附强心丸 9 丸,称重,计算平均粒重,剪成小块,混匀,精密称定 0.1 g,置有塞锥形瓶中,加浓氨试液 4 mL 充分润湿,加乙醚 40 mL,25℃ 以下超声(250 W,50 kHz)处理 50 min,过滤,并用乙醚洗涤滤渣 3 次,每次 10 mL,合并滤液后用旋转蒸发仪挥干溶剂,甲醇溶解残渣,转移并定容至 10 mL 量瓶中,摇匀。用 0.45 μm 微孔滤膜过滤得续滤液。

1.4 方法学考察

1.4.1 专属性 精密吸取供试品与对照品溶液各 10 μL,按“1.2”色谱与质谱条件进行测定。在此条件下 6 种生物碱的出峰时间分别为 AC 3.09 min;MA 2.93 min;HA 3.16 min;BAC 2.75 min;BMA 2.67 min;BHA 2.82 min;LH 2.68 min。对照品及参附强心丸供试品溶液的色谱图见图 1。

1.4.2 线性关系考察及定量下限测定 使用甲醇将“1.3.1”配置的对照品储备液按梯度稀释得对照品工作液。其中 AC 的线性浓度为 1、2、4、6、8、10 mg/mL,MA 的线性浓度为 1、2、4、6、8、10 mg/mL,HA 的线性浓度为 10、20、40、60、80、100 mg/mL,BAC 的线性浓度为 120、240、480、720、96、1200 mg/mL,BMA 的线性浓度为 500、1 000、2 000、3 000、4 000、5 000 mg/mL,BHA 的线性浓度为 30、60、120、180、240、300 mg/mL,所有溶液均按“1.2”色谱与质谱条件进行测定,记录各分析物的峰面积 A_s 和内标 LH 的峰面积 A_{IS},以 A_s 与 A_{IS} 的比值 Y 为纵坐标,浓度 X 为横坐标,作加权线性回归计算权重系数为 1/χ²,AC、MA、HA、BAC、BMA、BHA 的最低检测限(LOD)、定量限(LOQ)、回归方程、回归系数等参数见表 2,信噪比 S/N 均大于 10。



A. 对照品;B. 供试品;1. AC;2. MA;3. HA;4. BAC;5. BMA;6. BHA。

图1 对照品及参附强心丸供试品色谱图

1.4.3 精密度试验 按“1.2”色谱与质谱条件进行测定。对同一混合对照品溶液24 h内重复进样6

次,6种生物碱成分的峰面积的RSD分别为AC 2.82%;MA 3.33%;HA 3.40%;BAC 3.21%;BMA 2.15%;BHA 2.54%,表明日内精密度良好。精密吸取“1.3.1”项下同一混合对照品溶液,每日进样1次,连续3 d,测得6种生物碱成分的峰面积的RSD分别为AC 4.20%;MA 3.70%;HA 1.93%;BAC 3.34%;BMA 2.63%;BHA 4.09%,日间精密度良好。

1.4.4 重复性试验 取批号5150013的参附强心丸6份,按“1.3.3”方法制备得供试品溶液6份,按“1.2”色谱与质谱条件进行测定。测得参附强心丸中6种生物碱成分的平均质量分数与RSD分别为AC:1.98 mg/mL、2.00%;MA:2.69 mg/mL、1.08%;HA:13.74 mg/mL、2.51%;BAC:341.50 mg/mL、1.38%;BMA:628.79 mg/mL、1.58%;BHA:44.97 mg/mL、1.92%,重复性良好。

1.4.5 稳定性试验 取批号为5150013的同一供试品溶液,分别于0、1、2、4、6、8、10、12、24 h在上述条件进行测定。测得参附强心丸中6种生物碱成分的相对标准偏差分别为AC 3.06%;MA 1.76%;HA 2.08%;BAC 1.33%;BMA 0.73%;BHA 1.32%,供试品溶液在24 h内相对稳定。

1.4.6 加样回收率试验 取9份已知6种生物碱含量的参附强心丸(批号5150013),按6种生物碱含量的80%、100%、120%(同一比例配置3份)添加混合对照品溶液后按“1.3.3”项下制备供试品溶液,在上述条件下测定AC、MA、HA、BAC、BMA、BHA的平均加样回收率(n=6)分别为93.25%、95.28%、100.76%、96.92%、94.52%、96.37%;RSD分别为3.02%、3.66%、3.39%、1.69%、1.20%、2.44%。

1.5 数据分析 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。采用t检验对标准曲线回归系数进行检验,P<0.05表明两参量间存在直线关系。

表2 各成分线性关系

成分	线性范围/(mg/mL)	回归方程	r ²	P	LOD/(mg/mL)	LOQ/(mg/mL)
AC	1.00 ~ 10.00	$\hat{y}=0.0065x-0.00173$	0.998	0.000	0.05	1.00
MA	1.00 ~ 10.00	$\hat{y}=0.00521x-0.000918$	0.997	0.000	0.10	1.00
HA	10.00 ~ 100.00	$\hat{y}=0.0854x-0.0536$	0.999	0.000	0.05	10.00
BAC	120.00 ~ 1 200.00	$\hat{y}=0.00155x+0.168$	0.999	0.000	0.10	120.00
BMA	500.00 ~ 5 000.00	$\hat{y}=0.00408x-0.0432$	0.999	0.000	0.10	500.00
BHA	30.00 ~ 300.00	$\hat{y}=0.0218x-0.0456$	0.998	0.000	0.10	30.00

2 结果

精密称取 3 个批号的参附强心丸(批号 5150009、5150012、5150013)各 3 份,按“1.3.3”项下制备,各成分含量结果如下。参附强心丸(批号 5150009)中 6 种生物碱含量分别为 AC 0.22 mg/kg, MA 0.29 mg/kg, HA 1.55 mg/kg, BAC 35.56 mg/kg, BMA 65.23 mg/kg, BHA 4.67 mg/kg。参附强心丸(批号 5150012)中 6 种生物碱含量分别为 AC 0.21 mg/kg, MA 0.25 mg/kg, HA 1.49 mg/kg, BAC 33.58 mg/kg, BMA 59.76 mg/kg, BHA 4.45 mg/kg。参附强心丸(批号 5150013)中 6 种生物碱含量分别为 AC 0.26 mg/kg, MA 0.35 mg/kg, HA 1.90 mg/kg, BAC 42.27 mg/kg, BMA 74.58 mg/kg, BHA 5.57 mg/kg。

有研究指出服用 AC 致成人中毒量为 2 mg,为保证安全,AC 每日服用量不得超过 1 mg^[12]。根据参附强心丸说明书中用法用量所述,每人每日最大服用剂量为 6 丸,按本实验中测得附子中 6 种生物碱最高含量计算,参附强心丸中 6 种生物碱每日最大服用量为 AC 1.58 μg, MA 2.11 μg, HA 11.39 μg, BAC 253.6 μg, BMA 447.5 μg, BHA 33.43 μg, 远低于中毒剂量。

3 讨论

3.1 色谱条件的确定 参考文献与待测物性质,考察了多种色谱柱与体系,最后确定采用 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18(4.6 mm×150 mm,5 μm)色谱柱,70%乙腈-水(含 0.1%甲酸、10 mmol/L 乙酸铵)系统,流速为 0.5 mL/min,柱温 30℃,进样量 10 μL。6 种生物碱在此色谱条件下的出峰时间分别为 AC 3.09 min, MA 2.93 min, HA 3.16 min, BAC 2.75 min, BMA 2.67 min, BHA 2.82 min。

3.2 质谱条件的确定 本实验分别将各待测分析物及内标配制成 1 mg/mL 的溶液,用于注射泵连续进样,以优化质谱参数。采用电喷雾电离源(ESI),多反应离子监测模式(MRM)进行定量分析,并比较了正离子和负离子模式下离子峰强度,结果表明正离子条件下离子峰更稳定、强度最好。在正离子模式下,根据先前选定的母离子、子离子,组成离子对,做 MRM 扫描,分别优化 DP、EP、CE、CXP 等参数。

从检测结果来看,各批次间参附强心丸中 6 种生物碱的含量仍存在一定差异,在后续研发中是否将此类毒效兼具的物质进行定量控制是一个值得思

考的问题。此外,虽然参附强心丸中 AC 的含量远远达不到中毒剂量,但考虑附子中其他成分毒性及累加后可能会导致的毒性增加,因此有必要对其进行进一步的质量控制。

本实验中建立的 HPLC-MS/MS 法较其他检测方法耗时短,能于 4 min 内快速分离检测出参附强心丸中的 6 种生物碱成分,方法简单、灵敏、准确,可为参附强心丸的质量控制提供科学依据。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典一部 2015 年版 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:1132-1133.
- [2] HUANG GY, YANG L, ZHOU W, *et al.* Study on cardiotoxicity and mechanism of "FuZi" extracts based on metabonomics [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: E3506.
- [3] ZHANG M, PENG CS, LI XB. In vivo and in vitro metabolites from the main diester and monoester diterpenoid alkaloids in a traditional chinese herb, the aconitum species [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 252434-252457.
- [4] SHETH S, TAN EC, AN HH, *et al.* Herb-induced cardiotoxicity from accidental aconitine overdose [J]. *Singapore Med J*, 2015, 56 (7): e116-e119.
- [5] 潘群皖,汪桐. 乌头碱致心律失常毒性作用的剂量分析[J]. 皖南医学院学报, 1996, 15(3): 198-200.
- [6] LIU MC, LI YX, TANG YQ, *et al.* Synergistic effect of aconiti lateralis radix praeparata water-soluble alkaloids and ginseng radix et rhizoma total ginsenosides compatibility on acute heart failure rats [J]. *Journal of Chromatography B*, 2020, 1137: 121935-121946.
- [7] ZHOU GH, TANG LY, ZHOU XD, *et al.* A review on phytochemistry and pharmacological activities of the processed lateral root of Aconitum carmichaelii Debeaux [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 160: 173-193.
- [8] 索志荣,秦海燕,徐敏,等. HPLC-MS 测定桂附地黄丸中三种双酯型生物碱含量[J]. 西南科技大学学报, 2011, 26(1): 81-84.
- [9] 索志荣,秦海燕,徐敏,等. HPLC-MS 法测定附桂骨痛胶囊中新乌头碱、乌头碱和次乌头碱[J]. 中草药, 2011, 42(10): 1982-1984.
- [10] 任薇,李少华. 基于 CNKI 数据库的乌头碱毒性文献计量分析[J]. 今日药学, 2018, 28(11): 779-782.
- [11] 梁伟波,张颖,谢平畅,等. 11 例急性乌头碱中毒的临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(6): 384.
- [12] 宋志前,甘嘉荷,董运茁,等. 附子理中丸中制附子的 6 种生物碱成分含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 55-60.
- [13] 张庆辉. 附子理中丸中毒致心律失常 1 例[J]. 临床荟萃, 2010, 25(23): 2082.
- [14] 索志荣,徐敏,秦海燕,等. LC-MS 测定附子理中丸中 3 种双酯型生物碱含量[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(12): 2279-2282.

后路经椎弓根椎体部分切除减压融合治疗胸腰椎爆裂性骨折疗效分析

周茂生,丁国正,胡旭峰,杨 民,王 林,陶周善

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 创伤骨科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:回顾分析后路经椎弓根椎体部分切除减压+椎体间融合治疗胸腰椎爆裂性骨折疗效。**方法:**2015年10月~2018年3月采用后路经椎弓根椎体部分切除减压+椎体间融合(B组)治疗胸腰椎爆裂性骨折/合并神经损伤患者20例,同期行短节段椎弓根钉复位椎板减压(A组)治疗24例。比较两组间骨折评分、手术时间、出血量,术后6个月及1年时ASIA评分和ODI评分,以及影像学动态变化。**结果:**术后随访18~24个月。患者的一般状况,术前LSS、TLICS及ASIA评分差异无统计学意义。B组患者在手术时间及出血量上均多于A组($P<0.05$)。两组患者术后6个月和术后1年ASIA评分均较术前升高($P<0.05$),而B组患者术后1年ASIA评分亦较术后6个月升高;但两组患者在术前、术后6个月和术后1年ASIA评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后和随访1年时局部后凸角(LKA)评分均低于术前($P<0.05$),而A组随访1年LKA较术后有不同程度的丢失($P<0.05$);B组LKA矫正丢失低于A组($P<0.05$),而两组在术前和术后LKA评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后1年ODI评分均较术后6个月时改善($P<0.05$),B组术后6个月和1年ODI评分均优于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**经椎弓根椎体部分切除减压+椎体间融合治疗不稳定胸腰椎爆裂性骨折可以更好地维持脊柱矢状位平衡,获得良好的临床效果;充分减压为神经恢复创造条件。但手术创伤较大,应控制好适应证。

【关键词】胸腰椎骨折;椎体间融合;椎弓根螺钉;椎板减压;后方韧带复合体

【中图分类号】R 687.3;R 683 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.006

Analysis of the curative effect of posterior transpedicular partial corpectomy decompression and fusion in thoracolumbar burst fracture

ZHOU Maosheng, DING Guozheng, HU Xufeng, YANG Min, WANG Lin, TAO Zhoushan

Department of Trauma & Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To retrospectively analyze the effect of posterior transpedicular partial corpectomy and inter-body fusion in the treatment of thoracolumbar burst fracture. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 20 cases of thoracolumbar burst fractures with or without nerve injuries treated by posterior transpedicular corpectomy and inter-body fusion (Group B), and 24 cases of similar condition treated with short segment pedicle screw reduction and laminectomy (Group A) in our hospital between October 2015 and March 2018. The two groups were compared regarding the fracture grading, operative time, amount of blood loss, ASIA and ODI scoring at 6-month and 1-year as well as changes of imaging after operation. **Results:** Patients in both groups followed up for 18-24 months, and had no difference in general conditions, preoperative LSS, TLICS or ASIA scores. ASIA scoring was increased in both group at 6-month and 1-year postoperatively ($P<0.05$), and the increase was more dominant at 1-year than at 6-month in group B, yet the difference was insignificant in both group before operation and 6-month and 1-year after surgery ($P>0.05$). The local kyphosis angle (LKA) scoring in both groups was lower than in preoperative follow-up at 1-year than in before operation ($P<0.05$), whereas LKA score in group A after 1 year of follow-up showed loss compared with that after operation ($P<0.05$). LKA correction loss in group B was significantly lower than that in group A ($P<0.05$), yet was not significantly different between the two groups before pre- and post- operation ($P>0.05$). ODI scores were improved in group A and B by follow-up at 1-year compared to at 6-month after surgery ($P<0.05$), and better in group B than in group A. The difference was significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Treatment of unstable thoracolumbar burst fracture by partial resection and decompression with inter-body fusion can better maintain the sagittal balance of the spine, and lead to better clinical outcomes, because sufficient decompression may create conditions for nerve recovery. Nevertheless, the indications should be well controlled.

【Key words】 thoracolumbar fracture; inter-body fusion; pedicle screw; laminectomy; posterior ligament complex

基金项目:皖南医学院重点科研项目(WK2015ZF07);安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2017A266)

收稿日期:2020-07-27

作者简介:周茂生(1973-),男,副主任医师,(电话)15375685411,(电子信箱)954504150@qq.com.

目前经后路短节段椎弓根钉复位内固定术已经成为治疗胸腰椎骨折的标准手术方式,其操作简单、损伤小、疗效确切。然而远期发生椎体再塌陷、后凸畸形及迟发性腰背痛的概率高,特别是严重爆裂性骨折^[1]。其与椎体复位后的“蛋壳效应”及后方韧带复合体(posterior ligament complex, PLC)等稳定结构的损伤、破坏有重要关系。近年来,很多研究发现,即使损伤较轻的 A1 型骨折,术后仍然会发生矫正丢失和后凸畸形,分析认为这种矫正丢失大多发生在椎间盘水平^[2]。很多椎管占位严重的爆裂性骨折,椎弓根钉间接复位很难取得满意效果。近年来通过伤椎置钉提高复位效果逐渐在临床应用,虽然早期能够恢复椎体高度,改善矢状面序列对应,但是很难解除椎管占位、神经压迫。而椎板切除减压是一种间接减压,对神经恢复的作用有限,特别是在后凸的胸椎,基本没有作用。

严重爆裂性骨折,特别是椎管占位严重伴有神经损害者,多主张前路直接减压并融合重建椎体高度。近年来,有腔镜辅助微创前路手术报道^[3],效果满意,创伤小。但无论传统的前路开放还是腔镜辅助微创手术,都有较大的创伤和较高的技术要求;并且很多病例还是要增加后路椎弓根钉辅助固定^[4]。弋矶山医院骨科近年来开展后路经椎弓根入路侧前方椎体切除椎管减压,同时椎体间融合重建手术,取得满意疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入 44 例患者,男 32 例,女 12 例,平均年龄(44.92±10.19)岁。载荷分享评分(load-sharing score, LSS)均大于 7 分,29 例(65.9%)合并不同程度神经损害。椎板减压组(A 组)24 例中 T₁₂2 例, L₁9 例, L₂7 例, L₃5 例, L₄1 例;其中 16 例合并不同程度神经损害。椎体切除融合组(B 组)20 例中 T₁₂1 例, L₁8 例, L₂5 例, L₃5 例, L₄1 例;其中 13 例合并不同程度神经损害。

1.2 治疗方法 A 组:后正中入路,于伤椎上下椎植入椎弓根螺钉。利用钉棒系统行撑开复位,复位不满意者加单枚或双枚伤椎椎弓根钉辅助复位,直至椎体高度恢复;选取受压较重一侧(对侧先予临时钉棒固定)行椎板间隙开窗,用 L 形复位器顶压、敲击使其复位。术中注意避免损伤棘上韧带、棘间韧带、关节突关节等后方韧带复合体。B 组:同前给

予椎弓根钉间接复位后,选择椎管压迫较重一侧咬除下关节突、椎弓根,达椎体侧前方。用刮匙及髓核钳咬除椎体松质骨直至突入椎管的骨块仅剩余一层皮质,且用神经探子能轻松推移回椎体,达到椎管彻底的直接减压。继续刮除邻近的上下椎间盘。选择长度合适的钛笼填入松质骨或者切取适合长度的髂骨块,置入伤椎内,安装联结棒、适度加压使上下端与邻近椎终板密切接触。

1.3 观察项目与方法 所有患者术前影像资料和手术均在伤后 1 周内完成。术后 X 线片于术后 1 周内拍摄。术后每 3 个月定期门诊复查。①一般情况观察。观察并记录手术时间、术中出血量、住院时间。②影像学观察。术前评估 LSS、TLICS 评分。测量术前、术后、术后 1 年及局部后凸角(伤椎上位椎体上终板与下位椎体下终板直线延长线的交角, LKA)变化。③临床效果观察。ASIA 神经功能评分评估下肢 5 个关键肌肌力(双侧,共 50 分),8 个针刺和轻触觉关节点(双侧,共 64 分),括约肌功能(6 分)。记录术前、术后 6 个月、术后 1 年 ASIA 评分值;比较术后 6 个月、术后 1 年 ODI 功能评分。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用配对 *t* 检验和两独立样本 *t* 检验;多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK 法。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 一般情况、骨折评分及手术情况比较 B 组患者在手术时间及出血量上均多于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者在年龄、性别及术前 LS 评分和 TLICS 评分上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 ASIA 评分量表比较 A 组患者术后 6 个月和术后 1 年 ASIA 评分均较术前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而术后 6 个月和术后 1 年 ASIA 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。B 组患者术后 6 个月和术后 1 年 ASIA 评分均较术前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);B 组患者术后 1 年 ASIA 评分亦较术后 6 个月升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在术前、术后 6 个月和术后 1 年 ASIA 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表1 两组间一般情况、骨折评分及手术情况比较

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)	LS 评分	TLICS 评分	手术时间/min	出血量/mL
A 组	24	41.63±11.85	17/7	8.46±0.59	6.29±1.71	117.79±21.10	382.92±126.58
B 组	20	44.50±10.13	15/5	8.35±0.81	5.85±1.09	150.00±23.00	470.50±97.41
t/χ^2		0.855	0.095	0.512	0.999	4.840	2.531
P		0.397	0.757	0.611	0.323	0.000	0.015

表2 两组 ASIA 评分量表结果

组别	n	术前	术后6个月	术后1年	F	P
A 组	24	87.50±37.12 ^a	94.44±32.16 ^b	97.94±29.38 ^b	21.920	0.000
B 组	20	83.62±34.50 ^a	96.24±27.48 ^b	104.14±23.03 ^c	16.382	0.000
t		0.127	0.284	0.895		
P		0.899	0.778	0.376		

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

2.3 LKA 矫正丢失情况比较 A 组术后和随访 1 年时 LKA 评分均低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);随访 1 年 LKA 较术后有不同程度的丢失,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组术后和随访 1 年 LKA 评分均低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);而术后和术后 1 年 LKA 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组末次 LKA 评分低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组在术前和术后 LKA 评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表3 两组术前、术后及随访 1 年 LKA 比较

组别	n	术前/°	术后/°	随访 1 年/°	F	P
A 组	24	10.72±7.62 ^a	0.11±7.74 ^b	5.73±7.12 ^c	73.580	0.000
B 组	20	8.96±8.77 ^a	-3.58±8.11 ^b	-2.94±8.30 ^b	61.642	0.000
t		0.713	1.538	3.731		
P		0.480	0.132	0.001		

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

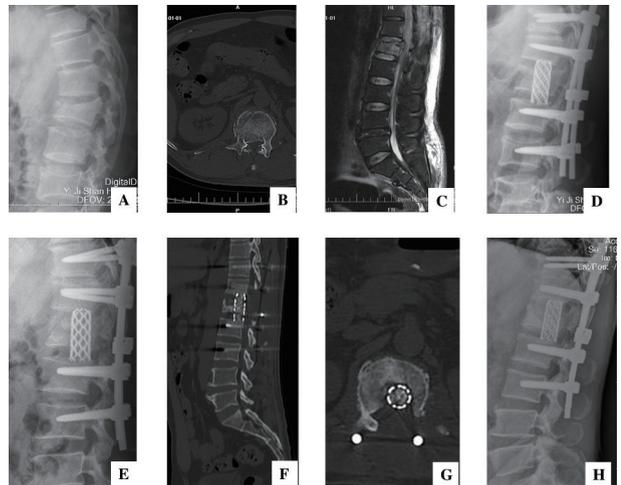
2.4 术后 6 月及 1 年 ODI 评分比较 两组患者术后 1 年 ODI 评分均较术后 6 个月时改善,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组术后 6 个月和 1 年 ODI 评分均低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表4 两组术后 6 个月及 1 年 ODI 评分情况

组别	n	ODI		$\bar{d}\pm s_d$	t	P
		术后6个月	术后1年			
A 组	24	24.50±8.66	18.00±9.08	6.50±2.67	11.925	0.000
B 组	20	19.15±7.80	12.35±6.80	6.80±3.37	9.036	0.000
t		2.133	2.295	0.330		
P		0.039	0.027	0.743		

2.5 典型病例 男性,50 岁。高处坠落致腰背部疼痛伴双下肢活动受限 3 小时余。鞍区及双下肢感觉障碍,双侧踝关节以下感觉消失。双下肢肌力 2 级。肛门反射(-)、提睾反射(-),诊断:L₁ 爆裂性

骨折伴截瘫。术后 1 年两便自控,ASIA 评分 135 分,ODI 评分 19 分。见图 1。



A. 术前 X 线片;B. 术前 CT 片;C. 术前 MR 片;D. 术后 1 周 X 线片;E. 术后 6 个月 X 线片;F、G. 术后 6 个月 CT;H. 术后 1 年 X 线片。

图 1 典型病例影像学资料

3 讨论

对于不稳定胸腰椎爆裂性骨折/伴神经损伤,理想的治疗效果是尽可能恢复椎体高度,纠正后凸畸形,充分的直接椎管减压,并尽可能减少固定节段数,减少长时间固定的并发症,如邻近节段退变等。胸腰椎爆裂性骨折,伴有神经损害或载荷分享评分 ≥ 7 分,多主张前路手术直接减压,并椎体间融合重建前、中柱。如果同时有后方韧带复合体损伤,则需要一期或二期增加后方椎弓根钉固定^[5-7]。前入路椎体部分切除椎管直接减压和椎间融合能够获得最佳的生物力学稳定和神经减压,但解剖复杂,手术创伤及并发症发生率明显高于后路手术。本研究中, B 组虽然经后入路单一切口,但手术时间和术中出

血量仍然高于 A 组($P<0.05$)。

传统的后路手术虽然损伤小,但是对前中柱的复位能力有限,特别是前纵韧带断裂时很难通过张力带作用达到复位效果^[8]。另外,在后凸的胸腰段,硬膜囊后移范围很小,椎板减压后突入椎管的前方骨折块仍然对神经有持续的压迫^[9]。胸腰椎骨折后路复位固定后,远期后凸复发随时间延长而加重^[10]。特别是不稳定的严重爆裂性骨折,易产生内固定失败;远期严重的后凸畸形、椎体不稳会导致腰背痛,影响患者的生活和工作能力。严重者会出现迟发性的神经损害。二次手术率明显增高^[11]。

本研究中 44 例患者,载荷分享评分均 ≥ 7 分,65.9%(29/44)合并不同程度神经损害。两组的一般情况和损伤节段、骨折严重程度差异无统计学意义。两组术后神经功能评分均有改善,术后 1 年时 B 组 ASIA 评分较 6 个月时有进一步改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。但 A 组神经功能未能进一步改善。大部分不完全性神经损伤为牵拉伤,压迫解除后通过神经再生修复。而间接减压组可能存在前方骨块的持续压迫,影响神经功能的恢复^[12]。

大量研究提示^[2,13-14],胸腰椎骨折椎弓根钉固定后后凸矫正丢失大部分发生在邻近椎间盘,表现为椎间盘退变和椎间盘后凸角增大。本研究 A 组 24 例单纯椎弓根钉固定病例,术后 1 年发生明显的后凸矫正丢失,而 B 组 LKA 丢失(0.64 ± 1.07)°,差异无统计学意义($P>0.05$),此丢失可能与钛笼/髂骨块下沉有关。

两组患者术后 1 年 ODI 评分均较术后 6 个月时改善,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组术后 6 个月和 1 年 ODI 评分均低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。椎体融合后能够很好地维持矢状位平衡,避免后凸矫正的丢失,脊柱获得更佳生物力学稳定,因而患者能够更好更快地恢复生活、工作能力。另一方面,椎体部分切除直接减压后更利于神经功能恢复,有利于脊柱功能恢复。

综上所述,经椎弓根椎体部分切除减压椎体间融合治疗不稳定胸腰椎爆裂性骨折,技术要求相对较低。与椎板减压术比较,可以更好地维持脊柱矢状位平衡,获得更好的临床效果;充分减压为神经恢复创造条件。但手术创伤较大,应控制好适应证。本研究的不足主要为病例数较少,随访时间较短;另髂骨植骨融合和钛笼融合疗效有无差异,亦有待进

一步研究。

【参考文献】

- [1] RODRIGUES C, SOUSA A, BARROS LH, *et al.* Long-term behavior of single-level thoracic and lumbar fractures treated with pedicle screw fixation [J]. *Clin Spine Surg*, 2020, 33(4): E151-E157.
- [2] BARUT N, MARIE-HARDY L, BONACCORSI R, *et al.* Immediate and late discal lesions on MRI in magerl a thoracolumbar fracture: analysis of 76 cases [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2019, 105(4): 713-718.
- [3] SHAWKY A, AL-SABROUT AM, EL-MESHTAWY M, *et al.* Thoracoscopically assisted corpectomy and percutaneous transpedicular instrumentation in management of burst thoracic and thoracolumbar fractures [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(10): 2211-2218.
- [4] XU JG, ZENG BF, ZHOU W, *et al.* Anterior Z-plate and titanic mesh fixation for acute burst thoracolumbar fracture [J]. *Spine*, 2011, 36(7): E498-E504.
- [5] SCHNAKE KJ, STAVRIDIS SI, KANDZIORA F, *et al.* Five-year clinical and radiological results of combined anteroposterior stabilization of thoracolumbar fractures [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 20(5): 497-504.
- [6] 于铁森, 苗会玲, 靳宪辉, 等. 钛网融合器与自体髂骨植骨在胸腰椎爆裂骨折前路手术中的应用比较研究 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2013, 28(3): 210-212.
- [7] LEE GJ, LEE JK, HUR H, JANG JW, *et al.* Comparison of clinical and radiologic results between expandable cages and titanium mesh cages for thoracolumbar burst fracture [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014, 55(3): 142-147.
- [8] 许勇, 官众, 李永霞, 等. 经伤椎和跨伤椎置钉内固定治疗胸腰椎骨折的早中期效果分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(12): 1823-1828.
- [9] OXLAND TR. Fundamental biomechanics of the spine-what we have learned in the past 25 years and future directions [J]. *J Biomech*, 2016, 49(6): 817-832.
- [10] MUELLER LA, MUELLER LP, SCHMIDT R, *et al.* The phenomenon and efficiency of ligamentotaxis after dorsal stabilization of thoracolumbar burst fractures [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2006, 126(6): 364-368.
- [11] GROBOST P, BOUDISSA M, KERSCHBAUMER G, *et al.* Early versus delayed corpectomy in thoracic and lumbar spine trauma. A long-term clinical and radiological retrospective study [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2020, 106(2): 261-267.
- [12] PHAM MH, TUCHMAN A, CHEN TC, *et al.* Transpedicular corpectomy and cage placement in the treatment of traumatic lumbar burst fractures [J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(8): 360-366.
- [13] SU Y, REN D, ZOU Y, *et al.* A retrospective study evaluating the correlation between the severity of intervertebral disc injury and the anteroposterior type of thoracolumbar vertebral fractures [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, 71(6): 297-301.
- [14] CHOI W, SONG S, CHAE S, *et al.* Comparison of the extent of degeneration among the normal disc, immobilized disc, and immobilized disc with an endplate fracture [J]. *Clin Orthop Surg*, 2017, 9(2): 193-199.

单侧椎弓根固定 m-TLIF 治疗单节段极外侧腰椎间盘突出伴腰椎不稳的临床效果

王凌挺,詹文豪,白凡,朱孝峰,齐美涛,王弘

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 脊柱外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:研究单侧椎弓根固定改良型腰椎间孔椎间融合(m-TLIF)治疗单节段极外侧腰椎间盘突出伴腰椎不稳的临床效果。**方法:**收集2015~2019年弋矶山医院脊柱外科收治的采用单侧椎弓根固定m-TLIF治疗单节段极外侧腰椎间盘突出伴腰椎不稳患者20例,记录年龄、性别、手术时间、手术出血量及突出节段等信息,并记录患者术前及术后视觉模拟评分(VAS)、腰椎日本骨科协会评估治疗分数(JOA)评分,评估患者JOA改善率,比较手术前及术后3个月、1年VAS评分、JOA评分、患病节段椎间Cobb角、椎体滑移程度。**结果:**20例患者与术前相比,手术后3个月及术后1年VAS评分均下降,JOA评分均上升,差异有统计学意义($P<0.05$);而术后3个月与术后1年VAS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),患者术后1年JOA评分亦高于术后3个月,差异有统计学意义($P<0.05$);术后3个月及术后1年椎间Cobb角和椎体滑移程度与术前比较均下降,差异有统计学意义($P<0.05$);而患者术后3个月及术后1年椎间Cobb角和椎体滑移程度差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**单侧椎弓根固定m-TLIF治疗单节段极外侧椎间盘突出伴腰椎不稳效果良好。

【关键词】改良型腰椎间孔椎间融合;极外侧椎间盘突出;腰椎不稳

【中图分类号】R 687.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.007

Clinical effect of unilateral fixation and modified TLIF in unilateral extreme lateral lumbar disc herniation with lumbar instability

WANG Lingting, ZHAN Wenhao, BAI Fan, ZHU Xiaofeng, QI Meitao, WANG Hong

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

【Abstract】Objective: To study the clinical effect of unilateral pedicle fixation plus modified-transforaminal lumbar interbody fusion (m-TLIF) in the treatment of single-segment extreme lateral disc herniation with lumbar instability. **Methods:** Twenty patients of unilateral extreme lateral lumbar disc herniation and lumbar instability admitted to and treated in our department were recruited from 2015 to 2019. Clinical data were maintained, including patient's age, gender, operative time, intraoperative blood loss and herniated segments as well as VAS and lumbar JOA scores before and after operation. Patient's improvement rate was evaluated by JOA scoring. VAS and JOA scores as well as Cobb's angle at the affected segment and degree of vertebral body slippage were compared with those before surgery and at 3 months and one year following operation. **Results:** VAS scoring was decreased, yet JOA scoring was increased at 3 months and one year after operation, with statistical difference in the 20 patients ($P<0.05$), whereas the two indicators remained insignificant between at 3 months and one year following surgery ($P>0.05$). Postoperative JOA scores were higher at one year than in at 3 months ($P<0.05$). Intervertebral Cobb's angle and the degree of vertebral body slippage were improved at 3 months and 1 year after surgery as compared with those before surgery ($P<0.05$), yet Cobb's angle remained no difference between at 3 months and 1 year after operation ($P>0.05$). **Conclusion:** Modified-TLIF with unilateral pedicle fixation can lead to excellent curative outcomes for patients with unilateral extreme lateral disc herniation with lumbar instability.

【Key words】 modified-transforaminal lumbar interbody fusion; unilateral extreme lateral disc herniation; lumbar instability

腰椎间盘突出症是困扰人类健康生活的重要疾病,可导致患者疼痛以及功能障碍,严重者可致患者

瘫痪,而极外侧椎间盘是特殊类型的椎间盘突出^[1],其特点是椎间盘突出部位位于椎间孔附近,

基金项目:芜湖市科技计划项目(2019rkx4-2)

收稿日期:2020-07-30

作者简介:王凌挺(1980-),男,副主任医师,(电话)13855330530,(电子信箱)wmmcwt@126.com;

王弘,男,主任医师,副教授,(电子信箱)hwh111@126.com,通信作者。

卡压同水平出口神经根,引起下肢神经根支配区域疼痛或功能障碍,而极外侧椎间盘突出伴腰椎不稳常因保守治疗无效需要手术治疗。改良型腰椎间孔椎间融合术(modified-transforaminal lumbar interbody fusion, m-TLIF)在传统腰椎间孔椎间融合术(TLIF)上经过技术改良,很好地保留了腰椎结构,且 m-TLIF 相对传统后路腰椎椎间融合术(posterior lumbar interbody fusion, PLIF)具有保留后方结构、部分关节突以及减少术中剥离损伤等优势。选择 m-TLIF 治疗极外侧椎间盘突出具有良好的临床效果及研究价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集弋矶山医院脊柱外科 2015 ~ 2019 年收治的采用单侧椎弓根固定 m-TLIF 治疗的 20 例单节段极外侧椎间盘突出伴腰椎不稳患者,男 15 例,女 5 例,平均年龄(56.45±10.91)岁,记录手术时间、手术出血量及突出节段等信息(见表 1),并记录患者术前及术后视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、腰椎日本骨科协会评估治疗分数(Japanese orthopaedic associationscores, JOA)评分,评估患者 JOA 改善率。纳入标准:①具有明显肢体疼痛或功能障碍患者并经保守治疗无效;②CT 及 MRI 提示椎间盘突出且突出类型为极外侧型;③患者为单侧单节段椎间盘突出;④患者术前腰椎过伸过屈位邻近节段 Cobb 角>10°,矢状面滑移>4 mm^[2]。排除标准:①患有严重的腰椎退变性疾病、脊柱肿瘤及脊柱创伤史;②既往有腰椎手术史;③有长期心血管、糖尿病等内科病史;④影像学提示椎管狭窄且腰椎滑脱 Meyerding 分型>II°。

表 1 患者一般资料

指标	$\bar{x}\pm s, [n(\%)]$	
手术时间/min	85.35±12.82	
术中出血量/mL	107.00±18.45	
病变节段	L _{2/3}	1(5.0)
	L _{3/4}	4(20.0)
	L _{4/5}	8(40.0)
	L ₅ /S ₁	7(35.0)

1.2 手术方式 患者全麻下取俯卧位,定位病变节段,常规消毒铺巾。取后入路正中切口,剥离患侧骶棘肌沿椎板至上下关节突外侧缘,保留其后方棘间韧带等结构。骨刀去除患侧部分椎板及上位椎体的下关节突,显露下位椎体上关节突。去除硬膜外部

分黄韧带及脂肪等组织,充分减压受压迫神经根,植入合适长度直径的椎弓根螺钉,切开纤维环,利用绞刀刮刀清除间隙内椎间盘组织及终板软骨至前纵韧带,试模匹配并撑开椎间隙,取合适融合器填入同种异体骨并置入椎间隙内,将金属连接杆置入椎弓根螺钉尾端,根据患者腰椎生理曲度选择是否撑开椎间隙或调整连接棒曲度。螺钉尾部置入顶丝,冲洗置入引流管,逐层缝合。术后予以患者止痛抗感染等对症治疗,适当予以神经营养药物,根据患者术后引流情况拔除引流管。常规术后 10 d 拆线,指导患者加强腰背肌及股四头肌功能锻炼,叮嘱患者规范饮食起居,佩戴腰围 2 个月,术后 3 个月、1 年定期随诊。

1.3 评价标准 收集患者术前、术后 3 个月及末次随访 VAS 评分及腰椎 JOA 评分(29 分法)进行对比,并采用 JOA 改善率作为患者预后评定标准。改善率=(术后评分-术前评分)/(29-术前评分)×100%;改善率≥75%为优秀;50%~74%为优良;25%~49%为一般;≤24%为失败。采用本院影像归档和通信系统(picture achieving and communication system, PACS)测量手术前腰椎动力位平片,记录手术前后患病节段的椎间 Cobb 角及椎体滑移程度。

1.4 统计方法 应用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。所得数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用随机区组设计的方差分析,多组间两两比较采用 *q* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前、术后 3 个月及术后 1 年 VAS 评分、JOA 评分比较 与患者术前相比,患者术后 3 个月及术后 1 年 VAS 评分均下降,JOA 评分均上升,差异有统计学意义(*P*<0.05);而患者术后 3 个月及术后 1 年 VAS 评分差异无统计学意义(*P*>0.05),患者术后 1 年 JOA 评分亦高于术后 3 个月,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。所有患者术后均未出现脑脊液漏等术后并发症。

2.2 患者术前、术后 3 个月及术后 1 年椎间 Cobb 角和椎体滑移程度比较 与患者术前相比,患者术后 3 个月及 1 年椎间 Cobb 角和椎体滑移程度均下降,差异有统计学意义(*P*<0.05);而患者术后 3 个月和 1 年椎间 Cobb 角和椎体滑移程度差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表2 患者术前、术后3个月及术后1年各参数比较

	VAS 评分	JOA 评分	椎间 Cobb 角/°	椎体滑移 程度/mm
术前	6.50±0.83 ^a	14.10±2.63 ^a	12.62±2.57 ^a	5.34±1.05 ^a
术后3个月	1.25±0.85 ^b	25.65±2.37 ^b	5.67±2.09 ^b	0.84±0.51 ^b
术后1年	1.00±1.12 ^b	26.75±1.94 ^c	6.02±1.87 ^b	0.82±0.45 ^b
F	311.950	425.223	71.653	291.618
P	0.000	0.000	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

极外侧腰椎间盘突出是一种特殊类型的椎间盘突出^[3],常见的分型为椎间孔型、椎间孔外型及混合型,好发年龄在60岁左右^[4],其特点是椎间盘突出部位在椎间孔附近卡压同水平出口神经根引起下肢神经根支配区域疼痛或功能障碍,少数可伴有股四头肌萎缩。极外侧腰椎间盘突出患者常伴有间歇性跛行症状,直腿抬高实验阴性常见,且由于椎间盘突出引起马尾综合征少见,易与神经鞘瘤等周围神经疾病误诊。目前极外侧腰椎间盘突出的影像学诊断主要依靠CT及MRI,检出率可达95%^[5]。极外侧腰椎间盘突出多采用手术治疗,保守治疗成功率并不高,常见手术方式有微创手术以及后入路开放式手术^[6]。本研究中患者均伴有腰椎不稳,但腰椎不稳的诊断标准仍存在争议^[7],本研究采用近年较多被应用的标准,腰椎不稳是下腰痛的重要原因之一,单纯的腰椎不稳可采取保守治疗,但腰椎不稳常合并腰椎间盘突出,一旦引起下肢无力等根性症状应尽早手术治疗。由于腰椎不稳的力学性质,腰椎融合内固定术治疗腰椎不稳是临床上常见的手术方式。本研究采取m-TLIF,去除单侧部分关节突易造成一侧受力不平衡,且患者存在腰椎不稳,所以采用椎弓根固定。单节段极外侧腰椎间盘突出伴腰椎不稳选用单边固定的优势在于创伤小,手术时间短,并且对比双侧固定的坚强固定方式,单侧固定能够保证腰椎活动度,减少术后邻近节段退变的发生^[8]。本研究中20例患者末次随访时腰痛症状基本消失,证明单侧固定治疗单节段腰椎不稳可靠,但是对于双侧症状的椎间盘突出患者及多节段腰椎不稳我们不考虑行单侧固定。

TLIF已经成为腰椎退行性疾病的最佳手术方式之一^[9],对比传统TLIF以及PLIF,m-TLIF保留后方韧带复合体(posterior ligamentous complex, PLC),同时将减压位置内移至棘突基底部,获得更好减压效果的同时保留了必要的生理结构。研究表明手术

保留PLC能够保持腰椎稳定性^[10],延缓手术引起的短期腰椎邻近节段退变,保证椎间孔的高度,避免因高度丢失引起的并发症^[11],并加快患者术后短期恢复。m-TLIF不仅能够保留PLC,更具有缩短手术时间,减少出血量及并发症等特点,有文献^[12-14]报道患者行腰椎m-TLIF术后VAS评分较术前明显降低,JOA改善率高达77.1%~84.5%,末次随访患者腰椎融合率高达90.1%~100%。m-TLIF手术操作区域位即在椎间孔,去除部分关节突及椎板即可扩大手术减压范围,减少手术对结构的破坏,剥离肌肉的程度小于PLIF,发生术后下腰痛及腰椎失败综合征概率明显减少,患者术后满意度较高。有研究表明^[15]TLIF出现硬膜囊撕裂及神经根损伤等手术并发症明显少于PLIF。随着微创经椎间孔入路的腰椎椎间融合术(MIS-TLIF)的发展,近年MIS-TLIF技术逐渐流行,曾志友等^[16]认为MIS-TLIF在临床效果上与TLIF相当,但早期病例开展术后并发症高于TLIF,而m-TLIF是在TLIF基础上的改进,其学习周期较短,手术难度相对较小,所以笔者认为年轻医生或基层医院在没有足够的条件下选择m-TLIF是个很好的选择。微创技术已经成为治疗极外侧腰椎间盘突出重要方向,Akinduro等^[17]研究认为微创手术与开放式手术治疗极外侧腰椎间盘突出在术后并发症的出现及治疗效果上并无明显差异,并具有出血量少、术后恢复快等特点,但在治疗黄韧带钙化及伴有腰椎不稳定的患者时,微创技术并不能很好解决问题^[18],笔者认为在治疗椎间孔内型腰椎间盘突出时神经根与突出椎间盘并行,镜下摘除椎间盘风险较大,更易造成硬膜撕裂。虽然微创技术具有学习周期较长、手术开展早期并发症较高等缺点,但是随着微创技术的进步及其在基层医院的开展,微创技术必然成为适合广大临床工作者的手术方式。

综上所述,单侧椎弓根固定m-TLIF治疗单节段极外侧腰椎间盘突出伴腰椎不稳能够减缓患者腰椎疼痛,提高患者生活质量及术后腰椎稳定性。

【参考文献】

- [1] 戴力扬. 极外侧型腰椎间盘突出症[J]. 中华外科杂志, 1998, 36(10): 597-599.
- [2] IGUCHI T, KANEMURA A, KASAHARA K, et al. Lumbar instability and clinical symptoms; which is the more critical factor for symptoms; sagittal translation or segment angulation [J]? Journal of Spinal Disorders & Techniques, 2004, 17(4): 284-290.

TRIGEN 髓内钉与 PHILOS 钢板治疗肱骨近端骨折的疗效分析

陈小勇,王 兵,童 立,张小海,桂召柳,张俊德,薛双桃

(芜湖市第二人民医院 骨科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:对比分析 TRIGEN 髓内钉与 PHILOS 钢板治疗 Neer 2、3 部分肱骨近端骨折(PHF)的临床疗效。**方法:**回顾分析 2017 年 2 月~2019 年 7 月芜湖市第二人民医院骨科采用 TRIGEN 髓内钉与 PHILOS 钢板治疗的 30 例 Neer 2、3 部分 PHF 患者资料。根据内固定方式分两组,TRIGEN 髓内钉组 15 例,PHILOS 钢板组 15 例。所有患者均随访 12 个月以上。对比两组的手术时间、术中出血量、平均住院时间、末次 Constant-Murley 肩关节功能评分(CMS)及并发症发生情况。**结果:**TRIGEN 髓内钉组手术时间[(72.13±1.77)min]、术中出血量[(56.00±7.54)mL]、住院时间[(11.93±0.46)d]均优于 PHILOS 钢板组[(102.70±4.02)min、(180.00±25.26)mL、(14.07±0.69)d],差异有统计学意义($P<0.05$);而两组在末次 CMS 评分及并发症发生率上差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**对于 Neer 2、3 部分 PHF,TRIGEN 髓内钉与 PHILOS 钢板治疗均能取得满意疗效;TRIGEN 髓内钉手术微创,能减少术中出血量,缩短手术时间及住院时间,符合加速康复外科理念,值得临床应用推广。

【关键词】肱骨近端骨折;TRIGEN 髓内钉;PHILOS 钢板;加速康复外科

【中图分类号】R 687.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.008

基金项目:芜湖市科技计划项目(2020ms3-14)

收稿日期:2020-07-21

作者简介:陈小勇(1984-),男,主治医师,硕士,(电话)18055317272,(电子信箱)dr_cxy@163.com;

薛双桃,男,主任医师,(电子信箱)327194003@qq.com,通信作者。

- [3] 沈忆新,郑祖根,成茂华,等. 极外侧型腰椎间盘突出症的诊治分析[J]. 中华外科杂志,2006,44(8):559-561.
- [4] JIANG SD,JIANG LS,DAI LY. Extreme lateral lumbar disc herniation in a 12-year child: case report and review of the literature [J]. *European Spine Journal*,2010,19(Suppl 2):S197-199.
- [5] 符莉莉,李长清,许海娜. CT 与 MRI 在极外侧型腰椎间盘突出症的影像学诊断价值研究分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2015,13(8):94-96,101.
- [6] HEIDER FC,MAYER HM. Operative therapie des lumbalen bandscheibenvorfalls [J]. *Operative Orthopadie und Traumatologie*,2017,29(1):59-85.
- [7] 陈小锋,张天宇,许庭珉,等. 腰椎不稳诊断方法的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2020,30(2):175-179.
- [8] NIE T,CHEN D J,TANG B,et al. In vivo dynamic motion characteristics of the lower lumbar spine: L4-5 lumbar degenerative disc diseases undergoing unilateral or bilateral pedicle screw fixation combined with TLIF [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*,2019,14(1):171.
- [9] QUANTE M,KESTEN H,RICHTER A,et al. Transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of degenerative spondylolisthesis [J]. *Der Orthopade*,2012,41(2):153-162.
- [10] 张阳,张志成,李放,等. 后方韧带复合体损伤在胸腰段骨折患者评估中的意义[J]. 中国骨与关节杂志,2016,5(6):425-428.
- [11] SUN K,SUN X,HUAN L,et al. A modified procedure of single-level transforaminal lumbar interbody fusion reduces immediate post-operative symptoms: a prospective case-controlled study based on two hundred and four cases [J]. *International Orthopaedics*,2020,44(5):935-945.
- [12] 孙继蒂. 改良 TLIF 治疗腰椎不稳伴腰椎管狭窄症[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(23):2138-2141.
- [13] 杨智杰,刘渤,蓝海洋,等. 改良经椎间孔入路及后路腰椎椎间融合术治疗中老年轻中度腰椎滑脱症疗效比较[J]. 中国修复重建外科杂志,2020,34(5):550-556.
- [14] 魏家森,赵阳,朱振军,等. 改良 TLIF 与传统 PLIF 治疗腰椎中央管狭窄伴单侧神经根管狭窄的比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2018,33(3):286-287.
- [15] DE KUNDER SL,VAN KUIJK SM J,RIJKERS K,et al. Transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) versus posterior lumbar interbody fusion (PLIF) in lumbar spondylolisthesis: a systematic review and meta-analysis [J]. *The Spine Journal*,2017,17(11):1712-1721.
- [16] 曾忠友,严卫锋,宋永兴,等. 两种手术入路联合固定并椎间融合治疗腰椎单节段病变的临床研究[J]. 中国骨伤,2017,30(5):417-425.
- [17] AKINDURO OO,KEREZOU DIS P,ALVI MA,et al. Open versus minimally invasive surgery for extraforaminal lumbar disk herniation: a systematic review and meta-analysis [J]. *World Neurosurgery*,2017,108:924-938.
- [18] AHN Y. Endoscopic spine discectomy: indications and outcomes [J]. *Int Orthop*,2019,43(4):909-916.

