

JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 39 No. 2 2020

- Establishment and evaluation of acute kidney injury model induced by cerebral ischemiareperfusion in rats
..... WANG Chao,ZHANG Ran,MA Mengyao,*et al*(103)
- Experimental study on the role of hydrogen sulfide in central regulation of acute myocardial ischemia in rats
..... SU Ping,SUN Beibei,WANG Shuoyang,*et al*(107)
- Interventional effect and mechanism of oxymatrine on myocyte enhancer factor 2 signaling pathway in rats with hepatic fibrosis
..... DUAN Renjie,LIN Aiqin,XU Tong,*et al*(112)
- Preliminary study on SNHG3 gene expression and its therapeutic role in adenomyosis
..... HOU Nana,DUAN Renjie,LI Tiechen,*et al*(115)
- Correlation analysis of cystatin C and cognitive function in patients with acute cerebral infarction
..... HE Zongying,DAI Ping,JIANG Jinghan(118)
- Expression of HK2, PFK1 and PKM2 in endometriosis CAO Huiru,LIAN Likai,DUAN Renjie,*et al*(122)
- Highly expressed adipocyte enhancer binding protein1 indicating poor prognosis in patients with glioma
..... CHENG Limin,CHEN Sansong,Wu Mingcai,*et al*(125)
- Clinical implications of SOD level in hyperthyroidism patients MENG Xiangjian,HUA Qiang,HE Junjun,*et al*(129)
- Clinical pictures and genetic analysis of hereditary ataxias in patients in southern Anhui province
..... SHANG Xianjin,ZHOU Taofeng,XU Xiangjun,*et al*(132)
- Distribution and antibiotic resistance analysis in 745 bacteria strains of urinary tract infection
..... YANG Yanlang,YANG Xiaoming,LIN Xin,*et al*(137)
- Clinical study of 1470 nm laser with bipolar plasma kinetic resection for large-sized benign prostatic hyperplasia
..... WANG Yunwu,ZHANG Xiaoyi,ZHOU Fayou,*et al*(140)
- Analysis on the high-risk factors for intracranial infection in patients of intracerebral hemorrhage with intraventricular extension following lateral external ventricular drainage XU Hanyun,DI Guangfu,XU Yong,*et al*(143)
- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis:Clinical analysis in 35 cases
..... QIANG Di,TAO Yunxiang,TANG Biao,*et al*(146)
- Analysis on the clinical features of anterior laryngeal lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma
..... LI Tianliang,QIU Jun, XIANG Benhong,*et al*(150)
- Clinical observation on corneal curvature changes in high myopic patients after cataract surgery
..... HU Lingfei,LIU Yinping,MEI Lixin,*et al*(153)
- Effects of thrombocytopenia in perinatal period on maternal and infant outcomes
..... MA Jinfeng,YE Meiqing,ZHOU Yuanyuan,*et al*(158)
- Relatedfactors affecting early vision prognosis in BRVO treated by conbercept
..... ZHANG Pengfei,XU Fengyuan,MEI Lixin,*et al*(161)
- Evaluation of left ventricular function in patients with myocardial bridging by ultrasound
..... ZHANG Xia,WU Jing,YANG Canxiu,*et al*(165)
- Comparative study on automated breast volume scanning with virtual touch tissue quantification and mammography for breast cancer QIANG Banghong,SHEN Chunyun,WANG Junli,*et al*(169)
- Verifying the reliability and validity of revised Chinese Differentiation of Self Inventory in adolescents
..... ZHENG Yifan,ZHANG Ting(173)
- Systematic review on the anti-interleukin-17 antibody for psoriatic arthritis ZHAN Yiqing,XU Liang,YUAN Hui(178)
- Survey on the periodontal health status and obesity prevalence in college students in Urumqi,Xinjiang Uygur Autonomous Region of China Rayila Jureti,LI Yiming,XU Jun,*et al*(183)
- Application of PBL and CBL to instructing pharmacy students in professional practice
..... LUAN Jiajie,WANG Sheng,ZHOU Dexi,*et al*(187)
- Applying predictive model to nursing patients of esophageal varices with liver cirrhosis undergoing endoscopic ligation
..... XI Weizhen,HE Nana,ZHANG Xiancui,*et al*(190)
- Effect of comprehensive nursing plus electrical stimulation on dysphagia and aspiration complications in early stage of cerebral infarction FAN Zhuanning,ZHU Changchun,ZHU Rui,*et al*(193)
- Early rehabilitation intervention outcomes in patients of severe craniocerebral injury following tracheotomy
..... WANG Tao,YUAN Liping(197)
- Dynamic analysis of the intestinal flora in patients with diffuse large B-cell lymphoma
..... ZHONG Pei,WANG Xiaowei,LI Yajuan,*et al*(200)
- Acrodermatitis enteropathica:A case report WU Wei,ZHENG Dongquan,FAN Ting,*et al*(203)

目 次

基础医学

大鼠脑缺血再灌注后诱发肾脏急性损伤模型的建立与评价 王 超 张 冉 马梦尧等(103)

硫化氢参与急性心肌缺血大鼠的中枢调控时相性实验研究 苏 萍 孙贝贝 王烁阳等(107)

苦参素对肝纤维化大鼠肝脏肌细胞增强因子 2 信号通路的影响
..... 段仁杰 林爱琴 徐 童等(112)

临床医学

SNHG3 基因在子宫腺肌病中的表达及对于治疗方向的初步研究
..... 侯娜娜 段仁杰 李铁臣等(115)

胱抑素 C 与急性脑梗死患者认知功能的相关性分析 何宗应 戴 萍 蒋静涵 (118)

HK2、PFK1 和 PKM2 在子宫内膜异位症中的表达 曹慧茹 连立凯 段仁杰等(122)

脂肪细胞增强子结合蛋白 1 在胶质瘤中高表达及与患者预后的关系
..... 程礼敏 陈三送 吴明彩等(125)

甲亢患者血浆中超氧化物歧化酶水平及临床意义 孟祥健 华 强 何俊俊等(129)

皖南地区遗传性共济失调患者的临床特征和基因检测分析 尚贤金 周桃峰 许向军等(132)

745 株尿路感染病原菌分布及耐药性分析 杨沿浪 杨晓明 林 鑫等(137)

1470 nm 激光联合双极等离子治疗超大前列腺增生的临床研究
..... 王允武 章小毅 周发友等(140)

脑出血破入脑室行侧脑室外引流术并发颅内感染的高危因素分析
..... 许汉云 狄广福 许 勇等(143)

重症多形红斑和中毒性表皮坏死松解症 35 例临床分析 强 娣 陶运香 唐 彪等(146)

甲状腺乳头状癌喉前淋巴结转移与临床特点分析 李添亮 邱 钧 项本宏等(150)

高度近视性白内障术后角膜曲率变化的临床研究 胡凌飞 刘银萍 梅立新等(153)

妊娠期血小板减少程度对围产期母儿结局的影响 马金凤 叶梅青 周园园等(158)

影响康柏西普治疗 BRVO 早期视力预后的因素分析 张鹏飞 徐冯媛 梅立新等(161)

影像医学

超声评价心肌桥患者左心室功能的临床研究 张 霞 武 静 杨灿秀等(165)

自动乳腺全容积成像联合声触诊组织定量技术与钼靶对乳腺癌诊断的对比研究
..... 强邦红 沈春云 汪珺莉等(169)

心理学

中文版自我分化量表在青少年群体中的信效度研究 郑逸凡 张 婷 (173)

预防医学

抗白细胞介素-17 抗体治疗银屑病关节炎的 Meta 分析 占旖晴 徐 亮 袁 慧 (178)

新疆乌鲁木齐市大学生牙周健康与肥胖情况的调查分析
..... 热依拉·居热提 李一鸣 徐 隽等(183)

医学教育研究

PBL 联合 CBL 在药学专业学生实习教学中的应用 栾家杰 汪 盛 周德喜等(187)

护理学

预见性护理在内镜下套扎术治疗肝硬化食管胃底静脉曲张中的应用
..... 奚卫珍 何娜娜 张先翠等(190)

综合护理联合电刺激对脑梗死早期吞咽障碍及误吸并发症的影响
..... 范转平 朱长春 朱 瑞等(193)

重型颅脑损伤气管切开患者早期康复护理干预的效果分析 汪 涛 袁莉萍 (197)

短篇报道

弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者肠道菌群动态分析 钟 佩 王晓玮 李亚娟等(200)

肠病性肢端皮炎 1 例 伍 伟 郑栋权 范 婷等(203)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ¥15.00 * 1 000 * 28 * 2020-04 * n

本期执行编委 吴 佩 姚应水 朱向明

本期统计学审校 姚应水 金岳龙 本期英文审校 王先寅

皖南医学院学报

(双月刊 1974 年创刊)

第 39 卷 第 2 期(总 187 期)

2020 年 4 月出版

主管单位 安徽省教育厅

主办单位 皖南医学院

主 编 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 芜湖市新华印务有限公司

发 行 中国邮政集团公司芜湖市分公司
(邮发代号:26-235)

责任编辑 陈 蓓

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2020, Vol. 39, No. 2 (Sum No. 187)

Apr. 2020

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 CHEN Bei

大鼠脑缺血再灌注后诱发肾脏急性损伤模型的建立与评价

王超,张冉,马梦尧,孟想,蒋鲲鹏,王林,吴超,李曙

(皖南医学院 病理生理学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:构建大鼠脑缺血再灌注后诱发肾脏急性损伤的模型并进行评价。**方法:**将40只SD雄性大鼠随机分成两组,即假手术组($n=10$)和实验组($n=30$),通过线栓法缺血3h,拔栓再灌注6、12、24h复制损伤动物模型。利用HE染色观察大鼠肾脏组织形态结构及其病理形态学的变化,天狼星红染色观察肾脏胶原沉积的情况。**结果:**实验组缺血3h,血流灌注仪示右侧大脑血流灌注量较左侧血流灌注量下降,平均下降 $(50.70\pm 0.69)\%$ 。拔栓再灌注6、12、24h后,分别平均下降 $(38.53\pm 0.24)\%$ 、 $(6.04\pm 0.03)\%$ 、 $(1.56\pm 0.89)\%$ 。实验组血肌酐、尿素氮较假手术组升高,再灌注6h与假手术组相比差异有统计学意义($P<0.05$),实验组中IL-6与TNF- α 与假手术组相比均升高,再灌注6h与假手术组相比差异有统计学意义($P<0.05$);HE染色显示实验组肾脏有水肿,红细胞大量渗出,管腔内可见蛋白管型,毛细血管网扩张,胶原纤维增多。天狼星红染色显示实验组肾间质有少量胶原沉积。**结论:**采用线栓法控制大鼠缺血3h,再灌注6h复制出可靠的肾脏损伤模型,为临床研究脑卒中患者再灌注后肾脏损伤提供模型基础。

【关键词】脑缺血再灌注;肾脏纤维化;肾脏损伤

【中图分类号】R 692.9;R-332 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.001

Establishment and evaluation of acute kidney injury model induced by cerebral ischemia-reperfusion in rats

WANG Chao, ZHANG Ran, MA Mengyao, MENG Xiang, JIANG Kunpeng, WANG Lin, WU Chao, LI Shu

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

【Abstract】Objective: To establish and evaluate the model of renal injury induced by cerebral ischemia-reperfusion in rats. **Methods:** Forty male Sprague-Dawley rats were randomized into sham operation group ($n=10$) and experimental group ($n=30$). Cerebral ischemia of rats was induced for 3 h using thread occlusion technique, followed by reperfusion for 6, 12 and 24 h, respectively, via clearing the occlusion to develop the kidney injury model. HE staining and Sirius red staining were used to observe the renal changes in morphological structure and pathology, and deposition of renal collagen, respectively. **Results:** PeriCam PSI system (blood perfusion imager) exhibited significantly lower blood perfusion in the left brain compared to the right one 3 h following ischemia in rats in the experimental group, with an average decrease of $(50.70\pm 0.69)\%$. After occlusion clearance at 6, 12 and 24 h, the average drop was $(38.53\pm 0.24)\%$, $(6.04\pm 0.03)\%$, and $(1.56\pm 0.89)\%$, respectively. Notably increased levels of serum creatinine, urea nitrogen, IL-6 and TNF- α were seen in rats in the experimental group, particularly the difference was significant by reperfusion at 6 h as compared with the sham operation group (both $P<0.05$). HE staining and Sirius red staining demonstrated edema, massive exudation of red blood cells, protein tubules, expanded capillary network and increased collagen fibers in the lumen of the kidney in rats in the experimental group. **Conclusion:** A reliable renal injury model can be replicated using thread occlusion technique by cerebral ischemia for 3 h and reperfusion for 6 h, which may be a good model basis for clinical research on renal injury after reperfusion in stroke patients.

【Key words】 cerebral ischemia-reperfusion; renal fibrosis; kidney injury

近年来,随着人民生活水平的提高,中国人口老年化越来越严重,缺血性脑卒中的患者呈高发病率、

基金项目:国家自然科学基金项目(81901105);安徽省高校优秀青年人才支持计划重点项目(gxyqZD2016172);大学生创新创业训练计划项目(201810368019);皖南医学院大学生科研基金项目(WK2018S05)

收稿日期:2019-10-13

作者简介:王超(1991-),男,2017级硕士研究生,(电话)15555393586,(电子信箱)a2568466169@126.com;

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

高致残率和高病死率^[1]的特点,给社会带来沉重负担。临床上针对脑卒中的治疗方法是药物溶栓和介入支架治疗,再通后脑组织血液供应正常,神经细胞功能恢复,也会对机体各器官产生损伤^[2]。研究表明,肾脏损伤最常发生,临床上针对脑卒中诱发肾脏损伤的难点在于缺乏可靠的动物模型作为支持,本实验采用改良的大鼠局灶性脑缺血再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)的方法建立模型^[3],诱导肾脏损伤,为临床研究脑卒中疾病导致的肾脏损伤的机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 选取4~6周龄的SPF级SD雄性大鼠40只,体质量240~270 g,术前适应环境后随机分为假手术组($n=10$),实验组($n=30$)插栓3 h,分别再灌注6、12、24 h,假手术组分离动脉血管不插栓,其余操作同实验组。

1.2 实验材料 手术器械一套,A5线栓,10%水合氯醛,10%甲醛溶液,血肌酐试剂盒,尿素氮试剂盒,HE染色液,天狼星红染色液,Peri Cam PSI血流灌注成像仪购自德国Pari公司;自动脱水机购自金华惠友仪器设备有限公司;YD-6L生物组织包埋机、病理漂烘仪以及石蜡切片由金华市益迪医疗设备有限公司提供。

1.3 大鼠脑缺血再灌注模型的建立 实验前,大鼠禁食12 h禁水6 h,实验方法参照改良的Zea-Longa栓线法制备MCAO大鼠模型^[4]。10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔注射,大鼠稳定后固定,备皮,消毒。行颈正中切口,分离皮下组织,打开肌层,暴露颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,分离颈总动脉与周围的组织,夹闭颈总动脉;分离颈外动脉主干,结扎远心端,分离颈内动脉后夹闭。颈外动脉剪小口,插栓至颈内动脉到黑头处止。PSI监测两侧大脑血流灌注量判断模型是否成功,缺血侧脑血流灌注量下降百分比=(左侧脑血流灌注量-右侧脑血流灌注量)/左侧脑血流灌注量 $\times 100\%$,患侧血流灌注量下降大于50%,作为手术栓塞成功的标准^[5]。栓塞3 h后,拔栓灌注6、12、24 h。

1.4 血流灌注仪监测各组大鼠血流灌注量情况 假手术组和模型组固定于恒温鼠板上,备皮,分离皮肤,暴露颅骨,涂抹凡士林,PSI监测大脑血量灌注情况,选取插栓时刻为监测初始点,记录栓塞后大脑血流灌注情况并记录两侧大脑血流灌注对比曲线。

1.5 HE染色显示肾脏病理变化 肾脏组织在10%甲醛中固定24 h,常规脱水、包埋、染色,烘干,封片,镜检。

1.6 ELISA法检测TNF- α 、IL-6和血肌酐、尿素氮 生化管腹主动脉取血5 mL,室温静置,3000 r/min离心5 min,分离血清备用,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 天狼星红染色检测肾脏纤维化 肾脏组织固定于10%甲醛24 h,常规脱水、包埋、染色,烘干,封片,镜检。

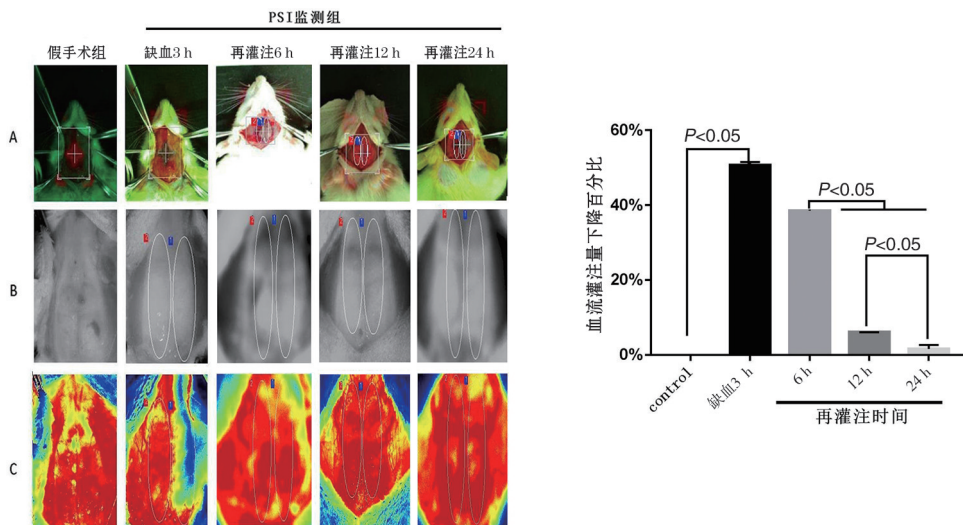
1.8 统计学方法 运用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 q 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血流灌注量的结果 监测过程中,假手术组左右两侧大脑血供正常,血液灌注量丰富,血供丰富区域显示红色。手术组缺血3 h后,右侧大脑中动脉区血流灌注量下降,图像显示缺血区域为淡红色、黄色和蓝色;左侧大脑图像显示灌注区域为红色。手术组右侧大脑血流灌注量较左侧大脑血流灌注量下降,平均下降(50.70 \pm 0.69)%。再灌注6 h后,右侧大脑中动脉恢复灌注但不充分,图像部分区域是黄色,与左侧相比,右侧血流灌注量下降了(38.53 \pm 0.24)%。当灌注12、24 h后,与左侧相比血流灌注量分别下降了(6.04 \pm 0.03)%、(1.56 \pm 0.89)% ,此时大鼠脑血流灌注量处于恢复状态,局部显示淡黄色,大部分区域显示红色。从缺血3 h到再灌注12 h,大鼠脑部血流灌注量变化最大,12~24 h后大鼠大脑血流灌注量变化逐渐减缓,见图1。

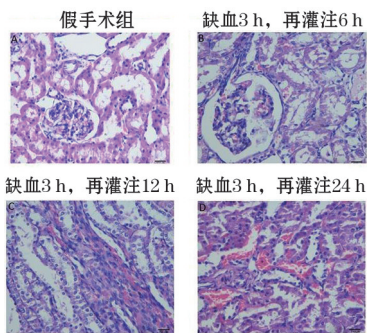
2.2 各组大鼠肾脏病理学改变 HE显示实验组中未见明显的肾小管损伤,肾脏间质明显的水肿表现,肾小球间质大量的红细胞渗出,管腔内有蛋白管型,毛细血管网扩张,胶原纤维增多等病理变化(图2)。假手术组肾脏组织清晰完好,肾小球未见病变,肾小管排列整齐,基底膜完整。

2.3 天狼星红染色的结果 天狼星红染色显示假手术组肾脏组织中细胞核被染成蓝色,肾脏间质中无胶原沉着,实验组再灌注6、12 h后肾脏胶原被染成红色,说明肾脏间质中有胶原沉积,肾脏间质发生了纤维化,见图3。



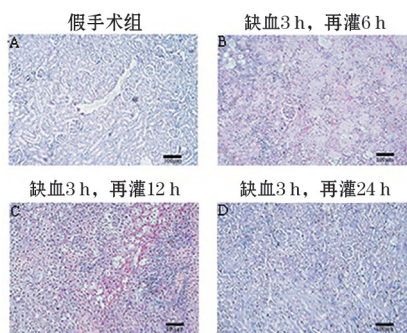
A. PSI 系统监测的实物图;B. 实物图对应的黑白图;C. PSI 系统监测的血流灌注图,1,2 处椭圆形所示区域表示正在监测的区域;D. PSI 监测下血流灌注量下降定量图。

图1 不同时间点 PSI 系统监测结果



A. Sham;B. I 3 h, R 6 h;C. I 3 h, R 12 h;D. I 3 h, R 24 h, 标尺 = 100 μm。

图2 HE 染色的结果(×400)



A. Sham;B. I 3 h, R 6 h;C. I 3 h, R 12 h;D. I 3 h, R 24 h, 标尺 = 100 μm。

图3 天狼星红染色结果(×100)

2.4 ELISA 检测 TNF-α、IL-6 的结果 缺血 3 h,再灌注 6、12、24 h 组 IL-6 表达含量均高于假手术组 ($P < 0.05$),缺血 3 h,再灌注 6 h 组 IL-6 表达含量均高于 12、24 h 组 ($P < 0.05$),缺血 3 h,再灌注 12 h IL-6 表达含量均高于 24 h 组 ($P < 0.05$);缺血 3 h,再灌注 6 h 组 TNF-α 表达含量均高于假手术组、再灌注 12、24 h 组 ($P < 0.05$),而假手术组、再灌注 12、24 h 组 TNF-α 表达含量差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。见表 1。

表 1 不同再灌注时间后 IL-6、TNF-α 的表达 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	IL-6/(ng/mL)	TNF-α/(pg/mL)
Sham	59.98±0.05 ^a	1549.28±6.95 ^a
I 3 h, R 6 h	120.40±0.10 ^d	2999.43±5.69 ^b
I 3 h, R 12 h	100.30±0.12 ^c	1555.44±4.88 ^a
I 3 h, R 24 h	65.60±0.05 ^b	1553.70±4.92 ^a
F	1058390.22	146430.79
P	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

2.5 大鼠尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr)检测结果

缺血 3 h,再灌注 6 h 组尿素氮表达含量均高于假手术组、再灌注 12、24 h 组 ($P < 0.05$),缺血 3 h,再灌注 12 h 组尿素氮表达含量均高于假手术组、再灌注 24 h 组 ($P < 0.05$),缺血 3 h,再灌注 24 h 组与假手术组尿素氮表达含量无差异 ($P > 0.05$);缺血 3 h,再灌注 6 h 组血肌酐表达含量均高于假手术组、再灌注 12、24 h 组 ($P < 0.05$),而假手术组、再灌注 12、24 h 组血肌酐表达含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同时间再灌注后鼠肾功能血肌酐和尿素氮的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	BUN/(mmol/L)	Scr/(μmol/L)
Sham	6.50±0.05 ^a	50.33±3.79 ^a
I 3 h, R 6 h	18.40±0.10 ^c	98.35±4.43 ^b
I 3 h, R 12 h	10.30±0.10 ^b	55.99±6.19 ^a
I 3 h, R 24 h	6.60±0.12 ^a	52.63±5.39 ^a
F	4049.23	184.49
P	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。

3 讨论

通过线栓法复制 MCAO 模型用于缺血性脑疾病机制研究,为临床上研究脑卒中患者发病机制及其预后提供了稳定的动物模型。临床医生关注原发部位而对脑卒中后诱发其他脏器的损伤关注度不够,尤其是诱发肾脏损伤。研究表明,中枢大脑与肾脏息息相关,MCAO 引起肾脏衰竭的患者达到 50.5%^[6],发生机制不详,可能与 MCAO 过程中机体炎性因子的过度表达、信号转导异常及遗传等因素有关。MCAO 会引起下丘脑损伤,使 ADH 合成释放减少,作用于肾脏集合管 V2 受体,通过水通道蛋白 2(AQP2)使顶端膜对水的通透性增加^[7],机体交感神经兴奋使肾血流量减少,肾小球滤过率降低,导致机体水电解质平衡紊乱^[8]。机体内缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor- α , HIF- α)参与促进肾脏纤维化的发展,增加 I 型和 III 型胶原的沉积和 α -平滑肌肌动蛋白的表达,增加肾间质的损伤^[9]。此外肾脏和大脑都是低阻力的末端器官,在高容量血流中有着相似的血流动力学基础^[10]。Ito 等^[11]根据肾脏中的近端传入小动脉与大脑中的穿孔动脉的相似性提出了应变血管假说来解释“脑-肾”之间的关系,脑-肾之间拥有相似的血管床,因此它们可能存在着类似的病理生理学机制。

实验结果显示,大鼠大脑缺血 3 h,再灌注 6 h 灌注量下降(38.53 \pm 0.24)%,比缺血 3 h 的血流灌注量是增加的,同时大鼠体内炎性因子 IL-6、TNF- α 水平表达显著增加。形态学显示,与假手术组相比,大鼠肾组织发生水肿、炎性细胞浸润、大量的红细胞管型和部分肾间质发生了纤维化;当大鼠 MCAO 再灌注 12、24 h 后,脑部血量分别下降了(6.04 \pm 0.03)%、(1.56 \pm 0.89)%,此时脑部血流灌注量下降减缓,血流灌注量恢复接近正常,机体处于一个代偿阶段。

综上所述,本研究通过 MCAO/R 构建诱导肾脏

损伤大鼠模型再灌注 6 h 肾脏损伤最严重,相关生化指标、脑灌流量变化及形态学检测结果均予以证实 MCAO/R 肾损伤模型构建成功,为进一步探究 MCAO/R 肾损伤的机制打下基础,同时也为临床上脑卒中患者肾脏损伤的有效防治提供理论和实验依据。

【参考文献】

- [1] 蔡涸. COX-1 基因—吸烟交互作用与缺血性卒中预后的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学,2017.
- [2] KONSTAS AA, CHOI JH, PILE-SPELLMAN J. Neuroprotection for ischemic stroke using hypothermia [J]. *Neurocritical Care*, 2006, 4(2):168-178.
- [3] 李振宗,赵育梅,袁辉. 大鼠线栓法局灶性脑缺血模型的改良[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23(9):419-422.
- [4] 陈昆,邱华峰,从静,等. 硫化氢对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护效果研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(1):11-15.
- [5] 吴超,陈国仙,赵刘阳,等. PeriCam PSI 血流灌注成像系统在脑缺血再灌注动物模型中的应用及评价[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2018, 47(1):51-56.
- [6] 蒋龙元,杨正飞,杨炼红. 急性缺血性脑卒中中多脏器功能障碍综合征因素分析[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(8):1215-1217.
- [7] AFSAR B, SAG AA, YALCIN CE, et al. Brain-kidney cross-talk: definition and emerging evidence [J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, 36:7-12.
- [8] FREEMAN WD, WADEI HM. A Brain-kidney connection: the delicate interplay of brain and kidney physiology [J]. *Neurocritical Care*, 2015, 22(2):173-175.
- [9] 端爱萍,杨敬平,刘志红. 缺氧诱导因子与肾脏疾病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(2):157-160.
- [10] O'ROURKE MF, SAFAR ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy [J]. *Hypertension*, 2005, 46(1):200.
- [11] ITO S, NAGASAWA T, ABE M, et al. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk [J]. *Hypertension Research*, 2009, 32(2):115-121.

硫化氢参与急性心肌缺血大鼠的中枢调控时相性实验研究

苏萍¹,孙贝贝¹,王烁阳²,宗佳琪¹,王静¹,陈雪祎¹,王海华¹

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

【摘要】目的:通过结扎大鼠心脏左侧冠脉前降支复制急性心肌缺血(AMI)模型,探究硫化氢在急性心肌缺血大鼠中枢调控的时相性变化。**方法:**32只雄性SD大鼠随机分为4组($n=8$),正常对照组(NC)、缺血2h组(R2h)、缺血3h组(R3h)、缺血4h组(R4h)。通过肢体II导联记录各组大鼠心电图(ECG)变化,行颈总动脉插管测量各组大鼠血流动力学指标,检测各组大鼠血清中CK、LDH的活性,TTC染色和HE染色法分别观察各组大鼠心肌形态学变化,Western blot法检测各组大鼠延髓及三叉脊束核组织中胱硫醚 β 合成酶(CBS)表达,亚甲基分光光度法检测各组大鼠延髓孤束核和三叉脊束核中硫化氢(H_2S)的含量。**结果:**①R2h、R3h、R4h组HR均低于NC组($P<0.05$),R4h组HR均低于R2h和R3h组($P<0.05$),其他各组HR差异无统计学意义($P>0.05$);R2h、R3h、R4h组PR及Tp-Te/QT比值均高于NC组($P<0.05$),R4h组PR及Tp-Te/QT比值均高于R2h和R3h组($P<0.05$),其他各组PR及Tp-Te/QT比值差异无统计学意义($P>0.05$);R2h、R3h、R4h组ST高度均高于NC组($P<0.05$),R3h和R4h组ST高度均高于R2h组($P<0.05$),其他各组ST高度差异无统计学意义($P>0.05$);②R2h、R3h、R4h组MAP低于均NC组($P<0.05$),R4h组MAP低于R2h组($P<0.05$),其他各组MAP差异无统计学意义($P>0.05$);R2h、R3h、R4h组(+dp/dtmax)/LVDP及-dp/dtmax均低于NC组($P<0.05$),且随缺血时间延长(+dp/dtmax)/LVDP及-dp/dtmax降低($P<0.05$);R2h、R3h、R4h组LVDP \times HR均低于NC组($P<0.05$),其他各组LVDP \times HR差异无统计学意义($P>0.05$);R2h、R3h、R4h组CK均高于NC组($P<0.05$),且随缺血时间延长CK升高($P<0.05$);R2h、R3h、R4h组LDH均高于NC组($P<0.05$),R4h组LDH高于R2h组($P<0.05$),其他各组LDH差异无统计学意义($P>0.05$);③随着缺血时间的延长大鼠心肌梗死面积显著增加;④NC组心肌细胞排列整齐,结构完整;缺血组心肌细胞排列紊乱,纵切呈波浪状改变,部分肌纤维断裂;⑤R2h、R3h、R4h组 H_2S 含量均低于NC组($P<0.05$),R3h和R4h组 H_2S 含量均低于R2h组($P<0.05$),其他各组 H_2S 含量差异无统计学意义($P>0.05$);R2h、R3h、R4h组CBS表达均低于NC组($P<0.05$),且随缺血时间延长CBS表达减少($P<0.05$)。**结论:**AMI过程中大鼠中枢 H_2S 含量与CBS的表达量随缺血时间的延长而减少,提示内源性 H_2S 可能参与AMI的中枢调控。

【关键词】大鼠;急性心肌梗死;硫化氢;胱硫醚 β 合成酶;三叉神经脊束核

【中图分类号】R-332;R 542.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.002

Experimental study on the role of hydrogen sulfide in central regulation of acute myocardial ischemia in rats

SU Ping, SUN Beibei, WANG Shuoyang, ZONG Jiaqi, WANG Jing, CHEN Xueyi, WANG Haihua

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

【Abstract】Objective: To observe the time-dependent changes of central regulation of hydrogen sulfide in acute myocardial ischemia via ligating the left anterior descending coronary artery of rats. **Methods:** Thirty-two male SD rats were randomized into normal control group (NC), 2-hour ischemia group (R2h), 3-hour ischemia group (R3h) and 4-hour ischemia group (R4h) ($n=8$ for each). II-lead electrocardiogram (ECG) was used to record the changes of at the limb of each rat, and the hemodynamic indexes were measured by common carotid artery intubation. Activities of creatinekinase (CK) and serum lactate dehydrogenase (LDH) as well as the changes of myocardial morphology were observed by TTC and HE staining. Western blot was performed to determine the expression of cystathionine β synthetase (CBS) in medulla oblongata and trigeminal spinal tract nucleus. The content of hydrogen sulfide (H_2S) in the nucleus of solitary tract and trigeminal tract of medulla oblongata was measured by methylene blue spectrophotometry. **Results:** ① The HR was lower in the R2h, R3h and R4h group than in NC group ($P<0.05$), and lower in the R4h group than in the R2h and R3h group ($P<0.05$), yet

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2016A729);国家级大学生创新创业训练计划项目(201810368025)

收稿日期:2019-11-14

作者简介:苏萍(1991-),女,2017级硕士研究生,(电话)15395533902,(电子信箱)sp3165432@sina.com;

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

remained insignificant in other groups($P > 0.05$); The P-R interval and Tp-Te / QT ratio were greater in R 2 h, R 3 h and R 4 h group than in NC group ($P < 0.05$), and also greater in R 4 h group than in R 2 h and R 3 h group($P < 0.05$), whereas remained no difference in other groups($P > 0.05$); Elevated ST was more seen in the R 2 h, R 3 h and R 4 h group than in the NC group($P < 0.05$), and in the R 3 h and R 4 h group than in the R 2 h group ($P < 0.05$), yet there was no statistical difference in ST height in other groups($P > 0.05$); ②Mean arterial blood pressure(MAP) was lower in R 2 h, R 3 h and R 4 h group than in NC group($P < 0.05$), and lower in R 4 h group than in R 2 h group as well($P < 0.05$). The difference was insignificant in MAP in other groups($P > 0.05$); Rats in the R 2 h, R 3 h and R 4 h group had lower maximal rate of the increase/decrease of left ventricular pressure($\pm dp/dt_{max}$) / left ventricular developed pressure (LVDP) than those in the NC group($P < 0.05$), and the indexes were decreased with ischemic time ($P < 0.05$); LVDP \times HR in the R 2 h, R 3 h and R 4 h groups was lower than that in the NC group($P < 0.05$), yet was not significantly different in other groups($P > 0.05$); CK in R 2 h, R 3 h, R 4 h groups was higher than that in NC group($P < 0.05$), and increased with prolonged ischemic time ($P < 0.05$); LDH level was higher in R 2 h, R 3 h and R 4 h group than in NC group($P < 0.05$), and higher in R 4 h group than in R 2 h group($P < 0.05$), whereas was not different in other groups($P > 0.05$); ③Myocardial infarction area was significantly increased with prolonged time of ischemia; ④Myocardial cells were neatly arranged and the structure was complete in the NC group, yet the myocardial cells looked disordered in the ischemic group, with changed longitudinal section and some muscle fibers being broken; ⑤H₂S content was lower in the R 2 h, R 3 h and R 4 h group than in the NC group ($P < 0.05$), and lower in the R 3 h and R 4 h group than in the R 2 h group($P < 0.05$), yet there was no statistical difference in other groups($P > 0.05$); CBS expression was lower in R 2 h, R 3 h and R 4 h group than in the NC group($P < 0.05$), and decreased with the increase of ischemic time($P < 0.05$).

Conclusion: H₂S level and CBS expression are decreased with the prolonged ischemic time in acute myocardial ischemia, suggesting that endogenous H₂S may participate in the central regulation of acute myocardial ischemia.

[Key words] rats; acute myocardial infarction; hydrogen sulfide; cystathionine β synthetase; spinal trigeminal nucleus

急性心肌缺血(acute myocardial ischemia, AMI)是临床常见病和多发病,其发病率及致死率逐年升高。典型的心肌缺血性绞痛患者常出现左前胸壁疼痛,并放射到左臂和颈部。但最近的研究报道^[1],部分心肌缺血患者在心肌缺血期间并无上述症状,而颅面部疼痛是其唯一症状。前期免疫组化实验证实 AMI 大鼠在脊髓 C₂段、延髓孤束核和三叉脊束核等核团的 Fos 阳性神经元数量显著高于对照组^[2]。梗死区心肌、延髓和三叉脊束核存在差异表达的 miRNAs,三叉脊束核神经元 miR-30c 表达显著上调,由此推测 miR-30c 在大鼠 AMI 过程中参与中枢调制作用^[3]。预实验发现,敲减 miR-30c 后可引起 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞中的胱硫醚 β 合成酶(cystathionine- β -synthetase, CBS)表达下调,而 CBS 是特异表达于神经系统的 H₂S 合成酶。硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)被认为是心血管功能调节的新型气体信号分子,生物信息学分析发现, CBS 是 miR-30c 的作用靶点。但 miR-30c 的敲减为什么影响 CBS 的下调以及 H₂S 在 AMI 发病过程中如何发挥作用,尚不清楚。本文通过结扎大鼠心脏左侧冠脉前降支复制 AMI 模型,通过心功能、生化指标及形态学检测,同时检测各组大鼠中枢延髓孤束核和三叉脊束核组织中 H₂S 和 CBS 表达量的变化,旨在探究 H₂S 在 AMI 大鼠中枢的时相性变化,从中寻找 H₂S 含量及 CBS 的表达的内在关系,从而为临床缺血性心脏病早期防治提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 32 只雄性 SD 大鼠[(220 \pm

20)g,合肥蜀山实验动物中心提供(许可证号 SCXK(鲁)20140007)],将其随机分为四组($n = 8$):即正常对照组(NC)、缺血 2 h 组(R 2 h)、缺血 3 h 组(R 3 h)、缺血 4 h 组(R 4 h)。

1.2 试剂 氯化三苯基四氮唑(TTC 溶剂,生工生物公司);乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)酶联免疫试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);内源性硫化氢试剂盒(南京建成生物研究所);兔抗鼠 CBS 多克隆抗体(CST 公司)。

1.3 实验模型制备 SD 大鼠用 25% 乌拉坦 4 mL/kg 腹腔注射,切开气管,连接小动物呼吸机,沿胸骨左缘切开皮肤,第 4~5 肋间打开胸腔,暴露心脏,用 6-0 细线在左心耳下方 2 mm 处穿过心脏表面,结扎左侧冠状动脉前降支,制备大鼠 AMI 模型。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 心电图变化 在大鼠右前上肢及左右下肢连接 Power-Lab 生物信号分析系统,记录各组大鼠术前及术后心电图,监测其 ST 段、P-R 间期、QT 间期、Tp-Te 间期。

1.4.2 血流动力学指标 大鼠麻醉后,右颈总动脉插管监测平均动脉压(mean arterial blood pressure, MAP),继而将插管插入心室,监测大鼠心功能指标:心率(heart rate, HR)、左室发展压(left ventricular developed pressure, LVDP)、左室内压最大上升/下降速率(maximal rate of the increase/decrease of left ventricular pressure, $\pm dp/dt_{max}$)等指标。

1.4.3 检测大鼠血清中 CK 及 LDH 的活性 血流动力学指标检测后,用不含抗凝剂的真空采血管取血,静置 30 min,离心 15 min,取血清,分装后于-80 $^{\circ}$ C

冻存。按照试剂盒说明步骤操作,将酶标仪调至450 nm 波长处测个样品的吸光度(A)。

1.4.4 心肌梗死面积测定 取大鼠心脏组织放入生理盐水中,放入-80℃冰箱冻存约10 min,取出后切成薄片,放入含有1% TTC-PBS 的培养皿中,37℃避光水浴20 min,随后固定,用Image J 软件进行图片分析。

1.4.5 心肌病理组织检查 术后,取大鼠心脏组织放入4% 甲醛溶液中固定24 h,后进行脱水、石蜡包埋,切片、HE 染色、晾干、封片,最后在显微镜下观察并拍照。

1.4.6 Western blot 法检测中枢三叉脊束核及延髓孤束核中CBS 的表达 大鼠断头,取出延髓及三叉脊束核组织,称取组织放入PE 管加入RIPA 裂解液(比例1:10),充分研磨,静置约30 min,离心20 min(12 000 r/min),取上清,BCA 蛋白定量,制胶,SDS-PAGE 电泳,电泳结束后,取NC 膜进行转膜,2% bsa 封闭约2 h,4% 条件下一抗孵育过夜,二抗孵育40 min,最后进行扫描曝光,并用ImageJ 进行灰度分析定量。

1.4.7 亚甲基分光光度法检测三叉神经脊束核和延髓孤束核中H₂S 含量测定 取三叉神经脊束核

及延髓孤束核组织,依据试剂盒操作步骤,将紫外分光光度计调至波长665 nm,测各管吸光度值,依据NaHS 标准曲线计算H₂S 含量。

1.5 统计学处理 采用SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 ECG 变化 ECG 结果显示,R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 HR 均低于 NC 组($P < 0.05$),R 4 h 组 HR 均低于 R 2 h 和 R 3 h 组($P < 0.05$),其他各组 HR 差异无统计学意义($P > 0.05$);R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 PR 及 Tp-Te/QT 比值均高于 NC 组($P < 0.05$),R 4 h 组 PR 及 Tp-Te/QT 比值均高于 R 2 h 和 R 3 h 组($P < 0.05$),其他各组 PR 及 Tp-Te/QT 比值差异无统计学意义($P > 0.05$);R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 ST 高度均高于 NC 组($P < 0.05$),R 3 h 和 R 4 h 组 ST 高度均高于 R 2 h 组($P < 0.05$),其他各组 ST 高度差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 各组大鼠 ECG 变化($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	HR/(Beat/min)	PR 间期/s	ST 高度/mV	Tp-Te/QT 比值
NC 组	413.06±4.21	0.0442±0.0013	0.1415±0.0106	0.1418±0.0043
R 2 h 组	318.94±9.10*	0.0556±0.0005*	0.2334±0.0157*	0.1807±0.0041*
R 3 h 组	306.90±9.15*	0.0565±0.0014*	0.2677±0.0061*#	0.1833±0.0018*
R 4 h 组	283.05±9.98** Δ	0.0600±0.0027** Δ	0.2658±0.0105*#	0.1871±0.0013** Δ
<i>F</i>	366.658	135.100	221.740	357.815
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

注: * $P < 0.05$ vs NC 组;# $P < 0.05$ vs R 2 h 组; $\Delta P < 0.05$ vs R 3 h 组。

2.2 各组大鼠心功能及生化指标水平变化 心功能及生化指标检测结果显示,R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 MAP 均低于 NC 组($P < 0.05$),R 4 h 组 MAP 低于 R 2 h 组($P < 0.05$),其他各组 MAP 差异无统计学意义($P > 0.05$);R 2 h、R 3 h、R 4 h 组(+dp/dtmax)/LVDP 及 -dp/dtmax 均低于 NC 组($P < 0.05$),且随缺血时间延长(+dp/dtmax)/LVDP 及 -dp/dtmax 降低($P < 0.05$);R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 LVDP×HR 均低

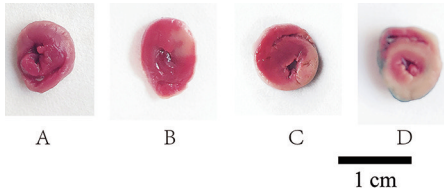
于 NC 组($P < 0.05$),其他各组 LVDP×HR 差异无统计学意义($P > 0.05$);R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 CK 均高于 NC 组($P < 0.05$),且随缺血时间延长 CK 升高($P < 0.05$);R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 LDH 均高于 NC 组($P < 0.05$),R 4 h 组 LDH 高于 R 2 h 组($P < 0.05$),其他各组 LDH 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 大鼠结扎左侧冠状动脉前降支不同时相的心功能及生化指标变化($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	MAP/kPa	(+dp/dtmax)/LVDP	-dp/dtmax/(kPa/s)	LVDP×HR	CK/(mU/mL)	LDH/(mU/mL)
NC 组	10.41±0.76	4.09±0.69	418.83±19.48	6118.06±875.78	46.26±10.83	86.70±9.96
R 2 h 组	7.47±0.82*	3.26±0.81*	192.28±17.73*	2541.54±476.91*	113.44±19.12*	105.99±9.60*
R 3 h 组	7.22±0.53*	2.77±0.28*#	145.63±10.92*#	2566.47±324.79*	134.49±9.91*#	112.80±4.77*
R 4 h 组	6.73±0.61*#	1.66±0.18** Δ	84.00±5.77** Δ	2239.73±283.02*	180.45±16.13** Δ	119.28±9.72** Δ
<i>F</i>	46.380	22.150	806.004	91.851	118.422	20.559
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: * $P < 0.05$ vs NC 组;# $P < 0.05$ vs R 2 h 组; $\Delta P < 0.05$ vs R 3 h 组。

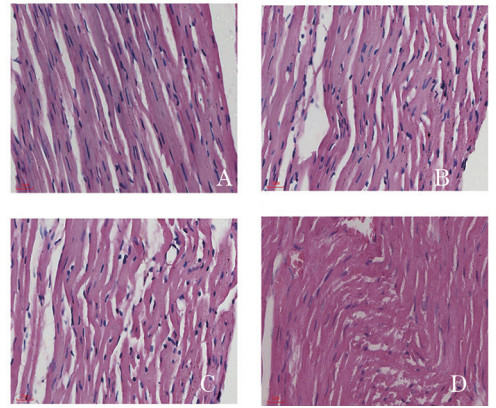
2.3 各组大鼠心肌梗死区面积变化 TTC 染色结果显示,与 NC 组相比,随缺血时间延长,R 2 h 组、R 3 h 组和 R 4 h 组大鼠心肌梗死面积增加。见图 1。



A. NC 组;B. R 2 h 组;C. R 3 h 组;D. R 4 h 组。
图 1 各组大鼠心肌梗死形态学变化(TTC 染色)

2.4 各组大鼠心肌病理组织变化 HE 染色结果显示,NC 组心肌细胞排列整齐,结构完整;缺血组心肌细胞排列紊乱,纵切呈波浪状改变,部分肌纤维断裂。见图 2。

2.5 各组大鼠三叉脊束核及延髓孤束核组织中 H₂S 含量变化和 CBS 表达 亚甲蓝分光光度法结果显示,R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 H₂S 含量均低于 NC 组($P < 0.05$),R 3 h 和 R 4 h 组 H₂S 含量均低于 R 2 h 组($P < 0.05$),其他各组 H₂S 含量差异无统计学意义($P > 0.05$);Western blot 结果显示,R 2 h、R 3 h、R 4 h 组 CBS 表达均低于 NC 组($P < 0.05$),且随缺血时间延长 CBS 表达减少($P < 0.05$)。见图 3、4 和表 3。



A. NC 组;B. R 2 h 组;C. R 3 h 组;D. R 4 h 组。
图 2 各组大鼠心肌形态学变化(HE 染色×400)

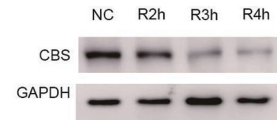


图 3 CBS 在各组大鼠三叉脊束核中的表达水平

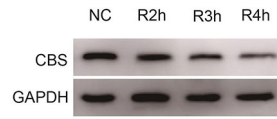


图 4 CBS 在各组大鼠延髓孤束核中的表达水平

表 3 各组大鼠三叉脊束核及延髓孤束核组织中 H₂S 含量及 CBS 表达变化($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	H ₂ S 含量/($\mu\text{mol/g}$)		CBS/GAPDH	
	三叉脊束核	延髓孤束核	三叉脊束核	延髓孤束核
NC 组	31.46±7.14	26.20±3.75	0.7806±0.0532	0.7190±0.0250
R 2 h 组	25.38±6.31 *	20.39±6.07 *	0.6956±0.0491 *	0.6623±0.0493 *
R 3 h 组	8.11±3.39 **	11.11±2.02 **	0.6185±0.0543 **	0.6000±0.0530 **
R 4 h 组	6.59±1.52 **	9.64±3.00 **	0.5549±0.0535 ** Δ	0.5154±0.1630 ** Δ
F	47.241	28.630	27.570	39.780
P	0.000	0.000	0.000	0.000

注: * $P < 0.05$ vs NC 组;# $P < 0.05$ vs R 2 h 组; $\Delta P < 0.05$ vs R 3 h 组。

3 讨论

心血管疾病是临床上常见、多发疾病,尤其是 AMI 患者发病呈上升趋势。前期实验表明 miR-30c 参与大鼠 AMI 过程的中枢调节^[3]。生物信息学表明 CBS 是 miR-30c 的作用靶点,而在中枢神经系统 CBS 是合成气体信息分子 H₂S 的特征性合成酶^[4],且高表达,文献证实^[5] H₂S 浓度及其合成酶的表达与 AMI 息息相关。谢英花等^[6]研究发现,缺血后心肌组织中 H₂S 含量及其特异性合成酶 CSE 表达减少,两者变化与缺血时间有相关性,提示 H₂S/CSE 体系参与 AMI 过程的功能调节,至于 H₂S/CBS

体系是否参与 AMI 过程中枢调节尚鲜有报道。

本文通过结扎大鼠冠脉前降支分别缺血 2、3、4 h, II 导联检测大鼠 ECG,同时检测大鼠心功能指标,结果显示,同 NC 组相比,AMI 大鼠心电图 ST 段抬高,Tp-Te/QTc 比值增大,且随缺血时间延长呈正相关,(+dp/dt_{max})/LVDP、-dp/dt_{max}、LVDP×HR 均低于对照组;心电图 ST 段抬高的程度反映心肌缺血程度的轻重,心电图 Tp-Te/QTc 比值增大可用来反映大鼠心肌缺血期间出现恶性心律失常的风险高低^[7];+dp/dt_{max}可反映大鼠心脏收缩功能,-dp/dt_{max}可反映大鼠心脏舒张功能^[8],而诸多学者认为(+dp/dt_{max})/LVDP 的大小能更好地反映大鼠心脏

收缩功能。LDH 和 CK 是反映心肌缺血损伤的标志酶^[9],生化指标检测亦显示,R 2 h、R 3 h、R 4 h 组大鼠血清中 LDH、CK 活均高于 NC 组,其增高程度与缺血时间延长呈正相关;TTC 染色结果亦证实 R 2 h、R 3 h、R 4 h 组大鼠心肌面积高于 NC 组,具有时间依从性。

Western blot 结果显示,结扎大鼠冠脉前降支分别缺血 2、3、4 h 后,大鼠中枢延髓孤束核及三叉脊束核中内源性 H₂S 含量及其合成酶 CBS 表达随着缺血时间的延长而减少,与对照组(NC 组)比较差异有统计学意义,初步证实 H₂S/CBS 体系参与大鼠 AMI 过程的中枢调节,亦具有时间依从性。

综上所述,本研究通过结扎冠脉前降支复制大鼠 AMI 过程中,实验结果初步阐明 H₂S/CBS 体系参与 AMI 的中枢调控机制,具有时间依从性,这为临床缺血性心脏病患者的早期防治提供新思路及实验依据。

【参考文献】

[1] KREINER M, OKESON JP, MICHELIS V, *et al.* Craniofacial pain as the sole symptom of cardiac ischemia: a prospective multicenter study [J]. *J Am Dent Assoc*, 2007, 138(1): 74-79.

[2] 王海华,姜玉新,王静,等. 心包腔注入炎性渗出液诱导大鼠三叉神经脊束核神经元 c-Fos 表达[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(11): 1921-1928.