Analysis on the efficacies of TRIGEN nail and PHILOS plate in proximal humerus fractures

CHEN Xiaoyong, WANG Bing, TONG Li, ZHANG Xiaohai, GUI Zhaoliu, ZHANG Junde, XUE Shuangtao

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

[Abstract] Objective: To compare the clinical efficacies of TRIGEN nail and PHILOS plate in the treatment of proximal humerus fractures (PHF, 2-part or 3-part fractures by Neer classification). **Methods:** Retrospective analysis was performed in 30 cases of PHF (2-part or 3-part fractures by Neer classification) treated with TRIGEN nail and PHILOS plate in our hospital between February 2017 and July 2019. The cases were divided into two groups according to the internal fixation (TRIGEN nail group, $n=15$; PHILOS plate group, $n=15$). All patients were followed up over 12 months, and compared regarding the operative time, intraoperative blood loss, average length of hospital stay, Constant-Murley scores and postoperative complications between the two groups. **Results:** The operative time, intraoperative blood loss and average length of hospital stay were (72.13±1.77) min, (56.00±7.54) mL and (11.93±0.46) d for TRIGEN nail group, and (102.70±4.02) min, (180.00±25.26) mL and (14.07±0.69) d for PHILOS plate group, respectively. The difference was significant ($P<0.05$), yet insignificant in Constant-Murley scores and incidence of complications between groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Both of TRIGEN nail and PHILOS plate can achieve satisfactory efficacy in the treatment of PHF at 2-part or 3-part fractures by Neer classification, however, TRIGEN nail can be minimal invasion, reduced intraoperative blood loss, shortened operative time and length of hospital stay, which is worthy of wider clinical recommendation because of its compliance with practice of enhanced recovery after surgery (ERAS).

[Key words] proximal humeral fracture; TRIGEN nail; PHILOS plate; enhanced recovery after surgery

肱骨近端骨折 (proximal humeral fracture, PHF) 是临床上常见的骨折, 其发生率占全身骨折的 4%~6%^[1]。对于微小移位且稳定的 PHF, 可选择保守治疗, 大多能获得骨折愈合及较好的功能。但移位且不稳定的 PHF 常需外科手术治疗。PHF 手术方式多样, 如髓内钉内固定术、钢板内固定术及关节置换术等, 临床疗效报道差异较大^[1-2]。关节置换主要应用于老年患者的 Neer 4 部分骨折, 多数 PHF 主要行内固定治疗。本研究对比分析 TRIGEN 髓内钉与 PHILOS 钢板治疗的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择芜湖市第二人民医院骨科 2017 年 2 月~2019 年 7 月收治的 Neer 2、3 部分 PHF 患者资料进行分析, 纳入标准: ①单纯 Neer 2、3 部分骨折且无合并严重多发伤; ②无明显血管神经损伤; ③可以配合术后功能锻炼及随访。排除标准: ①病理性骨折; ②骨折合并血管神经损伤; ③不能配合术后锻炼及随访; ④严重的脑血管疾病, 重症肌无力及肩部其他疾病影响肩关节功能评分患者。根据纳入及排除标准筛选出 30 例, 男性 10 例, 女性 20 例, 其中 Neer 2 部分 15 例, Neer 3 部分 15 例。按手术内固定方式分为两组: TRIGEN 髓内钉组和 PHILOS 钢板组。TRIGEN 髓内钉组患者 15 例, 年龄 53~83 岁, 平均年龄 (69.27±8.05) 岁; PHILOS 钢板组患者 15 例, 年龄 56~82 岁, 平均年龄 (66.40±9.42) 岁。两组在年龄上差异无统计学意义 ($t=0.896, P=0.378$), 具有可比性。

1.2 手术方法

1.2.1 TRIGEN 髓内钉组 采用全麻或臂丛神经阻滞麻醉, 取仰卧位或沙滩椅位, 常规消毒铺巾。在肩峰前角向下纵行切开约 4 cm 切口, 沿三角肌的前、中 1/3 交界处纵行劈开。暴露三角肌下滑囊并切除, 显露肩袖及肱二头肌长头腱, 在肱二头肌长头腱后方 1 cm 处冈上肌腱腹结合部顺纤维切开肩袖 1.5~2 cm, 显露肱骨头关节软骨面, 于肱骨头最高点置入导针, 需 C 臂透视定位确认。在扩髓前, 使用强生 2#不可吸收缝线两边全层缝合肩袖并牵开保护肩袖免受损害。牵拉复位, 必要时辅助“金手指”撬拨复位, 透视导针在远端髓腔内, 软钻依次扩髓, 插入 TRIGEN 髓内钉, 将钉尾埋入肱骨头关节软骨面下 2 mm, 利用外架瞄准器及磁力导航拧入远近端锁钉, 有时需要置入距螺钉来增加肱骨近端内侧壁的稳定。透视再次检查复位情况和螺钉的位置及长度。直视下将预留的强生 2#不可吸收缝线全层修复肩袖, 逐层缝合关闭切口。患肢术后悬吊固定, 行早期肩关节功能锻炼。

1.2.2 PHILOS 钢板组 采用全麻或臂丛神经阻滞麻醉, 取仰卧位或沙滩椅位, 常规消毒铺巾。胸大肌三角肌间隙入路, 切口长约 10 cm, 保护好头静脉, 暴露肱骨近端及骨块断端, 牵引及撬拨复位后克氏针临时固定, 确保肱骨近端内侧壁的复位, C 臂透视确定复位良好后, 安放 PHILOS 钢板, 钢板置于结节间沟外 3~5 mm, 大结节顶点下 5 mm, 再用细克氏针临时固定钢板, 透视确定钢板位置正确, 向肱骨头方向拧入多枚锁定螺钉, 常需要置入内侧壁支撑螺钉, 骨折远端至少 2 枚螺钉固定骨干。拔除克氏针, 透视再次确认螺钉长度及骨折复位情况。对于固定

不明确的大小结节,连同结节周围肩袖,用强生 2# 不可吸收缝线加强稳定,缝线可穿钢板缝合孔打结固定。逐层缝合关闭切口。患肢术后悬吊固定,行早期肩关节功能锻炼。

1.3 术后处理及康复锻炼 两组患者术后常规吊带悬吊固定 4 周。采用加速康复外科(enhanced recovery after surgery,ERAS)理念,积极指导患者术后康复锻炼。术后第 1 天开始行患肢的远端关节(肘及腕)屈伸及伸指握拳训练;在无痛下行肩关节的钟摆活动及被动前屈、后伸及外展活动;术后第 4 周开始主动性肩关节前屈、后伸及外展康复训练;术后第 8 周进行肩关节力量综合训练。

1.4 临床观察指标及评价标准 比较两组患者手术时间、术中出血量及住院时间。采用肩关节功能 Constant-Murley 评分(Constant-Murley Scores, CMS)评估两组末次随访的肩关节功能。满分 100 分,具体包括疼痛评估 15 分,日常生活水平 20 分,肌力 25 分和肩关节活动范围 40 分。CMS 分值与肩关节功能呈正比。比较两组患者并发症发生情况。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 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 两组手术时间、术中出血量、住院时间比较 结果显示,TRIGEN 髓内钉组在手术时间、术中出血量、住院时间上均优于 PHILOS 钢板组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组手术时间、术中出血量及住院时间比较

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	住院时间/d
TRIGEN 髓内钉组	72.13±1.77	56.00±7.54	11.93±0.46
PHILOS 钢板组	102.70±4.02	180.00±25.26	14.07±0.69
t	26.955	18.218	9.994
P	0.000	0.000	0.000

2.2 术后并发症及末次 CMS 评分的比较 所有患者末次随访 X 线片均获得骨折愈合,无腋神经及桡神经损伤表现,无内固定断裂。PHILOS 钢板组出现 1 例切口脂肪液化,术后加强换药后痊愈;1 例肩峰下撞击,由于术中钢板位置偏高所致,骨折愈合后行内固定拔除后症状缓解;1 例出现头内翻畸形。TRIGEN 髓内钉组出现 1 例切口浅表感染,使用敏感抗生素及加强切口换药后痊愈;1 例肩峰下撞击,由于大结节碎骨块逃逸所致;1 例术后肩关节持续性疼痛。两组并发症发生率及末次 CMS 肩关节

功能评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组术后并发症及末次 CMS 评分比较

组别	CMS 评分/分	并发症[n(%)]
TRIGEN 髓内钉组	89.67±2.19	3(20.00)
PHILOS 钢板组	88.53±3.02	3(20.00)
t/χ^2	1.176	-
P	0.250	1.000*

注: * Fisher 确切概率法。

2.3 典型病例见图 1、2。



患者女,82岁,PHF(Neer 2 部分),TRIGEN 髓内钉。

图 1 典型病例 1 术前三维 CT 及术后 X 线片



患者女,69岁,PHF(Neer 3 部分),PHILOS 钢板。

图 2 典型病例 2 术前三维 CT 及术后 X 线片

3 讨论

我国正步入老龄化社会,PHF 的发病率有上升趋势,老年 PHF 发病率仅次于髌部骨折及桡骨远端骨折,位列第三^[1]。PHF 解剖特点复杂,由于肩袖、三角肌及胸大肌等的牵拉作用,PHF 常发生移位,常需要手术治疗获得稳定及恢复肩关节功能。对于 Neer 2、3 部分 PHF,手术方式主流选择锁定钢板与交锁髓内钉固定。两种固定方式临床报道较多,存在一定的差异^[3]。

切开复位钢板内固定可以直接对骨折块进行复位与固定,适应证较广,甚至可应用于 Neer 4 部分骨折^[4]。早期加压钢板对老年 PHF 进行治疗,失败率高达 30%^[5],术中需要广泛剥离软组织与骨膜,破坏肱骨头与骨折处的血供,术后影响骨折愈合甚至导致肱骨头坏死,复位丢失及螺钉松动的并发症较多。PHILOS 钢板的出现,弥补了普通钢板的缺陷,利用钉板锚定锁定原理,可以产生良好的把持力及角稳定性,有效降低螺钉松动及复位丢失的发生

率。对于 PHILOS 钢板固定,术中复位后可以骨膜外安置,无需大面积软组织及骨膜剥离,减少血供的破坏,利于骨折愈合;且锁定板近端的缝合孔设计,便于对肩袖组织缝合重建。术后能产生有效的固定强度,利于术后早期康复锻炼^[6]。钢板螺钉设计由于是偏心固定,对于肱骨近端内侧柱骨块复位要求高,必要时辅助内侧支撑螺钉固定,否则术后易发生头内翻、螺钉穿出等^[7-8]。本研究 PHILOS 钢板组中出现 1 例头内翻畸形,但对肩关节活动度影响不大。

髓内固定手术微创,无需软组织广泛剥离,术中出血量少,手术时间及平均住院时间有效缩短。髓内钉采用的中心固定,更符合生物力学,可有效避免肱骨头内翻畸形。但早期的髓内钉近端有 $4^{\circ} \sim 6^{\circ}$ 外翻角设计,进针点在大结节与肱骨头交界区,钻孔开口及插主钉时,会导致冈上肌腱肩袖损伤,后期会出现肩关节上举受限及疼痛^[9]。本研究中 TRIGEN 髓内钉组采用 3 代直型交锁髓内钉,使手术更加微创。进针点内移至肱骨头顶点,经过冈上肌肌腹,避免对冈上肌腱腱性部分的损伤,减少了肩袖损伤并发症;同时近端多枚不同方向的螺钉可对大结节及近端骨折多角度固定,软骨下骨的第五点支撑,钉中钉锁定设计装置,可以有效防止退钉及复位丢失^[10-11]。髓内钉技术是微创外科技术,能充分保护软组织,术中闭合复位及小切口间接复位是手术的关键点,手术需有经验丰富的骨科医生主刀,方能体现微创的优势。反复粗暴的复位及髓内钉进针点选择错误,甚至会引起医源性干骺端骨折及远端锁定置入困难,从而影响手术的效果^[12]。

ERAS 体系建立需要多学科合作与管理^[13]。其中手术技术是重要的一环,本研究中 TRIGEN 髓内钉采用的是微创手术,术中失血量、手术时间、住院时间方面都具有明显的优势,符合 ERAS 理念,值得临床推广应用。

本研究为回顾性研究,病例样本数较少,且为中期随访,说服力有限;有待大样本量长时间的多中心进一步研究。

【参考文献】

- [1] 马明太,付中国. 肱骨近端骨折治疗的决策分析[J]. 中国骨与关节杂志,2019,8(7):482-485.
- [2] 安雪军,徐宝山,王小健,等. 保守治疗、钢板固定与人工肱骨头置换治疗老年肱骨近端复杂骨折的疗效比较[J]. 实用医学杂志,2020,36(5):613-618.
- [3] 陈锦涛,韩树峰. 髓内钉与锁定钢板固定治疗肱骨近端骨折的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究,2020,24(6):938-946.
- [4] MAURO ECG, EDUARDO AM, JORGE HA, *et al.* Locking intramedullary nails compared with locking plates for two and three-part proximal humeral surgical neck fractures: a randomized controlled trial[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2016, 25(5):695-703.
- [5] KONRAD G, AUDIGE L, LAMBERT S, *et al.* Similar outcomes for nail versus plate fixation of three part proximal humeral fractures [J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(2):602-609.
- [6] CHEN YN, CHANG CW, LIN CW, *et al.* Numerical investigation of fracture impaction in proximal humeral fracture fixation with locking plat and intramedullary nail [J]. Int Orthop, 2017, 41(7):1471-1480.
- [7] 王会会,王桂华,陈福扬. 锁定钢板联合内侧支撑螺钉内固定治疗肱骨近端骨折的疗效分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(5):530-532.
- [8] 徐鹏,苏萍,李雪栋,等. 锁定接骨板治疗累及肱骨距的肱骨近端骨折:有效支撑、并发症和功能恢复[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(12):1949-1956.
- [9] ZHU Y, LU Y, SHEN J, *et al.* Locking intramedullary nails and locking plates in the treatment of two-part proximal humeral surgical neck fractures: a prospective randomized trial with a minimum of three years of follow-up [J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(2):159-168.
- [10] 吴晓明,吴剑宏,王求根. 肱骨近端骨折髓内钉治疗的老概念与新方法-第三代肱骨近端髓内钉的设计理念和临床实践[J]. 中华创伤外科杂志, 2015, 17(10):915-920.
- [11] LOPIZ Y, GARCIA J, GARCIA C, *et al.* Proximal humerus nailing: a randomized clinical trial between curvilinear and straight nails [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2014, 23(3):369-376.
- [12] SEARS BW, HATZIDAKIS AM, JOHNSTON PS. Intramedullary fixation for proximal humeral fractures [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2020, 28(9):374-383.
- [13] 陈佳丽,宁宁,屈俊宏. 骨科加速康复外科新视角[J]. 华西医学, 2018, 33(9):1068-1072.

水分离法在小儿单孔腹腔镜腹股沟疝疝囊高位结扎中的应用

方兴贵¹, 项本宏¹, 陈光彬²

(芜湖市第一人民医院 1. 普外科; 2. 肝胆外科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨水分离法在小儿单孔腹腔镜腹股沟疝疝囊高位结扎中的应用效果。**方法:**回顾性分析芜湖市第一人民医院2018年1月~2019年12月收治的160例小儿腹股沟疝患儿的临床资料,根据手术方式的不同分为两组,其中80例患儿行经腹横纹小切口腹股沟疝疝囊高位结扎术(对照组),另80例在单孔腹腔镜下通过疝钩针注射生理盐水分离腹膜前间隙,完成腹股沟疝疝囊高位结扎术(腹腔镜组),比较两组手术切口大小、手术时间、术中出血量、住院时间、住院费用、术后并发症以及复发率、对侧异位性疝(MCH)的发生情况。**结果:**①两组患儿均顺利完成手术。腹腔镜组71例单侧腹股沟疝中,有12例术中发现对侧隐匿性疝,予以一并手术。腹腔镜组在手术切口大小、术中出血量、术后并发症方面优于对照组($P<0.05$),而对对照组在住院费用方面优于腹腔镜组($P<0.05$);两组在手术时间及住院时间方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。②两组术后同期内随访发现对照组出现2例复发,腹腔镜组无复发病例,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组发生MCH 6例,腹腔镜组0例,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**水分离法在小儿单孔腹腔镜腹股沟疝疝囊高位结扎中具有较高的临床应用价值,该方法操作更简单,对患儿更安全,临床效果更满意,值得临床推广应用。

【关键词】单孔腹腔镜;腹股沟疝;小儿;疝囊高位结扎

【中图分类号】R 726.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.009

Applying hydrodissection to single-port laparoscopic high ligation of hernia sac in children

FANG Xinggui, XIANG Benhong, CHEN Guangbin

Department of General Surgery, Wuhu No. 1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To assess the application value of hydrodissection in single-port laparoscopic high ligation of hernia sac in children. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 160 pediatric cases of inguinal hernia treated at our hospital between January 2018 and December 2019. The cases were divided into two traditional surgery group ($n=80$) and laparoscopy group ($n=80$) by the operation modality. Children in the traditional surgery group underwent high ligation of inguinal hernia sac via small incision at the transverse ventral lines, and those in the laparoscopy group were treated laparoscopic high ligation of inguinal hernia sac using hydrodissection technique. The two groups were compared regarding the incision size, operative time, intraoperative blood loss, length of hospital stay, hospital costs, postoperative complications and recurrence rate as well as incidence of metachronous contralateral hernia (MCH). **Results:** ① Operation was successfully completed in both groups. Of the 71 children with unilateral inguinal hernia undergone laparoscopy, 12 were found to have contralateral inguinal hernia during operation, and were operated simultaneously. The laparoscopy group was better than the traditional surgery group in incision size, intraoperative blood loss and postoperative complications ($P<0.05$), yet the hospital cost was lower in traditional surgery group than in laparoscopy group ($P<0.05$). There was no difference in operative time and length of hospital stay between groups ($P>0.05$); ② Follow-up of the patients in the two groups in the same period revealed that relapse occurred in 2 children treated by traditional surgery, and no recurrence in laparoscopy group. The difference was insignificant ($P>0.05$). MCH occurred in 6 cases in traditional surgery group, yet was free in laparoscopy group. The two groups were statistically different ($P<0.05$). **Conclusion:** Hydrodissection has higher clinical application value in single-port laparoscopic high ligation of hernia sac in children. This surgical modality is worthy of wider clinical recommendation for its simple performance, safety and more satisfactory clinical effects.

【Key words】 single-port laparoscopy; inguinal hernia; children; high ligation of hernia sac

基金项目:芜湖市卫生健康委员会实用技术项目(2019WWSY25)

收稿日期:2020-06-22

作者简介:方兴贵(1986-),男,主治医师,(电话)18255352086,(电子信箱)56729917@qq.com;

陈光彬,男,副主任医师,(电子信箱)gbchen2000@163.com,通信作者。

小儿腹股沟疝^[1]是小儿外科常见病,男性多于女性,右侧发病率高于左侧,其治疗方案以手术为主^[2]。目前对于小儿腹股沟疝的治疗方法多样,主要分传统腹横纹开放切口手术方式以及腹腔镜手术方式^[3]。实施单孔腹腔镜腹股沟疝疝囊高位结扎手术时,因存在输精管及精索血管这些重要结构^[4],手术具有一定的难度及风险^[5]。本研究在单孔腹腔镜下,通过疝钩针末端针孔快速注射生理盐水法,分离内环口周围腹膜前间隙,增加腹膜前间隙的空间^[6],以利于疝钩针快速、安全、有效地在前方通过输精管等重要结构,完成手术,并可同时发现对侧隐匿性腹股沟疝^[7],现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取芜湖市第一人民医院普外科2018年1月~2019年12月收治的160例小儿腹股沟疝患儿临床资料。纳入标准:发现腹股沟区包块入院,查体可在腹股沟区扪及可复性包块,阴囊透光实验阴性,腹股沟区B超诊断为腹股沟疝。排除标准:复发性或急诊嵌顿性腹股沟疝;合并隐睾或睾丸下降不全;合并心肺功能异常。告知患儿家属两种手术方式的特点,签署知情同意书。腹腔镜组(80例):通过水分离法实施单孔腹腔镜完成疝囊高位结扎术,其中男性62例,女性18例;单侧71例,双侧9例,年龄7个月~12岁,平均(3.5±2.3)岁。对照组(80例):实施经腹横纹小切口疝囊高位结扎术,其中男性65例,女性15例;单侧72例,双侧8例;年龄6个月~11岁,平均(3.3±2.1)岁。两组术前资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 主要手术器械 小儿腹腔镜(Storz 30°,直径5 mm),腹股沟疝钩针,穿刺器(5.5 mm)等。

1.3 麻醉方法 气管插管全身麻醉。

1.4 手术方法

1.4.1 腹腔镜组 ①患儿术前禁食8 h,禁奶4 h,禁水2 h。②全身麻醉后,患儿头低脚高位(大致15°~25°)。③沿脐缘作弧形5.5 mm切口,分离皮下组织,可视进腹,穿刺5.5 mm trocar,置入小儿腹腔镜镜头,接CO₂气腹,设定压力为8~11 mmHg,探测双侧腹股沟区。④体表定位:于内环口稍偏内侧

0.5 mm处,用尖刀切开皮肤,约1 mm。⑤将疝钩针勾住1-0不可吸收丝线,垂直缓慢进针,注意避让腹壁下动脉,从腹壁下动脉外侧进针,当针头到达腹膜时,行内半圈缝合:将针头潜行游走于腹膜前间隙,当针头到达输精管及精索或子宫阔韧带时,用5 mL注射器从疝针末端针孔快速注射2 mL生理盐水,可见输精管与腹膜间隙明显变大,注意观察输精管,将疝针从前方越过输精管及精索血管,刺穿腹膜,将所带线从针尖倒钩上放出,完成半圈缝合。⑥缓慢退出疝针于皮下,再完成外半圈缝合,从原孔穿出,将缝线勾住,拖出体外。⑦挤压阴囊,排出阴囊内气体,收紧荷包,打结,将线结埋于皮下。⑧若探查发现为双侧疝,则一并行手术,排尽腹腔CO₂气体,缝合穿刺孔,皮肤用生物胶水黏合。

1.4.2 对照组 ①术前准备、麻醉方式同腹腔镜组。②于患侧外环口腹横纹明显处作1.5~3.0 cm横切口,分离皮下组织,找到疝囊并打开,视疝囊的大小予以剥离或横断后剥离至高位(腹膜外脂肪)。③2-0不可吸收丝线予以双重结扎,生物胶水黏合皮肤。④仅予以患侧手术。

1.5 观察指标 分别比较两组手术时间、切口大小、出血量、住院时间、住院费用、并发症(包括阴囊血肿、隐睾、切口感染等)、复发率及对侧异时性疝(metachronous contralateral hernia, MCH)。

1.6 统计学分析 采用SPSS 18.0软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料使用例数(%)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 两组患儿围手术期相关指标比较 两组患儿均顺利完成手术,腹腔镜组中,71例单侧腹股沟疝中,12例术中发现存在对侧隐匿性疝,予以一并手术。腹腔镜组在手术切口大小及出血量均优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);而在住院费用上则高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组在手术时间及住院时间上差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患儿围手术期的相关指标比较

组别	切口大小/cm	手术时间/min	出血量/mL	住院费用/元	住院天数/d
腹腔镜组	0.66±0.13	17.18±3.36	1.53±0.64	6042.40±163.25	3.68±0.76
对照组	2.19±0.43	16.91±3.22	2.50±0.83	5227.61±223.65	3.66±0.81
t	-30.369	0.519	-8.361	26.320	0.161
P	0.000	0.605	0.000	0.000	0.872

2.2 两组患儿术后相关并发症的比较 腹腔镜组术后并发阴囊血肿、睾丸萎缩、切口感染、皮下气肿等合计并发症发生率(1.3%)低于对照组(11.3%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患儿术后相关并发症的比较[n(%)]

组别	并发症				并发症合计
	阴囊血肿	切口感染	睾丸萎缩	皮下血肿	
腹腔镜组	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
对照组	4(5.0)	3(3.8)	2(2.5)	0(0.0)	9(11.3)
χ^2					6.827
P					0.009

2.3 两组患儿同期内随访复发率及MCH发生率的比较 两组术后同期内随访发现,对照组出现2例复发,腹腔镜组无复发,两组复发率差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组MCH发生率高于腹腔镜组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组随访复发率及MCH发生率的比较[n(%)]

组别	复发率	MCH发生率
腹腔镜组	0(0.0)	0(0.0)
对照组	2(2.5)	6(7.5)
χ^2	0.506	4.329
P	0.477	0.037

3 讨论

小儿腹股沟疝在临床上十分常见,发病机制是因鞘状突未闭所致^[8],而成人发生腹股沟疝是因腹壁薄弱缺损所致^[9]。因此,小儿腹股沟疝手术行疝囊高位结扎即可达到满意效果。传统经腹横纹小切口行疝囊高位结扎术是目前常用的手术方式之一,该方法操作相对简单,但亦有局限性,不能探查对侧是否存在隐匿疝,且在剥离疝囊时可能导致出血、损伤输精管及血管,甚至发生医源性隐睾。鉴于此,腹腔镜技术在小儿腹股沟疝的运用越来越广泛^[10]。双孔法目前应用的比较多,在辅助钳的帮助下完成内环口的荷包缝合^[11]。但近年来使用单孔腹腔镜手术方式越来越多,且手术效果令人满意。因腹股沟疝内环口内侧腹膜组织褶皱松弛或形成纤维瘢痕,疝钩针从前方越过输精管、血管这些重要的结构时,仅靠通过拨动钩针针头来分离、穿越这些重要结构往往并不容易,从而限制了单孔腹腔镜手术方式的推广。

本研究通过水分离法实施小儿单孔腹腔镜腹股沟疝疝囊高位结扎术,操作该方法时应注意:①刺入

疝针时注意力度,避免用力过度使疝针快速刺破腹膜,损伤腹腔脏器;②在腹腔镜视野下,从腹壁下动脉外侧进针,避免刺破腹壁下动脉造成血肿,或将腹壁下动脉缝入荷包内;③当疝针到达输精管、精索血管时,应将针头斜面朝上,快速注射2 mL左右生理盐水,利于分离、扩大腹膜与输精管和血管之间的间隙,不损伤输精管及血管;④行后半圈缝合时,疝针应从前一次原孔穿出,避免跳针,防止术后技术性复发。

水分离法操作简单、安全,仅通过疝针注射生理盐水分离扩大输精管、精索血管与腹膜间的间隙,使疝针快速而安全地从输精管前方越过,完成荷包缝合。另外,我们通过与传统手术方式对比发现其还有以下优点:①与传统腹横纹切口相比,该手术方式创伤更小、切口隐蔽更美观,并发症少,复发率低。传统手术方式在寻找疝囊过程中可能破坏腹股沟管结构,并且在剥离疝囊时有损伤输精管、血管以及将疝囊撕裂或弄破的可能,术后发生阴囊肿胀^[12],甚至睾丸萎缩、复发^[13]等风险。而腹腔镜组手术不需寻找、剥离疝囊,大大减少了术后并发症,两组间比较差异具有统计学意义。在复发率方面,张同领等^[14]研究发现腹腔镜手术方式术后复发率明显低于传统手术方式,而本研究因数据量不大,同期内随访时间有限,对照组出现2例复发,腹腔镜组无复发,差异无统计学意义。②腹腔镜下可发现对侧有无隐匿性腹股沟疝,单侧腹股沟疝者对侧隐匿性腹股沟疝患病率达16.9%^[15]。腹腔镜组中,71例单侧腹股沟疝中有12例术中发现对侧隐匿性疝,在术前签署知情同意书时家长同意一并手术,因此大大降低了术后发生MCH的风险,而传统手术方式无该优点,术后出现5例MCH,均再次手术。

腹腔镜组具有较多优点,而且并不延长手术时间及住院时间^[16],但住院费用较对照组多。腹腔镜组需使用微创器械从而增加了手术成本,但在临床工作中我们发现,绝大多数患儿家长并不因住院费用增多而拒绝该术式。

综上所述,单孔腹腔镜下通过水分离法可让疝钩针快速、安全、有效地从前方越过输精管、精索血管这些重要结构^[17],完成手术,较传统手术方式更具有创伤小、并发症少、复发率及MCH发生率低的优势,家长易于接受,临床医师易掌握,是一种安全、有效的操作方法,值得临床推广应用。

剖宫产瘢痕憩室的三种术式疗效比较

诸 充,瞿思昱,李书勤

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分析治疗剖宫产瘢痕憩室(CSD)3种手术方式的疗效差异。**方法:**选择2012年12月~2019年12月弋矶山医院妇产科CSD患者60例,其中宫腔镜CSD修复术(宫腔镜组)36例,阴式CSD修复术(阴式组)14例,腹腔镜CSD修复术(腹腔镜组)10例。对3组患者的经期、手术时间、术中失血、住院时间等指标进行统计分析。**结果:**3组患者的年龄、剖宫产次数和经期之间差异无统计学意义($P>0.05$)。宫腔镜组手术时间、术中失血量和住院时间均少于腹腔镜组和阴式组($F=139.674, P<0.001; F=22.14, P<0.001; F=15.405, P<0.001$),对患者进行6~36个月随访后发现3种手术方式的有效率和复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**3种术式对CSD的疗效差异无统计学意义,如果患者有生育能力,则需要合理选择手术方法。

【关键词】瘢痕憩室;宫腔镜瘢痕憩室修复术;阴式瘢痕憩室修复术;腹腔镜瘢痕憩室修复术;疗效

【中图分类号】R 719.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.010

Comparison of three types of surgery for cesarean scar diverticulum

ZHU Chong, QU Siyu, LI Shuqin

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

【Abstract】Objective: To compare the outcomes of three surgical modalities for treatment of cesarean scar diverticulum (CSD). **Methods:** Sixty patients with CSD were treated in our hospital during December 2012 and 2019 by hysteroscopic repair (hysteroscopy group, $n=36$), vaginal surgery for repair of cesarean scar diverticula (vaginal group, $n=14$) and laparoscopic scar diverticulum repair (laparoscopy group, $n=10$), respectively. The indicators, including menstrual period before and after operation, operative time, intraoperative blood loss and length of hospital stay, were statistically analyzed in the three groups, and compared among groups with single factor variance analysis and randomized block design analysis of variance. **Results:** There was no statistical difference in patient's age, cesarean delivery times and periods among the three groups ($P>0.05$). Patients treated with hysteroscopy had shorter operative time, lower intraoperative blood loss and reduced hospital stay than those treated by laparoscopy and vaginal surgery ($F=139.674, P<0.001; F=22.14, P<0.001; F=15.405, P<0.001$, respectively). 6-36 months of follow-up showed no significant difference in efficacies and relapse rate for patients treated by any of the surgical modality ($P>0.05$). **Conclusion:** There is no difference in the three surgical modalities for treatment of CSD, yet surgical option is still necessary for patients with fertility needs.

【Key words】 cesarean section scar diverticulum; hysteroscopic scar repair of the diverticula; vaginal surgery for repair of cesarean scar diverticula; laparoscopic scar diverticulum repair; curative effect

随着剖宫产率的增高^[1-2],作为剖宫产长期后遗症之一的瘢痕憩室(cesarean scar diverticulum, CSD)发病率逐年递增,约64.5%的剖宫产患者在术后6~12周内出现CSD^[3]。CSD形成后,会引起异常子宫出血、痛经、继发性不孕、疤痕妊娠等状况^[4]。疤痕妊娠作为增加子宫破裂风险的并发症,

会危及母体和胎儿的生命安全^[5]。关于CSD的诊治指南至今未见,目前治疗CSD的术式包括:宫腔镜CSD修复术、阴式CSD修复术^[6]以及腹腔镜CSD修复术。本研究对治疗CSD的3种术式的术后情况、疗效、复发率等进行回顾性分析,比较其优缺点,以期更好地指导临床治疗。

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2015A142)

收稿日期:2020-06-06

作者简介:诸 充(1995-),男,2018级硕士研究生,(电话)15505523520,(电子信箱)1113453972@qq.com;

李书勤,女,主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)shuqinli5648@163.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2012年12月~2019年12月弋矶山医院妇科病房60例CSD患者,经阴道B超检查确诊。其中宫腔镜组36例,阴式组14例,腹腔镜组10例。有生育要求的行阴式或腹腔镜手术。宫腔镜组平均术前经期(14.08±3.20)d;阴式组平均术前经期(14.57±3.41)d;腹腔镜组平均术前经期(14.83±2.32)d。纳入标准:①剖宫产前正常经期和经量,术后出现经期延长(排除节育器或其他疾病的因素);②影像学诊断在月经的第7天,阴道超声显示宫峡部瘢痕液性暗区;③术前宫腔镜证实CSD存在;④患者均签署知情同意书。

1.2 手术方法

1.2.1 宫腔镜CSD修复术 患者排空膀胱,全身麻醉后取膀胱截石位,消毒铺巾,阴道宫颈消毒,放置宫腔镜以确认诊断,并从上到下电切去除憩室的下缘,使憩室消失,电凝止血及烧灼憩室内壁,术毕宫腔内置含有5 mL生理盐水的球囊,防止宫腔粘连,至出院时拔除。

1.2.2 阴式CSD修复术 术前消毒铺巾,暴露宫颈,将1:5 000肾上腺素溶液注入宫颈膀胱间隙,形成水垫并预防出血,横行切开阴道的前穹窿黏膜,上推膀胱,暴露子宫下部和宫颈前壁一部分,用探针置入宫腔检查宫颈前壁,可于峡部前壁探及一缺损。以左手食指导引,环切周边瘢痕组织,连续扣锁缝合切缘,可吸收线包埋切缘。缝合阴道穹窿黏膜。阴道填塞无菌纱布卷24 h。

1.2.3 腹腔镜CDS修复术 术前准备及消毒铺巾等同上,先宫腔镜检查确诊后,行腹腔镜手术,分离膀胱子宫返折腹膜,下推膀胱,暴露子宫下部及子宫颈的一部分,并使用单极电灼钩切除瘢痕组织,连续缝合肌层及膀胱子宫返折腹膜。

1.3 观察指标 术后随访6~36个月,在月经期第7天超声检查显示深色液体区域消失或不到手术前1/2,被认为是治疗有效,术后无明显的经期缩短被认为是无效;术后36个月内经期≥7 d,液性暗区无缩小或缩小<1/2以上视为复发,3组患者在术后的36个月内均无妊娠。

1.4 统计学分析 应用SPSS 18.0统计软件统计分析数据。多组之间的比较使用单因素方差分析和随机区组设计方差分析,多组间两两比较使用SNK法;疗效和复发率的比较使用Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 60例患者一般资料见表1,年龄、术前经期、剖宫产次数等指标的差异与手术方式差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 患者一般资料

一般资料	
1次剖宫产史[n(%)]	29(48.33)
≥2次剖宫产史[n(%)]	31(51.67)
药物治疗史[n(%)]	30(50.00)
子宫憩室平均长度/mm	14.5±9.11
子宫憩室平均宽度/mm	8.6±5.52
术前平均经期/d	14.3±3.14
年龄/岁	34.1±4.42
手术时间/min	54.1±31.40
术中出血量/mL	19.0±8.13
住院时间/d	7.6±1.95

表2 3组患者的年龄、剖宫产次数、经期时间比较

组别	n	年龄/岁	剖宫产次数	术前经期/d
宫腔镜组	36	35.75±5.22	1.47±0.51	14.08±3.20
阴式组	14	35.79±4.12	1.57±0.51	14.57±3.41
腹腔镜组	10	34.00±3.59	1.60±0.52	14.80±2.30
F		0.571	0.351	0.266
P		0.568	0.705	0.767

2.2 患者治疗情况 结果显示,3组患者均无并发症发生。宫腔镜组手术时间、住院时间和术中出血量均小于腹腔镜组和阴式组($P<0.05$)。见表3。

表3 3组患者的手术时间、出血量、住院时间比较

组别	n	手术时间/min	术中出血量/mL	住院时间/d
宫腔镜组	36	39.17±12.56 ^a	15.36±4.11 ^a	6.92±1.73 ^a
阴式组	14	60.36±14.07 ^b	23.29±9.43 ^b	8.21±1.67 ^b
腹腔镜组	10	128.50±22.74 ^c	29.80±8.63 ^c	10.10±1.20 ^c
F		139.674	22.140	15.405
P		0.000	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

2.3 3组患者治疗效果 随访6~36个月,患者6个月内经期逐渐恢复正常。部分患者术后经期指标失访,最终完成随访人数分别为宫腔镜组22例、阴式组14例和腹腔镜组8例。结果显示,3组患者在术前及术后随访1、3和6个月时经期差异均无统计学意义($P>0.05$);3组患者术后1、3和6个月经期均短于术前($P<0.05$),术后3和6个月经期均短于术后1个月($P<0.05$),而术后3和6个月经期差异均无统计学意义($P>0.05$)。部分患者在术后1~2年后CSD复发,但3种手术方法在治疗效果和复发率上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4、5。

表4 3种手术方式的术后经期改变对比

组别	术前经期	术后1个月经期	术后3个月经期	术后6个月经期	F	P
宫腔镜组(n=22)	13.91±3.21 ^a	9.82±2.92 ^b	7.18±2.70 ^c	7.14±2.53 ^c	43.531	0.000
阴式组(n=14)	14.57±3.41 ^a	10.50±3.13 ^b	6.79±3.26 ^c	6.71±2.87 ^c	29.893	0.000
腹腔镜组(n=8)	14.87±2.23 ^a	10.50±2.67 ^b	8.13±3.09 ^c	8.25±3.37 ^c	24.792	0.000
F	0.359	0.294	0.527	0.780		
P	0.701	0.747	0.594	0.465		

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P<0.05$ 。

表5 3组疗效和复发情况比较

组别	n	有效	有效率/%	复发	复发率/%
宫腔镜组	36	31	86.1	10	27.8
阴式组	14	13	92.9	2	14.3
腹腔镜组	10	10	100.0	1	10.0
P			0.598*		0.452*

注:* Fisher 确切概率法。

3 讨论

3.1 CSD对妊娠的影响 CSD是由剖宫产后伤口愈合不良引起的,发生率4%~9%^[7],可引起子宫异常出血,部分患者临床无症状,在超声检查时才诊断出憩室^[8]。CSD的患者若无症状,可不治疗。本研究患者经期平均14 d以上,故需临床干预。CSD可能增加妊娠期子宫破裂的风险,进而危及母亲和胎儿的生命安全^[9-10],因此,当患者有生育要求时,需要进行手术干预。由于二孩政策开放,寻求生育的剖宫产CSD患者增加。而不同的手术方式可能对妊娠有影响,因此,应根据有无生育需求选择不同的治疗方式。

3.2 CSD的治疗方式 CSD的治疗可分为药物及手术治疗,前者通过抑制子宫内膜增生,缩短月经期持续时间进行治疗。然而,本研究分析患者病史发现,药物治疗只能短期内改善CSD的临床症状,患者仍需接受手术治疗,这与文献报道一致^[11]。本研究中的3种术式与异常子宫出血两者之间无统计学意义($P>0.05$)。

3.2.1 宫腔镜CSD修复术 操作简单、创伤小、成本低,适合子宫下段前壁肌层 ≥ 3 mm且无生育需求的CSD患者。宫腔镜CSD修复术切除了部分宫颈组织,但不能修复手术瘢痕甚至会使瘢痕部位更薄,妊娠时子宫破裂的风险上升^[12],故笔者认为不适合有生育意向的女性。Gubbini等发现宫腔镜CSD修复术不仅缓解了阴道异常出血的症状,还有助于恢复生育能力^[13],因此生育要求能否作为宫腔镜下CSD电修复术的相对禁忌证尚存在争议,需要扩大样本数进一步研究。

3.2.2 阴式CSD修复术 具有创伤小、愈合快、费

用低等特点。但手术过程中暴露手术野困难,有损伤膀胱的风险,且盆腔粘连严重的患者手术操作困难,故适用于体型不胖且有生育要求的患者。

3.2.3 腹腔镜CSD修复术 具有视野清晰、分离盆腔粘连,能观察子宫附件情况等优点。但术前需要进行宫腔镜确认CSD位置,操作相对较为复杂,切除憩室病灶后需重新加固缝合肌层,适于有生育意向的患者^[14-15]。本研究结果显示,腹腔镜组的治疗有效率和复发率结果令人满意($P<0.001$)。但与其他两组相比,手术住院时间相对较长,术中失血量较多($P<0.001$)。

本研究中阴式组和腹腔镜组手术患者在切除瘢痕组织后又缝合切缘,恢复了局部厚度,降低了子宫破裂的风险。但在36个月的随访期间,这60例患者没有再生育要求,因此两者能否降低子宫破裂风险有待验证。

综上所述,3种手术方法均能有效治疗CSD,三者的治疗效果和术后复发差异无统计学意义($P>0.05$)。因样本量受限,结果可能存在偏倚,对这3种手术的有效率、复发率、并发症以及术后继续妊娠情况等需要做进一步的临床验证。

【参考文献】

- [1] OPIYO N, KINGDON C, OLADAPO OT, *et al.* Non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections: WHO recommendations[J]. Bulletin of the World Health Organization, 2020, 98(1):66-68.
- [2] BETRAN AP, TORLONI MR, ZHANG JJ, *et al.* WHO Statement on Caesarean Section Rates[J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2016, 123(5):667-670.
- [3] VAN DER VOET LF, BIJ DE VAATE AM, VEERSEMA S, *et al.* Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding[J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2014, 121(2):236-244.
- [4] RAIMONDO G, GRIFONE G, RAIMONDO D, *et al.* Hysteroscopic treatment of symptomatic cesarean-induced isthmocele: a prospective study[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2015, 22(2):297-301.
- [5] COLLINS K, KOTHARI A. Catastrophic consequences of a caesarean scar pregnancy missed on ultrasound[J]. Australasian Journal

of Ultrasound in Medicine,2015,18(4):150-156.

- [6] ANNA AC, DARIUSZ GW, HANNA O. Hysteroscopy in the treatment of uterine cesarean section scar diverticulum;a systematic review[J]. Advances in Medical Sciences,2017,62(2):230-239.
- [7] CHAUHAN SP, MAGANN EF, WIGGS CD, *et al.* Pregnancy after classic cesarean delivery[J]. Obstetrics and Gynecology,2002,100(5 Pt 1):946-950.
- [8] OSSER O, VIKHAREVA, JOKUBKIENE L, VALENTIN L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2009,34(1):90-97.
- [9] TIMOR-TRITSCH IE, KHATIB N, MONTEAGUDO A, *et al.* Cesarean scar pregnancies; experience of 60 cases[J]. Journal of Ultrasound in Medicine Official,2015,34(4):601-610.
- [10] PEKARZLOTIN M, MELCER Y, LEVINSOHN TAVOR O, *et al.* Cesarean scar pregnancy and morbidly adherent placenta; different or

similar[J]? Isr Med Assoc J,2017,19(3):168-171.

- [11] FLORIO P, FILIPPESCHI M, MONCINI I, *et al.* Hysteroscopic treatment of the cesarean-induced isthmocele in restoring infertility[J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2012,24(3):180-186.
- [12] GRACE L, NEZHAT A. Should cesarean scar defect be treated laparoscopically? a case report and review of the literature[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology,2016,23(5):843-843.
- [13] GUBBINI G, CENTINI G, NASCETTI D, *et al.* Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility;prospective study[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology,2011,18(2):234-237.
- [14] CHENG XY, CHENG L, LI WJ, *et al.* The effect of surgery on subsequent pregnancy outcomes among patients with cesarean scar diverticulum[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018,141(2):212-216.

(上接第35页)

【参考文献】

- [1] ABDULHAI SA, GLENN IC, PONSKY TA. Incarcerated pediatric hernias [J]. Surg Clin North Am,2017,97(1):129-145.
- [2] 肖新波, 闵凯, 吴彪. 疝外科学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社,2014:87-88.
- [3] 万琦文, 石英佐, 张亦鹏. 腹腔镜疝囊高位结扎术与传统开放式疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝的疗效及成本比较[J]. 新乡医学院学报,2017,34(8):745-747.
- [4] 刘琳, 李索林. 腹腔镜技术诊治小儿腹股沟疝的演化[J]. 中华小儿外科杂志,2016,37(10):796.
- [5] 魏建波. 腹腔镜技术与开放性手术治疗腹股沟疝的疗效及安全性分析[J]. 中国实用医药,2018,13(9):46-48.
- [6] 李索林, 费川, 张永婷, 等. 水分离双钩套扎针辅助单孔腹腔镜腹股沟疝腹膜外结扎术[J]. 中国微创外科杂志,2017,17(1):42.
- [7] 冷蔚, 李蜀华. 腹腔镜诊断和治疗41例隐匿性腹股沟疝的临床观察[J]. 重庆医学,2018,13(9):46-48.
- [8] 尉迟今新, 黄慧洁, 刘畅, 等. 小儿腹股沟斜疝发病与腹横筋膜中I、III型胶原蛋白表达的关系[J]. 山东医药,2016,56(25):85-87.
- [9] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:307-315.
- [10] FENG S, ZHAO L, LIAO Z, *et al.* Open versus laparoscopic inguinal

herniotomy in children;a systematic review and meta-analysis focusing on postoperative complications[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,2015,25(4):275-280.

- [11] 李瑞斌, 李艳茹, 吴攀, 等. 自制穿刺带线针辅助单孔腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟疝[J]. 中国普通外科杂志, 2017,26(10):1230-1236.
- [12] EMURA T, OHTA H, OYACHI N, *et al.* A modified technique with a new device of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for pediatric inguinal hernia[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A,2016,26(12):1028-1031.
- [13] 张凌志, 李凯江. 腹腔镜腹膜外高位结扎术与传统开放手术治疗小儿腹股沟疝的随机对照研究[J]. 腹腔镜外科杂志,2018,23(8):625-626.
- [14] 张同领, 卜震, 唐献金, 等. 经脐单孔腹腔镜疝囊高位结扎术治疗小儿腹股沟斜疝的疗效[J]. 江苏医药,2018,44(6):659-661.
- [15] UCHIDA H, MATSUMOTO T, IJIKI H, *et al.* Contralateral occurrence after laparoscopic total extraperitoneal hernia repair for unilateral inguinal hernia[J]. Hernia,2010,14(5):481-484.
- [16] 王荣东, 举古木乃. 经脐单孔腹腔镜疝囊高位结扎术的治疗效果[J]. 腹腔镜外科杂志,2019,24(2):96-99.
- [17] LIU M, CHI RJ, LI FJ, *et al.* Three-dimensional laparoscopic treatment of indirect inguinal hernia in children by water injection [J]. J Clin Ped Sur,2019,18(8):5-8.

置管溶栓与外周溶栓对急性期下肢深静脉血栓的疗效比较

薛清泉, 司春强, 夏友传, 梁双超, 冯桂林, 许 贝, 张安东

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血管外科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:比较急性期下肢深静脉血栓(DVT)患者分别行置管溶栓及外周溶栓的治疗效果。**方法:**选取2016年1月~2018年1月弋矶山医院血管外科收治的急性期DVT患者,共40例。随机分为两组,一组为置管溶栓组20例,其中行腘静脉置管溶栓18例,股静脉置管溶栓2例;另一组20例患者为外周溶栓组,其中大隐静脉留置针13例,自足背静脉留置针7例。通过检测患者下肢肿胀缓解时间、下肢周径变化程度及术后并发症比较两组患者的治疗效果。**结果:**溶栓治疗前3d,置管溶栓组疗效优于外周静栓组,溶栓治疗7d后,两组疗效差异无统计学意义。随访6~24个月,两组患者血栓复发率及并发症差异无统计学意义。**结论:**置管溶栓对于急性期DVT的早期疗效优于外周溶栓,远期疗效两者差异无统计学意义。

【关键词】下肢深静脉血栓;置管溶栓;外周溶栓

【中图分类号】R 543.6;R 654.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.011

Comparing the outcomes of catheter-directed thrombolysis and peripheral thrombolysis for acute deep venous thrombosis at lower extremity

XUE Qingquan, SI Chunqiang, XIA Youchuan, LIANG Shuangchao, FENG Guilin, XU Bei, ZHANG Andong

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

【Abstract】Objective: To compare the clinical outcomes of catheter-directed thrombolysis (CDT) and peripheral thrombolysis in the treatment of patients with acute deep venous thrombosis (DVT) at lower extremities. **Methods:** Forty patients with acute DVT treated in our department were included from January of 2016 to 2018, and divided into CDT group and peripheral thrombolysis group ($n=20$ for each group). Of the 20 patients in DVT group, 18 underwent catheter placement via popliteal vein, and 2 via femoral vein. Treatment effects were compared between groups regarding the time of relieved swelling, changes of circumferential diameter of limbs and incidence of postoperative complications. **Results:** Three days before thrombolytic therapy, the efficacy of CDT group was better than that of peripheral vein group, and there was no significant difference between the two groups after 7 days. There was no significant difference in recurrence rate and complications between the two groups after 6-24 months follow-up. **Conclusion:** CDT appears superior to peripheral thrombolysis for acute DVT at lower extremities, yet the long-term effect remains no significant difference.

【Key words】 deep venous thrombolysis; lower extremities; catheter-directed thrombolysis; peripheral thrombolysis

下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)是血管外科常见的疾病之一,其发病率占周围血管疾病的40%左右^[1]。在急性期有发生肺栓塞和下肢坏死的可能,远期则可能出现血栓后综合征。传统治疗DVT的方法为静脉切开取栓术,而现在多采用经各种途径的溶栓术。笔者通过对2016年1月~2018年1月收治的40例急性期DVT患者的回顾分析,总结两种不同溶栓途径的疗效,分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2015F01)

收稿日期:2020-07-08

作者简介:薛清泉(1979-),男,副主任医师,(电话)13966033467,(电子信箱)kkxxjsw@126.com。

医院血管外科收治了40例急性期DVT患者,其中6例为周围型,8例为中央型,26例为混合型。左下肢33例,右下肢5例,双下肢2例。男性19例,女性21例,年龄19~83岁。血栓形成时间12h~7d。行置管溶栓治疗20例,行外周溶栓治疗20例。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 治疗方法

1.2.1 下腔静脉滤器置入术 对于DVT患者,置入滤器可有效预防肺栓塞的发生^[2]。40例患者在知情同意的情况下,均行下腔静脉滤器置入术。其

中临时滤器 33 例,放置时间 <12 d,经多普勒超声或下腔静脉造影复查后给予取出。余 7 例患者放置了永久性滤器。

表 1 置管溶栓组和外周溶栓组患者一般资料

基本资料	置管溶栓组	外周溶栓组	t/χ^2	P	
男/女	8/12	11/9	0.902	0.342	
平均年龄/岁	53.55±14.97	53.70±16.51	0.030	0.976	
病患肢体	左下肢	16	17	—	1.000*
	右下肢	3	2		
	双下肢	1	1		
血栓分型	周围型	5	1	—	0.248*
	中央型	3	5		
	混合型	12	14		

注: * Fisher 确切概率法。

1.2.2 溶栓治疗 置管溶栓组采用多普勒超声定位腘静脉后,用 5F 穿刺鞘行腘静脉穿刺成功后,引入超滑导丝,再沿导丝引入溶栓导管,将溶栓导管灌注段放置于静脉血栓内。同时用弹力绷带自患肢足背处循环向上包扎至腘静脉上方从而帮助药物充分作用于深静脉。术中首次给予尿激酶 20 万 U 脉冲式推注,随后导管尾端连接微量泵,每天 40 万 U 尿激酶泵入+20 万 U 尿激酶脉冲式推注。每 24 小时监测纤维蛋白原浓度(fibrinogen, FIB) >1.0 g/L,每 48 小时行导管内造影了解溶栓情况,同时可上下调节溶栓导管灌注段位置,使其一直放置于血栓中。如造影结果显示深静脉恢复通畅或者 FIB ≤ 1.0 g/L 或者溶栓时间达到 7 d^[3],取出溶栓导管。

外周溶栓组行足背静脉或大隐静脉内踝处放置留置针,用弹力绷带自患肢足背处循环向上包扎直至腘静脉上方,通过此方法将外周静脉内推注的溶栓药物压向深静脉从而达到溶栓目的。留置针外接微量泵,24 小时持续给予尿激酶,每天 60 万 U。每 24 小时监测纤维蛋白原浓度 >1.0 g/L,每 48 小时行深静脉造影,如造影结果显示深静脉恢复通畅或者 FIB ≤ 1.0 g/L 或者溶栓时间达到 7 d,结束外周溶栓治疗。

1.2.3 抗凝治疗 溶栓治疗同时给予肝素钠抗凝治疗,剂量为 100 U/(kg·d)。每位患者均行华法林药物剂量检测,在溶栓治疗第 4 天开始依检测结果加用华法林治疗,服用 3 d 后复查血凝常规,待国际标准化比率(international normalized ratio, INR)达到 2.0~3.0 后停用肝素钠^[4]。随后根据患者 DVT 的不同病因持续抗凝 6~12 个月,期间定期监测血凝常规。

1.2.4 抗栓压力泵及弹力袜 所有患者均给予患

肢抗栓压力泵治疗,每次 1 小时, BID^[5]。患者出院时均测量小腿及大腿周径,根据测量数值选择合适弹力袜穿戴,预防血栓后综合征的发生。

1.2.5 随访 所有患者均每月复查血凝常规,测量下肢周径差,6 个月后复查下肢血管超声,1 年后复查下肢血管造影,了解是否存在血管狭窄及盆腔侧枝开放的情况。40 例患者平均随访(14±2.7)月。其中有 6 例患者出现血栓后综合征,2 例为置管溶栓组,4 例为外周溶栓组。

1.3 医疗器材 COOK 溶栓导管,贝朗临时滤器,巴德永久滤器。

1.4 疗效评价 根据患者临床症状、影像学检查结果及患肢与健肢周径差等 3 个指标,将治疗效果分为①治愈:患肢肿胀,疼痛感基本消失。下肢周径差 <1 cm,多普勒超声或者下肢血管造影提示血管通畅无狭窄。②好转:患肢休息时肿胀,疼痛基本消失,活动后或者负重时肿痛加重。下肢周径差 1~2 cm。血管超声或者下肢血管造影提示仍有附壁血栓,血管部分再通或者血管狭窄。③无效:患肢休息时仍有明显肿痛,下肢周径差 >2 cm,血管超声或下肢血管造影提示血管不通畅,盆腔大量侧枝形成。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验;分类资料采用例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗 3 d 和 7 d 后置管溶栓组和外周溶栓组患者疗效比较 对于急性期(病程 <7 d)的 DVT 患者,前 3 d 溶栓治疗结束时置管溶栓组治愈 11 例,好转 8 例,无效 1 例;外周溶栓组治愈 4 例,好转 9 例,无效 7 例。从患者肿痛的消失,患肢周径的减小,患者床边活动的的能力等方面看,置管溶栓组疗效优于外周溶栓组,差异有统计学意义($P<0.05$)。而溶栓治疗 7 d 后,置管溶栓组治愈 14 例,好转 6 例,无效 0 例;外周溶栓组治愈 12 例,好转 6 例,无效 2 例。两组疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 置管溶栓组和外周溶栓组治疗 3 d 和 7 d 后下肢周径差比较 置管溶栓组和外周溶栓组治疗前下肢周径差对比差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗 3 d 后两组下肢周径差对比差异有统计学意义($P<0.01$),表明置管溶栓组疗效优于外周溶栓组;而在治疗 7 d 后两组下肢周径差对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表2 不同治疗时长两组患者疗效比较

组别	治疗 3 d				治疗 7 d			
	治愈	好转	无效	总有效率/%	治愈	好转	无效	总有效率/%
置管溶栓组	11	8	1	95.0	14	6	0	100.0
外周溶栓组	4	9	7	65.0	12	6	2	90.0
Z/ χ^2		2.722		3.906		0.841		0.526
P		0.006		0.048		0.400		0.468

表3 两组患者治疗 3 d 和 7 d 后下肢周径差比较

组别	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	F	P
		周径差/cm	周径差/cm		
置管溶栓组	4.31±0.88	1.22±0.49	0.89±0.38	118.50	<0.001
外周溶栓组	4.57±0.71	1.77±0.72	1.09±0.47	55.42	<0.001
t	1.028	2.824	1.480		
P	0.310	0.008	0.147		

在随后的 6~24 个月里,我们均给予这些患者抗凝治疗及定期复诊,其复诊结果显示治愈率及无效率差异无统计学意义,血栓后遗症的发生率差异也无统计学意义。

置管溶栓组前 3 天的溶栓效果优于外周溶栓组。而在溶栓 7 d 后,两组差异并无统计学意义。随诊 6 个月时,两组的治愈率、复发率及并发症的发生率差异也无统计学意义。

3 讨论

DVT 为血管外科常见疾病,急性期发生肺栓塞会导致患者死亡,血栓后综合征则会降低患者的生活质量^[6]。故确诊为急性期 DVT 患者,应尽早溶栓治疗,该治疗能够迅速开通栓塞静脉,对于预防血栓后综合征有重大意义。

对于是否需要放置下肢静脉滤器预防肺栓塞的争议较多,文献报道放置永久性下肢静脉滤器,24 个月后因滤器本身诱发下肢静脉血栓率为未放置患者的 2 倍^[7]。而度过急性期后,血栓脱落率将会明显下降^[8],故现在均认为放置永久性滤器是不合适的。另一方面溶栓治疗会增加血栓的脱落可能,放置溶栓导管本身的物理推动作用会加大血栓的脱落风险。综合以上情况,我科现多使用临时滤器置入。在溶栓治疗结束后,经多普勒超声或造影检查确认无脱落风险后去除临时滤器。这样在预防急性期血栓脱落的同时,也降低了滤器引起的相关并发症的风险。

本研究通过分析两种不同溶栓方式了解其治疗效果,得出在急性期早期(<3 d)时,置管溶栓组的疗效优于外周静脉组。而在急性期的晚期(7 d),两种方法疗效差异无统计学意义。置管溶栓组早期疗

效好的原因有以下几点:①溶栓导管本身具有物理开通作用,可以很快恢复静脉回流,使下肢肿痛缓解。②溶栓导管直接接触血栓,可迅速将导管灌注段的血栓溶解掉^[9]。③溶栓导管可在控制下调整溶栓的位置,定位性更强。两组患者中远期疗效差异无统计学意义,主要是因为血栓本身会导致下肢深静脉瓣膜破坏,从而导致血栓后综合征的发生。

溶栓治疗存在着以下并发症。①出血:其中置管溶栓组 2 例,外周溶栓组 4 例。外周溶栓组为全身性用药,导致外周溶栓组出血的发生率要高于置管溶栓组。②血肿:穿刺点血肿 3 例,因溶栓导管放置为有创操作,故存在穿刺点血肿的可能。笔者总结多与穿刺点处包扎不仔细或者患者过早下床活动有关,经过加压包扎及卧床休息后好转。③静脉炎:多表现为浅表静脉炎,考虑为长期泵入溶栓药物刺激所致,多发生在外周溶栓组。置管溶栓组多选用深静脉,其静脉炎的发生率较低。给予静脉炎处外敷硫酸镁纱布后好转。

综上所述,本研究显示对于急性期 DVT,置管溶栓治疗在早期优于外周溶栓治疗,而在晚期两者的溶栓效果差异无统计学意义。置管溶栓治疗具有创伤小,并发症发生率低,患者较易耐受的优点^[10]。因此,对于急性期 DVT 患者,置管溶栓是较合适的治疗方法。

【参考文献】

- [1] 王耿,李孝庄,庄佩佩.可回收下肢静脉滤器联合导管持续溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成[J].介入放射学杂志,2016,25(2):171-174.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J].中华普通外科杂志,2017,32(9):807-812.
- [3] 唐加热克,赛力木,艾拜都拉.导管直接溶栓联合抗凝与单纯抗凝治疗下肢深静脉血栓形成疗效 Meta 分析[J].国际外科学杂志,2015,42(12):803-807.
- [4] 王静,阿地里,张涛.下肢静脉曲张术后联合应用抗凝药物预防深静脉血栓形成疗效分析[J].血管与腔内血管外科杂志,2019,5(4):289-292.
- [5] 王晓雨,张磊,吴常生,等.导管溶栓联合压力治疗系统在急性下肢深静脉血栓形成中的应用效果分析[J].中华介入放射学电子杂志,2019,7(2):147-150.

多种膀胱肿瘤整块切除术治疗非肌层浸润性膀胱癌的疗效分析

伍庆余¹,李旭东¹,陈兵¹,魏九林¹,宁贤友²,唐智国¹

(合肥市第八人民医院 1. 泌尿外科;2. 麻醉科,安徽 巢湖 238000)

【摘要】目的:探讨多种膀胱肿瘤整块切除术治疗非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)的临床疗效。**方法:**回顾性分析2016年1月~2019年2月合肥市第八人民医院就诊的NMIBC病例。126名患者分别给予经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)、等离子膀胱肿瘤整块切除术(PK-ERBT)和钬激光膀胱肿瘤整块切除术(HoL-EBRBT)。**结果:**PK-ERBT和HoL-EBRBT组患者较TURBT组患者具有更少的手术时间、术后住院时间、手术并发症以及术后肿瘤复发率($P<0.05$)。多因素Cox回归显示,整块切除术(PK-ERBT组和HoL-EBRBT组)是影响复发的保护因素($P<0.05$),而广基膀胱肿瘤是肿瘤复发的危险因素($P<0.05$)。**结论:**膀胱肿瘤整块切除术可能是治疗NMIBC病例安全且有效的方法。

【关键词】非肌层浸润性膀胱癌;整块切除术;膀胱肿瘤

【中图分类号】R 737.14;R 699.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.012

Analysis of the efficacies of multiple en-bloc resection in non-muscle invasive bladder tumor

WU Qingyu, LI Xudong, CHEN Bing, WEI Jiulin, NING Xianyou, TANG Zhiguo

Department of Urology, The Eighth People's Hospital of Hefei, Chaohu 238000, China

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of multiple en-bloc resection in the treatment of non-muscular invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods:** Retrospective analysis was performed in 126 patients of NMIBC undergone transurethral resection of bladder tumors (TURBT), bipolar plasma kinetic en-bloc resection of bladder tumor (PK-ERBT) or holmium laser en-bloc transurethral resection of bladder tumor (HoL-EBRBT) in our hospital between January 2016 and February 2019. **Results:** Patients treated by PK-ERBT or HoL-EBRBT had shorter operative time, reduced postoperative hospital stay, lower complications associated with operation and incidence of postoperative tumor recurrence than those treated by TURBT ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that en-bloc resection (PK-ERBT and HoL-EBRBT groups) was a protective factor for recurrence ($P<0.05$), whereas sessile tumor in the bladder was a risk factor for tumor recurrence ($P<0.05$). **Conclusion:** En-bloc resection may be effective and safe approach to treatment of NMIBC.

【Key words】 non-muscle invasive bladder cancer; en-bloc resection; bladder tumor

基金项目: 合肥市卫生健康委员会应用医学研究项目

收稿日期: 2020-04-18

作者简介: 伍庆余(1983-),男,主治医师,(电话)15256961343,(电子信箱)urologist520@126.com;

唐智国,男,副主任医师,(电子信箱)lxsober@163.com,通信作者。

- [6] DU GC, ZHANG MC, ZHAO JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis—a meta-analysis [J]. *Vasa*, 2015, 44(3): 195–202.
- [7] WATSON L, BRODERICK C, AMNON MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD002783.
- [8] CUI YF, FU YF, LIU HT, *et al.* Combined catheter-directed thrombolysis and iliac vein recanalization for iliac vein compression syndrome with secondary acute deep vein thrombosis: effectiveness and long-term outcome [J]. *Int Angiol*, 2015, 35(1): 40–46.
- [9] NG TT, SIGMAN M, WEAVER FA. Basic data related to thrombolytic therapy for acute venous thrombosis [J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(4): 1039–1044.
- [10] DU XL, KONG LS, MENG QY, *et al.* Safety and efficacy of low dosage of urokinase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(13): 1787–1792.

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。在每年新诊断的膀胱癌患者中,有70%~80%的肿瘤局限于膀胱黏膜及黏膜下层,即属于非肌层浸润性膀胱癌^[1]。经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)仍是治疗非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)的标准治疗方式。然而,该技术在临床应用中也面临着许多重大挑战。首先肿瘤能否完整的被切除是关系到膀胱肿瘤患者预后的重要因素。其次,肿瘤碎块化切除,可能造成术后肿瘤的种植转移、肿瘤残留或者术后病理分期不够准确。最后,该技术由于电灼烧切除,可能造成肿瘤周围组织的毁损,同时可能发生闭孔神经反射、膀胱穿孔、严重出血等并发症^[2]。多种能量平台如等离子能量平台、激光能量平台及水刀能量平台进行膀胱肿瘤整块切除的应用在最近的20年间逐渐发展起来^[3-4]。

相较于标准TURBT,目前综合多种膀胱肿瘤整块切除术的报道较少,本研究报道了应用等离子平台和激光平台进行NMIBC整块切除术的疗效,并且进一步分析了整块切除术使肿瘤患者获益的优势之处。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年1月~2019年2月于合肥市第八人民医院就诊的126例患者,分别给予TURBT、等离子膀胱肿瘤整块切除术(bipolar plasma kinetic en-bloc resection of bladder tumor, PK-ERBT)和经尿道钬激光膀胱肿瘤整块切除术(holmium laser en-bloc transurethral resection of bladder tumor, HoL-EBRBT)。行TURBT、PK-ERBT及HoL-EBRBT的患者分别为41例、43例和42例。所有患者术前给予膀胱镜及CT检查诊断为NMIBC。均由同一组经验丰富的泌尿外科医师完成所有手术。相关资料经过患者授权后收录入本院膀胱肿瘤数据库,该研究经过我院伦理委员会批准后实施。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:初次经膀胱镜诊断为NMIBC的患者,病理类型为Ta或T1期的尿路上皮癌,术后进行规范的膀胱灌注和术后随访。排除标准:既往有膀胱肿瘤手术史,临床分期>T1期,合并严重的心脑肺疾病,病理类型为Tis病例,非尿路上皮癌病例和术后失访的患者。

1.3 手术方法

1.3.1 TURBT 采用奥林巴斯电切镜系统,设定电切功率180 W,电凝功率80 W。从膀胱肿瘤外突部开始切除,完全切除肉眼可视的肿瘤组织,直至切除肿瘤组织至基底黏膜周围1 cm处。

1.3.2 PK-ERBT 采用奥林巴斯等离子电切镜系统,双击模式下设定电切功率180 W,电凝功率110 W。使用等离子电极在肿瘤基底黏膜部外1 cm处做出环形标记,采用“点切”和镜鞘钝性剥离的联合方式分离整块肿瘤组织,直至完整切除肿瘤组织及肿瘤周围逼尿肌组织。

1.3.3 HoL-EBRBT 在膀胱镜或电切镜置入膀胱后,钬激光通过操作孔进入,功率设定为20~40 W。沿着肿瘤基底部黏膜外1 cm处切开肌层组织。再使用激光和镜鞘按照钝性和锐性相结合的方法分离肿瘤基底部,直至完整切除肿瘤及肿瘤周围逼尿肌组织。

1.4 观察指标 统计患者术前一般临床资料,围手术期相关参数及NMIBC术后随访肿瘤的复发率,病理为肌层浸润性膀胱癌的患者给予膀胱全切术。患者术后均给予吉西他滨1.0~2.0 g灌注,每周1次,8周后调整为每月1次,持续12个月。建议术后患者每3个月行1次膀胱镜检查。

1.5 统计方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。不同组别的连续性变量以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数表示,多组间比较采用单因素方差分析或秩和检验;不同组别间的计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。影响因素分析使用单因素及多因素COX回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前3组病例的一般临床资料 术前3组手术患者在年龄、性别、体质量指数、肿瘤直径、肿瘤是否单发、肿瘤位置及其形态方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 3组患者围手术期参数分析 3组患者在手术时间、置入导尿管时间、术后住院时间、手术的闭孔神经反射及膀胱穿孔的并发症方面差异有统计学意义($P<0.05$);在手术出血量方面差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者在术后病理检测及随访期间肿瘤复发率方面差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 影响膀胱肿瘤复发的COX回归单因素分析 手术方式PK-ERBT及肿瘤是否广基两个因素与膀胱肿瘤复发的相关性有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 影响膀胱肿瘤复发的COX回归多因素分析 将 $P<0.10$ 的参数再进一步行多因素分析,结果显示,整块切除术(PK-ERBT和HoL-EBRBT组)是影响复发的保护因素($P<0.05$),而广基膀胱肿瘤是肿瘤复发的危险因素($P<0.05$)。见表4。

表1 术前3组患者的一般临床资料

变量	TURBT组	PK-ERBT组	HoL-EBRBT组	F/χ^2	P
	(n=41)	(n=43)	(n=42)		
年龄/岁	55.3±9.4	57.6±8.4	59.4±9.2	2.159	0.120
性别[n(%)]				2.904	0.234
男	28(68.3)	28(65.1)	34(81.0)		
女	13(31.7)	15(34.9)	8(19.0)		
体质量指数/(kg/m ²)	24.8±4.1	25.4±3.7	25.3±3.6	0.278	0.758
肿瘤数量[n(%)]				0.119	0.942
单发	34(82.9)	36(83.7)	34(81.0)		
多发	7(17.1)	7(16.3)	8(19.0)		
肿瘤直径/cm	2.4±0.5	2.6±0.4	2.6±0.6	0.986	0.376
肿瘤位置[n(%)]				3.945	0.862
膀胱三角区	11(26.8)	6(14.0)	7(16.7)		
侧壁	14(34.2)	21(48.8)	20(47.6)		
顶壁	5(12.2)	5(11.6)	6(14.3)		
前壁	5(12.2)	6(14.0)	4(9.5)		
后壁	6(14.6)	5(11.6)	5(11.9)		
肿瘤形态[n(%)]				0.090	0.956
有蒂	36(87.8)	37(86.0)	36(85.7)		
广基	5(12.2)	6(14.0)	6(14.3)		

表2 3组患者围手术期参数分析

变量	TURBT组(n=41)	PK-ERBT组(n=43)	HoL-EBRBT组(n=42)	F/χ^2	P
手术时间/min	32.1±9.5 ^b	28.3±6.8 ^a	28.5±6.9 ^a	3.116	0.048
出血量/mL	19.6±5.7	17.7±4.2	17.6±3.0	2.635	0.076
留置尿管时间/d	4.4±1.0 ^b	4.1±0.6 ^{ab}	4.0±0.6 ^a	3.134	0.047
术后住院时间/d	5.3±1.1 ^b	5.0±0.5 ^a	5.0±0.7 ^a	3.225	0.043
闭孔神经反射[n(%)]	6(14.6) ^b	2(4.7) ^{ab}	0(0.0) ^a		0.012*
膀胱穿孔[n(%)]	6(14.6) ^b	0(0.0) ^a	0(0.0) ^a		0.001*
术后病理[n(%)]				6.142	0.046
NMIBC	37(90.2) ^b	31(72.1) ^{ab}	29(69.0) ^a		
MIBC	4(9.8)	12(27.9)	13(31.0)		
中位随访时间/月	21.0(15.5~27.5)	23(17.0~31.0)	22.5(14.0~29.3)	0.746	0.689
NMIBC术后随访期间复发率/%	12(29.3) ^b	3(7.0) ^a	3(7.1) ^a	11.142	0.004

注: * Fisher确切概率法;多组间两两比较,符号完全不同表示P<0.05。

表3 影响膀胱肿瘤复发的COX回归单因素分析

影响因素	B	S. E.	Wald	P	HR	HR(95% CI)
年龄	-0.025	0.028	0.802	0.370	0.975	0.922~1.031
性别	0.438	0.476	0.847	0.357	1.550	0.610~3.942
体质量指数	-0.030	0.054	0.309	0.578	0.971	0.874~1.078
手术方式						
HoL-EBRBT/TURBT	-1.163	0.649	3.207	0.073	0.313	0.088~1.116
PK-ERBT/TURBT	-1.439	0.654	4.844	0.028	0.237	0.066~0.854
肿瘤是否单发	0.928	0.649	2.046	0.153	2.529	0.709~9.016
肿瘤直径	1.011	0.606	2.785	0.095	2.748	0.838~9.008
肿瘤是否广基	1.495	0.582	6.600	0.010	4.457	1.425~13.939
病理分期(T1/Ta)	-0.085	0.474	0.032	0.857	0.918	0.363~2.323

表4 影响膀胱肿瘤复发的COX回归多因素分析

影响因素	B	S. E.	Wald	P	HR	HR(95% CI)
手术方式						
HoL-EBRBT/TURBT	-1.504	0.677	4.932	0.026	0.222	0.059~0.838
PK-ERBT/TURBT	-2.198	0.755	8.476	0.004	0.111	0.025~0.488
肿瘤是否广基	2.530	0.713	12.585	0.000	12.551	3.102~50.776

3 讨论

长期以来,TURBT被认为是NMIBC诊断、病理分级及治疗的标准术式。然而该术式的局限性越来越受到当代泌尿外科医师的关注。首先该术式没有遵守肿瘤切除原则:需要完整的切除肿瘤并且保持肿瘤切缘阴性。TURBT碎片化切除肿瘤组织常常导致肿瘤细胞的大量释放。在一项随机动物试验中,TURBT在切除肿瘤组织过程中释放的肿瘤细胞比激光整块切除术多出了620%^[5]。这种弊端可能造成肿瘤细胞的种植、转移或残留。其次,在治疗膀胱肿瘤过程中,大量碎片化组织和缺乏逼尿肌组织,造成了术后肿瘤病理分期不够准确,进而影响患者后续治疗方案的选择和患者的预后。Herr等报道,在TURBT术后经过二次电切显示,约有15%~53%的肿瘤细胞残存和4%~29%的肿瘤侵犯了肌肉组织^[6]。而且TURBT在手术过程中,常由于电流刺激闭孔神经反射,造成膀胱穿孔或出血等较严重的并发症。在本研究统计中,相较于整块切除术,TURBT确实造成了较多严重并发症的发生。

为克服 TURBT 的上述不足,提高肿瘤切除质量,最近 20 年间膀胱肿瘤整块切除术被逐渐应用于临床。该技术的原理是沿着肿瘤基底部黏膜周围安全距离,切开黏膜至逼尿肌组织,接着完整地切除肿瘤及逼尿肌组织,然后病理组织经过低压冲洗取出^[7]。许多学者认为这种“不接触”原则可能获得更好的病理标本和手术切除质量,进而获得更好的术后无瘤生存率^[8]。在本研究的多因素分析中,我们也发现完整切除肿瘤周围的逼尿肌组织的整块切除手术方式是控制肿瘤复发率的独立影响因素。这充分显示了完整切除肿瘤周围逼尿肌组织的整块切除术对患者的术后无瘤生存率有着显著的优势,并且有可能进一步改善患者的预后。

2000 年 Ukai 等最早提出使用针状电极成功进行膀胱肿瘤整块切除术^[9]。接着在随后的 20 年间,利用各种能量平台进行整块切除被相继报道。等离子能量平台是利用射频能量将导电介质转化为等离子体,继而等离子体通过分解组织间的有机分子键对组织产生切割作用^[10]。PK-ERBT 技术采用环状电极间断“电切”方式对于肿瘤基底部肌层组织进行钝性和锐性相结合的分离,有效地控制了肿瘤最底部的血供,使出血大为减少。同时电切频率的减少也明显减少了闭孔神经的反射,使得膀胱穿孔及损伤大血管的概率降低。由于 PK-ERBT 切除了完整的肿瘤组织和逼尿肌组织,术后的病理分期更为准确,这使得患者术后的治疗方案更为精准,对术后的无瘤生存期可能更为有利。国内学者类似的研究表明,等离子膀胱肿瘤整块切除不仅符合层面解剖理念,精准切除肿瘤组织,而且切除侧壁肿瘤或肿瘤基底部时,通过“点切”和镜鞘钝性剥离的联合方式,几乎无电流通过机体,因此该术式的出血量及相应的并发症较 TURBT 显著降低^[2]。本研究中我们通过统计发现,相较于 TURBT,PK-ERBT 达到更少的手术出血量、手术时间和手术并发症,术后随访期间的肿瘤复发率也相对较好。

钪激光能量平台的原理是利用钪激光头端发出的等离子场同时对机体组织进行切割和止血。由于钪激光拥有出色的止血和切割效果,对于正在使用抗凝剂的患者,钪激光整块切除术也许是一个较为适合的选择。Saito 等^[11]的早期报道中显示:钪激光整块切除膀胱肿瘤过程中,未发生闭孔神经反射、膀胱穿孔等并发症;而且其他并发症也都相对较低。D'souza 等^[12]研究表明:由于术中钪激光不仅可以立即分离 2~3 mm 的机体组织而且可以瞬间封闭

肿瘤周围的中小血管和淋巴管,这样使得切除肿瘤过程中解剖层次清楚,视野清晰,手术时间和出血量明显减少,部分肿瘤转移途径也得到阻断。使用钪激光整块化切除技术,这种不接触肿瘤细胞的手术方式进一步减少了肿瘤组织的转移可能。因此相对于 TURBT 组患者,HoL-EBRBT 组患者在术后 2~3 年的无瘤生存率显著降低,这与我们临床观察的结果相似。

综上所述,膀胱肿瘤整块切除术治疗 NMIBC 患者,使用 PK-ERBT 或 HoL-EBRBT 技术,都可以获得安全、有效的手术效果,而且设备相对经济实用,适合基层医院开展。其长期的手术疗效尚需要更大数量更长随访时间的临床病例来检验。

【参考文献】

- [1] BAB JUK M, OOSTERLINCK W, SYLVESTER R, *et al.* Eau guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update [J]. *Eur Urol*, 2011, 59(6): 997-1008.
- [2] 杨诚, 施浩强, 梁朝朝, 等. 经尿道环状电极膀胱肿瘤等离子整块切除术的应用效果[J]. *安徽医学*, 2019, 40(4): 418-419.
- [3] XISHUANG S, DEYONG Y, XIANGYU C, *et al.* Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer [J]. *J Endourol*, 2010, 24(1): 69-73.
- [4] 李亚伟, 程浪, 黄后宝. 经尿道膀胱肿瘤海博刀整块切除与经尿道膀胱肿瘤电切治疗非肌层浸润性膀胱癌的疗效及安全性对比分析[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2019, 11(4): 1209-1215.
- [5] VON ESCHENBACH AC. The neodymium-yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser in urology [J]. *Urol Clin North Am*, 1986, 13(3): 381-391.
- [6] HERR HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus calmette-guerin therapy [J]. *J Urol*, 2005, 174(6): 2134-2137.
- [7] 李亚伟, 黄后宝, 卓栋, 等. 经尿道海博刀黏膜下剥离整块切除非肌层浸润性膀胱癌的初步研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(11): 870-873.
- [8] ZHANG Z, ZENG S, ZHAO J, *et al.* A pilot study of vela laser for en-bloc resection of papillary bladder cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(3): e311-e314.
- [9] UKAI R, KAWASHITA E, IKEDA H. A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece [J]. *J Urol*, 2000, 163(3): 878-879.
- [10] YOON CJ, KIM JY, MOON KH, *et al.* Transurethral resection of the prostate with a bipolar tissue management system compared to conventional monopolar resectoscope: one-year outcome [J]. *Yonsei Med J*, 2006, 47(5): 715-720.
- [11] SAITO S. Transurethral en-bloc resection of bladder tumors [J]. *J Urol*, 2001, 166(6): 2148-2150.
- [12] D'SOUZA N, VERMA A. Holmium laser transurethral resection of bladder tumor: our experience [J]. *Urol Ann*, 2016, 8(4): 439-443.

血清铁蛋白在痛风急性发作期的临床价值

李志¹,张梦莹²,贾兰兰¹,强孚勇¹,毛桐俊¹,徐亮¹

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

【摘要】目的:探讨血清铁蛋白(SF)在痛风急性发作期作为监测炎症活动及疗效指标的临床价值。**方法:**回顾2013年10月~2019年6月在弋矶山医院住院的急性发作期痛风患者,共筛选出符合入选条件的痛风患者98例。其中10例患者在治疗后进行了相关研究指标的复查。首先比较SF正常与SF升高患者在病程、尿酸、肌酐、血沉(ESR)及C反应蛋白(CRP)水平的差异,分析SF水平分别与ESR、CRP及尿酸水平的相关性。其次对比治疗前后SF、ESR及CRP水平的变化。**结果:**SF升高患者的ESR及CRP水平均高于SF正常患者($P<0.01$),而两组在病程、尿酸及肌酐上差异均无统计学意义($P>0.05$)。痛风患者SF水平与ESR($r_s=0.535$)及CRP($r_s=0.448$)均呈正相关($P<0.001$),而SF水平与尿酸($r_s=-0.053$)相关性无统计学意义($P>0.05$)。痛风患者治疗后SF、ESR和CRP均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**在痛风急性发作期,SF可以与传统炎症监测指标一起作为疾病活动和抗炎疗效监测的有效指标。

【关键词】痛风;血清铁蛋白;血沉;C反应蛋白

【中图分类号】R 589.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.013

Clinical value of serum ferritin level in acute gout attack

Li Zhi, ZHANG Mengying, JIA Lanlan, QIANG Fuyong, MAO Tongjun, XU Liang

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

【Abstract】Objective: To investigate the clinical value of serum ferritin(SF) level as an indicator for evaluating inflammatory activity and anti-inflammatory efficacy in gout during acute attack. **Methods:** Cases of acute gout attacks admitted to our hospital were initially reviewed from October 2013 to June 2019. Of the 98 eligible patients, 10 underwent repeated measurement of related observation indexes after treatment. The difference was compared between normal SF group and elevated SF group concerning the disease course, levels of uric acid, creatinine, erythrocyte sedimentation rate(ESR) and C-reactive protein(CRP) for examination of the relationship between SF and ESR and CPR, and then the change of SF level and ESR and CPR level was compared before and following therapy. **Results:** The level of ESR and CRP was higher in patients with elevated SF than in those with normal SF level($P<0.01$), yet the difference was insignificant in disease course and levels of uric acid and creatinine between the two groups($P>0.05$). The level of SF and ESR was positively correlated with that of CRP in patients during gout attack($r_s=0.535$, $r_s=0.448$, respectively, $P<0.01$), yet had no significant correlation with uric acid($r_s=-0.053$, $P>0.05$). Evidently reduced level of SF, ESR and CRP was seen in the patients after medication($P<0.05$). **Conclusion:** Serum ferritin level can be used as an effective indicator together with routine inflammatory markers for estimating the disease activity and anti-inflammatory efficacy in patients with gout during acute attack.

【Key words】gout; serum ferritin; erythrocyte sedimentation rate; C-reactive protein

痛风是以中老年男性和绝经后女性多发并急性起病为特点的代谢性疾病。急性关节炎是痛风最常见的早期临床表现,受累关节表现为迅速出现的红、热和触痛,临床表现常类似蜂窝织炎。随着人们生活水平的提高及饮食习惯的改变,痛风发病率呈明显上升趋势,同时发病年龄也在逐步向年轻化发展^[1]。痛风急性发作期常伴有血清学炎症标志物

的升高,血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是常用的炎症监测指标^[2]。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)在炎症性疾病中起着重要作用^[3],近年来研究发现SF与高尿酸有着密切关系^[4]。本研究拟通过对痛风急性发作期住院患者SF与炎症指标间的关系进行研究,从而探讨SF在痛风急性发作期在判断病情活

基金项目:皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2017ZF02)

收稿日期:2020-07-24

作者简介:李志(1977-),男,副主任医师,(电话)13855367194,(电子信箱)zhili-8848@qq.com。

动及评价疗效中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2013年10月~2019年6月在弋矶山医院住院的痛风急性发作期患者。入组标准:所有患者均满足痛风性关节炎诊断标准^[5]并排除其他类型关节炎;入组患者包括初发痛风发作患者和慢性痛风再次急性发作患者;患者住院前1周内无大剂量糖皮质激素或大剂量秋水仙碱使用史。排除标准:合并有急慢性感染、各种肿瘤和其他自身免疫性疾病的患者。

1.2 方法 回归分析我院在上述日期住院的患者病历资料。收集患者一般信息、病史及相关检验项目。检查项目包括:ESR、CRP、SF及肾功能。SF的测定由核医学科使用放射免疫法进行测定,CRP运用免疫比浊法进行测定。入选患者住院期间使用泼尼松不超过0.5 mg/kg或相当剂量糖皮质激素。患者全身炎症反应较重时,允许在入院时临时使用复方倍他米松肌肉注射或其他临时对症治疗。共有98例符合入选标准患者。比较SF正常患者与SF升高患者间病程、尿酸、肌酐、ESR及CRP的差异;并分析SF与尿酸、ESR及CRP的相关性。98例患者中有10例痛风患者在治疗1周后复查了SF、ESR

及CRP等指标。

1.3 统计学方法 运用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的连续型变量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的连续型变量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验;分类资料以 $n(\%)$ 表示。相关性分析采用秩相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料 共入组98例住院痛风患者,患者中男性90例(91.8%),平均年龄为(59±16)岁,中位病程72(36~120)个月。在98例患者中,合并高血压34例,合并冠心病4例,合并糖尿病4例。SF水平546.09(430.85,811.45) ng/mL,ESR水平68.10(41.25,78.73) mm/h,CRP水平168.06(80.66,252.01) mg/L,尿酸(514.96±134.02) mmol/L,肌酐91.40(72.68,123.63) μmol/L。

2.2 SF升高患者与SF正常患者间相关指标对比 98例痛风患者中SF正常患者28例,SF升高患者70例。两组患者在病程、尿酸及肌酐水平间差异无统计学意义($P > 0.05$)。SF升高组患者ESR及CRP水平均高于SF正常组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表1。

表1 SF正常组与升高组间相关指标的比较

指标	SF正常组($n=28$)	SF升高组($n=70$)	t/Z	P
病程/月	60(24,120)	84(36,120)	0.952	0.341
尿酸/(μmol/L)	516.15±126.81	514.48±137.68	0.056	0.956
肌酐/(μmol/L)	88.45(77.65,124.85)	92.75(71.15,123.80)	0.220	0.826
ESR/(mm/h)	14.60(2.98,25.25)	45.10(22.68,65.40)	4.267	<0.001
CRP/(mg/L)	15.55(4.86,27.20)	39.61(23.31,127.01)	4.003	<0.001

2.3 痛风患者SF水平与ESR、CRP及尿酸水平的相关性 痛风患者SF水平与ESR($r_s = 0.535$)及CRP($r_s = 0.448$)均呈正相关($P < 0.001$),而SF水平与尿酸($r_s = -0.053$)相关性无统计学意义($P >$

0.05)。

2.4 痛风患者SF、ESR及CRP水平治疗前后比较 10例痛风患者治疗后SF、ESR和CRP均较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 SF、ESR及CRP水平治疗前后对比($n=10$)

指标	治疗前	治疗后	Z	P
SF/(ng/mL)	546.09(430.85,811.45)	314.63(131.17,492.88)	2.495	0.011
ESR/(mm/h)	68.10(41.25,78.73)	17.70(12.10,26.20)	3.252	<0.001
CRP/(mg/L)	168.06(80.66,252.01)	6.70(4.69,9.99)	3.780	<0.001

3 讨论

SF是一种急性时相反应蛋白,主要分布于肝、脾、骨髓组织等网状内皮系统中。近年来的研究提示SF在炎症、感染、组织损伤、肿瘤等情况下显著升

高,还有研究认为SF可以作为2型糖尿病炎症的标志物^[6]。SF在全身炎症反应性疾病中的应用价值更为突出。有研究者对5741例SF升高的病例进行了临床分析^[7],发现位居前3位的分别是:炎症性

疾病占 39.12%, 肿瘤性疾病占 30.05%, 心血管疾病占 19.7%。成人 still 病是典型的自身炎症性疾病, 研究提示 SF 能够很好地检测成人 still 病的病情活动^[3]。痛风不仅是导致中老年患者关节活动功能下降的重要原因, 同时持续的高尿酸增加了心血管疾病的风险^[8], 王丹晨等研究发现心血管疾病危险因素聚集与高尿酸呈正相关^[9]。本研究中 98 例患者, 有 34 例合并高血压, 4 例合并冠心病。

有研究发现 SF 水平与高尿酸发生率存在正相关, 同时 SF 水平与尿酸水平存在弱的正相关^[10]。SF 在痛风急性发作患者中的研究报道相对较少。痛风是以尿酸盐结晶并沉积于关节软组织, 并趋化炎症因子从而导致炎症的发生。痛风在急性发作期不仅伴有局部关节的炎症反应, 严重的患者常伴有全身的炎症反应状态, 患者可表现为发热、全身不适。有研究发现, 痛风患者 SF 水平显著高于高尿酸患者和正常对照人群, 而且发现高水平的 SF 是痛风发作的危险因素^[12]。本研究同样证实了在痛风急性发作期, 患者 SF、ESR 和 CRP 均升高, 而且铁蛋白水平与 ESR 及 CRP 这两个炎症指标变化具有明显的相关性。SF 与尿酸之间是否有内在联系, 目前的研究是不确切的。一项研究发现 SF 与尿酸的相关性及 SF 与痛风发作的相关性在不同人中结果是不一样的, 研究者认为没有证据提示血尿酸与 SF 间存在因果关系^[13]。我们的研究提示作为炎症标志物的 SF 与尿酸无相关性。SF 与血尿酸之间的内在联系还需要进一步的基础研究。ESR 和 CRP 是痛风急性期常用的炎症判断指标。SF 能否像 ESR 和 CRP 一样用于监测痛风炎症反应水平及判断疗效? 目前这方面的研究国内外鲜有报道。本研究通过不同 SF 水平间患者 ESR 及 CRP 的比较, 提示 SF 能够与其他炎症指标共同用于判断痛风的炎症活动程度。同时通过对治疗前后 SF、ESR 及 CRP 的对比, 显示 SF 能够提示抗炎治疗效果, 但 SF 作为炎症监测指标还不能取代 CRP 和 ESR。

综上所述, 从目前的研究来看 SF 是痛风急性发作期炎症反应的标志物, SF 可以与其他炎症标志物一起作为炎症反应程度及炎症控制疗效的观测指标, 从而帮助临床医师更好地判断痛风炎症反应程度和指导临床治疗。

【参考文献】

- [1] 章宏梅. 痛风患者发病年轻化的临床分析[J]. 中国社区医师, 2020, 36(11): 93-95.
- [2] ROSEFF R, WOHLGETHAN JR, SIPEJD, *et al.* The acute phase response in gout [J]. *J Rheumatol*, 1987, 14(5): 974-977.
- [3] 胡惠方, 杨航, 刘毅, 等. 241 例成人 Still's 病临床特点分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(5): 768-770.
- [4] GHIO AJ, FORD ES, KENNEDY TP, *et al.* The association between serum ferritin and uric acid in humans [J]. *Free Radic Res*, 2005, 39(3): 337-342.
- [5] NEOGI T, JANSEN TL, DALBETH N, *et al.* 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1789-1798.
- [6] ELIMAM H, ABDULLA AM, TAHAIM. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 800-804.
- [7] 徐云云, 胡安群, 刘海燕. 5741 例血清铁蛋白增高病例的临床分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(1): 102-106.
- [8] TIAN X, ZUO Y, CHEN S, *et al.* Associations between changes in serum uric acid and the risk of myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 314: 25-31.
- [9] 王丹晨, 禹松林, 夏良裕, 等. 高尿酸血症与心血管疾病危险因素的相关性[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(5): 384-386.
- [10] WANG Y, YANG Z, WU J, *et al.* Associations of serum iron and ferritin with hyperuricemia and serum uric acid [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(12): 3777-3785.
- [11] 魏景彦, 张华琦, 王燕, 等. 痛风患者血清铁蛋白和超敏 C 反应蛋白水平分析[J]. 卫生研究, 2017, 46(2): 232-236.
- [12] FATIMA T, MCKINNEY C, MAJOR TJ, *et al.* The relationship between ferritin and urate levels and risk of gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 179.

中枢神经细胞瘤临床病理观察及文献复习

刘雅玲¹,朱含梅¹,刘银华^{2a},李佳嘉^{2a},徐五琴^{2a},于涛^{2b},汪向明^{2a}

(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 a. 病理科;b. 重症医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨中枢神经细胞瘤(CN)的临床病理特点及鉴别诊断要点。**方法:**对2016年1月~2019年2月于弋矶山医院治疗的3例CN患者的临床病理资料进行回顾性分析,同时结合文献讨论其影像学特征、病理诊断、鉴别诊断、治疗与预后。**结果:**手术以肿瘤显微切除为主,3例肿瘤均位于脑室系统,光镜下瘤细胞内可见无核神经岛结构,1例可见菊形团。免疫组化染色显示肿瘤细胞会有神经元标记的蛋白神经元特异性烯醇化酶(NSE)和神经突触素(Syn)的阳性表达。3例患者随访11~44个月,均未见肿瘤复发或转移。**结论:**CN诊断需结合术前影像学及独特的病理学特征。主要与少突胶质细胞瘤、透明细胞型室管膜瘤、胚胎发育不良性神经上皮瘤相鉴别。肿瘤以外科手术切除为主,预后较好。

【关键词】中枢神经细胞瘤;临床病理学;免疫表型

【中图分类号】R 739.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.014

Clinicopathological observation of central neurocytoma with literature review

LIU Yaling, ZHU Hanmei, LIU Yinhu, LI Jijia, XU Wuqin, YU Tao, WANG Xiangming

Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinicopathological features and differential diagnosis of central neurocytoma(CN). **Methods:** The clinical and pathological data were retrospectively analyzed in 3 cases of CN treated in Yijishan Hospital of Wannan Medical College between January 2016 and February 2019, and the related literatures were reviewed, with an attempt to identify the imaging features, pathological confirmation, differential diagnosis, treatment and prognosis of this condition. **Results:** The major treatment was dependent on microresection of the tumor. Of the 3 cases, tumor generally occurred in the ventricular system. Light microscopy exhibited nucleus-empty nerve island structure in the tumor cells, and 1 case of visible chrysanthemums. Immunohistochemical staining showed that tumor cells demonstrated positive expression of neuron-labeled proteins and neuron-specific enolase(NSE) and synaptophysin(Syn). The three patients were followed up for 11 to 44 months, and no tumor recurrence or metastasis was found. **Conclusion:** Diagnosis of CN needs to take preoperative imaging and unique pathological features into consideration, and should be distinguished from oligodendroglioma, clear cell ependymoma and embryonal dysplasia neuroepithelioma. Treatment of it primarily relies on radical surgical resection, and the prognosis appears better.