[3] 王海华,姜玉新,高欣,等. 急性心肌梗死大鼠缺血心肌中差异 microRNA 的表达谱分析[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(9): 1546-1553.

[4] AKAHOSHI N, YOKOYAMA A, NAGATA T, *et al.* Abnormal amino acid profiles of blood and cerebrospinal fluid from cystathionine beta-synthase-Deficient mice, an animal model of homocystinuria [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(6): 1054-1057.

[5] JIAO Y, LI YN, CHEN ZW, *et al.* Mechanism of H₂S-mediated rock inhibition of total flavones of rhododendra against myocardial ischemia injury [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3783-3792.

[6] 谢英花. 硫化氢对离体大鼠急性缺血心肌心功能的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(7): 1000-1006.

[7] YILMAZ M, ALTIN C, TEKIN A, *et al.* Assessment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmia risk after bariatric surgery by P wave/QT interval dispersion [J]. *Obes Surg*, 2018, 28(4): 932-938.

[8] 何琦,史华,丹阳,等. 加味丹参饮对慢性心力衰竭大鼠心脏功能和血清炎症因子 IL-6 及 TNF- α 的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(1): 63-68.

[9] 潘广杰. 联合检测血清 Myo、cTn I、GDF-15 及 miRNA-499 对 AMI 的诊断价值[J]. *实验与检验医学*, 2019, 34(4): 728-730.

苦参素对肝纤维化大鼠肝脏肌细胞增强因子 2 信号通路的影响

段仁杰¹, 林爱琴¹, 徐童¹, 黄浩宇², 陆江涛², 李铁臣¹

(皖南医学院 1. 基础医学院; 2. 检验学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探讨苦参素(OMT)抗肝纤维化的作用效果及对肝脏肌细胞增强因子 2(MEF2)信号通路的影响。**方法:**采用皮下注射 50% CCl₄ 的方法制备肝纤维化模型大鼠并对模型大鼠灌胃 40 mg/kg OMT 治疗, 采用 HE、Masson 和免疫组织化学染色法检测大鼠肝组织损伤和纤维化程度, 应用荧光定量 PCR 技术检测大鼠肝组织 MEF2 信号通路相关基因 MEF2A 和 MEF2C 表达水平。**结果:**通过 HE、Masson 染色证实成功制备了肝纤维化大鼠模型; 免疫组织化学表明在肝纤维化大鼠肝组织中 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)高表达; 荧光定量 PCR 结果显示在肝纤维化大鼠肝组织中 MEF2A 和 MEF2C 表达升高($P < 0.05$); 同时, OMT 可降低肝纤维化大鼠肝组织中 MEF2A 和 MEF2C 的表达水平($P < 0.05$)。**结论:**在肝纤维化模型大鼠中 MEF2 信号通路被激活, OMT 抗肝纤维化作用可能部分是通过抑制 MEF2 信号通路的活化发挥作用的。

【关键词】苦参素; 肌细胞增强因子 2A; 肌细胞增强因子 2C; 肝纤维化; α-平滑肌肌动蛋白

【中图分类号】R 512.62; R 575.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.003

Interventional effect and mechanism of oxymatrine on myocyte enhancer factor 2 signaling pathway in rats with hepatic fibrosis

DUAN Renjie, LIN Aiqin, XU Tong, HUANG Haoyu, LU Jiangtao, LI Tiechen

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

【Abstract】Objective: To investigate the effect of oxymatrine (OMT) on liver fibrosis and myocyte enhancer factor 2 (MEF2) signaling pathway. **Methods:** Model rats of liver fibrosis was developed by subcutaneous injection of 50% CCl₄, and then treated with 40 mg/kg OMT. HE, Masson and immunohistochemical staining were used to detect liver injury and fibrosis in the rats, and fluorescent quantitative PCR was performed to measure the expression levels of MEF2A and MEF2C related genes in MEF2 signaling pathway. **Results:** HE and Masson staining verification indicated successful development of the rat model of hepatic fibrosis. Immunohistochemistry showed high expression of α-smooth muscle actin (α-SMA) in the liver tissues of rats with hepatic fibrosis. Fluorescent quantitative PCR demonstrated that the expression of MEF2A and MEF2C was significantly increased in the liver tissue of rats with hepatic fibrosis ($P < 0.05$) and OMT significantly decreased the expression of MEF2A and MEF2C ($P < 0.05$). **Conclusion:** The MEF2 signaling pathway is activated in the model rats of liver fibrosis, and OMT anti-fibrosis may play a role in inhibiting the activation of MEF2 signaling pathway.

【Key words】oxymatrine; myocyte enhancer factor2A; myocyte enhancer factor2C; liver fibrosis; α-smooth muscle actin

肝纤维化是临床常见病和多发病, 由各种刺激损伤引起的细胞外基质合成与降解失衡所致, 可进一步发展为肝硬化, 甚至肝癌^[1]。该过程可逆^[2], 对阻止慢性肝病向肝硬化和肝癌发展具有重要的意义。其中肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 是各种致纤维化因素的最终靶细胞, 在肝纤维化的发展进程中发挥关键作用^[3]。最新研究发现, 肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor, MEF2) 信号通路与 HSC 活化高度正相关; 抑制 MEF2 信号通路的

激活可能是新的肝纤维化治疗靶点^[4]。苦参素 (oxymatrine, OMT) 又名氧化苦参碱, 是一种喹啉类生物碱, 从传统中药广豆根中提取所得^[5], 其药理作用包括调节免疫反应、抗炎症、抗过敏反应和抑制组胺释放^[6]。研究表明^[7], 苦参素具有抗肝纤维化作用, 但其是否通过调控 MEF2 信号通路从而抑制 HSC 的活化尚不明确。本研究通过制备肝纤维化模型大鼠, 探讨 OMT 抗肝纤维化的作用效果及对 MEF2 信号通路的影响, 以为临床使用 OMT 改善

基金项目: 皖南医学院中青年科研基金项目 (WK201810)

收稿日期: 2019-11-29

作者简介: 段仁杰 (1987-), 男, 助教, (电话) 18375348008, (电子信箱) 545005120@qq.com;

李铁臣, 男, 教授, 硕士生导师, (电子信箱) tiechenli@126.com, 通信作者。

肝纤维化、保护肝脏功能提供更多理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料 健康雄性 SD 大鼠体质量 160 ~ 180 g, 由浙江省医学科学院实验动物中心提供[许可证号 SCXK(浙)2019-0002]。主要试剂包括苦参素、秋水仙碱(上海麦克林公司), Masson 三色染色液(北京 leagene 公司), 免疫组化试剂盒(武汉 bioswamp 生物科技有限公司), RNA 抽提试剂 TRIZOL(美国 Invitrogen 公司), M-MLV 逆转录酶(美国 Promega 公司), SYBR Green 荧光染料(美国赛默飞公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及模型建立 32 只雄性 SD 大鼠在室温 26℃ 适应性喂养 1 周后, 随机分为 4 组: 正常对照组、模型组、阳性对照组和 OMT 组, 每组 8 只。正常对照组皮下注射等体积生理盐水; 模型组、阳性对照组和 OMT 组, 按 1 mL/kg 皮下注射 50% CCl₄ 玉米油溶液(现用现配), 每周 2 次, 共 12 周; 从第 7 周开始阳性对照组按 0.1 mg/kg 灌胃秋水仙碱, 每天 1 次, 共 6 周, 同时 OMT 组按 40 mg/kg 灌胃苦参素, 每天 1 次, 共 6 周。实验过程中每周称重 1 次, 并根据体质量调整给药剂量。于末次给药后 12 h, 麻醉处死大鼠, 收集肝脏组织。

1.2.2 HE、Masson 和免疫组织化学染色 从各组大鼠肝脏中取部分组织置于 4% 多聚甲醛中固定 24 h, 然后经脱水、石蜡包埋、连续切片(片厚 5 μm, 每个肝脏组织制作 3 张切片)。一组切片用于 HE 染色; 一组按 Masson 三色染色液试剂盒说明书进行 Masson 染色; 一组按免疫组化试剂盒说明书对 α-SMA 进行染色。最后经中性树脂封片。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)

采用 Prime 5.0 软件设计 β-actin、MEF2A 和 MEF2C 基因引物序列(表 1), 由上海捷瑞生物有限公司合成。分别取各组大鼠肝脏组织 60 ~ 100 mg, 按试剂盒说明书提取总 RNA, 逆转录成 cDNA, 然后采用 qRT-PCR 方法检测 MEF2A 和 MEF2C 基因的 mRNA 表达水平。

表 1 引物序列

基因	引物序列	扩增片段长度/bp
β-actin	F-TTGCTGACAGGATGCAGAA	101
	R-ACCAATCCACACAGACTACTT	
MEF2A	F-AGTTCACCTCGTGTCAACCGTC	182
	R-CCAGCTCCATTTGGTACCGT	
MEF2C	F-AATGGCCAATCCCGCCG	105
	R-AAGTGTCTGTGACTGCGAGG	

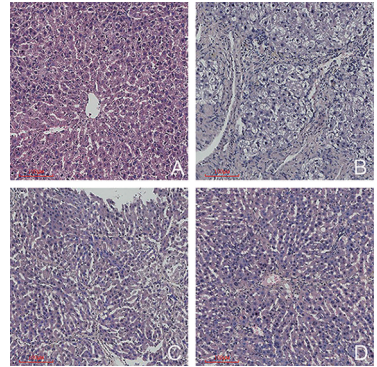
1.2.4 统计学方法 计量资料以均数±标准差表示,

采用 *F* 检验和 *q* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

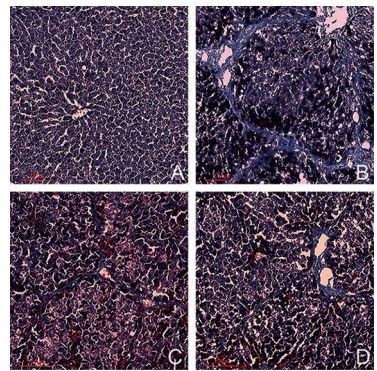
2 结果

2.1 肝纤维化模型大鼠鉴定及 OMT 对纤维化影响

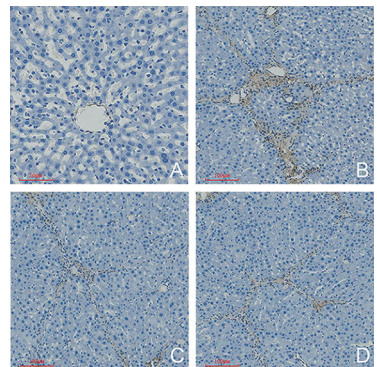
HE 和 Masson 染色显示正常对照组肝组织中无纤维组织增生; 模型组肝组织中有大量纤维组织增生; 同时与模型组相比, 阳性对照组和 OMT 组的纤维组织增生降低(图 1、2)。免疫组织化学染色发现, α-SMA 在正常对照组肝组织中表达是阴性的; 在模型组、阳性对照组和 OMT 组中表达是阳性的, 同时在模型组肝组织中表达高于阳性对照组和 OMT 组(图 3)。



A. 正常对照组; B. 模型组; C. 阳性对照组; D. OMT 组。
图 1 HE 染色(×100)



A. 正常对照组; B. 模型组; C. 阳性对照组; D. OMT 组。
图 2 Masson 染色(×100)(蓝染的为纤维组织)



A. 正常对照组; B. 模型组; C. 阳性对照组; D. OMT 组。
图 3 免疫组织化学染色(×100)(α-SMA 被染成棕黄色)

2.2 OMT 对 MEF2A 和 MEF2C 的 mRNA 表达水平的影响 qRT-PCR 结果显示,在模型组、阳性对照组和 OMT 组中 MEF2A 和 MEF2C 的 mRNA 表达水平均高于正常对照组 ($P < 0.05$);模型组中 MEF2A 和 MEF2C 的 mRNA 表达水平均高于阳性对照组和 OMT 组 ($P < 0.05$);阳性对照组和 OMT 组中 MEF2A 和 MEF2C 的 mRNA 表达水平差异均无统计学意义(表 2)。

表 2 MEF2A 和 MEF2C 的 mRNA 表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MEF2A	MEF2C
正常对照组	8	1.106±0.376 ^a	3.395±1.680 ^a
模型组	8	2.096±0.504 ^b	7.519±1.524 ^b
阳性对照组	8	1.649±0.248 ^c	5.431±1.633 ^c
OMT 组	8	1.581±0.114 ^c	5.538±1.244 ^c
F		11.58	10.235
P		0.000	0.000

注:字母不同表示两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肝纤维化是各种慢性肝病发展至肝硬化的必经阶段,此阶段尚可逆转,一旦进入肝硬化阶段则难以逆转^[2],故减缓或逆转肝纤维化的发展是治疗各种慢性肝病、减少肝硬化发生的重要对策之一,也是目前医学研究的热点。

肝纤维化的发生发展是一系列细胞因子及多条信号通路共同作用的复杂病理过程,其中 HSC 的活化被认为是肝纤维化发生的中心环节^[3,8]。当肝脏受到各种致病因子刺激时,HSC 活化并转变为肌成纤维细胞(Myofibroblast, MFB),MFB 一方面分泌大量胶原使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成增多,另一方面通过影响基质金属蛋白酶和组织基质金属蛋白酶抑制剂的合成,使 ECM 平衡被打破,肝实质被进展性增生的细胞外基质所取代,逐步形成肝纤维化^[9-10]。 α -SMA 是 HSC 活化的标志物,在纤维化大鼠肝组织中高表达,OMT 可以抑制 HSC 活化,从而降低 α -SMA 的表达^[7]。本实验通过对各组大鼠肝组织 α -SMA 免疫组织化学染色发现, α -SMA 在正常对照组肝组织中表达是阴性的;在模型组、阳性对照组和 OMT 组中表达是阳性的,同时在模型组肝组织中表达高于阳性对照组和 OMT 组; α -SMA 在大鼠肝组织中表达升高,表明 HSC 被活化,从而促进肝纤维化的发展;同时 OMT 可以抑制 α -SMA 表达,抑制 HSC 活化,从而阻碍肝纤维化的进程,结果与上述结果相一致。

MEF2 转录因子家族由 MEF2A、2B、2C 和 2D

四个成员组成^[11];研究发现,在肝纤维化过程中,MEF2 转录因子家族基因表达水平发生了改变,尤其 MEF2A 和 2C 表达水平与 HSC 活化及肝纤维化病理进程高度正相关,但其具体作用机制尚不明确^[4]。本实验通过对肝纤维化模型大鼠灌胃 OMT 治疗,发现 OMT 可以降低肝纤维化大鼠肝组织中 MEF2A 和 2C 表达水平 ($P < 0.05$),同时具有抑制 HSC 活化的作用。

综上所述,OMT 可能部分通过阻碍 MEF2 信号通路的激活,抑制 HSC 的活化,从而起到抗肝纤维化作用。本实验旨在为治疗肝纤维化提供实验基础,为临床使用 OMT 改善肝纤维化、保护肝脏功能提供更多理论依据。

【参考文献】

- [1] WAN SZ, LIU C, HUANG CK, *et al.* Ursolic acid improves intestinal damage and bacterial dysbiosis in liver fibrosis mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1321-1333.
- [2] ATTA, HM. Reversibility and heritability of liver fibrosis; Implications for research and therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17):5138-5148.
- [3] ELPEK GO. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis; an update [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23):7260-7276.
- [4] ZHANG W, PING J, ZHOU Y, *et al.* Salvianolic acid B inhibits activation of human primary hepatic stellate cells through downregulation of the myocyte enhancer factor 2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:322-333.
- [5] ZHAO J, YU S, TONG L, *et al.* Oxymatrine attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Surg Today*, 2008, 38(10):931-937.
- [6] LU H, ZHANG L, GU LL, *et al.* Oxymatrine induces liver injury through JNK signalling pathway mediated by TNF-alpha in vivo [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(4):405-411.
- [7] 梁建新, 屈杏芬, 曾文铤, 等. 氧化苦参碱在治疗慢性乙型肝炎中抗肝纤维化的作用机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(8):1871-1873.
- [8] JOSAN S, BILLINGSLEY K, ORDUNA J, *et al.* Assessing inflammatory liver injury in an acute CCl4 model using dynamic 3D metabolic imaging of hyperpolarized [1-(13)C] pyruvate [J]. *NMR Biomed*, 2015, 28(12):1671-1677.
- [9] SEKI E, BRENNER DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(7):512-518.
- [10] LI D, HE L, GUO H, *et al.* Targeting activated hepatic stellate cells (aHSCs) for liver fibrosis imaging [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1):71-80.
- [11] DONG C, YANG XZ, ZHANG CY, *et al.* Myocyte enhancer factor 2C and its directly-interacting proteins; a review [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2017, 126:22-30.

SNHG3 基因在子宫腺肌病中的表达及对于治疗方向的初步研究

侯娜娜¹,段仁杰²,李铁臣²,孙青¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 妇产科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 基础医学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探究小核仁 RNA 宿主基因 3(SNHG3)在子宫腺肌病中的表达及意义。**方法:**收集 32 例子宫腺肌病患者的异位子宫内膜和 45 例对照组的子宫内膜组织,进行 qRT-PCR 实验,检测 SNHG3 基因的 mRNA 表达水平;采用 Western blot 技术检测 SNHG3 基因的蛋白表达水平。同时收集这些病人的诊疗数据,分析两组患者临床性状的差异性。**结果:**SNHG3 基因在子宫腺肌病异位内膜组织中 mRNA 表达比对照组增高,其表达差异具有统计学意义($t=3.190, P=0.002$)。腺肌病组的 SNHG3 基因的蛋白表达水平较对照组上调,差异有统计学意义($t=15.169, P=0.001$)。两组临床资料结果显示是否合并子宫肌瘤在两组间差异具有统计学意义($P=0.002$)。**结论:**SNHG3 基因与子宫腺肌病的发生具有一定的相关性,为治疗方向提供新思路。

【关键词】子宫腺肌病;小核仁 RNA 宿主基因 3;实时荧光定量逆转录聚合酶链反应;蛋白免疫印迹

【中图分类号】R 711.71 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.004

Preliminary study on SNHG3 gene expression and its therapeutic role in adenomyosis

HOU Nana, DUAN Renjie, LI Tiechen, SUN Qing

Department of Obstetrics and Gynecology, The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the expression and significance of the SNHG3 gene in adenomyosis. **Methods:** Ectopic endometria were obtained from 32 patients with adenomyosis and 45 controls, and subjected to qRT-PCR determination for the mRNA expression level in SNHG3 gene. The protein level of SNHG3 gene was also detected by Western blot. Diagnosis and treatment information were collected from the patients described above, and analyzed for difference by clinical traits between the two groups. **Results:** The mRNA in SNHG3 gene was highly expressed, and protein level of SNHG3 gene was up-regulated in endometria of adenomyosis compared to the control group ($t=3.190, P=0.002; t=15.169, P=0.001$, respectively). The clinical data indicated statistical difference between groups regarding presence or absence of concomitant with adenomyosis ($P=0.002$). **Conclusion:** SNHG3 gene has certain correlation with the occurrence of adenomyosis. The findings may provide a new concept for treatment of this condition.

【Key words】 adenomyosis; small nucleolar RNA host gene3; quantitative real-time PCR; Western blot

子宫腺肌病(adenomyosis)是一种妇科常见疾病,其特征是子宫肌层内出现异位子宫内膜组织^[1]。多发生于30~50岁经产妇,常同时伴有内异症和子宫肌瘤^[2]。腺肌病虽为良性疾病,却具有恶性肿瘤的性质^[3]。小核仁RNA宿主基因3(small nucleolar RNA host gene3, SNHG3)是一种长链非编码RNA,超过200个核苷酸,由于缺乏特异完整的开放阅读框,无蛋白质编码功能。生物信息学分析表明,SNHG3可能在调节RNA剪接,tRNA加工,信

号转导,细胞黏附,转录和凋亡中发挥关键作用,可以通过调节基因表达从而参与某些肿瘤的发生。有研究表明,SNHG3基因过度表达可以促进卵巢癌细胞的增殖和侵袭能力^[4-5]。同时SNHG3基因在结肠直肠癌、肺腺癌^[6]、肝细胞癌、阿尔兹海默症中均有表达^[7],但它是否在子宫腺肌病中表达尚未有报道。本文分析了GEO数据库,通过搜索具有临床显著子宫腺肌病的女性孤立在内膜的全球转录组,通过数组进行表达式分析,生成数据集

基金项目:安徽省教育厅自然科学研究重点项目(KJ2014A267)

收稿日期:2019-09-25

作者简介:侯娜娜(1995-),女,2017级硕士研究生,(电话)13865994223,(电子信箱)13865994223@163.com;

孙青,女,主任医师,(电子信箱)sunqingl@126.com,通信作者。

(GSE78851),发现 SNHG3 在子宫腺肌病中具有一定的表达意义(见图 1)。本文通过 qRT-PCR 实验检测子宫腺肌病 SNHG3 基因的表达,Western blot 实验技术检测 SNHG3 基因的蛋白表达,探讨 SNHG3 基因在子宫腺肌病中的意义。

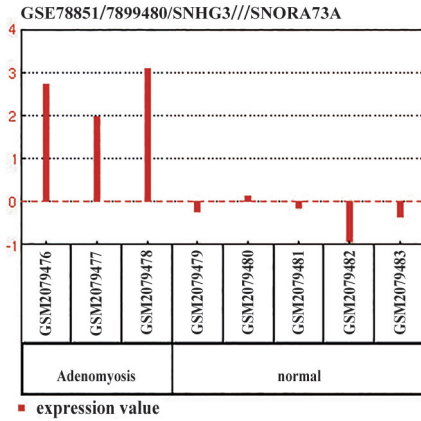


图 1 GEO 数据库分析生成的 SNHG3 基因表达图谱

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2018 年 11 月~2019 年 5 月弋矶山医院妇产科经手术切除的子宫腺肌病患者的子宫异位内膜 32 例,患者年龄 24~45 岁,平均年龄(35.0±4.5)岁。所有患者均无其他病史,术前 6 个

表 1 PCR 实验中的引物序列(5'→3')

基因	SNHG3	β-actin
上游引物	CAGTGGTCGCTTCTCTCCTT	GTCATTCCAATATGAGATGCGT
下游引物	GGCATGAAATGCACCTCAAT	GCTATCACCTGCCCTGTGTG

1.2.3 Western blot 检测 使用 RIPA 裂解液与 1% 的蛋白酶抑制剂充分裂解,组织匀浆、超声、离心、行 BCA 蛋白浓度检测定量;取 50 μg 蛋白上样后凝胶电泳(SDS-PAGE),初始 80 V,当蛋白下移至分离胶处,提升为 120 V;冰上转膜 1.5 h,100 V;5% BSA 室温封闭 2 h,一抗(Cell Signaling Technology 1:1000)4℃ 孵育过夜;取出条带,TBST 洗膜(10 min×3 次);兔二抗(Cell Signaling Technology 1:3000)室温孵育 2 h,TBST 洗涤后,ECL 显影。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。所有数据以均数±标准差表示,比较采用独立样本 t 检验对腺肌病组和对照组实验数据进行差异分析;临床数据资料以 n(%) 表示,进行χ² 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 本实验共收集了 77 例患者的临床数据,其中腺肌病组 32 例,对照组 45 例。分析

月未使用过激素药物。

正常组标本为同期妇产科门诊行诊断性刮宫及取环的育龄期妇女的正常子宫内膜 45 例,病理均为增生期子宫内膜,患者年龄 17~42 岁,平均年龄(25.7±5.1)岁。所有病人无其他疾病史及未行激素治疗。

病理结果均得到病理科的验证,术中无菌条件下采集组织标本后置于无菌无 RNA 酶的离心管中,再加十倍体积的样本保存液(RNAstore, TIANGEN 公司),确保完全浸没,4℃ 冰箱过夜后转入干燥离心管中,-20℃ 低温冰箱保存,用于后续实验。

1.2 方法

1.2.1 两组患者一般资料分析 分析内容包括患者年龄、孕次、产次、人工流产史以及是否合并子宫肌瘤等。有人工流产史患者,根据人工流产后避孕服务规范(2018 版)^[8]标准进行避孕。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR) 采用 TRIzol(Invitrogen,美国)提取组织总 RNA。使用 Primer 5.0 软件设计引物序列见表 1 所示。qRT-PCR 反应采用 Maxima SYBR Green/ROX qPCR 试剂盒(Thermo)进行,体系 20 μL。以 β-actin 为内参,用 2^{-ΔΔCT} 法计算相对定量结果。

数据显示腺肌病组年龄≤40 岁 6 例(18.8%),>40 岁 26 例(81.2%);对照组年龄≤40 岁 15 例(33.3%),>40 岁 30 例(66.7%),两组差异无统计学意义(P=0.157)。腺肌病组孕次 1~2 次 19 例(59.4%),>2 次 13 例(40.6%);对照组孕次 1~2 次 22 例(48.9%),>2 次 23 例(51.1%),差异无统计学意义(P=0.363)。腺肌病组患者产次为 1~2 次 24 例(75.0%),>2 次的 8 例(25.0%);对照组患者产次为 1~2 次的 34 例(75.6%),>2 次的 11 例(24.4%),两组差异无统计学意义(P=0.956)。结果显示,两组在是否合并子宫肌瘤上差异具有统计学意义(P=0.002);而两组年龄、孕次、产次及人工流产上差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

2.2 SNHG3 基因的 mRNA 表达 qRT-PCR 实验结果显示,腺肌病组患者 SNHG3 基因的 mRNA 表达(10.37±1.58)高于对照组患者的 mRNA 表达(8.66±2.72),差异具有统计学意义(t=3.190, P=0.002)。

表2 两组患者一般资料比较[n(%)]

组别	年龄		孕次		产次		人工流产		子宫肌瘤	
	≤40岁	>40岁	1~2次	>2次	1~2次	>2次	有	无	有	无
对照组(n=45)	15(33.3)	30(66.7)	22(48.9)	23(51.1)	34(75.6)	11(24.4)	33(73.3)	12(26.7)	11(24.4)	34(75.6)
腺肌病组(n=32)	6(18.8)	26(81.2)	19(59.4)	13(40.6)	24(75.0)	8(25.0)	21(65.6)	11(34.4)	19(59.4)	13(40.6)
χ^2	2.005		0.826		0.003		0.530		9.595	
P	0.157		0.363		0.956		0.466		0.002	

2.3 SNHG3 基因的蛋白表达 腺肌病组的 SNHG3 基因的蛋白 RCC1 表达 (5.15 ± 0.72) 较对照组 (3.26 ± 0.36) 上调, 差异有统计学意义 (t = 15.169, P = 0.001)。

3 讨论

子宫腺肌病是一种良性子宫疾病,其中子宫肌层在病理上证实了子宫内膜腺体和间质,导致子宫增大,从而形成一种内在性子宫内膜异位症^[9]。目前,子宫腺肌病的发病机理仍然尚未明确,并且没有任何一种理论能够解释该疾病的所有不同表型。此外,子宫腺肌病通常会与其他妇科疾病(例如子宫内膜异位和子宫肌瘤)共存^[10]。肌层中出现异位内膜,可考虑与宫腔内膜相连,因没有黏膜下层而易浸润肌层。此外妊娠及分娩次数过多、女性行人工流产次数较多、患有子宫内膜炎等因素可能会造成子宫内膜基底层受损,与腺肌病发病密切相关^[11]。腺肌病的主要表现为进行性痛经、月经增多和性交疼痛。有 35% 患者无典型症状,月经过多发生率为 40% ~ 50%,痛经发生率为 15% ~ 30%,严重影响了女性的生活质量,并且在身体和心理、社会和经济等方面产生不良后果^[12]。子宫腺肌病的治疗目前主要有期待治疗、药物治疗和手术治疗。期待治疗适合现患有该病但无症状的妇女。药物治疗方面目前尚无治疗腺肌病的特效药,临床上可通过口服避孕药或炔诺孕酮宫内节育器(曼月乐)治疗月经过多。子宫切除术是最有效的根治性手术。

SNHG3 基因是一种长链非编码 RNA,也称 U17 的宿主基因(U17HG),位于 1 号染色体短臂 3 区 6 号带。目前,有研究表明,SNHG3 表达增高促进卵巢癌细胞增殖和侵袭能力,SNHG3 基因的表达在结肠直肠癌中显著上调,促进结肠直肠癌细胞的增殖;SNHG3 与肝细胞癌的恶性状态和预后不良相关;SNHG3 的上调促进肺腺癌的增殖以及与阿尔兹海默病的相关性,但它在子宫腺肌病中的潜在作用及机制尚未见报道^[13]。本研究通过临床资料分析可知,腺肌病组合并子宫肌瘤患者数量多于对照组(P = 0.002)。Shimizu 等^[14]报道了一名 40 岁女性被

诊断为平滑肌瘤,并在肿瘤中发现许多子宫内膜类型的非肿瘤性腺体,其来源于子宫腺肌病的一部分。本实验主要在组织层次上研究 SNHG3 基因在腺肌病异位组和正常对照组中表达的差异,收集 32 例腺肌病标本和 45 例正常子宫内膜标本,通过提取 RNA 行荧光定量 PCR,结果显示子宫腺肌病组中 SNHG3 基因的 mRNA 的表达水平较正常组表达上调,差异有统计学意义(P = 0.002)。Western blot 实验结果显示腺肌病组中 SNHG3 基因的蛋白表达较对照组表达上调,差异有统计学意义(P = 0.001)。实验结果与 GEO 数据库分析所得结果一致,说明 SNHG3 基因表达与子宫腺肌病的发生有一定的相关性。

综上所述,SNHG3 基因在子宫腺肌病组中表达较对照组中的表达增多,SNHG3 基因过表达可能在子宫腺肌病中有重要作用。本研究对子宫腺肌病的治疗有重要意义,为子宫腺肌病提供新的靶向治疗方案。

【参考文献】

- [1] CUNNINGHAM RK, HORROW MM, SMITH RJ, et al. Adenomyosis: a sonographic diagnosis [J]. Radiographics, 2018, 38(5): 1576-1589.
- [2] TETIKKURT S, CELIK E, TAS H, et al. Coexistence of adenomyosis, adenocarcinoma, endometrial and myometrial lesions in resected uterine specimens [J]. Mol Clin Oncol, 2018, 9(2): 231-237.
- [3] LAI TH, CHANG FW, LIN JJ, et al. Endometrial L-selectin ligand is downregulated in the mid-secretory phase during the menstrual cycle in women with adenomyosis [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(4): 507-516.
- [4] LI N, ZHAN X, ZHAN X. The lncRNA SNHG3 regulates energy metabolism of ovarian cancer by an analysis of mitochondrial proteomes [J]. Gynecol. Oncol, 2018, 150(2): 343-354.
- [5] HONG LAN, CHEN WANG SHENG, WU DONGCAI, et al. Upregulation of SNHG3 expression associated with poor prognosis and enhances malignant progression of ovarian cancer [J]. Cancer Biomarkers, 2018, 22(3): 367-374.
- [6] LIU LIANG, NI JIANJIAO, HE XINHONG. Upregulation of the long noncoding RNA SNHG3 promotes lung adenocarcinoma proliferation [J]. Dis. Markers, 2018, 2018: 1-12.

胱抑素 C 与急性脑梗死患者认知功能的相关性分析

何宗应^{1a},戴萍^{1b},蒋静涵²

(1. 皖南医学院第二附属医院 a. 急诊内科;b. 神经内科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 急诊内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探究胱抑素 C(CysC)与急性脑梗死(ACI)患者认知功能的相关性。**方法:**选取 2016 年 3 月~2019 年 6 月我院收治的 103 例 ACI 患者作为研究对象,采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分评定发病 14 d 的患者的神经功能缺损情况,根据蒙特利尔认知评估量表(MocA)评分将其分为非认知障碍组和认知障碍组。比较两组患者血清胱抑素 C 水平,分析认知功能与胱抑素 C 的相关性,并采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析影响 ACI 患者认知功能的危险因素。**结果:**103 例 ACI 患者中认知障碍发生 51 例(49.51%)。非认知障碍患者和认知障碍患者年龄、性别、吸烟饮酒史、高血压史、TC、HDL-C、TG、血糖、脉压、NIHSS 评分和脂蛋白 a(LPa)含量比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组糖尿病病史、LDL-C、UA 和 CysC 比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经 Logistic 回归模型(enter 法)分析得出,CysC 水平增高($OR=168.341$)为影响 ACI 患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$)。CysC 与 MocA 评分呈负相关关系($P<0.001$)。**结论:**ACI 患者中认知功能障碍发生率较高,与 CysC 水平密切相关,CysC 水平越高,ACI 患者认知功能障碍严重性越高。

【关键词】胱抑素 C;脑梗死;认知功能

【中图分类号】R 743.33 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.005

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2017F35)

收稿日期:2019-12-11

作者简介:何宗应(1983-),男,主治医师,硕士,(电话)13685532920,(电子信箱)114395949@qq.com;

蒋静涵,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)13905532295@163.com,通信作者。

[7] ARISI I, D'ONOFRIO M, BRANDI R, *et al.* Gene expression biomarkers in the brain of a mouse model for Alzheimer's disease: mining of microarray data by logic classification and feature selection [J]. *J. Journal of Alzheimers Disease*, 2011, 24 (4) : 721-738.

[8] 国家卫生健康委. 人工流产后避孕服务规范(2018 版) [J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(10) : 888-891.

[9] 崔晓琳, 赵淑萍. 曼月乐环治疗子宫腺肌症的临床疗效 [J]. *中国医药指南*, 2014(2) : 93-94.

[10] 魏超, 苏莹, 郑庆. 子宫腺肌症治疗方法及效果研究现状 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(16) : 113-114.

[11] 吴海燕, 王晓燕. Survivin 与 TSLP 在子宫腺肌病中的表达及意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(6) : 928-930.

[12] LINDH INGELA, MILSOM LAN. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea; a longitudinal population study [J]. *Human Reproduction*, 2013, 28(7) : 1953-1960.

[13] 王慧芳, 金海红, 王智文. RECK 与 MMP-2 在子宫腺肌病中的表达及意义 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(4) : 65-68.

[14] SHIMIZU A, TANAKA H, IWASAKI S, *et al.* An unusual case of uterine cotyledonoid dissecting leiomyoma with adenomyosis [J]. *Diagnostic Pathology*, 2016, 11(1) : 69.

Correlation analysis of cystatin C and cognitive function in patients with acute cerebral infarction

HE Zongying, DAI Ping, JIANG Jinghan

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

[Abstract] Objective: To investigate the correlation between cystatin C (CysC) level and cognitive function in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** One hundred and three patients with ACI admitted to and treated in our hospital were recruited March 2016 to June 2019 as study subjects. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were used to rate the nerve function defect in the subjects at day 14 following stroke onset. Then the patients were divided into non-cognitive or cognitive impairment group by scoring on the Montreal Cognitive Assessment Scale (MocA). Two groups were compared regarding the correlation of CysC level and cognitive function, and risk factors affecting ACI were analyzed using single factor and multi-factor logistic regression models. **Results:** Cognitive impairment was found in 51 of the 103 patients with ACI (49.51%). The difference was insignificant between the two groups concerning the age, gender, history of smoking, drinking and hypertension as well as the levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), blood glucose and pulse pressure, NIHSS scoring and lipoprotein a (LpA) content ($P < 0.05$), yet was significant in LDL-C, uric acid (UA) and CysC ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated CysC level ($OR = 168.341$) was a risk factor causing cognitive dysfunction in patients with ACI ($P < 0.05$), and that CysC level was negatively correlated with MocA scoring ($P < 0.001$). **Conclusion:** Cognitive dysfunction highly occurs in patients with ACI patients, and is associated with CysC level. In addition, higher CysC level will result in more serious impairment of cognitive function in such patients.

[Key words] cystatin C; cerebral infarction; cognitive function

脑血管疾病对人类生命安全和健康造成严重威胁。急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)为高病死率和高致残率的一种缺血性脑血管疾病,近年来其发病率呈逐渐上升趋势,且越来越趋于年轻化^[1-2]。研究证实,脑血管疾病可致患者出现认知功能障碍,脑卒中为影响认知功能障碍的危险因素^[3]。ACI后认知功能障碍发生可对患者生活质量、预后和恢复神经功能均造成较大影响。相关研究发现,脂质代谢异常为ACI发生的重要危险因素,半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一员血清胱抑素C(cystatin C, CysC)在体内主要通过内源性半胱氨酸蛋白酶活性发挥抑制作用,血清胱抑素C参与了脑血管疾病的发生与发展过程^[4]。另有研究显示,脑梗死与血清CysC水平密切相关^[5]。有关ACI后认知功能障碍患者血清CysC水平变化研究较少,本研究主要探究CysC与ACI患者认知功能的相关性及ACI患者认知功能障碍的影响因素,旨在为制定临床治疗方案提供指导意见。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月~2019年6月皖南医学院第二附属医院收治的103例ACI患者作为研究对象。纳入标准:①影像学检查和其他相关检查确诊为ACI,且符合ACI诊断标准^[6];②无内科疾病、贫血或肝肾功能障碍者;③病前无认知功能障碍、精神障碍或痴呆者;④本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均自愿签署医患沟通知情同意书。

排除标准:①营养不良患者;②恶性肿瘤或自身免疫性疾病者;③血液系统疾病或凝血功能障碍者;④近期服用影响肝肾功能或脂质代谢药物者。

1.2 方法 对患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、文化程度、高血压和糖尿病病史等临床资料进行收集。于入院后第2日抽取患者3 mL清晨空腹肘正中静脉血。分离血清,保存-20℃,待检。检测总胆固醇(TC)、血糖、脉压、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)和脂蛋白a(LpA)含量。血清CysC水平采用免疫比浊法检测,全自动生化分析仪由日本Olympus公司提供,CysC试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供。采用化学发光法检测血UA,全自动生化分析仪和UA试剂盒由美国Roche公司提供。严格按说明书进行操作。

1.3 观察指标与评价标准 根据蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MocA)评分^[7]将其分为非认知障碍组和认知障碍组, MocA共8个领域,11个检查项目,总分30分,≥26分为认知功能正常,<26分为认知功能障碍。比较两组患者血清胱抑素C水平,并采用单因素和多因素Logistic回归模型分析ACI患者认知功能的危险因素,分析认知功能与胱抑素C的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件包进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用率或百分比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验;采用Spearman相关分析CysC与Mo-

cA 评分的相关性,并采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析 ACI 患者认知功能的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非认知障碍患者和认知障碍患者临床资料单因素分析比较 103 例 ACI 患者中认知障碍发生 51 例(49.51%)。非认知障碍患者和认知障碍患者年龄、性别、吸烟饮酒史、文化程度、高血压史、TC、HDL-C、TG、血糖、脉压、美国国立卫生院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分和 Lp(a) 含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组糖尿病病史、LDL-C、UA 和 CysC 比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 非认知障碍患者和认知障碍患者临床资料单因素分析比较

临床特征	非认知障碍组 (n=52)	认知障碍组 (n=51)	t/χ^2	P
年龄/岁	70.00±12.07	71.94±10.27	0.878	0.382
性别(男/女)	32/20	35/16	0.569	0.451
高血压病史	43	40	0.299	0.585
糖尿病病史	13	25	6.380	0.012
吸烟史	16	9	2.412	0.120
饮酒史	6	6	0.001	0.971
文化程度(小学/ 初中及以上)	48/4	47/4	0.000	1.000
NIHSS/分	7.00±5.52	8.16±6.57	0.969	0.335
TC/(mmol/L)	4.37±0.98	3.99±1.14	1.812	0.073
TG/(mmol/L)	1.38±0.62	1.52±0.87	0.942	0.348
HDL-C/(mmol/L)	1.08±0.35	1.01±0.27	1.135	0.259
LDL-C/(mmol/L)	2.52±0.73	2.20±0.86	2.068	0.041
Lp(a)/(mg/L)	1.26±0.19	1.22±0.24	0.939	0.350
UA/(μmol/L)	369.70±100.96	432.35±120.72	2.859	0.005
CysC/(mg/L)	1.31±0.19	1.63±0.33	6.045	0.000
血糖/(mmol/L)	9.31±18.11	9.88±20.00	0.150	0.881
脉压/(mmHg)	65.59±22.13	70.00±21.68	1.015	0.312

2.2 ACI 患者认知功能障碍的影响因素分析 根据单因素分析结果,按照纳入($\alpha = 0.05$)与排除($\beta = 0.05$)的标准,共有糖尿病病史、TC、LDL-C、UA 和 CysC 5 个变量进入多因素分析。经多因素 Logistic 回归模型(enter 法)分析得出,CysC 水平增高($OR = 168.341$)为影响 ACI 患者认知功能障碍的危险因素($P < 0.05$)。详见表 2。

2.3 CysC 与 MocA 评分的相关性分析 Spearman 相关分析显示,CysC 与 MocA 评分呈负相关关系($r = -0.643, P < 0.001$)。

表 2 ACI 患者认知功能障碍的影响因素分析

变量	B	S. E.	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
UA/ (μmol/L)	0.004	0.002	3.361	0.067	1.004 (1.000 ~ 1.009)
LDL-C/ (mmol/L)	-0.087	0.745	0.014	0.907	0.917 (0.213 ~ 3.9475)
CysC/ (mg/L)	5.126	1.247	16.901	0.000	168.341 (14.625 ~ 1937.678)
糖尿病 (有/无)	0.881	0.543	2.635	0.105	2.413 (0.833 ~ 6.990)
TC/ (mmol/L)	0.126	0.552	0.052	0.820	1.134 (0.384 ~ 3.348)
Constant	-9.650	2.537	14.472	0.000	

3 讨论

脑梗死为临床急危重症疾病,研究发现,脑梗死具有高病死率和高致残率,患者认知功能障碍常与脑梗死或脑卒中密切相关^[8-9]。关于脑梗死后认知功能障碍发生的研究报道各有说法,研究数据统计我国脑卒中后 3 个月内具有 56.6% 的认知功能障碍发生率^[10]。认知功能障碍主要表现为记忆力、语言和视空间执行功能障碍。

半胱氨酸蛋白酶抑制剂 CysC 在各种细胞和体液中广泛存在,研究报道,其对无明显异常肾功能状态为一理想的指标^[11]。对动脉内膜下细胞外基质的沉积与降解的平衡的调节作用为其生理功能之一,相关研究已证实脑梗死和动脉粥样硬化的独立危险因素^[12]。目前关于 CysC 与脑梗死后患者认知功能障碍的相关性尚不完全明确,未达成一致观点。有研究提到 CysC 可保护认知功能,因为 CysC 在修复神经元中发挥重要作用,可保护神经元^[13]。另有研究认为,CysC 为认知功能障碍的预测指标之一,参与脑梗死患者认知功能障碍的发生和发展^[14]。关于 CysC 与脑梗死后患者认知功能障碍的相关性还有待研究,本研究探讨 CysC 与 ACI 患者认知功能的相关性,旨在为制定临床治疗方案提供指导意见。

既往已有研究发现脑梗死发生的影响因素包括年龄、性别、高血压、糖尿病病史、吸烟史和饮酒史等,而血尿酸、血脂和文化程度等与认知功能障碍的相关性还有待进一步研究^[15]。本研究收集上述临床资料作为变量研究,根据 MocA 评分将 103 例患者分为非认知障碍组和认知障碍组,对认知障碍发生率进行统计,结果发现发生认知功能障碍的患者有 51 例(49.51%),稍低于国内外研究,可能与诊断标准和评估量表等有关系。经单因素分析得出非

认知障碍患者和认知障碍患者年龄、性别、吸烟饮酒史、文化程度、高血压史、TC、HDL-C、TG、血糖、脉压、NIHSS评分和LPa含量比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组糖尿病病史、LDL-C、UA和CysC比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经多因素Logistic回归模型(enter法)分析得出,CysC水平增高($OR=168.341$)为影响ACI患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$)。Spearman相关分析显示,CysC与MocA评分呈负相关关系($r=-0.643, P<0.001$)。提示CysC水平的高低可反映ACI患者认知功能障碍的严重程度,其水平越高,发生认知功能障碍越严重。CysC水平越高,对血管壁的重构性越高,血管壁细胞外基质降解减少,额叶及皮质下,基底节区的动脉硬化形成,从而出现增厚、狭窄甚至闭塞的动脉内膜,低灌注发生后患者脑组织易发生缺血缺氧,患者认知功能出现障碍^[16]。同时有学者研究中提及CysC水平在痴呆患者中存在高表达,其中淀粉样蛋白与CysC水平存在空间共存关系,而淀粉样蛋白与痴呆和神经元变性密切相关,可导致认知功能障碍^[17]。由此可见,CysC水平与ACI患者认知功能存在密切联系。MocA评分为反映患者认知功能障碍的一种指标,MocA评分越低,CysC水平越高,患者认知功能障碍越严重。

综上所述,ACI患者中认知功能障碍发生率较高,与CysC水平密切相关,CysC水平越高,ACI患者认知功能障碍严重性越高。

【参考文献】

- [1] 张筱英,刘萍,罗本燕.急性腔隙性脑梗死患者血清胱抑素C与认知功能的相关性研究[J].中国神经精神疾病杂志,2017,43(1):8-12.
- [2] 鲍勇,王邦宁,胡元生,等.血清胱抑素C与同型半胱氨酸及脂蛋白(a)和急性脑梗死患者相关性分析[J].中国临床保健杂志,2017,20(4):417-419.
- [3] 王竞达,谭华.急性期脑梗死患者血清胱抑素C水平与认知障碍的相关性研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(8):712-716.
- [4] 伍能生,邓桂辉,李青.急性脑梗死合并H型高血压患者血清Hcy、UA、胱抑素C水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J].医学理论与实践,2018,31(8):1107-1109.
- [5] 俞梁,顾大东,杨越,等.老年急性期脑梗死患者中FIB和HbA1c的水平变化及其与认知功能的相关性研究[J].中华全科医学,2019,17(1):146-148.
- [6] YAFFE K, KURELLA-TAMURA M, ACKERSON L, et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study [J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(9): 1623-1629.
- [7] TOYODA K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease [J]. J Stroke, 2015, 17(1): 31-37.
- [8] UMEMURA T, KAWAMURA T, UMEGAKI H, et al. Association of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease with cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes [J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013, 3(1): 212-222.
- [9] 付洪伟.缺血性脑血管病病人血清胱抑素C、MMP-9及Hcy水平与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):143-145.
- [10] 王彩萍.血清胱抑素C与慢性心力衰竭病变严重程度和预后的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(4):629-631.
- [11] 张筱英,刘萍,罗本燕.急性腔隙性脑梗死患者血清胱抑素C与认知功能的相关性研究[J].中国神经精神疾病杂志,2017,43(1):8-12.
- [12] RAJAGOPALAN P, REFSUM H, HUA X, et al. Mapping creatinine- and cystatin C-related white matter brain deficits in the elderly [J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(4): 1221-1230.
- [13] GORELICK PB, SCUTERI A, BLACK SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [14] ARPEGARD J, MAGNUSSON PK, CHEN X, et al. Cystatin C predicts incident cardiovascular disease in twins [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(6): e003085.
- [15] BUGNICOURT JM, GODEFROY O, CHILLON JM, et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3): 335-336.
- [16] SUNDELÖF J, SUNDESTROM J, HANSSON O, et al. Cystatin C levels are positively correlated with both Aβ42 and tau levels in cerebrospinal fluid in persons with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy controls [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 21(2): 471-478.
- [17] WADA M, NAGASAWA H, KAWANAMI T, et al. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(3): 383-390.

HK2、PFK1 和 PKM2 在子宫内膜异位症中的表达

曹慧茹, 连立凯, 段仁杰, 李铁臣

(皖南医学院 基础医学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:探索己糖激酶 2(HK2)、磷酸果糖激酶 1(PFK1)和丙酮酸激酶 M2(PKM2)在子宫内膜异位症(EMT)中的表达及意义。**方法:**收集 37 例正常子宫内膜组织和 34 例异位子宫内膜组织,使用 ELISA 检测组织中 LDH 活性。同时,利用 qRT-PCR 技术检测 HK2、PFK1 和 PKM2 的 mRNA 表达;采用 Western blot 技术测得 HK2 和 PKM2 的蛋白表达。**结果:**异位内膜组织中的 LDH 活性高于正常内膜组织($P<0.05$);与正常子宫内膜组织相比,异位子宫内膜组织中 HK2 和 PKM2 的 mRNA 及蛋白水平均升高($P<0.05$)。**结论:**子宫内膜异位症中存在代谢异常,其中 HK2 和 PKM2 表达升高,可能与内异症的发生相关。

【关键词】子宫内膜异位症;己糖激酶 2;丙酮酸激酶 M2;有氧糖酵解

【中图分类号】R 711.71 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.006

Expression of HK2, PFK1 and PKM2 in endometriosis

CAO Huiru, LIAN Likai, DUAN Renjie, LI Tiechen

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

【Abstract】Objective: To investigate the expression of hexokinase 2 (HK2), phosphofructokinase 1 (PFK1) and pyruvate kinase 2 (PKM2) in endometriosis. **Methods:** Endometrial tissues were obtained from 37 women with normal endometria and 34 with ectopic endometria. ELISA was used to determine LDH activity, and qRT-PCR was performed to measure the mRNA expression in HK2, PFK1 and PKM2 in the endometrial tissues. Protein expression in HK2 and PKM2 was measured using Western blot. **Results:** LDH activity was higher in the ectopic endometrial tissues than in normal endometria($P<0.05$), and notably increased expression of HK2 and PKM2 mRNA as well as protein level was found in the ectopic endometria($P<0.05$). **Conclusion:** Metabolic abnormalities occur in endometriosis, leading to up-regulated HK2 and PKM2 expression that is potentially associated with the occurrence of endometriosis.