【Key words】central neurocytoma; clinicopathology; immunophenotype

1982年Hassoun等首次提出中枢神经细胞瘤(central neurocytoma, CN)的病理学诊断概念^[1], CN是中枢神经系统少见的肿瘤,约占颅内肿瘤的0.1%~0.5%^[2],研究发现CN起源于残余原始神经上皮组织,是生长于第三脑室与侧脑室的小细胞神经元肿瘤,其最主要的发生部位在透明隔近室间孔处(Monro孔),有文献报道发生于第四脑室的病例^[3]。其主要体征是梗阻性脑积水及颅内压增高

引起的头痛,事实上某些CN患者早期可以出现一些高级神经功能障碍的表现,如记忆力下降、认知功能减退^[4]。在2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类中,CN被归类为神经元和混合性神经元胶质肿瘤,WHO分级为Ⅱ级;一般认为其预后较好^[5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016年1月~2019年2月弋矶山

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201904a07020034)

收稿日期:2020-06-09

作者简介:刘雅玲(1994-),女,2018级硕士研究生,(电话)13023030299,(电子信箱)1245991045@qq.com;

汪向明,男,副主任医师,副教授,(电子信箱)2413881016@qq.com,通信作者。

医院住院 CN 患者 3 例。患者年龄 18 ~ 42 岁,平均年龄(27±9)岁;所有病例均行 CT、MRI 检查,并经病理学检查确诊。

1.2 治疗 2 例患者行额部开颅经纵裂胼胝体入路侧脑室肿瘤显微切除术,1 例患者行脑室内肿瘤切除术。

1.3 病理检查方法

1.3.1 HE 制片观察 所有标本均经 10% 中性缓冲福尔马林溶液固定,石蜡包埋,4 μm 切片,常规苏木精-伊红染色法(HE)染色。

1.3.2 免疫组织化学检查 检测肿瘤组织中相关抗体的表达情况:广谱细胞角蛋白(CKpan)、上皮膜抗原(EMA)、突触素(Syn)、嗜铬素 A(CgA)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、人神经丝蛋白(NF)、髓鞘相关糖蛋白(CD57)、神经特异性烯醇(NSE)、Ki-67、酸性钙结合蛋白(S-100)、神经元特异核蛋白(NeuN)等,免疫组化染色按说明书操作。

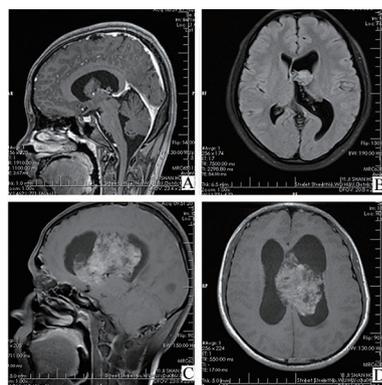
1.3.3 试剂 鼠抗人单克隆抗体(CKpan、EMA、Syn、CgA、GFAP、NF、CD57、NSE 及 NeuN)均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

2 结果

2.1 临床资料 患者 1,女性,18 岁;首发症状:突发一过性意识丧失 5 d 余,持续 2 s(短暂性失忆),30 min 后恢复,送医过程中呕吐两次;神经专科检查显示神志清楚,双侧瞳孔等大等圆,无病理性反射;头颅 MRI 平扫+增强提示:左侧侧脑室旁孟氏孔-三脑室结节灶,左侧侧脑室扩大积水。患者 2,男性,23 岁;首发症状:体检发现右侧侧脑室占位 1 个月余;神经专科检查显示神志清楚,双侧瞳孔等大等圆,无病理性反射;于外院行头颅 MRI 平扫+增强提示:右侧侧脑室体部占位。患者 3,男性,42 岁;首发症状:双眼视力下降半年余,间断头痛、呕吐 2 周;神经专科检查显示神志清楚,双侧瞳孔等大等圆,无病理性反射;于外院行头颅 MRI 平扫+增强提示:鞍上区至两侧脑室间占位,并脑积水(图 1)。

2.2 组织大体检查 患者 1 术中切开脑室壁间肿瘤组织,质地较软,色灰白,血供一般,肿瘤基底位于室管膜,粘连紧密,体积约 2.0 cm×1.5 cm×1.5 cm;患者 2 术中切开脑室壁即见肿瘤组织,质地较软,色灰白,血供丰富,肿瘤基底位于室管膜,粘连紧密,体积约 3.5 cm×2.0 cm×1.5 cm;患者 3 术中探查脑室即见肿瘤组织,肿瘤呈鲜红色,质地稍硬,血供丰富,体积约 7.0 cm×5.0 cm×5.0 cm,肿瘤自胼胝体膝部向前及下方生长,与透明隔无明显界限,室间孔被肿

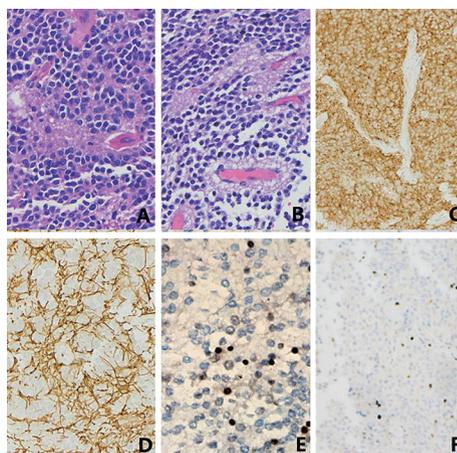
瘤组织阻塞。



A、B. 患者 1,左侧脑室近孟氏孔处见一直径约 2.0 cm 信号影,信号略欠均,边界尚清,增强后呈轻度强化,双侧脑室扩张;C、D. 患者 3,左侧脑室内见团块状不均匀较明显强化影,边缘散在斑片状、结节状低强化区,呈“皂泡样”表现,边界不清,上缘以宽基底与侧脑室顶壁相贴,病灶局部突入右侧室,下方压迫第三脑室。

图 1 术前检查结果

2.3 病理结果 光镜下:3 例患者瘤细胞均呈弥漫大小一致,核呈圆形或卵圆形,部分区域见核周空晕,细胞质均染,呈透明或淡红色,核仁不明显,核分裂象罕见,瘤细胞周血管呈分枝状;其中 1 例可见无核神经岛结构,瘤细胞穿入其中;1 例见灶区瘤细胞排列呈流水状,瘤细胞围绕血管排列呈围血管的菊形团^[7-9]。免疫组化分析:3 例 Syn、NSE、NeuN、GFAP、CD57、S-100 蛋白均阳性,Ki-67(1% ~ 3%, +)、CKpan、EMA、NF、CgA 均阴性(图 2)。



A. 可见瘤细胞大小一致,核圆胞质均染,可见无核神经纤维岛(HE, ×200);B. 可见瘤细胞围绕血管形成菊形团(HE, ×200);C. 瘤细胞神经突触素 Syn 弥漫阳性(×200);D. 瘤细胞 NSE 弥漫阳性(×200);E. 部分瘤细胞细胞核表达 NeuN(×200);F. 瘤细胞 Ki-67(1% 阳性)(×200)。

图 2 组织病理结果

2.4 随访 3 例均获随访,以手术日期定为生存日期的开始,随访日期截至到 2020 年 1 月,随访时间 11 ~ 44 个月,中位随访时间 27 个月,随访期间无复发或转移。

3 讨论

3.1 临床表现 CN 以中青年常见,多发于 20~40 岁,1~80 岁均可发病,男女发病比例相同^[9],本组发病年龄 18~42 岁,男 1 例,女 2 例。CN 典型发病部位是在侧脑室或第三脑室处,本组 3 例患者均发生于侧脑室。CN 通常病史短,患者会出现颅内压增高症状,部分可出现高级神经功能障碍,偶见视力和智力障碍;位于隔区、第三脑室和下丘脑的 CN 可引起内分泌紊乱,本组仅 1 例发生一过性意识丧失,其余 2 例均体检发现,一定程度上说明 CN 呈慢性病程,患者无明显的临床表现。影像学方面,肿瘤在 CT 上表现为均匀的等密度或稍高密度影,增强后可强化,可见钙化和“皂泡样”和“丝瓜瓤样”囊性变^[10-11]。

3.2 组织病理学特点 本组 3 例瘤细胞弥漫分布,大小一致,细胞核圆形或椭圆形,染色质均匀,部分见核周空晕,1 例见无核神经岛,1 例见血管周假菊形团,与文献相符;若病例中存在坏死、血管内皮增生、核异型或高核分裂活性(>3 个/10 HPF),以及增殖指数增高(>3%),称为非典型中枢神经细胞瘤,提示肿瘤易复发或预后较差^[8,11]。

3.3 免疫表型 Syn 是 CN 的主要分子标记之一,其他标记物包括 NSE、NeuN、HNK1 (Leu7) 亦有表达,GFAP 不表达。本组病例中 3 例 Syn、NSE、NeuN 均呈阳性表达。

3.4 CN 的分子遗传学 传统的细胞学遗传学分析显示 CN 有较为少见的染色体异常。有文献^[12-13]报道 1 例中枢神经细胞瘤中具有 17 号染色体的缺失,部分文献报道应用荧光原位杂交技术发现 9 例中存在 3 例有 7 号染色体的获得。有文献研究 10 例原发性 CN,60% 的 CN 显示出染色体的失衡,在染色体 2 p、10 q 和 18 q 上都发现了较高比例的遗传物质的获得,40% 的中枢神经细胞瘤显示出染色体 2 p 22 至 P 远端遗传物质的获得,可能在该区域存在与 CN 发病有关的癌基因。

3.5 CN 的鉴别诊断

3.5.1 少突胶质细胞瘤 少突胶质细胞瘤与 CN 细胞组织学特点相似,瘤细胞弥漫排列,形态较单一,核圆,核周有“空晕”,部分少突胶质细胞瘤局灶表达 Syn,但多不表达 NSE 及 NeuN。NeuN、Olig2、Syn 和 NSE 可用来鉴别中枢神经细胞瘤和少突胶质细胞瘤^[14-15];现有研究发现分子特征 IDH1/2 基因突变和 1p/19q 染色体臂共缺失是其诊断的要点。

3.5.2 透明细胞型室管膜瘤 透明细胞型室管膜

瘤是一种罕见的脑肿瘤^[16-17],瘤细胞界限清楚,胞浆透亮;CN 与透明细胞型室管膜瘤均可钙化或形成假菊形团,免疫组化显示 GFAP 与 EMA 阳性,Syn 及 NeuN 阴性;神经丝蛋白和神经元在大多数透明细胞型室管膜瘤中表达,而 CN 则相反,且常出现无核神经岛。

3.5.3 胚胎发育不良性神经上皮瘤(dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT) DNT 是一种较少见的神经元和神经胶质细胞混合性肿瘤,相当于 WHO I 级。常见于儿童、青少年,可引起癫痫发作,肿瘤主要特征是定位于皮质内和呈结节状^[18],由特异性胶质神经元成分混合而成,包括少突胶质细胞样细胞、星形细胞和漂浮正常的神经元细胞,各成分比例不一,主要以少突胶质细胞样细胞为主;DNT 病变通常与局灶性皮质发育异常有关^[19]。免疫组化标记显示瘤细胞表达 NF、Syn、S-100、GFAP。

3.6 治疗及预后 CN 目前以手术切除为主,手术切除肿瘤需根据肿瘤位置评估,可经侧脑室额中回入路或侧脑室三角区入路切除肿瘤,本组 3 例均经纵裂胼胝体入路侧脑室肿瘤显微切除,术中需根据肿瘤与侧脑室壁的关系决定行肿瘤全切除或近全切除,特别需要注意肿瘤与第三脑室之间关系;如肿瘤与第三脑室关闭,可以放弃手术全切肿瘤,可近全切,术后再加做放射治疗增加疗效,也有文献提出立体定向放射外科手术作为辅助治疗手段,通常是针对异常恶性的形式和病例残余大的肿瘤病灶^[20]。

【参考文献】

- [1] MANORANJAN B, PROVIAS JP. Central neurocytoma represents a tumor consisting of diverse neuronal phenotypes [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2018, 3(53): 209-213.
- [2] SANDER C, WALLENBORN M, BRANDT VP, et al. Central neurocytoma; SNP array analyses, subtel FISH, and review of the literature [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(7): 152-397.
- [3] RICHARDSON ANGELA M, ARMSTRONG VALERIE L, GERNSBACK JOANNA E, et al. Central neurocytoma; rare presentation in fourth ventricle and review of literature [J]. *World Neurosurg*, 2019, 123: 357-361.
- [4] WANG M, ZHOU P, ZHANG S, et al. Clinical feature, treatment, and long-term outcomes of central neurocytoma: a 20 years-experience at a single center [J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: 59-66.
- [5] 刘翔浩, 牛小东, 刘艳辉, 等. 中枢神经细胞瘤相关研究进展 [J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(1): 109-112.
- [6] JOONHO B, SEOK HH, MIN JY, et al. Prognosis and treatment outcomes of central neurocytomas; clinical interrogation based on a single center experience [J]. *Journal of Neuro Oncology*, 2018, 14: 669-677.

三维运动平台结合交替垂直振动疗法在 AIS 伴偏瘫老年患者步行能力评价中的运用

李 冰, 汤禹铭

(无锡市精神卫生中心 神经康复科, 江苏 无锡 214000)

【摘要】目的:分析三维运动平台结合交替垂直振动疗法在急性缺血性脑卒中(AIS)伴偏瘫老年患者步行能力评价中的运用价值。**方法:**将2017年1月~2019年6月无锡市精神卫生中心收治的140例AIS伴偏瘫老年患者分为观察组与对照组;对照组给予常规训练模式进行干预,观察组给予三维运动平台结合交替垂直振动疗法辅助康复训练;训练前后测试所有老年患者步行能力。**结果:**观察组临床疗效高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组步速、步频、跨步长、患侧支撑期百分比、向前及垂直地面反作用力峰值占体质量百分比、踝关节背伸屈活动度、膝关节屈曲伸展活动度、髋关节屈曲伸展活动度均高于对照组,步宽、双侧及健侧/患侧支撑期百分比低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**三维运动平台结合交替垂直振动疗法可有效提高AIS伴偏瘫老年患者步行能力。

【关键词】三维运动平台;交替垂直振动疗法;急性缺血性脑卒中伴偏瘫;步行能力

【中图分类号】R 743.3;R 493 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.015

基金项目:无锡市卫生与计划生育委员会科研项目(Q201723)

收稿日期:2020-04-16

作者简介:李 冰(1982-),女,主治医师,硕士,(电话)18921532595,(电子信箱)ss3258ss@163.com;

汤禹铭,男,主治医师,(电子信箱)cxzsd26@163.com,通信作者。

- [7] 郭芳,方娜,王满香,等.乙状结肠系膜首发并盆腹腔多次转移的室管膜瘤一例临床病理分析[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(8):544-548.
- [8] 丁江伟,周刚,孙剑瑞,等.中枢神经细胞瘤20例临床及病理特点分析[J].中华神经外科疾病研究杂志,2018,17(6):551-553.
- [9] 陈慧,严静东,陈涛,等.侧脑室内中枢神经细胞瘤影像表现及病理分析[J].实用医学杂志,2018,34(5):746-749.
- [10] ABBAD F,SELLAMI S,HAZMIRI F,et al. Central neurocytomas: clinical and radiopathological correlations; about 12 cases [J]. Pan African Medical Journal,2017,27:222-226.
- [11] LI Z,GAO J,WANG T,et al. Intramedullary central neurocytoma of the thoracic spinal cord; a case report and literature review [J]. Mol Clin Oncol,2018,8(4):544-548.
- [12] HARA M,AOYAGI M,YAMAMOTO M,et al. Rapid shrinkage of remnant central neurocytoma after gamma knife radiosurgery: a case report [J]. Journal of Neuro-Oncology,2003,62(3):269-273.
- [13] 殷晓璐,朱建善.中枢神经细胞瘤全基因组的比较基因组杂交分析[J].上海交通大学学报(医学版),2006,26(5):452-454.
- [14] KUPP R,SHTAYER L,TIEN AC,et al. Lineage-restricted olig2-rtk signaling governs the molecular subtype of glioma stem-like cells [J]. Cell Rep,2016,16(11):2838-2845.
- [15] 吕青青,张勇,程敬亮,等.三脑室内少突胶质细胞瘤1例[J].实用医学杂志,2017,33(6):1020-1020.
- [16] ZHANG XP,LIU Y,ZHANG D,et al. Cerebellar ependymoma with overlapping features of clear-cell and tanycytic variants mimicking hemangioblastoma; a case report and literature review [J]. Diagn Pathol,2017,12(1):2-8.
- [17] GUPTA K,TRIPATHI M,GUPTA N,et al. A case of clear cell ependymoma with bizarre aggressiveness; are we underestimating its ferocity [J]. Neurol India,2017,65(5):1134-1136.
- [18] FONSECA LINO,CICUENDEZ MARTA,MARTÍNEZ-RICARTE FRANCISCO,et al. A rare case of an intramedullary metastasis of a myxopapillary ependymoma [J]. Surg Neurol Int,2019,10(83):1-4.
- [19] OKADA M,YANO H,HIROSE Y,et al. Olig2 is useful in the differential diagnosis of oligodendrogliomas and extraventricular neurocytomas [J]. Brain Tumor Pathology,2011,28(2):157-161.
- [20] NAKAMURA AYA,KANO HIDEYUKI,NIRANJAN AJAY,et al. Radiosurgery for central neurocytoma [J]. Prog Neurol Surg,2019,34:232-237.

Applying three-dimensional motion platform plus alternating vertical vibration therapy to evaluating walking ability in elderly AIS patients with hemiplegia

LI Bing, TANG Yuming

Department of Neurology Rehabilitation, Wuxi Mental Health Center, Wuxi 214000, China

[Abstract] Objective: To assess the value of three-dimensional motion platform combined with alternating vertical vibration therapy in evaluating the walking ability in elderly patients of acute ischemic stroke (AIS) with hemiplegia. **Methods:** One hundred and forty elderly AIS patients with hemiplegia admitted to and treated in our hospital were recruited from January 2017 to June 2019, and allocated to observational group and control group. Patients in the observational group underwent rehabilitation by conventional training mode, and those in observational group were provided with three-dimensional exercise platform combined with alternating vertical vibration therapy-assisted rehabilitation training. The walking ability was tested in all patients before and after training. **Results:** The clinical efficacy of treatment was significantly better in observational group than in control group ($P < 0.05$). After treatment, the pace, stride frequency, stride length, percentage of the affected side support duration, peak forward/vertical ground reaction force as a percentage of body weight, ankle joint, range of flexion and plantar flexion, knee and hip flexion and extension were greatly improved in observational over the control group, yet the step width, percentage of bilateral and uninvolved side support duration were poorer in observational group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Three-dimensional motion platform combined with alternating vertical vibration therapy can improve the walking ability in elderly patients of AIS with hemiplegia.

[Key words] three-dimensional motion platform; alternating vertical vibration therapy; acute ischemic stroke with hemiplegia; walking ability

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是目前临床中较为常见的颅脑疾病,虽然患者及时治疗后可有效挽救其生命,然而预后质量仍相对较差^[1-2]。目前约一半的患者在常用的正规康复治疗中仍可能伴随出现不同程度的运动功能障碍^[3-4]。虽然 AIS 伴偏瘫患者经康复训练后运动功能和平衡功能均得到一定程度改善,但在训练过程中如何运用综合的训练模式对患者进行干预,将平衡功能与步行功能有机结合来提高患者步行能力有待探索^[5]。本研究选择 AIS 伴偏瘫老年患者作为研究对象,分析三维运动平台结合交替垂直振动疗法在 AIS 伴偏瘫老年患者步行能力评价中的运用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准,将 2017 年 1 月~2019 年 6 月无锡市精神卫生中心收治的 140 例符合入组标准的 AIS 伴偏瘫老年患者作为研究对象,并将所有受试者依照随机信封法分为观察组与对照组,每组 70 例。观察组中男 36 例,女 34 例,年龄(62.71±5.37)岁,左侧偏瘫 32 例,右侧偏瘫 38 例,病程(80.42±6.13)d;对照组中男 35 例,女 35 例,年龄(63.18±6.28)岁,左侧偏瘫 31 例,右侧偏瘫 39 例,病程(82.18±7.43)d,两组差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准 ①患者临床检查结果确诊为 AIS,且为初次发病;②患者年龄≥60 岁,且病程少于 6 个月;③患者 Holden 步行功能分级≥2 级;④无理解功能障碍,意识清楚,可正常配合康复训练;⑤患

者对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 方法 对照组患者依照个性化原则进行功能康复训练,循序渐进,主要采用 Bobath 法、运动再学习等运动功能训练,包括平衡训练、坐站训练、上下楼梯训练、步行训练、强化膝控能力训练等,所有患者均在康复师辅助下进行训练,每次训练 40 min,每天 1 次,每周持续干预 6 次,持续干预训练 8 周。

观察组在对照组基础上给予三维运动平台结合交替垂直振动疗法辅助康复训练,三维运动平台为多功能训练康复仪,通过改变运动平台的摆动幅度、速度、倾斜度以刺激患者关节和肌肉不断改变做出反应以维持自身平衡。训练时所有患者均在康复师的帮助下站立在平台上,在 IMOOVE 三维运动平台上分别完成如下动作:蹲起训练、重心转移训练、弓步训练等,在训练时依照患者情况选择参数,倾斜度 0°~50°,转速 0~50 r/min,旋转范围 1~4 级,旋转方向变化周期 30~120 s,以患者可稳定地完成指定动作为准,在干预过程中注意保护患者安全,患者在训练时使用三维运动平台训练 20 min,后行常规训练,每天 1 次,每周 6 次,持续干预 8 周。此外,观察组患者还采用振动训练辅助干预,采用振动训练床(德国,伽利略公司)训练,患者站立于振动板中线两侧,逐渐升高角度保持患者双侧膝关节处于微屈状态(15°~30°),振动幅度 2~4 mm,振动频率 12~20 Hz,交替垂直振动模式,每天 1 次,每次 9 min,每周训练 5 d,持续干预训练 8 周。

1.4 观察指标 本研究在患者康复训练前及训练 8 周后采用 TMA 三维步态分析系统测试所有患者

步行能力,包括步态时空参数、步态时相参数、下肢关节活动度、地面反作用力峰值。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验和两独立样本 t 检验;分类资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效高于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效

组别	<i>n</i>	痊愈	好转	未好转
观察组	70	48	18	4
对照组	70	32	23	15
<i>Z</i>			3.049	
<i>P</i>			0.002	

2.2 步态时空参数结果 治疗后两组患者步速、步频、跨步长均升高,步宽降低 ($P < 0.05$),治疗后观察组患者步速、步频、跨步长均高于对照组,步宽低于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 步态时相参数结果 治疗后观察组患者患侧支撑期百分比高于对照组,双侧支撑期百分比及健侧与患侧支撑期比值低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 地面反作用力峰值及下肢关节活动度结果 治疗后观察组患者向前地面反作用力峰值占体质量百分比、垂直地面反作用力峰值占体质量百分比、踝关节背伸跖屈活动度、膝关节屈曲伸展活动度、髋关节屈曲伸展活动度均高于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 患者地面反作用力峰值及下肢关节活动度结果

组别	向前地面反作用力	垂直地面反作用力	踝关节 背伸跖屈活动度/°	膝关节 屈曲伸展活动度/°	髋关节 屈曲伸展活动度/°
	峰值占体质量 百分比/%	峰值占体质量 百分比/%			
观察组					
治疗前	4.32±0.93	85.35±9.24	18.46±4.32	34.11±7.49	25.83±4.85
治疗后	6.96±1.01	109.42±8.93	25.88±5.11	50.32±8.12	35.41±5.03
$\bar{d} \pm s_d$	2.64±1.36	24.07±11.08	7.42±4.54	16.21±7.30	9.58±4.93
$t_{\text{配对}}$	16.188	18.178	13.665	18.579	16.205
$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组					
治疗前	4.50±0.84	86.21±8.49	17.83±5.21	34.81±6.59	26.73±5.02
治疗后	5.48±0.93	99.85±9.34	21.02±3.92	42.38±8.02	29.21±5.21
$\bar{d} \pm s_d$	0.98±1.21	13.64±9.36	3.19±3.12	7.57±5.29	2.48±3.21
$t_{\text{配对}}$	6.739	12.190	8.537	11.975	6.459
$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.002	0.000	0.019
<i>t</i>	7.577	6.017	6.429	8.023	10.076
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 患者步态时空参数结果

组别	步速/ (cm/s)	步频/ (次/分钟)	步宽/cm	跨步长/cm
观察组				
治疗前	33.47±5.48	57.98±7.05	22.79±5.82	46.87±6.44
治疗后	59.93±7.32	89.48±10.02	18.23±4.31	76.59±8.95
$\bar{d} \pm s_d$	26.46±7.97	31.50±11.99	-4.57±6.55	29.72±7.98
$t_{\text{配对}}$	27.783	21.973	5.830	31.142
$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组				
治疗前	32.78±6.54	58.19±9.49	21.85±3.04	48.29±7.93
治疗后	53.82±8.03	79.58±12.32	20.21±3.54	63.43±8.12
$\bar{d} \pm s_d$	21.04±9.75	21.39±9.94	-1.64±4.40	15.14±5.53
$t_{\text{配对}}$	18.058	17.993	3.119	22.929
$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.003	0.000
<i>t</i>	3.600	5.429	3.102	12.559
<i>P</i>	0.000	0.000	0.002	0.000

表 3 患者步态时相参数结果

组别	患侧支撑期 百分比/%	双侧支撑期 百分比/%	健侧与患侧 支撑期比值
观察组			
治疗前	60.48±8.94	26.14±5.48	1.15±0.07
治疗后	69.84±6.54	16.72±4.39	1.06±0.10
$\bar{d} \pm s_d$	9.36±7.63	-9.41±6.36	-0.09±0.12
$t_{\text{配对}}$	10.266	12.384	6.092
$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.000
对照组			
治疗前	61.02±6.02	25.89±4.75	1.13±0.05
治疗后	64.89±5.96	21.04±3.98	1.10±0.06
$\bar{d} \pm s_d$	3.87±5.18	-4.84±5.99	-0.03±0.08
$t_{\text{配对}}$	6.249	6.767	3.592
$P_{\text{配对}}$	0.000	0.000	0.025
<i>t</i>	4.986	4.378	3.202
<i>P</i>	0.000	0.000	0.002

3 讨论

AIS 伴偏瘫老年患者脑部高级神经中枢系统可能受到严重损伤,导致其无法有效支配低位神经系统进而可能导致患者出现肌张力增高、肢体肌肉无力、姿势控制能力减弱、平衡反应能力减弱、肌群间协调能力丧失,主要表现为步行能力、躯体姿势控制及平衡能力障碍^[6-7]。AIS 伴偏瘫老年患者多表现为步行不对称、步行稳定性差、消耗能量增加等步态特征^[8-9]。

三维运动平台是近年来在术后康复中逐渐推广应用的新型技术^[10]。采用三维运动平台对术后康复患者进行康复训练时主要进行重心转移训练、蹲起训练、弓步训练等,采用该方案对患者进行干预时在椭圆形的不稳定平台上做膝关节运动锻炼,在进行膝关节屈伸训练时做下肢重心转移训练,并可有效提高患者的膝关节控制能力^[11]。下肢闭链运动、负重训练、晃动训练等有助于提高患者恢复本体感觉^[12]。采用三维运动平台方案对 AIS 伴偏瘫老年患者进行干预可有效结合上述 3 种方法,加速老年患者对其自身膝关节及周围组织和关节本体感觉的恢复^[13]。振动训练模式也是有效改善老年患者本体感觉的重要方法之一,采用交替垂直振动疗法对老年患者干预后可有效诱发神经的牵伸反射,使 α 运动神经元和肌梭兴奋,并可引起进一步的肌肉收缩效应。

本研究结果表明采用三维运动平台结合交替垂直振动疗法可有效提高患者的步行能力和平衡能力。采用三维运动平台对老年患者干预过程中可有效牵伸患者下肢痉挛的腓肠肌和股四头肌,调节肌肉张力,防止膝关节出现膝过伸。采用三维运动平台联合交替垂直振动疗法对老年患者进行辅助训练时可有效促进平衡能力以及躯干核心控制能力的提高,该平台的椭圆运动对老年患者运动能力恢复有明显的促进作用,可提高腰腹盆骨及膝关节的控制能力,改善患者步行能力,此外采用该方案对患者干预后有助于增加本体感觉输入,刺激双下肢肌群交

替收缩,模拟步行活动肌肉收缩,改善步行能力,提高平衡功能,并可有效提高老年患者步行的姿态控制能力,显著改善老年患者步行能力。

综上所述,采用三维运动平台结合交替垂直振动疗法可有效提高 AIS 伴偏瘫老年患者步行能力及平衡能力。

【参考文献】

- [1] 杜亚明,赵志刚.神经保护药治疗急性缺血性脑卒中的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2018,34(6):725-727.
- [2] 徐慧霞,徐利萍,胡军,等.急性缺血性脑卒中伴偏瘫患者应用早期个性化综合康复治疗的效果[J].现代实用医学,2019,31(6):835-836,844.
- [3] 陈奕杰,余崔,崔微,等.不同强度低频重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能和认知功能障碍的疗效[J].四川医学,2019,40(7):657-661.
- [4] 包玉涛.核心稳定性训练护理对脑卒中偏瘫患者平衡功能和步行能力的影响[J].中国伤残医学,2019,27(1):85-86.
- [5] 朱宗俊,肖洪波,陈瑞全,等.头针互动 MOTOMed 智能运动训练对脑卒中偏瘫患者下肢痉挛和运动功能的影响[J].安徽医学,2019,40(6):642-645.
- [6] 华强,夏文广,李冰冰,等.经颅直流电刺激联合虚拟情景互动训练对脑梗死偏瘫上肢功能及 ADL 的影响[J].中国康复,2020,35(1):15-18.
- [7] 胡杨真.影响急性缺血性脑卒中患者大脑侧支血管形成的相关因素分析[J].心脑血管病防治,2019,19(4):296-298,303.
- [8] 张晶晶,李艳.脑卒中偏瘫步态特点及康复策略[J].中国老年学杂志,2019,39(5):26-29.
- [9] 刘桑,焦富英.针灸联合康复治疗对老年中风偏瘫患者日常生活能力评分与运动功能评分的影响[J].世界中医药,2018,13(4):974-977.
- [10] 孙志成,王彤.三维运动分析系统在康复医学评估检测中的应用进展[J].中国康复医学杂志,2018,33(2):234-238.
- [11] 杜志伟,陈艳,王路,等.三维运动平台训练对脑卒中偏瘫患者膝过伸步态的影响研究[J].中国康复,2019,34(9):469-472.
- [12] 宫良丰,齐志明,李庆,等.本体感觉强化训练联合肌力训练对全膝关节置换术患者下肢功能恢复的影响[J].中国医师杂志,2019,21(2):261-263.
- [13] 杜玲玲,夏清.脑卒中偏瘫患者膝过伸步态运动学特点分析[J].中国康复,2018,33(1):7-10.

4例重型新型冠状病毒肺炎患者临床及实验室检查特点分析

全斌¹, 韩文正², 杨进孙¹, 盛皓宇¹, 朱玲玲¹, 梁曼曼¹, 侯为顺¹, 杨江华¹

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

【摘要】目的:总结重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的临床特征、实验室检查特点及转归,为更好地防治重型 COVID-19 提供科学依据。**方法:**整理 2020 年 1 月 23 日~2 月 22 日在弋矶山医院治愈出院的 4 例重型 COVID-19 患者的临床资料,对其一般资料、临床体征、实验室检查、治疗措施及转归情况进行分析。**结果:**患者平均年龄为(52.0±3.92)岁,主要临床症状为发热、干咳、乏力、胸闷及呼吸困难等,4 例患者中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)分别为 19.5、11.0、15.0、4.7;CD3+T 淋巴细胞(318.75±166.58)×10⁶ g/L、CD3+CD4+T 淋巴细胞(189.75±128.77)×10⁶ g/L、CD3+CD8+T 淋巴细胞(107.25±43.22)×10⁶ g/L 均较正常水平下降,胸部 CT 表现为双肺外带多发斑片状阴影。4 例患者住院期间接受了高流量氧疗(HFNC)、免疫调节、抗病毒等综合治疗后均好转出院。**结论:**早期识别重症患者,及时有效的呼吸支持、免疫调节等综合治疗有助于降低不良后果的发生。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;重型;高流量氧疗;淋巴细胞亚群

【中图分类号】R 563.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.016

Analysis on the clinical features and laboratory findings of severe COVID-19 in 4 cases

QUAN Bin, HAN Wenzheng, YANG Jinsun, SHENG Haoyu, ZHU Lingling, LIANG Manman, HOU Weishun, YANG Jianghua

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

【Abstract】Objective: To analyze the clinical features, laboratory findings and therapeutic outcomes of severe COVID-19 patients for scientific evidences to plan better prevention and treatment of this infection. **Methods:** The clinical data, including general information, clinical manifestations, laboratory studies, treatment strategies and outcomes, were obtained from 4 cases of severe COVID-19 treated in our hospital between January 23th and February 22th, 2020, and analyzed. **Results:** The median age of the patients was (52.0±3.92) years. Common symptoms included fever, dry cough, fatigue, chest tightness and dyspnea. Peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was 19.5, 11.0, 15.0 and 4.7, respectively for the 4 patients. CD3+T, CD3+CD4+ T and CD3+CD8+T lymphocytes were (318.75±166.58) ×10⁶ g/L, (189.75±128.77) ×10⁶ g/L and (107.25±43.22) ×10⁶ g/L, respectively, which was lower than normal levels. Chest CT was distinguished by multiple patchy shadows, distributed at bilateral lung fields. The four patients were cured and discharged after treatment with HFNC, immune regulation and antiviral. **Conclusion:** Early identification of severe patients, timely and comprehensive treatment measures such as respiratory support and immune regulation can reduce the occurrence of adverse consequences.

【Key words】 coronavirus disease 2019; severe disease; high-flow nasal cannula oxygen therap; lymphocyte subsets

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染导致的一种新发传染病,以其高传染性和隐秘性迅速在全球扩散,对人类健康、社会、经济等均产生巨大影响^[1-2]。根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》^[3] COVID-19 可分 4 型:轻型、普通型、重型、危重型。弋矶山医院作为皖南地区危重症病例救治基地,目前已治愈出院

4 例重型患者,本研究总结患者的一般资料、临床特征和实验室检查特点等,以期对重型 COVID-19 患者的早期判断、临床治疗及康复等提供理论参考。报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2020 年 1 月 23 日~2 月 22 日在弋矶山医院治愈出院的 4 例重型 COVID-

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085QH325);芜湖市科技攻关应急项目(2020dx1)

收稿日期:2020-03-08

作者简介:全斌(1989-),男,住院医师,硕士,(电话)18305539343,(电子信箱)quanbin417@126.com;

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

19 患者,男 2 例,女 2 例,年龄 47~56 岁。4 例患者均经外院咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测阳性后转诊至我院。

1.2 判断标准 重型诊断标准^[3-4]:①出现气促,呼吸频率增快 ≥ 30 次/分钟;②静息状态下,氧饱和度 $\leq 93\%$;③动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg;④肺部影像学显示 24~48 h 内病灶进展 $>50\%$;确诊病例同时符合以上标准之一可诊断重型 COVID-19。出院标准^[3]:①体温恢复正常 1 d 以上;②呼吸道症状明显好转;③肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善;④连续 2 次呼吸道标本核酸检测阴性(采样间隔至少 1 d)。排除标准:①分型为轻型、普通型、危重型的 COVID-19 患者;②疑似病例;③尚在住院的患者;④其他病毒感染导致的肺炎病例。

1.3 分析指标 回顾性分析 4 例重型 COVID-19 患者的流行病学史、临床症状、体征、既往病史、实验室检查、治疗措施及转归情况。

1.4 统计学方法 将数据录入 SPSS 18.0 统计软件并进行数据处理。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例数表示。

2 结果

2.1 基本情况 患者一般资料见表 1,入院时生命体征和临床特征见表 2。4 例重型 COVID-19 患者均有明确流行病学史,平均年龄为(52.0 \pm 3.92)岁,既往均有慢性病史。主要临床症状为发热、干咳、乏力、胸闷,严重者还伴有呼吸困难,入院非吸氧状态下指脉氧饱和度为(77.25 \pm 5.85)%,发病至首次住院时间为(7.00 \pm 2.58)d,平均住院时间为(14.25 \pm 4.43)d。

表 1 4 例重型 COVID-19 患者一般资料

	例 1	例 2	例 3	例 4
年龄/岁	47	56	54	51
性别	男	女	男	女
职业	商人	工人	农民	农民
流行病学史	由武汉返乡	由武汉返乡	接触武汉返乡人	接触武汉返乡人
既往病史	2 型糖尿病	2 型糖尿病	乙型病毒性肝炎	高血压病
发病至首次住院时间/d	8	4	6	10
住院天数/d	10	19	17	11

表 2 4 例重型 COVID-19 患者入院时生命体征和临床特征

	例 1	例 2	例 3	例 4
体温/ $^{\circ}\text{C}$	37.9	37.2	38.2	38.0
脉搏/(次/分钟)	105	92	89	98
呼吸/(次/分钟)	23	24	22	25
指脉氧饱和度/%	84	71	80	74
血压/mmHg	157/96	145/85	138/79	105/76
发热	有	有	有	有
咳嗽	有	有	有	有
是否有痰	无	有	无	无
胸闷	有	有	有	有
呼吸困难	无	有	有	有
疲乏	有	有	有	有
腹泻	无	无	有	无
咽痛	无	无	无	无
肌肉酸痛	无	有	无	无

2.2 实验室检查 4 例重型 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 核酸检测均为阳性,排除甲、乙型流感病毒感染。外周血淋巴细胞绝对值均有不同程度下降,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)分别为 19.5、11.0、15.0、4.7。淋巴细胞亚群分析提示 CD3+T 淋巴细胞(318.75 \pm 166.58) $\times 10^6$ g/L、CD3+CD4+T 淋巴细胞(189.75 \pm 128.77) $\times 10^6$ g/L、CD3+CD8+T 淋巴细胞(107.25 \pm 43.22) $\times 10^6$ g/L 均较正常水平下降。多数患者出现 C 反应蛋白明显增高,降钙素原均在正常值范围。生化检查除例 3 出现了谷丙、谷草转氨酶轻度升高外,其余各指标均正常。在鼻导管 2~3 L/min 吸氧情况下查动脉血气仍均有明显低氧血症, PaO_2 平均(68.55 \pm 2.12)mmHg,但无二氧化碳潴留。

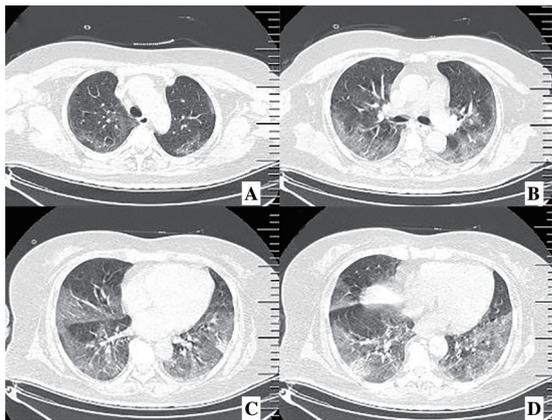
2.4 胸部影像学特征 重型 COVID-19 胸部 CT 显示为双肺多叶见多发斑片状密度增高影,弥漫性分布,密度不均匀,以胸膜下、肺外周带显著,部分为磨玻璃样密度影,不伴有胸腔积液。见图 1。

2.5 治疗措施 ①一般治疗:卧床休息,监测生命体征,按照甲类传染病防治方法隔离。②抗病毒:干扰素 α 雾化(每次 500 万 U,每日 2 次,5~7 d)联合口服洛匹那韦/利托那韦(每次 2 粒,每日 2 次,不超过 10 d),其中有 2 例患者口服洛匹那韦/利托那韦后轻度腹泻等不适,增加双歧杆菌活菌制剂调节肠道菌群。③氧疗:4 例患者入院时均喘闷明显,氧饱和度低于 93%,遂予以经鼻高流量鼻吸氧(high-flow nasal canula, HFNC),初始参数设置为:气体流量 30~60 L/min,氧浓度 40%~55%,其中 2 例患者同时配合间断性俯卧位通气、振动排痰,HFNC 使用 2~4 d 后所有患者临床和指脉氧饱和度均显著改善,随后更

换为鼻导管吸氧。④糖皮质激素:4例中有3例使用了甲泼尼龙琥珀酸钠,入院当天开始,3~4 d,每日剂量从1~2 mg/kg开始。⑤重症患者淋巴细胞绝对值、CD3+、CD3+CD4+及CD3+CD8+T淋巴细胞均有不同程度下降,对于下降明显的例2和例3予以皮下注射胸腺法新(3~5 d)。⑥其他支持对照处理:平喘化痰、预防性抗感染、营养支持以及维持水电解质酸碱平衡等处理。

表3 4例重型 COVID-19 患者入院时实验室检查结果

	例1	例2	例3	例4
SARS-CoV-2 核酸	阳性	阳性	阳性	阳性
甲型流感病毒核酸	阴性	阴性	阴性	阴性
乙型流感病毒核酸	阴性	阴性	阴性	阴性
白细胞/($\times 10^9$ g/L)	8.7	9.9	10.0	5.4
中性粒细胞绝对值/($\times 10^9$ g/L)	7.8	8.8	9.0	4.2
淋巴细胞绝对值/($\times 10^9$ g/L)	0.4	0.8	0.6	0.8
血小板/($\times 10^9$ g/L)	186	168	211	201
血红蛋白/(g/L)	139	134	119	120
CD3+/($\times 10^6$ g/L)	250	333	150	542
CD3+CD4+/($\times 10^6$ g/L)	88	219	92	360
CD3+CD8+/($\times 10^6$ g/L)	122	100	52	155
CD3-CD16+5/($\times 10^6$ g/L)	38	15	201	72
CD3-CD19+/($\times 10^6$ g/L)	95	420	223	136
降钙素原/(ng/mL)	0.25	0.30	0.09	0.14
C反应蛋白/(mg/L)	84	8.2	12	110.2
谷丙转氨酶/(U/L)	57	17	127	43
谷草转氨酶(U/L)	19	16	87	43
pH	7.44	7.44	7.42	7.46
PaO ₂ /mmHg	71.3	66.2	68.8	67.9
PaCO ₂ /mmHg	31.0	28.7	25.9	26.6
乳酸/(mmol/L)	2.7	2.2	2.7	2.1



A~D. 例2患者胸部 HRCT,两肺见散在多发片状高密度影,呈磨玻璃样改变,内见支气管气像,密度不均,以两肺边缘及下肺显著。

图1 重型 COVID-19 患者胸部影像学资料

3 讨论

SARS-CoV-2 属于 β 属的新型冠状病毒,研究^[5]表明 SARS-CoV-2 与急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)具有 75%~80% 同源性,其受体都是血管紧张素转化酶 2(ACE2)^[6],人体 ACE2 主要表达于肺组织、免疫器官、胃肠道以及血管内皮细胞等。SARS-CoV-2 通过呼吸道侵及机体 II 型肺泡上皮细胞,造成充血、水肿,肺间质增厚,随着病情进展肺泡腔内纤维蛋白大量渗出形成透明膜,导致气体的弥散交换功能下降。因此患者主要症状为咳嗽、气喘、胸闷、呼吸困难,重症者迅速发展为急性呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和感染性休克等^[4]。在呼吸系统表达 ACE2 有 83% 是 II 型肺泡上皮细胞^[6],而肺的外周带及胸膜下是终末细支气管膨大形成肺泡管的密集区域,因而 COVID-19 患者胸部 CT 早期病灶主要分布在胸膜下及肺外周带。

研究发现 18.98% 的 COVID-19 患者会在发病 5 d 左右出现呼吸困难、低氧血症,部分患者发病的第 8 天甚至出现 ARDS^[1]。本研究的 4 例患者入院时 PaO₂/FiO₂ 仅为 246、201、208、206。因此呼吸支持治疗对于重症患者尤为重要,当患者接受标准氧疗后低氧血症无法缓解时应考虑使用 HFNC 或无创通气(non invasive ventilation, NIV)^[3-4]。与传统氧疗及 NIV 相比,HFNC 对于重型 COVID-19 具有一定优势^[4,7]:①HFNC 最高达 60 L/min,可冲击减少呼吸道解剖死腔,提高呼气末肺容积,改善氧合;②提供稳定的氧浓度和流速;③HFNC 通过加热湿化气体,增强黏膜纤毛清理能力,有助于祛痰;④使用 HFNC 可避免氧疗的中断,提高了患者的舒适度。因此,对于急性低氧性呼吸衰竭和轻、中度 ARDS 患者(PaO₂ > 150 mmHg, FiO₂ \leq 300 mmHg)首选 HFNC,不仅可改善患者的缺氧状况,更能降低气管插管率,防止病情向危重型的升级。但 HFNC 治疗期间应密切观察生命体征,如果出现呼吸频率升高(>30 次/分钟)、指脉氧下降(<93%)或氧合指数进行性下降(PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg)预示病情恶化,HFNC 成功率低,需决定是否更换为更高级的呼吸支持^[4]。

早期识别疾病的重症危险因素有助于及时防备和处理。细胞因子风暴可通过多途径引发淋巴细胞焦亡、凋亡,从而造成淋巴细胞计数减少,Liu 等^[8]统计表明 NLR 的降低是 COVID-19 患者危重性的独立危险因素,在年龄 > 50 岁的中老年人群中,当 NLR \geq 3.13,一半患者会发展成重症。本院出院的 4 例

重型患者淋巴细胞绝对值出现了不同程度的下降, NLR 分别为 19.5、11.0、15.0、4.7, 均 >3.13 。淋巴细胞在机体免疫调节中发挥重要作用, CD3+CD4+ 为辅助性诱导性 T 淋巴细胞亚群, 可促进 B 淋巴细胞、巨噬细胞的增殖与分化, 放大免疫反应; 活化的 CD3+CD8+ 淋巴细胞分泌的 IFN- γ 、穿孔素和粒溶素等对靶细胞产生直接的细胞毒作用。4 例患者淋巴细胞亚群示 CD3+T 淋巴细胞 (318.75 ± 166.58) $\times 10^6$ g/L、CD3+CD4+T 淋巴细胞 (189.75 ± 128.77) $\times 10^6$ g/L、CD3+CD8+T 淋巴细胞 (107.25 ± 43.22) $\times 10^6$ g/L 均较正常水平下降, 这和 Chen 等^[9] 临床研究一致, 绝大多数重症患者 CD3、CD3+CD4、CD3+CD8 (分别为 100%、100% 和 87.5%) 计数都会下降, 而 NK 细胞 (CD3-CD16+5)、B 细胞 (CD3-CD19+) 下降幅度和比例均较小, 甚至 26.5% 的重症病例由于 T 淋巴细胞显著下降导致 B 细胞的百分率相对升高。因此, 淋巴细胞亚群中 CD3+、CD3+CD4+、CD3+CD8+ 可作为 COVID-19 严重程度和临床疗效的潜在预测因子^[9]。胸腺肽 $\alpha 1$ 是一种由胸腺分泌的一种乙酰化多肽, 可促进 T 淋巴细胞的生长、增殖及成熟, 增强细胞因子的释放。所以对淋巴细胞计数低、细胞免疫功能低下的重症 COVID-19 患者, 建议应用胸腺肽 $\alpha 1$, 对阻止病情重症化、缩短排毒时间及降低 28 d 病死率具有一定效果^[4,10]。

综合相关文献报道, 高龄、持续下降的氧合指数、NLR ≥ 3.13 以及紊乱的淋巴细胞亚群均是重型 COVID-19 患者的临床特征^[1,3,4,8]。目前尚没有针对 SARS-CoV-2 的特效抗病毒药^[3], 因此对于重型 COVID-19 患者需采取综合性治疗措施, 在对症治疗的基础上, 早期识别高危因素并进行重症监护处理, 及时有效的呼吸支持、免疫调节等有助于降低不良后果的发生。

【参考文献】

- [1] HUANG C, WANG Y, LI X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *The Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506.
- [2] ROTHAN HA, BYRAREDDY SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 109 (1): 102-107.
- [3] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎的诊疗方案 (试行第六版) [EB/OL]. [2020-02-18] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtm>. 1.
- [4] 中华医学会重症医学分会, 中国医师协会重症医学医师分会, 中国病理生理学会危重病医学专业委员会. 重症新型冠状病毒肺炎管理专家推荐意见 [J]. *中华重症医学电子杂志 (网络版)*, 2020, 6 (1): 1-11.
- [5] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798): 270-273.
- [6] ZHAO Y, ZHAO Z, WANG Y, *et al.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 202 (5): 756-759.
- [7] HUANG CC, LAN HM, LI CJ, *et al.* Use high-flow nasal cannula for acute respiratory failure patients in the emergency department: a meta-analysis study [J]. *Emergency Medicine International*, 2019, 19 (5): 925-935.
- [8] LIU J, LIU Y, XIANG P, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18: 1-12.
- [9] CHEN G, WU D, GUO W, *et al.* Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease [J]. *J Clin Invest*, 2020, 201 (2): 13-18.
- [10] WU M, JI JJ, ZHONG L, *et al.* Thymosin $\alpha 1$ therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study [J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 88 (101): 5767-5769.