【Key words】endometriosis;hexokinase 2;pyruvate kinase 2;glycolysis

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是育龄期妇女的常见慢性疾病,特征为子宫内膜样组织生长在宫腔外,主要位于盆腔区域,包括卵巢、骶韧带和腹膜表面等^[1]。EMT 具有雌激素依赖性,其发病率约 10%~15%^[2],多数患者合并痛经、盆腔疼痛和不孕等症状^[3],严重影响了患者的生活质量。目前,EMT 发病机制未明。EMT 虽为良性疾病,但其子宫内膜细胞的无限增殖、血管生产和侵袭等行为与恶性肿瘤细胞十分相似^[4-5],该特点与糖酵解的高效供能有关^[6]。已有研究在 EMT 患者体内发现了类似 Warburg Effect^[7](即有氧糖酵解),Young 等证实 EMT 患者腹腔液乳酸含量明显高于正常女

性^[8],而乳酸升高是糖酵解增强的标志之一^[9]。已知己糖激酶 2(hexokinase2, HK2)、磷酸果糖激酶 1(phosphofructokinase1, PFK1)和丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase, PKM2)是调控糖酵解通路活性的三个限速酶;因此,我们推测 HK2、PFK1、PKM2 可能在 EMT 中异常表达,并与 EMT 的发生相关。本实验采用 ELISA 技术检测正常和异位内膜组织中 LDH 的活性来观察 EMT 的代谢情况;通过 qRT-PCR 和 Western blot 技术来检测正常和异位内膜组织中 HK2、PFK1 和 PKM2 的表达,以探讨 HK2、PFK1 和 PKM2 与 EMT 之间的关系。

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK201903)

收稿日期:2019-11-21

作者简介:曹慧茹(1991-),女,2017 级硕士研究生,(电话)13866173525,(电子信箱)469970694@qq.com;

李铁臣,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)tiechenli@126.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年8月~2019年9月,因EMT在弋矶山医院妇产科行手术治疗的患者34例(EMT组),年龄24~50岁,平均(37.0±4.1)岁,患者经手术病理证实为EMT。同期选择在该院妇产科行诊断性刮宫者经病理确诊为增生期的正常子宫内膜共37例(对照组),年龄21~45岁,平均(40.1±3.9)岁。对比两组受检者年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:两组患者术前3个月内未使用激素类药物,术后经病理学检查证实。

无菌条件下,采集新鲜组织标本,置于含有样本保存液的离心管内,取部分组织抽提RNA,剩余组织于-80℃保存,用于LDH活性和Western blot检测。

1.2 实验方法

1.2.1 ELISA检测LDH活性 组织加生理盐水制

表1 PCR引物序列

基因	上游	下游	片段大小
HK2	CAACTTCCGTGTGCTTTGGG	CAACGTCTCTGCCTTCCACT	293 bp
PFK1	AGGGCCTTCTCATCATTGGG	AGGGCCTTCTCATCATTGGG	72 bp
PKM2	ATTATTTGAGAACTCCGCCGCT	ATTCCGGTACAGCAATGATGG	190 bp
β-actin	GTCATTCCAAATATGAGATGCGT	GCTATCACCTCCCCTGTGTG	121 bp

1.2.4 Western blot 组织剪碎,按每20 μg组织加入150 μL蛋白提取液(含1 mmol/L PMSF),经电动匀浆、超声后,冰上静置90 min,离心15 min(4℃,12 000 r/min),取上清。BCA试剂盒(碧云天,上海)测定蛋白浓度,取10 μL蛋白进行电泳,湿转法转膜,5%脱脂奶粉室温封闭60 min。采用兔抗HK2、PKM2和β-actin(CST,美国)孵育,4℃过夜后,再进行辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(CST,美国)室温孵育1~1.5 h。ECL显影、曝光,拍照及保存图像。

1.3 统计方法 采用SPSS 18.0进行统计分析,数据以均数±标准差表示,采用独立样本t检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常和异位子宫内膜组织中LDH的活性 异位子宫内膜组织中的LDH活性较正常内膜组织的增强(3.419±0.294 vs 1.475±0.145),差异有统计学意义($t=5.924, P<0.0001$)。

2.2 HK2、PFK1和PKM2在正常和异位子宫内膜组织中的mRNA表达 与对照组相比,EMT组中HK2和PKM2的mRNA表达上调($P<0.05$),而PFK1的mRNA表达改变无统计学意义($P>0.05$) (表2)。

成0.1%的匀浆上清液,采用LDH试剂盒(建成生物,南京)在450 nm处酶标仪测得吸光度值,根据绘制的标准曲线换算出组织中LDH的活性。

1.2.2 逆转录合成cDNA 采用TRIzol(Invitrogen,美国)试剂提取组织总RNA。检测总RNA浓度与纯度,将RNA的终浓度调节至1 μg/μL。随后,使用逆转录试剂(Thermo,美国)提供的cDNA合成方案进行逆转录反应,所得cDNA用于PCR反应或置于-20℃保存。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR) 通过PubMed设计HK2、PFK1和PKM2基因的引物序列,并在BLAST与Gene Bank上进行mRNA全长比对且序列准确无误。由上海捷锐公司合成,序列见表1。qRT-PCR反应采用SYBR Green(Thermo,美国)试剂配得20 μL体系,置于Step one Plus实时荧光定量PCR仪进行扩增。

表2 目的基因在对照组和EMs组中mRNA的表达

组别	HK2	PFK1	PKM2
对照组	1.738±0.502	1.127±0.121	0.575±0.060
EMT组	5.162±1.002*	1.377±0.256	1.763±0.256*
<i>t</i>	3.176	0.911	4.813
<i>P</i>	0.002	0.3645	0.0001

*与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.3 HK2和PKM2在正常和异位子宫内膜组织中的蛋白表达 EMT组HK2和PKM2蛋白表达高于对照组($P<0.05$) (图1)。

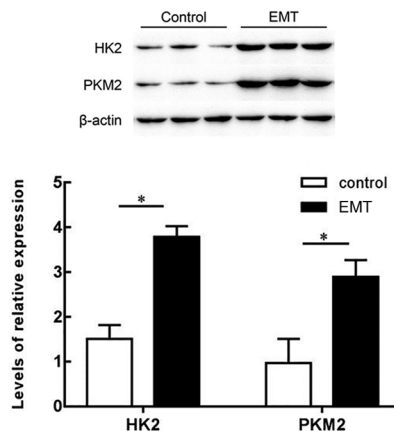


图1 HK2和PKM2在对照组及EMT组中蛋白的表达(* $P<0.05$)

3 讨论

近年来,Warburg Effect 在肿瘤生物学中引起广泛关注^[9-10],肿瘤细胞优先使用糖酵解作为主要能量来源,而不是氧化磷酸化,此过程中葡萄糖消耗增加和乳酸堆积,而大量的乳酸产生有利于肿瘤细胞的增殖、血管生成和侵袭^[11]。本实验发现 EMT 组织中 LDH 活性高于正常组织($P<0.05$),与 Young 等^[8]实验结果相一致,验证了 EMT 中存在有氧糖酵解的代谢异常。

HK2、PFK1 和 PKM2 作为糖酵解关键酶,其中 HK2 和 PKM2 分别是糖酵解途径中第一步和最后一步不可逆反应的催化酶,在多种肿瘤中高表达,如乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肺癌和肝癌等^[12-14]。PFK1 是调控糖酵解的第二步催化酶,在某些肿瘤中表达明显增强,如乳腺癌和髓系白血病等;在某些肿瘤中表达与正常细胞相似或降低,如甲状腺瘤和神经胶质瘤^[15];表明糖酵解活性与 PFK1 表达之间的关联机制尚不明确。

众多研究明确 HK2 和 PKM2 上调显著促进有氧糖酵解,抑制氧化磷酸化,促进恶性肿瘤细胞生长与增殖^[16-17]。HK2 定位于线粒体,与电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel,VDAC)紧密结合,优先使用线粒体产生的 ATP,催化细胞内葡萄糖磷酸化,从而促进糖酵解的发生^[13]。此外,HK2 与 VDAC 相互作用干扰了促凋亡蛋白 Bax 与 VDAC 的结合,抑制了细胞凋亡。PKM2 除了拥有丙酮酸激酶的作用,还具有蛋白激酶和转录辅助因子的功能;研究发现,二聚体形式的 PKM2 可进入细胞核内发挥蛋白激酶的作用,与低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)相互作用,并作为 HIF-1 α 的转录共同激活因子,诱导 HIF-1 α 的靶基因 SLC2A1、LDHA 和 PDK1 的表达,从而促进从氧化磷酸化向糖酵解代谢的转变^[18]。本研究中,异位内膜组织中 HK2 和 PKM2 的 mRNA 和蛋白表达均高于正常子宫内膜组织($P<0.05$),而 PFK1 的表达在两者中差异无统计学意义($P>0.05$),这与 HK2、PFK1 和 PKM2 在肿瘤组织中的表达情况相一致^[12-14]。因此,我们认为 HK2 和 PKM2 上调可能促进了 EMT 中异位内膜细胞的糖酵解,参与了 EMT 的发生,而 PFK1 与 EMT 之间的关系有待进一步明确。

【参考文献】

[1] ZONDERVAN KT, BECKER CM, KOGA K, *et al.* Endometriosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):9.

[2] MEHEDINTU C, PLOTOGEA MN, IONESCU S, *et al.* Endometriosis still a challenge [J]. J Med Life, 2014, 7(3):349-357.

[3] GREENE AD, LANG SA, KENDZIORSKI JA, *et al.* Endometriosis: where are we and where are we going [J]? Reproduction, 2016, 152(3):R63-78.

[4] KIM SH, KIM SR, IHM HJ, *et al.* Regulation of P21-activated kinase-4 by progesterone and tumor necrosis factor-alpha in human endometrium and its increased expression in advanced-stage endometriosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2):E238-248.

[5] ANGLÉSIO MS, PAPADOPOULOS N, AYHAN A, *et al.* Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 376(19):1835-1848.

[6] HSU PP, SABATINI DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond [J]. Cell, 2008, 134(5):703-707.

[7] KASVANDIK S, SAMUEL K, PETERS M, *et al.* Deep quantitative proteomics reveals extensive metabolic reprogramming and cancer-like changes of ectopic endometriotic stromal cells [J]. J Proteome Res, 2016, 15(2):572-584.

[8] YOUNG VJ, BROWN JK, MAYBIN J, *et al.* Transforming growth factor-beta induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9):3450-3459.

[9] DEBERARDINIS RJ, THOMPSON CB. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us [J]? Cell, 2012, 148(6):1132-1144.

[10] MARTINEZ-OUTSCHOORN UE, PEIRIS-PAGES M, PESTELL RG, *et al.* Cancer metabolism: a therapeutic perspective [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(1):11-31.

[11] GATENBY RA, GILLIES RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis [J]? Nat Rev Cancer, 2004, 4(11):891-899.

[12] CALMETTES G, RIBALET B, JOHN S, *et al.* Hexokinases and cardioprotection [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 78:107-115.

[13] KRASNOV GS, DMITRIEV AA, LAKUNINA VA, *et al.* Targeting VDAC-bound hexokinase II: a promising approach for concomitant anti-cancer therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(10):1221-1233.

[14] IQBAL MA, GUPTA V, GOPINATH P, *et al.* Pyruvate kinase M2 and cancer: an updated assessment [J]. FEBS Lett, 2014, 588(16):2685-2692.

[15] MORENO-SANCHEZ R, MARIN-HERNANDEZ A, GALLARDO-PEREZ JC, *et al.* Phosphofructokinase type 1 kinetics, isoform expression, and gene polymorphisms in cancer cells [J]. J Cell Biochem, 2012, 113(5):1692-1703.

[16] WOLF A, AGNIHOTRI S, MICALLEF J, *et al.* Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme [J]. J Exp Med, 2011, 208(2):313-326.

[17] GOLDBERG MS, SHARP PA. Pyruvate kinase M2-specific siRNA induces apoptosis and tumor regression [J]. J Exp Med, 2012, 209(2):217-224.

[18] SPODEN GA, MAZUREK S, MORANDELL D, *et al.* Isotype-specific inhibitors of the glycolytic key regulator pyruvate kinase subtype M2 moderately decelerate tumor cell proliferation [J]. Int J Cancer, 2008, 123(2):312-321.

脂肪细胞增强子结合蛋白 1 在胶质瘤中高表达及与患者预后的关系

程礼敏¹,陈三送²,吴明彩³,鲁亚平⁴

(1. 皖南医学院 形态学实验实训中心,安徽 芜湖 241002;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经外科,安徽 芜湖 241001;3. 皖南医学院 生物化学与分子生物学教研室,安徽 芜湖 241002;4. 安徽师范大学 生命科学学院,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨脂肪细胞增强子结合蛋白 1(AEBP1)在胶质瘤组织中的表达情况及其与胶质瘤患者预后的关系。**方法:**通过挖掘肿瘤基因组图谱数据库(TCGA)和中国脑胶质瘤基因组图谱数据库(CGGA)数据,分析 AEBP1 在胶质瘤组织及正常脑组织中的表达情况以及其表达差异与胶质瘤分级、IDH 突变、1 p/19 q 联合缺失的关系。通过实时定量 PCR 及 Western blot 分别检测临床胶质瘤标本及正常脑组织中 AEBP1 mRNA 及蛋白表达水平。利用 GEPIA 网站对 TCGA 生成的生存期数据进行分析,绘制无病生存曲线及总生存期曲线。**结果:**TCGA 及 CGGA 数据库数据分析均显示 AEBP1 在胶质瘤组织中相对于正常脑组织高表达,且随着胶质瘤分级的增高表达也逐级增高。AEBP1 在 IDH 野生型、非 1 p/19 q 联合缺失型中表达分别高于 IDH 突变型及 1 p/19 q 联合缺失型。临床标本同样证实 AEBP1 mRNA 及蛋白在胶质瘤中高表达。生存期分析显示 AEBP1 高表达患者无病生存期及总生存期均较短,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**AEBP1 在胶质瘤组织中高表达并预示患者预后不良。

【关键词】AEBP1;胶质瘤;无病生存期;总生存期

【中图分类号】R 739.41;R 730.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.007

Highly expressed adipocyte enhancer binding protein1 indicating poor prognosis in patients with glioma

CHENG Limin, CHEN Sansong, WU Mingcai, LU Yaping

Morphological Experiment & Training Center, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To investigate adipocyte enhancer binding protein1 (AEBP1) expression in glioma tissues and its relationship with the prognosis of patients with glioma. **Methods:** Expression of AEBP1 in both glioma tissues and normal brain tissues was analyzed on the Cancer Genome Atlas (TCGA) and Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) data basis for relationship between the expression in both tissues, glioma grading, IDH mutation and combined 1 p/19 q chromosome deletion. Real-time quantitative PCR and Western blot were performed to detect AEBP1 mRNA and protein levels in glioma specimens and normal brain tissues. The survival data generated through TCGA was analyzed using GEPIA website to map disease-free survival curves and overall survival curves. **Results:** Comparison of the data by TCGA and CGGA database showed that AEBP1 was highly expressed in glioma tissues, and up-regulated with advanced glioma grading. AEBP1 expression was higher in IDH wild-type and non-1p/19q combined deletion than in IDH mutant and co-1 p/19 q deletion. Clinical specimens also confirmed that AEBP1 mRNA and protein were highly expressed in gliomas. Survival analysis revealed shorter disease-free survival and overall survival in patients with high expression of AEBP1. The difference was significant ($P<0.05$). **Conclusion:** AEBP1 is highly expressed in glioma tissues, and indicates poor prognosis in patients with glioma.

【Key words】AEBP1; glioma; disease-free survival; overall survival

胶质瘤是人脑中最常见的恶性肿瘤,尽管随着治疗手段及技术的发展,疗效仍不满意,尤其是胶质母细胞瘤,经联合治疗后患者的中位生存期仍然只有 14.6 个月,5 年生存期仅为 5.5%^[1]。因而,迫切

需要锁定调控胶质瘤恶性增殖的关键分子,对于开辟靶向治疗胶质瘤新途径具有重要临床意义。脂肪细胞增强子结合蛋白 1 (adipocyte enhancer binding protein1, AEBP1)最初被认为是一种负调控脂肪生

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31971199);安徽省教育厅自然科学基金项目(KJ2019A0406);安徽省自然科学基金项目(1908085QH362)

收稿日期:2019-10-17

作者简介:程礼敏(1987-),女,实验师,硕士,(电话)18715326036,(电子信箱)630336548@qq.com;

鲁亚平,男,教授,博士生导师,(电子信箱)alanbest@foxmail.com,通信作者。

成的转录抑制因子^[2],但最近的研究发现 AEBP1 上调与卵巢癌和膀胱癌患者预后不良有关^[3-4]。但其在胶质瘤中的表达情况及其和胶质瘤患者预后是否同样相关,鲜有报道。本研究旨在探讨 AEBP1 在胶质瘤组织的表达情况,分析其与胶质瘤患者预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 癌症基因组图谱数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA)是国外目前最大的癌症基因信息数据库,包含了各种癌症的生物信息资料。中国脑胶质瘤基因谱数据库(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)是包含有数百例胶质瘤患者齐全的生物信息资料的数据库。本研究分析了 CGGA 数据库中数百例胶质瘤患者以及 TCGA 数据库中正常脑组织 207 例、较低级别胶质瘤 518 例、高级别胶质瘤(胶质母细胞瘤)163 例中 AEBP1 的表达情况。通过 GEPIA 网站(<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php>)分析数据结果、绘制生存曲线。

1.2 临床标本 为验证 AEBP1 在胶质瘤组织中表达情况,我们选用了弋矶山医院神经外科手术中取得的临床标本,其中正常脑组织 6 例(重型颅脑损伤内减压术中获得),低级别胶质瘤 14 例,胶质母细胞瘤 15 例,标本于-196℃液氮保存。所有入选患者或患者家属均签署知情同意书,同意参与科研项目,本研究获得医院伦理委员会批准。

1.3 主要试剂 实时荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 Takara 公司, RNA 抽提试剂盒及逆转录试剂盒分别购买于 Invitrogen 公司、Fermentas 公司。AEBP1 一抗购买于 Abcam 公司,二抗购买于南京讯贝生物科技公司。Western blot 试剂购买于北京普利莱公司。

1.4 实时定量 PCR 采用 RNA 提取试剂盒提取全部 RNA,反转录构建 cDNA,荧光定量 PCR 检测 AEBP1 mRNA 的表达水平。引物序列如下:上游引物(F):5-ACCCACACTGGACTACAATGA-3,下游引物(R):5-GTTGGGGATCACGTAACCATC-3。AEBP1 mRNA 的相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法分析。

1.5 Western blot 从细胞中提取总蛋白,用 BCA 检测试剂盒定量。用 10% SDS-PAGE 凝胶分离蛋白样品,转移到 PVDF 膜上。然后将膜与一抗在 4℃处孵育过夜。次日孵育 HRP 标记的二抗,使用 ECL 曝光检测,Image J 软件分析蛋白灰度值。

1.6 统计方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计分析。实时定量 PCR 测得 Ct 值、Western blot 蛋白灰度值、AEBP1 相对表达量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两

组间比较采用 *t* 检验;多组间采用方差分析,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 AEBP1 在胶质瘤组织中高表达且与胶质瘤级别、IDH 突变、1p/19q 联合缺失相关 通过 GEPIA 网站挖掘出 TCGA 数据库中 AEBP1 在胶质瘤组织及正常脑组织的表达情况,结果发现 AEBP1 在胶质母细胞瘤中相对于正常脑组织高表达,差异具有统计学意义(*P*=0.010),而在较低级别胶质瘤中差异无统计学意义(*P*=0.220)。CGGA 数据库数据显示 AEBP1 在 WHO II~IV 级中随着肿瘤级别增高,表达逐级增高,且在 IDH 野生型组织中表达均高于 IDH 突变型,差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。所有级别胶质瘤类型中,AEBP1 在非 1 p/19 q 联合缺失型组织中表达高于 1 p/19 q 联合缺失型,差异具有统计学意义(*P*=0.000)。在 WHO III、IV 级中,AEBP1 在非 1 p/19 q 联合缺失型组织中表达高于 1 p/19 q 联合缺失型,差异均具有统计学意义(*P*<0.05),但在 WHO II 中,差异无统计学意义(*P*=0.300),见表 1。

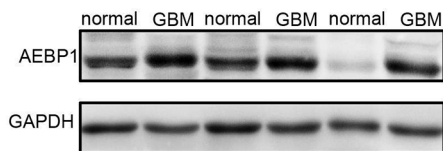
表 1 AEBP1 在胶质瘤的表达及与肿瘤级别、IDH 突变、1p/19q 联合缺失的关系

类别	AEBP1 相对表达量	F/t	P
正常脑组织(<i>n</i> =207)	4.01±0.91 ^a	359.330	0.000
较低级别胶质瘤(<i>n</i> =518)	4.92±1.32 ^a		
胶质母细胞瘤(<i>n</i> =163)	7.25±1.05 ^b		
WHO II(<i>n</i> =103)	4.33±1.55 ^a	38.620	0.000
WHO III(<i>n</i> =79)	5.25±1.83 ^b		
WHO IV(<i>n</i> =139)	6.29±1.78 ^c		
IDH 突变型(<i>n</i> =175)	4.43±1.48	2.019	0.000
IDH 野生型(<i>n</i> =149)	6.56±1.71		
WHO II IDH 突变型(<i>n</i> =90)	4.17±1.39	3.096	0.003
IDH 野生型(<i>n</i> =12)	5.59±2.15		
WHO III IDH 突变型(<i>n</i> =43)	4.42±1.53	4.992	0.000
IDH 野生型(<i>n</i> =36)	6.23±1.68		
WHO IV IDH 突变型(<i>n</i> =41)	5.05±1.46	5.919	0.000
IDH 野生型(<i>n</i> =98)	6.80±1.64		
1p/19q 联合缺失型(<i>n</i> =67)	4.42±1.08	4.940	0.000
1p/19q 非联合缺失型(<i>n</i> =250)	5.68±2.01		
WHO II 1p/19q 联合缺失型(<i>n</i> =44)	4.50±0.94	1.028	0.030
非 1p/19q 联合缺失型(<i>n</i> =58)	4.21±1.90		
WHO III 1p/19q 联合缺失型(<i>n</i> =16)	4.11±1.29	2.998	0.004
非 1p/19q 联合缺失型(<i>n</i> =62)	5.57±1.83		
WHO IV 1p/19q 联合缺失型(<i>n</i> =7)	4.58±1.37	2.718	0.007
非 1p/19q 联合缺失型(<i>n</i> =129)	6.41±1.75		

注:多组间两两比较,符号不同表示 *P*<0.05。

2.2 临床标本证实 AEBP1 mRNA 及蛋白在胶质瘤中高表达 实时定量 PCR 检测 AEBP1 mRNA 在低级别胶质瘤、胶质瘤母细胞瘤中表达高于正常脑组织,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。Western blot 显示 AEBP1 蛋白在胶质母细胞瘤组织中表达水平均高于正常脑组织,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$,图 1、表 2)。

2.3 AEBP1 在胶质瘤中高表达预示患者预后不良 TCGA 数据库生存分析显示,无论是在所有胶质瘤患者病例中,还是在较低级别胶质瘤患者中,AEBP1 高表达均具有相对短的无病生存期,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 2a、2b),但在高级别胶质瘤患者病例中除外($P = 0.086$) (图 2c);且 AEBP1 高表达均具有相对短的总生存期(图 2d、2e、2f),差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

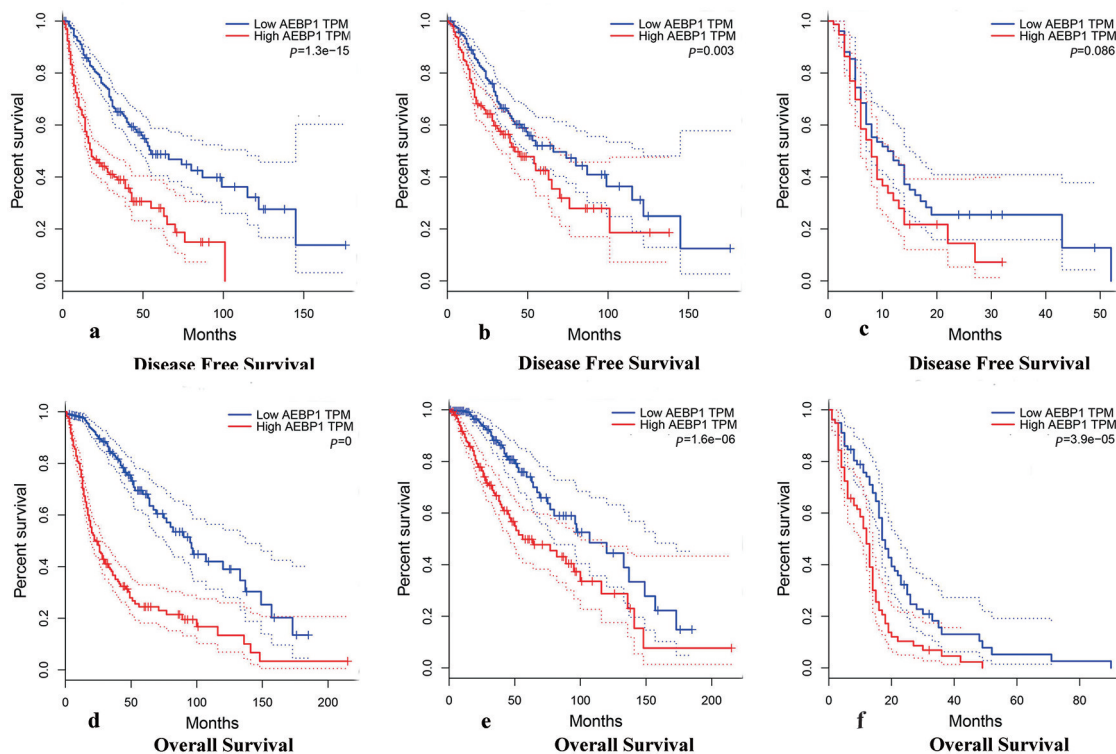


Normal 为正常脑组织,GBM 为胶质母细胞瘤,GAPDH 为内参。
图 1 Western blot 检测临床标本中 AEBP1 蛋白的表达

表 2 临床标本中 AEBP1 mRNA 及蛋白相对表达量

组织类型	AEBP1 mRNA 相对表达量	AEBP1 蛋白表达量(灰度值)
正常脑组织($n=6$)	0.98 ± 0.01^a	0.42 ± 0.05
较低级别胶质瘤($n=14$)	2.15 ± 0.12^b	-
胶质母细胞瘤($n=15$)	4.02 ± 0.07^c	1.05 ± 0.01
F/t	2998.416	48.219
P	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$ 。



a、b、c 分别为 AEBP1 高表达与所有胶质瘤患者($P=0.000$)、较低级别胶质瘤患者($P=0.003$)、高级别胶质瘤患者($P=0.086$)无病生存期的关系,d、e、f 分别为 AEBP1 高表达与所有胶质瘤患者($P=0.000$)、较低级别胶质瘤患者($P=0.000$)、高级别胶质瘤患者($P=0.000$)总生存期的关系。

图 2 TCGA 数据库中 AEBP1 高表达与生存期的关系

3 讨论

虽然随着手术技术及辅助治疗的发展,胶质瘤尤其是胶质母细胞瘤的远期治疗效果没有得到很大的提高。其中一个重要原因就是缺乏早期的、特异性的、灵敏的生物学诊断指标^[5]。既往大量的研究表明,胶质瘤的发生、发展与多种肿瘤信号通路激

活、靶分子基因突变等相关^[6];因而,寻找调控胶质瘤恶性增殖的靶分子及信号通路,可能成为预测胶质瘤预后的生物学指标以及靶向治疗胶质瘤的新靶点。

AEBP1 又称 AE 结合蛋白,是编码羧肽酶 a 蛋白家族的一个成员^[7]。编码蛋白作为转录抑制因

子,在脂肪生成和平滑肌细胞分化中发挥作用,最初被认为是一种负调控脂肪生成的转录抑制因子^[2]。另外研究表明 AEBP1 可以调节阿尔茨海默病的发展并且在调节 NF- κ B 信号通路中起重要作用^[8-9]。近年来更有研究表明 AEBP1 表达上调后通过激活 NF- κ B 信号通路,进而影响到卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌患者的预后^[3-5]。然而,对于 AEBP1 在胶质瘤组织中的表达情况及其是否也通过 NF- κ B 信号通路参与胶质瘤的恶性进展等鲜有报道。

笔者通过分析 TCGA 及 CGGA 数据库数据显示 AEBP1 在胶质瘤组织中相对于正常脑组织高表达,且随着胶质瘤分级的增高表达逐级增高。另外, AEBP1 在 IDH 野生型、非 1p/19q 联合缺失型中表达分别高于 IDH 突变型及 1p/19q 联合缺失型。近年来的研究已经发现 IDH 突变的胶质瘤患者较野生型患者对放化疗更敏感,具有相对较好的临床预后^[10-11]。1p/19q 联合缺失是胶质瘤尤其是少突胶质细胞瘤重要的分子指标,研究同样发现 1p/19q 联合缺失的胶质瘤患者对含烷化剂的 PCV 化疗方案及 TMZ 更敏感,具有相对好的临床预后^[12-13]。而 AEBP1 在 IDH 野生型、非 1p/19q 联合缺失型表达更高,提示其与胶质瘤患者的预后关系密切。这个结果与 TCGA 数据库生存分析结果完全吻合。本研究通过 TCGA 数据库数据绘制生存曲线发现,无论是在所有胶质瘤患者中,还是在较低级别胶质瘤患者中, AEBP1 高表达均具有相对短的无病生存期。在高级别胶质瘤中无统计学意义,可能与高级别胶质瘤患者生存期更短、不能及时随访发现疾病复发以及患者最终死亡原因难以确定(是否死于合并症)等有关,这样影响到无病生存期的记录,带来误差。然而,总生存期曲线显示,无论在所有胶质瘤患者中,还是在低级别或是高级别胶质瘤患者中, AEBP1 高表达的患者均具有相对短的总体生存期。这些结果提示 AEBP1 高表达预示胶质瘤患者预后更差。

笔者选用临床标本分别检测了 AEBP1 mRNA 及蛋白的表达水平,结果与数据库结论一致,并且结合数据库大样本生存分析更加说明了 AEBP1 在胶质瘤发生、发展中起重要作用。至于其是通过何种机制影响胶质瘤的恶性增殖、是否与 NF- κ B 信号通路相关,本课题组正在进行下一步深入的研究。假如 AEBP1 是调控 NF- κ B 信号通路中的关键分子,那么通过沉默它的表达,是否能抑制胶质瘤的生长、

促进凋亡,是否能成为靶向治疗胶质瘤的关键因子,值得更深入研究探讨。

【参考文献】

- [1] OSTROM QT, GITTLEMAN H, XU J, *et al.* Cbtrus statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United State in 2009-2013 [J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(suppl5): v1-75.
- [2] HE GP, MUISE A, LI AW, *et al.* A eukaryotic transcriptional repressor with carboxypeptidase activity [J]. *Nature*, 1995(378): 92-96.
- [3] LI S, LIU X, LIU T, *et al.* Identification of biomarkers correlated with the TNM staging and overall survival of patients with bladder cancer [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 947.
- [4] CHEON DJ, TONG Y, SIM MS, *et al.* A collagen-remodeling gene signature regulated by TGF-beta signaling is associated with metastasis and poor survival in serous ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 711-723.
- [5] GRIGORIADIS A, MACKAY A, REIS-FILHO JS, *et al.* Establishment of the epithelial-specific transcriptome of normal and malignant human breast cells based on MPSS and array expression data [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8: R56.
- [6] ZULFIKAR AZAM, VERONIQUE QUILLIEN, GANG WANG, *et al.* The potential diagnostic and prognostic role of extracellular vesicles in glioma: current status and future perspectives [J]. *Acta Oncologica*, 2019, 58(3): 353-362.
- [7] FANGLING CHENG, DONGSHENG GUO. MET in glioma: signaling pathways and targeted therapies [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38: 270.
- [8] OHNO I, HASHIMOTO J, SHIMIZU K, *et al.* A cDNA cloning of human AEBP1 from primary cultured osteoblasts and its expression in a differentiating osteoblastic cell line [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 228(2): 411-414.
- [9] SHIJO M, HONDA H, SUZUKI SO, *et al.* Association of adipocyte enhancer-binding protein 1 with Alzheimer's disease pathology in human hippocampi [J]. *Brain Pathol*, 2018, 28: 58-71.
- [10] VANDENT BENT MJ, SMITS M, KROS JM, *et al.* Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21): 2394-2401.
- [11] 季玉陈, 湛允波, 刘献志, 等. IDH、TERT 及 1p/19q 对间变性少突胶质瘤患者预后的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(25): 1959-1962.
- [12] 徐影, 刘畅. 染色体 1 p/19 q 缺失与 P53、IDH1 突变蛋白在少突胶质细胞肿瘤中的表达及相关性 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2015, 49(3): 204-208
- [13] BACK MF, JAYAMANNE D, BACK E, *et al.* Reflecting on survivorship outcomes to aid initial decision making in patients treated for IDH-mutated anaplastic glioma [J]. *Cancer*, 2019, 125(19): 3457-3466.

甲亢患者血浆中超氧化物歧化酶水平及临床意义

孟祥健, 华 强, 何俊俊, 姚新明, 高家林

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:测算甲状腺功能亢进症患者的血浆中超氧化物歧化酶(SOD)水平,并评估甲亢患者SOD变化的临床意义。**方法:**选择57例确诊住院的甲状腺功能亢进症患者和33例同一时期在我院健康体检的正常者为研究对象。分别检测两组人群的血清SOD、甲状腺功能及其他临床指标。采用Pearson相关及多元逐步线性回归分析SOD与各临床指标间的关系。**结果:**甲亢患者血清SOD水平(120.25 ± 9.50) U/mL较正常对照组(144.79 ± 11.01) U/mL降低($P < 0.05$)。甲亢患者的SOD水平与患者的年龄、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、谷丙转氨酶(ALT)以及谷草转氨酶(AST)呈负相关($P < 0.05$)。在校正性别、体质量后,多元逐步线性回归表明甲亢患者的 FT_4 和年龄为SOD水平的主要影响因素。**结论:**甲亢患者体内SOD水平与甲状腺功能密切相关。

【关键词】甲亢;超氧化物歧化酶;甲状腺功能

【中图分类号】R 581.1;R 446.11 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.008

Clinical implications of SOD level in hyperthyroidism patients

MENG Xiangjian, HUA Qiang, HE Junjun, YAO Xinming, GAO Jialin

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

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical implications of superoxide dismutase (SOD) level in patients with hyperthyroidism patients by measuring SOD variation. **Methods:** Fifty patients with hyperthyroidism and 33 healthy subjects undergoing physical examination in our hospital were included, and underwent serum SOD, thyroid function and other clinical indicators. Pearson correlation and multiple stepwise linear regression were used to analyze the correlation between SOD and related clinical indicators. **Results:** Serum SOD level was significantly lower in hyperthyroidism patients than in controls [(120.25 ± 9.50) U/mL vs. (144.79 ± 11.01) U/mL, $P < 0.05$], and SOD level in hyperthyroidism patients was negatively correlated with age, levels of free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), glutamic pyruvic transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) ($P < 0.05$). After adjusting for gender and body weight, multiple stepwise linear regression showed that FT_4 and age were the major factors affecting SOD level in patients with hyperthyroidism. **Conclusion:** SOD level is strongly associated with thyroid function in patients with hyperthyroidism.

【Key words】 hyperthyroidism; superoxide dismutase; thyroid function

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)又称为肝蛋白,最早是在1938年从牛红细胞中分离出来的,McCord等在1969年又再次明确了SOD的生物学活性。SOD是体内的一种抗氧化酶,它除了能有效清除体内的自由基和抗氧化剂,还能特异性地清除超氧自由基对细胞的损害^[1]。SOD作为酶抗氧化系统重要组成部分,在体内氧化应激的反应过程中起着无法替代的作用。越来越多的研究已证实SOD与人体多种疾病的发生有关^[2-3]。

甲状腺功能亢进症(Hyperthyroidism,简称甲亢),是指由于过多的甲状腺激素引起机体代谢亢进和交感神经兴奋等一系列临床症状,并且体内过多的甲状腺激素主要是由于甲状腺自身合成及分泌所致^[4]。甲亢的主要临床表现有怕热、多汗、心悸、进食增多和体质量减少等^[4]。尽管大量的研究表明甲亢患者由于机体处于代谢紊乱状态而产生的大量自由基,导致氧化应激和抗氧化系统平衡紊乱^[5-6],但目前关于SOD与甲亢临床指标之间的关

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471002);皖南医学院重点科研基金项目(WK2019ZF06)

收稿日期:2019-10-23

作者简介:孟祥健(1984-),男,主治医师,(电话)18155352450,(电子信箱)mjx325@163.com;

高家林,男,副主任医师,教授,(电子信箱)gaojialin_xr@126.com,通信作者。

系,国内研究较少。本研究旨在检测甲亢患者体内SOD水平变化,并分析其与其他临床指标的相关性,以探讨SOD改变的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2018年1月~2019年7月在弋矶山医院内分泌科住院,经实验室检查明确诊断为甲状腺功能亢进症的患者57例为甲亢组,其中男14例,女43例,年龄21~64岁;同期选择在我院健康体检中心进行体格检查的健康者33例作为正常对照组,其中男14例,女19例,年龄21~56岁。所有研究对象均排除甲状腺占位、糖尿病、高血压病、心脏病、高尿酸血症、高脂血症及其他内分泌系统疾病,如库欣综合征、中枢性甲亢等。

1.2 指标检测 在入院或体检当天分别测量两组人群的体质量及血压。两组研究对象均在抽血前日晚上10时后开始禁食、禁水,于当日清晨空腹抽取静脉血,静置离心后留取血清,并分别送至我院检验科和核医学科。前者使用日立7600全自动生化分析仪检测SOD、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate Aminotransferase, AST)、空腹血糖(fast plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三

酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),后者使用罗氏Cobas e601全自动电化学发光分析仪检测游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)和超敏促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。

1.3 统计学方法 本研究中的数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析。其中计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间数据比较运用 t 或 t' 检验;两因素间关系运用Pearson相关分析,SOD水平和临床指标间的关系采用多元线性回归分析(逐步回归法)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象临床指标比较 如表1所示,甲亢组和正常对照组两组研究对象的性别、年龄、收缩压、舒张压、TBIL、AST、FPG和TG差异均无统计学意义($P>0.05$)。与正常对照组相比,甲亢组患者的FT₃及FT₄水平升高,而SOD及TSH水平降低,且分别超过或低于参考值范围的上下限,差异有统计学意义($P<0.05$)。尽管两组的DBIL、ALT、TC和LDL平均含量均在参考值范围内,但与正常对照组相比,甲亢组的DBIL和ALT含量升高,而TC和LDL含量降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 两组研究对象间临床指标比较

组别	正常对照组($n=33$)	甲亢组($n=57$)	参考值范围	$\chi^2/t/t'$	P
男/女	14/19	14/43	-	3.112	0.078
年龄/岁	44.85±8.11	41.07±10.80	-	1.880	0.064
体质量/kg	61.79±9.94	55.72±9.47	-	2.834	0.006
收缩压/mmHg	117.18±9.79	120.60±11.02	-	1.475	0.144
舒张压/mmHg	74.94±7.98	72.98±8.67	-	1.062	0.291
SOD/(U/mL)	144.79±11.01	120.25±9.50	129~216	11.133	0.000
FT ₃ /(pmol/L)	4.93±0.45	16.61±5.20	3.5~6.5	16.846	0.000
FT ₄ /(pmol/L)	16.62±2.11	42.94±12.02	11.5~22.7	16.107	0.000
TSH/(mIU/L)	2.165±1.018	0.005±0.008	0.55~4.78	12.189	0.000
TBIL/(μ mol/L)	12.57±3.94	13.02±5.39	4.0~26.0	0.414	0.680
DBIL/(μ mol/L)	3.35±1.06	4.74±2.02	1.17~14.00	4.263	0.000
ALT/(U/L)	15.67±5.78	28.02±17.94	9~50	4.788	0.000
AST/(U/L)	17.91±3.64	20.81±10.59	15~40	1.882	0.064
FPG/(mmol/L)	4.92±0.46	4.75±0.41	3.9~6.1	1.412	0.162
TC/(mmol/L)	4.35±0.58	3.14±0.78	2.30~5.70	7.795	0.000
TG/(mmol/L)	1.12±0.46	0.97±0.48	0.48~2.30	1.416	0.160
LDL/(mmol/L)	2.28±0.41	1.90±0.66	1.40~3.10	3.317	0.001

2.2 SOD 与甲亢患者各临床因素间相关分析 如表 2 所示,通过 Pearson 相关分析,甲亢患者外周血中的 SOD 浓度与患者的年龄($r = -0.426, P = 0.001$)、 FT_3 ($r = -0.431, P = 0.001$)、 FT_4 ($r = -0.490, P = 0.000$)、ALT($r = -0.350, P = 0.008$)和 AST($r = -0.385, P = 0.003$)呈负相关,而 SOD 浓度与甲亢患者其他临床指标如性别、收缩压、舒张压、TSH、TBIL、DBIL、FPG、TC、TG、LDL 等相关性均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 甲亢患者 SOD 水平与临床指标间的相关性分析

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	-0.245	0.067
年龄	-0.426	0.001
体质量	0.186	0.165
收缩压	-0.089	0.508
舒张压	0.128	0.343
FT_3	-0.431	0.001
FT_4	-0.490	0.000
TSH	0.195	0.145
TBIL	0.080	0.554
DBIL	0.043	0.750
ALT	-0.350	0.008
AST	-0.385	0.003
FPG	-0.017	0.899
TC	-0.016	0.906
TG	-0.165	0.221
LDL	-0.002	0.985

2.3 甲亢患者外周血中 SOD 水平影响因素的多元回归分析 根据单因素分析结果,将甲亢患者的 SOD 作为应变量,按照纳入($\alpha = 0.05$)与排除标准($\beta = 0.10$),以患者的性别、年龄、体质量、 FT_3 、 FT_4 、TSH、TBIL、ALT、AST、TC 和 LDL 自变量进一步行多元线性回归分析(逐步回归法)。结果显示, FT_4 和年龄为甲亢患者 SOD 水平的主要影响因素,方程为: $Y(SOD) = 146.979 - 0.334X_1(FT_4) - 0.302X_2$ (年龄)。见表 3。

表 3 甲亢患者 SOD 水平影响因素的多元回归分析

变量	<i>B</i>	标准误	<i>Beta</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
常数项	146.979	5.068		29.002	0.000
$FT_4/(pmol/L)$	-0.334	0.088	-0.422	-3.782	0.000
年龄	-0.302	0.098	-0.343	-3.073	0.003

3 讨论

本研究结果表明与正常对照组相比,甲亢患者

的外周血中的 FT_3 和 FT_4 浓度升高,而体质量及外周血中的 SOD 和 TSH 浓度降低。尽管正常对照人群与甲亢组患者的 DBIL、ALT、TC 及 LDL 均值均未超过正常参考值范围,但甲亢组患者均较正常对照人群改变。甲亢患者的体质量较正常组低,考虑系甲亢所引起的高代谢症状所致^[4]。甲亢患者的 DBIL、ALT 水平升高则可能与甲亢患者常伴发肝功能损伤有关^[4]。甲亢患者的 TC 及 LDL 含量降低与体内增多的甲状腺激素所促进的肠道对脂肪吸收与合成增多及脂肪的转化加速有关^[7]。

生理情况下,体内的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)主要依靠组织内的抗氧化酶系统清除。SOD 是主要的内源性抗氧化酶,ROS 最有效的清除剂^[1]。当 ROS 缺乏时,ROS 在生物体内蓄积后可引起氧化损伤,亦称为氧化应激^[8]。目前研究表明氧化应激在甲亢的发病过程中有着显著作用,但有关甲亢患者体内 SOD 水平变化的报道不尽相同。Bednarek 等^[6]研究发现外周血氧化反应产物的含量,Graves 病患者显著高于正常对照组,且 Graves 病患者中的 SOD 活性也明显较正常对照组高。Erdamar 等^[9]则选择甲减、甲亢和健康者作为研究对象,结果显示甲亢患者体内的活性氧自由基生成增加,且抗氧化系统功能降低。本研究结果与 Bednarek 和 Erdamar 的报道相似,即甲亢患者的 SOD 水平较正常对照组显著降低,表明甲亢患者的抗氧化应激能力减弱,进而导致 ROS 水平增加,这可能是促进甲亢发生发展的一种重要原因。

本研究经 Pearson 相关分析发现,甲亢患者的血清 SOD 与年龄、 FT_3 、 FT_4 、ALT 和 AST 呈负相关,进一步的多元逐步回归分析表明 FT_4 和年龄是影响 SOD 水平的危险因素。既往研究早已证实随研究者年龄的逐渐增长而血浆中 SOD 水平缓慢下降^[10],本研究结果与之相符。因此,本研究结果表明了甲状腺激素浓度与 SOD 水平之间的联系。在一定程度上,甲亢患者 SOD 水平的高低可间接反映甲亢的程度。

综上所述,甲状腺机能亢进症患者体内 SOD 水平较正常人群降低,并与 FT_4 水平呈负相关,联合检测 FT_4 和 SOD 有助于甲亢患者的病情评估。

【参考文献】

[1] 杨琳,廖明芳,季欣然,等.超氧化物歧化酶在医学领域的研究现状[J].现代生物医学进展,2010,10(2):396-398.

皖南地区遗传性共济失调患者的临床特征和基因检测分析

尚贤金,周桃峰,许向军,陈莹,葛良,丁贤惠,丁小牛,杨倩,周志明

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨皖南地区遗传性共济失调患者的临床特征和主要致病基因。**方法:**收集2013年1月~2019年10月于弋矶山医院门诊就诊或住院治疗,以步态不稳及肢体协调障碍为主要表现,同时伴有家族遗传史和(或)原因不明小脑、脑干萎缩的患者,收集其外周血并提取DNA,利用聚合酶链反应结合基因测序方法检测脊髓小脑性共济失调(SCA)1、2、3、6、7、17和齿状红核苍白球路易体萎缩症的致病基因突变,并分析相应疾病临床特点。**结果:**24例入组患者中,经基因测序证实15例(62.5%)家系先证者符合SCA3型,同时首次发现2例SCA1型患者(8.3%)。两型患者均表现成年发病,以进行性步态不稳、构音障碍或眼球运动障碍起病,伴随不同程度肌张力障碍,锥体外系、锥体系及周围神经受累表现。SCA3致病基因ATXN3的CAG异常重复数为(72.0±4.1)次,正常重复数为(16.9±4.9)次,14拷贝数为最常见的正常重复数,线性回归分析发现SCA3患者发病年龄与CAG异常重复数呈负相关($R^2=0.296, P=0.035$),相关公式为:起病年龄=126.296-1.168×(CAG) n 重复数。**结论:**SCA3和SCA1是皖南地区最常见的遗传性共济失调疾病类型,两者临床表现相似,并且均呈高度异质性,临床鉴别依赖致病基因检测。

【关键词】脊髓小脑性共济失调;CAG扩增;临床表现;基因检测;诊断

【中图分类号】R 744.7 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.009

基金项目:皖南医学院重点科研基金项目(WK2019ZF01)

收稿日期:2019-12-23

作者简介:尚贤金(1984-),男,主治医师,(电话)0553-5739543,(电子信箱)304557326@qq.com;
周志明,男,主任医师,(电子信箱)neuro_depar@hotmail.com,通信作者。

[2] 徐艳秋,刘斌,常媛,等.超氧化物歧化酶在乙型肝炎和肝细胞癌中的应用价值[J].中国现代普通外科进展,2017,20(11):841-844.

[3] 刘凤英,蔡学坤,张琪,等.成人癫痫患者血清超氧化物歧化酶的水平变化及意义[J].山东医药,2013,53(12):12-14.

[4] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组.中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J].中华内科杂志,2007,46(10):876-882.

[5] VENDITTI P, NAPOLITANO G, BARONE D, *et al.* Effect of thyroid state on enzymatic and non-enzymatic processes in H2O2 removal by liver mitochondria of male rats [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 403:57-63.

[6] BEDNAREK J, WYSOCKI H, SOWIFISKI J. Oxidative stress peripheral parameters in Grave'S disease: the effect of methimazole treatment in patients with and without infiltrative ophthalmopathy [J]. *Clin Biochem*, 2005, 38(1):13-18.

[7] 侯振江,张靖宇,边云卓,等.甲亢和亚临床甲亢患者血脂水平及其比值、胱抑素C水平变化观察[J].山东医药,2017,57(39):91-93.

[8] SUBUDHI U, DAS K, PAITAL B, *et al.* Alleviation of enhanced oxidative stress and oxygen onsumption of L-thyroxine induced hyperthyroid rat liver mitochondria by vitamin E and curcumin [J]. *Chem Biol Interact*, 2008(173):105-114.

[9] ERDAMAR H, DEMIRCI H, YAMAN H, *et al.* The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment of parameters of oxidative stress and antioxidant status [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(7):1004-1010.

[10] 李占魁,安荣姝.人体血清超氧化物歧化酶的活性与年龄的关系[J].中日友好医院学报,1996(3):208-211.

Clinical pictures and genetic analysis of hereditary ataxias in patients in southern Anhui province

SHANG Xianjin, ZHOU Taofeng, XU Xiangjun, CHEN Ying, GE Liang, DING Xianhui, DING Xiaoni, YANG Qian, ZHOU Zhiming

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

[Abstract] Objective: To investigate the clinical manifestations and common genetic etiologies of hereditary ataxias in patients from southern Anhui province. **Methods:** Patients primarily presenting gait instability and limb coordination disorder, with family genetic history or unexplained cerebellum and/or brainstem atrophy undergone treatment on either outpatient or inpatient basis in our hospital, were included from January 2013 to October 2019. Peripheral blood was obtained to extract the DNA in which the pathogenic genes resulting in spinocerebellar ataxia (SCA) 1, 2, 3, 6, 7, 17 and dentatorubral-pallidoluysian atrophy were detected by polymerase chain reaction combined with gene sequencing, and the clinical manifestations associated with different types of SCA were analyzed. **Results:** Of the 24 patients, 15 (62.5%) were eligible for SCA3 confirmed by gene sequencing, and 2 (8.3%) for SCA1 identified for the first time. Both of the two types were adult onset, beginning with progressive gait instability, dysarthria or eye movement disorder, and with varied degrees of other signs such as dystonia, extrapyramidal and pyramidal signs as well as peripheral nerve involvement. Genetic testing showed that *ATXN3* abnormal copy expansion was 72.0 ± 4.1 , and the normal copy was 16.9 ± 4.9 , of which the 14 copy was the most common CAG expansion number. Linear regression analysis indicated inverse correlation between the onset age and abnormal gene copy number ($R^2 = 0.296, P = 0.035$) (The equation: onset of age = $126.296 - 1.168 \times$ the abnormal expansion number of (CAG) n). **Conclusion:** Spinocerebellar ataxia type 3 and 1 are dominant in patients of hereditary spinocerebellar ataxia from southern Anhui province, and both types have similar clinical manifestations and high heterogeneity. Clinical identification should rely on pathogenic gene testing.