31例新型冠状病毒肺炎住院患者的临床特征及转归分析

李世荣¹,杨刚¹,黄芬²,何慧²,李业山¹,杨江华³,季学磊¹

(1. 芜湖市第二人民医院 呼吸内科,安徽 芜湖 241000;2. 芜湖市第三人民医院 肺科,安徽 芜湖 241000;3. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 感染性疾病科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:描述分析芜湖市新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的临床特征及其转归,总结临床治疗方案,并分析COVID-19患者预后的影响因素。**方法:**收集芜湖市已出院的31例COVID-19患者的临床资料,总结其临床表现、实验室检查结果以及影像学表现,回顾性分析影响患者临床预后的各种可能因素。**结果:**31例患者的年龄中位数为39(32~54)岁,入院时白细胞减少5例(16.1%),淋巴细胞减少9例(29%),其中29例(93.5%)胸部CT有异常表现,20例(64.5%)为双侧病灶。从发病到住院的中位时间为4(2~6)d,使用糖皮质激素11例(35.5%),三联抗病毒治疗患者5例(16.1%)。病毒清除时间14(11.5~16)d,症状持续时间7(5~10.5)d,住院时间18.5(16~21)d。多元线性回归分析显示激素治疗对患者临床预后影响无统计学意义($P>0.05$),三联抗病毒治疗可能缩短病毒清除时间($-3.86,95\%CI:-7.59,-0.19,P=0.040$)及住院时间($-5.57,95\%CI:-10.24,-0.90,P=0.022$)。**结论:**所有轻症COVID-19患者均预后良好,三联抗病毒治疗可能缩短病毒清除时间及住院时间。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;临床特征;抗病毒药物;转归

【中图分类号】R 563.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.017

Clinical characteristics of COVID-19 and analysis of the outcomes in 31 cases

LI Shirong, YANG Gang, HUANG Fen, HE Hui, LI Yeshan, YANG Jianghua, JI Xuelei

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

【Abstract】Objective: To describe the clinical characteristics of COVID-19, and analyze the factors affecting prognosis as well as outcomes of patients for summarizing the clinical experience in diagnosis and treatment of this infection. **Methods:** The clinical data were obtained from 31 COVID-19 patients discharged from hospital in Wuhu area, and retrospectively analyzed pertinent to the clinical manifestations, both laboratory and imaging findings and potential factors affecting the prognosis in clinic. **Results:** The median age (ranging from 32 to 54 years) was 39 years for the 31 patients. Clinical pictures consisted of leukopenia in 5 cases (16.1%) and lymphopenia in 9 (29%) upon admission. Abnormal chest CT findings were seen in 29 (93.5%) of the 31 cases. Twenty patients (64.5%) demonstrated bilateral lung involvement. The median time from onset to hospitalization was 4 days (ranging from 2 to 6 days). Eleven patients (35.5%) were treated with glucocorticoids, and another 5 (16.1%) received triple antiviral therapy. Virus clearance time was 14 days (ranging from 11.5 to 16 days). Symptom duration and hospital stay were 7 days (5 to 10.5 days) and 18.5 days (16 to 21 days), respectively. Multiple linear regression analysis indicated that hormone therapy had no significant effect on the clinical prognosis of patients ($P>0.05$), yet triple antiviral therapy potentially shortened the time of virus clearance and hospital stay ($-3.86, 95\% CI: -7.59, -0.19, P=0.040$; $-5.57, 95\% CI: -10.24, -0.90, P=0.022$, respectively). **Conclusion:** Prognosis is better in patients with mild COVID-19, and triple antiviral therapy may shorten the time for virus clearance and hospital stay.

【Key words】 coronavirus disease 2019; clinical characteristics; antiviral drugs; outcome

自2019年12月因新型冠状病毒感染所致的肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情以来,伴随着春节前的人员流动,疫情迅速在全国蔓延^[1]。流行病学统计调查已证实,COVID-19病原体为新型冠状病毒SARS-CoV-2,病毒经呼吸道飞沫

及密切接触传播,存在人传人风险^[2]。其病死率据报道接近2%,较重症急性呼吸综合征(SARS 60岁以上患者病死率>40%)和中东呼吸综合征(MERS病死率30%)明显下降^[3-4]。现有文献主要描述了武汉及其他地区的COVID-19患者临床特点^[5-6],尚

基金项目:芜湖市科技攻关应急项目(2020dx2-1)

收稿日期:2020-03-24

作者简介:李世荣(1981-),男,副主任医师,(电话)18055316951,(电子信箱)lsh666888@163.com;

季学磊,女,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)1370779310@qq.com,通信作者。

无文献分析芜湖市 COVID-19 患者的临床特点。根据中华人民共和国卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》诊断标准^[7],芜湖市确诊的 31 例 COVID-19 患者主要为轻型和普通型患者,本文统一描述为轻症患者,本研究总结 31 例患者的临床特征,同时分析现有治疗方案对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究为多中心、回顾性、观察性研究,纳入截至 2020 年 2 月 19 日芜湖市第三人民医院、芜湖市第二人民医院以及弋矶山医院收治的 COVID-19 患者。本研究经医院伦理委员会批准[伦理编号:(2020)论文伦审第(01)号]。

1.2 资料收集 通过电子病历收集所有 COVID-19 患者的临床资料,包括年龄、性别、武汉接触史、临床表现、实验室检查、影像学特征、治疗措施及临床预后资料(病毒核酸转阴时间、症状好转时间以及住院时间)。

核酸转阴定义为至少连续两次间隔 24 h 的咽拭子病毒核酸检测为阴性,病毒转阴时间定义为自症状出现开始至第 1 次测试的阴性结果的时间间隔^[8]。临床症状好转由主管医师根据患者的临床症状、体征、实验室及影像学检查结果综合判定。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;分类资料采用频率及比率描述。临床预后的相关影响因素采用多元线性回归分析(enter 法)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COVID-19 患者临床基线特征 31 例患者年龄 4 ~ 81 岁,中位年龄 39(32 ~ 54)岁,所有病例均为轻症患者,其中轻型 2 例(6.5%),普通型 29 例(93.5%),目前均已治愈出院,从发病到住院的中位时间为 4(2 ~ 6)d。21 例(67.7%)患者有湖北暴露史,包含 6 例家庭聚集性发病患者,1 例(3.2%)无明确流行病学相关史(表 1)。

2.2 COVID-19 患者实验室检查结果及影像学表现

患者均行胸部 CT 检查,其中 29 例(93.5%)胸部 CT 有异常表现,20 例(64.5%)为双侧病灶。5 例(16.1%)患者白细胞降低,9 例(29%)淋巴细胞计数减低,淋巴细胞绝对值 $1.39(0.96 \sim 1.64) \times 10^9/L$ (表 2)。

2.3 COVID-19 患者的治疗措施及影响预后因素的多元线性回归分析 所有患者均给予抗病毒治疗,

11 例(35.5%)患者在入院后 24 h 内使用了糖皮质激素治疗,使用糖皮质激素患者往往具有更多的临床症状,更低的淋巴细胞计数以及更广泛的胸部影像学表现。经过有效治疗后,复查咽拭子核酸均转阴,转阴时间为 14(11.5 ~ 16)d,症状总体持续时间 7(5 ~ 10.5)d,住院时间 18.5(16 ~ 21)d。治疗过程中 12 例(38.7%)出现肝损伤(表 3)。

表 1 COVID-19 患者临床基线特征

一般资料	
年龄/岁	39(32 ~ 54)
≤18[n(%)]	4(12.9)
19 ~ 40[n(%)]	12(38.7)
41 ~ 65[n(%)]	13(41.9)
≥66[n(%)]	2(6.5)
性别	
男[n(%)]	20(64.5)
女[n(%)]	11(35.5)
分型	
轻型[n(%)]	2(6.5)
普通型[n(%)]	29(93.5)
合并症	
高血压[n(%)]	7(22.6)
糖尿病[n(%)]	1(3.2)
冠心病[n(%)]	1(3.2)
慢性乙型肝炎病毒感染[n(%)]	2(6.5)
吸烟[n(%)]	2(6.5)
武汉暴露史[n(%)]	
是	21(67.7)
否	10(32.3)
激素使用情况[n(%)]	
是	11(35.5)
否	20(64.5)
发热[n(%)]	25(80.6)
最高体温/℃	38(37.6 ~ 38.8)
<37.3[n(%)]	6(19.4)
37.3 ~ 38.0[n(%)]	11(35.5)
38.1 ~ 39.0[n(%)]	12(38.7)
>39.0[n(%)]	2(6.5)
咳嗽[n(%)]	19(61.3)
干咳[n(%)]	14(45.3)
咳痰[n(%)]	5(16.1)
肌肉酸痛或乏力[n(%)]	18(58.1)
头痛[n(%)]	4(12.9)
咽痛[n(%)]	2(6.5)
腹泻[n(%)]	5(16.1)
鼻塞、流涕[n(%)]	5(16.1)
呼吸频率(次/分钟)	20(18.5 ~ 20)
心率(次/分钟)	84(75 ~ 95)
收缩压/mmHg	127(122 ~ 137)
舒张压/mmHg	78(68 ~ 96)
外周血氧饱和度/%	98(96 ~ 98.5)
发病至入院时间/d	4(2 ~ 6)

表2 COVID-19 患者入院时实验室检查结果及影像学表现

检查指标	
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	5.26(4.28~6.56)
<4.0[n(%)]	5(16.1)
4.0~10.0[n(%)]	25(80.6)
>10.0[n(%)]	1(3.2)
中性粒细胞计数/($\times 10^9/L$)	3.12(2.44~4.19)
淋巴细胞计数/($\times 10^9/L$)	1.39(0.96~1.64)
<1.0[n(%)]	9(29)
≥ 1.0 [n(%)]	22(71)
血红蛋白/(g/L)	132(118.5~145)
血小板计数/($\times 10^9/L$)	152(133.5~178.5)
<100[n(%)]	2(6.5)
≥ 100 [n(%)]	29(93.5)
APTT/s	32.2(20~36)
D-二聚体/(mg/L)	0.72(0.49~1.21)
>1 $\mu g/mL$ [n(%)]	11(35.5)
谷丙转氨酶/(U/L)	21(15.5~30.5)
<40[n(%)]	25(80.6)
≥ 40 [n(%)]	6(19.4)
白蛋白/(g/L)	41.6(39.3~43.3)
肌酸/($\mu mol/L$)	70.5(56.5~78.5)
<130[n(%)]	31(100.0)
≥ 130 [n(%)]	0(0.0)
乳酸脱氢酶(U/L)	180(154~212)
<225[n(%)]	26(83.9)
≥ 225 [n(%)]	5(16.1)
肌酸激酶/(U/L)	48(41~72)
<175[n(%)]	27(87.1)
≥ 175 [n(%)]	2(6.5)
肌钙蛋白/($\mu g/L$)	0.21(0.16~0.23)
降钙素原/(ng/mL)	0.21(0.12~0.27)
0.1~0.5[n(%)]	29(93.5)
>0.5[n(%)]	1(3.2)
C反应蛋白/(mg/L)	23.2(6.9~90)
>10[n(%)]	20(64.5)
肺炎[n(%)]	29(93.5)
双肺病变[n(%)]	20(64.5)

注:1例患者未测降钙素原,2例患者未测肌酸激酶。

根据患者临床特征和治疗方案的不同,对预后进行分析,使用糖皮质激素与核酸转阴时间(-1.37, 95% CI: -4.36, 1.63, $P=0.352$)、住院时间(0.80, 95% CI: -2.97, 4.58, $P=0.659$)以及症状持续时间(-0.27, 95% CI: -4.8, 4.27, $P=0.903$)相关性无统计学意义,同时患者年龄、白细胞减少、淋巴细胞减少、CRP增高及合并肺炎对预后亦无影响。但三联抗病毒治疗可能缩短病毒清除时间(-3.86, 95% CI: -7.59, -0.19, $P=0.040$)及住院时间(-5.57,

95% CI: -10.24, -0.90, $P=0.022$)(表4)。

表3 COVID-19 患者的治疗措施

治疗措施及结果	
抗生素[n(%)]	15(48.4)
莫西沙星[n(%)]	14(45.2)
莫西沙星治疗持续时间/d	6.5(3.5~7.0)
洛匹那韦/利托那韦+ α 干扰素吸入[n(%)]	26(83.9)
阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦+	5(16.1)
α 干扰素吸入[n(%)]	
α 干扰素吸入持续时间/d	15(10~17)
抗病毒药物治疗时间/d	10(8~11.5)
糖皮质激素使用[n(%)]	11(35.5)
糖皮质激素治疗时间/d	5(4.5~5.0)
病毒清除时间/d	14(11.5~16)
症状持续时间/d	7(5~10.5)
住院时间/d	18.5(16~21)
肾损伤[n(%)]	0(0)
肝损伤[n(%)]	12(38.7)

3 讨论

由 SARS-CoV-2 感染所致的轻症 COVID-19 患者临床预后良好,其主要以发热、乏力及干咳为临床表现。本研究也证实发热、干咳及乏力分别占临床表现的 80.6% (25 例)、45.3% (14 例)、58.1% (18 例),其余症状还有咳痰、流涕及腹泻等。所有患者中男性占多数,达 20 例(64.5%),但男女患者比例差异无统计学意义,与早期报道男性易感不符^[2],考虑因芜湖市确诊 COVID-19 患者较少且主要为输入性病例,因此可能会导致统计误差。

所有患者中包括未成年人 4 例(12.9%),均有武汉暴露史,临床症状表现轻,考虑可能为未成年人免疫系统不健全,从而由病毒通过细胞因子、炎症介质引起的自身免疫应答不强有关,或者由于未成年人吸入病毒载量不高所致^[9-10]。在本研究中共有 11 例患者使用了糖皮质激素,使用糖皮质激素的患者具有更多的临床症状、更低的淋巴细胞计数及更广泛的胸部影像学表现,结果显示糖皮质激素使用组与未使用组,临床预后差异无统计学意义。在 SARS 与 MERS 研究中显示糖皮质激素可能会导致更高的病死率及延缓病毒清除^[11-12]。但对于普通型患者早期使用糖皮质激素是否与患者临床预后相关性,有待扩大样本量进一步研究。由于本研究患者均为轻症患者,患者年龄、白细胞减少、淋巴细胞减少、CRP 增高及合并肺炎对预后影响差异无统计学意义,而在另一项重症患者研究中,高龄是患者不良预后的重要危险因素^[13],可进一步研究轻症患者转为重症的预测危险因素以帮助临床医生早期发

现不良预后患者。

表4 影响 COVID-19 患者预后因素的多元线性回归分析

变量	病毒清除时间 95% CI	P	住院时间 95% CI	P	症状持续时间 95% CI	P
年龄	0.03(-0.05,0.11)	0.413	0.05(-0.04,0.15)	0.278	0.02(-0.10,0.14)	0.767
白细胞减少	0.65(-2.70,4.00)	0.689	1.59(-2.64,5.81)	0.442	2.52(-2.55,7.59)	0.312
淋巴细胞减少	0.77(-2.01,3.5)	0.569	2.68(-0.83,6.19)	0.126	-3.07(-7.28,1.15)	0.144
CRP 增高	2.00(-1.08,5.08)	0.189	3.66(-0.21,7.54)	0.063	0.43(-4.22,5.09)	0.848
合并肺炎	2.32(-3.86,8.50)	0.441	0.17(-7.96,7.62)	0.964	1.18(-8.17,10.54)	0.794
使用糖皮质激素	-1.37(-4.36,1.63)	0.352	0.80(-2.97,4.58)	0.659	-0.27(-4.84,4.27)	0.903
阿比多尔+洛匹那韦/ 利托那韦+干扰素 α 吸入	-3.86(-7.59,-0.19)	0.040	-5.57(-10.24,-0.90)	0.022	-1.81(-7.41,3.79)	0.507

由于没有临床证据支持针对 COVID-19 的任何特定治疗,目前在实践中使用的所有药物都基于 SARS、MERS、流感或体外研究^[14]。干扰素具有广谱的抗病毒和免疫调节作用,可有效遏制病毒侵袭和感染的发生^[15]。近期一项回顾性观察研究比较了阿比多尔加 α 干扰素吸入、洛匹那韦/利托那韦加 α 干扰素吸入和单独 α 干扰素吸入的临床疗效,结果显示这些组间的病毒清除时间和症状持续时间没有显示出任何统计意义^[16]。本研究发现三种抗病毒药物联合的治疗方案可能缩短病毒清除时间及住院时间,可扩大样本量进一步研究。

本研究存在一定的局限性,因为系回顾性、观察性研究且样本量较少,同时患者后期随访结果未完成,因此无法全面评估 COVID-19 对患者的影响,尤其是远期预后影响。但本研究纳入了几乎所有的芜湖市 COVID-19 的患者,详细描述了此类患者的临床特点、实验室检查、影像学表现及临床转归,有助于提高临床医师对该疾病的认识。

【参考文献】

- [1] ZHU N,ZHANG DY,WANG WL, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China,2019[J]. *N Engl J Med*,2020,382(8):727-733.
- [2] LI Q,GUAN XH,WU P, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan,China,of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *N Engl J Med*,2020,382(13):1199-1207.
- [3] GUAN WJ,NI ZY,HU Y, *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*,2020,382(18):1708-1720.
- [4] WIT ED,DOREMALEN NV,FALZARANO D, *et al.* SARS and MERS:recent insights into emerging coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*,2016,14(8):523-534.
- [5] XU XW,WU XX,JIANG XG, *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2)

outside of Wuhan,China:retrospective case series[J]. *BMJ*,2020,368(2):1-7.

- [6] WANG DW,HU B,HU C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan,China[J]. *JAMA*,2020,323(11):1061-1069.
- [7] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/zycj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [8] ZHA L,LI SR,PAN LL, *et al.* Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *MJA*,2020,212(9):416-420.
- [9] NG EK,NG PC,HON KE, *et al.* Serial analysis of the plasma concentration of SARS coronavirus RNA in pediatric patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *Clin Chem*,2003,49(12):2085-2088.
- [10] MACKAY B. SARS poses challenges for MDs treating pediatric patients[J]. *CMAJ*,2003,168(11):1457.
- [11] SIEMIENIUK RA,MEADE MO,ALONSO-COELLO P, *et al.* Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia;a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*,2015,163(7):519-528.
- [12] TORRES A,SIBILA O,FERRER M, *et al.* Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response;a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2015,313(7):677-686.
- [13] ZHOUF,YU T,DU RH, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan,China;a retrospective cohort study [J]. *Lancet*,2020,395(10229):1054-1062.
- [14] LU HZ. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus(2019-nCoV) [J]. *Biosci Trends*,2020,14(1):69-71.
- [15] 刁慧敏,江杨帆,周秀红,等.重组人干扰素 α-2b 体外抗呼吸道合胞病毒作用的实验研究[J]. *安徽医学*,2009(5):8-9.
- [16] CHEN J,LING Y,XI XH, *et al.* Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia[J]. *Chin J Infect Dis*,2020,38(12):E008.

纳布啡超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术患者内脏痛的影响

鲁美静,张恺辰,陈永权

(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:评价纳布啡超前镇痛对腹腔镜胆囊切除(LC)术后患者内脏痛的镇痛效果。**方法:**择期行LC患者100例,随机分为纳布啡组(N组)和对照组(C组),每组各50例。所有患者行常规全身麻醉诱导与维持。N组在气管插管后、切皮前15 min 静脉泵注纳布啡0.2 mg/kg,泵注时间10 min,C组给予同等剂量的生理盐水。手术结束后,所有患者皮肤主要切口(脐孔和取胆囊孔)均给予0.5%罗哌卡因10 mL 逐层浸润局部麻醉。于术后1、2、4、8、12、16、20、24 h,采用视觉模拟评分法(VAS)评分记录并比较患者静息及活动时皮肤切口痛评分、内脏痛评分、肩部牵涉痛评分;记录并比较患者拔管时间、拔管时有无躁动、恢复室留观时间;记录并比较术后不良反应发生情况。**结果:**两组患者术后静息状态下切口痛VAS评分,差异无统计学意义($F=1.343, P=0.249$),咳嗽状态下切口痛VAS评分,N组低于C组,差异有统计学意义($F=5.753, P=0.018$);两组患者术后静息状态下内脏痛VAS评分,N组低于C组,差异有统计学意义($F=82.371, P=0.000$),咳嗽状态下内脏痛VAS评分,N组低于C组,差异有统计学意义($F=109.268, P=0.000$);两组患者术后肩部牵涉痛VAS评分,N组低于C组,差异有统计学意义($F=60.302, P=0.000$);两组患者术后镇静程度Ramsay评分,N组高于C组,差异有统计学意义($F=52.965, P=0.000$);两组患者全身麻醉后拔管时间、PACU留观时间、拔管躁动情况、PONV等比较,差异无统计学意义。**结论:**纳布啡超前镇痛可有效缓解LC术后患者内脏痛,降低或减少术后并发症。

【关键词】纳布啡;超前镇痛;腹腔镜胆囊切除术

【中图分类号】R 614.2;R 657.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.018

Effect of preemptive analgesia with nalbuphine on visceral pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

LU Meijing, ZHANG Kaichen, CHEN Yongquan

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

【Abstract】Objective: To evaluate the preemptive analgesic effect of nalbuphine on visceral pain in patients following laparoscopic cholecystectomy(LC). **Methods:** One hundred patients undergoing elective LC were randomly allocated to nalbuphine group (group N) and control group (group C) ($n=50$ for each group). All patients were induced and maintained by general anesthesia. Patients in group N received intravenous infusion of 0.2 mg/kg nalbuphine 15 min after tracheal intubation and before skin incision for 10 min, and those in group C were given the same dose of normal saline. At the end of operation, 10 mL of 0.5% ropivacaine was applied to the major puncture wounds for local infiltration analgesia. VAS was maintained at 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 h after surgery for comparing pain at the incision, viscera and referred shoulder during rest and activity. Other indicators, including the time of extubation, incidence of restlessness during extubation, length of stay in the post-anesthesia care unit(PACU) as well as postoperative adverse reactions, were documented and compared in two groups. **Results:** There was no significant difference between groups in VAS score for incision pain at rest ($F=1.343, P=0.249$), yet the incision pain during coughing was significantly lower in group N than in group C ($F=5.753, P=0.018$). The VAS scoring for visceral pain both at rest and during coughing as well as referred should pain was significantly lower in group N than in group C ($F=82.371, P=0.000$; $F=109.268, P=0.000$; $F=60.302, P=0.000$, respectively), yet Ramsay sedation score for postoperative sedation in group N was higher than that in group C ($F=52.965, P=0.000$). There was no significant difference in extubation time, PACU stay time, restlessness during extubation and postoperative nausea and vomiting(PONV) between the two groups. **Conclusion:** Preemptive analgesia with nalbuphine can effectively relieve visceral pain, and lower or reduce postoperative complications in patients undergone LC.

【Key words】nalbuphine; preemptive analgesia; laparoscopic cholecystectomy

基金项目:皖南医学院重点项目科研基金(WK2019ZF03)

收稿日期:2020-05-12

作者简介:鲁美静(1979-),女,副主任医师,讲师,(电话)13955367332,(电子信箱)619466076@qq.com。

腹腔镜胆囊切除(laparoscopic cholecystectomy, LC)术是经典的微创外科技术,因其微创、切口疼痛程度较轻、术后恢复快等特点,已成为临床首选手术方式。其术后疼痛来源于切口痛、内脏痛以及牵涉痛,术后镇痛方式也常采用多模式镇痛,如麻醉镇痛药物联合切口局部浸润或腹横肌平面阻滞等,但往往需要追加镇痛药物。因此,LC患者术后疼痛问题亟待解决^[1]。纳布啡是阿片类κ家族新成员,对内脏痛的抑制作用较强,但其作为超前镇痛对LC术后内脏痛的影响尚缺乏有效的研究。本研究旨在观察纳布啡超前镇痛对LC患者术后疼痛的影响,评价其临床应用效果,为纳布啡超前镇痛安全合理地应用于临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择弋矶山医院2018年6~10月择期行LC患者100例,ASA I或II级,年龄18~65岁,依照随机化方法用专业统计软件产生的分组随机号分为纳布啡组(N组)和对照组(C组),每组各50例。纳入标准:①体质指数(BMI)18.5~30 kg/m²;②沟通交流正常,具有一定的学习能力;③自愿受试并签署知情同意书。排除标准:①严重的呼吸循环系统疾病,如合并严重的冠状动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌梗死、呼吸衰竭等基础疾病;②神经系统疾病,如严重的脑出血或脑梗后遗症,偏瘫、失语等;③精神心理疾病,如精神分裂、抑郁症等;④长期滥用药物,包括化疗药、镇痛药等;⑤合并明显的肝肾功能异常;⑥妊娠及哺乳期妇女;⑦对阿片类过敏者。

1.2 麻醉方法 患者入室后常规开放外周静脉通道,监测ECG、HR、SPO₂、BP、BIS。麻醉诱导依次缓慢静脉注射舒芬太尼0.5 μg/kg、丙泊酚1~2 mg/kg、顺式阿曲库铵0.15 mg/kg,达到插管条件后行气管内插管。N组在气管插管后、切皮前15 min静脉泵注纳布啡0.2 mg/kg,泵注时间10 min;C组给予同等剂量的生理盐水。麻醉维持采用丙泊酚4~8 mg/(kg·h)、瑞芬太尼0.1~0.3 μg/(kg·min)。术中维持血压波动在基础值的±20%,BIS值在45~55。麻醉机呼吸参数设置为:潮气量6~8 mL/kg,维持术中P_{ET}CO₂35~45 mmHg。缝合皮肤时,所有患者皮肤主要切口(脐孔和取胆囊孔)均给予0.5%罗哌卡因10 mL逐层浸润麻醉。术毕停用异丙酚和瑞芬太尼,待自然清醒后拔除气管导管。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 包括性别、年龄、身高、BMI、入

室血压等。

1.3.2 术后1、2、4、8、12、16、20、24 h 采用VAS评分记录并比较患者静息及活动时皮肤切口痛评分、内脏痛评分、肩部牵涉痛评分。

1.3.3 记录并比较患者拔管时间、拔管时有无躁动、恢复室(PACU)留观时间。

1.3.4 不良反应发生情况 包括术后恶心呕吐(PONV)、Ramsay镇静评分、皮肤瘙痒、尿潴留等。内脏痛观察指标特指患者在明确切口痛之外的右上腹胀痛不适感。

Ramsay镇静评分:1分,患者烦躁不安;2分,患者清醒,能安静合作;3分,患者嗜睡,对指令反应敏捷;4分,患者浅睡眠状态,可迅速唤醒;5分,患者入睡,对呼叫反应迟钝;6分,患者深睡眠状态,对呼叫无反应。

PONV评分:采用VAS,以10cm直尺作为标尺,一端(0分)表示无恶心呕吐,另一端(10分)表示难以忍受的恶心呕吐,4分以下为轻度PONV,4~7分为中度PONV,7分以上为重度PONV。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。一般资料用描述性的统计方法,计量资料均先使用Kolmogorov-Sminov法进行正态分布检验,Levene法检验方差齐性分析。符合正态分布的资料均以均数±标准差表示,非正态分布的资料用中位数或者四分位数表示,计数资料以例数或百分比表示。连续变量资料组间比较采用独立样本t检验分析,重复测量数据采用重复测量数据的方差分析进行检验。计数资料各处理组组间的比较用χ²检验、Fisher精确概率法;等级资料各处理组组间或组内治疗前后比较分析采用Kruskal-Wallis检验(两两比较采用Wilcoxon秩和检验)。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性,见表1。

2.2 两组患者术后静息状态下切口痛VAS评分比较,差异无统计学意义(F=1.343, P=0.249);咳嗽状态下切口痛VAS评分比较N组低于C组,差异有统计学意义(F=5.753, P=0.018),随着时间推移,差异逐渐增大,见表2。

2.3 两组患者术后静息状态下内脏疼痛VAS评分比较,N组低于C组,差异有统计学意义(F=82.371, P=0.000),随着时间推移,差异逐渐增大,术后20 h,差异最大;咳嗽状态下内脏疼痛VAS评分比较N组低于C组,差异有统计学意义(F=

109.268, $P = 0.000$), 随着时间推移, 差异逐渐增大, 术后 20 h, 差异最大; 术后肩部牵涉痛 VAS 评分比较 N 组低于 C 组, 差异有统计学意义 ($F = 60.302, P = 0.000$), 术后 4 h 之后差异逐渐增大, 术后 16 h, 差异最大, 见表 3。

2.4 两组患者术后镇静程度 Ramsay 评分比较, N 组高于 C 组, 差异有统计学意义 ($F = 52.965, P = 0.000$), 术后 16 h 以后, 两组差异无统计学意义, 至术后 24 h, 患者的 VAS 评分均为 2 分, 见表 4。

表 2 两组患者术后静息时和咳嗽时切口痛 VAS 评分比较

		1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	F^*	P^*
静息时	N 组	1.38±1.210	1.36±1.225	1.30±1.389	1.40±1.107	1.54±1.313	1.36±0.827	1.16±0.681	0.94±0.682	5.432	0.000
	C 组	1.46±1.014	1.60±1.212	1.36±1.139	1.84±1.149	1.58±0.950	1.40±0.833	1.40±0.606	1.10±0.544		
咳嗽时	N 组	1.88±0.849	2.22±1.055	2.04±1.370	2.26±1.065	2.22±1.250	2.30±0.375	2.48±0.707	2.20±0.700	6.831	0.000
	C 组	1.96±0.755	2.38±1.028	2.20±1.143	2.50±1.216	2.60±1.355	2.66±0.688	2.82±0.774	2.72±0.904		

注: F^* 为时间效应的比较。

表 3 两组患者术后静息和咳嗽时内脏疼痛以及肩部牵涉痛 VAS 评分比较

		1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	F^*	P^*
静息时	N 组	1.10±1.035	1.18±0.774	1.90±0.763	1.78±0.764	1.58±0.992	1.36±0.827	1.42±0.702	1.36±0.631	19.127	0.000
	C 组	1.56±1.459	1.42±0.835	2.22±0.910	2.34±1.239	2.72±0.784	2.82±0.896	2.98±0.795	2.38±0.697		
咳嗽时	N 组	1.68±0.913	1.84±0.997	1.94±0.712	1.86±1.591	1.82±0.661	1.82±0.720	1.96±0.638	1.70±0.614	13.575	0.000
	C 组	1.64±0.802	2.34±0.848	2.82±0.919	3.22±1.489	3.10±0.789	3.22±0.864	3.32±0.957	2.84±0.792		
肩部	N 组	1.00±0.452	1.72±0.671	2.16±0.817	1.64±0.875	1.44±0.972	1.60±0.782	1.40±0.857	1.10±0.863	25.397	0.000
	C 组	1.10±0.580	1.82±1.024	2.26±0.944	2.46±0.838	2.20±0.833	2.80±0.926	1.76±0.870	1.54±0.838		

注: F^* 为时间效应的比较。

表 4 两组患者术后镇静程度 Ramsay 评分比较

		1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	F^*	P^*
N 组		4.38±0.805	3.82±0.919	3.42±0.758	3.08±0.877	2.78±0.616	2.42±0.575	2.18±0.629	2±0	123.500	0.000
C 组		3.78±0.708	3.32±0.741	3.06±0.767	2.66±0.658	2.50±0.614	2.28±0.497	2.06±0.314	2±0		

注: F^* 为时间效应的比较。

2.5 两组患者全身麻醉后拔管时间、PACU 留观时间比较, 差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 两组患者全身麻醉后拔管时间和 PACU 留观时间比较 (min, $\bar{x} \pm s$)

	N 组	C 组	t	P
拔管时间	2.46±1.58	2.74±1.81	0.825	0.411
留观时间	33.82±23.13	33.52±14.95	-0.077	0.939

2.6 两组患者全身麻醉后拔管躁动情况 (Wilcoxon 秩和检验统计量 $W = 2346, P = 0.102$) 及 PONV (Wilcoxon 秩和检验统计量 $W = 2347, P = 0.071$), 差异均无统计学意义。两组患者术后均未发生皮肤瘙痒和尿潴留现象。

表 1 两组患者一般情况的比较

	N 组	C 组	χ^2/t	P
男	18	18	0	1
女	32	32		
年龄/岁	45.86±11.34	45.46±11.60	-0.174	0.862
身高/m	1.64±0.08	1.65±0.07	0.421	0.674
BMI/(kg/m ²)	23.31±2.60	24.00±2.49	1.350	0.180
术前收缩压/mmHg	126.52±12.35	128.42±13.32	0.74	0.461
术前舒张压/mmHg	78.88±9.10	77.84±9.51	-0.559	0.577
心率/(次/分钟)	74.50±9.11	72.22±9.45	-1.228	0.222

3 讨论

有研究表明, LC 术后患者疼痛的主要原因为切口痛、内脏痛和牵拉痛^[1], 术后 24 h, 65% 的患者有中等程度的疼痛, 而 23% 的患者存在重度疼痛^[2]。因其为微创手术, 术后镇痛基本不采用静脉自控镇痛, 而采用麻醉镇痛药物或合并一定的外周神经阻滞技术(如腹横筋膜阻滞等), 有的患者仍需要追加麻醉镇痛药。新的围术期理念 ERAS 对此类手术镇痛提出了新的要求, 如何完美地实施术后镇痛是这一环节的重中之重^[3]。因此, LC 术后合适并有效的镇痛方法或药物是许多临床医生积极寻求解决的问题。

纳布啡是一种吗啡类半合成激动-拮抗镇痛药, 结构上类似于阿片受体拮抗剂纳洛酮以及强效阿片

类镇痛药羟吗啡酮,主要通过激动 κ 受体、拮抗 μ 受体发挥作用,镇痛效果与吗啡相当。纳布啡对内脏痛的抑制作用较强,少见阿片类药物所引起的呼吸抑制、恶心呕吐、抑制肠蠕动等不良反应。有研究^[4]表明,纳布啡超前镇痛有较好的镇痛效果,可抑制早期疼痛,减少术后疼痛,降低炎症反应,术后不良反应少。有研究表明^[5],肌注或静脉注射,纳布啡剂量达 0.15 mg/kg 时,镇痛效果相当于吗啡,而当剂量达到 0.6 mg/kg 时,镇痛作用有“封顶效应”,不再随着剂量的增加而增高。因此,本研究采用纳布啡 0.2 mg/kg 术前给药,观察其对 LC 患者术后镇痛效果。

术后疼痛分类主要分为内脏痛与躯体痛,而内脏痛为深部疼痛,定位不准确,本研究中,设计内脏痛的观察指标特指为患者在明确切口痛之外的右上腹胀痛不适感,同时,手术结束后所有患者皮肤主要切口(脐孔和取胆囊孔)均给予 0.5% 罗哌卡因 10 mL 逐层浸润,以排除患者躯体痛对实验结果的干扰。结果表明,患者术后静息状态下切口痛 VAS 评分比较,两组差异无统计学意义,而咳嗽时切口痛, N 组的评分低于对照组,随着时间推移, C 组的疼痛更明显,说明切口罗哌卡因浸润阻滞是有效的,但随着局麻药的代谢,纳布啡对于咳嗽产生的躯体痛镇痛作用的优势便更加明显。

LC 术后急性疼痛的性质比较复杂,除了腹壁切口痛,还包括内脏痛和肩部牵涉痛。疼痛的程度和持续时间也具有个体差异性,而胆囊切除术后早期内脏痛是慢性疼痛的重要危险因素^[6]。本研究设计在手术前静脉给予患者纳布啡 0.2 mg/kg 行超前镇痛,以期在疼痛出现前或出现早期,给予药物干预,以预防疼痛发生和减轻疼痛的程度,减少各种并发症的发生。本研究中,静息状态下和咳嗽时内脏痛以及肩部牵涉痛的 VAS 评分比较, N 组低于 C 组,说明对于 LC 术后的内脏痛,纳布啡有较好的镇痛作用,从而也减轻了肩部牵涉痛。内脏痛在术后 20 h,两组的差异最大,这与 Bisgaard 的研究中手术当日疼痛最剧烈,随后 3 ~ 4 天逐渐减轻是一致的^[7]。

纳布啡除了具有内脏痛的镇痛作用,还有较强的镇静作用。本研究中,术后患者镇静程度, N 组高于 C 组,术后 16 h 后,两组镇静程度差异无统计学

意义,至术后 24 h,两组患者均恢复到清醒状态,可能与纳布啡在人体内的代谢状态有关。纳布啡拮抗 μ 受体的作用,可减轻阿片类药物引起的呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒和尿潴留等并发症;同时,纳布啡对阿片受体 δ 的作用弱,无焦虑、烦躁等副作用^[8]。但在本研究中,两组患者全身麻醉后拔管时间、PACU 留观时间的比较,差异无统计学意义,可能与纳布啡的剂量有关。

综上所述,术前给予患者静脉输注纳布啡 0.2 mg/kg 施行超前镇痛,可有效缓解 LC 术后患者内脏痛,获得较为满意的镇痛效果,降低或减少术后并发症。但是,本研究中疼痛评分采用 VAS,虽然具有客观性强、简便易行的优点,但需要在术前给患者进行有效的培训,每位患者对结果的表述也存在一定的主观差异性。关于纳布啡超前镇痛有效性的更为客观的指标,如体内应激因子的变化、纳布啡最佳剂量、用药时机、相关预后以及相应的作用机制等,还有待于进一步研究。

【参考文献】

- [1] HILVERING B, DRAAISMA WA, VAN DER BILT JD, *et al.* Randomized clinical trial combined preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine for postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy [J]. *Br J Surg*, 2011, 98 (6): 784-789.
- [2] WHITE PF. Ambulatory anesthesia advances into the new millennium [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(5): 1234-1235.
- [3] IDORN M, HOJMAN P. Exercise-dependent regulation of NK cells in cancer protection [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22 (7): 565-577.
- [4] 刘涛, 张建峰, 曹波, 等. 纳布啡超前镇痛对全膝关节置换术老年患者炎症因子和早期认知功能的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(4): 387-390.
- [5] BRUNTON L. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics [M]. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 78-79.
- [6] BLICHFELDT-ECKHARDT MR, ORDING H, ANDERSEN C, *et al.* Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy [J]. *Pain*, 2014, 155: 2400-2407.
- [7] BISGAARD T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(4): 835-846.
- [8] REINPOLD W, SCHRÖDER M, SCHRÖDER A, *et al.* Minimally invasive sublay mesh repair of incisional and primary abdominal wall hernias using the MILES technique [J]. *European Surgery*, 2017, 49(2): 59-64.

多模态超声成像技术对乳腺良恶性肿瘤的诊断价值

何 勇,沈春云,汪珺莉,秦 信,罗莉莉,徐春燕

(芜湖市第二人民医院 超声医学科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨常规超声、自动乳腺全容积成像(ABVS)、超声弹性成像(UE)及三者联合(多模态超声)对乳腺良恶性肿瘤的诊断应用价值。**方法:**回顾性分析2017年7月~2020年5月在芜湖市第二人民医院手术的118例乳腺结节患者的术前影像学资料,以病理诊断为金标准,比较常规超声、ABVS、UE及三者联合的诊断效能。**结果:**经病理证实118例患者的120枚结节中,恶性57枚,良性63枚。多模态超声检查的灵敏度94.7%,特异度98.4%,阳性预测值98.2%,阴性预测值95.4%,符合率96.7%,均分别高于常规超声、ABVS及UE检查方法,差异有统计学意义($P<0.05$);与常规超声(AUC:0.806,95%CI:0.724~0.872)、ABVS(AUC:0.797,95%CI:0.714~0.865)及UE(AUC:0.791,95%CI:0.707~0.860)检查方法比较,多模态超声AUC面积(AUC:0.966,95%CI:0.916~0.990)均较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**多模态超声实现了多种超声检查技术的优势互补,可有效提高乳腺良恶性肿瘤的诊断能力。

【关键词】常规超声;自动乳腺全容积成像;超声弹性成像;乳腺肿块

【中图分类号】R 445.1;R 737.9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.019

Diagnostic value of multi-modal ultrasound imaging in benign and malignant breast masses

HE Yong, SHEN Chunyun, WANG Junli, QIN Xin, LUO Lili, XU Chunyan

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

【Abstract】Objective: To investigate the diagnostic value of combined use of conventional ultrasound, automated breast volume scanner (ABVS) and ultrasound elastography (UE) in differential diagnosis of benign and malignant breast mass. **Methods:** Preoperative imaging data were collected from and reviewed in 118 cases of breast nodules surgically treated in our hospital between July 2017 and May 2020. The diagnostic efficacy was compared concerning simple conventional ultrasound, ABVS, UE and combined use of the three techniques based on pathological diagnosis as gold standard. **Results:** Of the 120 nodules pathologically confirmed, 57 were malignant and 63 were benign. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and conformity rate of multimodal ultrasound detection were 94.7%, 98.4%, 98.2%, 95.4% and 96.7%, respectively, which were higher than individual conventional ultrasound, ABVS and UE ($P<0.05$). The area AUC by multi-mode ultrasound (AUC: 0.966, 95% CI: 0.916-0.990) was also high compared with that by simple use of conventional ultrasound (AUC: 0.806, 95% CI: 0.724-0.872), ABVS (AUC: 0.797, 95% CI: 0.714-0.865) and UE (AUC: 0.791, 95% CI: 0.707-0.860), with significant difference ($P<0.05$). **Conclusion:** Multimodal ultrasound can be complementary advantages in available ultrasound technology, and effectively improve the efficacy of differential diagnosis of benign and malignant breast diseases.

【Key words】conventional ultrasound; automated breast volume scanner; ultrasonic elastography; breast lump

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,原位乳腺癌5年生存率高达99%,而晚期乳腺癌的生存率仅有26%,因此早诊断早治疗是提高患者5年生存率,提升生活质量的关键^[1]。本文旨在回顾性分析芜湖市第二人民医院手术的118例乳腺结节患者的术前影像学资料,以病理诊断为金标准,探讨常规超

声联合自动乳腺全容积成像(automated breast volume scanner, ABVS)及超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)对乳腺良恶性肿瘤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年7月~2020年5月在

基金项目:芜湖市卫生健康委员会科研和技术项目(2019WWKJ06)

收稿日期:2020-06-06

作者简介:何 勇(1985-),男,主治医师,(电话)18055317828,(电子信箱)364532226@qq.com;

沈春云,女,副主任医师,(电子信箱)530176751@qq.com,通信作者。

芜湖市第二人民医院手术的 118 例患者,年龄 13 ~ 76 岁,平均年龄(44.6±12.9)岁,术前所有患者均接受了常规超声、ABVS 及 UE 检查。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 使用西门子 S2000 超声诊断仪,同时安装 UE 成像软件及 ABVS 成像系统。手持式高频探头:18L6HD,频率 5.5 ~ 18 MHz;ABVS 成像系统探头:14L5BV,频率 5 ~ 14 MHz。

1.2.2 方法 患者仰卧位充分暴露双乳,给双乳均匀、足量涂抹耦合剂,嘱患者勿动,保持平稳呼吸状态下行双乳正位、外侧位、内侧位扫查。结束扫查后,将数据传送至后处理工作站行图像的容积重建,从而获取乳腺的冠状面、横切面及矢状面图像。对发现的可疑病灶使用手持式高频探头观察病灶的形态、边界、包膜、有无钙化、纵/横等。再根据病灶的大小合理调节感兴趣区域(ROI)行 UE 检查,给出病灶的弹性评分,最后结合 ABVS 冠状面特征、UE 评分及常规超声声像图特征综合判断病灶的良恶性。

1.3 诊断标准

1.3.1 常规超声 根据病灶的形态、边缘是否光整、有无毛刺、内部回声、有无微钙化、纵/横等二维声像图特征,参照 BI-RADS 分类标准^[2]进行分类。1 类:未见异常;2 类:良性病变;3 类:恶性概率 ≤ 2%,良性病变可能性大;4 类:可疑恶性,其中 4A 类恶性概率 3% ~ 10%,4B 类恶性概率 11% ~ 50%,4C 类恶性概率 51% ~ 94%;5 类:高度可能恶性(恶性概率 ≥ 95%);6 类:病理确诊为恶性。本文将 ≥ 4B 类判定为恶性,≤ 4A 类判定为良性。

1.3.2 弹性评分 参照罗葆明改良 5 分法^[3]对病灶进行弹性评分。1 分:病灶整体或大部呈绿色;2 分:病灶周围呈绿色,中央呈蓝色;3 分:病灶区域蓝绿范围相当;4 分:病灶以红色为主或伴有少许绿色;5 分:病灶及周边均呈红色。假使病灶出现红蓝绿相间,则评为 0 分。本研究将弹性评分 ≥ 4 分判定为恶性,≤ 3 分判定为良性。

1.3.3 ABVS 冠状面诊断病灶良恶性^[4] 病灶 ABVS 冠状面出现“汇聚征”、“虫蚀征”,呈现其中任一征象则判定为恶性,无此征象则判定为良性。

1.3.4 多模态超声诊断标准 本研究将 BI-RADS ≥ 4B 或弹性评分 ≥ 4 分或 ABVS 冠状面出现“汇聚征”等征象的病灶判定为恶性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 和 MedCalc 对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示;计数资料间比较采用 χ^2 检验及 Z 检验

进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果 经病理证实 118 例患者的 120 枚结节中,恶性 57 枚,良性 63 枚(表 1)。

表 1 120 枚结节病理结果

恶性	结节数 (n=57)	良性	结节数 (n=63)
浸润性导管癌	41	纤维腺瘤	42
导管内癌	5	良性叶状肿瘤	7
原位癌	3	导管内乳头状瘤	3
髓样特征的癌	3	炎症	7
基底细胞样腺癌	3	腺病	3
黏液性癌	1	乳头腺瘤	1
浸润性乳头状癌	1		

2.2 常规超声结果 57 枚恶性病灶中,有 43 枚(75.4%)病灶 BI-RADS ≥ 4B;63 枚良性病灶中,有 9 枚(14.3%)病灶 BI-RADS ≥ 4B,两者差异有统计学意义($\chi^2 = 45.574, P = 0.000$)。

2.3 ABVS 冠状面结果 57 枚恶性病灶中,有 42 枚(73.7%)病灶可见“汇聚征”;63 枚良性病灶中,有 9 枚(14.3%)病灶可见“汇聚征”,两者差异有统计学意义($\chi^2 = 43.204, P = 0.000$)。

2.4 UE 结果 57 枚恶性病灶中,有 44 枚(77.2%)病灶弹性评分 ≥ 4 分;63 枚良性病灶中,有 12 枚(19.1%)病灶弹性评分 ≥ 4 分,两者差异有统计学意义($\chi^2 = 40.650, P = 0.000$)。

2.5 常规超声、ABVS、UE 及多模态超声检查结果 多模态超声检查的灵敏度 94.7%,特异度 98.4%,阳性预测值 98.2%,阴性预测值 95.4%,符合率 96.7%,均分别高于常规超声、ABVS 及 UE 检查方法,差异有统计学意义($P < 0.05$);与常规超声(AUC:0.806,95% CI:0.724 ~ 0.872)、ABVS(AUC:0.797,95% CI:0.714 ~ 0.865)及 UE(AUC:0.791,95% CI:0.707 ~ 0.860)检查方法比较,多模态超声 AUC 面积(AUC:0.966,95% CI:0.916 ~ 0.990)均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2、3 及图 1 ~ 3。

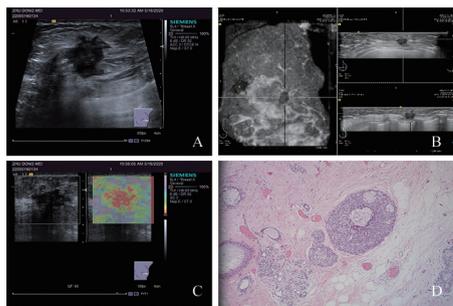
表 2 4 种检查方式术前诊断与病理结果对照(n)

病理结果	常规超声		ABVS		UE		多模态超声	
	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性
恶性	43	14	42	15	44	13	54	3
良性	9	54	9	54	12	51	1	62
合计	52	68	51	69	56	64	55	65

表3 4种检查方式对乳腺肿瘤诊断效能的比较 %

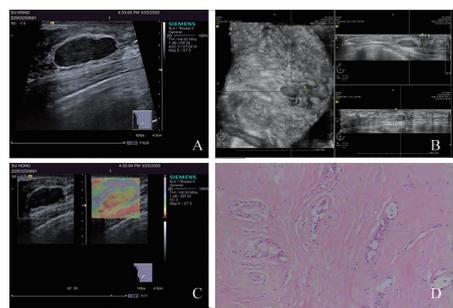
检查方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	符合率
常规超声	75.4*	85.7*	82.7*	79.4*	80.8*
ABVS	73.7*	85.7*	82.4*	78.3*	80.0*
UE	77.2*	81.0*	78.6*	79.7*	79.2*
多模态超声	94.7	98.4	98.2	95.4	96.7
χ^2	10.272	9.821	10.049	9.317	18.885
<i>P</i>	0.016	0.020	0.018	0.025	0.000

注:与多模态超声比较,**P*<0.05。



A. 常规超声显示病灶为左乳3点钟方向实性低回声结节,形态不规则,非平行位,边缘不光整,可见毛刺,内可见点状强回声;B. ABVS冠状面病灶周边呈典型“太阳征”;C. UE显示病灶硬度较硬,5分;D. 病理提示左乳浸润性导管癌Ⅱ级。

图1 左乳浸润性导管癌检查结果



A. 常规超声显示病灶为右乳8点钟方向实性低回声结节,椭圆形,边缘光整,平行位,内部回声分布欠均匀;B. ABVS冠状面病灶周缘光整,无明显纠集;C. UE显示病灶硬度中等,3分;D. 病理提示右乳纤维腺瘤。

图2 右乳纤维腺瘤检查结果

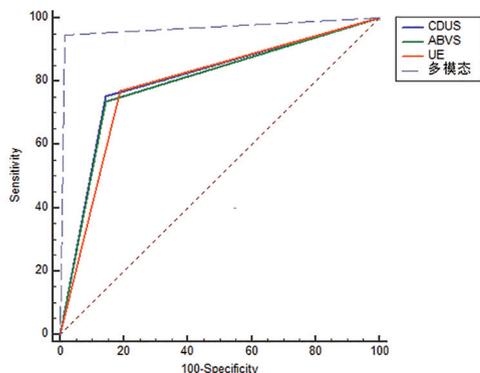


图3 常规超声、ABVS、UE及多模态超声诊断乳腺肿块的ROC曲线

3 讨论

超声因具备无创、无辐射等优势,已广泛用于乳腺癌的筛查与诊断,但对于不典型的恶性病变,如黏液癌、髓样癌等,与良性病变声像图常存在一定的交叉重叠,易出现漏诊和误诊^[5]。本研究采用多模态超声技术^[6],在常规超声观察病灶二维声像图特征的基础上,结合 ABVS 三维冠状面特征以及弹性评分综合评估乳腺病灶的良恶性,旨在提高乳腺癌的检出率和诊断符合率。

本研究结果显示,常规超声灵敏度 75.4%,符合率为 80.8%,与汤兵辉等^[7]结果一致。常规超声准确率较低可能与以下几点有关:①病灶直径较小,恶性征象不明显,如导管内癌和导管内乳头状瘤的误诊;②病灶内部成分复杂,出现液化、坏死等而呈现为良性病变特征,如黏液癌、髓样特征癌、部分浸润性导管癌;③慢性浆细胞性乳腺炎、乳腺硬化性腺病,声像图与恶性病变类似,与文献报道一致^[8-9]。

与常规超声相比,ABVS 通过对图像的容积重建,获取病灶冠状面图像信息,相关研究表明^[10-11],ABVS 冠状面“汇聚征”是乳腺癌的重要特征之一,其病理基础是癌灶向周边浸润性生长,并对周边组织牵拉形成高低回声相间的放射状结构^[12]。本研究 57 例恶性病灶中有 42 例(73.7%)可见“汇聚征”,高于良性病变(9/63,14.3%)(*P*<0.01);此外 41 例浸润性导管癌中有 35 例(85.4%)可见“汇聚征”,由此可见 ABVS 冠状面“汇聚征”对乳腺癌特别是浸润性导管癌具有较高的诊断价值。但 ABVS 无法显示病灶内部新生血管及腋窝淋巴结是否转移,故不能单独用于乳腺癌的临床诊断。

UE 技术利用生物组织弹性差异成像提供病灶组织的硬度信息并能清晰显示病灶的边界,为病灶的良恶性提供诊断依据。本研究中 77.2% (44/57) 的恶性病变弹性评分 ≥ 4 ,80.9% (51/63) 的良性病变弹性评分 1~3 分,差异有统计学意义(*P*<0.01)。但本研究有 13 例恶性病灶、12 例良性病灶因肿瘤直径较大或内部成分复杂,致使弹性评分降低或增高。故 UE 技术不能单独用于乳腺癌的筛查与诊断。

本研究采用多模态超声架构,将三种技术联合应用于乳腺癌的筛查与诊断,进一步提高乳腺癌的诊断符合率,本研究结果显示,多模态超声检查的灵敏度 94.7%,特异度 98.4%,阳性预测值 98.2%,阴性预测值 95.4%,符合率 96.7%,AUC 为 0.966,较单一检查技术提高(*P*<0.05),与文献报道一致^[13-15]。

孕晚期胎儿脐动脉、大脑中动脉及子宫动脉血流参数对 FGR 的诊断价值

李 宁¹, 李安洋², 赵亚东¹, 余 亮¹

(1. 安徽医科大学附属六安医院 六安市人民医院 超声医学科, 安徽 六安 237005; 2. 六安市第二人民医院 超声医学科, 安徽 六安 237000)

【摘要】目的:探讨孕晚期胎儿脐动脉(UmA)、大脑中动脉(MCA)及子宫动脉(UtA)血流参数对胎儿生长受限(FGR)的诊断价值。**方法:**选取六安市人民医院98例确诊为FGR的孕妇作为观察组,随机选择同期在我院正常妊娠的98例孕妇作为对照组。所有孕妇均行多普勒超声检查。采用Logistic回归分析评价超声检查脐动脉、大脑中动脉及子宫动脉血流参数的诊断价值,得出最终回归方程,最后采用ROC曲线评价回归方程的诊断效能。**结果:**Logistic回归分析提示,胎儿大脑胎盘搏动指数比值(CPR)、大脑胎盘阻力指数比值(CRR)及子宫动脉参数阻力指数(RI)和搏动指数(PI)与FGR受限相关,结果具有统计学意义($P < 0.05$),最终预测模型为 $P = 1 / [1 + e^{-(3.856 + 0.62CPR + 1.995CRR - 2.309UtA-RI - 3.266UtA-PI)}]$ 。CPR、CRR、UtA-RI 和 UtA-PI 的曲线下面积(AUC)分别为0.679、0.792、0.807和0.763,预测概率AUC为0.925。**结论:**采用胎儿CPR、CRR及子宫动脉参数RI和PI的回归模型能够提高对FGR的诊断价值,对疾病的早期筛查和辅助诊断具有重要的临床应用价值,值得进一步推广使用。

【关键词】脐动脉;大脑中动脉;子宫动脉;胎儿生长受限;多普勒超声

【中图分类号】R 445.1;R 714.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.020

Diagnostic value of umbilical artery, middle cerebral artery and uterine arterial blood flow parameters in fetal growth restriction in late pregnancy

LI Ning, LI Anyang, ZHAO Yadong, YU Liang

Department of Ultrasound Medicine, Lu'an People's Hospital (Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University), Lu'an 237005, China

【Abstract】Objective: To assess the value of fetal umbilical arteries, middle cerebral arteries and uterine arterial blood flow parameters in diagnosis of fetal growth restriction (FGR) in late pregnancy. **Methods:** Ninety-eight pregnant women diagnosed with FGR by ultrasound were included in the observational group, and another 98 women with normal pregnancy undergone prenatal ultrasonic examination in the corresponding period in our hospital were randomly recruited as controls. Logistic regression analysis was used to evaluate the diagnostic value of blood flow parameters of umbilical artery, middle cerebral artery and uterine artery, and the final regression equation was obtained. Finally, the ROC curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of the regression equation. **Results:** Logistic regression analysis showed that fetal cerebroplacental ratio (CPR), cerebroplacental resistance ratio (CRR) as well as resistance index (RI) and pulsatility index (PI) of uterine artery parameters were significantly related to FGR. The results were statistically significant ($P < 0.05$). The final prediction model was $P = 1 / [1 + e^{-(3.856 + 0.62CPR + 1.995CRR - 2.309UtA-RI - 3.266UtA-PI)}]$. The area under the curve (AUC) was 0.679, 0.792, 0.807, and 0.763, respectively for CPR, CRR, UtA-RI and UtA-PI, and the predicted AUCs were 0.925. **Conclusion:** Regression model based on fetal CPR, CRR, and RI and PI of uterine artery parameters is worthy of clinical recommendation, because it can improve diagnosis of FGR and possess important clinical application value in early screening and auxiliary diagnosis of abnormal pregnancy.

【Key words】umbilical artery; middle cerebral artery; uterine artery; fetal growth restriction; Doppler ultrasound

胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)是指由各种致病因素导致的胎儿在子宫内的生长发育

受到限制^[1]。作为围产期的主要并发症之一, FGR严重威胁着胎儿的生存质量^[2-3]。在全球范围内,

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0660)

收稿日期:2020-03-26

作者简介:李 宁(1976-),女,主治医师,(电话)13966261183,(电子信箱)1726097059@qq.com;

李安洋,男,主任医师,(电子信箱)81867083@qq.com,通信作者。

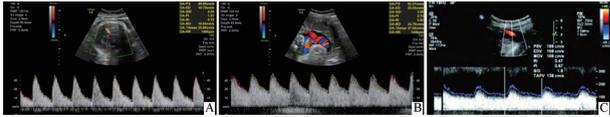


图1 对照组胎儿 MCA (A)、UmA (B) 及 UtA (C) 血流频谱图

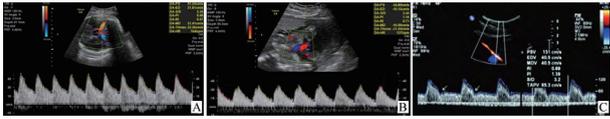


图2 观察组胎儿 MCA (A)、UmA (B) 及 UtA (C) 血流频谱图

表3 观察组和对照组胎儿 CPR 和 CRR 参数比较

参数指标	观察组(n=98)	对照组(n=98)	t	P
CPR	1.61±0.60	2.09±0.82	4.676	0.000
CRR	0.94±0.41	1.69±0.78	8.426	0.000

表4 Logistic 回归分析结果

因素	β	S. E.	Wald	P	OR	95% CI	
						上限	下限
CPR	0.620	0.280	4.917	0.027	1.859	1.075	3.218
CRR	1.995	0.404	24.451	0.000	7.352	3.335	16.222
UtA-RI	-2.309	0.806	8.206	0.004	0.099	0.020	0.482
UtA-PI	-3.266	0.721	20.522	0.000	0.038	0.009	0.157
常数	3.856	1.447	7.100	0.008			

2.5 CPR、CRR 及 UtA 超声参数 ROC 曲线分析

将胎儿 CPR、CRR 及孕妇 UtA 超声参数作为检验变量,作 ROC 曲线分析。得出 CPR、CRR、UtA-RI 和 UtA-PI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.679、0.792、0.807 和 0.763,预测概率 AUC 为 0.925,结果具有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表5 胎儿 CPR、CRR 及孕妇 UtA 超声参数的 AUC

检测变量	AUC	SD	P	95% CI	
CPR	0.679	0.038	<0.01	0.604	0.754
CRR	0.792	0.033	<0.01	0.728	0.856
UtA-RI	0.807	0.033	<0.01	0.743	0.871
UtA-PI	0.763	0.035	<0.01	0.695	0.831
预测概率	0.925	0.020	<0.01	0.885	0.964

3 讨论

FGR 是围生期胎儿死亡的第二大死因,即使多数胎儿在青春期可发育到正常体型,但由于胎儿出生后可能存在追赶性生长的现象,仍然可能存在认知功能障碍、代谢功能异常及心血管疾病风险^[8-9]。研究证实^[10],FGR 的发生原因与子宫和胎盘的血流异常密切相关,进一步研究表明^[11],MCA、UmA 和 UtA 作为胎儿物质代谢和影响脑循环代谢的重要血管,其血流动力学异常可能是导致胎儿生长受限的主要原因。既往有学者^[12-13]通过相似方法评价了 CPR 和 CRR 在 FGR 中的诊断价值,但大部分研究

仅集中上述单个指标,而忽视了 UtA 在 FGR 中的作用,因此其诊断预测价值可能有限,本研究同时对胎儿 MCA 和 UmA 的血流动力学参数进行分析,计算其 CPR 和 CRP,相较于使用单一的 MCA 或 UmA 在预测宫内缺氧情况具有更高的准确度和灵敏度,除此之外,本研究还联合了 UtA 的血流动力学参数对 FGR 的风险进行评估,目前尚未见类似的研究报道。本研究结果表明,胎儿 CPR、CRR 及孕妇 UtA 超声参数与 FGR 相关,观察组 98 例 FGR 孕妇的妊娠结局进行随访调查发现,其中早产儿 9 例,发生胎儿宫内窘迫 14 例。

胎儿大脑半球有 80% 的血液由 MCA 供应,MCA 也是超声最容易检测到的脑部血管^[13]。孕晚期,随着妊娠的进展,胎儿 MCA 逐渐发育成熟,血管管径明显增粗导致血流阻力下降,血管的供氧能力增强,因此正常孕产妇的 MCA RI 和 PI 值较高,但当胎儿因任何病理因素导致大脑发生缺血或缺氧时,可反应性释放大血管活性物质,使颅内血管扩张,阻力下降,血流量增加,而 MCA 的 RI 和 PI 值是反映脑缺血缺氧的重要指标,因此在 FGR 时胎儿 MCA 上述参数值可明显降低^[14]。

UmA 是胎盘和胎儿之间进行物质交换的重要纽带,其血流量、氧含量及由其传输的营养物质决定了胎儿能否正常发育生长,保证脐动脉血流通畅是宫内胎儿正常生长发育的重要条件,而血管作为这些物质交换的载体能很好地反映胎儿胎盘循环情况^[15]。当胎儿生长受限时,有研究发现孕妇胎盘绒毛血管可明显减少,且血管管腔横截面明显变小,最终导致血流阻力增加,可使 UmA 的 RI 和 PI 值明显升高^[16]。

UtA 连接于子宫和胎盘,其血流动力学情况反映了子宫-胎盘的血液循环状态^[17]。研究发现子宫胎盘功能障碍是孕晚期 FGR 的最常见病因,在 FGR 孕妇中,即使 UtA 血流参数正常,而子宫血流异常常提示胎儿异常的风险增加^[18]。其主要原因可能是随着妊娠进展,正常妊娠孕妇的 UtA 血流阻力明显下降,在晚孕期孕妇 UtA 搏动指数增高和舒张早期切迹的存在可确定妊娠状态下的子宫胎盘循环出现异常。对于妊娠正常的孕妇,在孕晚期子宫动脉血流阻力可明显下降,而 RI 和 PI 值明显增高时,说明子宫胎盘血液循环出现异常。

综上所述,采用多普勒超声诊断分析技术,评价胎儿 CPR 和 CRR 及孕妇 UtA 的 PI 和 RI 等 4 个 UtA 血流参数的回归模型能够提高对孕晚期 FGR 的诊断预测能力,具有较高的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] 段然, 乔娟, 漆洪波, 等. 胎儿生长受限的诊治: 从经验到循证[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(6): 381-384.
- [2] 黄清选, 应琴. 胎儿生长受限对学龄期儿童智力发育及行为的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(22): 4787-4789.
- [3] 付薇, 刘敬. 宫内生长受限新生儿多系统器官损害与临床管理[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(5): 289-294.
- [4] 赵建林, 漆洪波. 美国妇产科医师协会“胎儿生长受限指南(2019)”解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(10): 1123-1125.
- [5] NARDOZZA LMM, CAETANO ACR, ZAMARIAN ACP, *et al.* Fetal growth restriction: current knowledge [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2017, 295(5): 1061-1077.
- [6] BURTON GJ, JAUNIAUX E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 218(2): S745-S761.
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction [J]. Obstetrics and Gynecology, 2013, 121(5): 1122.
- [8] 李翔文, 李芳, 刘敬, 等. 宫内生长受限新生儿代谢组学研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1066-1071.
- [9] 王华伟, 刘敬. 胎儿生长受限及其对脑发育的不良影响[J]. 中国实用儿科杂志, 2015(10): 796-799.
- [10] 孟新璐, 魏媛, 赵扬玉. 单绒毛膜双胎选择性胎儿生长受限的病因学研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(4): 377-379.

- [11] 王春霞, 齐峰, 休霞, 等. 宫内生长受限胎儿动静脉多普勒改变及与围生结局相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(2): 50-53.
- [12] 宫婷, 潘艳艳. 孕11~13+6周子宫动脉频谱与不明原因胎儿宫内生长受限相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8): 1049-1051.
- [13] 王沛, 冯爱粉. 胎儿大脑中动脉多普勒血流频谱的测定及对胎儿宫内异常的评估作用[J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(12): 2213-2216.
- [14] 朱晨, 任芸芸, 吴江南, 等. 超声估测胎儿体重和多普勒参数评价晚发型胎儿生长受限的临床价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2018, 27(9): 789-794.
- [15] 李欢喜, 吴泉峰, 魏玮, 等. 单胎产前超声诊断单脐动脉352例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(6): 463-466.
- [16] 马丽, 梁小妍, 陈琪珍, 等. 脂质过氧化作用对胎儿生长受限发病及其与脐动脉血流阻力变化的相关性分析[J]. 中国医药导刊, 2015(2): 111-113.
- [17] MAGAWA S, TANAKA H, MAKI S, *et al.* Effects of tadalafil on the uterine artery of fetal growth restriction [J]. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2019, 46(5): 833.
- [18] RIAL-CRETELO M, MARTINEZ-PORTILLA RJ, CANCEMI A, *et al.* Added value of cerebro-placental ratio and uterine artery Doppler at routine third trimester screening as a predictor of SGA and FGR in non-selected pregnancies [J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019, 32(15): 2554-2560.

(上接第71页)

综上所述,多模态超声实现了多种超声检查技术的优势互补,可有效提高乳腺良恶性肿瘤的诊断能力,但多模态超声检查对仪器性能要求较高且检查耗时长,目前尚无法用于乳腺疾病的普查。

【参考文献】

- [1] CHANG JM, CHAJH, PARK JS, *et al.* Automated breast ultrasound system (ABUS): reproducibility of mass localization, size measurement and characterization on serial examinations [J]. Acta Radiol, 2015, 56(10): 1163-1170.
- [2] GOLATTA M, FRANZ D, HARCOS A, *et al.* Interobserver reliability of automated breast volume scanner (ABVS) interpretation and agreement of ABVS findings with hand held breast ultrasound (HHUS), mammography and pathology results [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(8): e332-e336.
- [3] 罗葆明, 欧冰, 智慧, 等. 改良超声弹性成像评分标准在乳腺肿块鉴别诊断中的价值[J]. 现代临床医学生物工程学报, 2006, 12(5): 396-398.
- [4] 沈春云, 秦信, 汪珺莉, 等. 自动乳腺全容积成像联合彩色多普勒超声对早期乳腺癌诊断价值研究[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(5): 498-492.
- [5] JAHAN AB, AHMED MU, BEGUM M, *et al.* Ultrasonographic evaluation of palpable breast mass and correlation with histopathology [J]. Mymensingh Medical Journal Mmj, 2017, 26(2): 223-229.
- [6] 陈爽, 寇海燕. 多模态超声在乳腺癌鉴别诊断中的应用价值

- [J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(11): 1905-1908.
- [7] 汤兵辉, 肖秋金, 程淑珍. 二维超声联合弹性成像及三维超声对T1期乳腺癌的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(11): 973-976.
- [8] 张慧, 王砾聪, 周凤英. 超声弹性应变率对浆细胞性乳腺炎与乳腺癌鉴别诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(10): 874-876.
- [9] 廉华勤. 超声弹性成像与彩色多普勒超声对乳腺良恶性占位病变的诊断效能比较[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2019, 31(2): 166-168.
- [10] ZHANG J, LAI XJ, ZHU QL, *et al.* Interobserver agreement for sonograms of breast lesions obtained by an automated breast volume scanner [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(9): 2179-2183.
- [11] KIM Y, KANG BJ, KIM SH, *et al.* Prospective study comparing two-second-look ultrasound techniques: handheld ultrasound and an automated breast volume scanner [J]. J Ultrasound Med, 2016, 35(10): 2103-2112.
- [12] 谭艳娟, 包凌云, 朱罗茜, 等. 自动乳腺全容积成像在非肿块型乳腺癌中的应用价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(6): 506-510.
- [13] 苏彤, 赵燕妹, 张玲, 等. 多模态超声评估乳腺癌新辅助化疗的价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(3): 414-417.
- [14] 吴玮, 张丽, 施林枫, 等. 多模态超声技术在乳腺良恶性肿瘤中的诊断价值[J]. 浙江实用医学, 2019, 24(4): 246-249.
- [15] 潘莉莉, 张晓宏, 李秀坤. 多模态超声在乳腺良恶性肿瘤鉴别中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2107-2109.

安徽省三甲医院男护士离职意愿及影响因素分析

童 斌^{1a},刘 欢^{1b},陶秀彬^{1c},周志庆^{1c},袁莉萍^{1c},张 铭²

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 a. 手术室;b. 血液净化中心;c. 护理部,安徽 芜湖 241001,2. 皖南医学院 公共基础学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:了解安徽省男护士离职意愿情况并分析其影响因素,为人力资源管理提供参考。**方法:**2019年9~10月采用便利抽样法选取安徽省416名男护士,应用一般资料调查表、离职意愿量表、职业认同感量表进行问卷调查。**结果:**男护士离职意愿总分为(14.17±3.77)分,条目均分为(2.36±0.62)分;离职意愿各维度与职业认同感呈负相关($P<0.01$);多元回归分析显示,男护士离职意愿受职业认同感、聘用方式、兴趣爱好与职业的匹配、是否有转行想法的影响。**结论:**安徽省男护士离职意愿倾向较高,护理管理者应注重对兴趣爱好与护士不匹配、有转行想法的男护士进行干预和职业认同感教育;合理分配奖金绩效,降低男护士离职意愿。

【关键词】男护士;离职意愿;影响因素分析

【中图分类号】R 47;R 192.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.021

Investigation and analysis of the turnover intention and its influencing factors in male nurses in Grade-3 Level-A hospitals in Anhui Province

TONG Bin, LIU Huan, TAO Xiubin, ZHOU Zhiqing, YUAN Liping, ZHANG Ming

Operating Theater, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To understand the turnover intention in male nurses working in Grade-A Level-A hospital in Anhui Province for reference for human resource management. **Methods:** By convenience sampling, we conducted a survey from September to October 2019 on 416 male nurses in Anhui Province by using questionnaires consisting of general information, turnover intention scale and occupational identity scale. **Results:** Total scoring on the turnover intention was 14.17±3.77, and average score on individual component was 2.36±0.62. The willingness to resign the job by all dimensions was negatively correlated with occupational identity ($P<0.01$). Multivariate regression analysis showed the intention of male nurses to resign from current position was affected by occupational identity, employment system, coupling their interests and hobbies with current profession and considerations to change over. **Conclusion:** Male nurses in Anhui Province have higher turnover intention, which suggests that nursing administrator should provide intervention and professional identity education for the male nurses with inconformity to their interests and hobbies as well as considerations to change over besides equitable distribution of performance bonus in order to reduce the turnover intention in male nurses.

【Key words】male nurses; turnover intention; influencing factors, cause analysis

随着急速老龄化进程加快和慢病时代的到来,我国对护理人员的需求量与日俱增^[1]。我国医护比已经从2015年的1:1.07增长到2018年的1:1.14^[2],相比全国护理事业发展规划(2016—2020年)要求到2020年底我国执业(助理)医师与注册护士比要达到1:1.25有较大差距,我国护士数量仍处于短缺状态^[3-4]。有研究表明,护士短缺主要由护士的较高离职率造成^[5]。离职意愿指的是个体受主观思

想影响而产生离开现今所在组织的意愿,对其实际离职行为具有预测作用^[6]。男护士在体力、心理、思维等上具有较多优势,急诊、ICU、手术室等临床一线科室都急需男护士;既往研究显示男护士离职率高达65.22%,严重威胁男护士队伍的稳定性^[7]。截至2018年10月,我国注册男护士人数超过10万人,成为临床护理队伍中不可忽视的力量。关注男护士离职意愿,稳定男护士队伍,对持续高效开展临

基金项目:安徽高校人文社会科学研究项目(SK2019A0212)

收稿日期:2020-03-05

作者简介:童 斌(1986-),男,主管护师,(电话)15305539558,(电子信箱)43544340@qq.com;

陶秀彬,女,主任护师,教授,硕士生导师,(电子信箱)yjstaoxiubin@126.com,通信作者。

床护理工作有着重要的意义。因此,本研究旨在了解安徽省男护士的离职意愿及其影响因素,为进一步稳定男护士队伍提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2019年9~10月采用方便抽样,选取安徽省6所三甲医院男护士为研究对象。纳入标准:①在岗的注册护士;②获得口头知情同意,愿意参与本研究。排除标准:实习、进修男护士。本研究方案已通过弋矶山医院护理部医学伦理委员会审批。

1.2 调查工具

1.2.1 男护士一般资料调查表 包括年龄、学历、婚姻状态、职称、聘用方式、平均月收入等。

1.2.2 离职意愿量表 采用李经远^[8]修订的离职意愿量表,共6个条目,分离职意愿I(条目1和6)、离职意愿II(条目2和3)、离职意愿III(条目4和5)3个维度;从“从不”到“经常”采用Likert 4级计分法,为“1~4”分;总分6~24分,得分越高表示离职意愿越强。本研究中离职意愿量表的Cronbach α 系数为0.81。

1.2.3 职业认同感量表^[9] 该量表包括10个条目,为单维度评分量表;从“完全不符合”到“完全符合”采用Likert 5级计分法,为“1~5”分;得分越高,说明职业认同水平越高。本研究中职业认同感量表的Cronbach α 系数为0.83。

1.3 资料收集 2019年9~10月将《问卷星》平台上的《安徽省男护士离职意愿及其影响因素调查问卷》电子版链接及二维码在安徽省各男护士微信群推送,男护士基本情况资料和2个调查量表均设为“必答题”,保证问卷填写的完整性。本研究共回收电子问卷450份,有效问卷416份,问卷有效率为92.44%。

1.4 统计学方法 从问卷星后台导出问卷数据表格,采用Microsoft Office Excel 2007软件进行数据整理,运用SPSS 18.0软件进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不同组间护士离职意愿比较采用独立样本 t 检验或方差分析;男护士职业认同感与离职意愿的关系采用Pearson相关分析和多元回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 416名男护士年龄21~35岁,平均(30.4±2.1)岁;200名(48.1%)为护士,168名(40.4%)为护师,48名(11.5%)为主管护师;235名(56.5%)未婚,181名(43.5%)已婚。

2.2 离职意愿得分情况 离职意愿总分 ≤ 6 分有21名(5.0%); >6 分且 ≤ 12 分有111名(26.7%); >12 分且 ≤ 18 分有239名(57.5%); >18 分有45名(10.8%)。离职意愿总分为(14.17±3.77)分,条目均分为(2.36±0.62)分。见表1。

表1 离职意愿得分($n=416$)

项目	条目数	得分	条目均分
离职意愿 I	2	4.45±1.61	2.22±0.81
离职意愿 II	2	4.31±1.59	2.16±0.79
离职意愿 III	2	5.41±1.37	2.70±0.69
离职意愿	6	14.17±3.77	2.36±0.62

2.3 离职意愿单因素分析 单因素分析结果显示,不同聘用方式、兴趣爱好与职业的匹配性状况、转行的想法状况的男护士离职意愿差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同人口学特征男护士离职意愿总分比较

变量	$n(\%)$	离职意愿总分	F/t	P
年龄/岁				
21~25	165(39.6)	14.19±3.78	0.245	0.783
26~30	158(38.0)	14.03±3.86		
31~35	93(22.4)	14.37±3.60		
职称				
护士	200(48.1)	13.93±3.87	0.811	0.445
护师	168(40.4)	14.41±3.78		
主管护师	48(11.5)	14.33±3.22		
聘用形式 ^d				
正式在编	10(2.4)	12.30±4.42 ^a	3.549	0.030
合同制	314(75.5)	14.00±3.79 ^{ab}		
人事代理	92(22.1)	14.95±3.50 ^b		
月收入/元				
≤ 3000	61(14.7)	13.49±4.57	1.702	0.166
3000~	119(28.6)	14.60±3.72		
5000~	186(44.7)	14.28±3.69		
10000~	50(12.0)	13.54±2.85		
兴趣爱好与职业匹配 ^e				
不匹配	92(22.1)	16.09±3.37 ^a	54.967	0.000
一般	252(60.6)	14.46±3.39 ^b		
匹配	72(17.3)	10.68±3.19 ^c		
婚姻状况				
未婚	235(56.5)	14.09±3.78	-0.513	0.608
已婚	181(43.5)	14.28±3.75		
转行的想法				
没有	331(79.6)	13.21±3.42	-11.863	0.000
有	85(20.4)	17.91±2.49		
学历				
大专	130(31.3)	14.16±3.84	-0.025	0.980
本科	286(68.8)	14.17±3.74		

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 $P<0.05$ 。d.聘用形式根据与医院签订的有关用工协议书;e.兴趣爱好与职业匹配情况为自评。

2.4 职业认同感与离职意愿及其维度的相关性分

析 Pearson 相关分析结果显示,离职意愿总分及其 3 个维度与职业认同感均呈负相关($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 职业认同感与离职意愿及其维度的相关性分析

项目	职业认同感	P
离职意愿 I	-0.603 **	0.000
离职意愿 II	-0.365 **	0.000
离职意愿 III	-0.265 **	0.000
离职意愿量表总分	-0.509 **	0.000

注: ** $P < 0.01$ 。

2.5 离职意愿的多元线性回归分析 以男护士离职意愿总分为因变量,以单因素分析中有统计学意义的 3 个因素及男护士职业认同感自变量进行多元线性回归分析(进入水准 $\alpha = 0.05$,剔除水准 $\beta = 0.10$)。男护士离职意愿影响的因素有职业认同感、工作聘用方式、兴趣爱好与职业的匹配、是否有转行的想法。见表 4。

表 4 离职意愿影响因素的多元回归分析

自变量	B	S. E.	Beta	t	P
常量	17.526	1.064		16.468	0.000
职业认同	-0.115	0.023	-0.255	-4.997	0.000
聘用方式	0.643	0.326	0.078	1.969	0.050
兴趣爱好与职业的匹配	-0.985	0.290	-0.164	-3.400	0.001
是否有转行的想法	2.930	0.423	0.314	6.918	0.000

3 讨论

3.1 安徽省三甲综合医院男护士离职意愿较高 本研究结果显示,安徽省 416 名男护士离职意愿总分为(14.17±3.77)分,略低于魏丽君等对广东省 27 家三甲综合医院 628 名的男护士的调查结果(15.80±3.35)分^[10];离职意愿 III 得分最高,其次为离职意愿 I 及离职意愿 II,这与魏丽君的研究结果一致^[11]。可能因为在本研究中,20.4% 的男护士有转行的想法;77.6% 的男护士年龄在 30 岁以内,本科学历占 68.8%;这部分男护士离开医院工作受婚姻、家庭的影响较小,有一定的转行想法;因此造成安徽省男护士获得外部工作的可能性较大。安徽省男护士离职意愿处于较高水平,职业稳定性不容乐观,提示护理管理者应重点改善男护士工作条件,给予更多晋升、外出学习进修的机会,这在一定程度上会降低男护士的离职意愿。

3.2 安徽省三甲综合医院男护士离职意愿的影响因素分析

3.2.1 聘用方式 本研究结果表明,聘用方式是影响男护士离职意愿的重要因素,正式在编的男护士

离职意愿得分较合同制和人事代理均低,这与国内有关男护士离职意愿的研究一致^[12]。全国护理人力资源调查结果显示^[13],编制护士的薪酬福利待遇明显高于非编制护士,非编制护士存在对薪酬福利的不满意问题。合同制护士已成为安徽省护士聘用方式的主流,通过给予男护士编制的留人措施难以实施;男护士多工作于医院的 ICU、手术室等重点部门,且经济压力均较大。因此,医院管理者要严格落实《中华人民共和国劳动法》,实行“同工同酬”,建立针对不同聘用方式的男护士体现劳动价值、公平合理的绩效考核体系和激励性的薪酬待遇制度;对工作表现突出的男护士进行表彰,给予精神和物质奖励,以提高其个人价值感,稳定男护士队伍。

3.2.2 转行想法 本研究结果表明,转行的想法是影响男护士离职意愿的重要因素。有转行想法的男护士离职意愿得分高于没有转行想法的男护士。这与本课题组 2018 年男护士离职意愿的研究^[14]结果一致。受到高考成绩、专业调剂等影响,部分男护士是被动选择护理专业,护理学专业选择的盲目性,加之挥之不去的改行念头造成男护士离职意愿更高。因此,护理教育者应该从入学时就注重对专业态度不稳定的男护生进行干预,加强在校男护生职业认同感和职业生涯规划教育。医院护理管理者应注重对有改行想法男护士进行干一行爱一行,钻一行精一行的思想教育,使其树立职业的使命感以及从平凡岗位做起的职业态度。

3.2.3 兴趣爱好与护士职业的匹配性 兴趣爱好与护士职业的匹配性影响男护士的离职意愿,这与魏丽君等^[10]研究结果一致。本研究结果显示,兴趣爱好与护士职业的匹配性越好,其离职意愿越低。男护士因个人的兴趣爱好而选择护理专业并专注临床护理工作,其职业价值感和职业获益感较高,职业态度较稳定。

3.2.4 职业认同 本研究 Pearson 相关分析和多元回归分析结果均显示,职业认同是影响男护士离职的重要因素,这与张斌等^[15]研究结果一致。有研究表明^[16],护士职业认同低,职业倦怠严重,工作的满意度下降。在三甲医院中,护理工作量大且护理风险高,职业认同感弱的男护士易受临床护理工作中特殊环境的影响,表现出职业倦怠增加、工作满意度降低,他们可能选择离职的概率就会增大。因此,护理管理者应引导男护士正确认识护士职业,加强对男护士职业认同感的培养,使其在日常工作中获取更高的成就感,从而减轻其离职意愿^[17]。

双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为的相关性

徐 丹¹,周广玉¹,夏海明²

(1. 沈阳市精神卫生中心 精神科,辽宁 沈阳 110168;2. 中国医科大学第一附属医院 精神医学科,辽宁 沈阳 110001)

【摘要】目的:观察并分析双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为的相关性。**方法:**选取沈阳市精神卫生中心和中国医科大学第一附属医院2018年7月~2019年9月接受治疗的双相情感障碍患者117例作为研究对象。所有患者均接受外显行为攻击量表(MOAS)、Barratt冲动量表11(BIS-11)、自知力与治疗态度问卷(ITAQ)调查。参照MOAS量表评分和BIS-11量表评分,根据双相情感障碍患者是否出现冲动攻击分为冲动组和非冲动组。分析双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为之间的关系。**结果:**117例患者中发生冲动攻击行为患者53例(45.30%);冲动组对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识和总分均低于非冲动组,差异有统计学意义($P<0.05$);经双变量Pearson直线相关检验结果显示,双相情感障碍患者对疾病、对住院、对服药、对疾病复发及求助方式认识得分和总分与冲动攻击行为MOAS、BIS-11评分呈负相关($r<0, P<0.001$);经Logistic回归分析结果显示,双相情感障碍患者对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识低可能是诱发冲动攻击行为的影响因素($OR>1, P<0.05$)。**结论:**双相情感障碍患者普遍存在冲动攻击行为发生风险,可能与患者自知力水平低下有关,早期评估双相情感障碍患者自知力水平可能对早期冲动性攻击行为防御性干预措施制定有一定指导价值。

【关键词】双相情感障碍;自知力水平;冲动攻击行为;相关性

【中图分类号】R 749.4;R 395.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.022

Self-perception level and impulsive aggressive behavior in patients with bipolar affective disorder

XU Dan, ZHOU Guangyu, XIA Haiming

Department of Psychiatry, Shenyang Mental Health Center, Shenyang 110168, China

【Abstract】Objective: To observe and analyze the correlation of self-perception level with impulsive aggression in patients with bipolar affective disorder. **Methods:** One hundred and seventeen patients with bipolar affective disorder undergone treatment in the two institutions of the authors were included from July 2018 to September 2019. All patients underwent measurement with modified overt aggression scale (MOAS), Barratt impulsiveness scale 11 (BIS-11), insight and treatment attitude questionnaire (ITAQ). Then the patients were divided into impulsive and non-impulsive groups based on the scores measured by MOAS and BIS-11 scales to analyze the relationship between the self-perception level and impulsive aggressive behaviors. **Results:** Of the 117 patients, 53 patients (45.30%) had impulsive aggression. The awareness towards disease, treatment on hospital stay basis, medication, disease recurrence and means to seek help as well as total scores were lower than in patients from impulsive group than in those from non-impulsive group ($P<0.05$). Bivariate Pearson linear correlation test results showed that the patients' scoring on awareness towards disease, treatment on hospital stay basis, medication, disease recurrence and means to seek help as well as total scores was negatively correlated with MOAS and BIS-11 scores ($r<0, P<0.001$). Logistic regression analysis showed that lower awareness towards disease, treatment on hospital stay basis, medication, disease recurrence and means to seek help were important factors to induce impulsive aggressive behaviors in patients of bipolar affective disorder ($OR>1, P<0.05$). **Conclusion:** Risks of impulsive aggression remains in patients with bipolar affective disorder, which may be related to the lower level of self-insight. The findings suggest that early assessment of the self-perception level can be valuable for planning intervention measures to prevent impulsive aggression in patients with bipolar affective disorder.

【Key words】 bipolar affective disorder; self-perception level; impulsive aggressive behavior; correlation

冲动可能代表自身行为激活和抑制的失衡^[1]。研究指出冲动是诊断躁狂发作的重要标准之一,在躁狂发作期,冲动可增加诸多具有破坏性行为风险,说明冲动与躁狂症密切相关^[2-3]。在急性躁狂发作

时,双相情感障碍患者常表现冲动行为增高,因此冲动是双相情感障碍发病过程中常见的一种表现^[4]。自知力是指患者对自身精神状态认识的一种能力,包括是否能够辨识或察觉自身有病、精神状态是否

基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20170540568)

收稿日期:2020-07-29

作者简介:徐 丹(1981-),女,副主任医师,(电话)13940469033,(电子信箱)cs13957@163.com。

正常,是否能够做出正确的分析与判断,能否指出自身现在和既往的表现及体验是否为病态等^[5-6]。文献报道,精神障碍疾病患者存在不同程度的自知力损伤^[7]。但目前临床中暂无相关研究对双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为关系进行分析,鉴于此,本研究针对双相情感障碍患者进行自知力水平及冲动攻击行为问卷调查,分析自知力水平及冲动攻击行为的关系,旨在为早期冲动攻击行为预防提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入对象 本研究设计经医院伦理委员会审批和监督执行。选取沈阳市精神卫生中心和中国医科大学第一附属医院 2018 年 7 月~2019 年 9 月接受治疗的双相情感障碍患者 117 例作为研究对象。男 52 例,女 65 例;年龄 25~75 岁,平均年龄(45.62±10.25)岁;病程 6 个月~10 年,平均病程(4.12±1.25)年;首发 53 例,复发 64 例。纳入条件:①均符合《精神障碍诊断与统计手册》^[8]中相关诊断标准;②汉密尔顿抑郁量表评分在 20 分以上患者;③具备填写及阅读问卷能力;④患者自愿参与本次研究调查评估,并签署知情同意书。排除条件:①合并器质性疾病导致的精神障碍患者;②伴有智力缺陷及精神病症状患者;③因非成瘾物质或精神活性物质诱发的精神障碍患者;④沟通能力较差,无法顺利完成相关量表评估患者。

1.2 分组方法 双相情感障碍患者冲动攻击行为判定需同时满足以下两个条件:①外显行为攻击量表^[9](modified overt aggression scale, MOAS)总分≥5 分,且表中体力攻击项目评分≥1 分;②Barratt 冲动量表 11 中文版^[10](Barratt impulsivity scale-11, BIS-11)总分≥70 分。而无冲动攻击行为患者则不满足上述两点要求。根据上述评定标准,对入选患者进行为期 3 个月的冲动攻击行为评估,根据双相情感障碍患者是否出现冲动攻击分为冲动组和非冲动组。

1.3 调查工具

1.3.1 MOAS 量表 包含 4 部分,分别为言语、财产、自身及体力攻击。根据不同攻击行为严重程度,采用 0、1、2、3、4 五级评分法,并根据语言×1,财产×2,自身×3,体力×4,分别计算各项加权分,加权分即为总分。总分越高表明患者整体攻击性越高。

1.3.2 BIS-11 量表 包含 26 项,注意力冲动性包含 6 个条目,运动冲动性包含 10 个条目,无计划冲

动性包含 10 个条目,每个条目根据几乎没有/从不、偶尔、经常、几乎总是/一直 4 个等级进行评估,分别记 1、2、3、4 分。26 个项目中 11 个项目为反向评分,最终统计量总分为各维度评分之和,得分越高表明患者冲动性越高。

1.3.3 自知力水平评估 采用自知力与治疗态度问卷^[11](insight and treatment attitude questionnaire, ITAQ)评价患者自知力水平。包含 4 个维度、11 个条目,分别为对疾病的认识(1~2 条目)、对住院的认识(3~4 条目)、对服药的认识(5~6 条目)、对疾病复发及求助方式的认知(7~11 条目),每个条目采用 3 级评分,无自知力为 0 分,存在部分自知力为 1 分,自知力完成为 2 分。4 个维度评分分别为 4、4、4、10 分,总分 22 分,评分越高表明患者自知力越好。

1.4 质量控制 本研究为横断面研究,主要采用量表评估及问卷调查方式进行,调查均采用一对一面谈方式进行,使用统一指导语,向每位受试者详细解说评估量表内容及相关注意事项,要求患者独立完成填写,完成评估后当场回收问卷。本次研究共发放 117 份调查问卷,成功回收 117 份,问卷回收率为 100.00%。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用独立样本 *t* 检验;采用双变量 Pearson 相关性分析检验自知力水平与冲动攻击行为的相关性;采用 Logistic 回归分析检验自知力水平对冲动攻击行为发生的影响。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冲动攻击评估 117 例患者中发生冲动攻击行为 53 例(45.30%),MOAS 评分为(7.45±1.65)分,BIS-11 评分为(82.89±10.71)分;未发生冲动攻击行为 64 例(54.70%),MOAS 评分为(3.31±0.79)分,BIS-11 评分为(58.92±6.23)分。

2.2 自知力水平评估 冲动组对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识得分和总分均低于非冲动组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.3 双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为的相关性分析 经双变量 Pearson 相关分析显示,双相情感障碍患者对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识得分和总分与冲动攻击行为 MOAS、BIS-11 评分均呈负相关(*P*<0.01)。见表 2。

组别	n	对疾病认识	对住院认识	对服药认识	对疾病复发及求助方式认识	总分
冲动组	53	1.69±0.77	1.70±0.72	1.55±0.67	2.79±0.75	7.73±2.91
非冲动组	64	2.55±0.82	2.70±0.77	2.28±0.77	5.94±1.47	13.47±5.34
t		5.804	7.200	5.410	14.143	7.008
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表2 双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为的相关性分析

项目	MOAS 评分	BIS-11 评分
对疾病认识	-0.453 **	-0.353 **
对住院认识	-0.505 **	-0.478 **
对服药认识	-0.401 **	-0.289 **
对疾病复发及求助方式认识	-0.693 **	-0.651 **
总分	-0.523 **	-0.485 **

注: ** P<0.01。

2.4 双相情感障碍患者自知力水平对冲动攻击行为发生影响的回归分析 将对疾病认识、对住院认识、对服药认识、对疾病复发及求助方式认识及总分作为自变量,双相情感障碍患者发生冲动攻击行为作为因变量(0=未发生冲动攻击行为,1=发生冲动攻击行为),经 Logistic 回归分析显示,双相情感障碍患者对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识低下均为诱发冲动攻击行为发生的危险因素。(P<0.05)。见表3。

表3 双相情感障碍患者自知力水平对冲动攻击行为发生影响的回归分析

因素	B	S. E.	Wald	P	OR	95% CI
对疾病认识	1.362	0.694	3.847	0.000	3.904	1.001 ~ 15.223
对住院认识	2.536	0.960	6.974	0.000	12.631	1.923 ~ 82.963
对服药认识	1.792	0.797	5.053	0.000	6.004	1.258 ~ 28.650
总分	0.975	0.386	6.379	0.000	2.652	1.244 ~ 5.652
常量	-25.459	6.985	13.283	0.000		

3 讨论

双相情感障碍是一类既有躁狂发作又有抑郁发作(典型特征)的常见精神障碍,其特点是情绪周期性的从严重抑郁状态到全面躁狂发作^[12]。伴有严重精神疾病患者病理性冲动和冒险较为常见,而其中病理性冲动和冒险常造成严重不良后果^[13]。冲动是不考虑后果的计划外的反应倾向,即是情感依赖的状态,也是双向障碍的构成特征^[14]。当双相情感障碍患者出现躁狂时,自身冲动攻击性出现的频率及严重程度明显增加,说明冲动攻击性行为不仅可作为双相情感障碍特征的标志物,还可作为评估双相情感障碍病情的有效指标^[15-16]。

双相情感障碍患者发生冲动攻击行为具体机制尚不明确,主要认为与自身心理、社会、认知功能损

伤等密切相关,而自知力受损是精神科常见精神症状,是精神科检查重要组成部分^[17]。自知力即对疾病的认识,对精神病性经验的正确分辨及描述,对治疗的顺从,并提出同时具备上述三个维度时,患者才具有完整的自知力^[18]。自知力正常患者能够正确认知自身疾病状态,对服药及住院治疗具有良好依从性,利于控制病情发展,当自知力水平下降后,患者对自身疾病的认知能力下降,导致临床用药、住院治疗依从性下降,影响病情控制,加重病情,促使躁狂急性发作,继而出现冲动攻击行为。本研究结果显示,冲动组对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识得分和总分均低于非冲动组,提示双相情感障碍发生冲动攻击行为患者各项认知力水平较低。经相关检验显示,双相情感障碍患者对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识得分和总分与冲动攻击行为 MOAS、BIS-11 评分呈负相关。即双相情感障碍患者认知力水平越低,冲动攻击行为 MOAS、BIS-11 评分越高。提示认知力下降可能诱发冲动攻击行为。进一步经回归分析证实上述猜测,结果证实双相情感障碍患者对疾病、住院、服药、疾病复发及求助方式认识低下均可能是诱发冲动攻击行为的影响因素。证实认知力下降参与双相情感障碍患者冲动攻击行为的发生。可见,对于双相情感障碍患者,早期应关注其自知力水平,并对出现自知力水平下降的患者引起重视,给予合理干预,帮助其自知力水平提高,这可能对降低冲动攻击行为发生率、帮助双相情感障碍病情控制有积极意义。

综上所述,双相情感障碍患者自知力水平与冲动攻击行为密切相关,且自知力水平低下可能是诱发双相情感障碍患者冲动性攻击行为的影响因素,可根据自知力水平变化,及时对其进行攻击性防御。

【参考文献】

[1] 邹韶红. 有冲动攻击行为的双相情感障碍患者与基因甲基化的研究新进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(6): 396-399.

[2] 张佳佳, 芮琴琴, 王龙, 等. 双相 I 型障碍躁狂发作患者冲动性与认知功能的研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(5): 407-411.

[3] TAMSYN E, VAN R, GREG M, et al. Emotion regulation in bipolar affective disorder: profile and utility in predicting trait mania and depression propensity [J]. Psychiatry Res, 2015, 225(3): 425

- 432.
- [4] REICH R, GILBERT A, CLARI R, *et al.* A preliminary investigation of impulsivity, aggression and white matter in patients with bipolar affective disorder and a suicide attempt history [J]. *J Affect Disord*, 2019, 247(15):88-96.
- [5] 汪健健, 赵丽萍, 盛丽娟, 等. 精神分裂症患者内化耻感在自知力和自尊的中介作用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2019, 28(9):817-821.
- [6] VAN CL, DEN ASV, SABBE BGC, *et al.* The longitudinal course of cognitive insight and mood in bipolar affective disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269:9-12.
- [7] 张杰, 王治华, 周燕玲, 等. 首发及慢性精神分裂症患者自知力影响因素分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(1):35-37.
- [8] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 张道龙, 译. 北京: 北京大学出版社, 2016:60-65.
- [9] KNOEDLERDW. The modified overt aggression scale [J]. *Am J Psychiatry*, 1989, 146(8):1081-1082.
- [10] 杨会芹, 姚树桥, 朱熊兆, 等. Barratt 冲动量表中文版用于中学生的信度、效度分析[J]. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15(1):4-6.
- [11] 高华, 余西金. 自知力与治疗态度问卷的信效度测定[J]. *中国心理卫生杂志*, 1998, 12(2):72-73.
- [12] FOUNTOULAKIS KN, ALLAN Y, LAKSHMI Y, *et al.* The international college of neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar affective disorder in adults (CINP-BD-2017), part 1: background and methods of the development of guidelines [J]. *Int J Neuropharmacol*, 2017, 20(2):98-120.
- [13] 殷学涛, 许静翔, 周玉来. 精神障碍患者冲动行为原因分析及护理干预[J]. *武警医学*, 2015, 26(4):411-414.
- [14] RIBEIRO MJ, VIOLANTE IR, BERNARDINO I, *et al.* Abnormal relationship between GABA, neurophysiology and impulsive behavior in neurofibromatosis type 1 [J]. *Cortex*, 2015, 64:194-208.
- [15] TU PC, KUAN YH, LI CT, *et al.* Structural correlates of trait impulsivity in patients with bipolar affective disorder and healthy controls: a surface-based morphometry study [J]. *Psychol Med*, 2017, 47(7):1292-1299.
- [16] 郑惠文, 邹韶红. 伴有冲动攻击行为的双相情感障碍患者前额叶磁共振波谱研究[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(3):378-381.
- [17] LÓPEZ DÍAZ, ÁLVARO, GALIANO RUS S, *et al.* Differences in the impairment of insight between deficit syndrome and non-deficit syndrome patients with first-episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2018, 173:484-485.
- [18] 何红波, 常青, 马亚荣. 抑郁症患者临床症状伴随的自知力与自知力变化之间的关系[J]. *上海精神医学*, 2018, 30(2):110-118.