[Key Words] spinocerebellar ataxia; CAG expansion; clinical manifestation; genetic testing; diagnosis

共济失调是指患者肌力正常情况下表现运动功能不协调,随意运动的幅度及协调功能发生紊乱,从而不能维持身体的姿势和平衡,临床病因高度复杂,患者可表现散发或家族聚集起病。脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCAs), 属于常染色体显性遗传性共济失调疾病,是一类临床表现和致病基因高度复杂的神经系统退行性疾病,通常成人隐匿起病,患者逐渐出现躯体平衡和协调能力障碍,以及言语、眼球运动和肌张力障碍等表现^[1]。致病基因检测是 SCAs 确诊的唯一手段,核苷酸重复扩增突变是该类疾病常见遗传变异,例如 (CAG) n 重复扩增,其编码异常多聚谷氨酰胺链,导致包括 SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17, 齿状核红核苍白球路易体萎缩 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA) 等疾病。其中,SCA3 型是中国人最常见的发病类型,据国内外文献报道,约 54.6%~72.5% 的常染色体显性遗传性 SCAs 疾病诊断 SCA3, SCA1 约占 5.9%, 以及其他类型^[2-3]。近些年国内很多大中型医院,包括安徽中医药大学附属医院陆续进行了相关 SCAs 病例报道^[4-7], 但安徽省皖南地区遗传性共济失调疾病鉴别与筛查数据缺乏,本研究将回顾性分析我们中心既往收集的数据,探讨皖南地区 SCAs 疾病临床和基因学特征。

1 资料及方法

1.1 患者一般资料 收集 2013 年 1 月 ~ 2019 年

10 月期间,就诊于弋矶山医院专科门诊或住院治疗患者,主诉有步态不稳及肢体协调障碍,经仔细询问病史及进行详细的体格检查,入组患者均符合如下临床特点:①患者主诉有共济失调症状;②有明确家族遗传史或头颅核磁共振提示不明原因小脑、脑干萎缩患者,患者间均无血缘关系;③临床辅助检查包括血液化验、神经电生理学和组织影像学检查排除常见继发性病因;④患者考虑遗传性共济失调疾病,所有患者同意采集外周血进行常见 SCAs (包括 SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17 和 DRPLA) 致病基因突变筛查及测序分析。所有患者签署基因检测知情同意书,本研究得到院伦理委员会批准实施。

1.2 方法 采集患者外周血 5 mL, EDTA 抗凝并 4℃ 暂时保存。

1.2.1 基因组 DNA 提取 采用外周血基因组 DNA 提取试剂盒 (德国, QIAGEN 公司) 提取患者全基因组 DNA, 通过分光光度计进行定量分析, 全部 DNA 质量符合分子生物学检测标准。

1.2.2 SCAs 致病基因 (CAG) n 重复序列检测 使用表 1 中罗列的相关基因设计引物, 分别扩增 *ATXN1*、*ATXN2*、*ATXN3*、*CACNA1A*、*ATXN7*、*TBP* 和 *ATN1* 基因导致 SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17 和 DRPLA 发生的 (CAG) n 重复序列及两侧翼 DNA 序列。采用 TaKaRa LA Taq[®] with GC Buffer (Code No. RR02AG) 试剂盒进行 PCR 扩增, 反应体系中加入基因组 1 μ L (20 ~ 50 ng), 总反应体系为

25 μL。PCR 反应条件:94℃ 预变性 30 s,58℃ 至 64℃ 范围退火 1 min,72℃ 延伸 1 min,32 个循环;72℃ 10 min 终止反应。扩增产物采用凝胶电泳初步分析,再采用 ABI 3730XL DNA Analyzer 测序仪对目的片段序列进行分析,CAG 重复次数计算方法:(CAG)*n* = [目的片段长度(bp) - CAG 重复序列侧翼长度(bp)]/3。

1.3 统计学方法 采用统计软件 GraphPad Prism 5.01 进行数据分析。计量数据采用平均数及标准差表示,计数资料采用计数及百分比表示。采用线性回归方程统计起病年龄和(CAG)*n* 间的相关关系并拟合最优方程。*P* < 0.05 可认为数据有统计学差异。

2 结果

本研究期间共有 24 例患者(先证者)符合条件,所有患者均以不同程度的行走不稳或障碍起病,临床表现进行性起病,结合患者的临床病史及辅助诊断,临床鉴别排除代谢性、营养缺乏性及血管性常见病因,结合患者典型的家族聚集发病特点,考虑遗传性共济失调疾病,常见 SCAs 基因检测分析结果发现 17 例(70.8%)家系先证者相关基因的(CAG)

n 重复序列异常扩增,确诊患者具体临床特点和基因型特点如表 2 所示。

表 1 SCAs 亚型的设计引物

引物名称	引物序列	扩增长度 bp	退火温度
SCA1_F	5'-CAACATGGGCAGTCTGAG-3'	126	58℃
SCA1_R	5'-AACTGGAAATGTGGACGTAC-3'		
SCA2_F	5'-GGGCCCTCACCATGTCTG-3'	62	58℃
SCA2_R	5'-CGGGCTTGGCGAATTGG-3'		
SCA3_F	5'-CCAGTGACTACTTTGATTCTG-3'	161	62℃
SCA3_R	5'-TGGCCTTTCACATGGATGTG-3'		
SCA6_F	5'-CACGTGTCTATTCCCCTGTGATCC-3'	103	56℃
SCA6_R	5'-TGGGTACCTCCGAGGGCCGCTGCTG-3'		
SCA7_F	5'-TGTTACATTGTAGGAGCGGAA-3'	279	60℃
SCA7_R	5'-CACGACTGTCCAGCATCACTT-3'		
SCA17_F	5'-CCTTATGGCACTGGACTGAC-3'	132	64℃
SCA17_R	5'-GTTCCCTGTGTGCTGCTG-3'		
DRPLA_F	5'-ACACATCACCATCACCACCAG-3'	124	62℃
DRPLA_R	5'-AGACATGGCGTAAGGGTGTG-3'		

表 2 遗传性共济失调患者基因型和表型特点

患者	诊断	基因型 (大/小片段)	起病 年龄(岁)/ 病程(年)	性别	主诉 (家族史)	进行性 共济失 调征*	眼外肌 麻痹	肌张力 障碍	肌无力 或萎缩	感觉 异常	病理 征	SARA/ ICARS	头颅 MRI
1	SCA3	70/19	37/6	男	步态不稳(有)	+	+	+	+	+	-	17/55	无
2	SCA3	74/14	48/4	女	步态不稳(不明)	+	-	-	-	-	+	5/13	脑室稍增大
3	SCA3	75/20	30/4	男	步态不稳(有)	+	-	+	+	-	+	7/18	正常
4	SCA3	76/17	39/2	女	步态不稳(有)	+	-	+	+	+	+	13/30	正常
5	SCA3	67/64 [‡]	40/2	男	步态不稳(有)	+	-	+	+	-	+	11/27	小脑、脑干萎缩
6	SCA3	78/14	28/4	女	步态不稳(有)	+	-	+	+	-	-	6/17	无
7	SCA3	76/14	33/14	男	步态不稳(有)	+	-	+	+	+	+	33/83	无
8	SCA3	69/27	53/2	女	步态不稳(有)	+	-	+	-	-	+	7/18	正常
9	SCA3	72/14	35/10	男	步态不稳(有)	+	+	-	-	-	-	8/22	无
10	SCA3	72/14	48/3	男	步态不稳(有)	+	-	+	-	+	-	9/20	小脑萎缩
11	SCA3	76/28	44/9	女	步态不稳(有)	+	+	-	+	+	-	25/59	小脑萎缩
12	SCA3	72/14	43/10	男	步态不稳(有)	+	+	-	-	-	+	14/40	脑桥、小脑萎缩
13	SCA3	72/14	51/4	男	步态不稳(有)	+	+	-	-	-	-	9/19	小脑、脑干萎缩
14	SCA3	75/14	42/3	男	步态不稳(有)	+	+	+	-	-	+	14/42	小脑萎缩
15	SCA3	65/14	51/1	男	步态不稳(有)	+	+	-	-	+	+	4/12	脑桥陈旧性病灶
16	SCA1	48/30 [§]	43/2	女	步态不稳(有)	+	-	-	+	-	+	12/35	小脑、脑干萎缩
17	SCA1	44/28 [§]	60/5	女	步态不稳(有)	+	-	+	-	-	-	12/30	小脑、脑干萎缩

注: + 表示存在或阳性; - 表示不存在或阴性; * 运动协调障碍, 包括步态及平衡能力障碍, 和(或)构音障碍, 和(或)眼球震颤; ‡ 患者考虑 ATXN3 基因(CAG)*n* 基因型纯合突变; § 基因诊断 ATXN1 基因(CAG)*n* 基因型杂合突变; SARA, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; ICARS, International Cooperative Ataxia Rating Scale。

2.1 基因检测结果 24 例患者中, 共确诊 15 例 SCA3 型患者(62.5%), 2 例 SCA1 型患者(8.3%)

系本课题组首次报道,另有 29.2% (7 例) 的患者具体发病原因不明。所有 SCA3 患者的 *ATXN3* 基因 (CAG)*n* 序列异常 (大片段) 重复扩增数为 72.0 ± 4.1 (参考值为 60 ~ 87), 正常 (小片段) 重复扩增数为 16.9 ± 4.9 (参考值为 10 ~ 44)。采用线性回归分析发现,SCA3 患者起病年龄与 (CAG)*n* 异常扩增数目呈负相关 ($R^2=0.296, P=0.035$), 其回归方程为: 起病年龄 = $126.296 - 1.168 \times (\text{CAG})_n$ 重复数 (如图 1)。另外,2 例 SCA1 先证者 *ATXN1* 基因 (CAG)*n* 序列异常扩增,重复次数分别为 48 和 44 次 (正常参考值为 6 ~ 39 次)。患者 17 的头颅核磁共振成像及琼脂糖凝胶电泳、基因测序结果见图 2。

2.2 临床表型分析 本研究确诊 15 例 SCA3 患者平均发病年龄为 (41.4 ± 7.8) 岁,平均病程 (5.2 ± 3.8) 年,2 例 SCA1 分别为 (51.5 ± 12.0) 岁和 (3.5 ± 2.1) 年,均为青中年起病。所有患者的首发症状表现均为进行性步态不稳或不协调,神经系统查体发现不同患者间临床体征差异明显,包括眼外肌麻痹及眼球震颤,肌张力异常,肌无力和肌萎缩,周围性

感觉障碍,以及锥体束征阳性。另外,考虑到本病为进行性起病,反应不同患者间临床严重程度 SARA 和 ICARS 评分差异较明显,头颅核磁共振检查提示 SCA3 和 SCA1 患者存在不同程度的小脑、脑干萎缩征象,与患者个体临床严重程度并不完全一致 (见表 2)。

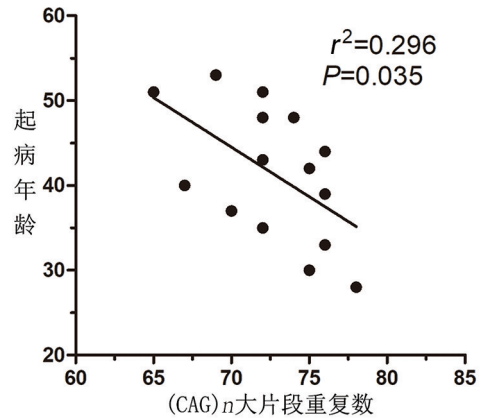
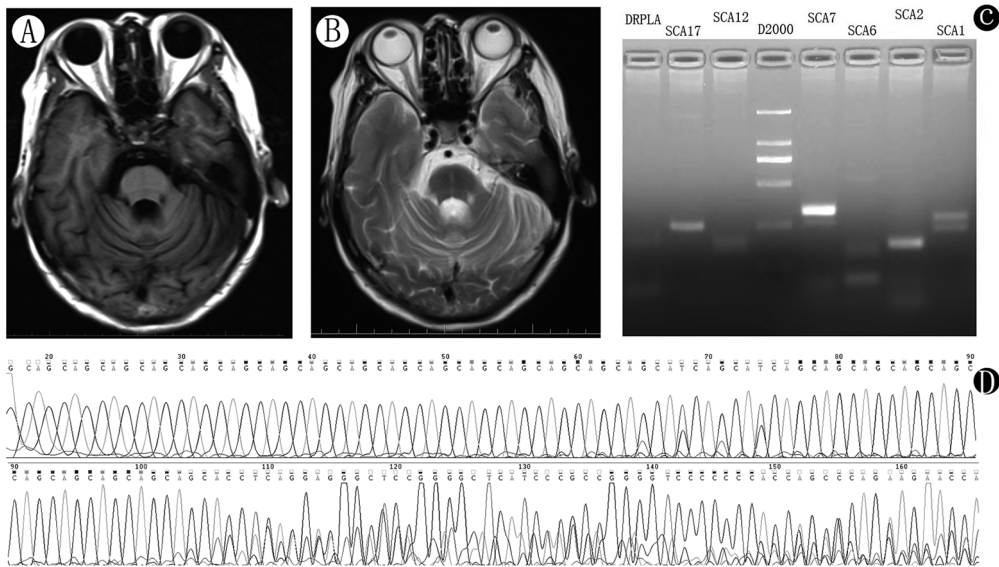


图 1 SCA3 患者起病年龄和 (CAG)*n* 重复数关系图



头颅核磁共振提示小脑、脑干萎缩 (A: T1WI; B: T2WI); 3% 琼脂糖凝胶电泳提示 *ATXN1* 基因大片段超过 250 bp (C: D2000 指 DNA marker-2000, 1000, 750, 500, 250 和 100bp; D: 基因测序提示 *ATXN1* 基因大片段 CAG 重复扩增为 44 次)。

图 2 SCA1 患者 (Case17) 的头颅核磁共振和基因序列分析图

3 讨论

SCAs 是常染色体显性遗传性共济失调主要发病类型,其中多聚谷氨酰胺类疾病是中国人 SCAs 最多见的一类疾病。通过本研究发现 SCA3 和 SCA1 是皖南地区最常见的 SCAs 类型,两者临床表型相似度高并且呈现高度异质性,随 SCA3 致病基因 (CAG)*n* 异常扩增数增加,患者发病越年轻。

本研究中,SCA3 疾病占共济失调表现疾病的比例高达 62.5%,国内唐北沙教授课题组早期曾报道约 48.23% 的 SCAs 家系发病原因考虑 SCA3^[2],后期采用新技术检测更大样本显性遗传小脑性共济失调家系基因,SCA3 家系比例高达 62.09%^[7],安徽中医药大学神经病学研究所杨教授团队早期报道省内数据,发现约 1/3 比例临床诊断 SCAs 患者为 SCA3 病例^[4],上述数据均说明 SCA3 是中国人最常见 SCAs 发病类型,该疾病致残率高,影响患者寿命,深入临床和基因学研究对于防治疾病非常重要。

本研究确诊 SCA3 患者中青年起病多见,开始均表现进行性步态不稳和肢体协调能力减退,呈现进行性加重特点,疾病后期逐渐出现眼外肌麻痹、眼球震颤、肢体乏力、肌萎缩,受累患者还会表现锥体系、锥体外系和周围神经系统等表现,不同患者临床严重程度表现不一,进展速度也不一致。头颅核磁共振成像提示小脑、脑干萎缩是诊断 SCA3 的支持条件,部分患者缺乏典型影像学表现,基因诊断仍是最终诊断 SCA3 的金标准。近年来探讨影响 SCA3 患者发病年龄因素的研究较多,除外本研究证实的 *ATXN3* 拷贝数负向调节主要因素影响之外,SCA3 患者起病年龄还受其他 SCAs 致病基因型,自身纯合子,以及其他基因修饰因素影响,但相关研究结果仍需要大样本和不同种族患者人群进一步证实^[8-11]。另外,本地区 SCA3 患者 *ATXN3* 基因(CAG)*n* 的异常重复数(分布范围:64~78 次)符合文献报道范围,没有发现中间基因型(小于异常重复数并且高于正常重复数)。除外 1 例 SCA3 患者为纯合等位基因突变,14 例 SCA3 患者正常 *ATXN3* 等位基因中,共有 9 例患者呈现 14 次 CAG 重复,说明 14 拷贝数可能是皖南地区人群常见正常等位基因重复数,与中国东北地区报道正常人 *ATXN3* 等位基因重复数一致^[6]。但考虑到本研究缺乏对照组,结论仍需要大样本正常人基因型数据证实。

本研究发现的 2 例 SCA1 型患者是我们课题组首次确诊病例,家系占比约 8.3%,与文献报道约 7% 的中国人 SCAs 疾病符合 SCA1 诊断相近。这 2 例患者 *ATXN1* 致病基因(CAG)*n* 异常拷贝数分别为 44 和 48 次,达到疾病确诊的拷贝数范围(39 至 91 次),同样有家族遗传史,其发病年龄和临床症状、体征与 SCA3 患者相似。尽管如此,既往临床研究发现 SCA3 患者大脑基底节受累导致的神经症状和体征相对常见,同时突眼也是比较常见的特征性表现^[12]。SCA1 临床病情进展可能更快^[13-14],但其异常眼部体征检出率,包括眼球追踪异常和复视均明显低于 SCA3;此外,SCA3 出现方波急跳和凝视诱发眼震的频率也更高,甚至眼球震颤可先于步态紊乱出现^[15-16]。因为小样本研究的局限性,本研究很难进一步统计学分析证实,目前两者鉴别诊断仍主要依赖基因检测。

综上所述,SCA3 和 SCA1 是皖南地区最常见的遗传性共济失调类型,两型临床特点均复杂多样,致病基因检测仍是诊断金标准。

(致谢:感谢福建省神经病学研究所甘世锐博士及课题组成

员在基因检测方面给予的帮助和指导。)

【参考文献】

- [1] KLOCKGETHER T, MARIOTTI C, PAULSON HL. Spinocerebellar ataxia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 24.
- [2] TANG B, LIU C, SHEN L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57: 540-544.
- [3] SUN YM, LU C, WU ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype—a review [J]. *Clin Genet*, 2016, 90: 305-314.
- [4] 程楠, 赵静, 王训, 等. 安徽地区脊髓小脑性共济失调患者不同基因亚型分布频率的研究 [J]. *安徽医学*, 2011, 32(2): 131-133, 封 3.
- [5] 沈隽逸, 刘晓黎, 黄啸君, 等. 187 例脊髓小脑性共济失调 3 型患者的临床表型与遗传学特点 [J]. *中华神经医学杂志*, 2017, 16(4): 407-411.
- [6] 姜森, 金春莲, 林长坤, 等. 东北地区正常汉族人群 SCA1 及 SCA3/MJD 基因内 CAG 重复变异研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21(1): 83-85.
- [7] 王俊岭, 沈璐, 雷立芳, 等. 中国大陆脊髓小脑性共济失调家系和散发病例的最新基因突变分析 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36(6): 482-489.
- [8] TEZENAS DU MONTCEL S, DURR A, BAUER P, et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes [J]. *Brain*, 2014, 137: 2444-2455.
- [9] CHEN Z, ZHENG C, LONG Z, et al. (CAG)*n* loci as genetic modifiers of age-at-onset in patients with Machado-Joseph disease from mainland China [J]. *Brain*, 2016, 139: e41.
- [10] CHEN S, GAN SR, CAI PP, et al. Mitochondrial NADH dehydrogenase subunit 3 polymorphism associated with an earlier age at onset in male Machado-Joseph disease patients [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22: 38-42.
- [11] SHANG XJ, HAO LX, YANG JS, et al. Homozygote of spinocerebellar ataxia type 3 correlating with severe phenotype based on analyses of clinical features [J]. *J Neuro Sci*, 2018, 390: 111-114.
- [12] MORO A, MUNHOZ RP, ARRUDA WO, et al. Clinical relevance of “bulging eyes” for the differential diagnosis of spinocerebellar ataxias [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71: 428-430.
- [13] ASHIZAWA T, FIGUEROA KP, PERLMAN SL, et al. Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 177.
- [14] JACOBI H, BAUER P, GIUNTI P, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study [J]. *Neurology*, 2011, 77: 1035-1041.
- [15] MOSCOVICH M, OKUN MS, FAVILLA C, et al. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study [J]. *J Neuroophthalmol*, 2015, 35: 16-21.
- [16] RAPOSO M, VASCONCELOS J, BETTENCOURT C, et al. Nystagmus as an early ocular alteration in Machado-Joseph disease (MJD/SCA3) [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 17.

· 临床医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)02-0137-03

745 株尿路感染病原菌分布及耐药性分析

杨沿浪,杨晓明,林鑫,王淼

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肾内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分析尿路感染病原菌分布及其耐药性,为临床治疗尿路感染提供依据。**方法:**收集弋矶山医院 2016 年 1 月~2019 年 6 月住院患者尿培养阳性菌株资料,分析其细菌学结果。**结果:**共检出 745 株菌株,其中革兰阴性菌 648 株(87.0%),以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌为主;革兰阳性菌 97 株(13.0%),以粪肠球菌和金黄色葡萄球菌为主。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中产超广谱 β -内酰胺酶菌(ESBLs)菌检出率分别为 65.6%、7.9%;鲍曼不动杆菌检出率为 1.9%,对亚胺培南耐药率为 92.9%。粪肠球菌检出率为 6.8%,检出 1 株耐万古霉素粪肠球菌;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为 4.0%。**结论:**弋矶山医院尿路感染细菌以产 ESBLs 大肠埃希菌为主,加 β 内酰胺酶抑制剂抗菌药物是治疗产 ESBLs 大肠埃希菌有效药物。

【关键词】尿路感染;细菌;耐药

【中图分类号】R 446.5;R 691.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.010

Distribution and antibiotic resistance analysis in 745 bacteria strains of urinary tract infection

YANG Yanlang, YANG Xiaoming, LIN Xin, WANG Miao

Department of Nephrology, The first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To analyze the distribution and resistance of bacteria in urinary tract infection for clinical evidences in the treatment of such infection. **Methods:** The data were collected from inpatients with positive strains of bacteria confirmed by laboratory urine study in Yijishan Hospital of Wannan Medical College between January 2016 and June 2019, and the pathogens were analyzed. **Results:** A total of 745 strains of bacteria were isolated, in which 648 were Gram-negative bacteria (87.0%) consisting of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, and 97 were Gram-positive (13.0%) primarily comprising *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. Detected extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were respectively 65.6% and 7.9%. The detected rate of *Acinetobacter baumannii* was 1.9%, and the resistance rate was over 92.9% for imipenem. 6.8% *Enterococcus faecalis* was detected, in which 1 strain was found resistant to vancomycin. The detected rate of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 4.0%. **Conclusion:** The bacteria causing urinary tract infection were dominated by ESBL-producing *Escherichia coli* in our inpatients, and antimicrobial drug plus beta lactamase inhibitor should be effective in the treatment of such infection.

【Key words】urinary tract infection; bacteria; drug resistance

尿路感染是临床一种常见感染性疾病,近几年来尿路感染发生率不断增加^[1-5],不合理抗菌药物使用,导致多重耐药菌检出率也逐年增加,给临床感染治疗及医院院内感染防控带来很大困难。为了解尿路感染中病原菌的分布特点和耐药情况,本研究对弋矶山医院住院患者尿路感染病原菌资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 利用弋矶山医院 His 系统采集

2016 年 1 月~2019 年 6 月住院患者尿液培养阳性菌株资料。

1.2 菌株鉴定及药敏试验 我院检验科细菌室常规分离培养获得纯菌后用全自动微生物鉴定仪进行菌株鉴定,采用 K-B 纸片扩散法,对鉴定出的病原菌进行药敏试验。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 18.0 对收集数据进行统计学分析。不同病原菌对抗菌药物耐药率采用百分比(%)表示,产 ESBLs 与非产 ESBLs 耐药率比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目:安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QK071)

收稿日期:2019-10-17

作者简介:杨沿浪(1973-),男,副主任医师,副教授,硕士生导师,(电话)13855366863,(电子信箱) yangyanlang@126.com。

2 结果

2.1 尿路感染病原菌分布 收集非重复病原菌 745 株,革兰阴性菌 648 株(87.0%),主要是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌;革兰阳性菌 97 株(13.0%),主要是粪肠球菌和金黄色葡萄球菌。详见表 1。

2.2 尿路感染革兰阴性菌药物耐药情况 产 ES-
BLs 菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,其中大
肠埃希菌中产 ESBLs 菌检出率为 65.6%,对氨曲
南、头孢曲松、头孢唑林、喹诺酮类(环丙沙星、左氧
氟沙星)、复方新诺明、头孢吡肟、头孢替坦以及氨
苄西林/舒巴坦耐药率均高于非产 ESBLs 大肠埃希
菌($P<0.05$)。对亚胺培南、加酶抑制剂抗菌药物
(哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮钠/舒巴坦)、呋喃
妥因及阿米卡星耐药率低。肺炎克雷伯菌中产 ES-
BLs 菌检出率为 7.9%,对氨曲南、头孢曲松、头孢唑
林、复方新诺明、庆大霉素及氨苄西林/舒巴坦耐药

率高于非产 ESBLs 肺炎克雷伯菌($P<0.05$),对亚胺
培南、头孢哌酮/舒巴坦及阿米卡星耐药率低。鲍曼
不动杆菌检出率为 1.9%,对大部分抗菌药耐药高
(亚胺培南耐药率为 92.9%),仅对头孢哌酮/舒巴
坦耐药率低(28.6%)。详见表 2。

表 1 病原菌种类及构成比

病原菌	n	构成比/%
革兰阴性菌(n=648)		
大肠埃希菌	536	71.9
肺炎克雷伯菌	75	10.1
鲍曼不动杆菌	14	1.9
其他	23	3.1
革兰阳性菌(n=97)		
粪肠球菌	51	6.9
金黄色葡萄球菌	30	4.0
屎肠球菌	8	1.1
溶血葡萄球菌	7	0.9
沃氏葡萄球菌	1	0.1

表 2 革兰阴性菌对抗菌药物耐药情况[n(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=536)		χ^2	P	肺炎克雷伯菌 (n=75)		χ^2	P	鲍曼不动杆菌 (n=14)
	非产 ESBLs (n=47)	产 ESBLs (n=489)			非产 ESBLs (n=16)	产 ESBLs (n=59)			
	氨曲南	13(27.7)			422(86.3)	96.413			
头孢曲松	18(38.3)	482(98.6)	239.079	0.000	8(50.0)	59(100.0)	27.984	0.000	13(92.9)
呋喃妥因	2(4.3)	27(5.5)	0.001	0.977	7(43.8)	34(57.6)	0.978	0.323	14(100.0)
亚胺培南	1(2.1)	16(3.3)	0.000	1.000	1(6.3)	9(15.3)	0.276	0.599	13(92.9)
头孢唑林	22(46.8)	480(98.2)	181.775	0.000	9(56.3)	59(100.0)	23.534	0.000	-
阿米卡星	7(14.9)	39(8.0)	1.808	0.179	2(12.5)	13(22.0)	0.243	0.622	-
哌拉西林/他唑巴坦	5(10.6)	94(19.2)	2.098	0.147	4(25.0)	25(42.4)	1.602	0.206	-
环丙沙星	22(46.8)	409(83.6)	36.927	0.000	8(50.0)	41(69.5)	2.111	0.146	13(92.9)
头孢哌酮/舒巴坦	2(4.3)	41(8.4)	0.510	0.475	2(12.5)	7(11.9)	0.000	1.000	4(28.6)
妥布霉素	12(25.5)	123(25.2)	0.003	0.954	4(25.0)	26(44.1)	1.907	0.167	12(85.7)
复方新诺明	22(46.8)	325(66.5)	7.255	0.007	5(31.3)	47(79.7)	11.690	0.001	13(92.9)
庆大霉素	22(46.8)	241(49.3)	0.105	0.746	6(37.5)	41(69.5)	5.506	0.019	13(92.9)
头孢吡肟	12(25.5)	325(66.5)	30.774	0.000	7(43.8)	34(57.6)	0.978	0.323	12(85.7)
氨苄西林/舒巴坦	25(53.2)	385(78.7)	15.555	0.000	9(56.3)	58(98.3)	19.157	0.000	13(92.9)
头孢替坦	2(4.3)	84(17.2)	5.316	0.021	7(43.8)	19(32.2)	0.741	0.389	14(100.0)
左氧氟沙星	19(40.4)	392(80.2)	37.865	0.000	7(43.8)	33(55.9)	0.751	0.386	9(64.3)

-表示无数据或未做相关检测。

2.3 尿路感染阳性菌药物耐药情况 粪肠球菌检
出率为 6.8%,对红霉素、克林霉素以及四环素耐药
率高,检出 1 株耐万古霉素粪肠球菌。耐甲氧西林
金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为 4.0%,对红霉
素、克林霉素、环丙沙星以及苯唑西林耐药率高。详
见表 3。

表 3 革兰阳性菌对抗菌药物耐药情况

抗菌药物	粪肠球菌(n=51)		金黄色葡萄球菌(n=30)	
	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%
红霉素	40	78.4	27	90.0
克林霉素	49	96.1	22	73.3
莫西沙星	21	41.2	15	50.0
环丙沙星	23	45.1	21	70.0

抗菌药物	粪肠球菌(n=51)		金黄色葡萄球菌(n=30)	
	株数	耐药率/%	株数	耐药率/%
万古霉素	1	2.0	-	-
四环素	45	88.2	11	36.7
复方新诺明	-	-	11	36.7
庆大霉素	-	-	10	33.3
左氧氟沙星	21	41.2	20	66.7
苯唑西林	-	-	30	100.0

-表示无数据或未做相关检测。

3 讨论

本研究发现我院尿路感染细菌中革兰阴性菌 648 株(87.0%),以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌为主;革兰阳性菌 97 株(13.0%),以粪肠球菌和金黄色葡萄球菌为主。

在革兰阴性菌中,产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是尿路感染中前两位革兰阴性菌,分别达到 65.6% 和 7.9%,产 ESBLs 大肠埃希菌检出率高于以往研究^[6-7]。产 ESBLs 菌是一组超广谱产 β-内酰胺酶细菌,对青霉素类及头孢类抗菌药物耐药,并通过质粒在细菌间传播耐药基因。研究发现产 ESBLs 菌株不仅对头孢类抗菌药物产生耐药,而且会导致氨基糖苷类、喹诺酮和磺胺类抗菌药物交叉耐药^[8]。本研究中产 ESBLs 大肠埃希菌对氨曲南、头孢曲松、头孢唑林、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)、复方新诺明、头孢吡肟、头孢替坦以及氨苄西林/舒巴坦耐药率均高于非产 ESBLs 大肠埃希菌。对亚胺培南、加酶抑制剂抗菌药物(哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮钠/舒巴坦)、呋喃妥因及阿米卡星耐药率低,提示治疗产 ESBLs 大肠埃希菌尿路感染首先考虑抗菌药物联合产 β-内酰胺酶抑制剂,减少碳青霉烯类抗生素使用^[9],阿米卡星肾毒性临床谨慎使用。肺炎克雷伯菌是下呼吸道、泌尿道感染常见细菌,产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对多种抗菌药物耐药率高,仅对亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦及阿米卡星耐药率低。

在 2017 年上海市细菌耐药性调查发现耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌检出率接近 30%,广泛耐药菌鲍曼不动杆菌株占革兰阴性菌 11.%,超过铜绿假单胞菌和大肠埃希菌^[10]。碳青霉烯酶的多重耐药鲍曼不动杆菌的耐药机制与其产生碳青霉烯类酶、外膜蛋白的缺失和(或)改变以及对抗菌药物主动外排有关。本研究发现鲍曼不动杆菌检出率为 1.9%,对亚胺培南耐药率为 92.9%,呈现耐药率高、广泛耐药的特点。同一个克隆株扩散传播及交叉感染是导致多重耐药菌在医院内感染的主要途

径^[11],需密切监测耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染。

在革兰阳性菌中肠球菌导致尿路感染最多见,其对多种抗菌药物天然耐药和获得性耐药,在尿路感染中很难根治,容易反复发作。本研究中粪肠球菌检出率为 6.8%,对红霉素、克林霉素以及四环素耐药率,发现 1 例万古霉素耐药粪肠球菌。杨洋等^[10]分析了 134 078 株细菌分离株,发现近 2% vanA 基因型万古耐药粪肠球菌和屎肠球菌检出率。鉴于此我们在治疗革兰阳性菌尿路感染时需谨慎使用万古霉素。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率为 4%,对红霉素、克林霉素、环丙沙星以及苯唑西林耐药率高。

综上所述,本院近三年尿路感染细菌以产 ESBLs 大肠埃希菌多见,加 β-内酰胺酶抑制剂抗菌药物是治疗大肠埃希菌耐药菌有效药物。在临床治疗尿路感染工作中应提高尿液标本的细菌学送检,根据药物敏感试验合理使用抗生素,减少多重耐药菌的产生和传播。

【参考文献】

- [1] 高迪,丁红,郑红光,等.慢性肾衰竭合并尿路感染的病原分布及耐药性浅析[J].湖南师范大学学报(医学版),2017,14(1):34-36.
- [2] 李峰,陈胜龙,谢喜,等.前列腺增生患者术后并发尿路感染的病原菌分布、耐药性和危险因素分析[J].现代生物医学进展,2019,19(16):3155-3159.
- [3] 简毓,吴曦,张膨,等.膀胱肿瘤患者灌注化疗后并发尿路感染的影响因素研究[J].中华医院感染学杂志,2019,29(14):238-242.
- [4] 王宇,曾常凤,温月,等.维持性血液透析患者并发尿路感染危险因素分析[J].中国医学前沿杂志,2017,9(5):123-126.
- [5] 王春花,王正红,腾燕民,等.原发性肾病综合征患者尿路感染特征与病原菌耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(22):5126-5159.
- [6] 苟建军,刘娜,郭小兵,等.郑州大学第一附属医院 2016 年 4026 株尿培养病原菌的分布及耐药性分析[J].现代预防医学,2018,45(9):1674-1678.
- [7] 翟如波,李云慧,孙跃岭,等.尿路感染者病原菌的临床分布特点及耐药性检测[J].中华实验和临床感染病杂志,2015,9(6):63-67.
- [8] 李美红,王峰,王春仙,等.尿路感染的主要病原菌及耐药性分析[J].中国消毒学杂志,2016,33(11):1122-1124.
- [9] 朱秋丽,糜溶,朱仁义.上海 6 所二级医院住院患者细菌耐药检测情况分析[J].中国消毒学杂志,2017,34(3):257-260.
- [10] 杨洋,郭燕,朱德妹,等.2017 年上海市细菌耐药性检测[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(20):113-127.
- [11] 李娟,姚新宝,郭淑丽,等.新疆地区鲍曼不动杆菌多重耐药菌株同源性分析[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(2):160-165.

1470 nm 激光联合双极等离子治疗超大前列腺增生的临床研究

王允武,章小毅,周发友,张书贤

(皖南医学院第二附属医院 泌尿外科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨1470 nm激光联合双极等离子治疗超大前列腺增生的临床效果。**方法:**对11例超大前列腺增生患者行1470 nm激光联合双极等离子汽化切割术。对患者手术时间、术中出血量、术中水吸收量、手术前后国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量评分(QOL)、最大尿流率(Q_{max})、术后留置导尿管时间、术后并发症、术后住院时间等指标进行评价。**结果:**所有患者均顺利完成手术,术后随访3个月IPSS评分、QOL评分、Q_{max}较术前均有显著改善,手术前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。手术时间(142.26±36.52)min,术中出血量(136.85±46.25)mL,术中水吸收少,无水中毒发生,术后留置导尿管时间(3.60±1.38)d,术后住院时间(4.52±1.87)d,无尿失禁、死亡病例,无电切综合征发生。**结论:**1470 nm激光联合双极等离子治疗超大前列腺增生具有创伤小、出血少、并发症发生率低、安全性高等优点,更适用于超大前列腺增生的治疗。

【关键词】1470 nm 激光;双极等离子;超大前列腺增生

【中图分类号】R 699.8 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.011

Clinical study of 1470 nm laser with bipolar plasma kinetic resection for large-sized benign prostatic hyperplasia

WANG Yunwu, ZHANG Xiaoyi, ZHOU Fayou, ZHANG Shuxian

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

【Abstract】Objective: To assess the clinical efficacies of 1470 nm laser diodes plus bipolar plasma kinetic resection for large-sized benign prostatic hyperplasia. **Methods:** 1470 nm laser diodes combined with bipolar plasma vaporization were used to treat 11 patients of prostatic hyperplasia. The clinical data, including operative time, intraoperative blood loss and water absorption, scoring on the International Prostate Symptom Scale (IPSS), quality of life (QOL) and maximum urine flow rate (Q_{max}) before and after operation as well as postoperative indwelling of catheters, complications and hospital stay, were maintained and analyzed. **Results:** The operative time, intraoperative blood loss, post-operative catheter indwelling and hospital stay were (142.26±36.52) min, (136.85±46.25) mL, (3.60±1.38) d and (4.52±1.87) d, respectively. Less water was absorbed in operation. No incidences, including poison from water absorption, incontinence, death and syndrome associated with resection, occurred. Operation was successfully completed in all patients. Follow-up for 3 months showed significantly improved scoring on the IPSS, QOL and Q_{max} after surgery ($P < 0.05$). **Conclusion:** 1470 nm laser diodes combined with bipolar plasma kinetic resection may be more effective in the treatment of large-sized benign prostatic hyperplasia, for this surgery is associated with minimal trauma, less bleeding, lower complication yet higher safety.

【Key Words】1470 nm laser diode; bipolar plasma; large-sized benign prostatic hyperplasia

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 在泌尿外科老年男性疾病中是比较常见的疾病之一,随着生活质量的提高以及寿命的延长,其排尿困难的症状也会逐渐加重,不仅影响了患者的健康状况,同时也降低了患者的生活质量^[1]。目前,经尿道前列腺电切术 (trans urethral resection prostate, TURP) 是 BPH 手术的金标准^[2]。对于大体积

的前列腺,在行 TURP 时会增加手术时间,术中出血也较多,腺体的残留概率较大,术后各种并发症也较多,在对大体积前列腺 (80 ~ 150 mL) 行 TURP 时术中存在的风险会更高^[3]。现阶段,对于超大体积前列腺的手术,一直是 TURP 的难点^[4]。皖南医学院第二附属医院 2016 年 4 月 ~ 2019 年 8 月在治疗超大前列腺增生的患者中创新使用了 1470 nm 激光联

基金项目:安徽省“十三五”医疗卫生重点培育专科建设项目;皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2017ZF14);芜湖市科技计划项目(芜科[2019]62号-2019cg04)

收稿日期:2019-12-16

作者简介:王允武(1975-),男,副主任医师,(电话)18955310072,(电子信箱)2208593387@qq.com。

合双极等离子技术,完成手术 11 例,手术效果满意,术后症状改善明显,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组选择患者 11 例,年龄 65 ~ 90 岁,平均(74.80±4.06)岁,病史 5 ~ 10 年,中位时间 8.06 年。11 例患者均表现有不同程度的尿频、排尿等待、夜尿次数增多、排尿困难等典型临床表现,11 例患者中,手术前伴有急、慢性尿潴留 6 例次,原发性高血压病 4 例次,脑梗死 1 例次,2 型糖尿病 2 例次。11 例患者总前列腺特异性抗原(TPSA) > 4 ng/mL,术前疑有前列腺癌者常规行经直肠前列腺穿刺活检,以病理结果排除前列腺癌。根据术前 B 超测量前列腺的数据,估算前列腺的体积(评测公式:前列腺前后径×上下径×左右径×0.52,单位 mL)为(273±15.15) mL。记录术中的出血量、手术时间,手术前后国际前列腺症状评分(IPSS)、最大尿流率(Qmax)、生活质量评分(QOL)、术后留置导尿管时间、术后 3 个月的并发症、术后住院时间等。其中术中水吸收量的计算:术中等渗灌洗液的吸收量(利用青岛天鹰 1 号酒精检测仪,在手术开始时及手术过程中每隔 10 min 让患者吹气,检测呼气末乙醇浓度,以此计算灌洗液的吸收量^[5],单位 mL)。

1.2 术前准备 常规术前准备,对于合并基础疾病的患者控制相应的指标在手术允许的范围内,服用抗凝药的患者术前需停抗凝药 2 周,必须使用时选择低分子肝素钠注射。

1.3 手术步骤 本组手术器械为武汉奇致公司的 1470 nm 激光治疗仪、STORZ 公司的等离子治疗仪以及相关手件。设定 1470 nm 激光汽化切割/电凝的功率为 140 W/40 W,等离子电切/电凝功率为 100 W/80 W,冲洗液为等渗灌洗液(3 L/袋),灌洗液距离地面 60 cm。采用腰硬联合麻醉,1470 激光操作手件直视下进入,观察尿道有无狭窄、外括约肌的收缩功能与精阜的位置、腺体压迫尿道以及向膀胱内突出的情况、输尿管的开口情况、膀胱有无异常。以 1470 nm 激光在 5、7 点位置切两条深沟达外科包膜,建立参考平面,开始汽化切割,从中叶到侧叶分层切割,待空间出现后,换用双极等离子快速切割,对于向膀胱突出的腺体,采用钩切的方式切除腺体。最后以 1470 nm 激光精准式修整创面并彻底止血,以组织刨削器碎吸出膀胱内的前列腺组织。术毕保留导尿,膀胱持续点滴冲洗,尿管无须牵拉。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 17.0 软件包处理数据,采用描述性统计分析方法。术前、术后数据比较

采用配对 *t* 检验,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

11 例患者在电切开始前观察前尿道未见狭窄,外括约肌功能良好,前列腺部尿道被增生的腺体压迫明显。术中心电监护心律、血压、呼吸均平稳,手术进行顺利。无电切综合征,前列腺切除至外科包膜,无前列腺外科包膜穿孔病例,术中未见明显大出血,前尿道以及膀胱无副损伤,双侧输尿管开口无损伤。术后血常规检查血红蛋白以及红细胞的指标无明显改变,术后无尿失禁。手术时间(142.26±36.52)min,出血量(136.85±46.25)mL。术中灌注射液量(25.50±15.60)袋,其中 3 例监测到有灌注液的吸收,吸收量为(174.2±95.3)mL,给予 10% 氯化钠 30 mL 静脉滴注,呋塞米 20 mg 静脉推注,患者术中心肺循环稳定、无面色潮红等乙醇中毒症状。术后膀胱冲洗时间(7.21±4.15)h,术后留置尿管的时间(3.60±1.38)d,术后住院时间(4.52±1.87)d。所有患者术后随访 3 个月 PSA 变化范围:TPSA 0.2 ~ 2.5 ng/mL,中位数 1.35 ng/mL,FPSPA 0.0 ~ 0.2 ng/mL,中位数 0.12 ng/mL。对 11 例患者手术前后的前列腺症状评分做了详细记录,并进行系统的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 11 例患者术前与术后 3 个月观察指标比较

项目	手术前	术后 3 个月	$\bar{d} \pm S_d$	<i>t</i>	<i>P</i>
IPSS 评分/分	30.65±2.52	2.95±2.33	27.70±1.36	67.55	<0.05
QOL 评分/分	5.40±0.68	1.10±1.02	4.30±0.81	17.61	<0.05
Qmax/(mL/s)	5.56±1.47	17.72±0.90	12.16±1.26	31.74	<0.05

3 讨论

随着社会老龄化,前列腺增生患者逐渐增多,部分患者前列腺体积超大,一直以来,国内外对于前列腺体积大小的定义尚未明确。大多数学者认为,前列腺的体积达到或超过 100 mL 时为超大前列腺,在进行腔内电切时,手术风险较大,不适合行此微创手术^[6],有学者提出,采用腹腔镜下切除/剜除大体积前列腺效果明显^[7]。文献中报道,亚洲人前列腺体积 > 200 mL 少见,欧美人前列腺体积 > 500 mL 为少见。虽然,部分前列腺的体积逐渐增大,但是因技术与器械的改进,现阶段大体积前列腺的腔内微创切除/剜除术不再困难。因此,笔者认为对于超大前列腺增生的定义需重新界定,将前列腺体积 > 200 mL 定义为超大前列腺,对于这部分患者的传统的电切治疗尤其困难。传统认为,对于体积 < 80 mL 的前列

腺, TURP 是腔内微创手术治疗的金标准^[8]。较多文献报道对超大体积前列腺患者的 TURP, 不仅手术时间长、术中易并发 TURS、术中及术后出血较多, 而且术后尿道狭窄、短暂性尿失禁或持续性尿失禁也较为常见, 因此对于超大前列腺的腔内手术仍是治疗上的难点, 故有学者主张大体积前列腺行传统的开放手术或者电切后进行再次电切。传统的开放手术因创伤较大、术中前列腺窝出血多、术后创面以及全身情况恢复慢等因素不为患者广泛接受, 二次电切的弊端增大了再次麻醉的风险以及尿道损伤和费用增加等也不为大多数患者所接受。鉴于此, 选择一种安全有效的治疗方式, 对于缓解此类超大前列腺增生患者的病情, 提高其生活质量是极其必要的。

近年来, 一些疗效显著、安全性能高、创伤少的新技术不断应用于临床, 对于超大前列腺手术不再是难题。现阶段, 采用等离子前列腺电切术较为普遍, 有取代 TURP 的趋势, 等离子电切/剝除术能有效缓解排尿困难等症状, 具有切除高效率、术中出血少、术后并发症少等优势^[9], 但等离子在电切/剝除超大前列腺时也同样存在术中出血量多、易出现电切综合征等风险, 术后创面焦痂脱落大出血、术后尿失禁等情况。目前, 1470 nm 激光已被广泛应用于前列腺增生的手术中, 有显著的优势, 它是一种非接触式激光, 可被氧合血红蛋白和水双重吸收, 具有较好的组织消融和止血作用, 激光的穿透深度 1 ~ 2 mm, 术中可以将热量集中在小范围内, 既能有效控制坏死组织的区域, 又能有效避免术中对组织的二次损伤, 同时又增加了操作的稳定性和汽化切割的精确性^[10]。1470 nm 激光汽化切割时, 在组织的切面形成约 0.5 mm 厚的碳化层^[11], 因此, 术中创面几乎不出血, 术后创面水肿及感染的概率也会明显降低^[12]。

激光手术时对于突入膀胱内的腺体切除有一定的难度, 为了更好地提高手术效率, 笔者采用 1470 nm 激光联合双极等离子在超大前列腺增生患者的手术上做了大胆尝试。其手术效果主要取决于 IP-SS 评分、QOL 评分、Qmax 等重要指标^[13], 分析比较 11 例患者的手术前、后各项评分后发现, 术后的 IP-SS、QOL、Qmax 评分较术前明显改善。这验证了联合这两种手术方式治疗超大前列腺增生具有手术安全、效果确切的优点。

术中我们体会如下: ①需在直视下置入操作镜, 尽可能避免副损伤; ②两套操作手件分别接上独立的摄像系统, 以便于在交替使用时节省时间; ③进镜后, 由于腺体突入膀胱较多, 需翻转镜体在 12 点的方向寻找膀胱颈口; ④1470 nm 激光和双极等离子

交替分层切除前列腺, 既发挥了双极等离子切割速度快的优势, 又突出了 1470 nm 激光止血效果好的优点; ⑤此种手术方式避免了因出血量大导致切割速度慢的发生, 且研究表明术后无水中毒发生; ⑥对于超大前列腺, 因腺体挤压尿道明显, 视野不清晰, 此方式手术空间大, 视野清晰; ⑦对于突出膀胱的腺体, 换用等离子电切环快速钩切, 最后换用激光止血及修整创面, 不仅节约了手术时间, 也避免了膀胱颈穿孔的风险; ⑧术中要按时间段测水吸收的情况, 以免出现稀释性低钠血症; ⑨在 1470 nm 激光汽化切割时, 创面即时修平, 较剝除手术的优势是根据患者术中情况可随时结束手术, 提高了患者术中的安全性。

综上所述, 在超大前列腺增生的手术中, 将 1470 nm 半导体激光与双极等离子完美结合, 具有手术效率高、出血少、术后并发症少、安全性高等优点, 尤其适用于合并有基础疾病的高危、高龄前列腺增生患者, 同样, 为超大前列腺的重新定义提供了参考依据。

【参考文献】

- [1] 方少伟, 罗杰鑫. 经尿道钬激光行前列腺剝除术治疗前列腺增生症的临床优势[J]. 中国性科学, 2017, 26(7): 21-23.
- [2] REICH O, GRATZKE C, BACHMANN A, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10654 patients [J]. J Urol, 2008, 180(1): 246-294.
- [3] 魏乔红, 李涛, 陈广瑜, 等. 经尿道前列腺分叶剝除术与电切术治疗大体积前列腺增生症的比较研究[J]. 微创泌尿外科杂志, 2016, 5(5): 271-274.
- [4] 关亚威. 腹腔镜下耻骨后保留尿道前列腺剝除术治疗大体积前列腺增生临床观察[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(4): 72-75.
- [5] HAHN RG. The use of ethanol to monitor fluid absorption during transurethral resection of the prostate [J]. Scand J Urol Nephrol, 1999, 33(5): 277-283.
- [6] 赵新胜. 良性前列腺增生患者围手术期护理中亲情护理服务的应用[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(2): 255-256.
- [7] 龚道静, 董自强. 经腹腔镜下剝除术治疗大体积前列腺增生(附 15 例报告)[J]. 微创泌尿外科杂志, 2018, 7(3): 170-172.
- [8] 王倩, 杨胜楠, 赵倩茹, 等. 高龄男性患者前列腺增生与肾功能的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(3): 284-287.
- [9] 王胜勇, 闫梅. 双极等离子电切术治疗老年高危前列腺增生患者的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2A): 151-153.
- [10] 张旭. 经尿道前列腺电切术与 1470 nm 激光汽化治疗良性前列腺增生[J]. 河南医学研究, 2019, 28(21): 3898-3900.
- [11] 王鹏, 郭小鹏, 崔崎. 前列腺增生 1470 nm 激光顺行法治疗对性功能影响的比较[J]. 中国实用医药, 2017, 10(24): 60-61.
- [12] 周发友, 张书贤, 王允武, 等. 经尿道 1470 纳米半导体激光前列腺汽化术灌注液吸收的临床研究[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(1): 80-83.
- [13] 王曦龙, 章俊, 史朝亮, 等. 1470 nm 半导体激光对 74 例大体积前列腺增生(>80 mL)患者的疗效分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(5): 356-360.