(上接第 78 页)

综上所述, 本研究结果显示安徽省三甲综合医院男护士的离职意愿较高, 护理管理者应高度关注男护士的离职意愿, 对有转行想法和盲目性从事护理工作的男护士加强职业规划辅导和职业认同感强化教育。

【参考文献】

- [1] 国家卫生计生委医政医管局. 国家卫生计生委关于印发全国护理事业发展规划(2016-2020年)的通知[EB/OL]. (2016-11-24) [2019-08-15]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyzgj/s3593/201611/92b2e8f8cc644a899e9d0fd572aef3.shtml>.
- [2] 中国规划与信息司. 2018年我国卫生健康事业发展统计公报[EB/OL]. (2019-05-12) [2019-10-15]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s10748/201905/9b8d52727cf346049de8acce25ffcbd0.shtml>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 全国护理事业发展规划(2016-2020年)[J]. *中国护理管理*, 2017, 17(1):1-5.
- [4] LIU WH, ZHAO SH, SHI L, *et al.* Workplace violence, job satisfaction, burnout, perceived organisational support and their effects on turnover intention among Chinese nurses in tertiary hospitals: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(6):e019525.
- [5] YOU LM, KE YY, ZHENG J, *et al.* The development and issues of nursing education in China: a national data analysis [J]. *Nurse Educ Today*, 2015, 35(2):310-314.
- [6] MAERTZ CP, KMITTAK R. Integrating turnover reasons and shocks with turnover decision process [J]. *J Vocat Behav*, 2012, 81(1):26-38.
- [7] 汪森芹, 李德芳, 汪爱茹. 本科男护士就业后生活满意度及其影响因素研究[J]. *护理学杂志*, 2011, 26(5):68-70.
- [8] CHEN H, LI G, LI M, *et al.* A cross-sectional study on nurse turnover intention and influencing factors in Jiangsu Province, China [J]. *Int J Nurs Sci*, 2018, 5(4):396-402.
- [9] TYLER D, MCCALLUM RS. Assessing the relationship between competence and job role and identity among direct service counseling psychologists [J]. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 1998, 16(2):135-152.
- [10] 魏丽君, 黄惠根, 胡亚妮, 等. 男护士职业生活质量对其离职意愿的影响[J]. *中国护理管理*, 2016, 16(6):777-782.
- [11] 魏丽君, 黄惠根, 胡亚妮, 等. 广东省三级综合医院男护士离职意愿的影响因素分析[J]. *中华护理杂志*, 2015, 50(9):1079-1082.
- [12] 李梦琦, 郑晶, 刘可, 等. 男护士工作满意度对其留职意愿的影响分析[J]. *中国护理管理*, 2016, 16(12):1685-1690.
- [13] SHANG J, YOU L, MA C, *et al.* Nurse employment contracts in Chinese hospitals: impact of inequitable benefit structures on nurse and patient satisfaction [J]. *Hum Resour Health*, 2014, 12(1):1-10.
- [14] 郑萍萍, 刘欢, 陶秀彬, 等. 安徽省 116 名男护士离职意愿现状调查与影响因素分析[J]. *长治医学院学报*, 2018, 32(6):415-419.
- [15] 张斌, 熊思成, 蒋怀滨, 等. 工作满意度在护士职业认同与离职意愿关系中的中介作用[J]. *中国临床心理学杂志*, 2016, 24(6):1123-1125.
- [16] 吴丹, 张森, 燕玲, 等. 安徽省某三级甲等医院护理人员离职意愿现状及其影响因素分析[J]. *护理学报*, 2015, 22(24):37-41.
- [17] AZMA K, HOSSEINI A, SAFARIAN MH, *et al.* Evaluation of the relationship between musculoskeletal discomforts and occupational stressors among nurses [J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7(7):322-327.

药学综合设计性实验在高素质创新性应用型药学人才培养中的作用

韩 军,沈学彬,张叶明,卜晓阳,王 会,金 鑫

(皖南医学院 药学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究药学综合设计性实验在高素质创新性应用型药学人才培养中的作用。**方法:**以皖南医学院药学院2014~2016级药学专业学生为研究对象,采用考核成绩和问卷调查分析评估实验教学改革的效果。**结果:**与2014、2015级药学生相比,2016级学生的形成性评价、总结性考核及总成绩均提高($P<0.01$)。问卷调查结果显示,2016级学生中有94.43%认为有必要并坚持开展药学综合设计性实验的教学改革,79.44%认为其培养了创新意识与提高了创新能力。**结论:**药学综合设计性实验教学对于培养高素质创新性应用型药学人才具有积极的推动作用。

【关键词】药学;综合设计性实验;高素质创新性应用型人才;人才培养;教学改革

【中图分类号】R 9;G 642 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.023

Role of comprehensively designed experiment for pharmacy curriculum in cultivating the application-oriented talents with high-quality and innovative ability

HAN Jun, SHEN Xuebin, ZHANG Yeming, BU Xiaoyang, WANG Hui, JIN Xin

School of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To assess the role of comprehensively designed experiment for pharmacy curriculum in cultivating the application-oriented talents with high-quality and innovative ability. **Methods:** Pharmaceutical undergraduates enrolled in 2014, 2015 and 2016, were recruited from our School of Pharmacy as observational subjects. All students received comprehensively designed experiment for pharmacy curriculum, and were evaluated for the learning outcomes by experimental examination and questionnaire analysis. **Results:** The scores by formative and final assessment as well as total scores were notably higher in students enrolled in 2016 than those enrolled in 2014 or 2015 ($P<0.01$). Questionnaire survey showed that 94.43% and 79.44% of students enrolled in 2016 considered it essential to further implement comprehensively designed experiment for pharmacy curriculum, because this teaching reform had improved their innovative ability. **Conclusion:** Comprehensively designed experiment for pharmacy curriculum can positively facilitate cultivating the application-oriented talents with high-quality and innovative ability in pharmaceutical profession.

【Key words】 pharmacy; comprehensively designed experiment; application-oriented talents with high-quality and innovative ability; talent cultivation; teaching reform

随着中国经济社会的飞速发展,人口老龄化的加剧,人们对健康的重视和医药人才的需求越来越大。在国家科技重大专项“重大新药创制”项目实施的背景下,医药产业必须从以仿制为主向以自主创新为主进行战略性转变,这势必要求各医药院校要改革人才培养方式,培养出适应我国医药行业需求的高素质创新性应用型药学人才^[1]。药学是一门实践性很强的学科^[2],其主要课程包括药物化学、药物分析、药理学及药剂学等众多学科,培养能适应我国药学事业发展需要,具备药学学科基本理

论、基本知识和基本技能,能够在药学领域从事药物研发、生产、质量控制、临床应用及监督管理等工作的专门人才^[3]。

药学实验教学对于高素质创新性应用型药学人才培养尤为重要。改变过去传统验证性实验教学模式,开展药学综合设计性实验教学势在必行。近年来,皖南医学院药学院一直在不断改革药学综合设计性实验教学,培养学生的科研思维,提高实验技能,取得了一些成效。本研究对我院2014~2016级药学学生药学综合设计性实验考核成绩及2016级

基金项目:安徽省高等学校质量工程项目(2017jyxm0267, 2019jxtd073, 2018yljc171);安徽省“六卓越、一拔尖卓越人才培养创新项目(2019zyrc061);皖南医学院质量工程项目(2018zybz01, 2020ylzy02, 2020hhjk006)

收稿日期:2020-06-15

作者简介:韩 军(1975-),男,教授,硕士生导师,(电话)13805531393,(电子信箱)hanjun@wnmc.edu.cn。

药学生问卷调查结果进行分析,了解该实验教学改革的情况,为进一步推广实验教学改革和人才培养提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择我院2014级300名、2015级300名及2016级290名四年制药学专业本科学学生,共890名。

1.2 方法 药学综合设计性实验考核成绩分为形成性评价(50%)和总结性考核(50%)^[4-5],共100分。其中形成性评价包括实验课堂评价和实验完成情况,总结性考核为实验操作考试成绩,学生通过抽题的方式,从题库中抽取实验操作考试题目,现场操作作答。在开课前,告知所有学生药学综合设计性实验考核方案和评分标准,在授课过程中如实纪录形成性评价结果。在调查问卷中,从开展综合性实验的必要性、满意度、效果及创新能力培养等方面,进行无记名调查。

1.3 统计方法 考核成绩采用均数±标准差表示。各年级学生成绩组间比较采用 F 检验,组间多重比

较采用SNK- q 检验。问卷调查结果以频数、百分比进行统计描述。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 考核成绩 如表1所示,与2014级学生比较,2015级学生形成性评价、总结性考核成绩的总成绩虽有一些提高,但差异无统计学意义($P>0.05$);与2014、2015级学生比较,2016级学生的形成性评价、总结性考核和总成绩均提高,差异有统计学意义($P<0.01$)。结果表明,在我院持续推进实验教学改革的举措下,学生们越来越认识到药学综合设计性实验的重要性,尤其是2016级学生,其形成性评价、总结性考核和总成绩均高于2014、2015级学生,其主要原因分析,一方面可能是由于经过前两个年级学生的药学综合设计性实验考核,2016级学生对该实验教学更加重视,在平时的课前预习、课堂练习和开放性实验训练中更加仔细、认真;另一方面可能是由于我院在2019年丰富了药学综合设计性实验内容,增加了10个学时,增加了2016级学生的思维训练和动手机会等。

表1 2014~2016级药学专业学生药学综合设计性实验的成绩比较

年份	药学专业	n	形成性评价成绩	总结性考核成绩	总成绩
2017	2014级	300	90.92±3.97	84.47±6.10	86.91±2.26
2018	2015级	300	90.64±5.44	84.68±6.71	87.56±4.73
2019	2016级	290	91.67±1.70 ^{**##}	88.32±5.65 ^{**##}	90.23±3.04 ^{**##}
F	—		5.13	36.05	74.02
P	—		0.006	<0.001	<0.001

注:与2014级比较,** $P<0.01$;与2015级比较,## $P<0.01$ 。

2.2 问卷调查 本研究对2016级药学专业290名学生药学综合设计性实验开展情况进行了问卷调查。发放问卷290份,收回290份,有效问卷287份,回收率98.97%。如表2所示,94.43%学生认为有必要并坚持开展此实验教学改革,87.80%学生对该实验教学改革的具体实施表示满意,86.41%学生认为该实验的考核方法科学、合理,说明绝大多数学生非常认可药学综合设计性实验的教学改革,认为要持续坚持开展下去。98.26%和96.86%学生认为该实验融合了多个学科、有利于多学科交叉整合思维的培养;96.17%学生认为有利于多学科课程知识的联系与综合应用。结果表明,98.26%学生均认为此实验整合了多个学科,96.86%学生认为有利于跨学科交叉思维的培养和综合能力的训练。83.62%和88.85%学生认为该实验提高了学习兴趣、积极性及技能水平;71.08%学生认为提高了查阅文献资料的能力与写作水平;85.71%和89.55%

学生认为提高了团队协作能力与合作精神,增强了发现、分析与解决问题等综合能力;80.84%和79.44%学生认为提高了自主学习能力与水平,提高了创新能力,但仍有11.84%和16.72%学生认为其作用一般。结果表明,学生们对此实验的教学效果总体持肯定态度,认为对于提高科研思维与动手能力等有较大帮助,但在提高自主学习能力和创新能力的培养方面还需进一步改进。

3 讨论

药学综合设计性实验是多学科交叉联合的实验,目的是通过实验,使学生能全面系统理解药物合成、检验分析、生产应用的整个过程,提高逻辑思维与实践能力^[6]。相比于传统验证性实验教学,该实验教学将多学科课程知识相互联系,多向互渗,有利于学生多学科交叉思维的培养和知识的综合运用^[7]。

表2 开设药学综合设计性实验教学的问卷调查结果

项目	n	是	一般	否
是否有必要并坚持开展此实验	287	271	16	0
对此实验的具体实施是否满意	287	252	30	5
此实验考核方法是否科学、合理	287	248	20	19
此实验是否融合了多个学科	287	282	3	2
是否有利于多学科交叉整合思维的培养	287	278	9	0
是否有利于多学科课程知识的联系与综合应用	287	276	10	1
是否提高了实验学习兴趣与积极性	287	240	45	2
是否提高了实验操作的技能水平	287	255	28	4
是否提高了查阅文献资料的能力与写作水平	287	204	60	23
是否提高了团队协作能力与合作精神	287	246	34	7
是否提高了自主学习能力与水平	287	232	34	21
是否增强了发现、分析与解决问题等综合能力	287	257	21	9
是否培养了创新意识与提高了创新能力	287	228	48	11

我院自开展药学综合设计性实验教学改革以来,取得了一些成效。首先,培养了学生多学科整合运用的科研思维。如阿司匹林的合成、制备及含量测定实验,让学生自己查阅文献,运用药物化学相关知识制备阿司匹林,并提纯获得原料药,结合高效液相色谱进行鉴别、杂质检查和含量测定,实现对合成原料药的质量分析;再根据药剂学相关知识,将阿司匹林原料药制备成颗粒剂和肠溶胶囊剂,并对其进行相应的质量评价;最后利用药物分析相关知识,对肠溶胶囊剂中阿司匹林主药的含量进行测定与杂质检查。该实验将原本独立的药物化学、药剂学和药物分析的实验内容进行串联、整合,建立跨课程的综合性实验,培养学生的药物研发思维,提高实践技能,发挥他们自主学习的积极性,自觉加强对药学各相关课程理论知识和实验技能的融会贯通。其次,激发了学生的创新意识,提升了创新能力。如开展未知药物粉末的鉴别等设计性实验,让学生自发组成3~4人实验小组,通过查阅文献资料和集体讨论,自主设计实验方案,制定科学简便的操作流程与方法,再分配实验任务,选择实验器材,在各自实验室完成实验项目。通过此实验教学改革,我院学生在连续三届全国医药高等院校药学/中药学专业大学生实验技能大赛中,荣获特等奖2项、一等奖2项。

通过对2014~2016级学生药学综合设计性实验考核成绩与2016级学生问卷调查结果分析,发现大多数学生对该实验教学改革持肯定态度,认为该实验改变了过去传统验证性实验教学模式中,学生机械地按照实验指导和教师讲述的流程操作的局面,让学生能多交流、勤动手,通过查阅文献、主动思考去解决实验中遇到的问题,培养了创新思维和团队协作意识^[8];提高了多学科知识学习的连续性与

系统性,加深了对新药研发流程的理解,培养了职业技能与素养。但也有少数学生认为该实验对于提高查阅文献资料的能力、写作水平及创新能力作用一般。在总结性实验考核中,我们也发现了同样的问题,部分学生对一些设计性实验跨学科的多维度思考不足,实验方案设计科学性、合理性不够。针对这些问题,我院今后将在此实验教学中增设设计性实验,适当增加学时,增加学生主动思考、自主设计实验方案和动手的机会,提升其团结协作与科研创新的能力^[1,9]。

综上所述,药学综合设计性实验教学对于培养高素质创新性应用型药学人才具有积极推动作用。在当前医药行业快速发展的背景下,作为培养药学人才重要基地的地方普通高等医药院校必须转变理念,以高素质创新性应用型人才为目标,加大对学生自主学习、科研思维、创新能力及团队合作的培养,大力推进药学综合设计性实验教学改革。这同时也对高校实验教学资源提出了更高的要求,如需要提供更优质的实验室空间、器材;一支教风优良、科研创新能力强的专业化实验教学师资队伍;完善的教师与学生实验教学考核与监督机制等^[10]。因此,高校只有不断推进与完善药学综合设计性实验教学改革,才能培养出满足新时代社会发展需要的高素质创新性应用型药学人才。

【参考文献】

[1] 徐菲,刘月新,李玲,等.基于新药研发思路对药学综合性实验教学改革探索[J].卫生职业教育,2020,38(8):54-56.
 [2] 王书晶,李梅,高山,等.药学专业成人本科综合设计性实验研究调查分析[J].山西职工医学院学报,2013,23(1):77-79.
 [3] 牟佳佳,何永志,邓雁如,等.在药学专业开设综合设计性实验课程的探讨[J].西北医学教育,2015,23(3):480-482.
 [4] 谢湘云,古丽巴哈尔·卡吾力,陈春丽,等.多元化考核体系在新疆药学专业物理化学实验课程中的实践[J].医学教育研究与实践,2017,25(5):728-732.
 [5] 吴成柱,王皓天,霍强,等.基于过程性评价的药物化学课程教学探索与实践[J].牡丹江医学院学报,2019,40(6):165-167.
 [6] 喻玲玲,柳蔚,张宏岐,等.药学综合实验在创新人才培养中的作用[J].教育教学论坛,2015(49):252-253.
 [7] 姜新东,高爽,于三三,等.有机化学科研渗透教学法的尝试[J].大学化学,2020,2(1):1-5.
 [8] 白润娥,闫凤鸣,刘艳艳,等.参与式教学法在植物化学教学中的应用初探[J].教育教学论坛,2019(51):183-184.
 [9] 梁生林,李庆耀,周秋贵,等.探索性实验在本科药学专业药理学实验教学中的应用研究[J].卫生职业教育,2016,34(18):89-91.
 [10] 刘浩,叶云,李祥,等.药学综合设计性实验的构建[J].药学教育,2018,34(5):60-63.

巴林特小组教学法在《医学心理学》教学中的应用效果

杭荣华¹, 胡 鸿², 金 鑫¹, 凤林谱¹

(皖南医学院 1. 心理学教研室; 2. 马克思主义学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨巴林特小组模式的教学法在《医学心理学》教学中的应用效果,及其对医学生人际信任感和共情能力的影响。**方法:**将某医学院校临床医学专业三年级 A 班 30 人设为研究组,同年级和同专业的 B 班 31 人作为对照组。研究组采用巴林特小组模式的教学法,对照组实施常规的理论教学。8 周巴林特小组教学完成后,采用自编的教学满意度问卷、人际信任感问卷(ITS)、杰弗逊医学生共情问卷(JSE-S)对两组学生进行评定。**结果:**①巴林特小组模式指导的学生自我满意度和对教学的满意度均高于对照组($P<0.05$);②研究组的人际信任感和共情能力评分优于教学前,对照组在教学前后无变化;③教学前两组间的人际信任感和共情差异无统计学意义,而教学 8 周后,研究组的人际信任感、共情以及 ITS 和 JSE-S 的 D 值均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**在《医学心理学》教学中,巴林特小组模式的教学效果优于传统教学法,并且可以提升医学生的人际信任感和共情能力,但需要在教学案例和巴林特技术方面加以改进。

【关键词】巴林特小组;医学生;《医学心理学》;教学效果

【中图分类号】G 642;R 395.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.024

Effects of Balint group mode on the teaching of *Medical Psychology*

HANG Ronghua, HU Hong, JIN Xin, FENG Linpu

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

【Abstract】Objective: To observe the outcomes of teaching of *Medical Psychology* with Balint group mode and its impact on the interpersonal trust and empathy in medical students. **Methods:** Junior students majoring in clinical medicine were recruited from Class A and B from a medical college. Students in Class A ($n=30$) were included in observational group, and instructed by Balint group mode, and those in Class B ($n=31$) were included as controls, and given conventional class teaching. Eight weeks after completion of the teaching, the two groups were assessed with self-designed teaching satisfaction questionnaire, interpersonal trust scale and the Jefferson Scale of Empathy (medical students version). **Results:** ① Students instructed by Balint group mode had higher rate of self-satisfaction and satisfaction towards the teaching than those of the control group ($P<0.05$); ② The scores of interpersonal trust and empathy in observational group were not significantly different before teaching, yet improved a lot compared with after teaching, whereas remained unchanged before and after teaching in control group; ③ Eight weeks after teaching, the interpersonal trust and empathy as well as D-value of ITS and JSE-S were higher in observational group than in control group. The difference was significant ($P<0.01$). **Conclusion:** Balint group mode is superior to traditional class teaching in instruction of *Medical Psychology*, and can improve the interpersonal trust and empathy ability of medical students. Nevertheless, the teaching cases and instruction technology for Balint group need improving.

【Key words】 Balint group; medical students; *Medical Psychology*; teaching effect

研究表明,提升医学生的人文素养是医学发展的现实需要,也是缓解医患矛盾的重要途径之一^[1]。因此,对医学生的专业教育不能仅仅停留在知识和技能的传授方面,还要重视人文素养的培育。医学人文课程教学是医学人文教育的重要途径之一,而《医学心理学》是临床医学专业学生必修的医

学人文核心课程。掌握《医学心理学》的知识和技能,可以有效提高医学生的整体医学观念,提升医疗质量;同时有助于改善医患关系,为未来培养身心健康的医务人员^[2]。因此,现阶段加强《医学心理学》的课程教学显得尤为重要。但是目前国内《医学心理学》的教学方面存在诸多问题,如理论与临床实

基金项目:安徽省高等学校质量工程重大教学改革研究项目(2017jyxm0261);皖南医学院校企合作实践教育基地项目(2019sjjd01);皖南医学院重点教学研究项目(2018jyxm07);皖南医学院一流课程培育项目线下金课(2020xxjk002)

收稿日期:2020-04-26

作者简介:杭荣华(1971-),女,教授,硕士生导师,(电话)13033033593,(电子信箱)344715850@qq.com。

际脱节、灌输式的教学手段、学生的学习挫败感高、教学满意度低等,造成了部分学生进入临床实践后,仍然缺乏与患者的共情能力,人际信任感低,与患者沟通不畅,进而造成医患冲突。如何通过《医学心理学》的教学,有效提升医学生的人际信任感和共情能力,提高学生的教学满意度?为了促进《医学心理学》的教学效果,提高医学生学习该课程的兴趣和教学满意度,培养他们的人际信任感和共情能力,我们在《医学心理学》部分章节的教学中采用了巴林特小组模式的教学法,取得了良好的效果,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 教学材料 将刘新民主编的安徽省“十三五”省级规划教材《医学心理学》中与临床相关的章节作为教学内容。其中包括“心理应激、心理卫生、变态心理、心身疾病、临床心理评估、医患关系、行为医学与行为干预、心理咨询与治疗”,共计 16 学时。

1.2 研究对象 随机选择某医学院校临床医学本科专业大三二年级两个班作为研究对象。研究组 A 班 30 人,男 20 人,女 10 人;对照组 B 班 31 人,男 22 人,女 9 人。两组学生的年龄($P=0.069$)、性别($\chi^2=0.132, P=0.717$)差异无统计学意义。

1.3 研究过程 在《医学心理学》上述 16 学时授课过程中,对研究组 A 班所在的大班(150 人)实施巴林特小组模式的案例教学(理论授课+巴林特小组活动),以下简称“巴林特小组教学”。A 班所在的大班中另外 120 人为巴林特小组的观察者。对照组 B 班所在的大班(150 人)实施常规的理论教学。教师每次连续上课 2 学时(80 分钟)。

研究组 A 班,教师在每次 80 分钟的教学时间内,20 分钟为理论串讲,60 分钟采用巴林特小组模式的案例教学法。由学生自愿或由教师分配,10 人作为巴林特小组体验组组长,其余学生作为观察员。依照巴林特小组活动流程,授课教师作为小组长,带领体验组学生就临床实践中的一些个案进行讨论,鼓励组员假设自己是案例中的当事人,从医生、患者、家属等不同角度出发,想象自己置身于事件当中的感受和想法。每次活动的案例由学生或者教师提供,并结合授课的主要内容,使得学生能充分掌握教学内容。案例报告者、小组成员和观察员定期交换角色,研究组所有成员至少有 2 次成为巴林特小组组员的机会。对照组 B 班由同一个教师进行常规的理论讲授。在全部研究结束后,根据知情同意原则和个人需要,可在后期的授课中对 B 班实施巴林

特小组教学,对 A 班非巴林特小组组员补充理论讲授或者进行课后辅导。

1.4 评估 在巴林特小组授课前,采用人际信任感问卷、杰弗逊医学生共情问卷对两组学生进行测试;8 周后,采用自编的教学满意度问卷、人际信任感问卷、杰弗逊医学生共情问卷对两组学生再次进行测试。所有的问卷均事先编号,匿名填写,严格遵守保密原则。

1.4.1 自编的教学满意度问卷 评价主体为学生,三级评分,分为不满意、一般、满意三个等级,包括对自我方面(知识技能掌握、学习兴趣、参与程度)、对教师方面(教学内容、教学方法、教学效果)满意度的评价。

1.4.2 人际信任感量表(ITS)^[3] 共 25 题,量表采用 Likert 5 级评分,总分除以 25 个条目为总均分,分数越高表明人际信任程度越好。

1.4.3 杰弗逊医学生共情量表(JSE-S)^[4] 共 20 题,量表采用 Likert 7 级评分,正向和负向计分条目各 10 个,总分除以 20 个条目为总均分,分数越高,共情水平越高。

1.5 统计方法 采用 SPSS 20.0 进行数据分析,两组资料的构成比采用 χ^2 检验,计量资料(均数±标准差)采用独立样本 t 检验,前后数据的比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 教学满意度 8 周教学结束后,对研究组和对照组的满意度情况进行独立样本秩和检验。结果发现,研究组的自我满意度和对教师的满意度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组教学满意度比较

		研究组	对照组	Z	P
自我满意度	不满意	2	10	2.520	<0.05
	一般	6	7		
	满意	22	14		
对教师满意度	不满意	1	8	2.824	<0.05
	一般	3	6		
	满意	26	17		

2.2 ITS 和 JSE-S 巴林特教学后,研究组 ITS 和 JSE-S 优于教学前,对照组前后差异无统计学意义;实施巴林特教学前,研究组和对照组 ITS 和 JSE-S 差异无统计学意义;8 周后,研究组 ITS 和 JSE-S 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。研究组教学前后 ITS 和 JSE-S 的差值大于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表2 巴林特教学前、后两组 ITS 和 JSE-S 比较

指标	组别	教学前	教学后	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	P
ITS 均分	研究组 ($n=30$)	3.02±0.33	3.30±0.31	0.28±0.41	3.763	<0.01
	对照组 ($n=31$)	3.07±0.20	3.04±0.13	0.03±0.14	1.206	>0.05
	t	0.681		3.902		
	P	>0.05		<0.01		
JSE-S 均分	研究组 ($n=30$)	4.89±0.63	5.41±0.39	0.53±0.59	4.914	<0.01
	对照组 ($n=31$)	4.90±0.57	4.91±0.45	0.13±0.43	0.166	>0.05
	t	0.097		3.003		
	P	>0.05		<0.01		

3 讨论

目前医学教育的重点大多针对临床知识和技术等方面,较少关注临床医疗实践中的人文关怀,这就要求医学专业教师要采用各种途径和方式,加强对医学生的医学人文教育。本研究将巴林特小组应用于医学人文课程教学中就是一种有益的尝试。

通过8次16个学时的巴林特小组教学,提高了学生对课程的教学满意度。相较于传统的课堂理论讲授式教学,学生在巴林特小组教学过程中有更多的认知和情感的卷入,教师鼓励学生情感体验和表达^[2],使得学生对教学充满期待,知识点掌握得更牢固;教师通过问题创设学习情境,根据学生的情感反馈及时调整教学进程,师生间的积极互动得以增强。另一方面,学生在小组中感受到被理解和接纳,从而接纳学习过程的挫败感,小组成员之间的相互支持,可以增加学习的信心,提升学习满意度。

人际信任感和共情能力是医学生必备的人文素质^[5]。本文表明,巴林特小组教学可以提高医学生的人际信任和共情能力,与张雅捷等^[6]研究结果基本一致。其原因可能为:巴林特小组最大的特点是能提供宽容和安全的团体氛围,帮助全体成员深入理解令人困扰案例中的医患关系。当小组以安全和尊重每个人的方式进行工作时,每个人都能充分信任他人,坦诚表达自己的感受和想法,不担心受到批评和指责;通过倾听和讨论,增强自我觉察,学习到新的医患沟通技巧^[7];巴林特小组中“假如我是案例中的……”技术的应用,帮助学生设身处地地理解与共情病人和家属,认真反思对病人的反应,探索以前尚未意识到的盲点和潜在假设,得到对医患矛盾新的感悟和认识,增强应对医患矛盾的能力。有研究发现,作为观察者的角色也能够从巴林特小组中获益^[5]。因此,对于大班授课制下观摩巴林特小

组活动的学生来说,观察学习也是一种有效的学习方式,同样可以在一定程度上提高教学满意度,提升其人际信任感和共情能力。

对在读医学生进行巴林特小组教学的主要困难在于,这些学生尚未进入临床,并没有形成真正意义上的医患关系,故而缺少案例来源。错综复杂的医患关系问题对这些医学生而言,显得陌生而棘手,面对案例中的医患矛盾和冲突,由于缺乏一定的社会阅历,他们的表现还不够成熟稳定^[8]。小组开始阶段,学生不知应该汇报何种案例,或者因自己没有合适的案例而担忧。教师可以通过以下的途径来解决困难:①汇报涉及医患关系的其他场景,比如学生见习过程中,学生自己或者观察到的医患互动案例;②汇报学生本人作为患者家属和朋友的案例。③授课教师提供经典案例。另外,在巴林特小组教学实践中,由于教学学时的限制,无法开展长程的巴林特小组,如何在有限的活动中使得医学生受益于巴林特小组教学,将是我们今后工作思考的方向之一。

综上所述,将巴林特小组模式的教学法应用于《医学心理学》教学,是《医学心理学》教学改革探索性实践。教师通过实施巴林特小组教学,可以有效提高学生对教学的满意度,促进医学生觉察自身的问题与不足,提高人际沟通技能,提升他们的人际信任感和共情能力,有效提振医学生临床实习的信心,为将来的临床工作打下坚实的基础。今后仍需在教学案例和技术方面加以改进,以适应学生的学习特点,并推广应用到其他医学人文课程的教学。

【参考文献】

- [1] 杭荣华,程灶火,盛鑫,等.巴林特小组模式对医学生共情与人际信任的影响[J].中国临床心理学杂志,2017,25(4):783-788.
- [2] 梅松丽,张莹,胡远超.以问题为中心结合巴林特小组在医学心理学教学中的应用[J].中国高等医学教育,2014(12):62-63.
- [3] ROTTER JB. A new scale for the measurement of interpersonal trust [J]. Journal of Personality, 1967, 35(4): 651-665.
- [4] 姜恬,宛小燕,刘元元,等.中文版杰弗逊同理心量表(医学生版)的信度和效度研究[J].四川大学学报(医学版),2015,46(4):602-605.
- [5] 盛鑫,杭荣华,朱怡然,等.巴林特小组对医学生共情与人际信任能力的干预研究[J].皖南医学院学报,2017,37(5):698-700.
- [6] 张雅捷,李钊,张鹏.巴林特小组在我国医疗及高校教学中的应用现状[J].现代医院,2019,19(3):366-368,372.
- [7] 刘灵芝.巴林特小组培训模式在提高临床医学生医患沟通能力的效果评价[J].广州医药,2019,50(5):113-116.
- [8] HEIDE OTTEN. 职业化关系-巴林特小组的理论与实践[M].曹锦亚,魏镜,译.北京:中国协和医科大学出版社,2015.

腹腔镜远端胃癌根治术后无管化的应用及围手术期的管理

史 蕾¹,许 友¹,洪 亮²,吴泽晖²,刘 刚²,史良会²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 手术室;2. 胃肠外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探索腹腔镜远端胃癌根治术不放置胃管和腹腔引流管等的安全性和可行性。**方法:**回顾性分析2019年11月~2020年4月50例腹腔镜远端胃癌根治术患者的临床资料。其中30例患者(对照组),术中均按常规方式置管(胃管、腹腔引流管及导尿管),记录患者术后胃管及腹腔引流管引流液的性状及引流量。20例患者(无管化组),术后未留置胃管、腹腔引流管,术后1天拔除导尿管。分别比较对照组与无管化组患者的术后恢复情况、术后并发症等之间的差异。**结果:**无管化组术后VAS疼痛评分、术后镇痛药使用剂量、术后首次下床时间以及术后住院时间优于对照组($P < 0.05$)。无管化组患者咽痛发生率(25.00%)低于对照组(60.00%)($P < 0.05$),两组患者发热、肺部感染等并发症发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**腹腔镜远端胃癌根治术无管化是一种安全可行的快速康复外科措施之一,可有条件地根据术中情况选择性使用。

【关键词】胃癌;腹腔镜手术;无管化;围手术期管理

【中图分类号】R 473.73 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.025

Perioperative management of patients undergoing laparoscopic distal radical gastrectomy for gastric cancer by tube-free technique

SHI Lei, XU You, HONG Liang, WU Zehui, LIU Gang, SHI Lianghui

Operating Room, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the safety and feasibility of laparoscopic distal radical gastrectomy for patients with gastric cancer without use of nasogastric tube or abdominal drainage. **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed in 50 cases of gastric cancer undergone laparoscopic distal radical gastrectomy between November 2019 to April 2020 in our hospital. The cases were divided into control group ($n = 30$, managed by routine drainage tube placement including nasogastric tube, abdominal drainage tube and urinary catheter during surgery), and tube-free group ($n = 20$, without use of nasogastric tube or abdominal drainage, and urinary catheter was removed at the first day after surgery). The data maintained in control group included characteristics of the drained fluid and drainage volume of nasogastric tube and abdominal drainage tube. The two groups were compared regarding the difference in postoperative recovery and complications. **Results:** Patients in the tube-free group had lower VAS pain scoring and postoperative analgesic dosage, earlier off-bed activities after surgery and shortened postoperative hospital stay as well as lower incidence of pharyngalgia than those in the control group (all $P < 0.05$), whereas the two groups remained insignificant in incidences of fever and pulmonary infection ($P > 0.05$). **Conclusion:** Tube-free management can be one of the quick rehabilitations for patients with gastric cancer undergoing laparoscopic distal radical gastrectomy, and be optionally recommended in clinical settings.

【Key words】 gastric cancer; laparoscopic radical gastrectomy; tube-free drainage; perioperative management

目前胃癌术后常规会预防性留置胃管、腹腔引流管以及导尿管,主要用于引流和病情观察。这些留置的管道对局部组织会产生疼痛刺激和不适,限制患者早活动,增加医院感染等并发症。随着快速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)的

广泛应用和实践,外科医生在提高手术技巧的同时愈加关注患者的围手术期体验。腹部手术尤其胃癌手术后是否应预防性放置腹腔引流管和胃管一直存在争议。本研究通过比较腹腔镜远端胃癌根治术患者置管组(常规留置胃管、腹腔引流管以及导尿管

基金项目:安徽省高校协同创新项目(GXXT-2019-014)

收稿日期:2020-05-28

作者简介:史 蕾(1993-),女,护师,(电话)13955381766,(电子信箱)229391534@qq.com;

许 友,女,副主任护师,(电子信箱)xuyou1974@163.com,通信作者。

等)和无管化组患者的临床资料,探讨无管化技术在腹腔镜远端胃癌根治术中的安全性及可行性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 11 月~2020 年 4 月弋矶山医院胃肠外科 50 例行腹腔镜远端胃癌根治术患者的临床资料。其中 30 例患者为对照组,术前置胃管、术中置入腹腔引流管及导尿管。20 例患者为无管化组,术后不留置胃管、腹腔引流管,术后 1 天拔除导尿管。

1.2 纳入标准 ①患者年龄 31~82 岁;②无腹部手术史、糖尿病史、低蛋白血症等,营养状态良好。③术前经胃镜病理及腹部增强 CT 提示为胃窦恶性肿瘤,术前 cTNM 分期在 T3N0M0 以下;④均采用腹腔镜远端胃癌 D2 根治术;⑤告知患者及其家属治疗方案,并签署知情同意书。

1.3 术前管理 进行术前宣教,指导患者练习术后康复活动,如吹气球、咳嗽等。术前 6 h 禁饮食,非糖尿病患者术前 2 h 予以口服 5% 葡萄糖溶液 500 mL。常规术前肠道准备及预防性使用抗菌药物。

1.4 术中管理 均采用全身麻醉方式。手术方式均采用腹腔镜辅助远端胃癌 D2 根治术。对照组常规放置胃管、腹腔引流管及导尿管,无管化组不放置。

1.5 术后患者管理 术后动态复查血常规、血生化等实验室指标,预防性使用抗菌药物。鼓励咳嗽和深呼吸,预防肺部感染;早期活动肢体,防止深静脉血栓形成。术后镇痛使用 NSAIDs 类的氟比洛芬酯。对照组患者术后肠道通气后拔除胃管;腹腔引流管在引流液少于每天 30 mL,持续 3 天以上拔除。导尿管均在术后 1 天拔除。

1.6 出院标准 患者术后饮食、睡眠、大小便一般情况正常,无不舒适主诉。手术切口愈合良好。术后实验室检查及影像学检查无明显异常。对照组患者体内各种置管均拔除。

1.7 观察指标 对照组患者术后胃管及腹腔引流管引流液的量及性状;两组患者的术后恢复情况,包括早期和晚期 VAS 疼痛评分、镇痛药使用剂量、首次下床时间、首次通气时间、住院时间、体质量下降值等;两组术后并发症比较,包括发热、肺部感染、切口感染、腹腔内积液、咽痛、肩痛等。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,两组间比较采用配对 t 检验和两独立样本 t 检验;多组间比较采用随机区组设计的方差分析,多组间两两比较采用 SNK

法。计数资料采用例数或百分数表示,组间比较 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 对照组胃管引流液性状及量 30 例患者术后 3 天内胃管引流量均不超过 100 mL,术后 3 天内引流量分别为 (80.00 ± 13.20) mL、 (50.00 ± 8.41) mL、 (30.00 ± 9.28) mL,总体呈下降趋势($F = 185.730, P < 0.01$)。总体性状由淡红色渗血逐渐转变为墨绿色消化液。

2.2 对照组腹腔引流管引流液性状及量 30 例患者术后 6 天内腹腔引流量分别为 (110.00 ± 17.32) mL、 (50.00 ± 8.30) mL、 (30.00 ± 8.41) mL、 (20.07 ± 9.31) mL、 (5.03 ± 3.83) mL、 (0.00 ± 0.00) mL,总体呈下降趋势($F = 554.045, P < 0.01$)。多数患者于术后第 5 天不再有腹腔引流液引出,总体性状由淡红色渗血逐渐转变为淡黄色腹腔内积液。

2.3 两组患者术后恢复情况比较 两组患者术后 72 h VAS 疼痛评分均较术后 24 h 下降,且无管化组均低于对照组($P < 0.05$);但两组患者术后 VAS 疼痛评分下降幅度差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。无管化组在术后镇痛药使用剂量、术后首次下床时间、术后住院时间方面均少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但两组在术后首次通气时间、术后进流质时间、体质量下降值方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.4 术后并发症发生情况 两组患者术后均未出现胃瘫、吻合口漏、吻合口梗阻、消化道出血等并发症。两组发热患者的体温均在 38℃ 以下,并发咽痛、肺部感染、肩痛、切口感染等。两组患者均于术后第 5 天行腹部 B 超检查,对照组腹腔积液 1 例,少于 10 mL;无管化组腹腔积液 2 例,均少于 10 mL,均未做特殊处理,出院前复查 B 超均提示积液已完全吸收。无管化组患者咽痛发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组患者其他并发症发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者术后 VAS 疼痛评分

组别	n	术后 24 h	术后 72 h	$\bar{d} \pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
对照组	30	6.13±1.07	3.40±1.28	2.73±1.78	8.411	0.000
无管化组	20	5.20±1.06	2.55±1.05	2.65±1.42	8.320	0.000
t		3.030	2.471	0.175		
P		0.004	0.017	0.862		

表2 两组患者术后恢复情况比较

指标	对照组 (n=30)	无管化组 (n=20)	t	P
术后镇痛药使用剂量/mL	152.50±69.75	105.53±71.21	2.581	0.012
术后首次下床时间/h	41.40±9.78	34.43±10.85	2.614	0.011
术后首次通气时间/h	39.60±12.51	34.46±10.03	1.756	0.084
术后进食流质时间/h	40.35±12.45	36.14±9.10	1.495	0.140
术后住院时间/d	9.80±1.57	8.41±1.68	3.311	0.002
体质量下降值/kg	6.63±1.51	6.41±1.45	0.576	0.567

表3 两组患者术后并发症比较[n(%)]

指标	对照组 (n=30)	无管化组 (n=20)	χ ²	P
发热	4(13.33)	3(15.00)	0.000	1.000
咽痛	18(60.00)	5(25.00)	5.918	0.015
肺部感染	1(3.33)	0(0.00)		1.000*
肩痛	4(13.33)	4(20.00)	0.056	0.813
切口感染	1(3.33)	0(0.00)		1.000*
腹腔内积液	1(3.33)	2(10.00)	0.133	0.715

注: * Fisher 确切概率法。

3 讨论

传统外科观念认为腹部手术在关腹之前放置引流物是必须的。但引流管对局部组织可产生压力性损伤甚至坏死,同时也为细菌提供了进入腹腔的通道^[1]。引流不当会影响病人康复,甚至加重病情^[2]。越来越多的学者提出在无感染的情况下,精细的手术操作、消灭死腔前提下,无引流必要^[3]。

目前胃癌根治术前给患者行胃肠减压是外科常规做法,引流胃内多余积液积气有利于术中手术视野的暴露,术后持续的引流降低消化道压力,对吻合口有一定的保护作用,同时还可观察消化道是否出血。但是,术前的禁食禁饮及肠道准备使胃容积明显减小,术中细致的止血以及切割吻合器的使用大大降低术后吻合口出血发生率,观察引流出血液的必要性降低。本研究中胃癌术后3天内胃管引流量由(80.00±13.20)mL下降至(30.00±9.28)mL,性状由淡红色渗血逐渐转变为墨绿色消化液。

随着腹腔镜技术、超声刀、切割吻合器的应用,手术操作越来越精准化,术后并发症会随之减少。本研究中,胃癌术后7天内腹腔引流量由(110.00±17.32)mL降至零,多数患者术后第5天即无腹腔引流液引出,性状由淡红色逐渐变为淡黄色。术后第1天腹腔引流液主要为术中冲洗腹腔残留的生理盐水,少量为炎性渗出与渗血,而腹膜具有强大的重

吸收功能。放置腹腔引流管更多的是外科医生主观上对自己的手术技术不自信使然。

ERAS理念已在外科领域得到广泛验证和应用。2018年中华医学会外科学分会与麻醉学分会共同发布的“加速康复外科中国专家共识及路径管理指南”^[4],建议胃手术中不常规使用胃管,如情况特殊使用了胃管,应在术后24h内拔除;对腹腔引流管也建议不常规留置。Lee等^[5]回顾分析740名胃癌术后患者均未行预防性腹腔引流,临时经皮穿刺腹腔引流9.7%(67/740);且引流液细菌培养仅27.9%阳性,主要为大肠杆菌与白色念珠菌;术后并发吻合口漏、腹腔内出血很少见。Barbadoro等^[6]行腹腔引流液细菌培养,发现的是体表定植菌(表皮葡萄球菌及铜绿假单胞菌),推断腹腔引流管是手术部位感染的独立危险因素。Dann等^[7]回顾分析344名胃癌手术患者,术中放置腹腔引流管与否,与手术切口感染、吻合口漏的发生率无明显相关性,与本研究结果一致。

本研究发现,是否留置胃管及腹腔引流管对患者术后VAS疼痛评分、镇痛药使用剂量、下床活动、胃肠功能恢复情况、术后住院时间等有明显影响。无管化措施避免管道对局部组织的机械性刺激,患者体验更舒适,有利于术后早期功能锻炼,加速患者的康复^[8]。一项纳入7篇RCT文献的Meta分析表明^[9],胃癌术后不放置胃管,可显著缩短患者的术后通气时间、减少住院日。一项纳入3项RCT研究的Meta分析表明^[10],胃癌术后不放置腹腔引流管可显著缩短患者住院时间。

本研究显示无管组咽痛不适人数显著低于对照组,可能与胃管不断刺激压迫患者咽部有关。腹腔镜手术后腹腔内残留CO₂气体会在腹膜上生成碳酸,刺激膈肌、引起肩痛^[11-12]。实际上取标本辅助切口已将腹腔内残余CO₂气体排净,本研究两组患者术后并发肩痛的差异无统计学意义,说明无需经腹腔引流管引出多余积气来减少肩痛。

加速康复外科护理理念在结肠癌根治术围术期的应用

章翠萍^{1a},左学良²,甄承莉^{1b},徐 嘉^{1a}

(1. 芜湖市第二人民医院 a. 护理部;b. 胃肠外科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 胃肠外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:观察加速康复外科护理理念在结肠癌根治术围术期中应用对患者术后康复的效果。**方法:**以2018年1月~2019年12月芜湖市第二人民医院收治的结肠癌根治术围术期患者60例为研究对象,以随机数字表法分为实验组、对照组各30例。患者均进行结肠癌根治术,对照组围术期进行结肠癌手术的常规护理干预,实验组在对照组基础上进行基于加速康复外科护理理念的护理干预。比较两组患者的康复进程、疼痛程度评分、并发症发生率等。**结果:**实验组引流管拔管时间、住院时间均低于对照组($P < 0.05$),6分钟步行距离高于对照组($P < 0.05$)。患者在术后1、3、7 d的视觉模拟评分(VAS)均低于对照组($P < 0.05$)。术后观察组不良反应发生率[6.67% (2/30)]低于对照组患者[26.67% (8/30)], $P < 0.05$ 。**结论:**加速康复外科护理理念在结肠癌根治术围术期中应用效果良好,能加速患者康复进程。

【关键词】结肠癌;围手术期;加速康复外科护理理念;疼痛程度;康复进程

【中图分类号】R 473.73 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.026

Application of accelerated rehabilitation program in perioperative period to nursing patients undergoing radical surgery for colon cancer

ZHANG Cuiping, ZUO Xueliang, ZHEN Chengli, XU Jia

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

【Abstract】Objective: To observe the nursing effects of accelerated rehabilitation program in perioperative period on perioperative recovery in patients undergoing radical surgery for colon cancer. **Methods:** Sixty perioperative patients of colon cancer, admitted to and undergone radical surgery in the Second People's Hospital of Wuhu, were included from January 2018 to December 2019, and equally allocated to observational group and control group using random digital table. Patients in the control group simply received conventional nursing intervention in the perioperative period, and those in the observational group were given enhanced recovery program besides conventional nursing intervention. The two groups were statistically compared concerning rehabilitation progress, pain scoring and incidence of complications. **Results:** Patients in the observational group had earlier removed drainage tube, shortened hospital stay, longer distance of 6-minute-walk, lower pain scoring at day 1, 3 and 7 after surgery by VAS and fewer incidence of postoperative operations [6.67% (2/30) vs. 26.67% (8/30)] than those in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Accelerated rehabilitation program implemented in perioperative period can be effective, and lead to enhanced recovery in patients of colon cancer undergone by radical surgery.