脑出血破入脑室行侧脑室外引流术并发颅内感染的高危因素分析

许汉云¹,狄广福²,许 勇¹,吴 永¹

(1. 芜湖市第二人民医院 神经外科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经外科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:通过回顾性研究脑出血破入脑室行侧脑室外引流术(EVD)的病例资料,探讨术后并发颅内感染的高危因素,为临床预防 EVD 术后颅内感染提供一定参考。**方法:**回顾性分析 63 例脑出血破入脑室行 EVD 的患者资料,根据术后是否并发颅内感染分为感染组与未感染组,收集两组患者一般资料,包括性别、年龄、体质量指数、ASA 分级、既往病史、引流时间、手术方式、并发症情况等;采用单因素与多因素 Logistic 回归分析筛选 EVD 术后并发颅内感染的高危因素。**结果:**单因素分析显示,BMI、糖尿病、颅钻形成骨孔、手术切口感染及引流时间上两组存在差异($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,罹患糖尿病($OR=26.266$)、钻孔手术方式($OR=54.598$)、手术切口皮肤感染($OR=59.278$)是脑出血破入脑室 EVD 术后并发颅内感染的危险因素($P<0.05$)。**结论:**罹患糖尿病、采用颅钻形成骨孔、手术切口皮肤感染为脑出血破入脑室 EVD 术后并发颅内感染的独立危险因素。

【关键词】脑出血破入脑室;侧脑室外引流术;颅内感染

【中图分类号】R 651.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.012

Analysis on the high-risk factors for intracranial infection in patients of intracerebral hemorrhage with intraventricular extension following lateral external ventricular drainage

XU Hanyun, DI Guangfu, XU Yong, WU Yong

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

【Abstract】Objective: To investigate the high risks for intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage with intraventricular extension following lateral external ventricular drainage (EVD) for evidence to prevent the intracranial infection after EVD. **Methods:** Retrospective analysis was performed concerning the clinical data, including gender, age, body mass index (BMI), physical status graded by American Society Anesthesiologists (ASA), past medical history, drainage duration, surgical modality and complications, obtained from 63 patients of intracerebral hemorrhage with intraventricular extension after EVD. Single factor and multivariate logistic regression models were used to analyze the risk factors causing intracranial infection. **Results:** Single factor analysis showed that BMI, history of diabetes mellitus, burr hole, infection at the surgical incision and drainage duration were different in the two group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that diabetes ($OR=26.266$), surgical drilling ($OR=54.598$) and skin infection at the surgical incision ($OR=59.278$) were risk factors for intracranial infection following EVD ($P<0.05$). **Conclusion:** Diabetes mellitus history, trepanation and skin infection at the surgical incision are independent high risks for intracranial infection after EVD in patients of intracerebral hemorrhage with intraventricular extension.

【Key words】 intracerebral hemorrhage with intraventricular extension; lateral ventricular drainage; intracranial infection

侧脑室外引流术(external ventricular drainage, EVD)可通过分流脑脊液降低急性脑积水时颅内压力,从而避免高颅压对脑组织的进一步损伤,是治疗脑出血破入脑室并发脑积水常用手术方式^[1]。颅内感染是 EVD 术后常见的并发症,有报道 EVD 感

染相关并发症发病率 5%~23%,平均 10%左右,一旦发生感染治疗难度及治疗费用将大大增加,且多数感染患者预后不佳^[2]。本研究回顾性分析 63 例脑出血破入脑室的 EVD 术后患者临床资料,以临床表现、实验室结果及微生物特征为依据比较 EVD 术

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085QH356)

收稿日期:2019-11-07

作者简介:许汉云(1982-),男,主治医师,(电话)18055317970,(电子信箱)xhy_perfect@sina.com。

后感染与未感染患者各项指标,探讨高血压脑出血破入脑室 EVD 术后继发颅内感染的高危因素并作相关性分析,为临床预防此类颅内感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1月~2019年9月在芜湖市第二人民医院神经外科住院行 EVD 手术治疗的脑出血破入脑室患者 63 例,年龄(66.49 ± 6.47)岁,男性及女性病例分别为 34 例与 29 例。纳入标准:患者年龄 ≥ 18 岁;影像学检查确诊存在血肿破入脑室出现脑积水征象,具备 EVD 手术指征;手术过程顺利,术后引流通畅。排除标准:引流持续时间 < 24 h;治疗前存在感染性疾病,如手术部位皮肤感染、严重肺部感染等;伴有其他严重疾病,如心肺等重要脏器病变等。本研究经医院伦理委员会批准,参与研究的患者均知情同意并自愿参与。

1.2 手术方法 患者平卧位,头部垫高,以鼻根上 11 cm,中线向双侧旁开 2.5 cm 处(额角)为手术切口,颅钻或颅锥形成骨孔,取 12 号硅胶引流管向双侧外耳道连线方向穿刺,见脑脊液涌出并通畅后缝合头皮并固定引流管。手术结束后患者转入神经外科重症监护病房,静脉滴注头孢呋辛钠预防感染治疗,引流高度与患者外耳道连线持平(或根据患者颅内压力调整)以保持引流管通畅,每隔 3 日切口换药并取脑脊液送检^[3]。

1.3 颅内感染诊断标准 根据卫生部《医院感染诊断标准》^[4],综合下列条件确诊颅内感染:①脑脊液细菌检出,两次以上细菌培养均为同一菌株;②颅内感染症状,无法用其他病因解释,包括:发热 > 38℃,头痛、呕吐、意识改变、脑膜刺激征、外周血白细胞 > 10 × 10⁹/L、脑脊液白细胞 > 10 × 10⁶/L、脑脊液蛋白 > 0.45 g/L、脑脊液葡萄糖 < 2.25 mmol/L;③加强针对颅内感染的治疗后相关症状缓解。符合条件①即可明确诊断颅内感染;若细菌培养呈阴性,符合条件②和③也可明确诊断为颅内感染,本组共有 9 例患者符合上述颅内感染诊断标准。

1.4 统计学方法 统计学分析运算运用 SPSS 18.0 软件完成。计量资料比较采用两独立样本 t 检验,

计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 脑出血破入脑室 EVD 术后并发颅内感染单因素分析 结果显示, BMI、糖尿病、颅钻形成骨孔、手术切口感染及引流时间上两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 脑出血破入脑室 EVD 术后并发颅内感染单因素分析

	未感染 (n=54)	感染 (n=9)	t/χ^2	P
性别				
男	31	3	0.961	0.327
女	23	6		
BMI/(kg/m ²)	22.13 ± 2.34	25.18 ± 3.71	3.301	0.002
ASA 评分				
I	2	0		0.701 *
II	14	1		
III	22	5		
IV	16	3		
糖尿病	4	7	21.849	0.000
高血脂	15	3	0.000	1.000
心肺疾病史	18	5	0.825	0.364
手术方式				
钻孔	14	6	4.179	0.041
锥孔	40	3		
引流管数				
单侧	6	2	0.149	0.699
双侧	48	7		
手术切口皮肤感染	2	4		0.003 *
引流时间/d	8.62 ± 2.43	12.33 ± 2.59	-4.185	0.000

注: * Fisher 确切概率法。

2.2 多因素回归分析 根据单因素分析结果,按照纳入 ($\alpha = 0.05$) 与排除标准 ($\beta = 0.10$),共有 5 个变量进入多因素回归分析。结果显示,罹患糖尿病 ($OR = 26.266$)、钻孔手术方式 ($OR = 54.598$)、手术切口皮肤感染 ($OR = 59.278$) 是脑出血破入脑室 EVD 术后并发颅内感染的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脑出血破入脑室 EVD 术后并发颅内感染多因素 Logistic 分析

	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95% CI
糖尿病	3.268	1.595	4.199	0.040	26.266	1.153 ~ 598.542
手术方式	4.000	1.975	4.102	0.043	54.598	1.138 ~ 2619.388
手术皮肤感染	4.082	1.800	5.142	0.023	59.278	1.740 ~ 2019.50
常量	-15.896	6.581	5.834	0.016		

3 讨论

脑出血破入脑室可导致脑脊液循环障碍而出现梗阻性脑积水,通过脑室置管降低颅内压可有效改善病情,EVD 是治疗该类疾病的常用术式。EVD 术后并发颅内感染将影响患者的预后,严重颅内感染可导致死亡。已有研究认为引流管留置时间、引流管数目等因素可能与 EVD 术后颅内感染有关,但研究多未针对高血压脑出血破入脑室患者,各研究间结论差异较大^[5]。本研究针对高血压脑出血破入脑室患者分析该类患者 EVD 术后颅内感染的发病因素,结果显示 EVD 术后并发颅内感染的发病率为 14.29%,罹患糖尿病、采用颅钻形成骨孔、手术切口皮肤感染为继发感染的独立危险因素。掌握脑出血破入脑室 EVD 术后并发颅内感染的高危因素,对易发人群及早采取相应预防措施具有积极意义,现将我们的研究结果讨论如下。

本研究中 EVD 术后继发颅内感染的发生率为 14.29%,与现有的报道一致,手术切口皮肤感染及引流时间与 EVD 术后颅内感染相关的结论亦得到学术界的广泛认可,但在手术方式上,讨论较多的是引流管走行即采用直接引流(引流管经颅骨骨孔外切口直接引出)和采用皮下隧道方式(在切口外 5 cm 处取一 0.5 cm 小切口,将引流管经皮下隧道引出)与 EVD 术后感染的关系,较少涉及钻孔与锥孔的区别^[6]。糖尿病患者围手术期手术切口感染率高于正常患者已成为共识,在脑出血破入脑室患者中也不例外。脑出血患者通常急诊入院、急诊手术,处于应激状态下的患者术前血糖很难控制在 5~10 mmol/L 的最佳范围,术后因无法规律饮食血糖亦容易波动,均增加了术后颅内感染的风险^[7]。手术切口感染势必导致感染源沿着引流管导致逆行性颅内感染,术后切口感染并不常见,定期换药及规范护理能有效避免。本研究中出现的皮肤感染与局部皮肤卫生状况差有很大关系,另外手术切口少量渗血若未得到及时处理亦增加皮肤感染风险,对于置管引流时间较长的患者剃除手术切口周围新生毛发对保持管周皮肤清洁十分必要。脑室引流管留置时间延长与颅内感染概率成正相关,很多研究在该结论上较为一致,临床上也推荐在患者病情允许的前提下尽早拔除引流管^[8]。因此,为了避免长时间引流带来的颅内感染风险,有临床医师采用多次置管的方法予以替代,有学者认为反复穿刺置管反而会增加感染风险。因此,EVD 引流出现感染迹象时有必要更换引流管,但对于 EVD 最佳引流时间及更换导管

的方式仍需更进一步的研究。有研究认为,频繁通过外引流管留取脑脊液将会增加颅内感染概率,我们采取每隔 3 日取样的方式与有关报道的颅内感染概率存在差异,取脑脊液时严格的无菌操作、避免脑脊液逆流是能够避免颅内感染发生的,但临床上仍不推荐频繁留取脑脊液操作^[9]。锥孔引流较钻孔引流继发颅内感染率低是既往研究中较少报道的,锥孔引流这一术式,操作简便、快捷、皮肤切口及骨孔较钻孔引流小。我们本组研究得出结论是锥孔引流这一手术方式比钻孔引流在一定程度上降低了颅内感染概率。通过比较分析发现,钻孔引流所形成的骨孔较大,术后脑脊液可通过引流管周围的空隙侵袭手术切口皮肤,导致手术切口愈合不佳,部分患者甚至出现脑脊液漏的情况,从而增加了颅内感染概率。锥孔引流所形成的骨孔较小,大小一般与引流管直径相当且皮下与颅骨粘连紧密,置管后能有效阻止脑脊液长期浸泡手术切口的情况,从而一定程度降低了颅内感染的概率。根据这一原理,我们推荐在钻孔引流术中尽量避免过度切开穿刺点硬膜,这将可能一定程度降低颅内感染的风险。

两组患者在 BMI 上存在差异,感染组患者 BMI 值显著高于非感染组,认为肥胖可能是脑出血 EVD 术后并发颅内感染的高危因素^[10]。但进一步的多因素回归分析排除了肥胖与颅内感染的相关性,这可能与多数肥胖患者合并有糖代谢异常或因头皮油脂分泌过多易出现手术切口皮肤感染,而最终将相关因素归结为与糖尿病及手术切口感染有关。因采用回顾性研究的方式,本研究亦存在样本量少、部分患者资料不全的局限性。对于合并糖尿病患者 EVD 术后易继发颅内感染深入原因研究不够,频繁更换引流管是否会增加颅内感染概率及钻孔引流术中减小硬膜切口大小对继发颅内感染的影响仍需进一步的研究探索。

综上所述,EVD 是脑出血破入脑室首选手术方案,术后并发颅内感染严重影响患者预后,罹患糖尿病、采用颅钻形成骨孔、手术切口皮肤感染与 EVD 术后并发颅内感染密切相关,严格控制血糖波动、改进手术方式、加强手术切口管理能一定程度降低感染相关并发症的发生。

【参考文献】

- [1] HOLLOWAY KL, BARNES T, ChOI S, *et al.* Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients [J]. *J Neurosurg*, 1996(85):1-4.

重症多形红斑和中毒性表皮坏死松解症 35 例临床分析

强 娣,陶运香,唐 彪,常小丽,杭守云,慈 超

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 皮肤性病科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:分析重症多形红斑(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)致病因素、临床特征、治疗与转归,为临床防治提供理论依据。**方法:**回顾分析2016年1月~2019年12月弋矶山医院皮肤科收治入院的35例SJS和TEN患者,其中TEN组19例,SJS组16例,对患者致敏药物、年龄、性别、就诊时间、住院天数、发热、受累黏膜部位和白细胞、中性粒细胞(N)百分比、淋巴细胞(L)百分比、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素(BUN)、肌酸激酶同工酶(KMB)、肌酸激酶(CK)、C反应蛋白(CRP)及转归统计分析。**结果:**致敏药物结果显示TEN组中别嘌醇和中草药各占26.3%,卡马西平、克林霉素和左氧氟沙星分别占10.5%,阿莫西林、甲硝唑和阿奇霉素分别占5.3%。SJS组中致敏药物所占比例分别为别嘌醇43.8%,中草药25.0%,卡马西平和秋水仙碱各占12.5%,阿莫西林6.3%。TEN组来院就诊时间及住院时间均长于SJS组($P<0.05$),TEN组发热情况高于SJS组($P<0.05$),两组患者治愈率差异无统计学意义($P>0.05$)。TEN组WBC、N、AST、ALT、CKMB、CK和CRP指标均高于SJS组($P<0.05$),而两组L、Cr和BUN指标差异无统计学意义($P>0.05$)。TEN组眼黏膜受累发生率高于SJS组($P<0.05$),两组在口黏膜受累、生殖器黏膜受累上差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**SJS和TEN是属于药疹中最严重类型,需尽快就诊,停用可疑致敏药物,加强皮肤管理,规范使用糖皮质激素和免疫球蛋白。

【关键词】重症多形红斑;中毒性表皮坏死松解症;致病因素;临床特征;治疗与转归

【中图分类号】R 758.25 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.013

基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目(WK2018F11);安徽省高校自然科学研究重大项目(KJ2018ZD027)

收稿日期:2020-01-07

作者简介:强 娣(1980-),女,主治医师,硕士,(电话)13355538177,(电子信箱)drqiangdi@163.com;
慈 超,男,主任医师,(电子信箱)cichao8911@126.com,通信作者。

[2] LOZIER AP, SCIACCA RR, ROMAGNOLI MF, CONNOLLY JR ES. Ventriculostomy-related infections; a critical review of the literature [J]. *Neurosurgery*, 2008, 62(2):68-70.

[3] ABDOH MG, BEKAERT O, HODEL J, et al. Accuracy of external ventricular drainage catheter placement [J]. *Acta Neurochirurgica*, 2012, 154(1):153-159.

[4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5):314-320.

[5] HAGEL S, BRUNS T, PLETZ MW, et al. External ventricular drain infections; risk factors and outcome [J]. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014(3):70-81.

[6] KIM JH, DESAI NS, RICCI J, et al. Actors contributing to ventriculostomy infection [J]. *World Neurosurgery*, 2012, 77(1):135-140.

[7] KAWSAR KA, INAM MB. Diabetes insipidus-an extremely rare complication from replacement of an external ventricular drain [J]. *Acta Neurochirurgica*, 2019, 161(7):1377-1380.

[8] SHANG FENG, WANG KAI, XU YUEQIAO, et al. Assessment of risk factors for external ventricular drainage-induced infections in the neurosurgery department [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2018, 11(11):12664-12669.

[9] LVBBERT C, WENDT S, SANDER C, et al. Intracranial hypertension and vasculitic infarction in a patient with severe cerebral melioidosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(10):1160-1166.

[10] MCCUTCHEON BA, UBL DS, BABU M, et al. Predictors of surgical site infection following craniotomy for intracranial neoplasms: an analysis of prospectively collected dData in the American college of surgeons national surgical quality improvement program database [J]. *World Neurosurgery*, 2016, 88(21):350-358.

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical analysis in 35 cases

QIANG Di, TAO Yunxiang, TANG Biao, CHANG Xiaoli, HANG Shouyun, CI Chao

Department of Dermatology and STD, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

[Abstract] Objective: To analyze the pathogenic factors, clinical characteristics, treatment and outcomes of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) for theoretical basis in clinic to prevent and control the disorder. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 35 patients (SJS, $n = 16$; TEN, $n = 19$) admitted to and treated in our department between January 2016 and December 2019. The clinical data were statistically analyzed regarding sensitization drugs, age, gender, pre-hospital time, days of hospital stay, fever, involved site of invading mucosa, leukocyte count, percentage of neutrophil (N) and lymphocyte (L), levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Cr), urea (BUN), creatine kinase isoenzyme (CKMB), creatine kinase (CK) and C-reactive protein (CRP) as well as the outcomes. **Results:** In sensitization drugs, 26.3% were associated with allopurinol and Chinese herbal medicine, 10.5% with carbamazepine, clindamycin and levofloxacin, and 5.3% with amoxicillin, metronidazole and azithromycin in TEN patients, whereas 43.8% were involved in allopurinol, 25.0% in herbal medicine, 12.5% in carbamazepine and colchicine, and 6.3% in amoxicillin in patients with SJS. Patients of TEN had delayed pre-hospital time, longer days of hospital stay, higher incidence of fever as well as higher level of WBC, N, AST, ALT, CKMB, CK and CRP than those of SJS (all $P < 0.05$), yet the two groups were not statistically different in curative rate, indicators of L, Cr and BUN ($P > 0.05$). The incidence of ocular mucosa involvement was significantly higher in TEN patients than in SJS group ($P < 0.05$), yet there was no difference in oral mucosa involvement and genital mucosa involvement between groups ($P > 0.05$).

Conclusion: SJS and TEN are the most serious types of drug eruption, requiring emergency visit. Treatment of the disorders include withdrawal of suspected sensitizing drugs, enhanced skin management, and standardized use of glucocorticoids and immunoglobulin.

[Key words] Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; pathogenic factors; clinical characteristics; treatment and outcome

重症多形红斑 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 是两种少见的以皮肤黏膜严重损害为特征的可致死性药物不良反应类型。其特点是皮肤大片红斑、水疱, 广泛的表皮剥脱和黏膜损害, 并伴有发热、内脏损害等全身症状。通常将皮疹受累面积在体表面积 10% 以下者称为 SJS, >30% 为 TEN, 介于两者之间称 SJS/TEN 重叠^[1]。SJS 和 TEN 的年发病率约为 1~2/1 000 000 人, 发病率虽低, 但 SJS、SJS/TEN 和 TEN 的病死率分别高达 4.8%、19.4% 和 14.8%^[2]。SJS 和 TEN 多伴有全身多脏器受累甚至衰竭, 存活者也可能遗留后遗症。本研究回顾性分析 35 例 SJS 和 TEN 患者的临床资料, 分析其诱发因素、临床特征、生化指标和预后, 为临床提供详尽的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集弋矶山医院 2016 年 1 月~2019 年 12 月收治入院的 35 例 SJS 和 TEN 患者, 其中 TEN 组 19 例, 男性 15 例, 女性 4 例, 平均年龄为 (59.95±11.82) 岁, SJS 组 16 例, 男性 12 例, 女性 4 例, 平均年龄为 (53.06±20.30) 岁。两组患者在年龄和性别上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 病例入选 纳入标准: ①符合 SJS 和 TEN 国际疾病分类标准; ②临床病例资料完整, 包括一般资料、临床症状、受累黏膜、实验室指标和转归。

1.3 治疗方法 患者入院后立即停用可疑致敏药物, 按要求住单独病室, 按烫伤病人护理。足量糖皮质激素按泼尼松 1.5~2 mg/(kg·d) 持续静脉泵入, 同时予以补充水分、电解质, 补充足够热量、维生素和蛋白质等支持对症治疗。

1.4 观察指标 ①致敏药物; ②临床资料与特征: 包括年龄、性别、就诊时间、住院天数、发热、受累黏膜部位和白细胞 (WBC)、中性粒细胞百分比 (N)、淋巴细胞百分比 (L)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、肌酐 (Cr)、尿素 (Bun)、肌酸激酶同工酶 (CKMB)、肌酸激酶 (CK) 和 C 反应蛋白 (CRP); ③治疗和转归。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料采用例数或百分数表示, 两组间比较使用 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 致敏药物分析 结果显示, TEN 组中别嘌醇和中草药各占 26.3%, 卡马西平、克林霉素和左氧氟沙星分别占 10.5%, 阿莫西林、甲硝唑和阿奇霉素分别占 5.3%。SJS 组中致敏药物所占比例分别为别嘌醇 43.8%, 中草药 25.0%, 卡马西平和秋水仙碱各占 12.5%, 阿莫西林 6.3%。见表 1。

表1 两组患者致敏药物分析[n(%)]

组别	n	中草药	别嘌醇	卡马西平	阿莫西林	甲硝唑	阿奇霉素	克林霉素	秋水仙碱	左氧氟沙星
TEN组	19	5(26.3)	5(26.3)	2(10.5)	1(5.3)	1(5.3)	1(5.3)	2(10.5)	0(0.0)	2(10.5)
SJS组	16	4(25.0)	7(43.8)	2(12.5)	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(12.5)	0(0.0)

2.2 两组患者就诊时间、住院天数及预后对比 结果显示,TEN组来院就诊时间及住院时间均长于SJS组($P<0.05$),TEN组发热比例高于SJS组($P<0.05$),两组患者治愈率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组患者各生化指标对比 结果显示,TEN组WBC、N、AST、ALT、CKMB、CK和CRP异常指标均高于SJS组($P<0.05$),而两组L、Cr和BUN指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组患者黏膜受累部位对比 结果显示,TEN组眼黏膜受累发生率高于SJS组($P<0.05$),两组在

口腔黏膜受累、生殖器黏膜受累上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表2 两组患者就诊时间、住院天数及预后对比[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	n	就诊天数/d	住院天数/d	发热	治愈情况
TEN组	19	14.37±4.60	22.47±6.48	19(100.0)	18(94.7)
SJS组	16	6.25±2.05	10.94±2.41	3(18.8)	16(100.0)
t/χ^2		6.527	6.732	24.560	
P		0.000	0.000	0.000	1.000*

注: * Fisher确切概率法。

表3 两组患者各生化指标对比

组别	n	WBC/ ($10^9/L$)	N/%	L/%	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	Cr/ ($\mu\text{mol/L}$)	BUN/ (mmol/L)	CKMB/ (IU/L)	CK/(IU/L)	CRP/(mg/L)
TEN组	19	13.67±3.16	76.57±15.88	1.82±1.35	44.63±14.50	82.05±14.38	116.41±124.60	11.23±7.64	104.00±127.49	277.58±83.31	44.79±23.74
SJS组	16	7.56±1.86	43.95±11.71	2.11±1.06	14.44±7.86	19.19±4.10	83.43±65.45	9.80±9.73	21.68±5.33	67.06±13.91	15.67±6.26
t		6.462	6.798	0.682	7.450	16.855	0.952	0.487	2.574	9.696	4.760
P		0.000	0.000	0.500	0.000	0.000	0.348	0.630	0.015	0.000	0.000

表4 两组患者受累部位对比[n(%)]

组别	n	口腔黏膜受累	眼黏膜受累	生殖器黏膜受累
TEN组	19	13(68.4)	15(78.9)	13(68.4)
SJS组	16	11(68.8)	7(43.8)	11(68.8)
χ^2		0.000	4.609	0.000
P		0.983	0.032	0.983

害前数天。肺部感染在SJS和TEN中约占42.9%,部分病例早期表现为低氧血症相关的呼吸道症状,但胸部X片线正常,这可能是早期肺/支气管受累的征兆。

SJS和TEN的黏膜损害广泛而严重,在皮疹出现之前最早出现的是眼部黏膜损害,本研究显示SJS和TEN患者皆有不同部位黏膜损伤表现,TEN组中眼部黏膜损伤占78.9%。眼部黏膜受累是SJS和TEN的一个突出的早期特征,同时也警示患者可能出现初期的表皮坏死松解。本研究统计显示所有患者中97%者发展为糜烂性黏膜病变,其中眼部占62.3%,口腔受累占68.5%。对于吞咽困难、腹痛和腹泻的SJS和TEN患者,应考虑消化道黏膜病变^[6],Heye曾报道一例TEN因小肠穿孔性憩室炎需进行手术治疗的^[7]。本研究中3例患者出现胰腺功能异常,因数量较少未纳入统计。

本研究中患者生化指标分析结果显示WBC、N、AST、ALT、CKMB、CK和CRP指标均有改变,且TEN组高于SJS组($P<0.05$)。本研究中34例预后良好,仅有1例死亡,其死亡原因为多器官功能衰竭,故关注皮肤损害时应密切关注全身多器官指标变化,以早期干预治疗。

3 讨论

3.1 SJS和TEN与致敏药物 85%的SJS和TEN患者有明确用药史。Garcia-Doval等^[3]研究认为只有停止使用可疑药物才能降低病死率。本研究分析显示两组中以别嘌醇和中草药所占比例较高,4例患者同时服用多种药物。Wetter等^[4]对48例SJS患者研究发现,23%的患者可能与单纯疱疹病毒感染有关, Schalock^[5]研究表明肺炎支原体感染也是引起儿童SJS的原因之一。所以对无明确致敏药物者应考虑相关感染所致,并给予相应治疗。

3.2 SJS和TEN临床特征 SJS和TEN是属于药疹中最严重类型,起病急骤。患者体温与预后紧密相关,本研究中,TEN组伴有发热的比例为100%,SJS组为18.8%,发热与住院时间密切相关。发热和非特异性上呼吸道症状常发生在皮肤黏膜出现损

3.3 治疗 SJS和TEN中广泛的表皮松解、剥脱将

导致体温调节功能障碍和体液流失,因此SJS和TEN患者需维持环境温度25℃~28℃以减少代谢应激,并给予相应营养支持,保护上皮再生以减少皮肤感染^[8]。在出现明显大疱性皮损时,应在无菌条件下吸除疱液,同时保留表皮在原位作为真皮的生物保护层。皮肤感染可导致败血症发生,也是SJS和TEN患者最常见的死亡原因。但抗生素使用应建立在有明确皮肤感染的情况下,并应严密监测患者的其他器官感染迹象^[9]。

目前使用糖皮质激素治疗SJS和TEN仍存有争议。支持者认为早期给予足量糖皮质激素可抑制炎症反应,控制病情发展和缓解症状。Zimmermann等^[10]对使用糖皮质激素治疗SJS和TEN的11项研究综合分析结果显示,在接受糖皮质激素治疗的SJS和TEN患者中没有发现病死率增加现象。但Lee等^[11]研究认为糖皮质激素的应用会增加患者继发感染的风险,且认为其对患者的病死率和预后没有改善。笔者认为由药物引起者早期、足量的糖皮质激素治疗是必要的,种类的选择以抗炎效价较强的地塞米松和甲强龙为主。目前我们采用微量静脉泵24h持续泵入糖皮质激素,其优点在于维持稳定的血药浓度,从而持续抑制体内炎症反应。

免疫球蛋白(IVIG)可用于SJS和TEN治疗。但IVIG在SJS和TEN患者治疗中的剂量和疗程观点不一。虽然一些病例报道认为IVIG治疗可提高SJS和TEN的生存率,但相关回顾性分析研究显示低剂量或高剂量的IVIG均未能改善SJS和TEN患者的病死率^[12]。而Jagadeesan等^[13]对36例患者的一项前瞻性研究结果显示低剂量IVIG与糖皮质激素合用可降低TEN患者的病死率和住院时间。笔者认为,IVIG治疗可作为糖皮质激素治疗的补充手段,对于病情严重,糖皮质激素治疗疗效不佳或有糖皮质激素治疗禁忌的患者可考虑使用。

综上所述,SJS和TEN是一种严重的皮肤黏膜反应,多伴有多系统并发症,有着较高的病死率,应引起临床工作者足够的重视。本研究不足在于样本量较小且SJS/TEN重叠缺失,故今后在扩大样本量的同时仍需将有争议的治疗方案进一步分组探讨和临床验证。

【参考文献】

[1] AUQUIER-DUNANT A, MOCKENHAUPT M, NALDI L, *et al.* Correlations between clinical patterns and causes of erythema mul-

tiformemajus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study [J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138(8): 1019-1024.

- [2] HSU DY, BRIEVA J, SILVERBERG NB, *et al.* Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(7): 1387-1397.
- [3] GARCIA-DOVAL I, LECLEACH L, BOCQUET H, *et al.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death [J]? *Arch Dermatol*, 2000, 136(3): 323-327.
- [4] WETTER DA, DAVIS MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007 [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(1): 45-53.
- [5] SCHALOCK PC, DINULOS JG, PACE N, *et al.* Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children [J]. *Pediatr Dermatol*, 2006, 23(6): 546-555.
- [6] BELAFSKY PC, POSTMA GN, KOUFMAN JA, *et al.* Stevens-Johnson syndrome with diffuse esophageal involvement [J]. *Ear Nose Throat J*, 2002, 81(4): 220.
- [7] HEYE P, DESCLoux A, SINGER G, *et al.* Perforated sigmoid diverticulitis in the presence of toxic epidermal necrolysis [J]. *Case Rep Dermatol*, 2014, 6(1): 49-53.
- [8] XIA W, MAO C, LUO X, *et al.* A 13-year retrospective study evaluating the efficacy of using air-fluidised beds for toxic epidermal necrolysis patients [J]. *Australas J Dermatol*, 2016, 57(3): 205-9.
- [9] DORAFSHAR AH, DICKIE SR, COHN AB, *et al.* Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 122(1): 154-160.
- [10] ZIMMERMANN S, SEKULA P, VENHOFF M, *et al.* Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Dermatol*, 2017, 153(6): 514-522.
- [11] LEE HY, DUNANT A, SEKULA P, *et al.* The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(3): 555-562.
- [12] ZHANG AJ, NYGAARD RM, ENDORF FW, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience [J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58(9): 1069-1077.
- [13] JAGADEESAN S, SOBHANAKUMARI K, SADANANDAN SM, *et al.* Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: a prospective comparative open-labelled study of 36 cases [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79(4): 506-511.

甲状腺乳头状癌喉前淋巴结转移与临床特点分析

李添亮¹, 邱 钧¹, 项本宏¹, 方 寅¹, 唐国华¹, 王玉龙²

(1. 芜湖市第一人民医院 普外科, 安徽 芜湖 241000; 2. 复旦大学附属上海肿瘤医院 头颈外科, 上海 200000)

【摘要】目的:研究甲状腺乳头状癌(PTC)喉前淋巴结(PLN)转移的危险因素和临床特征,以及预防性行中央颈部淋巴结清扫的临床价值。**方法:**采取前瞻性研究方法,选取芜湖市第一人民医院普外科2013年1月~2018年10月收治的67例PTC行全甲状腺切除术和预防性双侧中央淋巴结清扫患者的临床病理因素进行研究,其中包括年龄、性别、肿瘤大小和位置、甲状腺大小,中央区及周围淋巴结转移的情况。**结果:**67例患者中,13例证实有PLN转移(19.4%)。有PLN转移的患者中,肿瘤直径明显大于未有转移患者,另外,原发肿瘤>1 cm、甲状腺肿瘤外侵患者更易出现PLN转移;有PLN转移的患者也常有气管旁淋巴结转移、气管前淋巴结转移及双侧中央区淋巴结转移。**结论:**PLN转移与肿瘤大小、肿瘤外侵以及和中央区其他亚区淋巴结转移有关。

【关键词】甲状腺乳头状癌;淋巴结转移;喉前淋巴结

【中图分类号】R 736.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.014

Analysis on the clinical features of anterior laryngeal lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma

LI Tianliang, QIU Jun, XIANG Benhong, FANG Yin, TANG Guohua, WANG Yulong

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

【Abstract】Objective: To investigate the risk factors for pre-laryngeal lymph node(PLN) metastasis in papillary thyroid carcinoma(PTC), and assess the clinical value of prophylactic central lymph node dissection. **Methods:** Prospective study was performed in 67 patients with PTC treated in General Surgery Department of Wuhu No. 1 People's Hospital between January 2013 and October 2018. All patients underwent total thyroidectomy and prophylactic bilateral central lymph node dissection. Studied were clinical pathological factors, including age, gender, tumor size and location, thyroid size, central compartment and lateral lymph node metastasis. **Results:** Of the 67 patients, 13 had a PLN metastasis(19.4%). Patients with PLN metastasis had larger diameter of the primary tumor than those without metastasis. In addition, PLN metastasis more occurred in patients with primary tumor larger than 1 cm and extrathyroidal invasion. PLN metastasis was also associated with paratracheal lymph node metastasis, pre-tracheal lymph node metastasis, and bilateral paratracheal metastasis. **Conclusion:** PLN metastasis is associated with tumor size, extrathyroidal invasion and lymph node metastasis in other sub-region of central compartment.

【Key words】 papillary thyroid carcinoma; lymph node metastasis; pre-laryngeal lymph node

甲状腺癌是发病率上升最快的实体肿瘤之一,其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最为常见^[1],文献报道^[2]称PTC的10年生存率高达90%,恶性程度低,预后较好,但淋巴结转移率较高,喉前淋巴结(pre-laryngeal Lymph node, PLN)转移与术后局部病灶复发、远处转移密切相关^[3],PLN也叫环甲肌间淋巴结,是位于环状软骨和甲状软骨之间的甲状腺峡部后方的一个或一组淋

巴结,引流区域为喉部和甲状腺。PLN阳性是喉癌患者预后不利的独立因素,它意味着广泛的复发和转移,病死率很高^[4]。目前PTC患者PLN阳性的相关因素尚缺乏大量临床数据,最近一项研究发现PTC或髓样癌患者的PLN转移是不良预后指标^[5]。因此PLN转移的发生率,以及和PTC的临床相关性值得进一步研究,同时PLN阳性对PTC淋巴结清扫范围的指导意义也值得进一步探讨。

基金项目:上海市科学技术委员会青年科技启明星计划(15QA1401100)

收稿日期:2019-07-26

作者简介:李添亮(1979-),男,主治医师,(电话)13515535650,(电子信箱)lao1978@163.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月~2018年10月芜湖市第一人民医院普外科就诊的67例PTC患者作为研究对象,纳入标准:①所有患者均经术前细针穿刺活检诊断为PTC,术前高分辨率超声证明没有中央区淋巴结转移;如果术前怀疑有侧颈部淋巴结转移,则进行侧颈部淋巴结清扫。②所有患者均接受全甲状腺切除术和预防性双侧中央淋巴结颈部清扫。排除标准:既往有头颈癌或其他甲状腺恶性肿瘤治疗病史的患者。67例PTC患者中男性13例,女性54例,年龄35~76岁,平均年龄(53.13±9.25)岁;所有患者均签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会研究批准展开。

1.2 PLN喉前淋巴结解剖 所有患者均行预防性双侧中央淋巴颈部解剖。中央淋巴结以舌骨为界,由无名动脉和颈动脉鞘,以及椎前筋膜的背侧来划分。这个范围被进一步分为喉前、气管旁,气管前。手术时如发现或怀疑气管外侧淋巴结转移则一同切除。将标本分开,并根据它们在中央区域的位置进行标记,与甲状腺标本一起行组织病理学检查。

1.3 原发性肿瘤和淋巴结转移 根据原发肿瘤的大小、位置及甲状腺大小,对肿瘤侵及血管及淋巴转移进行评估。原发肿瘤位置可分为单发性、多灶性或双侧性。对上述肿瘤部位进行淋巴结转移模式分析。

1.4 统计学分析 数据分析采用软件SPSS 18.0进行。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 来表示,组间比较采用独立t检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数进行表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者PLN转移和临床病理特征的关系 结果显示,PLN阳性和阴性表达在年龄、性别、多灶、双侧、血管淋巴浸润和瘤位于峡部上差异均无统计学意义($P>0.05$),其他临床特征两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

2.2 中央区各亚区淋巴结转移与PLN转移的相关性 结果显示,PLN转移在同侧气管旁转移、同侧气管旁转移+气管前淋巴结转移、双侧气管旁转移、气管前淋巴结转移和无中央淋巴结转移上患者分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 67例患者PLN转移和临床病理特征的关系 [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

	PLN 阳性 (n=13)	PLN 阴性 (n=54)	t/z/ χ^2	P
平均年龄/岁	44.3±12.7	49.7±10.7	1.575	0.120
<45	7(53.8)	17(31.5)	1.411	0.235
≥45	6(46.2)	37(68.5)		
女性	9(69.2)	45(83.3)	0.583	0.445
男性	4(30.8)	9(16.7)		
肿瘤情况				
平均肿瘤大小/cm	1.1 (1.1~2.2)	0.5 (0.3~1.1)	3.613	0.000
≤1	1(7.7)	37(68.5)	15.791	0.000
>1	12(92.3)	17(31.5)		
多灶	6(46.2)	26(48.1)	0.017	0.897
双侧	5(38.5)	20(37.0)	0.000	1.000
甲状腺外侵犯	12(92.3)	26(48.1)	8.323	0.004
血管淋巴浸润	2(15.4)	4(7.4)	0.132	0.716
肿瘤位于峡部	3(23.1)	3(5.6)	2.089	0.148
淋巴结转移数	2.0 (2.0~4.5)	1.0 (0.0~2.0)	4.051	0.000
中央淋巴结转移	13(100.0)	19(35.2)	17.642	0.000
气管前淋巴结阳性	10(76.9)	15(27.8)	8.820	0.003
双侧中央淋巴结转移	5(38.5)	6(11.1)	3.892	0.049

注:淋巴结转移阳性均为病理性淋巴结转移,*Fisher确切概率法。

表2 中央区淋巴结转移PLN阳性和阴性患者的情况 [$n(\%)$]

淋巴结分组	PLN 阳性 (n=13)	PLN 阴性 (n=54)	P
同侧气管旁转移	2(15.4)	2(3.7)	
同侧气管旁转移+ 气管前淋巴结转移	5(38.5)	9(16.7)	
双侧气管旁转移	5(38.5)	6(11.1)	0.000*
气管前淋巴结转移	1(7.7)	2(3.7)	
无中央淋巴结转移	0(0.0)	35(64.8)	

注:*Fisher确切概率法。

2.3 中央区各淋巴结转移患者中临床病理特征与PLN转移的相关性 结果显示,PLN阳性和阴性表达在年龄、性别、多灶、双侧肿瘤、血管淋巴浸润、肿瘤位于峡部、气管前淋巴结阳性和双侧中央淋巴结转移上差异无统计学意义($P>0.05$);PLN阳性组患者平均肿瘤直径大小及肿瘤直径>1cm及甲状腺外侵犯所占比例均大于PLN阴性组患者($P<0.05$)。见表3。

表3 中央区淋巴结转移患者 PLN 阳性的特点

	中央区淋巴结转移患者 32 例		t/z	P
	PLN 阳性 (n=13)	PLN 阴性 (n=19)		
平均年龄/岁	44.3±12.7	47.7±11.4	0.791	0.435
<45	7(53.8)	8(42.1)		0.720*
≥45	6(46.2)	11(57.9)		
男性	4(30.8)	6(31.6)		1.000*
女性	9(69.2)	13(68.4)		
肿瘤情况				
平均肿瘤大小/cm	1.1 (1.1~2.2)	0.5 (0.3~1.2)	2.527	0.011
≤1	1(7.7)	10(52.6)		0.011*
>1	12(92.3)	9(47.4)		
多中心	6(46.2)	10(52.6)		1.000*
两侧对称	5(38.5)	9(47.4)		0.725
甲状腺外侵犯	12(92.3)	11(57.9)		0.050*
血管淋巴浸润	2(15.4)	4(21.1)		1.000*
肿瘤位于峡部	3(23.1)	2(10.5)		0.374*
气管前淋巴结阳性	10(76.9)	15(78.9)		1.000*
双侧中央淋巴结转移	5(38.5)	6(31.6)		0.721*

注:淋巴结转移阳性均为病理性淋巴结转移,* Fisher 确切概率法。

3 讨论

Olsen 等^[6]报道了在喉癌的 PLN 转移患者 PLN 阳性与双侧淋巴结转移的频率增加、预后不良密切相关。还有学者研究发现 PLN 阳性是喉癌预后不良的独立危险因素,PLN 阳性患者淋巴结转移更为严重,复发率和病死率均较高^[4]。近些年来,研究发现 PTC 患者出现 PLN 转移的例数也在增多,和喉癌出现 PLN 转移率基本持平,其与 PTC 患者预后不良密切相关^[7-8]。然而,PTC 患者在预防性中央淋巴结清扫术中 PLN 阳性的意义尚未得到证实。在本研究中,共纳入 67 例 PTC 患者,有 13 例患者出现了 PLN 转移,转移率为 19.4%,接着本研究分析了 67 例 PTC 患者 PLN 转移和临床特征的关系,结果显示 PLN 阳性与肿瘤大小相关,可能是因为 PLN 接受甲状腺和喉部的淋巴引流的缘故,基于此,PLN 阳性也与中央区其他亚区有关。所有 PLN 阳性患者均有中央区其他亚区淋巴结转移,且外侧淋巴结转移也非常普遍。这些数据与之前的研究结果一致^[9-10]。PLN 阳性也与气管前淋巴结和双侧气管旁淋巴结的转移高度相关。在对 PLN 阳性患者中心淋巴结转移模式进行分析时发现,最常见的转移灶是同侧气管旁淋巴结转移+前气管中央淋巴结转移,以及双侧气管旁淋巴结转移。事实上,PLN 阳性与大肿瘤和甲状腺外侵犯有关。因此,本研究中也发

现中央区其他亚区淋巴结转移患者与 PLN 阳性有关,较大的肿瘤(>1.0 cm)与 PLN 阳性显著相关。

国外学者 Isaacs 等^[11]研究发现 PLN 阳性对同侧颈部淋巴结转移,预测的灵敏度为 70%,特异度为 80%,对 PLN 的淋巴结转移应被提升到 N1b。正如 Olsen 等^[6]在他们的病例系列中所描述那样,PLN 转移通常是术前不能预期的。而且,即使是通过复杂的成像技术,术前也无法实现 PLN 的可视化^[6]。因此,术前评估结合术中评估可为优化手术治疗提供重要的信息。在一项回顾性研究中发现,PLN 转移阳性患者同侧颈部淋巴结转移率高于对侧 4.4 倍^[12]。团队成员建议在术后随访时,如果发现 PLN 转移时,即使在术前未检测到同侧颈淋巴结转移,也应提高对侧颈转移复发的警惕性。

众所周知,PTC 患者中淋巴结的转移情况与预后有关,但在区域的复发和生存率方面,PLN 阳性是否预示不良预后仍然存在争议^[13]。因此,需要长期前瞻性研究来衡量 PLN 转移对患者的预后的影响。本研究结果显示在 PTC 患者甲状腺切除术中应仔细检查喉前和环甲状腺区域并清除任何明显的淋巴组织,特别是在大原发肿瘤(>1 cm)或位于峡部的肿瘤患者。

综上所述,术前无中央淋巴结转移的 PTC 患者 PLN 阳性与大原发肿瘤(>1 cm)、外侵性生长有关。此外,PLN 阳性增大了淋巴结转移的可能性,包括同侧淋巴结转移和双侧中央淋巴结转移。因此,存在 PLN 转移患者应仔细检查并切除喉前淋巴结。

【参考文献】

- [1] XIA S,JI R,ZHAN W. Long noncoding RNA papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3 (PTCSC3) inhibits proliferation and invasion of glioma cells by suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Bmc Neurology*,2017,17(1):30.
- [2] WANG M,GUI C, QIU S, *et al*. Periostin silencing suppresses the aggressive phenotype of thyroid carcinoma cells by suppressing the Akt/thyroid stimulating hormone receptor axis [J]. *Cytotechnology*,2018,70(1):275-284.
- [3] LEE YC,NA SY,PARK GC, *et al*. Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection; A multi-institutional study [J]. *Surgery*,2017,161(2):472-474.
- [4] LI Z G,ZHANG XB,WEN YW, *et al*. Incidence and predictors of unsuspected recurrent laryngeal nerve lymph node metastases after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World Journal of Surgery*,2018,42(8):1-8.
- [5] 魏海. 女性甲状腺乳头状癌和髓样癌已知发病危险因素的比较分析[D]. 大连:大连医科大学,2016.

高度近视性白内障术后角膜曲率变化的临床研究

胡凌飞,刘银萍,梅立新,吴昌凡

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 眼科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨高度近视性白内障和正常白内障患者行白内障囊外摘除术(ECCE)或超声乳化术(Phaco)联合人工晶体植入手术前后角膜曲率的变化。**方法:**选取2018年4月~2019年4月在弋矶山医院眼科行手术治疗的白内障患者120例(120眼),根据手术类型分为ECCE组和Phaco组,再根据患眼是否合并高度近视进一步分为ECCE高近组、ECCE非高近组和Phaco高近组、Phaco非高近组。所有患者分别于术前、术后1个月测量角膜前后表面各方位曲率及最佳矫正视力(BCVA)。**结果:**高度近视性白内障患者术后BCVA差于非高度近视白内障患者($P<0.05$);ECCE高近组和ECCE非高近组手术前后在前表面颞上曲率变化值比较差异有统计学意义($P<0.05$),两组手术前后的前、后表面散光变化值比较差异均无统计学意义($P>0.05$);ECCE高近组和Phaco高近组手术前后角膜后表面散光类型比较差异有统计学意义($P<0.05$);Phaco高近组和Phaco非高近组手术前后的前表面鼻上、颞下方及后表面中心曲率变化值比较差异有统计学意义($P<0.05$),两组间手术前后的前、后表面散光变化值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**高度近视性白内障患者与正常白内障患者相比术后初期视力差,合并高度近视影响ECCE手术前后前表面颞上方曲率变化,影响Phaco术后前表面鼻上、颞下方及后表面中心曲率变化,改变白内障术后角膜后表面散光类型;白内障手术会增加角膜前、后表面散光,但较少影响角膜前表面散光类型。

【关键词】高度近视;白内障;角膜曲率;散光

【中图分类号】 【文献标志码】A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.015

基金项目:国家自然科学基金项目(81700867)

收稿日期:2019-10-20

作者简介:胡凌飞(1983-),女,主治医师,(电话)15255381575,(电子信箱)hlf19831120@yeah.net;

吴昌凡,男,主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)wucangfan@sina.com,通信作者。

- [6] OLSEN KD, DESANTO LW, PEARSON BW. Positive Delphian lymph node; clinical significance in laryngeal cancer [J]. Laryngoscope, 1987, 97(9):1033-1037.
- [7] LEE YC, SHIN SY, KWON KH, et al. Incidence and clinical characteristics of prelaryngeal lymph node metastasis in papillary thyroid cancer [J]. European Archives of Oto-rhino-laryngology, 2013, 270(9):2547-2550.
- [8] ISAACS JD, MCMULLEN T PW, SIDHU SB, et al. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer [J]. Anz Journal of Surgery, 2010, 80(11):834-838.
- [9] ONDER A, DAVUT A, MEHMET H, et al. Relationships between clinical behavior of laryngeal squamous cell carcinomas and expression of VEGF, mmp-9 and e-cadherin [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2013, 14(9):5301-5310.
- [10] IYER NG, KUMAR A, NIXON IJ, et al. Incidence and significance of Delphian node metastasis in papillary thyroid cancer [J]. Annals of Surgery, 2011, 253(5):988-991.
- [11] ISAACS JD, LUNDGREN CI, SIDHU SB, et al. The delphian lymph node in thyroid cancer [J]. Annals of Surgery, 2008, 247(3):477-482.
- [12] KIM WW, YANG SI, KIM JH, et al. Experience and analysis of Delphian lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2012, 10(1):226.
- [13] CHEEMA Y, REPPLINGER D, ELSON D, et al. Is tumor size the best predictor of outcome for papillary thyroid cancer [J]? Annals of Surgical Oncology, 2006, 13(11):1524-1528.

Clinical observation on corneal curvature changes in high myopic patients after cataract surgery

HU Lingfei, LIU Yunping, MEI Lixin, WU Changfan

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

[Abstract] Objective: To observe the changes of corneal curvature in high myopic patients with cataract and in patients with simple cataract before and after extracapsular cataract extraction (ECCE) or phacoemulsification (Phaco) combined with intraocular lens implantation (IOL). **Methods:** A total of 120 (120 eyes) undergone cataract removal in the ophthalmology department of our hospital were included from April of 2018 to 2019, and allocated to ECCE group and Phaco group by treatment modality. Then the patients were sub-grouped into ECCE for high or non-high myopia, Phaco for high or non-high myopia by the affected eyes. Anterior and posterior corneal curvatures were maintained before surgery, and corneal curvature change and best corrected visual acuity (BCVA) were measured one month following treatment. **Results:** High myopic patients with cataract had poorer BCVA than those with simple cataract following surgery ($P < 0.05$). The changes of supratemporal curvature at anterior surface were significant between ECCE high-myopia group and ECCE non-high-myopia group before and after surgery ($P < 0.05$), yet the difference was insignificant in the changes of astigmatism at anterior and posterior surface between the two groups ($P > 0.05$). High myopic patients treated with ECCE were different from those treated with Phaco in types of astigmatism at the posterior surface before and following operation ($P < 0.05$). Patients of high myopia were different from those with non-high myopia managed by Phaco regarding supranasal and subtemporal curvature at anterior surface as well as center curvature at posterior surface ($P < 0.05$), yet the difference was not significant in changes of astigmatism at anterior and posterior surface between the two groups before and after operation ($P > 0.05$). **Conclusion:** Poorer BCVA was seen in high myopic patients with cataract and in patients with simple cataract in the initial stage following surgery. Cataract concomitant with high myopia may affect supratemporal curvature at anterior surface before and after ECCE as well as the changes of supranasal and subtemporal curvature at anterior surface and center curvature at posterior surface after Phaco, and types of astigmatism at posterior surface following removal of the cataract. In addition, removing cataract may worsen astigmatism at the anterior and posterior surface after surgery, yet produce no effect on the type of astigmatism at corneal anterior surface.