【Key words】 colon cancer; perioperative period; enhanced recovery after surgery; pain degree; rehabilitation process

结肠癌早期患者一经确诊后,手术根治性切除治疗是最为有效的治疗方案^[1-2]。但结肠癌根治术的手术创伤性大,加之麻醉、术后疼痛、引流管等因素的影响,使得患者术后不愿或者不敢进行早期的恢复活动,进而导致术后康复进程延缓^[3-4]。此外,长期卧床导致相应的并发症发生率增高。因此,有

必要给予相应的护理干预措施以促进患者术后康复^[5-6]。加速康复护理理念是以循证医学为基础,在患者围术期开展的一系列的护理干预措施,减少患者在手术过程中的应激反应,运用各种科学有效的康复活动方案,促进患者术后的快速康复,减少围术期不良事件的发生,进而提高患者术后的康复和

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究项目(KJ2018A0246)

收稿日期:2020-05-26

作者简介:章翠萍(1979-),女,主管护师,(电话)18055317758,(电子信箱)1298491775@qq.com;

徐 嘉,女,主管护师,(电子信箱)865707842@qq.com,通信作者。

手术效果^[7-8]。因此,对于结肠癌根治术围术期患者,为了能够进一步促进患者获得良好的预后效果,对其实施加速康复外科护理理念干预,缩短患者的康复进程,对于结肠癌根治术患者十分必要且有着重要意义。本研究以结肠癌根治术患者为研究对象,在围术期实施加速康复外科护理理念干预,旨在观察其对患者术后康复的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2018年1月~2019年12月芜湖第二人民医院收治的结肠癌根治术围术期患者

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	肿瘤分期		ASA 分级		手术时间/min	术中失血量/mL
				I 期	II 期	I 级	II 级		
实验组	30	65.78±9.23	22.78±2.09	17	13	18	12	82.19±11.87	79.34±19.23
对照组	30	65.03±9.19	22.17±2.16	16	14	14	16	83.26±12.67	77.24±18.87
t/χ ²		0.315	1.112	0.067		1.071		0.338	0.427
P		0.754	0.271	0.795		0.301		0.737	0.671

1.2 护理方法 对照组围术期给予常规护理,包括术前健康宣教、心理干预、术后患者生命体征监测。实施体位护理,使患者处于最舒适的体位,减少不适感,并进行疼痛干预和并发症预防护理,严密观察患者的术后身体状态和手术切口情况,及时换药保持术口卫生以及出院指导等。

观察组给予基于加速康复外科护理理念干预,主要包括:①术前护理。侧重于患者的心理疏导,减轻其手术的恐惧感,术前12h禁食后,给予患者静脉滴注10%葡萄糖溶液500mL,适当补充能量,减轻患者术中的口渴、饥饿、紧张感,降低术中应激反应,利于手术过程的进行。术前30min给予预防性静脉镇痛,即手术开始前静脉注射氟比洛芬酯。同时,术前30min给予预防性抗生素,降低患者术中、术后并发感染的发生。术后呼吸道感染的预防可采用有效咳嗽行心肺功能锻炼(吹气球、爬楼梯、深呼吸护理等)及床上截石位锻炼、预防血栓(穿抗血栓压力袜,抗凝等治疗)。②术中护理。采用37℃生理盐水冲洗腹腔,维持病人中心体温不低于36℃。③术后护理。术后采用多模式镇痛方法进行疼痛控制,使用自控镇痛泵,保证足够的睡眠,并采用音乐疗法、转移患者注意力等降低患者的术后疼痛感。患者术后口腔等器官处于干燥缺水,因此在术后6h,给少量温开水湿润患者口腔,每次2mL左右,无不适,给予温开水,每次约20mL;术后第1天进食全流质饮食,量约1000mL,根据患者胃肠道功能恢复情

况,逐步过渡到正常饮食。④术后康复护理训练。早期床上肢体活动,在患者术后卧床期间进行床上的肢体活动,包括四肢的伸缩护理,由被动性活动逐步转向主动性活动。下床活动训练,患者生命体征趋于平稳后,鼓励其尽早开展下床活动训练,下床活动训练时应在医护人员或家属的陪伴下,严格遵照手扶床站立-依扶站立-自己站立-床边小范围活动-床边大范围活动-随意活动的顺序逐渐增加护理量,以此循序渐进的过程逐步增加护理量。同时,下床活动期间鼓励患者逐步开始进行各项日常活动自理,包括刷牙、洗脸、穿衣、如厕、自主进食等。

60例,以随机数字表法分为实验组、对照组各30例。两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。纳入标准:①患者经CT、MRI、组织病理学检查诊断为结肠癌;②患者均进行结肠癌根治术治疗,具有相应的手术指征;③患者认知功能正常,能够配合护理干预过程的进行;④患者自愿参加本研究,研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中伦理学要求并经医院伦理学委员会审查通过。

排除标准:①患者同时伴有其他肠道疾病;②手术禁忌症患者;③术中或术后出现严重并发症;④基础资料、临床检测资料缺失或不完善的患者。

况,逐步过渡到正常饮食。④术后康复护理训练。早期床上肢体活动,在患者术后卧床期间进行床上的肢体活动,包括四肢的伸缩护理,由被动性活动逐步转向主动性活动。下床活动训练,患者生命体征趋于平稳后,鼓励其尽早开展下床活动训练,下床活动训练时应在医护人员或家属的陪伴下,严格遵照手扶床站立-依扶站立-自己站立-床边小范围活动-床边大范围活动-随意活动的顺序逐渐增加护理量,以此循序渐进的过程逐步增加护理量。同时,下床活动期间鼓励患者逐步开始进行各项日常活动自理,包括刷牙、洗脸、穿衣、如厕、自主进食等。

1.3 评价指标 对两组患者的康复指标(引流管拔管时间、6分钟步行距离、住院时间)进行统计对比。于患者术后1、3、7d时采用视觉模拟评分法(visual simulation scoring method, VAS)对两组患者的疼痛程度进行评分对比,得分0~10分,分值越高表明患者的疼痛程度越剧烈^[9]。最后,对两组患者住院期间相关并发症发生率进行统计对比。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间对比采用t检验;多组间对比采用方差分析,多组间两两比较采用SNK法。计数资料采用n(%)表示,组间对比采用χ²检验。P<0.05表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后康复进程对比 实验组患者肛

门通气时间及住院时间均低于对照组患者,6 min 步行距离高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组患者术后疼痛程度评分对比 两组患者术后1、3、7 d的VAS评分均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);且实验组患者在术后1、3、7 d的VAS评分均低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 两组患者术后康复进程对比

组别	n	肛门通气时间/h	6 min 步行距离/m	住院时间/d
实验组	30	14.15±3.78	433.14±34.09	14.23±3.72
对照组	30	18.97±4.98	394.25±41.12	19.32±4.27
t	-	4.223	3.988	4.923
P	-	0.000	0.000	0.000

表3 两组患者术后VAS评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后1 d	术后3 d	术后7 d	F	P
实验组	30	5.87±1.11	2.90±0.98*	1.02±0.57**	213.779	0.000
对照组	30	6.78±1.28	3.87±1.05*	1.62±0.71**	185.622	0.000
t		2.942	3.699	3.609		
P		0.005	0.000	0.001		

注:与术后1 d比较,* $P < 0.05$;与术后3 d比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者并发症发生率对比 实验组患者术后不良反应发生率(6.67%)低于对照组患者(26.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者术后并发症发生率对比[n(%)]

组别	n	切口感染	深静脉血栓	吻合口漏	肺部感染	总发生率
实验组	30	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)
对照组	30	2(6.67)	2(6.67)	2(6.67)	2(6.67)	8(26.67)
χ^2						4.320
P						0.038

3 讨论

随着社会工作压力的增加,不良生活习惯的增多,结肠癌的发病率逐年升高,有着庞大的发病人群,对社会危害性进一步加大。对于早期确诊有手术治疗指征的患者进行结肠癌根治术治疗是最为有效的治疗方案。但是由于手术的创伤性较大,患者术后的康复进程较长,且长时间的卧床不利于患者的康复和预后。因此,在结肠癌根治术患者的围术期采取舒适护理十分必要,可保证患者手术过程的顺利进行,减少术中不良事件的发生,获得良好的术

后效果^[10]。近些年随着护理学科理论和实践的发展,对于结肠癌根治术围术期的护理干预方法的研究也在逐渐深入^[11-12]。多种新型的护理干预模式逐渐应用于结肠癌根治术围术期中,并发挥着较好的护理优势。

加速康复护理理念最早于21世纪初由欧洲学者提出,是建立在患者生理、病理变化的基础上,以循证医学为依据,以减少患者治疗期间不必要的应激反应和外源性的损伤,从而可为患者的顺利治疗提供保障。该护理理念和手段特别适合于手术患者在围术期的干预,可缓解患者术中应激反应、减少术后并发症发生率、加速患者的康复进程^[13-14]。本研究中观察组患者在围术期给予基于加速康复外科护理理念干预,相比于对照组,患者的引流管拔管时间及住院时间降低,6min步行距离增加,表明基于加速康复外科护理理念的应用能够缩短患者的术后康复进程,这与既往临床报道的结果基本一致。围术期加速康复护理干预措施中,主要分为术前、术中和术后三个阶段^[15]。术前主要是对患者手术恐惧心理的缓解,并对患者禁食期间身体机能所需能量进行补充。使患者可以从容地进行手术,减少术中应激反应,使手术过程更为顺利,避免不必要的创伤^[16]。术中主要注重为患者提供适宜的手术环境。采用多模式镇痛的手段对患者的术后疼痛进行护理干预,通过各种手段降低患者的术后疼痛感。并在术后给予患者肢体活动、床上活动、下床活动训练等干预,对于患者术后的快速康复有重要作用^[17-18]。本研究中,观察组术后的VAS评分低于对照组,提示患者术后的疼痛程度降低。在术后并发症对比中,观察组并发症发生率显著降低,表明基于加速康复外科护理理念干预,患者的术后康复进程加快,进而一定程度上减少患者的并发症,预后效果得以提高。

综上所述,基于加速康复外科护理理念在结肠癌根治术围手术期中应用效果良好,能加速患者术后的康复进程,减轻患者术后疼痛感,减少手术相关并发症,可在结肠癌根治术的临床治疗中推广应用。

【参考文献】

- [1] 韩文峰,张有成.左右半结肠癌病理特征及治疗新策略研究进展[J].中华普通外科学文献(电子版),2019,13(5):408-411.
- [2] LIU TT,LIU XS,ZHANG M,et al. Cartilage oligomeric matrix protein is a prognostic factor and biomarker of colon cancer and promotes cell proliferation by activating the Akt pathway [J]. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology,2018,144(6):1-15.

- [3] 于慧琳,王静波. 经腹超声检查对结肠癌根治术后复发转移的诊断价值[J]. 中国当代医药,2018,25(9):74-76.
- [4] 汤小龙,曲辉,何庆泗,等. 腹腔镜保留直肠上血管乙状结肠癌根治术的近期疗效[J]. 中华普通外科杂志,2018,33(1):30-33.
- [5] LIM SY, KOH CE, LIU H, *et al.* The price we pay for radical curative pelvic exenterations: prevalence and management of pain [J]. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2018, 61(3):314-319.
- [6] 王红林. 腹腔镜下行结肠癌根治术围手术期的护理及效果观察[J]. 航空航天医学杂志,2019,20(1):107-109.
- [7] 顾立洪. 结肠癌根治术围术期促术后恢复方案应用效果观察[J]. 山东医药,2019,23(38):83-84.
- [8] JILL M HAMILTON-REEVES, STANLEY A, BECHTEL MD, *et al.* Perioperative immunonutrition modulates inflammatory response after radical cystectomy: results of a pilot randomized controlled clinical trial [J]. *Journal of Urology*, 2018, 200(2):281-286.
- [9] 李宁宁. 加速康复外科护理在结肠癌围手术期的应用[J]. 临床心身疾病杂志,2014,23(1):281-283.
- [10] 姜彩红. 围手术期舒适护理对结肠癌根治术患者癌因性疲乏的作用分析[J]. 中国现代药物应用,2019,18(5):292-284.
- [11] 冯敏,唐成武. 加速康复外科措施在结肠癌根治术中的应用[J]. 中国现代医生,2017,56(20):70-73.
- [12] BOUSQUETDION G, AWASTHI R, LOISELLE SE, *et al.* Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial [J]. *Acta Oncologica*, 2018, 57(6):1-11.
- [13] 赵资文,锡晓南,刘兆礼,等. 加速康复外科理念在高龄右半结肠癌患者中的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志,2019,26(1):77-81.
- [14] 胡红飞,卓亚娟,焦碧英,等. 加速康复外科护理在结肠癌围手术期的应用[J]. 护理与康复,2018,23(2):53-55.
- [15] 钱明兰,王爱红,黄私伟,等. MDT 护理模式在结肠癌患者围术期护理中的应用效果[J]. 国际护理学杂志,2018,37(18):2456-2460.
- [16] LEVETT DZH, JACK S, SWART M. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET) consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2018, 120(3):484-500.
- [17] 刘荣婷,游永浩. ERAS 理念在结肠癌围手术期护理中的应用[J]. 长江大学学报自然科学版:医学(下旬),2013,10(36):71-73.
- [18] BARBERAN-GARCIA A, UBRÉ M, ROCA J, *et al.* Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial [J]. *Annals of Surgery*, 2018, 267(1):50-56.

(上接第 91 页)

无管化措施是 ERAS 理念中的重要组成部分。胃癌腹腔镜术后无管化是安全可行的,但无管化的前提是精细的外科手术操作与严谨的围术期管理,不能依赖引流管来弥补手术技术的欠缺。术者如果对手术创面止血不满意,或对胃肠吻合不满意,则应前瞻性放置引流管。以患者的健康为中心,贯彻精准医疗理念,权衡风险、疗效与经济效益后放弃对引流管的依赖才是无管化的核心内涵。

【参考文献】

- [1] LAINE M, MENTULA P, KOSKENVUO L, *et al.* When should a drain be left in the abdominal cavity upon surgery [J]. *Duodecim*, 2017, 133(11):1063-1068.
- [2] MEMON MA, MEMON B, MEMON MI, *et al.* The use and abuses of drains in abdominal surgery [J]. *Hosp Med*, 2002, 63(5):282-288.
- [3] 王忠俊,申晓军,罗天航,等. 胃癌根治术后不常规留置胃肠减压管的安全性及有效性分析[J]. 第二军医大学学报,2016,37(4):509-512.
- [4] 陈凇,陈亚进,董海龙,等. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志,2018,38(1):1-20.
- [5] LEE J, CHOI YY, AN JY, *et al.* Do all patients require prophylactic drainage after gastrectomy for gastric cancer? the experience of a high-volume center [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12):3929-3937.
- [6] BARBADORO P, MARMORALE C, RECANATINI C, *et al.* May the drain be a way in for microbes in surgical infections [J]? *Am J Infect Control*, 2016, 44(3):283-288.
- [7] DANN GC, SQUIRES H, POSTLEWAIT LM, *et al.* Value of Peritoneal drain placement after total gastrectomy for gastric adenocarcinoma: a multi-institutional analysis from the us gastric cancer collaborative [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3):888-897.
- [8] WANG Z, CHEN J, SU K, *et al.* Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 66(8):1305.
- [9] 陈柯,牟一平,徐晓武,等. 胃癌根治术后常规留置胃管必要性的荟萃分析[J]. 中华医学杂志,2012,92(26):1841-1844.
- [10] WANG J, LIU B, WANG HC. Efficacy and safety of abdominal drainage after gastrectomy for gastric cancer patients: a systematic review [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009, 12(5):456-461.
- [11] KANDIL TS, EL HEFNAWY E. Shoulder pain following laparoscopic cholecystectomy: factors affecting the incidence and severity [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2010, 20(8):677-682.
- [12] WILLS VL, HUNT DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy [J]. *Br J Surg*, 2000, 87(3):273-284.

协同护理干预在 PCI 术后患者中的应用

潘北玲¹,周志庆²,柏 战¹,汪 慧¹

(芜湖市第二人民医院 心内科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 护理部,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨对经皮冠状动脉介入术(PCI)后冠心病患者进行协同护理干预的效果。**方法:**将2017年1~9月治疗的48例PCI术后冠心病患者作为对照组,给予常规护理;2017年10月~2018年6月治疗的48例PCI术后冠心病患者作为观察组,给予协同护理干预。比较两组治疗效果,包括两组患者对PCI术后服药依从性、心理状况和术后生活质量的差异。**结果:**出院3个月后,观察组患者PCI术后服药依从性评分高于对照组($P<0.05$);观察组患者汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分低于对照组($P<0.05$);观察组简明健康状况量表(SF-36)各维度(除精力维度外)均分均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**对PCI术后冠心病患者进行协同护理干预可以提高患者用药依从性,改善患者心理,提高患者生活质量。

【关键词】协同护理;经皮冠状动脉介入术;生活质量;冠心病

【中图分类号】R 473.54 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.027

Application of collaborative nursing intervention to patients after PCI

PAN Beiling, ZHOU Zhiqing, BAI Zhan, WANG Hui

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

【Abstract】Objective: To investigate the effect of collaborative nursing intervention on patients with coronary heart disease following percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** This study was a historical case control. Forty-eight patients with coronary heart disease after PCI between January and September of 2017 were recruited as controls, and underwent conventional nursing, and another 48 patients of coronary heart disease following PCI were included from October 2017 to June 2018 in observational group, and provided with collaborative nursing intervention. The two groups were compared concerning the difference of treatment effects, patients' compliance with medication after PCI, psychological conditions and the quality of life after surgery. **Results:** At 3-month after discharge, patients in the observational group had better compliance with medication, significantly lower scores on Hamilton Anxiety Scale (HAMA), higher scores on each component in the Short Form Health Survey (SF-36) except for energy. The difference was significant (all $P<0.05$). **Conclusion:** Collaborative nursing intervention can improve the compliance with medication, psychology, and quality of life in patients with coronary heart disease following PCI.

【Key words】 collaborative nursing; percutaneous coronary intervention; quality of life; coronary heart disease

冠心病患者多为老年人,治疗冠心病最常见的手段就是经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI),术后需要指导患者遵医嘱服用抗凝药物,按时随访和适当运动^[1]。因此,需要配合科学有效的护理方法,协同护理是现代护理发展的必然走向。协同护理能给患者提供疾病的有关信息和行动的帮助,由护士和患者的家属共同完成,是一种新型的护理方式。在这种护理方式中,护理人员完成了从医护工作者到教育人员和引导人员的过渡,在护理的过程中,患者家属也会参与进去^[2]。

本研究将协同护理干预用于心内科行PCI术后冠心病患者,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取芜湖市第二人民医院2017年1月~2018年6月在心内科行PCI术后联合阿司匹林和氯吡格雷治疗冠心病的患者96例为研究对象,其中2017年1~9月治疗的48例冠心病患者作为对照组,2017年10月~2018年6月治疗的48例冠心病患者作为观察组。对照组患者给予常规护理,

基金项目:安徽省高校人文社会科学研究项目(SK2019A0212)

收稿日期:2020-06-12

作者简介:潘北玲(1974-),女,主管护师,(电话)18055316727,(电子信箱)1939762759@qq.com。

观察组患者给予协同护理干预。纳入标准:①与美国心脏协会发布的冠心病诊断标准相吻合并确诊;②初次实施 PCI 手术;③头脑清醒、意识清晰且没有精神方面的疾病;④相关的研究患者和家属知晓、愿意参与研究。排除标准:①患有肝胆肾功能不全、病变等疾病;②有言语功能障碍或精神类疾病;③患者心律失常、心力衰竭严重;④因需转院治疗等特殊情况下难以全程完成本次研究者。两组患者及家属同意此次研究,并签署知情同意书。两组患者在性别、年龄、住院天数、植入支架数和受教育程度方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组	观察组	χ^2/t	P
性别(男/女)	29/19	30/18	0.044	0.834
年龄/岁	65.75±8.60	67.71±10.56	0.996	0.322
住院天数/d	10.10±3.96	9.42±3.44	-0.908	0.366
植入支架数/枚				
1	24	28	0.808	0.668
2	18	14		
≥3	6	6		
受教育程度				
初中及以下	33	32	0.048	0.827
初中以上	15	16		

1.2 方法

1.2.1 对照组 对照组患者给予一般的常规护理,包括对病情的观察,以及对患者进行休息与活动指导。术前术后对患者进行健康教育,包括术前准备,对患者进行心理护理以及术后的饮食护理、疼痛护理等。

1.2.2 观察组 观察组在接受常规护理外,同时给予协同护理干预,具体如下。

护患协同:①护士向患者讲述抗凝药物的使用目的、药效和服药的注意事项,并告知患者 PCI 术后定时定量服用抗凝药的重要性。②结合患者的具体病情,制定出包含急救方案、术后注意事项以及自救措施等具体的、有针对性的医学宣传知识。③引导患者学会一些医疗仪器的规范使用方法。④明确指出患者应该按时作息。注意避免过度疲劳。同时,应该劳逸结合,根据自身的情况进行适度运动,可进行散步、慢跑等体育运动。⑤观察患者的情绪、摸排患者的心理。告知患者情绪在预后康复过程中的重要性,给患者提供调整情绪的有效方法。

亲属协同:患者家属通过科室建立的微信群,可以接收护理人员宣教的相关护理知识。通过学习了解相关的知识,患者家属能够学会从容且正确地应对各种突发情况。教导家属帮助患者在突发状况来临时正确及时地采用药物进行护理。家属密切关注

患者平时的饮食、协助患者日常的护理工作,尽可能地为患者提供正能量,关心、爱护患者,在生活上细心照顾患者。

1.3 观察指标及疗效判定标准 患者分别在出院前和出院后 3 个月后复查,由专门培训过的护士统一引导术语指导填写,不能填写的患者,由护士指导患者,遵照患者选择的选项进行填写。

1.3.1 服药依从性评价量表 采用 Morisky 服药依从性量表,该量表由 4 个部分组成,每个问题 4 个选项,分别为 1~4 分,得分越高,表示患者服药依从性越好。该量表的 Cronbach α 系数为 0.749,重测信度为 0.7^[3],具有较好的信效度。

1.3.2 患者心理状态评分 应用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA),此量表诞生于 1959 年,由 Hamilton 编制。该量表包含焦虑心境、认知功能,行为表现等 14 个条目,分别从不同维度对受试者焦虑状况进行评定。根据受试者实际情况进行打分,根据焦虑症状的严重程度分别赋予 0~4 分,焦虑程度越严重则受试者的得分就越高。最后将受试者 14 项评定条目的总得分相加,来评估患者的焦虑程度。HAMA 的重测信度为 0.93^[4]。

1.3.3 生活质量评价 采用 SF-36 简明健康状况量表(the MOS item short from health survey, SF-36)进行评定。该量表在中国慢性病生活质量测评中具有广泛应用^[5]。该量表包括总体健康、生理功能、生理职能、躯体疼痛、情感职能、精力、社会功能、精神健康,共 8 个维度,36 个条目。各个维度得分 0~100,除躯体疼痛外,得分越高,生活质量越好。该量表简体中文版的 CVI 指数为 1.00,各维度的 Cronbach α 均分布在 0.69~0.78^[6]。

1.4 统计方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用频数表示,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 两组患者服药依从性评分和 HAMA 评分比较 结果显示,两组患者出院前 HAMA 及服药依从性评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。经过 3 个月干预后,观察组患者 HAMA 评分下降幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者服药依从性评分上升幅度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表2 两组患者 HAMA 评分以及服药依从性评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	HAMA 评分		$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$	服药依从性评分		$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$
		出院前	出院3个月后				出院前	出院3个月后			
观察组	48	17.38±1.93	8.67±1.46	8.71±2.60	23.198	0.000	7.48±1.71	14.63±1.58	-7.14±2.46	-20.141	0.000
对照组	48	17.62±2.03	13.33±1.62	4.29±2.41	12.316	0.000	7.62±1.55	12.73±1.69	-5.10±2.04	-17.296	0.000
t				8.638					-4.423		
P				0.000					0.000		

2.2 两组患者生活质量评分比较 结果显示,观察组和对照组患者出院3个月后 SF-36 量表各维度均分均优于出院前,差异有统计学意义($P<0.05$);且

除精力维度外,观察组在 SF-36 量表各维度均分均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者生活质量评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

指标	观察组(n=48)					对照组(n=48)					t	P
	出院前	出院3个月后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$	出院前	出院3个月后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{\text{配对}}$	$P_{\text{配对}}$		
生理功能	60.38±10.61	73.60±8.53	-13.23±7.54	-12.141	0.000	62.02±9.34	72.04±8.37	-10.02±6.13	-11.329	0.000	-2.289	0.024
生理职能	52.40±10.91	67.85±9.326	-15.46±7.51	-14.252	0.000	54.44±7.71	66.90±7.64	-12.46±5.89	-14.666	0.000	-2.178	0.032
躯体疼痛	59.08±10.43	46.38±8.91	12.71±6.97	12.636	0.000	61.82±9.47	55.02±8.58	7.21±4.22	11.553	0.000	4.676	0.000
总体健康	60.08±7.67	75.15±7.40	-15.06±9.00	-11.595	0.000	54.13±6.97	65.06±6.62	-10.94±5.42	-13.960	0.000	-2.717	0.008
精力	47.48±5.66	61.83±9.37	-14.35±8.08	-12.307	0.000	47.54±5.69	60.69±7.29	-13.15±8.98	-10.145	0.000	-0.688	0.493
社会功能	60.02±8.35	69.94±7.37	-12.94±6.78	-13.226	0.000	60.02±8.36	69.94±7.37	-9.92±6.13	-11.203	0.000	-2.289	0.024
情感职能	56.88±7.58	73.27±6.79	-16.40±9.47	-12.000	0.000	56.58±7.87	66.33±8.57	-9.75±6.02	-11.215	0.000	-4.106	0.000
精神健康	61.23±7.48	73.73±7.78	-12.50±9.90	-8.746	0.000	60.08±6.29	67.63±5.96	-7.54±4.83	-10.811	0.000	-3.120	0.002

3 讨论

冠心病患者冠状动脉重建最常用的手术就是 PCI。术后建立健康、完善的生活方式和维持身体健康是一个长期艰巨的任务。故 PCI 术后患者需要长期的护理干预过程。尤其术后抗凝药的服用要按时按量,对后期维持治疗效果至关重要^[7]。本研究显示观察组患者 PCI 术后服药依从性评分从(7.48±1.71)分上升到(14.63±1.58)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。这是因为协同护理以病患为核心,在医护患者家属的共同帮助和知识教育下,患者对 PCI 术后服用抗凝药的重要性有了更深的认知,同时有医护和患者家属的协助和提醒,患者的服药依从性有所提高。

PCI 术治疗能显著缓解冠心病患者症状并降低病死率。然而,PCI 术后常出现复杂的心理反应,临床上多表现为抑郁、焦虑,严重影响了患者的生活质量和疾病的转归,两者可形成恶性循环^[8]。本研究中,观察组患者 HAMA 评分低于对照组($P<0.05$)。这可能因为对患者的心理状态给予了足够的关注。患者通过护士与患者及家属之间相互交流沟通、得到关心、解答困惑、理解和支持,及时排除患者的负面情绪,对促进患者心理健康起到了积极作用。

冠心病患者考虑生存时间的同时也对生活质量有更多的要求,PCI 术不仅要延长患者的生存时间也要提高患者的生活质量^[9]。因为本研究进行的

协同护理只是整体护理的分支,所以患者不需要在医院就可以感受到专业医护人员的关心和照顾,增强了患者的安全感和幸福感。护理人员可以通过视频、电话等访问方式,知晓患者出院后护理方案的执行以及居家治疗情况,并引导患者重拾对生活的信心,回归正常生活。由表3可知,医护人员及家属对患者进行协同护理干预3个月,观察组患者生活质量得分除精力维度外均高于对照组患者生活质量评分($P<0.05$),这表明协同护理改善了 PCI 术后患者的生活水平,避免了 PCI 术后患者害怕与人交往、心情郁闷等一系列的心理问题。除此之外,研究结果也表明协同护理能改善患者的心情和看待世界的态度,提高患者的幸福指数,改善患者对生活的满意度。

综上所述,对 PCI 术后冠心病患者进行协同护理干预可以提高患者用药依从性,改善患者心理,提高患者生活质量,值得在临床上推广应用。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [2] 郭建珍.协同家属护理模式配合健康宣教对类风湿关节炎患者自护能力及生活质量的影响[J].护理学,2019,8(2):120-125.
- [3] 许卫华,王奇,梁伟雄. Morisky 问卷测量高血压患者服药依从性的信度和效度评价[J].中国慢性病预防与控制,2007,15(5):424-426.

- [4] 侍成栋,潘永良. 汉密尔顿抑郁及焦虑量表与正性负性情绪量表的相关性研究[J]. 全科护理,2019,17(2):140-142.
- [5] DOOSTI-IRANI A, NEDJAT S, NEDJAT S, et al. Quality of life in Iranian elderly population using the SF-36 questionnaire: systematic review and meta-analysis [J]. East Mediterr Health J, 2019, 24(11):1088-1097.
- [6] TAO X, CHOW SK, WONG FK. Determining the validity and reliability of the Chinese version of the kidney disease quality of life questionnaire (KDQOL-36) [J]. BMC Nephrol, 2014, 15:115.
- [7] LEVINE GN, BATES ER, BITTL JA, et al. 2016 ACC/AHA guide-

line focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 152(5):1243-1275.

- [8] 涂清鲜,姜黔峰,刘丹,等. 冠心病患者 PCI 术治疗前后抑郁焦虑的特点及心理干预[J]. 中国老年学杂志,2019,39(5):1230-1232.
- [9] 赵宁宁,王嵩. 心脏康复训练对冠心病患者 PCI 术后心功能和生活质量的影响[J]. 中国现代医生,2019,57(6):67-69.

· 短篇报道 ·

文章编号:1002-0217(2021)01-0099-02

肝叶切除术中发生急性气体栓塞救治成功 1 例

汪晓晓¹,陶海勇²,张紫薇¹,康逸群²,郭建荣²

(1. 皖南医学院 研究生学院,安徽 芜湖 241002;2. 海军军医大学附属公利医院 麻醉科,上海 200135)

【摘要】目的:探讨肝叶切除术中静脉空气栓塞(VAE)的临床特征、可能发生原因和诊断。**方法:**报道 1 例 VAE 患者临床资料并复习相关文献。**结果:**患者通过术中临床表现及手术情况确诊 VAE,并救治成功。**结论:**VAE 是一种凶险并发症,临床上应警惕 VAE 的发生,并第一时间诊断和抢救,有条件可使用经食管超声心动图(TEE)进行确诊。

【关键词】肝叶切除术;气体栓塞;病例报道

【中图分类号】R 657.3;R 563.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.028

术中静脉空气栓塞(venous air embolism, VAE)是一种凶险并发症,短时间内即可造成循环衰竭,甚至危及生命。外科手术中并发 VAE 报道多见于骨科四肢手术、脑外科坐位手术、腹腔镜、宫腔镜等手术中,肝叶切除术中并发严重空气栓塞报道不多。现将经积极救治成功的 1 例肝癌肝叶切除术中发生严重 VAE 报道如下。

1 病例资料

患者,女,55 岁,体质量 68 kg,纳差伴消瘦 1 个月余入院。患者既往体健,无心肺脑等器官合并症,无外伤手术史。入院查血生化:总胆红素 19.5 μmol/L、谷丙转氨酶 24 U/L、谷草转氨酶 40 U/L;免疫:甲胎蛋白 410.5 ng/mL、癌胚抗原 153 106.2 U/mL;上腹 CT 示:肝右叶巨大肿块影 2 cm×3 cm。诊断为肝右叶肿瘤,拟于全身麻醉下行右半肝切除术。术前血常规:Hb 125 g/L、Hct 36.6%;肝肾功

能、电解质、酸碱平衡、凝血、D-二聚体等指标均正常;双下肢及颈动脉超声未见血栓形成、未见粥样斑块及狭窄;心电图、超声心动图检查未见异常。

入室监测心率(HR)70 次/分钟、血压(BP)130/80 mmHg、血氧饱和度(SpO₂)99%,面罩吸氧 2 L/min。局部麻醉超声引导下左侧桡动脉穿刺置管监测连续心排量(CCO)、每搏输出量变异度(SVV)。麻醉诱导:静注咪达唑仑 3 mg、舒芬太尼 20 μg、依托咪酯 15 mg、顺式阿曲库铵 15 mg,可视喉镜下行气管插管顺利,双肺呼吸音对称清晰,行控制机械通气,调节呼吸参数,维持呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)30~35 mmHg。行右颈内静脉穿刺置管用于输液和监测中心静脉压(CVP)。术中持续泵注丙泊酚 3~6 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 0.1~0.2 μg/(kg·min)、顺式阿曲库铵 2~3 μg/(kg·min)维持麻醉和肌松。监测肌松、血气分析、血栓弹力图(TEG)、凝血功能、脑电双频指数(BIS)、体温。麻

基金项目:上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设项目(PWZxq2017-10)

收稿日期:2020-07-22

作者简介:汪晓晓(1995-),女,2018 级硕士研究生,(电话)15555363963,(电子信箱)2996958646@qq.com;

郭建荣,男,主任医师,博士生导师,(电子信箱)jianrguo@126.com,通信作者。

醉平稳后经颈内静脉行急性等容血液稀释(ANH),采血 400 mL,目标 Hct 控制在 30%,CVP 控制在 5 cm H₂O。

术中肝门阻断,切除肿瘤,循环稳定,各项监测数据正常。肝门开放时,ABP 由 130/70 mmHg 突降至 80/50 mmHg,HR 由 65 次/分钟升至 110 次/分钟,P_{ET}CO₂ 由 35 mmHg 突降至 15 mmHg,SpO₂ 由 100% 下降至 50%,CO 由 4 L/min 下降至 0.6 L/min。立即呼叫上级医生现场指导抢救,考虑可能发生肝静脉气体栓塞,嘱泵注去甲肾上腺素维持循环,多路加压扩容治疗,立即通过右颈内静脉抽气,将导管完全置入腔静脉,但并未抽到气体。与台上术者沟通后确认术中肝静脉曾发生破裂,大量气体进入血管,并已做了修补,考虑修补不完善,立即肝门阻断再次修补肝静脉,并确认已修复完整。血压、心率趋于稳定,但 P_{ET}CO₂ 仍低于 30 mmHg,SpO₂ 低于 90%。再次分析认为气体阻塞右室流出道,遂采取头低左倾 15° 卧位,使气体移动让出右室流出道,SpO₂ 迅速恢复至 100%,P_{ET}CO₂ 升至 40 mmHg,血压、心率趋于稳定,逐步停用血管活性药物,术后待清醒拔除气管导管,安返病房。手术时间 180 min,麻醉时间 319 min,输液 3 500 mL,输血 1 300 mL,出血 800 mL,尿量 200 mL。术后患者恢复良好,未见不良反应及并发症,术后 13 d 康复出院。

2 讨论

VAE 是临床上一种凶险的围术期并发症,由于大量气体短时间内进入腔静脉系统,导致心腔堵塞,影响血液流出,心血管功能衰竭迅速发生^[1]。VAE 的临床表现与空气进入量和速度密切相关,因肺能一定程度上清除静脉内气泡,故小剂量气体缓慢进入一般无明显临床症状。而在临床出现无原因的 P_{ET}CO₂ 骤降、SpO₂ 降低、BP 下降、HR 增快,甚至心脏停跳,应警惕 VAE 的发生。

VAE 发生的可能原因包括:①肝门解剖,第一肝门是在动脉出入的位置,第二肝门是在肝左、中、右静脉出来后注入下腔静脉的位置,第三肝门位于腔静脉窝下段处。肝脏血液流向是“二进一出”,同时存在肝动脉、门静脉血液供应系统及肝静脉血液回流系统,肿瘤切除过程中可能会损伤肝静脉,使气体从破口进入;②肝静脉特征为壁薄、无瓣膜、周围结缔组织少,固定于肝实质内,不易收缩,管腔内压为 0~0.1 cmH₂O,吸气时呈负压状态,导致气体易进入;③肝门开放,肝静脉流速剧增,根据泊肃叶定律 $Q = \pi \times r^4 \times \Delta p / (8\eta L)$,静脉破口空气易卷吸入肝

静脉;④目前控制性低中心静脉压用于肝切除麻醉,能有效减少出血量、输血量^[2],但也同时给气体进入静脉系统创造了条件;⑤手术方式(CO₂气腹)、手术器械(氩气刀等)都可能增加气栓风险。

VAE 的诊断包括:①经食管超声心动图(TEE)是目前诊断 VAE 的金指标^[3],能直接监测心房、心室存在的气体;②超声可显示右心气泡;③血流动力学及肺动脉压变化;④心电图可出现急性肺心病的改变,肺性 P 波,右束支传导阻滞、右心劳损等征象、T 波 ST 段的改变;⑤P_{ET}CO₂、血气变化;⑥听诊收缩期有粗糙磨轮样杂音^[4]。

本症以预防为主,做好充分准备、完善监测、谨慎手术是关键。如果术中一旦确定或高度怀疑为气体栓塞,需要紧急处理,建议湿纱布填塞创面,夹闭肝静脉破口,头低左侧卧位,深静脉导管深入右心室抽气,血管活性药物维持循环,扩容。当气体栓塞累及患者中枢神经系统,需进行脑保护,应尽早采取高压氧治疗^[5]。

本病例抢救成功的关键在于,麻醉前准备的充分,术前建立桡动脉测压、CCO 及深静脉通路,积极的血液保护措施赢得抢救时间;术中全面监测 P_{ET}CO₂、血气、CO、SVV,第一时间诊断和抢救;采取头低左倾 15° 卧位的关键操作:卧位右心室位置在四心腔中最靠上方,右室流出道位于右心室左前顶部,气体密度低易积聚于此,变换体位可使流出道向左后下方移位,从而使气体移动解除阻塞,改善右心射血;手术团队的精诚合作。不足之处在于手术医生操作时忽视肝静脉损伤后发生空气栓塞的可能,由于情况紧急和限于条件没有及时使用 TEE 进一步确诊。

【参考文献】

- [1] MOON RE. Hyperbaric treatment of air or gas embolism: current recommendations[J]. Undersea Hyperb Med, 2019, 46(5): 673-683.
- [2] ZATLOUKAL J, PRADL R, KLETECKA J, et al. Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: a randomized controlled trial [J]. Minerva Anestesiologica, 2017, 83(10): 1051-1060.
- [3] AUSTIN LS, VANBEEK C, WILLIAMS GR. Venous air embolism: an under-recognized and potentially catastrophic complication in orthopaedic surgery [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2013, 22(10): 1449-1454.
- [4] 夏晶, 张琳琳, 陈新山. 静脉气体栓塞的研究进展[J]. 法医学杂志, 2007, 23(6): 447-449.
- [5] MOON RE. Hyperbaric treatment of air or gas embolism: current recommendations [J]. Undersea Hyperb Med, 2019, 46(5): 673-683.

罕见阔韧带神经纤维瘤 1 例并文献复习

罗贤臣,倪观太

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨阔韧带神经纤维瘤的影像、病理、临床特征及治疗方案。**方法:**回顾性分析 1 例女性阔韧带神经纤维瘤的临床资料并检索、复习相关文献。**结果:**该患者行手术完整切除肿瘤,术后恢复良好,术后 1 个月复查未见复发。**结论:**女性阔韧带神经纤维瘤临床中极为罕见,发生恶变的概率较小,可单纯行手术切除,术后定期随访。

【关键词】阔韧带;神经纤维瘤;文献复习

【中图分类号】R 737.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2021.01.029

Report of one rare case of neurofibroma of the broad ligament with literature review

LUO Xianchen, NI Guantai

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

【Abstract】Objective: To investigate the imaging, pathological and clinical features of neurofibroma of broad ligament of uterus and its treatment strategies.

Methods: The clinical data were retrospectively analyzed in one case of neurofibroma of broad ligament of uterus, and related literatures were reviewed.

Results: The patient underwent complete surgical resection of the tumor, and were well recovered after surgery. Re-examination one month after operation showed no relapse. **Conclusion:** Neurofibroma of broad ligament of uterus is extremely rare in clinic, yet the probability to be malignant is very small. Surgical resection is the major option, and regular follow-up is necessary after operation.

【Key words】 broad ligament; neurofibroma; literature review

神经纤维瘤是一种来源于周围神经且生长缓慢的良性肿瘤,可能与神经纤维瘤病有关,可引起功能损害、畸形、疼痛等,需借助影像学及病理学检查来明确诊断,局限性及弥漫性的神经纤维瘤可行手术切除^[1]。女性阔韧带神经纤维瘤临床极为少见,现将 1 例明确诊断为阔韧带神经纤维瘤患者的临床资料报道如下并进行文献复习。

1 病例介绍

患者女,27 岁,已婚,育有 1 子,因“发现子宫肌瘤 2 年,明显增大 1 个月”于 2020 年 5 月 30 日入院。入院妇检,外阴:已婚式;阴道:畅,黏膜正常;宫颈:光;宫体:增大如孕 2 月大小,无压痛,宫体右侧触及一直径约 6 cm 圆形肿物,质硬;附件:双侧未及明显异常。初步诊断:子宫肌瘤。入院后查 B 超

示:右侧附件区占位性病变,考虑阔韧带肌瘤。

术前相关检查未见明显异常。完善术前检查及准备后于 2020 年 6 月 2 日在全身麻醉下行腹腔镜阔韧带肌瘤挖除术。2020 年 6 月 8 日术后病理示:梭形细胞肿瘤(图 1A),结合免疫组化考虑为神经纤维瘤,瘤组织内见正常平滑肌束,未见核分裂象及坏死。免疫组化结果示:瘤细胞 CD34(+),S-100 蛋白(+)(图 1B),SMA(-),Desmin(-),Ki-67(5%,+)。修正诊断为:右侧阔韧带神经纤维瘤。患者术后恢复良好,于 2020 年 6 月 9 日出院。术后 1 个月复查未见复发。

2 讨论

神经纤维瘤多发于 20~30 岁,发病无性别倾向。阔韧带神经纤维瘤极其罕见,目前国内报道的

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(201904a07020033)

收稿日期:2020-07-10

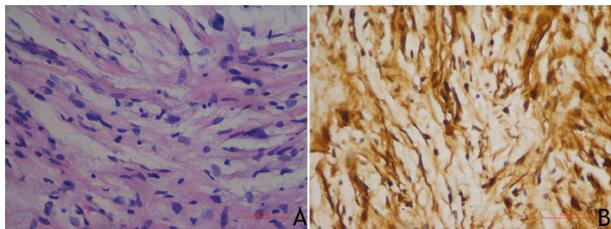
作者简介:罗贤臣(1992-),男,2018 级硕士研究生,(电话)18355355155,(电子信箱)18355355155@163.com;

倪观太,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)ngtiger@aliyun.com,通信作者。

仅有 2 例^[2-3]。神经纤维瘤主要有三种亚型:局限性、弥漫性和丛状。局限性神经纤维瘤常发生于皮肤神经,偶尔累及深部神经。肿瘤是良性的,生长缓慢,相对局限,无包膜。由 Schwann 细胞、神经外细胞以及不同数量的成熟胶原蛋白组成^[4-5]。局限性神经纤维瘤往往较大。1 型神经纤维瘤病(NF-1)患者的神经纤维瘤往往是多发的,且多见于深部,但 60%~90% 的局限性神经纤维瘤病例没有发生在 NF-1 患者身上。丛状神经纤维瘤被认为是 NF-1 的表现,通常累及主神经干并延伸至神经分支。弥漫性神经纤维瘤是一种少见的神经纤维瘤亚型,最常见于儿童和青年人,通常累及头部和颈部的皮肤和皮下组织。弥漫性神经纤维瘤不同于其他类型的神经纤维瘤,它们呈肿块样生长,是一种边界不清的病变,它沿结缔组织隔区扩散,环绕而不是破坏邻近的正常结构^[3]。

影像学上,孤立性神经纤维瘤表现为轮廓清晰的光滑边缘以实性梭形肿块为主^[6-7]。在 CT 影像上,神经纤维瘤相对于肌肉呈低密度,通常很少或没有增强。MRI 上,神经纤维瘤在 T1 加权图像上表现为低至中等信号强度,在 T2 加权图像上表现为高信号强度,呈不均一或均匀分布。在使用造影剂后,三分之二的病例能看到不均匀的增强。该患者入院后考虑为子宫肌瘤,未进行 CT 或 MRI 检查,因此无法分析其影像学表现。

病理上,局部孤立的神经纤维瘤由交错的波状、拉长的细胞束组成,这些细胞含有大量的胶原蛋白。在神经纤维瘤中很少发现黏液样区域和退行性区域。弥漫性神经纤维瘤含有非常均匀、明显的胶原纤维^[8]。在免疫组化分析中,局限性和弥漫性神经纤维瘤 S-100 蛋白均为阳性。



A. 肿瘤细胞长梭形,胞质嗜酸性,中等,核卵圆形,可见中位小核仁(HE×400);B. S-100 蛋白在肿瘤组织中的表达(免疫组化染色×400)。

图 1 患者术后病理及免疫组化结果

治疗上,局部和弥漫性神经纤维瘤(与 NF-1 无关)的治疗通常是手术切除。神经纤维瘤很难与正常神经分离,完全切除肿瘤可能会损伤甚至牺牲某些神经,术后可能会导致功能后遗症^[4],但完全切除后出现局部复发的可能性很小。对于明确诊断的神经纤维瘤,术前需要进行全面评估手术可能导致的后遗症,如不能手术切除的,推荐临床和影像学随访。孤立性神经纤维瘤和弥漫性神经纤维瘤中发生恶变的较少见。

女性生殖系统的神经纤维瘤极其罕见,临床医生也很难考虑到这种情况,极易误诊为阔韧带肌瘤。但临床上一经发现出现在阔韧带区域的实性肿瘤,为避免其继续生长发展出现周围组织器官移位、受压,甚至影响月经、泌尿系统、消化系统等可能,均可考虑手术切除,因此即使无法考虑到神经纤维瘤的可能,也能及时手术切除,能够避免神经纤维瘤发生恶变。

【参考文献】

[1] ATALLAH I, GERVASONI J, GAY E, *et al.* A rare case study of a retropharyngeal neurofibroma and a brief literature review [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2016, 133(1):47-50.

[2] 金红梅. 子宫阔韧带多发神经纤维瘤 1 例报告[C]//中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会第十一届全国学术会议论文汇编. 天津:中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会;中国抗癌协会, 2011:217.

[3] 梁美云, 张啸飞, 张兴华. 子宫阔韧带巨大神经纤维瘤 1 例报告[J]. *实用放射学杂志*, 1999(9):3-5.

[4] ABREU E, AUBERT S, WAVREILLE G, *et al.* Peripheral tumor and tumor-like neurogenic lesions [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(1):38-50.

[5] WISSMAN A, ENGLAND EB, MRHTA K. Case of the season: diffuse neurofibroma [J]. *Semin Roentgenol*, 2017, 52(4):192-193.

[6] SAKATA A, HIROKAWA Y, KUWAHARA R, *et al.* Solitary oropharyngeal neurofibroma: MR appearance with pathologic correlation and review of the literature [J]. *Clin Imaging*, 2013, 37(3):554-557.

[7] PIAZZA ES, DONNELLAN KA, GOODIER AM, *et al.* Massive retropharyngeal neurofibroma in a pediatric patient [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(8):939-941.

[8] MAHMUD SA, SHAH N, CHATTARAJ M, *et al.* Solitary encapsulated neurofibroma not associated with neurofibromatosis-1 affecting tongue in a 73-year-old female [J]. *Case Rep Dent*, 2016, 2016:3630153.

投稿须知

1 本刊为综合性医学期刊,主要反映科研、教学、医疗新成果和新经验,促进院内外学术交流。辟有基础医学、临床医学、法医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、预防医学、护理学、短篇报道等栏目,欢迎院内外作者投稿。凡属国家级科研资助项目或获奖成果论文,经审稿通过将优先发表。

2 本刊已入编《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中国期刊网》、“万方数据数字化期刊群”、《中国生物医学文献数据库》(SinoMed)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)等,在第四届《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2015-2016)》中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A⁻)”。稿件一经录用,将同时被收录,如作者不同意收录,请予声明。文稿的著作权,除《著作权法》另有规定外,属于作者,文责自负。

3 来稿要求

3.1 文稿应具科学性、逻辑性,立意新颖,并有理论和实践意义。要求主题明确、病例真实、数据可靠、文句简练。

3.2 作者署名单行排序,应以主要参加工作并对本文有答辩能力者为限,协作人员可书写“致谢”列于文末。正文首页左下角列出作者单位、邮政编码、作者简介(通信作者亦请标明),有基金资助者请注明基金名称及编号,并附相应的批文复印件。

3.3 正文前请列出关键词3~5个,应有200字左右的中、英文摘要。中文摘要和关键词置于作者署名之后正文之前;英文题名、作者姓名(汉语拼音)和单位、摘要及关键词置中文摘要之后。中、英文摘要均采用结构式,即①目的(Objective):需与正文前言相一致,与结论相呼应。②方法(Methods):需包括文中所使用的主要方法的名称、病例(动物)数和必要的分组情况。③结果(Results):与研究结论相关的主要结果及数据、统计学意义均应列出,并与文内核实无误。④结论(Conclusion):需与研究目的相呼应。

3.4 文题应简明确切,一般不超过20字。英文题名与中文题名含义一致,一般不超过10个实词,首字母大写,其余均小写。文内标题力求简短,以15字为限,标题后不用标点符号。

3.5 正文的专业术语,应使用全国科学技术名词审定委员会公布的各学科名词(www.termonline.cn),且应全篇统一。统计学处理须写明假设检验的方法并列出具体的统计量数值,统计学符号应按GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)。文内所有英文字母(包括其他语种)的大小写、缩略词的上下角标,均应标注清楚。

3.6 图、表应有序号和中文标题,标题原则上不超过15字。表格采用三线式;所有图片均以图像文件格式单独作为附件发送,组织病理图片、免疫荧光染色图、免疫组化图片、电子显微镜图片应在左下方附注标尺。图的位置应在正文中标出,并注明图序号、图题和图注。

3.7 文末应列出10篇以上公开发行的参考文献,近3~5年内国内外文献不少于50%。正文引用的文献按文中首次出现的先后次序在引用处用方括号注角码[]标于右上角。参考文献按《信息与文献参考文献著录规则》GB/T 7714-2015中规定的“顺序编码”标注法著录,外文文献作者姓名全大写。

3.8 来稿请登录<http://xuebao.wnmc.edu.cn>进行在线投稿。需写明详细地址、邮政编码、电话和电子信箱。

3.9 文稿请自留底稿,如3个月后未接到修稿通知,可自行处理。

电话:0553-3932553 电子信箱:wnyxyxb@vip.163.com

通信地址:皖南医学院学报编辑部(安徽省芜湖市弋江区文昌西路22号) 邮编:241002