[Key words] high myopia; cataract; corneal curvature; astigmatism

患有高度近视不仅严重影响生活、工作,同时由于眼内结构改变,并发其他眼部疾患风险亦较普通人群明显增加^[1]。并发性白内障是高度近视患者常见的并发症,严重时甚至可能致盲^[2]。目前高度近视性白内障的治疗方式主要为白内障囊外摘除术(extracapsular extraction of cataract, ECCE)或超声乳化术(phacoemulsification, Phaco)联合人工晶体植入^[3-4]。既往研究发现,术后角膜散光是影响手术后患者视力和视觉质量的因素之一,而导致散光形成的主要原因为角膜各子午线上曲率不同而导致屈光度不同^[5]。已有研究多集中于最大曲率及最小曲率子午线,而对角膜各方位曲率研究尚少。因此,本研究通过运用角膜地形图测量高度近视及正常白内障患者术前术后各方位角膜曲率,分析手术方式、合并高度近视与否等对角膜各方位曲率的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年4月~2019年4月在弋矶山医院眼科行手术治疗的白内障患者120例(120眼),女性83例(83眼),男性37例(37眼),年龄43~85(62.00±9.75)岁。根据患眼是否合并高度近视分为高度近视白内障组60例(60眼)和正

常白内障组60例(60眼)。高度近视白内障组中,女性43例(43眼),男性17例(17眼),年龄43~83(59.98±10.10)岁,17眼行ECCE,43眼行Phaco。正常白内障组中,女性40例(40眼),男性20例(20眼);年龄45~85(64.63±7.73)岁,32眼行ECCE,28眼行Phaco。两组术前一般指标比较无差异。纳入标准:①符合白内障诊断标准^[6];②高度近视白内障患者同时符合眼轴长度在26 mm及以上或屈光度 ≥ -6 D。排除标准:①既往有角膜、青光眼、玻璃体、视网膜等眼科手术史者;②伴有角膜病变、青光眼、葡萄膜炎、眼底病变等严重影响术后视力者;③合并眼外伤史。

1.2 手术方法 采用ECCE或Phaco联合人工晶体植入治疗。ECCE联合人工晶体植入方法:术前应用复方托吡卡胺散瞳至瞳孔散大,以2%利多卡因+0.5%布比卡因对术眼进行球周麻醉,于术眼12:00方位角膜缘后2 mm处作5.5 mm巩膜隧道直切口,行连续环形撕囊,充分水分离,水分层,娩出晶状体核。于囊袋内注入黏弹剂,植入人工晶体并调整至正位,吸除残余的黏弹剂和皮质,水密切口。Phaco联合人工晶体植入方法:术前散瞳、麻醉同ECCE,在术眼11:30方位做3.2 mm透明角膜隧道主切口,于2:00方位做侧切口。使用超声乳化仪

(Infinity, Alcon 公司)将晶状体核原位超声乳化吸出,清除囊袋内残余皮质,后囊抛光后注入黏弹剂,将人工晶体植入囊袋内并调整至正位,吸除残余的黏弹剂后水密角膜切口。

1.3 观察指标 所有患者手术前后均采用波前像差/角膜地形图一体机(OPD-Scan II, NIDEK Japan)测量角膜前后表面各方位曲率;测量并记录患者最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,两组间比较采用 *t* 检验,术前与术后比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高度近视性白内障和正常白内障术后视力比

较 高度近视性白内障患者术后 BCVA (logMAR 0.70±0.31) 差于正常白内障患者(0.31±0.17), 差异有统计学意义(*t* = 8.448, *P* = 0.000)。

2.2 高度近视和非高度近视白内障患者 ECCE 手术前后各方位角膜曲率及散光比较 ECCE 高近组术后后表面鼻上方曲率较术前增加(*P* < 0.05), 两组术后其余各方位曲率与术前比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05); 两组手术前后的前表面颞上方曲率变化值比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

ECCE 高近组手术前后的前、后表面散光差异无统计学意义(*P* > 0.05), 但后表面散光类型比较差异有统计学意义(*P* < 0.05); ECCE 非高近组术后的前、后表面散光较术前增加(*P* < 0.05), 两组手术前后的前、后表面散光变化值比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 ECCE 高近组与 ECCE 非高近组手术前后各方位角膜曲率比较($\bar{x} \pm s, D$)

项目	ECCE 高近组(17 眼)		<i>t</i>	<i>P</i>	ECCE 非高近组(32 眼)		<i>t</i>	<i>P</i>	ECCE	ECCE	<i>t</i>	<i>P</i>
	术前	术后			高近组	非高近组						
									$\bar{d} \pm s_d$	$\bar{d} \pm s_d$		
前表面中心	44.06±1.21	44.32±1.13	1.469	0.161	43.94±1.41	44.08±1.19	1.175	0.249	0.25±0.71	0.14±0.68	0.544	0.589
前表面鼻上	44.16±1.40	44.21±1.75	0.149	0.883	44.08±1.99	43.98±2.27	0.267	0.791	0.05±1.30	-0.10±2.05	0.262	0.794
前表面鼻下	44.22±1.68	44.11±1.64	0.249	0.806	44.06±1.55	43.70±1.27	1.191	0.243	-0.11±1.75	-0.35±1.68	0.484	0.631
前表面颞上	44.27±1.41	43.56±1.12	1.999	0.063	43.71±1.54	44.06±1.57	1.177	0.248	-0.71±1.46	0.35±1.68	2.187	0.034
前表面颞下	43.62±1.31	43.67±1.61	0.115	0.910	43.56±1.48	43.23±1.73	1.241	0.224	0.05±1.90	-0.33±1.51	0.755	0.442
后表面中心	-6.33±0.21	-6.41±0.26	1.595	0.130	-6.35±0.35	-6.32±1.05	0.155	0.878	-0.08±0.21	0.03±1.03	0.436	0.665
后表面鼻上	-6.30±0.27	-6.49±0.21	3.067	0.007	-6.42±0.44	-6.57±1.35	0.730	0.471	-0.19±0.26	-0.15±1.16	0.154	0.879
后表面鼻下	-6.31±0.35	-6.20±1.06	0.382	0.708	-6.40±0.27	-6.41±0.66	0.089	0.930	0.11±1.21	0.01±0.60	0.472	0.639
后表面颞上	-6.35±0.25	-6.42±0.52	0.535	0.600	-6.48±0.47	-6.63±1.21	0.758	0.454	-0.06±0.50	-0.15±1.12	0.298	0.767
后表面颞下	-6.32±0.27	-6.30±0.35	0.278	0.785	-6.43±0.49	-6.29±0.95	0.827	0.415	0.02±0.35	0.14±0.94	0.480	0.633

表 2 ECCE 高近组与 ECCE 非高近组手术前后散光及散光类型比较

项目	ECCE 高近组(17 眼)		<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>	ECCE 非高近组(32 眼)		<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>	ECCE	ECCE	<i>t</i>	<i>P</i>
	术前	术后			高近组	非高近组						
									$\bar{d} \pm s_d$	$\bar{d} \pm s_d$		
散光/D												
前表面	1.41±0.58	1.76±0.73	1.364	0.192	1.17±0.57	1.68±0.85	2.792	0.009	0.35±1.04	0.51±1.03	0.520	0.605
后表面	0.34±0.22	0.55±0.36	2.017	0.061	0.31±0.16	0.51±0.30	3.547	0.001	0.22±0.44	0.20±0.32	0.157	0.876
散光类型(顺规/逆规/斜轴)												
前表面	6/6/5	2/6/9		0.235 *	14/13/5	9/15/8		0.328 *				
后表面	17/0/0	11/4/2		0.018 *	25/1/6	24/5/3		0.185 *				

注: * Fisher 确切概率法。

2.3 高度近视和非高度近视白内障患者 Phaco 手术前后各方位角膜曲率及散光比较 Phaco 高近组术后前表面颞下、后表面鼻上方曲率较术前增加(*P* < 0.05), Phaco 非高近组术后前表面鼻上、颞下方及

后表面中心、颞下方曲率较术前增加(*P* < 0.05); 两组其余各方位曲率与术前比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组间手术前后的曲率变化值比较,在前表面鼻上、颞下方及后表面中心差异均有统计学

意义($P < 0.05$),其余各方位曲率变化值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 Phaco 高近组与 Phaco 非高近组手术前后各方位角膜曲率比较($\bar{x} \pm s, D$)

项目	Phaco 高近组(43 眼)		<i>t</i>	<i>P</i>	Phaco 非高近组(28 眼)		<i>t</i>	<i>P</i>	Phaco	Phaco	<i>t</i>	<i>P</i>
	术前	术后			高近组	非高近组						
									$\bar{d} \pm s_d$	$\bar{d} \pm s_d$		
前表面中心	43.83±1.18	43.81±1.30	0.228	0.821	43.97±1.38	44.12±1.30	1.238	0.226	-0.02±0.67	0.15±0.64	1.084	0.282
前表面鼻上	43.84±1.37	43.59±1.46	1.472	0.148	43.56±1.57	44.41±2.24	2.181	0.038	-0.26±1.14	0.86±2.08	2.908	0.005
前表面鼻下	43.85±1.69	43.98±1.74	0.500	0.620	43.90±1.49	43.96±1.63	0.177	0.861	0.13±1.68	0.06±1.82	0.160	0.874
前表面颞上	44.07±1.52	44.13±1.78	0.194	0.847	43.58±1.72	43.49±1.21	0.373	0.712	0.06±2.04	-0.09±1.27	0.347	0.730
前表面颞下	43.88±1.60	44.51±1.76	2.889	0.006	43.63±1.38	42.64±1.81	3.520	0.002	0.63±1.44	-1.00±1.48	4.580	0.000
后表面中心	-6.33±0.23	-6.26±0.47	0.999	0.324	-6.26±0.35	-6.51±0.43	2.376	0.025	0.07±0.47	-0.25±0.56	2.613	0.011
后表面鼻上	-6.38±0.23	-6.57±0.51	2.360	0.023	-6.20±0.30	-6.42±1.14	1.097	0.282	-0.20±0.54	-0.21±1.03	0.101	0.920
后表面鼻下	-6.30±0.51	-6.38±0.72	0.639	0.527	-6.32±0.42	-6.45±0.46	1.552	0.132	-0.09±0.88	-0.13±0.45	0.255	0.800
后表面颞上	-6.35±0.25	-6.30±0.58	0.618	0.540	-6.30±0.40	-6.45±0.52	1.681	0.104	0.05±0.52	-0.15±0.48	1.651	0.103
后表面颞下	-6.28±0.31	-6.40±0.54	1.323	0.193	-6.35±0.33	-6.59±0.50	2.215	0.035	-0.12±0.59	-0.24±0.57	0.854	0.396

Phaco 高近组和 Phaco 非高近组术后的前、后表面散光值较术前均增加($P < 0.05$),但两组间手术前后的前、后表面散光变化值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);Phaco 高近组术后角膜后表面散光类

型较术前差异有统计学意义($P < 0.05$),而 Phaco 非高近组手术前后的前、后表面散光类型比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 Phaco 高近组与 Phaco 非高近组手术前后散光及散光类型比较

项目	Phaco 高近组(43 眼)		<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>	Phaco 非高近组(28 眼)		<i>t</i>	<i>P</i>	Phaco	Phaco	<i>t</i>	<i>P</i>
	术前	术后			高近组	非高近组						
									$\bar{d} \pm s_d$	$\bar{d} \pm s_d$		
散光/D												
前表面	1.15±0.45	1.84±0.68	6.276	0.000	1.07±0.52	1.72±0.91	3.059	0.005	0.69±0.72	0.65±1.13	0.169	0.867
后表面	0.38±0.16	0.69±0.39	4.748	0.000	0.32±0.16	0.69±0.26	6.560	0.000	0.32±0.44	0.37±0.30	0.580	0.564
散光类型(顺规/逆规/斜轴)												
前表面	12/18/13	7/27/9		0.146 *	10/14/4	9/12/7		0.599 *				
后表面	34/0/9	23/8/12		0.003 *	23/0/5	18/4/6		0.117 *				

注: * Fisher 确切概率法。

3 讨论

高度近视性白内障患者由于眼轴过长,往往存在晶状体囊袋和悬韧带异常、玻璃体变性和后脱离、以及视网膜或脉络膜萎缩等眼内结构改变,不仅会使这类患者白内障手术难度增加,也使得白内障术后视力更难以恢复^[7]。角膜散光作为影响术后视觉质量的因素之一,有研究指出角膜散光主要通过影响对比敏感度空间频率而影响视觉质量,散光度数越高,则频率越低^[8]。通过对角膜前、后表面中央各个方位曲率及散光进行分析,可以更加深入地了解手术源性散光对视功能的影响。

本研究结果显示,行 Phaco 术的高度近视性白内障患者手术前后角膜前表面鼻上、前表面颞下及后表面中心曲率变化值与正常白内障患者有明显差异,在高度近视性白内障超声乳化手术中,应特别注

意在行角膜切口及自切口进入前房时操作要小心,避免手术损伤引起角膜更大程度散光。刘文龙等^[9]比较了两种手术切口对高度近视性白内障患者行超声乳化术后角膜散光的影响,发现巩膜隧道切口方式术后散光较透明角膜切口小。本研究发现不论患者是否合并高度近视,采取 ECCE 手术的患者术后角膜后表面散光均小于进行 Phaco 手术的患者,与手术切口相关,这与刘文龙等研究结果一致。分析其原因为,Phaco 术行透明角膜切口,另外 Phaco 术中超声乳化能量也会影响角膜后表面,从而增加角膜后表面散光;而 ECCE 术采取巩膜隧道切口,对角膜影响较小^[10]。因此在 Phaco 手术中术者应熟练控制超声能量,尽可能在短时间内完成超声乳化,以减少对角膜后表面的损伤。另外,对于较硬的晶体核(IV 级或以上),尽可能选用 ECCE 手术,因为这类晶体核在 Phaco 术中往往需要使用

较大超声乳化能量,引起角膜后表面损伤风险较大。有研究者指出,忽视角膜后表面散光会影响总的角膜散光估计,并可能引起逆规散光欠矫正及顺规散光过矫^[11-12]。本研究结果也显示合并高度近视的患者,无论行 ECCE 或 Phaco 手术,术后角膜后表面散光类型均有变化,因此对于高度近视性白内障患者,在进行手术方式及切口位置选择时,应充分考虑手术切口是否会加重术后角膜散光,应尽可能减小术后角膜散光对视力的影响,同时在设备条件允许的情况下,术前尽可能测量角膜后表面散光,从而减少因忽视角膜后表面散光引起的误差。

综上所述,本研究结果表明高度近视性白内障患者与正常白内障患者相比术后初期视力差,合并高度近视影响白内障 ECCE 手术前后前表面颞上方曲率变化,影响 Phaco 手术前后前表面鼻上、颞下方及后表面中心曲率变化,改变白内障术后角膜后表面散光类型;白内障手术会增加角膜前、后表面散光,但较少影响角膜前表面散光类型。

【参考文献】

- [1] WONG YL, SAW SM. Epidemiology of pathologic myopia in Asia and worldwide [J]. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 2016, 5 (6):394-402.
- [2] 欧阳先明,李莉,张睿,等. 不同超声乳化术式治疗超高度近视并发白内障的疗效分析[J]. *眼科新进展*, 2015, 35 (9):854-857.
- [3] 胡静微,贺意儿. 小切口超声乳化治疗高度近视并发白内障的临床疗效[J]. *眼科新进展*, 2014, 34 (4):369-370.
- [4] 刘雪,万修华. 高度近视眼白内障摘除手术的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51 (7):548-551.
- [5] 陈冬芳,杨丽红,马伊. 透明角膜切口位置对老年性白内障患者术后角膜散光的影响[J]. *山东医药*, 2013, 53 (45):57-58.
- [6] PAN CW, ZHENG YF, ANUAR AR, *et al.* Prevalence of refractive errors in a multiethnic Asian population: the singapore epidemiology of eye disease study [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54 (4):2590-2598.
- [7] 邓俊杰,何鲜桂,许迅. 高度近视巩膜厚度研究现状与进展[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33 (1):87-89.
- [8] 卢奕,郑天玉,徐婕. 白内障摘除手术中散光矫正需要关注的问题[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55 (7):485-490.
- [9] 刘文龙,贾焱,邓勇,等. 不同切口超声乳化人工晶状体植入术治疗高度近视合并白内障的疗效比较[J]. *眼科新进展*, 2013, 33 (5):457-459.
- [10] SELIM GENÇ, EMRE GÜLER, HANEFI ÇAKIR, *et al.* Intraoperative complications in intumescent cataract surgery using a phaco capsulotomy technique [J]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 2016, 42 (8):1141-1145.
- [11] KOCH DD, ALI SF, WEIKERT MP, *et al.* Contribution of posterior corneal astigmatism to total corneal astigmatism [J]. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2012, 38 (12):2080-2087.
- [12] CHENG LS, TSAI CY, TSAI JF, *et al.* Estimation accuracy of surgically induced astigmatism on the cornea when neglecting the posterior corneal surface measurement [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2011, 89 (5):417-422.
- [13] 刘露,梁皓. 中老年白内障人群角膜散光的分布规律[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30 (6):75-77.
- [14] 景清荷,唐雅婷,钱东瑾,等. 高度近视并发白内障患者角膜后表面散光及像差特征分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (5):360-367.

妊娠期血小板减少程度对围产期母婴结局的影响

马金凤,叶梅青,周园园,陈 琦

(皖南医学院第二附属医院 妇产科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨妊娠期不同程度的血小板减少对围产期母婴结局的影响。**方法:**收集2016年12月~2019年12月在我院妇产科分娩的52例妊娠期血小板减少的孕产妇及同期110例健康孕产妇的相关临床资料,比较两组产后出血及新生儿窒息情况,并对52例血小板减少的孕产妇进行分层,将血小板计数(51~100)×10⁹/L归纳为轻度减少组,血小板计数≤50×10⁹/L归纳为中重度减少组,观察轻度及中重度血小板减少孕产妇的分娩方式、产后出血率、平均出血量、新生儿窒息及血小板减少的情况。**结果:**妊娠期血小板减少组产后出血率(17.31%)及新生儿窒息发生率(11.54%)均高于健康组(3.64%和1.82%)(*P*<0.05)。轻度血小板减少组与健康组剖宫产手术率、产后出血率差异无统计学意义(*P*>0.05);中重度血小板减少组剖宫产手术率(77.8%)、产后出血率(66.67%)均高于轻度组与健康组(*P*<0.05)。中重度血小板减少组平均产后出血量(1350±80)mL高于轻度组与健康组(*P*<0.05),轻度血小板减少组平均产后出血量(380±55)mL亦高于健康组(*P*<0.05)。轻度血小板减少组与健康组新生儿Apgar评分及平均血小板计数差异无统计学意义(*P*>0.05),中重度血小板减少组新生儿Apgar评分(6.2±1.08)及平均血小板计数(115±45)×10⁹/L均低于轻度组及健康组(*P*<0.05)。**结论:**轻度血小板减少对围产期母婴结局无明显影响,但中重度的血小板减少对围产期母婴危害程度较大。

【关键词】妊娠;血小板减少;产后出血;母婴结局

【中图分类号】R 714.254 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.016

Effects of thrombocytopenia in perinatal period on maternal and infant outcomes

MA Jinfeng, YE Meiqing, ZHOU Yuanyuan, CHEN Yu

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To investigate the effects of different low platelet count in perinatal period on maternal and infant outcomes. **Methods:** Clinical data were collected from 52 deliveries with gestational thrombocytopenia in our department between December of 2016 and 2019, and another 110 normal pregnancies(healthy controls) in the corresponding period. The two groups were compared concerning incidences of postpartum hemorrhage and neonatal asphyxia. In addition, the 52 pregnant women with thrombocytopenia were sub-grouped mild group[(51-100)×10⁹/L] and moderate-severe group(≤50×10⁹/L) to examine the delivery mode, postpartum hemorrhage rate, mean blood loss, incidence of neonatal asphyxia and thrombocytopenia between groups. **Results:** The incidence of postpartum hemorrhage(17.31%) and neonatal asphyxia(11.54%) was higher in the thrombocytopenia group during pregnancy than in the healthy control group(3.64% vs. 1.82%, *P*<0.05). The difference was insignificant in women with mild thrombocytopenia and healthy controls regarding the cesarean delivery rate(*P*>0.05). Women with moderate-severe thrombocytopenia had higher rate of cesarean section(77.8%), postpartum hemorrhage(66.67%) and mean postpartum blood loss [(1350±80)mL] than those with mild platelet decrease and healthy pregnancies(all *P*<0.05), and higher mean postpartum blood loss [(380±55)mL] was seen in women with mild thrombocytopenia compared to the healthy controls(*P*<0.05). There was no significant difference in Apgar scores and mean platelet count between the mild thrombocytopenia group and the healthy control group(*P*>0.05), whereas Apgar score(6.2±1.08) and mean platelet count [(115±45)×10⁹/L] were lower in the moderate-severe thrombocytopenia group than in the mild and healthy control groups(*P*<0.05). **Conclusion:** Mild thrombocytopenia produces no significant effect on the outcomes of perinatal mothers and her infants, yet moderate-severe thrombocytopenia can be more harmful.

【Key words】 pregnancy; thrombocytopenia; postpartum hemorrhage; maternal and infant outcomes

妊娠合并血小板减少是孕期常见血液系统疾病之一,发病率约为6%~10%^[1]。该病病因较多,其

基金项目:皖南医学院中青年科研项目(WK2019F36)

收稿日期:2019-12-16

作者简介:马金凤(1985-),女,主治医师,(电话)13909631027,(电子信箱)364532226@qq.com。

中妊娠期相关性血小板减少症(pregnancy associated thrombocytopenia, PAT)为最常见病因,约占65%~80%,其次是HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low plated let count, HELLP)综合征和特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)等^[2]。本文回顾性分析近3年在皖南医学院第二附属医院妇产科分娩的52例妊娠期血小板减少的孕产妇和同期110例健康孕产妇的相关临床资料,并探讨不同程度的血小板减少对围产期母儿结局的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年12月~2019年12月在皖南医学院第二附属医院妇产科分娩的52例妊娠期血小板减少及同期110例健康孕产妇的相关临床资料,52例妊娠期血小板减少的孕产妇基本资料:年龄22~42岁,平均年龄(26.8±5.2)岁;孕周(38.1±3.6)周;孕次(1.8±1.15)次,其中初产妇36例,经产妇16例;经阴道分娩37例,经剖宫产分娩15例。110例健康孕产妇的基本资料:年龄23~45岁,平均年龄(28.3±4.6)岁;孕周(37.8±3.9)周;孕次(1.7±1.23)次,其中初产妇73例,经产妇37例;经阴道分娩85例,经剖宫产分娩25例。两组研究对象一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法与观察指标

1.2.1 方法 使用EDTA-K2抗凝真空管通过肘静脉穿刺,采取孕产妇静脉血,使用西施美康800血细胞分析仪对血小板计数进行分析。

1.2.2 观察指标 产前观察指标:将血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 且排除凝血功能障碍作为孕期血小板减少的临床诊断标准^[3]。参照ASH指南^[4]将血小板减少分为:轻度($51 \sim 100 \times 10^9/L$)、中度($31 \sim 50 \times 10^9/L$)、重度($\leq 30 \times 10^9/L$);鉴于本文样本量较少,故将血小板计数($51 \sim 100 \times 10^9/L$)归纳为轻度减少,血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 归纳为中重度减少。产后出血观察指标:经剖宫产方式分娩的孕产妇24小时内出血量在1000 mL及以上,经阴道自然分娩的孕产妇24小时内出血量在500 mL及以上,作为产后出血的指标^[5]。

1.3 新生儿窒息及血小板减少诊断标准 新生儿窒息的诊断标准为:1 min Apgar评分4~7分为轻度窒息,0~3分为重度窒息^[6],本文将Apgar评分 ≤ 7 分归纳为新生儿窒息;将新生儿血小板计数水平 $\leq 100 \times 10^9/L$,作为新生儿血小板减少的诊断标准^[7]。

1.4 统计方法 采用统计软件SPSS 18.0进行数

据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;计量资料以均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用SNK法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠期血小板减少与健康孕产妇临床资料的比较 结果显示,血小板减少组产后出血及新生儿窒息发生率均高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组孕产妇的临床资料比较[n(%)]

组别	n	产后出血	新生儿窒息
血小板减少组	52	9(17.31)	6(11.54)
健康组	110	4(3.64)	2(1.82)
χ^2		7.185	5.187
P		0.007	0.023

2.2 血小板减少程度对产妇分娩方式和产后出血率及平均出血量的影响 结果显示,轻度血小板减少组与健康组新生儿剖宫产手术率、产后出血率间差异无统计学意义($P>0.05$),中重度血小板减少组新生儿剖宫产手术率、产后出血率均高于轻度血小板减少组及健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。中重度血小板减少组平均出血量均高于轻度血小板减少组与健康组,轻度血小板减少组平均出血量亦高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表2、3。

表2 不同程度血小板减少与健康组孕产妇分娩方式的比较[n(%)]

血小板减少分级	自然分娩	剖宫产
健康组(n=110)	85(77.3)	25(22.7)
轻度组(n=43)	35(81.4)	8(18.6)
中重度组(n=9)	2(22.2)	7(77.8) ^{ab}
χ^2		14.725
P		0.001

注:与健康组比较,a $P<0.05$;与轻度组比较,b $P<0.05$ 。

表3 不同程度血小板减少与健康组孕产妇产后出血率及平均出血量的比较

血小板减少分级	产后出血率[n(%)]	平均出血量/mL
健康组(n=110)	4(3.6)	306±65
轻度组(n=43)	3(7.0)	380±55 ^a
中重度组(n=9)	6(66.7) ^{ab}	1350±80 ^{ab}
t		1128.615
P		0.000*

注:* Fisher确切概率法。与健康组比较,a $P<0.05$;与轻度组比较,b $P<0.05$ 。

2.3 血小板减少程度对围产期新生儿结局的影响

结果显示,轻度血小板减少组与健康组新生儿 Apgar 评分及平均血小板计数差异无统计学意义($P>0.05$),中重度血小板减少组新生儿 Apgar 评分及平均血小板计数均低于轻度血小板减少组及健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 4。

表 4 不同程度血小板减少与健康孕产妇娩出的新生儿平均血小板计数及新生儿 Apgar 评分的比较

血小板减少分级	平均新生儿 Apgar 评分	新生儿平均血小板计数($\times 10^9/L$)
健康组($n=110$)	9.3 \pm 0.8	201 \pm 39
轻度组($n=43$)	9.2 \pm 0.8	191 \pm 52
中重度组($n=9$)	6.2 \pm 1.1 ^{ab}	115 \pm 45 ^{ab}
<i>F</i>	60.208	16.654
<i>P</i>	0.000	0.000

注:与健康组比较,a $P<0.05$;与轻度组比较,b $P<0.05$ 。

3 讨论

妊娠合并血小板减少属于一种发生率较高的孕期血液系统疾病,现在普遍认为妊娠期血小板减少多数表现为轻度血小板减少,无明显出血倾向且产后血小板计数可恢复至正常水平,这与本研究结果是一致的。但是少数患者由于其原发病的影响而表现为中重度的血小板减少,易出现产后出血和(或)新生儿窒息,因此对于妊娠合并血小板减少的孕产妇应重视对原发病的治疗与风险评估,加强孕期监护,积极预防产前、产时及产后出血,合理选择分娩方式以确保母婴安全。

产妇的分娩方式由产科因素和血小板减少的程度共同决定,对于轻度血小板减少的孕产妇如果产妇产宫颈条件成熟,在充分告知风险的基础上,仍建议阴道分娩,结合本文数据显示,轻度组经阴道分娩率为 81.4%,与健康组相仿,因此妊娠合并血小板减少并不是经阴道分娩的绝对禁忌症^[8]。对于中重度血小板减少的孕产妇为了降低产后出血及新生儿窒息等并发症,多数选择经剖宫产方式分娩,结合本文数据显示,中重度组剖宫产率高达 77.8%,明显高于轻度组及健康组,本结果与马莉等^[9]研究结果相似。但需要注意的是,若要为中重度血小板减少的孕产妇施行剖宫产术,则需确保术前血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ ^[10],因此在围手术期需行升血小板治疗,如静脉注射免疫球蛋白、皮质类固醇激素或升血小板制剂等^[11],并在术前准备充足的新鲜血液。另外产妇在分娩时消耗大量的凝血因子,加之孕期的抗凝物质减少,纤溶活性减低,此时合并血小板减少将加剧凝血功能紊乱,致使产后出血风险增高,本研

究结果显示,中重度血小板减少的孕妇产后出血率(66.67%)及平均出血量(1350 \pm 80)mL 均高于轻度血小板减少及健康孕产妇,而轻度血小板减少的平均出血量(380 \pm 55)mL 亦高于健康孕产妇,由此可见血小板越少的程度越重,产后出血概率越大,出血量也随之增多。因此对于妊娠合并血小板减少的孕产妇应积极预防产后出血,分娩过程中应重视对产后出血量的评估,必要时可以输注一定单位的血小板或新鲜血液^[12],以防止孕产妇出现产后贫血。由于本文样本量较小,故上述研究结果可能存在一定偏倚,后期将继续收集相关数据进行研究。

本文在新生儿结局方面研究结果显示,轻度组及健康组在新生儿血小板计数及 Apgar 评分差异无统计学意义,但中重度组孕产妇娩出的新生儿平均血小板计数(115 \pm 45) $\times 10^9/L$ 及 Apgar 评分(6.2 \pm 1.08)均低于轻度组及健康组,与文献报道一致^[13-14],由此可见妊娠期血小板减少的程度越重,其娩出的新生儿出现血小板减少和(或)窒息的概率越高,因此对于中重度血小板减少的孕产妇在分娩前应加强和新生儿科的协作,严密监测新生儿状况,积极预防新生儿血小板减少及颅内出血的发生。

综上所述,妊娠合并轻度血小板减少对围产期母儿结局无明显影响,但中重度血小板减少对围产期母儿危害程度较大,因此对于 $PLT \leq 50 \times 10^9/L$ 的孕产妇,应积极查找病因、对症治疗,动态监测血小板计数水平,加强多学科协作,结合产科指征,适时终止妊娠,可有效改善母儿结局。

【参考文献】

- [1] REESE JA, PECK JD, DESCHAMPS DR, *et al.* Platelet counts during pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):32-43.
- [2] 俞丽丽,李力,易萍,等.妊娠合并重度血小板减少的临床研究[J].第三军医大学学报,2008,30(4):350-354.
- [3] 段涛,杨慧霞.高危妊娠[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:810.
- [4] VENERI D, FRANCHINI M, RANDON F, *et al.* Thrombocytopenias: a clinical point of view [J]. *Blood Transfusion*, 2009, 7(2):75-85.
- [5] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:211.
- [6] HOGAN L, INGEMARSSON I, THORNGREN-JERNECK K, *et al.* How often is a low 5-min Apgar score in term newborn due to asphyxia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 130(2):169-175.
- [7] GUNNINK SF, VLUG R, FIJNVANDRAAT K, *et al.* Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(3):387-395.
- [8] 乐怡平,徐宇尧,潘独伊,等.妊娠合并血小板减少的病因分析及治疗方法选择[J].现代妇产科进展,2015,24:493-497.

影响康柏西普治疗 BRVO 早期视力预后的因素分析

张鹏飞,徐冯媛,梅立新,刘银萍

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 眼科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:了解康柏西普治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿(BRVO-ME)患者早期最佳矫正视力(BCVA)和黄斑区结构变化情况,评估影响BCVA预后的相关因素。**方法:**本研究为前瞻性研究。纳入26例BRVO-ME患者,“1+PRN”方案康柏西普(10 mg/mL)0.05 mL玻璃体腔注射,观察1周、1个月、3个月,了解BCVA、黄斑中心凹厚度、黄斑区容积、黄斑区椭圆体带断裂长度变化情况;评估BCVA、黄斑中心凹厚度、黄斑区容积、黄斑区椭圆体带断裂长度与视力预后的相关性。**结果:**治疗后1个月、3个月BCVA、黄斑中心凹厚度和黄斑区容积均较治疗前有改善($P<0.05$);治疗后1周、1个月和3个月椭圆体带断裂长度低于治疗前($P<0.05$)。治疗后1周、1月、3月BCVA与治疗前BCVA呈正相关($P<0.0001$)。**结论:**玻璃体腔注射康柏西普治疗BRVO-ME可有效提高视力,改善黄斑水肿,治疗前BCVA是早期视力恢复的预测因素。

【关键词】视网膜分支静脉阻塞;黄斑水肿;康柏西普;最佳矫正视力

【中图分类号】R 774.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.017

Related factors affecting early vision prognosis in BRVO treated by conbercept

ZHANG Pengfei, XU Fengyuan, MEI Lixin, LIU Yinping

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

【Abstract】Objective: To investigate the best corrected visual acuity (BCVA) and changes of macular structure in patients with branch retinal vein occlusion related macular edema (BRVO-ME) before and after therapy with conbercept, and evaluate related factors affecting the prognosis of BCVA following medication. **Methods:** Twenty-six patients with BRVO-ME were prospectively enrolled, and underwent intravitreal injection with 0.05 mL conbercept (10 mg/mL) using “1+PRN” protocol. All eyes were observed at week 1, month 1 and 3 for BCVA, central macula thickness (CMT), macular volume and the rupture length of ellipsoid zone before and after treatment to assess the related factors affecting BCVA after medication. **Results:** CMT, BCVA and macular volume were greatly improved at month 1 and 3 following therapy ($P<0.05$), and the rupture length of ellipsoid zone was improved at week 1, month 1 and 3 after treatment ($P<0.05$). BCVA at week 1, month 1 and 3 after medication was positively correlated with that before therapy ($P<0.0001$). **Conclusion:** Intravitreal injection of conbercept can improve visual acuity and reduce macular edema in patients with BRVO-ME, and BCVA is the factor in predicting visual prognosis of such patients after medication.

【Key words】 branch retinal vein occlusion; macular edema; conbercept; best corrected visual acuity

基金项目: 国家自然科学基金项目(81700867);安徽省自然科学基金项目(180805MH253);安徽省高校优秀拔尖人才培养项目(gxgwf2019034);弋矶山医院引进人才基金(KY24480297);弋矶山医院三新项目(Y1928)

收稿日期: 2019-05-08

作者简介: 张鹏飞(1982-),男,主治医师,副教授,博士,硕士生导师,(电话)18815534840,(电子信箱)zhangpengfei1023@126.com;

刘银萍,女,主任医师,副教授,硕士生导师,博士,(电子信箱)liuy8888@163.com,通信作者。

[9] 马莉,李明,蒋荣珍,等.妊娠合并重度血小板减少29例临床分析[J].实用妇产科杂志,2014,30(5):361-365.

[10] 王慧兰,杨静项,双卫.妊娠合并中重度血小板减少60例临床分析[J].福建医科大学学报,2015,49(2):182-186.

[11] 周凡,高冰心,王晓东,等.917例妊娠期血小板减少临床分析[J].四川大学学报(医学版),2013,44(2):323-326.

[12] 王丽荣,吴大保.妊娠合并血小板减少85例临床分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(4):738-741.

[13] 张利玲,孙文涛.妊娠合并血小板减少对产妇产娩方式和母婴结局的影响[J].血栓与止血学,2015,21(3):184-187.

[14] 白爱红,张清伟,李秀凤,等.妊娠合并特发性血小板减少性紫癜62例分析[J].中国医药科学,2013,3(19):173-175.

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种好发于老年人的视网膜血管性疾病,50岁以上人群中,发病率约为1.36%^[1]。视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)是其最常见的类型。BRVO形成后,VEGF水平升高,视网膜管壁通透性增加,引发黄斑水肿(macular edema, ME),导致视力下降^[2]。目前认为,玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(anti-VEGF)能够迅速消退VEGF,降低黄斑水肿,改善视力^[3],已成为临床一线选择。

康柏西普眼用注射液(Conbercept)是国产抗血管内皮生长因子融合蛋白,具有作用点多,亲和度高,持续时间长的特点^[4]。本研究拟玻璃体腔注入康柏西普注射液(intravitreal Conbercept),结合频域光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT),观察视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿(BRVO-ME)治疗前后最佳矫正视力(BCVA)、黄斑中心凹厚度、黄斑区容积、黄斑区椭圆体带断裂长度的变化,寻找早期视力预后的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究。随访BRVO-ME患者26例(26只眼),所有患者均于2017年5月~2019年4月在弋矶山医院眼科接受检查治疗。纳入标准^[5]:①眼底荧光血管造影诊断为BRVO;②OCT示黄斑水肿,黄斑厚度>250 μm;③所有患者此前未接受过任何治疗;④眼压正常;⑤排除其他眼病(严重白内障、青光眼、葡萄膜炎、眼底疾病、近视超过3.00D等)及眼部手术史;⑥合并严重内科疾病者。所有患者均详细了解治疗益处和风险,自愿参加,符合医学伦理学要求。

1.2 治疗方法 手术由同一具有资质医师操作完成。严格按照内眼手术流程操作。起始注射一针后,1周复查,此后至少每月进行1次检查。初次治疗1个月后随访复查如发现黄斑中心凹厚度增加>100 μm,或者视力下降超过两行,予再次给药治疗;再次给药后复诊如果发现黄斑水肿复发(中心凹厚度增加>100 μm),或者视力下降超过两行,决定再次重复给药治疗。注射后检查患者一般情况和眼部情况良好后返回。

1.3 随访观察

1.3.1 一般检查 所有患者均接受全面眼科检查。采用裂隙灯生物显微镜,非接触式眼压计,眼底镜检查并记录治疗前和治疗后情况。进行BCVA检测,

并将视力十进制转换为最小分辨率(logMAR)单位的对数进行统计分析。

1.3.2 OCT检查 治疗前及初次治疗后1周、1个月、3个月行频域OCT(SPECTRALIS OCT, Heidelberg)检查。以黄斑中心凹为中心的6 mm×6 mm区域扫描。记录OCT图像包括:黄斑中心凹厚度^[6](central macular thickness, CMT, 视网膜内界膜至色素上皮层与光感受器细胞结合部)、黄斑部容积(以中心凹为中心,直径为6 mm圆周内的视网膜体积)、黄斑区椭圆体带断裂长度(黄斑区直径6 mm内的椭圆体带断裂长度,如遇多处断裂,将断裂长度叠加)(见图1)。设计者、操作者、统计人员由不同人员担任,彼此互不知情。

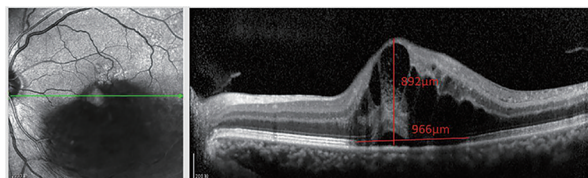


图1 CMT(892 μm)和椭圆体带断裂长度(966 μm)测量方法示意图

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差表示。各因素治疗前后差异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。两因素相关性行Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料 本研究纳入BRVO-ME患者26例(26只眼),其中颞上BRVO 10例,颞下BRVO 16例。男性15名,女性11名。年龄39~74岁,平均年龄(57.12±9.73)岁。所有患者均使用“1+PRN”(1次+按需)方案,总注射次数为48次,平均注射次数为(1.85±0.92)次(1~4次)。3例(3次)术后发生球结膜下出血,无特殊处理,观察1周后自行吸收,余病例无特殊并发症。

2.2 各相关因素治疗前后分析 结果显示,术后1个月和3个月logMAR BCVA均低于术前($P<0.05$),其他组间差异无统计学意义($P>0.05$);术后1月和3月黄斑中心凹厚度和黄斑区容积均低于术后1周和术前($P<0.05$),其他组间差异无统计学意义($P>0.05$);术后1周、1月和3月椭圆体带断裂长度均低于术前($P<0.05$),术后3月椭圆体带断裂长度也低于术后1周($P<0.05$),其他组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各相关因素治疗前后比较

变量	BCVA logMAR	黄斑中心凹厚度/ μm	黄斑容积/ mm^3	椭圆体带断裂长度/ μm
术前	1.00 \pm 0.73	681.00 \pm 242.71	29.75 \pm 2.48	2742.00 \pm 810.86
术后1周	0.77 \pm 0.36	600.73 \pm 244.28	29.10 \pm 1.79	2220.38 \pm 723.93 ^a
术后1月	0.56 \pm 0.31 ^a	387.35 \pm 167.48 ^{ab}	11.62 \pm 1.78 ^{ab}	1868.00 \pm 859.65 ^a
术后3月	0.48 \pm 0.29 ^a	375.00 \pm 176.05 ^{ab}	11.15 \pm 1.40 ^{ab}	1601.27 \pm 1090.39 ^{ab}
F	3.116	35.297	772.341	28.280
P	0.050	0.000	0.000	0.000

注:与术前比较,a $P < 0.05$;与术后1周比较,b $P < 0.05$ 。

2.3 治疗后最佳矫正视力相关因素分析

2.3.1 BCVA(logMAR) 治疗后1周、1个月、3个月 logMAR BCVA 分别与治疗前 BCVA 呈正相关($r = 0.936, P = 0.000$; $r = 0.848, P = 0.000$; $r = 0.779, P = 0.000$)(见图2~4)。

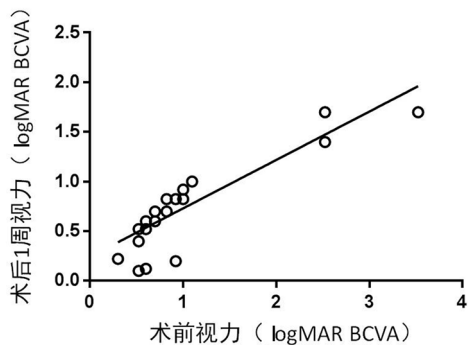


图2 术后1周最佳矫正视力(logMAR)与术前最佳矫正视力(logMAR)的相关性

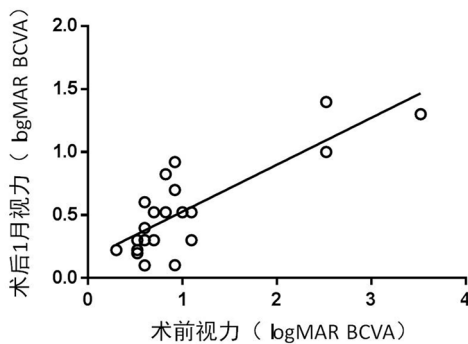


图3 术后1个月最佳矫正视力(logMAR)与术前最佳矫正视力(logMAR)的相关性

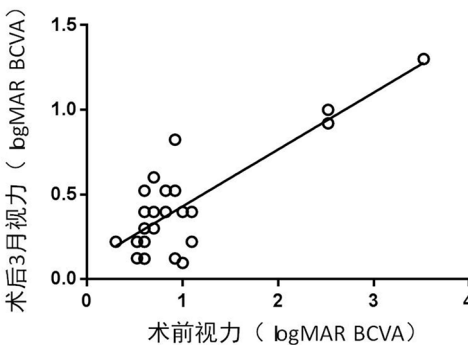


图4 术后3个月最佳矫正视力(logMAR)与术前最佳矫正视力(logMAR)的相关性

2.3.2 黄斑中心凹厚度(CMT) 治疗后1周、1个月、3个月 logMAR BCVA 与治疗前 CMT 相关性无统计学意义($r = 0.300, P = 0.136$; $r = 0.328, P = 0.102$; $r = 0.303, P = 0.132$)。

2.3.3 黄斑区容积 治疗后1周、1个月、3个月 logMAR BCVA 和治疗前黄斑区容积相关性无统计学意义($r = 0.257, P = 0.205$; $r = 0.082, P = 0.690$; $r = -0.304, P = 0.868$)。

2.3.4 椭圆体带断裂长度 治疗后1周、1月、3个月 logMAR BCVA 和治疗前黄斑椭圆带断裂长度相比,相关性均无统计学意义($r = 0.349, P = 0.080$; $r = 0.369, P = 0.064$; $r = 0.269, P = 0.185$)。

2.3.5 性别 治疗后1周、1个月、3个月 logMAR BCVA 和性别相比,相关性均无统计学意义($r = -0.026, P = 0.899$; $r = 0.127, P = 0.536$; $r = 0.196, P = 0.339$)。

2.3.6 年龄 治疗后1周、1个月、3个月 logMAR BCVA 和年龄相比,相关性均无统计学意义($r = -0.450, P = 0.021$; $r = -0.312, P = 0.120$; $r = -0.203, P = 0.319$)。

2.3.7 注药次数 治疗后1周、1个月、3个月 logMAR BCVA 和治疗前黄斑椭圆带断裂长度相比,相关性均无统计学意义($r = 0.135, P = 0.510$; $r = 0.213, P = 0.296$; $r = 0.244, P = 0.229$)。

3 讨论

本研究使用“1+PRN”方案治疗 BRVO-ME,持续观察3个月。本研究发现,BCVA、CMT、黄斑区容积、黄斑区椭圆体带断裂长度均在治疗后1个月有显著变化,至3个月趋于稳定。本研究进一步分析发现,治疗前 BCVA 是预后视力唯一相关因素,提示术前视力可以作为治疗后的预警指标。

一般认为,BRVO 以颞上象限分支血管阻塞多发^[7]。然而,我们的统计数据发现,颞下象限最多,颞上象限其次,这可能与我们的样本量偏小有关。VEGF 表达上调导致细胞外水肿,是 BRVO-ME 形成的关键因素^[8],Li 等^[9]发现,较其他抗血管内皮生

长因子,康柏西普在体内的相容性更强,不良反应发生率更低;本研究进一步表明,康柏西普治疗 BRVO-ME 在短期内可以提高视力、改善黄斑区结构,具有较好的安全性。

视网膜的完整性是视觉信号传导的结构基础,其神经纤维层具有一定的生理弹性^[10]。我们发现,治疗前 CMT、黄斑区容积和视力预后无相关性,考虑可能由于视网膜水肿超过其弹性限度,导致神经轴索牵拉过度致破坏,细胞外液聚积在外核层,感光细胞坏死无法逆转所致^[11-12];当水肿消退后,视觉信号的传导已无法恢复,这也部分解释了为什么一部分患者 ME 解决,但视力无法恢复至发病前水平。SD-OCT 上反映的椭圆体带是光感受器细胞的线粒体结构,其结构和功能的完整性对于光感受器细胞的存活至关重要^[13-14]。本研究发现治疗前黄斑区椭圆体带断裂长度与视力预后无相关,考虑线粒体的损伤可能并非是感光细胞存亡的唯一决定因素,而光感受器在 OCT 下还包括的外核层、外界膜、嵌合层等结构,本研究未能涉及,它们在感光细胞损伤中的作用如何,是否有望成为视力预后的指标,尚待研究。需要指出的是,与本研究不同的是,Tang 等^[15]认为黄斑视网膜厚度、椭圆体带损伤状态也是视力预后的指标。对此,我们认为,本研究仅纳入 RVO 的一种类型,没有涉及 CRVO 等亚型,且观察时间短,6 个月甚至更长时间的变量关系未能充分考虑;其次,由于黄斑水肿的高度不同,会对光线传导造成不同程度的干扰,导致 OCT 上椭圆体带断裂长度的测量有偏差,也是影响我们研究结果的因素。

囿于地区及患者经济文化程度的影响,本研究未能采用普遍接受的“3+PRN”方案,而“1+PRN”方案发现短期内患者黄斑区结构和功能恢复良好,视力均有改善,证明该方案是切实可行的。但本研究纳入样本量少,观察时间短,而 BRVO 是慢性病,全身疾病、发病病程、患者年龄等都可能影响视力预后。本研究只探讨了其中一部分因素,尤其需要指出的是,发病病程及缺血类型等普遍认为与视力相关的关系也没有充分论证,较难全面评估视力预后和黄斑水肿复发概率,需要进一步的研究以弥补上述缺陷。

【参考文献】

[1] PARK SJ, CHOI NK, PARK KH, *et al.* Nationwide incidence of clinically diagnosed retinal vein occlusion in Korea, 2008 through

- 2011: preponderance of women and the impact of aging [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(6): 1274-1280.
- [2] CAMPOCHIARO PA, BHISITKUL RB, SHAPIRO H, *et al.* Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(4): 795-802.
- [3] KIDA T, OSUKA S, FUKUMOTO M, *et al.* Long-term follow-up changes of central choroidal thickness thinning after repeated anti-VEGF therapy injections in patients with central retinal vein occlusion-related macular edema with systemic hypertension [J]. *Ophthalmologica*, 2020, 243(2): 102-109.
- [4] 陈露, 李明新. 玻璃体内注射雷珠单抗与康柏西普对视网膜静脉阻塞继发黄斑囊样水肿的疗效比较 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019, 19(1): 26-30.
- [5] BHEDE M, SHETTY S, PARTHASARATHY MK, *et al.* Optical coherence tomography: a guide to interpretation of common macular diseases [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(1): 20-35.
- [6] CHHABLANI J, KIM JS, FREEMAN WR, *et al.* Predictors of visual outcome in eyes with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab monotherapy [J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(1): 62-66.
- [7] CUGATI S, WANG JJ, ROCHTCHINA E, *et al.* Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the blue mountains eye study [J]. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124(5): 726-732.
- [8] IP M, HENDRICK A. Retinal vein occlusion review [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, 7(1): 40-45.
- [9] LI F, SUN M, GUO J, *et al.* Comparison of conbercept with ranibizumab for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42: 1174-1178.
- [10] GUPTA MP, HERZLICH AA, SAUER T, *et al.* Retinal anatomy and pathology [J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 55: 7-17.
- [11] TOMOAKI M, AKITAKA T, MASAFUMI O, *et al.* Photoreceptor status after resolved macular edema in branch retinal vein occlusion treated with tissue plasminogen activator [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2007, 143(1): 171-173.
- [12] OISHI A, SHIMOZONO M, MANDAI M, *et al.* Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration [J]. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2013, 251(2): 435-440.
- [13] SERIZAWA S, OHKOSHI K, MINOWA Y, *et al.* Interdigitation zone band restoration after treatment of diabetic macular edema [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(9): 1229-1234.
- [14] SHIN HJ, CHUNG H, KIM HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(1): e3540.
- [15] TANG F, QIN X, LU J, *et al.* Optical coherence tomography predictors of short-term visual acuity in eyes with macular edema secondary to retinal vein occlusion treated with intravitreal conbercept [J]. *Retina*, 2020, 40(4): 773-785.

超声评价心肌桥患者左心室功能的临床研究

张霞¹,武静¹,杨灿秀¹,季翔¹,朱林丽¹,吴敬医²

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 超声科;2. 重症医学科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨心肌桥患者左心室功能变化情况。**方法:**回顾性研究分析2016年1月~2019年6月在弋矶山医院行冠状动脉造影或冠脉CT的237例患者,根据心肌桥冠状动脉收缩期压缩程度分为2组,I级组(冠状动脉收缩期受压程度<50%),II级组(冠状动脉收缩期受压程度≥50%);正常对照组为行冠状动脉造影除外冠心病及心肌桥的患者;所有患者均行超声心动图检查,评价正常对照组与心肌桥亚组左心室构型及功能指标变化情况。**结果:**临床诊断为单纯心肌桥的患者42例,冠状动脉心肌桥检出率为17.7%,均为左前降支;与心肌桥I级组及正常对照组相比较,心肌桥II级组左心室舒张功能指标E、e'降低,E/e'升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**心肌桥I级患者左心室舒张功能无明显变化;心肌桥II级患者左心室舒张功能明显减退,左心室舒张功能随着心肌桥冠状动脉收缩期压缩程度加重而逐渐减退。

【关键词】冠状动脉心肌桥;左心室;舒张功能

【中图分类号】R 543.3;R 445.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.018

Evaluation of left ventricular function in patients with myocardial bridging by ultrasound

ZHANG Xia, WU Jing, YANG Canxiu, JI Xiang, ZHU Linli, WU Jingyi

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

【Abstract】Objective: To observe the changes of left ventricular function in patients with myocardial bridging. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 237 patients undergone coronary angiography or coronary CT in our hospital between January 2016 and June 2019. The cases were divided into group of level I (compression<50%) and level II (compression ≥50%) by the ratio of systolic compression of myocardial bridging at coronary artery. Another 27 patients without coronary heart disease and myocardial bridging were included as controls. All participants underwent echocardiography to evaluate the changes of left ventricular configuration and functional indicators. **Results:** Simple myocardial bridging was detected in 42 patients (17.7%), and generally occurred at the left anterior descending artery. By comparing the patients with level I myocardial bridging and healthy controls, patients with level II bridging had significantly decreased left ventricular diastolic function index E and e', yet elevated E/e'. The difference was significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The left ventricular diastolic function remains no change in patients with level I of myocardial bridging, yet significantly degenerates in those with myocardial bridge level II, particularly the left ventricular diastolic function tends to gradually weaken with aggravated systolic compression ratio of coronary myocardial bridges.

【Key words】 coronary myocardial bridge; left ventricle; diastolic function

冠状动脉(简称冠脉)正常情况下走行于心外膜面,当冠状动脉的某段走行于心肌中,通常被冠状动脉覆盖的这段心肌纤维称为心肌桥,这条被覆盖的冠状动脉称为壁冠状动脉。既往认为心肌桥是一种无临床意义的解剖变异,近年来,一些研究发现心肌桥具有一定的保护远段心肌的作用^[1],但更多的研究则认为心肌桥可能导致严重心血管事件的发生。因此早期评价心肌桥患者心功能、及时发现患

者心功能的异常改变,对患者进一步治疗及预后具有重要的临床价值。本研究通过心脏超声定量指标评价心肌桥患者左心室功能情况,从而为临床进一步诊疗提供决策支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2016年1月~2019年6月入住弋矶山医院行冠状动脉造影检查的患者

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(1704J0804048)

收稿日期:2019-11-07

作者简介:张霞(1980-),女,副主任医师,(电话)13966023168,(电子信箱)yjsusd@163.com;

吴敬医,男,副主任医师,(电子信箱)yjsicu@163.com,通信作者。

181 例和冠脉 CT 检查的患者 56 例,共 237 例。临床诊断为单纯心肌桥的患者纳入为心肌桥组,明确无心肌桥者且冠状动脉正常的纳入为对照组。心肌桥按 Nobel^[2]对收缩期壁冠状动脉受压的狭窄程度分级:① I 级, <50%;② II 级, ≥50%。排除标准:冠心病、心肌梗死、心肌病、心脏瓣膜疾病、先天性心脏病、房颤、超声图像不满意。所有患者均行心脏超声检查。

1.2 仪器与方法 仪器:采用 Philips Epic7C 超声诊断仪,配有 S5-1 探头,频率 3.5 ~ 5 MHz。

方法:受检者左侧卧位,根据美国超声心动图学会(American society of echocardiography, ASE)指南推荐标准切面检查并且测量心脏构型及功能的常规指标,左心房内径(left atrial dimension, LAD);左心房容积(left atrial volume, LAV);左心室后壁舒张末厚度(left ventricular posterior wall thickness, PWT);室间隔舒张末期厚度(ventricular septal end-diastolic thickness, IVST);左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD);二尖瓣舒张早期及舒张晚期血流速度(E, A),计算 E/A;TDI 测量二尖瓣舒张早期室间隔、侧壁瓣环峰值速度的均值(e'),计算平均 E/e'。记录身高、体质量,通过公式计算出体表面积(BSA), $BSA = 0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体质量}(\text{kg}) - 0.1529$,并进一步标化得出标化后指标:左心房内径指数(left atrial dimension index, LADI)、左心房容积指数(left atrial volume, LAVI)、左心室舒张末内径指数(left ventricular end diastolic dimension, LVEDDI)。以上数据均测量 3 次,取平均值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计数资料采用卡方检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,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 心肌桥患者的一般情况 本研究共纳入行冠脉造影检查的患者 181 例,发现单纯心肌桥患者 25 例;行冠脉 CT 检查的患者 56 例,发现单纯心肌桥患者 17 例。结果共发现单纯心肌桥患者 42 例,检出率为 17.7%,心肌桥均位于左前降支中段。其中心肌桥 I 级患者 22 例,年龄(63.1±11.0)岁;心肌桥 II 级患者 20 例,年龄(59.8±9.0)岁;无心肌桥且

冠状动脉未见异常者 27 例,年龄(57.8±10.0)岁。

正常对照组与心肌桥 I 级组、II 级组间年龄、性别、糖尿病、血压、心率情况进行统计学分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、图 1~2。

表 1 各组患者一般情况比较

组别	n	性别		年龄/岁	高血压		心率/(次/分钟)
		男	女		有	无	
正常对照组	27	11	16	57.8±10	16	11	69±5.9
I 级组	22	8	14	63.1±11	8	14	71±7.0
II 级组	20	10	10	59.8±9	11	9	72±8.7
χ^2/F		0.830		1.626	2.748	1.280	
P		0.660		0.204	0.253	0.285	



图 1 心肌桥冠脉造影



图 2 心肌桥冠脉 CT

2.2 心肌桥 2 个亚组与正常对照组间左心构型参数之间的比较 心肌桥 II 级组、心肌桥 I 级组及正常对照组的左心构型指标间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表2 各组间左心构型指标比较

组别	n	LAVI	LVI	LVMI	IVS	LVPW	AAO
正常对照组	27	33.9±4.7	28.0±3.7	57.4±11	8.26±1.5	7.70±1.07	35.5±3.4
I级组	22	31.6±6.8	27.6±2.9	57.5±9.6	7.77±0.92	7.64±0.79	34.7±4.0
II级组	20	32.3±6.2	27.8±3.1	57.8±8.8	8.10±1.0	7.95±1.0	35.7±3.3
F		0.938	0.132	0.006	1.016	0.611	0.455
P		0.396	0.877	0.994	0.368	0.546	0.636

2.3 心肌桥 2 个亚组与正常对照组间左心室舒张功能参数比较 与心肌桥 I 级组及正常对照组比较,心肌桥 II 级组左室舒张功能指标 E、e'降低,E/e'升高,差异有统计学意义(P<0.05);各组间左室舒张功能指标 E/A 及左室收缩功能指标 EF 差异均

无统计学意义(P>0.05);心肌桥 I 级组左室舒张功能指标 E、E/A、e'、E/e'及左室收缩功能指标 EF 与正常对照组比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表3、图3~4。

表3 各组间左心室舒张功能参数比较

组别	n	E/(cm/s)	A/(cm/s)	e'/(cm/s)	E/A	E/e'	EF
正常对照组	27	78.5±8.0	83.3±12.8	6.76±0.96	0.96±0.15	11.8±1.9	64.3±3.6
I级组	22	75.8±8.8■	80.2±10.0	6.21±0.74△	0.95±0.12	12.3±1.8■	66.0±5.1
II级组	20	72.5±7.1△	77.1±8.2	5.13±0.80△#	0.95±0.15	14.4±2.0△#	65.3±4.6
F		3.170	1.928	21.364	0.022	10.963	0.914
P		0.048	0.154	0.000	0.979	0.000	0.406

与正常组比较,△P<0.05;与正常组比较,■P>0.05;与轻度组比较,#P<0.05。

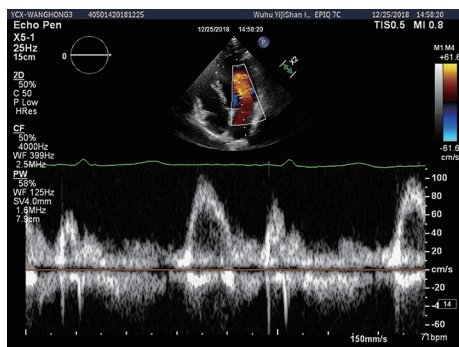


图3 心肌桥 I 级二尖瓣口血流频谱图

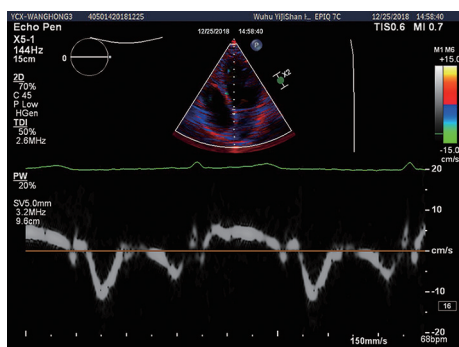


图4 心肌桥 I 级二尖瓣间壁瓣环运动图

3 讨论

Grainciance 于 1922 年首先提出了心肌桥概念。心肌桥是覆盖在心外膜冠状动脉某个节段的心肌,是一种先天发育异常。一些研究认为心肌桥具有一

定的保护远段心肌的作用,是一种良性变异。随着检查技术的飞速发展、临床医学证据的不断累积,近些年来对心肌桥有了新的发现,认为心肌桥可能导致严重心血管事件的发生,例如心肌缺血、心绞痛、急性冠状动脉综合征、左心室功能障碍、心律失常、甚至猝死^[3-6]等。因此早期发现心肌桥患者心功能的改变,及时无创、准确地诊疗心肌桥患者,具有重要的临床应用价值。

尸检显示心肌桥的解剖检出率较高,可高达 80.0% 左右,而目前临床上诊断心肌桥的方法,主要以冠脉血管造影及心脏冠脉 CT 检查为主,冠脉血管造影对心肌桥的检出率约为 16.0%,心脏冠脉 CT 的心肌桥检出率约为 58.0%^[7]。本研究中心心肌桥的发生率为 17.7%,与既往结论相符合。相关研究报道 67.0%~98.0% 的心肌桥见于冠脉左前降支^[6],其中以左前降支中段最为常见,而右冠状动脉及左冠状动脉回旋支较为少见,且大多数情况下出现在单支的冠状动脉,然同一支冠状动脉可出现两个以上心肌桥。本次研究中显示患者的心肌桥均位于左冠状动脉前降支,与相关报道基本相符合。

本研究通过对单纯心肌桥患者左心室构型及功能研究发现,单纯心肌桥组与正常对照组各组间左心室构型及 LVEF 差异无统计学意义(P>0.05),从而提示心肌桥早期对于心脏构型及整体收缩功能均无明显变化。然而与心肌桥 I 级组、正常对照组比较,

心肌桥Ⅱ级组反映左心室舒张功能的指标 E、e'数据均明显减低, E/e'明显增大, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 心肌桥Ⅰ级与正常对照组间左心室舒张功能指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。e'逐渐减低, E/e'逐渐增大, 说明左室舒张功能逐渐减退, 故而本研究结果表明心肌桥Ⅰ级组左心室舒张功能无明显改变, 而心肌桥Ⅱ级组的左室舒张功能明显降低, 说明随着心肌桥内壁冠状动脉收缩压迫程度的加重, 导致左心室的舒张功能明显减退。左心室功能改变的常见原因有心肌缺血、心肌本身的病变以及一些全身性疾病。既往研究表明心肌桥可导致冠状动脉供血减少, 从而导致心肌缺血。心肌桥导致冠状动脉供血减少有以下几种原因, 首先, 心肌桥段对自身壁冠状动脉有保护作用, 故而不宜粥样硬化; 然而这种保护作用打破了血管内环境的平衡, 从而使心肌桥近端生物力学变化, 导致邻近冠状动脉血管壁血流紊乱, 血管内血流非层流状态容易损伤动脉内膜, 导致血管动脉粥样硬化内皮细胞表型增多, 故而导致壁冠状动脉邻近冠状动脉粥样硬化加重^[8], 并且还有可能引起血管痉挛^[9], 从而导致心肌缺血。其次, 正常冠状动脉供血以舒张期为主, 收缩期的冠脉血流量一般只有舒张期的 15% 左右, 由于心室的舒张分为早、中期的快速充盈和晚期的被动充盈, 当收缩期开始, 壁冠状动脉段受到心肌桥的压迫, 血流受阻甚至停止, 舒张期壁冠状动脉解除压迫, 故而血管内出现较大压差, 出现冠脉造影中称之为“挤奶现象”, 因此不仅减少了收缩期心肌血流量, 也使舒张早、中期血流量减少, 从而使冠状动脉的血流储备明显减少, 并且近年来, Yamada 等^[10]通过血管内超声也证实心肌桥对壁冠状动脉的血流灌注减少不只限于收缩期, 而是持续至舒张早、中期, 严重时甚至在整个舒张期都有血流量减少, 故而导致心肌的缺血。最后, 由于心肌桥在心脏收缩期增加的冠状动脉内压力负荷可能会限制血管的重构, 故而冠状动脉不能完全恢复正常稳定状态^[11], 再加上患者自身原有的疾病, 如高血压、糖尿病、心肌病等势必加重心肌缺血。由于心肌缺血使心肌能量供应减少, 故而降低左心室松弛性, 即左心室的舒张功能受损。因此缺血早期, 首先出现左心室舒张功能减退, 整体收缩功能无明显变化。此外, 心肌桥动脉受压程度的增加, 可能对舒张与收缩期血流的影响增大, 心肌缺血逐渐加重, 因而对左心室舒张功能损伤亦增加。因此本研究结果证实了心肌桥可导致左心室

舒张功能减退, 并且减退的程度与心肌桥收缩期压迫程度相关。

本研究存在一些局限性, 比如由于样本量的不足, 且未对肌桥动脉收缩期压迫程度 $\geq 50\%$ 的患者进行进一步的分组研究, 有待扩大样本量进行更深入的研究。

综上所述, 心肌桥最常见于左前降支, 心肌桥壁冠状动脉收缩期压迫程度 $\geq 50\%$ 的患者左心室舒张功能显著减退, 并随着心肌桥壁冠状动脉收缩期压迫程度的加重而逐渐减退。超声检查可以作为评价心肌桥患者心脏构型及功能变化的一种可靠方法。

【参考文献】

[1] 丁世军, 黄榕翀, 贾崇富, 等. 壁冠状动脉心肌桥与冠状动脉粥样硬化关系的临床研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10):873-878.

[2] NOBLE J, BOURASSA MG, PETITCLERC R, et al. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction [J]? Am J Cardiol, 1976, 37(7):993-999.

[3] YUAN SM. Myocardial bridging [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2016, 31(1):60-62.

[4] ERBEL R, GE J, MOHLENKAMP S. Myocardial bridging: a congenital variant as an anatomic risk factor for myocardial infarction [J]? Circulation, 2009, 120(5):357-359.

[5] TARANTINI G, MIGLIORE F, CADEMARTIRI F, et al. Left anterior descending artery myocardial bridging: a clinical approach [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(25):2887-2899.

[6] CORBAN MT, HUNG OY, ESHTEHARDI P, et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(22):2346-2355.

[7] TEOFILOVSKI-PARAPID G, JANKOVIC R, KANJUHV V, et al. Myocardial bridges, neither rare nor isolated-Autopsy study [J]. Ann Anat, 2017, 210:25-31.

[8] TORII S, VIRMANI R, FINN A. Myocardial bridge and the progression of atherosclerotic plaque in the proximal segment [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(6):1250-1251.

[9] YU M, ZHOU L, CHEN T, et al. Myocardia ischemia associated with a myocardial bridge with no significant atherosclerotic stenosis [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15:165.

[10] YAMADA R, TREMMEL JA, TANAKA S, et al. Functional versus anatomic assessment of myocardial bridging by intravascular ultrasound: impact of arterial compression on proximal atherosclerotic plaque [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(4):e001735.

[11] HUMPHREY JD. Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels [J]. Cell Biochem Biophys, 2008, 50(2):53-78.

自动乳腺全容积成像联合声触诊组织定量技术与钼靶对乳腺癌诊断的对比研究

强邦红,沈春云,汪珺莉,秦 信,罗莉莉,许导靖,徐春燕,张 涛

(芜湖市第二人民医院 超声医学科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探讨自动乳腺全容积成像(ABVS)联合声触诊组织定量技术(VTQ)与钼靶(MG)对乳腺癌的诊断价值。**方法:**应用ABVS、VTQ与MG对140例女性患者的169个乳腺肿块进行检查,以术后常规病理作为金标准,比较ABVS、VTQ以及两者联合应用与MG的诊断效能。**结果:**ABVS、VTQ及两者联合、MG诊断乳腺癌的灵敏度、特异度、准确率分别为87.21%、97.59%、92.31%、79.06%、93.97%、86.39%、95.34%、96.38%、95.85%、74.41%、67.46%、71.01%。曲线下面积(AUC)分别为0.896、0.876、0.940、0.854。两者联合诊断乳腺肿块的准确率与MG相比,差异有统计学意义($\chi^2=37.755, P=0.000$)。ABVS、MG对乳腺肿块检出率分别为100%(169/169)、79.29%(134/169),差异有统计学意义($\chi^2=39.043, P=0.000$)。**结论:**ABVS与VTQ都具有较高的诊断价值,两者联合应用相比MG在诊断乳腺肿块中有较高的准确率,具有良好的应用前景。

【关键词】自动乳腺全容积成像;声触诊组织定量技术;乳腺肿块;钼靶

【中图分类号】R 737.9;R 445.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.019

Comparative study on automated breast volume scanning with virtual touch tissue quantification and mammography for breast cancer

QIANG Banghong, SHEN Chunyun, WANG Junli, QIN Xin, LUO Lili, XU Daojing, XU Chunyan, ZHANG Tao

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

【Abstract】Objective: To assess the diagnostic value of the automated breast volume scanning (ABVS) combined with virtual touch tissue quantification (VTQ) and mammography (MG) for diagnosis of breast cancer. **Methods:** 140 women patients with 169 breast lesions were examined by ABVS, VTQ and MG, followed by postoperative pathology confirmation. Then the diagnostic efficiency was compared regarding simple ABVS, VTQ, and combined examinations of the two techniques and MG. **Results:** The sensitivity, specificity and accuracy by simple ABVS, VTQ, and combined use of the two examinations and MG in diagnosing breast lesions were 87.21%, 97.59%, 92.31%, 79.06%, 93.97%, 86.39%, 95.34%, 96.38%, 95.85%, 74.41%, 67.46%, and 71.01%, respectively. The area under the curve was 0.896, 0.876, 0.940 and 0.854 for ABVS, VTQ, combination of two examinations and MG, respectively. The accuracy rate of ABVS plus VTQ for diagnosing breast lesions were higher than that of MG ($\chi^2=37.755, P=0.000$), and detection rate of ABVS and MG was respectively 100% (169/169) and 79.29% (134/169), with ABVS being higher than that of MG ($\chi^2=39.043, P=0.000$).

Conclusion: Both ABVS and VTQ have higher diagnostic value, yet combined use of the two techniques may lead to higher accuracy than MG in the diagnosis of breast lesion, suggesting that such diagnosis can be promising.

【Key words】 automated breast volume scanning; virtual touch tissue quantification technology; breast lesions; mammography

近年来国内乳腺癌的发病率持续上升,越来越年轻化,严重威胁女性健康。钼靶检查(mammography, MG)作为乳腺癌筛查的最常用检查方法之一,对微钙化检出率高,但其为放射性检查,孕妇及年龄<35岁女性不建议检查,并且对致密型乳腺诊断灵

敏度较低^[1];而自动乳腺全容积成像(automated breast volume scanning, ABVS)与声触诊组织定量技术(virtual touch tissue quantification, VTQ)作为超声检查的新技术手段,两者联合应用在乳腺恶性肿瘤的鉴别诊断中的价值研究较少。本研究以术后常

基金项目:芜湖市卫健委课题研究项目(2019WWKJ06)

收稿日期:2019-10-24

作者简介:强邦红(1984-),男,主治医师,硕士,(电话)18155396165,(电子信箱)qbh1986317@163.com;

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

规病理结果作为金标准,应用 ABVS、VTQ 与 MG 对 169 个乳腺肿块进行了对比分析,探讨其诊断价值和临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 6 月~2019 年 8 月在芜湖市第二人民医院经手术病理证实的 140 例患者(共 169 个肿块),均为女性,年龄 37~81 岁,平均(48.5±8.9)岁,病灶直径 0.7~4.6 cm。

1.2 仪器与方法

1.2.1 使用西门子 Acuson S 2000 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 7~14 MHz。首先用手持超声对双乳进行扫查,发现病灶后启动声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)中的 VTQ 模式,嘱患者屏气,探头扫查方向与皮肤保持垂直并轻触肿块,尽量避开肿块内粗大钙化和液化坏死区域,机器自动测算出肿块的剪切波速度(shear wave velocity, SWV)(单位:m/s),每个肿块测量不少于 5 次,然后计算出平均值。机器常规设定 SWV 值量程为“0~9 m/s”,如同一部位多次测量均显示为“X.XX m/s”时,则将 SWV 值记为“9 m/s”。然后启用 ABVS 系统进行扫查,双乳均匀足量涂抹耦合剂,嘱患者勿动,保持平静呼吸按顺序对双乳进行正位、外侧位及内侧位扫查,扫查完毕后将图像传输至 ABVS 后处理系统工作站。ABVS 诊断标准:冠状面出现“汇聚征”或“虫噬样”边缘即诊断为乳腺恶性肿瘤;ABVS 联合 VTQ 检查具备两者之一特征即诊断为乳腺恶性肿瘤;冠状面出现“汇聚征”或“虫噬样”边缘、肿块内平均 SWV 值≥最佳诊断截断值。

1.2.2 钼靶检查 采用 GE 全数字化乳腺钼靶机,对双乳进行侧位、内外斜位和轴位投照。由 1 位在乳腺影像诊断方面具有丰富经验的放射科医师通过工作站进行软阅片。

1.2.3 BI-RADS 分类标准 根据 2013 版乳腺影像报告和数据库系统(BI-RADS)分类标准进行诊断分类,本研究将 BI-RADS 2、3、4A 类归为良性病灶,4B、4C、5 类归为恶性病灶。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。构建各检查方法的 ROC 曲线,并获取 SWV 值最佳诊断截断值;计数资料采用例数或百分数表示,组间采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果 140 例女性患者的 169 个乳腺肿

块,其中良性 83 个(纤维腺瘤 64 个,导管内乳头状瘤 5 个,良性叶状肿瘤 6 个,腺病伴导管上皮增生 3 个,腺病伴梭形细胞增生 1 个,腺病伴导管扩张 2 个,肉芽肿性炎 1 个,脂肪坏死 1 个),恶性 86 个(浸润性乳腺癌非特殊类型 76 个,导管原位癌 8 个,黏液癌 1 个,髓样癌 1 个)。

2.2 诊断结果比较 结果显示,良性肿块 SWV 值(2.74±1.44) m/s 低于恶性肿块 SWV 值(7.40±2.76) m/s,差异有统计学意义($t = 13.688, P < 0.05$)。本研究中 SWV 值的最佳诊断截断值为 3.92 m/s。两者联合组灵敏度均高于 VTQ 组和 MG 组($P < 0.05$),而两者联合组与 ABVS 组间及 ABVS、VTQ 和 MG 3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$);两者联合组、ABVS 组、VTQ 组特异度均高于 MG 组($P < 0.05$),而两者联合、ABVS 和 VTQ 3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$);两者联合组、ABVS 组、VTQ 组准确率均高于 MG 组($P < 0.05$),两者联合组高于 VTQ 组($P < 0.05$),而 ABVS 与 VTQ 组间、两者联合与 ABVS 组间差异无统计学意义($P > 0.05$);两者联合组曲线下面积均大于 ABVS、VTQ 和 MG 3 组($P < 0.05$),而 ABVS、VTQ 和 MG 3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1、图 1。

表 1 各检查方法诊断价值比较[% (n)]

检查方法	灵敏度	特异度	准确率	AUC
ABVS	87.21 (75/86) ^{ab}	97.59 (81/83) ^a	92.31 (156/169) ^{ab}	0.896 ^a
VTQ	79.06 (68/86) ^a	93.97 (78/83) ^a	86.39 (146/169) ^a	0.876 ^a
两者联合	95.34 (82/86) ^b	96.38 (80/83) ^a	95.85 (162/169) ^b	0.940 ^b
MG	74.41 (64/86) ^a	67.46 (56/83) ^b	71.01 (120/169) ^c	0.854 ^a
χ^2	16.340	51.678	51.938	16.479
P	0.001	0.000	0.000	0.001

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 $P < 0.05$ 。

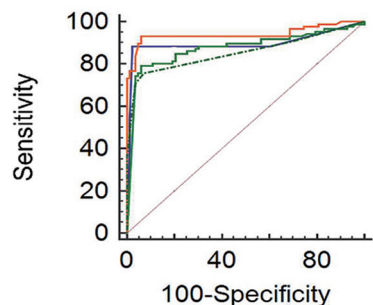


图 1 ABVS、VTQ 及两者联合、MG 诊断乳腺恶性肿瘤的 ROC 曲线图

2.3 ABVS 与 MG 对乳腺肿块检出率的比较 AB-

VS 乳腺肿块检出率为 100.00% 高于 MG (79.29%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 39.043, P = 0.000$)。见表 2。

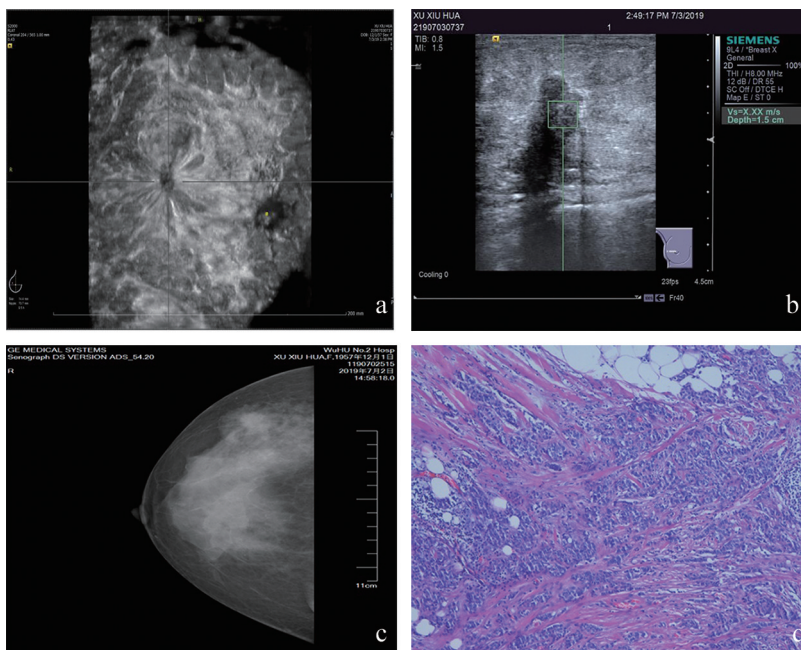
表 2 ABVS 与 MG 对乳腺肿块检出率的比较

检查方法	n	检出率/%
ABVS	169	100.00(169/169)
MG	169	79.29(134/169)

2.4 ABVS 与 MG 对乳腺恶性肿块内微钙化检出率的比较 MG 检出乳腺恶性肿块微钙化比率 (45.34%) 与 ABVS (40.69%) 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.379, P = 0.538$)。见表 3。

表 3 ABVS 与 MG 对乳腺肿块内微钙化检出率的比较

检查方法	n	检出率/%
ABVS	86	40.69(35/86)
MG	86	45.34(39/86)



a: 右乳 9 点钟方向一大小约 18 mm×25 mm 实性低回声肿块, 冠状面呈典型“汇聚征”; b: 肿块内 SWV 值为 X.XX m/s; c: 右乳外上不规则高密度影, 边缘可见毛刺; d: 常规病理证实为浸润性乳腺癌 (HE ×200)。

图 2 ABVS、VTQ、MG 及病理图

本研究中 ABVS 对乳腺肿块检出率高于 MG ($P = 0.000$), ABVS 系统可全方位多层次显示乳腺肿块的图像特征及结构特点, 类似于核磁共振的容积成像, 减少了肿块的漏诊率。而 MG 对腺体致密且脂肪含量少的乳腺穿透力弱且容易造成影像重叠, 缺乏对比, 对一些较小肿块容易漏诊^[7]。在国内女性乳腺癌高发群体中, 致密型乳腺占很大比例, 特别在无微钙化时, MG 检查更易漏诊^[8], 而 ABVS 不受腺体致密的影响, 全方位多层次扫描利于观察腺体各层面的肿块, 很好地弥补了 MG 肿块检出率

3 讨论

ABVS 是近年来应用于临床的一种全新乳腺成像模式, 可自动准确定位病灶部位, 并同时获取常规超声所不能显示的冠状面图像, 为临床提供一种规范化的检查模式^[2-3]。本研究中 76 个乳腺肿块经病理证实为浸润性乳腺癌非特殊类型, 其中 49 个 ABVS 冠状面出现“虫噬样”边缘或“汇聚征”(图 2), 这表明冠状面图像上出现“汇聚征”是浸润性乳腺癌非特殊类型的重要征象, 与以往相关研究基本一致^[4]。多数学者认为“汇聚征”的形成体现了病灶与周围组织之间的关系, 与肿瘤向周围邻近组织浸润生长, 诱导其纤维结缔组织过度增生并造成牵拉所致^[5-6]。

的不足。

MG 作为诊断乳腺病变的重要检查方式, 对钙化特别敏感, 可检出直径 50 μm 的砂砾状钙化, 而钙化能吸收较多 X 线, 在 X 光片上显示为白色亮点, 由于钙化与周围组织形成了很好的天然对比, 因此钙化易于被检出和描述其特征, MG 特别是对手持超声容易漏诊的以微钙化为主要表现的导管原位癌更具诊断优势。本研究中 ABVS 与 MG 对乳腺恶性肿块的微钙化检出率相近, 差异无统计学意义, 分析原因可能由于国内女性大多为致密型乳腺, 导管

原位癌的病例数较少,导致 MG 对微钙化的阳性检出率有所减低,另外 ABVS 图像分辨率高,图层间距薄,仅 0.5 mm,可从多角度、多层面立体地观察整个乳腺腺体各层面的结构,同时利用工作站的后处理系统还可对图像进行对比度调节,提高了 ABVS 对微钙化(尤其是无肿块的微钙化)的检出率^[9]。

VTQ 技术是通过计算组织横向振动产生的剪切波,定量评估检测区域的弹性,弹性越差、组织越硬的区域其 SWV 值越高^[10]。本研究通过 VTQ 测得 83 个乳腺良性肿块 SWV 值为(2.74±1.44)m/s,86 个恶性肿块 SWV 值为(7.40±2.76)m/s,以 3.92 m/s 作为良恶性肿瘤的诊断截断值时,其 SWV 值差异有统计学意义($t = 13.688, P = 0.000$),这表明应用 VTQ 技术可提供乳腺病变部位的弹性信息,可初步对乳腺良恶性肿瘤进行鉴别诊断。

ABVS 与 VTQ 两者联合应用对乳腺肿块进行诊断,86 个乳腺恶性肿瘤中,其中 82 个诊断正确,两者联合应用其诊断效能较 ABVS、VTQ 及 MG 3 种检查方法单用时均有所提高。本研究中各检查方法均将 1 例脂肪坏死误认为恶性病变,脂肪坏死是临床上一种较为少见的乳腺良性病变,其图像缺乏特异性且复杂多变,与乳腺癌很难鉴别;由于本研究所收集的病例样本主要以浸润性乳腺癌、纤维腺瘤等一些常见的病理类型为主,其他少见类型的病变数据较少,探讨 ABVS、VTQ 与 MG 在一些少见病理类型的乳腺病灶中的应用比较,有待收集更多病例数据进行研究分析。

综上所述,ABVS 与 VTQ 技术在乳腺肿块诊断中的联合应用,其诊断效能高于 MG,且能为乳腺病变的诊断提供更多信息;在临床工作中,将 ABVS、VTQ 和 MG 检查相结合使用,可同时发挥各自优势,

具有很好的应用前景。

【参考文献】

[1] RECHTMAN LR, LENIHAN MJ, LIEBERMAN JH, *et al.* Breast-specific gamma imaging for the detection of breast cancer in dense versus nondense breasts [J]. *Am J Roentgenol*, 2014, 202(2): 293-298.

[2] 谭艳娟,包凌云,黄安茜,等. 乳腺恶性肿瘤冠状面汇聚征与临床病理学相关因素分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(7): 587-589.

[3] XIAO YM, CHEN ZH, ZHOU QC, *et al.* The efficacy of automated breast volume scanning over conventional ultrasonography among patients with breast lesions [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(3): 293-296.

[4] 何其佳,赵玉珍,阳练,等. 乳腺超声自动容积成像技术与钼靶诊断乳腺肿物的对比研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(9): 783-786.

[5] 朱罗茜,包凌云,谭艳娟,等. 自动乳腺全容积成像对 BI-RADS 4A 类肿块再评估的诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32(5): 404-406.

[6] 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.

[7] 苏昆仑,徐海滨,张正贤,等. 自动乳腺全容积扫查系统对致密乳腺中乳腺癌的诊断价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24(1): 55-59.

[8] BERTRAND KA, TAMIMI RM, SCOTT CG, *et al.* Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(6): R104.

[9] 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): 489-492.

[10] KONG WT, ZHOU WJ, WANG Y, *et al.* The value of virtual touch tissue imagin quantification in the differential diagnosis between benign and malignant breast lesions. [J]. *Med Ultrasonics*, 2019, 46(4): 459-466.

中文版自我分化量表在青少年群体中的信效度研究

郑逸凡,张 婷

(皖南医学院 心理学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:以青少年群体为样本检验自我分化量表修订版(DSI-R)的信度和效度。**方法:**在芜湖市部分初中、高中和大学抽取 1500 名学生用 DSI-R 进行测试,完成项目分析、探索性因子分析、内部一致性信度检验和效标关联效度分析。**结果:**修订后的 DSI-R 具有较好的项目区分度,各条目与总分相关系数为 0.331~0.650(P 均 <0.001), CR 值为 3.282~25.517(P 均 <0.01);探索性因子分析提取了 5 个公因子,方差累计贡献率为 50.589%;问卷 α 系数、分半信度分别是 0.583~0.893、0.580~0.844。**结论:**修订后的中文版自我分化量表的信度、效度均较理想,符合心理测量学的要求。

【关键词】自我分化;信度;效度;青少年

【中图分类号】B 844.2 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.020

Verifying the reliability and validity of revised Chinese Differentiation of Self Inventory in adolescents

ZHENG Yifan, ZHANG Ting

Psychology Teaching and Research Section, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【Abstract】Objective: To verify the reliability and validity of differentiation of self inventory-revised version (DSI-R) in adolescents. **Methods:** DSI-R was used to survey 1500 students from middle and high schools as well as colleges in Wuhu area, and verified through analysis of the items in DSI-R, exploratory factors, internal consistency estimation, and validation of the reliability and criterion. **Results:** The findings indicated better differentiation among items defined in the revised Chinese version of DSI, with correlation coefficients ranging from 0.331 to 0.650 (all $P < 0.001$), and critical value (CR) from 3.282 to 25.517 (all $P < 0.01$). Exploratory factor analysis determined by the 5 dimensions showed 50.59% by accumulated variance contribution rate. The Cronbach's α coefficient and split-half reliability were 0.583-0.893 and 0.580-0.844, respectively. **Conclusion:** Revised Chinese version of DSI has better split-half reliability, structural validity and validity associated with criteria, and can meet with psychometric standard.

【Key words】 differentiation of self; reliability; validity; adolescents

自我分化是指面对情感压力时,个体仍旧可以避免自动化反应,通过思考做出回应的能力。自我分化主要包含两个维度:内心层面,自我分化是区分情感和智力思维并平衡两者功能的能力;人际层面,它是个体同时实现自我且维持紧密的人际关系的能力^[1]。自我分化是 Bowen 系统家庭治疗理论的重点,该理论主要关注的是父母在原来家庭中的相互交往方式对他们和孩子的交往的影响。1998 年 Skowron 和 Friedlander 根据该理论编制了自我分化量表(DSI),重点关注成人(25 岁以上)以及他们对

重要关系的态度和表现。随后,Skowron 和 Schmitt 对问卷进行了修订,得出由 46 个条目组成的自我分化量表修订版(differentiation of self inventory-revised, DSI-R),包含四个维度:情绪反应性(emotional reactivity, ER),自我位置(i-position, IP),情感断绝(emotional cutoff, EC)和与人融合(fusion with others, FO)^[2]。已有研究者对 DSI-R 在非英语文化环境下的适用性进行了探索,另有一些研究者对该量表在更大样本范围内的有效性进行了尝试^[3-6]。然而在国内,目前已有的实证研究大多针对的是在校

基金项目:大学生心理健康教育研究中心安徽省人文社会科学重点研究基地开放基金(SJD201802);安徽省哲学社会科学青年规划项目(AHS-KQ2014D87)

收稿日期:2019-11-12

作者简介:郑逸凡(1992-),男,2017 级硕士研究生,(电话)13965158012,(电子信箱)raphaelzheng24@126.com;

张 婷,女,副教授,硕士生导师,(电子信箱)springall@126.com,通信作者。

大学生,对该量表在整个青少年群体中的适用情况还缺乏检验。因此,本研究以安徽省芜湖市青少年群体为考察对象,探究自我分化量表修订版在该群体中的适用性,并初步探索个体自我分化水平在年级、性别上的差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究以在读中学生、大学生为测试对象,采用分层整群随机抽样的方法,选取了安徽省芜湖市三所普通高校各年级及三所中学初二、初三、高二、高三的学生,共发放问卷 1500 份,回收有效问卷 1257 份。其中,男生 533 人(42.5%),女生 724 人(57.5%);初二学生 119 人(9.5%),初三学生 124 人(9.9%),高二学生 136 人(10.8%),高三学生 129 人(10.3%),大一学生 178 人(14.2%),大二学生 178 人(14.2%),大三学生 181 人(14.4%),大四学生 212 人(16.7%);年龄 13~22 岁,平均年龄(18.70±2.59)岁。

1.2 研究工具

1.2.1 DSI-R^[2] 此量表于 2003 年由 Skowron 主持完成修订的。该量表共 46 个条目,经国外部分研究者验证信度和效度较高。笔者对 DSI-R 进行翻译时采用了双向互译,并对其中一部分与我国国情不相符合的表述进行了改动,如在翻译时将原文中的“配偶/伴侣”修改为“亲密的人”。最开始由含笔者在内的两名心理学研究生翻译了原量表,对比整合后形成中文版初稿;之后请一名专业翻译人员将中文版初稿回译,对照原文对译文进行修改;最终由两名心理学教授对其进行审核,形成中文版 DSI-R 量表。

1.2.2 自尊量表(SES)^[7] 此量表用来评定青少年自我价值和自我接纳的总体感受,含 10 个条目,记分方式为 4 级评分(4:非常符合,3:符合,2:不符合,1:很不符合),自尊程度与总分呈正比。该量表的中文版应用广泛,但在使用过程中,条目 8 应如何处理是一个争议较大的话题。有研究认为,只有将条目 8 直接改为正向计分或排除此题不计入统计,该量表的鉴别度和信效度才能较为良好^[8]。为保持量表总分不变,本研究选择对条目 8 使用正向计分替代原量表的反向计分。

1.2.3 交往焦虑量表(IAS)^[7] 该量表是 Leary 于 1983 年编制完成的,主要用于评定主观的、与行为割裂的社交焦虑体验。量表由 15 个自陈式条目组成,量表总分从 15 分(交往焦虑程度最低)到 75 分(交往焦虑程度最高),焦虑程度与总分呈正比。本

研究直接采用由汪卫东等翻译的中文版量表,未做任何修改。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析,主要运用的统计方法包括探索性因子分析、Pearson 直线相关分析及独立样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 项目分析 首先根据各题和总分的相关关系,剔除相关性过低的条目 4、7、9、11、15、19、22、23、27、31、36、37、41、43、45;同时,在上述 15 个条目中,4、7、11、15、19、23、27、37、43 这 9 项的决断值(CR)也未达到显著水平或 *t* 的绝对值<3。详见表 1。

2.2 探索性因子分析 本研究中 31 个项目的 KMO 统计量为 0.937,因子分析适应性极佳^[9];且经 Bartlett 球形检验 $\chi^2 = 13\ 081.987$ ($df = 496, P < 0.001$),同样说明适合做因子分析。对数据使用主成分分析法及斜交旋转,经因子分析,排除因素负荷<0.32 或存在双重载荷(双重负荷均在 0.3 以上且负荷之差<0.2)的 2、20、24、26、34 五个条目。结果显示特征值>1 的因子有 5 个,解释了 50.59% 的变异。详见表 2。

从因素构成来看,探索性因子分析的结果与原 DSI-R 量表结果有所出入。因子 1 里包含 8 个条目,17、25、33 来自 FO 分量表,21、30 来自 ER 分量表,28、39 来自 EC 分量表,35 来自 IP 分量表。这些题目反映的是个体对他人的情感依赖或个体在保持遵从自己内心的想法上遭遇的困难,因此将因子 1 命名为“对他人的情感依赖”。

因子 2 包含 6 个条目,29、44、46 来自 FO 分量表,38、40 来自 ER 分量表,42 来自 EC 分量表。因子 2 内的题目反映的是个体对重要人物的依赖和情感融合程度,因此将该因子命名为“对他人的超敏反应”。

因子 3 内含 6 个条目,5、13 来自 FO 分量表,其余来自 ER 分量表。因子 3 内的题目反映的是个体本身或面对环境、他人刺激时的较为强烈或不稳定的情绪反应,因此沿用原 DSI-R 量表的命名方式,将因子 3 命名为“情绪反应性”。

因子 4 内的 4 个条目中,6 来自 ER 分量表,其他 3 个条目来自 EC 分量表。该因子内的题目反映的是个体对与家人亲友等重要人物的亲密体验的恐惧感及在人际互动过程中疏离他人的情绪倾向,因此将其命名为“对重要人物的情感断绝”。

因子 5 内的两个条目均来自 EC 分量表。该因

子内的题目衡量了和他人之间的情感距离及当他人尝试亲密时的窒息感,因此将因子 5 命名为“寻求

情感距离”。

表 1 各条目与量表总得分的题总相关及决断值

项目	$\bar{x}\pm s$	题总相关	CR	项目	$\bar{x}\pm s$	题总相关	CR
1	4.33±1.26	0.537***	18.943***	24	4.18±1.28	0.418***	12.313***
2	3.70±1.47	0.511***	16.665***	25	4.07±1.26	0.467***	14.032***
3	4.84±1.31	0.331***	10.878***	26	3.28±1.39	0.604**	22.109***
4	3.47±1.23	0.095***	2.895**	27	3.65±1.20	0.023	0.018
5	3.65±1.32	0.464***	15.366***	28	3.34±1.29	0.578***	19.618***
6	3.70±1.44	0.475***	15.413***	29	3.16±1.33	0.463***	14.442***
7	3.65±1.23	0.060*	2.397*	30	3.91±1.21	0.464***	14.007***
8	3.54±1.33	0.399***	12.758***	31	3.16±1.20	-0.245***	6.066***
9	2.52±1.28	0.233***	7.011***	32	4.10±1.32	0.330***	9.039***
10	3.09±1.44	0.462***	16.081***	33	3.77±1.27	0.540***	18.227***
11	3.87±1.35	-0.046	1.273	34	3.36±1.29	0.634***	20.953***
12	4.41±1.26	0.369***	11.475***	35	3.78±1.27	0.614***	22.349***
13	3.60±1.38	0.595***	22.378***	36	4.63±1.28	0.284***	8.823***
14	3.52±1.31	0.622***	22.342***	37	2.69±2.13	-0.003	1.211
15	3.76±1.26	-0.019	1.125	38	3.09±1.30	0.556***	17.938***
16	3.54±1.36	0.520***	15.799***	39	3.75±1.24	0.529***	17.440***
17	3.99±1.31	0.493***	15.443***	40	3.51±1.21	0.468***	13.815***
18	3.76±1.36	0.583***	19.978***	41	2.79±1.50	-0.150***	3.282**
19	3.49±1.25	0.031	0.309	42	3.02±1.30	0.344***	10.315***
20	3.58±1.35	0.610***	21.822***	43	3.58±1.16	0.132***	2.869**
21	3.64±1.33	0.650***	25.517***	44	2.91±1.28	0.526***	16.971***
22	3.18±1.42	0.276***	8.653***	45	3.00±1.25	0.245***	7.852***
23	3.77±1.21	0.051	0.918	46	2.66±1.35	0.432***	13.843***

注: * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。

表 2 探索性因子分析结果

	因子 1		因子 2		因子 3		因子 4		因子 5	
	项目	负荷	项目	负荷	项目	负荷	项目	负荷	项目	负荷
	35	0.739	42	0.822	1	0.671	3	0.795	8	0.891
	33	0.737	46	0.770	10	0.599	12	0.537	16	0.818
	17	0.623	44	0.751	14	0.596	32	0.521		
	25	0.568	38	0.622	5	0.553	6	0.479		
	21	0.512	29	0.464	18	0.503				
	39	0.486	40	0.439	13	0.499				
	30	0.387								
	28	0.329								
特征根	7.271		2.271		1.307		1.233		1.070	
贡献率	27.965		8.736		5.029		4.744		4.114	
累计贡献率	27.965		36.702		41.730		46.475		50.589	

2.3 信度分析 总量表的 Cronbach α 系数为 0.893;在各维度中,除情感断绝因子的 α 系数为 0.583 外,其余维度的信度达到了理想状态。本量表的全量表分半信度为 0.844,各维度的分半信度为 0.580 ~ 0.785,总体结果较理想^[10]。具体结果详

见表 3。

2.4 结构效度分析 结构效度使用测验间的相互比较即维度间的相关,以及各维度与总量表间的相关来验证。经统计软件计算,各维度与全量表之间的相关系数为 0.575 ~ 0.869,各维度之间的相关系

数为 0.242 ~ 0.644。详见表 4。

表 3 信度分析

分测验	对他人的情感依赖	对他人的超敏反应	情绪反应性	情感断绝	寻求情感距离	总量表
α 系数	0.801	0.781	0.749	0.583	0.716	0.893
分半信度	0.785	0.744	0.767	0.580	0.716	0.844

2.5 效标关联度分析 过去的研究中已有部分学者发现,自我分化水平越高,自尊水平越高,自我分化与自尊相关性显著^[11-12];而 Bowen 认为自我分化与焦虑之间存在密切联系,处于较低自我分化水平的个体会更多地出现焦虑,一些学者的研究也印证了这一观点^[11,13-14]。因此,本研究中采用 SES 和 IAS 作为效标问卷。结果表明,除因子 2 外,其他 4

表 5 效标关联度分析

分测验	对他人的情感依赖	对他人的超敏反应	情绪反应性	情感断绝	寻求情感距离	总量表
与自尊量表相关	0.326***	-0.053	0.201***	0.310***	0.092**	0.239***
与交往焦虑量表相关	-0.452***	-0.385***	-0.387***	-0.227***	-0.387***	-0.497***

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

2.6 被试得分情况 通过独立样本 t 检验探究自我分化水平的性别差异。结果发现,男生在对他人的超敏反应、情绪反应性、寻求情感距离以及总量表上的得分高于女生 ($P < 0.05$),在对他人的情感依赖维度上则男女差异无统计学意义,而在对重要人物的情感断绝维度,女生则高于男生。详见表 6。进一步考察年级对自我分化的影响,对初中至大学不同年级自我分化各进行方差分析,结果发现不同年级学生的自我分化差异有统计学意义 ($P < 0.01$),由事后检验结果得知初二学生与大一学生两组样本间的差异是造成差异的主要原因。

表 6 性别差异检验

	男	女	t
对他人的情感依赖	3.81±0.88	3.75±0.78	1.302
对他人的超敏反应	3.17±0.96	2.97±0.84	3.903***
情绪反应性	3.76±0.93	3.58±0.86	3.347**
对重要人物的情感断绝	4.16±0.94	4.33±0.84	-3.479**
寻求情感距离	3.68±1.22	3.33±1.15	3.534***
总量表	3.70±0.74	3.60±0.63	2.460*

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

3 讨论

本次研究的目的是探究 DSI-R 量表在芜湖地区青少年群体当中的适用性。研究的结果总体上支持了 DSI-R 总量表在本研究样本群体中的运用。探索

个维度及总分与自尊得分存在正相关;5 个维度得分及总分均与交往焦虑得分存在负相关。这与已有研究结果相一致,说明量表的效标关联效度良好。具体结果详见表 5。

表 4 各维度得分与量表总分的相关系数

	总表	维度一	维度二	维度三	维度四	维度五
总表	1.00					
维度一	0.869	1.00				
维度二	0.736**	0.494**	1.00			
维度三	0.832**	0.644**	0.497**	1.00		
维度四	0.641**	0.521**	0.242**	0.443**	1.00	
维度五	0.575**	0.381**	0.391**	0.397**	0.312**	1.00

注: ** $P < 0.01$ 。

性因子分析的结果则与量表编制者提出的四维结构有所区别,为五维度结构,分别为对他人的情感依赖、对他人的超敏反应、情绪反应性、对重要人物的情感断绝以及寻求情感距离。仔细对照本研究探索的结果与原四维结构,发现区别主要在于原 I-Position 维度。该维度中除第 35 条外的其他条目,在本文中项目分析时已被排除,未参与探索性因子分析的过程。造成以上结果的缘由,可能是构建东西方文化的基础不同,在此之上又导致了东西方父母家庭教养方式的差别。不同于根植于西方价值观中的个人主义,集体主义才是中国乃至东方文化的精髓。生活于集体主义文化氛围中的中国青少年,长期受到的教育都更为强调团队意识、突出合作理念,对个体的自我意识则很少提及,家长老师对青少年自我的身份认知教育也基本处于萌芽阶段,这可能会导致在中国文化背景下成长的个体对“自我”的概念认知不明确、对涉及此概念的题项理解不明等。

研究表明,该量表有较好的信度。Cronbach α 系数为 0.893,分半系数为 0.844,各分量表的 Cronbach α 系数为 0.801、0.781、0.749、0.583、0.716,分半信度为 0.785、0.744、0.767、0.580、0.716。而在效度检验中,量表的 5 个维度与全量表得分的相关均高于此维度与其他维度的相关,符合测量学标准。同时,与交往焦虑量表及自尊量表结果的相关性研究则表明该量表具有较好的效标效度。

在性别差异方面,已有的研究尚未得出一个统一的结论。目前已有学者发现,大学生在情绪反应性、与人融合维度及总量表得分上有明显的性别差异,在自我位置和情感断绝上的差别则并不显著^[15],而也有研究认为自我分化在性别上不存在差异^[16]。本研究的结果表明,女生比男生更容易出现情绪上的波动,且反应较男生强烈;在寻求情感距离方面,男生更容易取得平衡;但女生比男生更容易摆脱与父母或较亲密的人间的情感依恋。

由于本次研究中样本的地域局限性以及偏低的贡献率,本研究中因子分析的结果应谨慎看待。如果扩大取样范围、增加样本数量,因子数目也可能会发生变化。同样,当前研究中某些条目的措词更改也可能使得复现 Skowron 和 Schmitt 的原始四维度结构变得更加困难。考虑到上述问题,还需要进一步与其他在家庭状况、家庭环境等统计特征相似的备用样本进行交叉验证,以确定原始四因素结构与当前五因素结构的可复制性。

【参考文献】

- [1] KERR ME, BOWEN M. Family evaluation [M]. New York: Norton, 1988: 10-12.
- [2] SKOWRON EA, SCHMITT TA. Assessing interpersonal fusion: reliability and validity of a new DSI fusion with others subscale [J]. Journal of Marital and Family Therapy, 2003, 29(2): 209-222.
- [3] RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ M, SKOWRON EA, JÓDAR ANCHÍA R. Adaptación al español del differentiation of self inventory-revised (DSI-R) [J]. Terapia Psicológica, 2015, 33(1): 47-58.
- [4] IİK E, BULDUK S. Psychometric properties of the differentiation of self inventory-revised in Turkish adults [J]. Journal of Marital and Family Therapy, 2015, 41(1): 102-112.
- [5] LAMPIS J, BUSONERA A, CATAUDELLA S, et al. Psychometric properties of an Italian version of the differentiation of self inventory-revised (It-DSI-R) [J]. Journal of Adult Development, 2015, 24(2): 1-11.
- [6] DRAKE JR, MURDOCK NL, MARSZALEK JM, et al. Differentiation of self inventory—short form: development and preliminary validation [J]. Contemporary Family Therapy, 2015, 37(2): 101-112.
- [7] 汪卫东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版) [M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 203-279.
- [8] 田录梅. Rosenberg(1965)自尊量表中文版的美中不足 [J]. 心理学探新, 2006(2): 88-91.
- [9] 邱皓政. 量化研究与统计分析: SPSS(PASW)数据分析范例解析 [M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2013: 337.
- [10] 吴明隆. SPSS 统计应用实务: 问卷分析与应用统计 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 112.
- [11] KIM SO, JEON YJ. A study on relationships among university students' self-differentiation, self-esteem and mental health; focused on depression and anxiety [J]. Korean Journal of Human Ecology, 2013, 22(4): 539-558.
- [12] 姚玉红, 刘亮, 赵旭东. 不同性别低年级大学生的自我分化与心理健康: 自尊的调节作用 [J]. 中国心理卫生杂志, 2011(11): 856-861.
- [13] XUE Y, XU ZY, ZAROFF C, et al. Associations of differentiation of self and adult attachment in individuals with anxiety-related disorders [J]. Perspectives in Psychiatric Care, 2018, 54(1): 54-63.
- [14] PELEG O, ZOABI M. Social anxiety and differentiation of self: a comparison of Jewish and Arab college students [J]. Personality and Individual Differences, 2014, 68: 221-228.
- [15] 宋广文, 杨孟甜. 大学生自我分化与学习倦怠的关系: 自我妨碍的中介作用 [J]. 黑龙江高教研究, 2018(2): 84-88.
- [16] 李秀锦, 孟迎芳. 大学生核心自我评价与社交焦虑的关系——自我分化的中介作用 [J]. 福建医科大学学报(社会科学版), 2018(1): 29-32.

抗白细胞介素-17 抗体治疗银屑病关节炎的 Meta 分析

占漪晴¹,徐 亮¹,袁 慧²

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 风湿免疫科,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 公共卫生学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:系统评价抗 IL-17 抗体治疗银屑病关节炎(PsA)的疗效及安全性。**方法:**通过计算机检索 PubMed、Medline、Embase 及知网、万方、维普数据库,检索时限自建库至 2019 年 5 月。根据 Cochrane 系统评价方法对纳入的研究进行文献质量评价及资料提取后,用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 7 篇研究,共 2473 例患者。Meta 分析结果显示,使用抗 IL-17 抗体治疗 24 周后的 ACR20 缓解率优于安慰剂组[OR=2.482,95% CI(1.985,3.146),P=0.000],使用抗 IL-17 抗体治疗 24 周后的 HAQ-DI 疗效改善优于阳性药物组(Etanercept)[OR=1.815,95% CI(1.135,2.904),P=0.013],差异均有统计学意义(P<0.05);在安全性方面,抗 IL-17 抗体组总不良事件发生率及严重不良事件发生率与安慰剂组及阳性药物组相当,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论:**抗 IL-17 抗体治疗银屑病关节炎安全有效。

【关键词】抗白细胞介素-17 抗体;苏金单抗;布罗达单抗;艾克珠单抗;银屑病关节炎;荟萃分析

【中图分类号】R 758.63;R 979.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.021

Systematic review on the anti-interleukin-17 antibody for psoriatic arthritis

ZHAN Yiqing, XU Liang, YUAN Hui

Department of Rheumatology, The First Affiliate Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of anti-interleukin-17 antibody in the treatment of psoriatic arthritis. **Methods:** Publications on treatment of psoriatic arthritis based on randomized controlled trials(RCT) using anti-interleukin-17 antibody were retrieved from 2000 to May 2019, through CNKI, Wanfang Database, China Biomedical Literature Database, Pubmed, Medline and Embase. Then the studies were evaluated by criteria of Cochrane systematic evaluation. Meta-analysis was performed using software Stata(ver. 14.0) **Results:** A total of 7 RCTs consisted of 2473 cases of psoriatic arthritis were included in current analysis. Meta-analysis showed significant difference between anti-interleukin-17 antibody and placebo(or positive Etanercept) by improvement criteria(ACR20) and Health Assessment Questionnaire Disability Index(HAQ-DI) twenty-four weeks after medication [OR=2.482,95% CI(1.985;3.146),P=0.000;OR=1.815,95% CI(1.135;2.904),P=0.013, respectively]. The difference was significant(P<0.05). No significant differences were found between anti-interleukin-17 antibody and placebo(or positive drug) in the total incidence of adverse events and serious adverse events(P>0.05). **Conclusion:** Anti-interleukin-17 antibody is effective for treatment of psoriatic arthritis.

【Key words】 anti-interleukin-17 antibody; secukinumab; brodalumab; ilxekizumab; psoriatic arthritis; meta-analysis

银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)是导致永久性关节损伤和残疾的重要原因。临床上,由于 PsA 的异质性、可变的反应以及个体化治疗的需要,可能会出现治疗困境。肿瘤坏死因子-α 抑制(TNF-α)疗法的出现使得 PsA 的治疗发生了革命性的变化。与环孢菌素和甲氨蝶呤等传统治疗方法相比,TNF-α 显示出更加优越的疗效。尽管如此,

某些患者仍不能达到满意的效果,或使用 TNF-α 的疗效逐次下降;同时,TNF-α 相对非特异性的免疫抑制作用模式增加了患者严重感染的风险。因此,临床上需要更有效安全的治疗药物。

IL-17 主要来源于肥大细胞、γδT 细胞、αβT 细胞、固有淋巴细胞。在皮肤和关节内,IL-17 作用于角质形成细胞、中性粒细胞、内皮细胞、成纤维细胞、

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1608085MH219)

收稿日期:2019-06-02

作者简介:占漪晴(1993-),女,2018 级硕士研究生,(电话)18355350636,(电子信箱)420208900@qq.com;

徐 亮,男,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)xuliang_6657@163.com,通信作者。

破骨细胞和成骨细胞等细胞靶点,以刺激各种抗菌肽、趋化因子、促炎性和增殖性细胞因子的产生,促进组织炎症和骨重建^[1]。随着 IL-17 的重要作用被发现,出现了针对该细胞因子新的生物治疗。目前有 3 种 IL-17 抑制剂(IL-17i),Securkinumab 和 Ixekizumab 是重组的、高亲和力的、完全人类的 IgG-1k 和 IgG-4k 单克隆抗体,分别选择性结合及中和 IL-17i^[2],而 Brodalumab 是一种人源抗 IL-17 受体的单克隆抗体^[3]。这 3 种 IL-17i 选择性地针对 PsA 发生最特异和最重要的微扰炎症途径,故理论上,应该较 TNF- α i 更有效和安全。目前国内关于 IL-17i 对 PsA 的治疗无具体报道,本分析通过评估 IL-17i 的疗效和安全性,为临床提供有用的疗效和安全性对比总结,以指导临床决策。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 纳入标准包括随机对照试验(RCT);研究对象为确诊 PsA 的成人患者,处于疾病活动期;治疗方案均只用一种生物制剂。排除标准包括其他类型的银屑病、回顾性研究、综述以及没有安慰剂组的研究。

1.2 检索策略 通过计算机进行检索,英文关键词:IL-17、Secukinumab、Ixekizumab、Brodalumab、psoriatic arthritis;检索库:PubMed、EMbase 等数据库。中文关键词:白细胞介素-17、苏金单抗、布罗达单抗、艾克珠单抗以及银屑病关节炎;检索库:知网、万方和维普数据库进行检索。检索时限为自建库至

2019 年 5 月。

1.3 数据处理与统计分析 数据处理:提取观察组和对照组的疗效性指标和安全性指标,主要疗效性指标为 ACR20;重要的次要疗效指标包括 ACR50、ACR70 和银屑病面积严重性评分改善 75% (PASI 75)。ACR20/50/70 的中文定义为与基线相比,符合以下 3 项:①关节压痛数改善>20%/50%/70%;②关节肿胀数改善>20%/50%/70%;③患者对疾病的总体评估、急性反应物水平、医师对疾病的整体评估、患者对躯体功能的评估、患者对疾病的评估等至少 3 项改善>20%/50%/70%。安全性指标包括:不良事件(AEs)和严重不良事件(SAEs)。统计分析:采用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。通过计算比值比(OR)作为比较治疗组和安慰剂组疗效及安全性的效应测量方式。采用 95% 置信区间(95% CI)估算参数的取值范围。试验异质性采用 Q 统计量进行评估,用 I² 统计量进行量化。如果 I²<50%,采用固定效应模式进行分析;反之,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检检索到 262 篇随机对照试验(RCT),导入 End Note 删除重复文献后获得 42 篇。通过阅读标题及摘要后获得 24 个 RCT。阅读全文 24 篇,排除 10 篇寻常型银屑病、1 篇治疗组药物非 Secukinumab、Ixekizumab 及 Brodalumab、6 篇原始数据相同文献,最终纳入文献 7 篇^[3,5-10],患者 2473 例。纳入分析的文献概况见表 1。

表 1 纳入文献基本信息

作者	发表年份	分组	组间均衡	疗程/周	结局指标	随机实验	盲法试验	退出/丢失随访原因	其他偏倚	质量等级
Philip J. Mease	2016	Ixekizumab 阿达木单抗安慰剂	平衡	24	1 2 3 4 5 6 7	是	双盲	提及	不明确	B
Peter Nash	2017	Ixekizumab 安慰剂	平衡	24	1 2 3 4 5 6	是	双盲	提及	不明确	B
Iain B. McInnes	2014	Securkinumab 安慰剂	平衡	6/24	1 2 3 5 6	是	双盲	提及	不明确	B
Alice B. Gottlieb	2015	Securkinumab etanercept 安慰剂	平衡	52	4 5 6 7	是	双盲	提及	不明确	B
Iain B. McInnes	2015	Secukinumab 安慰剂	平衡	24	1 2 3 4 5 6	是	双盲	提及	不明确	B
Philip J. Mease	2015	Securkinumab 安慰剂	平衡	24/52	1 2 3 4 5 6	是	双盲	提及	不明确	B
Philip J. Mease	2014	Brodalumab 安慰剂	平衡	12/24/52	1 2 3 4 5 6	是	双盲	提及	不明确	B

注:1. ACR 20; 2. ACR 50 ;3. ACR 70; 4. PASI 75; 5. AEs;6. SAEs;7. HAQ-DI。

2.2 纳入文献特征与偏倚风险评估 7 篇 RCT 均未选择性报道。经 Cochrane Handbook 5.3 推荐的 RCT 质量评价系统评价^[4], 纳入文献质量等级均为 B(详见表 1)。

2.3 治疗 24 周疗效分析 治疗 24 周 ACR20 缓解率: 纳入 6 个研究^[3,6-10]。Meta 分析结果显示, 治疗组 ACR20 缓解率高于安慰剂组 [OR=2.482, 95% CI(1.985, 3.146), P=0.000] (详见图 1)。治疗 24 周 ACR50 缓解率: 纳入 6 个研究^[3,6-10]。Meta 分析结果显示, 治疗组 ACR50 缓解率高于安慰剂组 [OR=3.772, 95% CI(2.730, 5.211), P=0.000] (详见图 2)。治疗 24 周 ACR70 缓解率: 纳入 5 个

研究^[3,6-9], 其中 Nash^[6] 及 Mease^[9] 两篇报道中安慰剂组无患者达到 ACR70 缓解率。Meta 分析结果显示, ACR70 缓解率高于安慰剂组 [OR=8.141, 95% CI(3.990, 16.613), P=0.000] (详见图 3)。PASI 75: 纳入 5 个研究^[6-10]。Meta 分析结果显示, 治疗组与安慰剂组相比表现出有统计学意义的 PASI 75 缓解 [OR=6.601, 95% CI(4.506, 9.669), P=0.000] (详见图 4)。残疾指数健康评估问卷(HAQ-DI): 纳入 2 个研究^[3,9]。Meta 分析结果显示, 治疗组与阳性组相比 HAQ-DI 量表评分下降更多 [OR=1.815, 95% CI(1.135, 2.904), P=0.013] (详见图 5)。

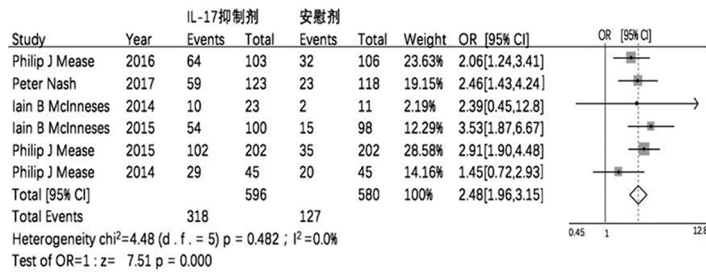


图 1 IL-17i 与安慰剂对比 ACR 20 森林图

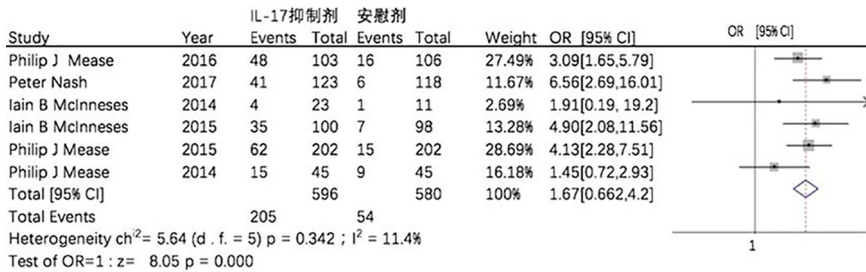


图 2 IL-17i 与安慰剂对比 ACR50 森林图

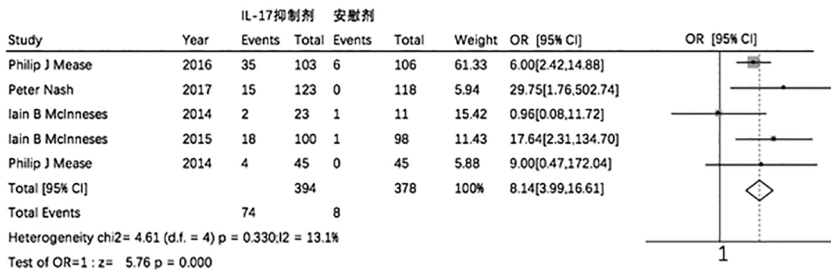


图 3 IL-17i 与安慰剂对比 ACR 70 森林图

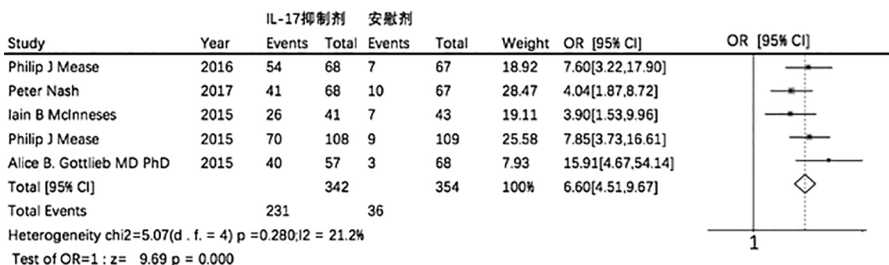


图 4 IL-17i 与安慰剂对比 PASI 75 森林图

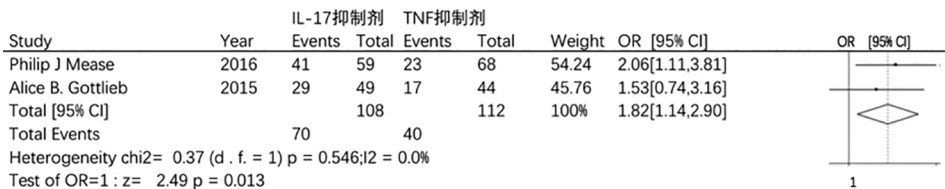


图5 IL-17i 与 TNF- α i 对比 HAQ-DI 森林图

2.4 安全性 Meta 分析 安全性分析结果如图 6 ~ 7 所示,治疗组 AEs 及 SAEs 发生率与安慰剂组差异均无统计学意义 ($P>0.2$)。在治疗组与阳性药物的

安全性比较中,只纳入了两篇文献^[5,10],结果显示,治疗组安全性与阳性药物差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

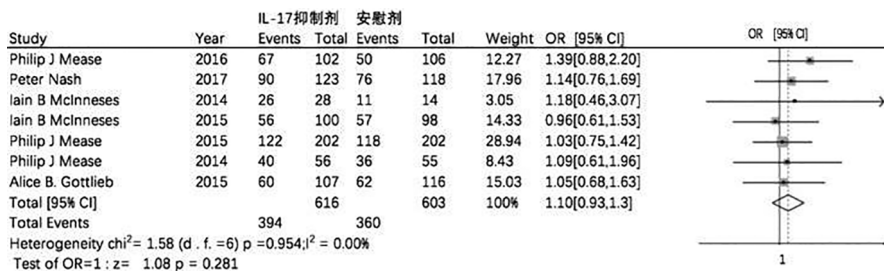


图6 IL-17i 对比安慰剂 AEs 森林图

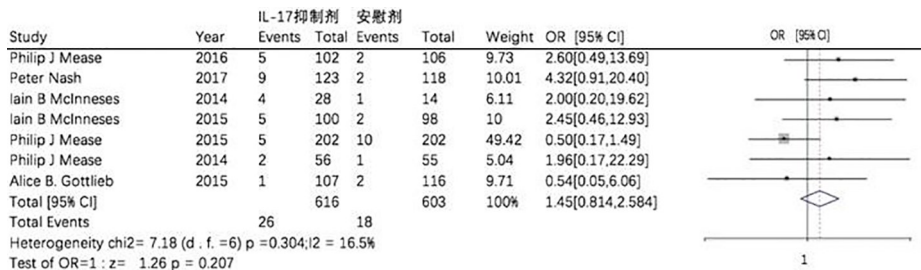


图7 IL-17i 对比安慰剂 SAEs 森林图

2.5 发表偏倚检验 本研究选取了 AEs 通过 egger's 和 begg's 检验来进行偏倚分析。结果显示,倒

漏斗图为基本对称,无明显偏倚 (egger's: $Pr>|z|=0.764$; egger's: $Pr>|t|=0.621$)。详见图 8。

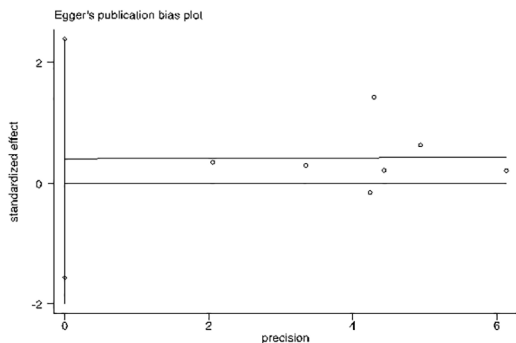
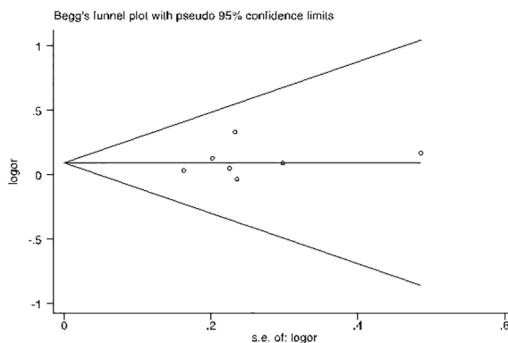


图8 漏斗图评估发表偏倚



3 讨论

IL-17 是炎症途径的关键介质,会导致 PsA 患者的组织炎症、骨侵蚀、骨增殖以及组织破坏,多位研究者发现 IL-17 会导致 PsA 患者关节及滑液中的肥大细胞和中性粒细胞升高。IL-17 通路为 PsA 新疗

法的发现提供了一个有希望的靶点。

就安全性而言,选取的 7 篇 RCT 治疗 24 周内均有 AEs 及 SAEs 发生,其中最常见 AEs 是感染、注射部位的局部反应和红斑、鼻咽炎。较多的 AEs 包括头痛、头晕、恶心、疲劳、腹泻、瘙痒、肌痛,本 Meta 分析结果显示 IL-17A、TNF- α i 及安慰剂组的安全性

差异无统计学意义。有研究表明^[11],在动脉粥样硬化病变和晚期斑块中 IL-17 水平升高,不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者的 IL-17 水平也较高,促使炎症反应从而导致斑块增多和脱落。由此可以推测,IL-17i 可能在降低心血管疾病发病率方面发挥着重要作用。与 Rungapiromnan 等的研究结果一致^[12],本研究得出 IL-17i 不会增加心血管事件的发病率,但需要进行大量的临床试验来确定这种抗 IL-17 治疗是否能降低心血管事件的发病风险,为合并有心血管疾病的 PsA 患者提供一种有希望的替代方法。

就疗效而言,本分析选取了治疗 24 周的 ACR 缓解率、PASI 75 作为评价疗效指标,Gottlieb^[10]是对旨在评估 Secukinumab 治疗斑块型银屑病疗效研究的亚分析,故没有对 PsA 活动的重要疗效评价标准如 ACR20、50、70 进行测量。其余 6 项临床研究的 Meta 分析的结果显示,完成 24 周治疗后,IL-17 抑制剂治疗组患者的 ACR20 及 ACR50 缓解率均明显要高于安慰组。Mease^[9]未统计 ACR70 缓解率,剩下 5 篇报道统计结果显示治疗组 ACR70 缓解率高于安慰组。

就局限性而言,本研究有以下几点不足:①纳入文献方法学的质量均为 B;②Secukinumab、Ixekizumab、Brodalumab 是一种尚未上市用于 PsA 治疗的 IL-17i,故缺乏药品上市后的临床研究;③纳入的大多数为安慰剂对照试验,缺少直接与其他治疗药物如传统 DMARDs 类药物、TNF- α i 的头对头研究,从而导致评价的片面性;④由于纳入报道的剂量较为多样,每个代表药物只选取了较为常用的剂量进行分析,其他剂量仍需进一步探究。

综上所述,IL-17i 在治疗 PsA 方面显示出可接受的安全性和强大的疗效。然而,目前的证据不足以证实其长期安全性及耐药性;因此,需要更大规模的研究及长期随访。

【参考文献】

[1] BLAUVELT A, CHIRICOZZI A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis [J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2018, 55(3):379-390.

[2] BURKETT PR, KUCHROO VK. IL-17 blockade in psoriasis [J]. *Cell*, 2016, 167(7):1669.

[3] MEASE PJ, GENOVESE MC, GREENWALD MW, *et al.* Brodalumab, an anti-IL-17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(24):2295-2306.

[4] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343:d5928.

[5] MEASE PJ, VAN DER HEIJDE D, RITCHLIN CT, *et al.* Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1 [J]. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 2017, 76(1):79-87.

[6] NASH P, KIRKHAM B, OKADA M, *et al.* Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086):2317-2327.

[7] MCINNES IB, SIEPER J, BRAUN J, *et al.* Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial [J]. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 2014, 73(2):349-356.

[8] MCINNES IB, MEASE P J, KIRKHAM B, *et al.* Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9999):1137-1146.

[9] MEASE PJ, MCINNES IB, KIRKHAM B, *et al.* Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 373(14):1329-1339.

[10] GOTTLIEB AB, LANGLEY RG, PHILIPP S, *et al.* Secukinumab improves physical function in subjects with plaque psoriasis and psoriatic arthritis: results from two randomized, phase 3 trials [J]. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2015, 14(8):821-833.

[11] BOER OJD, MEER JJVD, TEELING P, *et al.* Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques [J]. *The Journal of Pathology*, 2009, 220(4):499-508.

[12] RUNGAPIROMNAN W, YIU ZZN, WARREN RB, *et al.* Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(4):890-901.

新疆乌鲁木齐市大学生牙周健康与肥胖情况的调查分析

热依拉·居热提,李一鸣,徐 隽,古丽努尔·阿吾提

(新疆医科大学第一附属医院 附属口腔医院 牙周黏膜科,新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的:分析新疆乌鲁木齐市大学生牙周健康状况、肥胖情况及两者的相关性。**方法:**选择来自新疆乌鲁木齐市5所全日制高校的大学生604例,测量每位调查对象的身高、体质量,计算体质量指数(BMI);进行口腔检查,记录牙龈指数(GI)、出血指数(BOP)、牙周探诊深度(PD);分析男女BMI差异,BMI与GI、BOP、PD的相关性。**结果:**男生BMI与GI、PD均呈正相关($r=0.249$ 和 0.247 , $P<0.01$);女生BMI与GI、PD均呈正相关($r=0.116$ 和 $r=0.163$, $P<0.05$)。**结论:**新疆乌鲁木齐市大学生男生、女生全身性肥胖与牙周炎症有相关性。

【关键词】大学生;牙周健康状况;肥胖

【中图分类号】R 781.4;G645 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.022

Survey on the periodontal health status and obesity prevalence in college students in Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region of China

Rayila Jureti, LI Yiming, XU Jun, Gulnuer Awuti

Department of Periodontology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

【Abstract】Objective: To analyze the periodontal health status and obesity prevalence in college students in Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region of China. **Methods:** The survey was performed in 604 full-time university students in Urumqi of Xinjiang Uygur Autonomous Region. All subjects underwent measurement of the body height and weight, body mass index (BMI) and oral examination, with gingival index (GI), bleeding index (BOP), periodontal probing depth (PD) being recorded. Then BMI indexes were analyzed between males and females, and the correlation of BMI with GI, BOP and PD was examined. **Results:** BMI was positively related to GI and PD in both males and females ($r=0.249$, $r=0.247$, $P<0.01$; $r=0.116$, $r=0.163$, $P<0.05$, respectively). **Conclusion:** General obesity affects the periodontal health status in college students in Urumqi of Xinjiang Uygur Autonomous Region of China.

【Key words】 college students; periodontal health status; obesity

肥胖是指身体脂肪的过度积累和(或)不正常分布和体质量增加。同时,肥胖是由遗传和环境因素引起的慢性代谢性疾病引起的。据世界卫生组织称,虽然患者发病率每年正在迅速上升,但却是一种常常被人们忽视的疾病^[1]。且肥胖极易诱发或加重慢性炎症性疾病如牙周病等^[2-5]。中国少年儿童肥胖率以惊人的速度增长,统计数据显示,近五年来,中国儿童肥胖率从12%上升到15%。牙周病是口腔中常见的疾病,多种发病,是一种慢性炎症性疾病,其主要症状有牙龈出血、粘附性丧失、牙齿吸收、牙齿松弛,最终导致牙齿脱落。许多研究已经证实

肥胖或BMI增加与牙周病患病率呈正相关^[6]。本文对新疆乌鲁木齐市在校大学生进行牙周健康状况的调查,测量体质量指数,观察两者之间是否有相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 调查对象为新疆乌鲁木齐市5所全日制本科在读大学生。通过整群分层抽样的方法对在读大学生进行牙周健康状况与肥胖情况的横断面调查,通过排除调查问卷中所记录有既往病史、抽烟情况等符合排除标准的样本,有效样本含量为

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2016D01C251)

收稿日期:2019-09-25

作者简介:热依拉·居热提(1990-),女,住院医师,(电话)18699194559,(电子信箱)kele20181011@163.com;

古丽努尔·阿吾提,女,副主任医师,副教授,(电子信箱)guawuti@sina.com,通信作者。

604 例,其中男生 236 例,女生 368 例,平均年龄为男生(19.95±1.56)岁,女生(19.6±1.54)岁。

1.2 排除标准 ①在过去的 3 个月中,患者进行了牙周治疗,如龈上洁治术、龈下刮治术及牙根平整和牙周手术等;②3 个月内有抗生素、激素类药物服用史者;③高血糖、高血压、高血脂病史者;④吸烟者(按 1984 年 WHO 关于吸烟调查方法标准,规定每天吸烟 1 支以上、持续吸烟 1 年以上者);⑤妊娠者;⑥全口牙数<16 颗,功能牙<8 颗者;⑦配合度低者。

1.3 研究方向 履行选择合格大学生进行跨学科研究的义务,在纳入课题之前征得同意,并通知相关流行病学调查的内容。

1.3.1 问卷调查 调查问卷经广泛查阅文献后设计。问卷内容包括:人口学基本资料(性别、年龄等),既往病史(高血压、糖尿病、冠心病、慢性肾脏病、慢性呼吸道疾病等),行为习惯(刷牙习惯、吸烟史)、身高、体质量等内容。

1.3.2 口腔检查 利用平面口镜、镊子,将该探针与目视检查相结合,以将探测强度控制在 25 g 以下,并检查受试者的临床牙周探测深度(periodontal probing depth, PD),牙龈指数(gingival index, GI)和出血指数(bleeding index, BOP)。将口腔分为 6 个部分,并检查每个部分的食齿 16、11、26、31、36、46 的 6 个位置(即颊、舌侧的近中位点、中间位点和远中位点),将结果取平均值后代表受检区段的临床牙周探测深度和牙龈指数。在检查过程中,如果前牙缺失门牙(缺少 11 和/或 31),则会检测到(21 和/或 41)。在后部区域,如果缺少 6 个,则使用 7 个代替,如果缺少 6 个和 7 个,则检测所有残留在后部的牙齿并记录最严重的牙齿状态。所有检查均由一名经过培训的口腔专科医师完成。标准一致性实验在调查前与检验员一起进行,并带来高一致性(Kappa=0.78)。

1.4 诊断标准

1.4.1 肥胖 根据身高、体质量计算调查对象的体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。根据中国肥胖问题工作组提出的建议,体质量正常者 BMI 为 18.5 ~ 23.9 kg/m²;超重者 BMI 为 24.0 ~ 27.9 kg/m²;肥胖者 BMI ≥ 28 kg/m²[7]。

1.4.2 牙周状况 通过临床牙周探诊深度及牙龈指数进行判断。根据牙周炎诊断标准的国家标准教科书《牙周病学》第 4 版:①诊断为牙龈炎> 2 mm 的 PD;②观察牙龈炎症程度的 GI 评分标准如下。0 为牙齿健康;1 为牙齿轻度炎症:牙龈颜色略有变化,轻度水肿,无出血;2 为中度牙龈发炎:牙龈发红,

可能出血;3 为严重的牙龈发炎:牙龈明显发红或溃疡,并会自动出血[8]。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;分类资料采用例数/百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;两变量间相关性采用直线相关性分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 男生平均年龄为(19.95±1.56)岁,女生平均年龄为(19.60±1.54)岁,男生平均身高为(175.10±6.05)cm,平均体质量为(68.54±12.3)kg,女生平均身高为(162.75±4.94)cm,平均体质量为(53.95±7.19)kg,男生的平均 BMI 为(22.30±3.56)kg/m²,女生的平均 BMI 为(20.36±2.50)kg/m²。男生超重 15.25%,肥胖 16.53%,女生超重 32.61%,肥胖 4.45%。男女之间 BMI 的分布差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 不同性别 BMI 分布情况

性别	BMI 分布[n(%)]			Z	P
	正常	超重	肥胖		
男	161(68.22)	36(15.25)	39(16.53)	0.111	0.911
女	232(63.04)	120(32.61)	16(4.45)		

2.2 不同性别 BMI 与 GI、PD 之间的关系 男性肥胖与超重组 GI、PD 指标均高于正常组(*P*<0.05),肥胖与超重组 GI 指标差异无统计学意义(*P*>0.05),肥胖组 PD 指标高于超重组(*P*<0.05);女性肥胖组 GI、PD 指标均高于正常和超重组(*P*<0.05),正常和超重组 GI、PD 指标差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。男生的 BMI 指数与 GI、PD 均呈正相关(*r*=0.249 和 *r*=0.247, *P*<0.01);女生的 BMI 指数与 GI、PD 也呈正相关(*r*=0.116 和 *r*=0.163, *P*<0.05),见表 3。

表 2 不同性别 BMI 与 GI、PD 之间的关系

BMI	男		女	
	GI	PD/mm	GI	PD/mm
正常	1.22±0.76	1.78±1.10	1.53±0.88	1.71±0.81
超重	1.73±0.73*	2.15±1.12*	1.66±0.80	1.93±0.99
肥胖	1.92±0.87*	2.92±1.29*△	2.25±0.68*△	2.81±1.28*△
F	16.873	15.075	10.151	13.250
P	0.000	0.001	0.006	0.001

注: * 与正常组比较, *P*<0.05; △与超重组比较, *P*<0.05。

表3 不同性别 BMI 与 GI、PD 之间的相关性

性别		GI	PD/mm
男	<i>r</i>	0.249**	0.247**
	<i>P</i>	0.000	0.000
女	<i>r</i>	0.116*	0.163**
	<i>P</i>	0.026	0.002

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.3 不同性别 BMI 与 BOP 之间的关系 男性肥胖组 BOP 阳性表达率高于正常组 ($P > 0.05$), 而正常组与超重组、超重组与肥胖组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 女性超重组 BOP 阳性表达率高于正常组 ($P > 0.05$), 而肥胖组与正常组、超重组与肥胖组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表4 不同性别 BMI 与 BOP 之间的关系

性别	BMI	BOP[n(%)]		合计	χ^2	<i>P</i>
		+	-			
	正常	70(43.48)	91(56.52)	161		
男	超重	18(50.00)	18(50.00)	36	6.809	0.033
	肥胖	26(66.67)*	13(33.33)	39		
	正常	105(45.26)	127(54.74)	232		
女	超重	80(66.67)*	40(33.33)	120	15.158	0.001
	肥胖	10(62.50)	6(37.50)	16		

注: * 与正常组比较, $P < 0.05$; Δ 与超重组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

肥胖被认为是多种疾病的危险因素, 肥胖, 尤其是腹部肥胖一般是容易诱发或诱发的胰岛素抵抗、高血压; 与脂质异常症等代谢综合征的几个症状相关。使慢性炎症性疾病恶化, 如 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、癌症、呼吸道疾病、牙周病等^[2-4]。除此之外也有研究表明口腔健康和 BMI 之间存在联系^[9-10]。Perlstein 认为随着 BMI 指数的增加, 牙周炎的发病率也随之增加, 并会促进其发展^[11]。1977 年, Perlstein 等首次测试了小鼠肥胖和牙周病之间的关系。直到 1998 年, 日本研究人员发现, 日本肥胖者患牙齿周期的可能性是平时的 8.6 倍, 这是关于人类肥胖与牙周炎相关性的第一个研究^[13]。牙龈指数和临床牙周探诊深度是评估牙周炎症状态的重要临床参数。经过几次对成年人的随访观察, De Castilhos 等^[14]发现牙龈出血和高牙科检测率与肥胖有关。

本研究结果表明, 我国新疆地区乌鲁木齐市大学生女性和男性的 BMI、GI 以及 PD 都有关联, 大部分肥胖者的牙龈炎症程度比正常体质量的人要严重很多, 并证实了 BMI 指数的增长与牙周炎症程度呈

正相关, 与国外研究者报道的结果相一致^[15-17]。男、女性的 BMI 及 BOP 均相关, 肥胖者的 BOP 比体质量正常者严重, 与 De Castilhos 等^[14]的研究报告相符。

脂肪分布方式也与牙周疾病有关。研究表明, 患有 Westline 肥胖症的人患牙周病的风险增加^[18]。Dara Vecchia 调查表明, 肥胖与牙周病的相关性存在性别差异, 即女性肥胖者中二者显著相关。口腔健康和性别对生物学因素的态度不同, 这些差异可能导致性别对牙周疾病的敏感性不同^[19]。除此之外, 分析表明, 肥胖者, 尤其是青少年、妇女和不吸烟者, 其附着丧失和牙周疾病的发生率很高^[20]。

目前, 肥胖和牙周炎相关性的潜在生物学机制仍不清楚, 动物研究表明肥胖因素能诱发牙龈氧化应激失调的免疫反应^[21]及牙槽骨吸收^[22]。肥胖症改变了人体的牙周微生物环境, 增加了个体对各种传染原的敏感性, 并夸大了宿主的免疫反应^[23]。炎症载体被认为存在于肥胖和牙齿周期的关系中。脂肪细胞分泌肿瘤坏死因子- α 和纤溶酶原激活抑制剂-1, 可促进肥胖激素的释放(作用于下丘脑神经元)。最终的结果是 CRP 水平升高, 因此身体的炎症反应增加, 这可能导致高度敏感人群中的严重牙周病^[24-25]。与此同时可能与胰岛素抵抗有关系^[21]。

肥胖人群缺乏自我保护的健康行为习惯, 是牙周疾病与肥胖具有相关性的另一个原因^[26-27]。维护口腔健康的行为对牙周状态的保护至关重要。牙线和刷牙等成人良好的口腔卫生习惯, 可以促进牙周健康, 减少牙龈出血。Hujuel^[28] 在一项对美国西部 1497 个样本的队列研究中, 发现少量牙刷或牙线的使用与肥胖密切相关。不良的口腔卫生提供了一个良好的厌氧环境, Hp 在牙齿间隙中生长。该种细菌有效地促进胃饥饿素的释放, 从而刺激食欲^[29]。

肥胖与牙周疾病有显著的关系, 尤其是在青少年和女性中。肥胖可能是牙周疾病的危险因素。因此, 在诊治青少年牙周疾病患者时, 需要考虑并重视肥胖的因素; 要充分考虑到肥胖患者可能存在的其他代谢性疾病或慢性炎症性疾病。在学生中应该加强口腔保健知识、口腔保健与全身健康状况相关性的宣传, 并同时呼吁大学生定期行口腔健康检查及体质量指数检查, 尽可能预防肥胖及牙周疾病的发生。

【参考文献】

[1] MASUET-AUMATELL C, RAMON-TORRELL JM, BANQUE-NA-

- VARROM, *et al.* Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents from Cochabamba (Bolivia); a cross-sectional study [J]. *Nutr Hosp*, 2013, 41(6):1884-1891.
- [2] PETEKKAYA I, SAHIN U, GEZGEN G, *et al.* Association of breast cancer subtypes and body mass index [J]. *Tumori*, 2013, 99(2):129-133.
- [3] FEDELE DA, JANICKE DM, LIM CS, *et al.* An examination of comorbid asthma and obesity; assessing differences in physical activity, sleep duration, health-related quality of life and parental distress [J]. *J Asthma*, 2014, 51(3):275-281.
- [4] DAS P, BHATTACHARJEE D, BANDYOPADHYAY SK, *et al.* Association of obesity and leptin with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus in Indian population [J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2013, 57(1):45-50.
- [5] 乌玉红. 青年人肥胖与牙周炎的关系研究[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(7):923-925.
- [6] NISHIDA N, TANAKA M, HAYASHI N, *et al.* Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method [J]. *Periodontology*, 2005, 76:923-928.
- [7] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人人体质量指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1):5-10.
- [8] 孟焕新. 牙周病学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2012:130, 151.
- [9] TRRRES LH, DASILVA DD, NED AL, *et al.* Association between underweight and overweight/obesity with oral health among independently living Brazilian elderly [J]. *Nutrition*, 2013, 29(1):152-157.
- [10] FRANCHINI R, PETRI A, MIGLIARIO M, *et al.* Poor oral hygiene and gingivitis are associated with obesity and overweight status in paediatric subjects [J]. *J Clin Periodontol*, 2011, 38(11):1021-1028.
- [11] SHEIHAM A, WATTRG. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health [J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2000, 28:399-406.
- [12] PERLSTEIN MI, BISSADA NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1977, 43(5):707-719.
- [13] SAITO T, SHIMAZAKI Y, SAKAMOTO M. Obesity and periodontitis [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(7):482-483.
- [14] DE CASTILHOS ED, HORTA BL, GIGANTE DP, *et al.* Association between obesity and periodontal disease in young adults: a population-based birth cohort [J]. *J Clin Periodontol*, 2012, 39(8):717-724.
- [15] KIM EJ, JIN BH, BAE KH. Periodontitis and obesity: a study of the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Journal of Periodontology*, 2015, 82(11):533-542.
- [16] ABABNE HKT, ABU HWAJ ZM, KHADER YS. Prevalence and risk indicators of gingivitis and periodontitis in a multi-center study in North Jordan; a cross sectional study [J]. *BMC Oral Health*, 2012, 12(1):104-105.
- [17] MORITA I, OKAMOTO Y, YOSHII S, *et al.* Five-year incidence of periodontal disease is related to body mass index [J]. *J Dent Res*, 2011, 90(2):199-202.
- [18] WOOD N, JOHNSON RB, STRECKFUS CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques; Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2003, 30(4):178-190.
- [19] RUSSELL SL, GORDON S, LUKACS JR, *et al.* Sex/gender differences in tooth loss and edentulism; historical perspectives, biological factors, and sociologic reasons [J]. *Dental Clinics of North America*, 2013, 57(2):317-337.
- [20] CHAFFEE BW, WESTON SJ. The association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review with meta-analysis [J]. *J Periodontol*, 2010, 81(12):1708-1724.
- [21] TOMOFU JIT, YAMAMOTO T, TAMAKI N, *et al.* Effects of obesity on gingival oxidative stress in a rat model [J]. *Journal of Periodontology*, 2009, 80(8):1324-1329.
- [22] AMAR S, ZHO UQ, SHAIK-D ASTHAGIRISA HEB Y, *et al.* Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(8):20466-20471.
- [23] SUVAN J, D'AIUTO F, MOLES DR, *et al.* Association between overweight/obesity and periodontitis in adults; a systematic review [J]. *Obesity Reviews*, 2015, 12:e381-e404.
- [24] KOMMAN KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look [J]. *J Periodontol*, 2008, 79(8):1560-1568.
- [25] TINTERA J, HARANTOVÁ P, SUCHÁNEK P, *et al.* Quantification of intra-abdominal fat during controlled weight reduction: assessment using the water-suppressed breath-hold MRI technique [J]. *Physiol Res*, 2004, 53(2):229-234.
- [26] MIZUTANI S, EKUNI D, FURUTA M, *et al.* Effects of self-efficacy on oral health behaviours and gingival health in university students aged 18-or19-years-old [J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2012, 39(10):844-849.
- [27] EKUNI D, MIZUTANI S, KOJIMA A, *et al.* Relationship between increases in BMI and changes in periodontal status: a prospective cohort study [J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41:772-778.
- [28] HUJOEL PP, CUNHA-CRUZ J, KRESSIN NR. Spurious associations in oral epidemiological research: the case of dental flossing and obesity [J]. *J Clin Periodontol*, 2006, 33(8):520-523.
- [29] ISOMOTO H, UENO H, NISHI Y, *et al.* Impact of Helicobacter pylori infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(11):1644-1648.

PBL 联合 CBL 在药学专业学生实习教学中的应用

栾家杰¹,汪 盛¹,周德喜¹,刘晓云¹,汪五三²

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 药学部,安徽 芜湖 241001;2. 皖南医学院 药理学教研室,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的:研究以问题为导向教学法(PBL)联合案例教学法(CBL)教学对药学专业实习生在医院实习的教学效果。**方法:**对2016年1月~2018年12月期间在我院实习的119名药学专业学生,分别实施PBL联合CBL教学(观察组)和传统教学(对照组),对比两种模式的教学效果。**结果:**观察组学生的理论知识、实践操作技能、教学满意度评分均优于对照组($P<0.05$)。**结论:**PBL联合CBL教学模式相比于传统教学模式具有快速、高效、针对性强的特点,能够提高学生的理论知识能力、实践操作技能及学生满意度,具有良好的应用价值。

【关键词】药学专业;医院实习;教学模式;以问题为导向教学法;案例教学法

【中图分类号】G 642.4;R 9 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.023

Application of PBL and CBL to instructing pharmacy students in professional practice

LUAN Jiajie, WANG Sheng, ZHOU Dexi, LIU Xiaoyun, WANG Wusan

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

【Abstract】Objective: To assess the teaching effect of problem-based learning (PBL) combined with case-based learning (CBL) in instruction of students majoring in pharmacy in their professional practice. **Methods:** 119 pharmacy students undergoing professional practice in our hospital between January 2016 and December 2018 were included, and received PBL plus CBL teaching (observational group) and conventional teaching (control group). Then the teaching effects were compared between groups. **Results:** The scoring on command of theoretical knowledge, professional skills and satisfaction with the teaching mode was higher in students in observational group than in those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** PBL combined with CBL teaching mode is better recommended, because this methodology is characterized by immediate, effective and targeted outcomes, and may improve the theoretical knowledge, professional skills and satisfaction of pharmacy students in their professional practice.

【Key words】 pharmacy; hospital internship; teaching modes; problem-based learning; case-based learning

药学本科教育的最后阶段通常为毕业实习,这是药学专业人才培养的重要阶段。医院药学实习是药学毕业实习的一个重要环节,通过医院药学实习,可以使学生了解医院药学的具体运作及药学方面的知识,使学生对所学专业有更感性的认识,进一步加强专业理论建设并提升实践能力,从而培养学生独立思考的习惯和分析、解决问题的能力,以增强社会适应性。

为适应新医改的要求,国卫办曾于2017年7月发布26号文^[1],要求加强药事管理,并强调医院药学服务模式应朝着更加突出药学服务技术,更多参与临床用药的方向转变。这一模式的转变,对医院

药学服务提出了新的要求,也对药学学生的专业素养提出了更高层次的要求。如何更好地提高理论知识和实践操作技能是药学学生实习教学工作的重点。在当今药学的教学实践中,传统的实习带教方法强调以教师讲授为主^[2],学生独立分析和解决问题的能力不强,已不能适应新医改的要求,故我院在实习教学中,强调以学生主动学习为主,积极尝试以问题为导向教学法(problem-based learning, PBL)^[3]联合案例教学法(case-based learning, CBL)^[4]的教学模式,把学习主动权交到学生手中,让学生学会提出问题、发现问题、解决问题,培养学生将基础知识与药学实践相结合、建立临床思维、学以致用,现已

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程重点项目(2018jyxm1265);皖南医学院质量工程教学研究项目(2017jyxm35)

收稿日期:2019-11-05

作者简介:栾家杰(1975-),男,副教授,硕士生导师,博士,(电话)15855965132,(电子信箱)luanjiajie757@163.com。

取得了一定的教学效果,总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月~2018年12月在弋矶山医院实习的119名药学专业实习生作为研究对象,按照实习分组将其随机分为观察组和对照组。观察组69人,31名男实习生、38名女实习生,年龄21~22岁,平均年龄(21.72±0.61)岁;对照组50人,27名男实习生、23名女实习生,年龄21~22岁,平均年龄(21.58±0.71)岁。

1.2 方法 对照组实习生采用传统的教学方法。观察组实习生采用PBL联合CBL方法教学。带教老师带领实习生参与临床查房、药学会诊、医嘱审核、案例讨论等实践;带教老师选出典型案例并设计问题,如应该选用什么样的药物、不能使用什么样的药物、是否可以联合用药、是否存在配伍禁忌、会出现什么样的不良反应、特殊人群如何用药等,让学生查阅相关文献,讨论后给出自己的见解并提出新的问题。

两组教学结束后,带教老师会布置相关作业,并根据作业的完成度、完成情况及实践操作表现进行点评。

1.3 观察指标 对两组学生学习后的理论知识、实践操作技能、教学满意度各项指标评分进行评估,其中理论知识涵盖药物基础理论知识、药物使用指征和思维素养等。实践操作技能涵盖治疗给药方案、

专业技能、与患者沟通能力和对患者进行用药教育的意识等。教学满意度采用问卷调查表进行评分,5分制Likert量表量化各项分值,1表示非常不同意,2表示不同意,3表示无所谓,4表示同意,5表示非常同意^[5]。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0对两组数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组学生实习带教效果比较 如表1所示,观察组学生的药学理论知识、实践操作技能均优于对照组的学生,尤其是实践操作技能得分($P < 0.05$)。

表1 两组学生实习带教效果比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	理论知识	实践操作技能
观察组	69	83.19±11.93	82.31±12.63
对照组	50	78.75±10.21	68.47±11.87
t		2.127	6.054
P		0.036	0.000

2.2 两组学生对教学方法的满意度调查情况分析

如表2所示,观察组除提高学生研究和判断能力外,在提高他们解决问题、自主学习、推理判断等方面,学习主动性以及对教学方法满意度等方面的评分均高于对照组($P < 0.05$)。

表2 两组学生对教学方法的满意度调查情况分析($\bar{x} \pm s$,分)

项目	观察组(n=69)	对照组(n=50)	t	P
这种教学方法拓宽了我的知识面	3.89±0.78	3.71±0.87	1.184	0.239
这种教学方法提高了我的自主学习主动性	4.77±0.74	3.97±0.95	5.162	0.000
这种教学方法提高了我解决问题的能力	3.97±0.97	3.08±1.05	4.772	0.000
这种教学方法提高了我理论联系实际能力	4.72±0.72	4.20±1.07	3.169	0.002
这种教学方法提高了我的研究技能	4.13±0.98	3.93±1.08	1.053	0.295
这种教学方法提高了我的沟通能力	4.59±0.92	4.11±1.06	2.634	0.010
这种教学方法提高了我的判断能力	3.88±0.94	3.82±1.06	0.326	0.745
这种教学方法提高了我的学习效率	4.59±0.67	3.80±1.04	5.034	0.000
这种教学方法提高了我的推理能力	3.74±0.86	3.25±0.89	3.023	0.003
这种教学方法提高了我查阅资料的能力	4.61±0.76	3.22±0.91	9.059	0.000
这种教学方法培养了我的学习能力	4.51±0.64	3.53±1.00	6.511	0.000
我有更多的兴趣和热情去学习	4.56±0.89	3.32±0.96	7.257	0.000
我愿意以这种方法学习	4.67±0.74	3.67±1.08	5.995	0.000
我很满意这种教学方法	4.60±0.81	3.82±1.03	4.622	0.000

3 讨论

PBL是以问题为基础的教学模式,重点是以学

生为中心,以问题为导向,学生通过独立查阅文献资料等方法来获取相关知识^[6-8]。CBL是一种开放讨论的教学模式,其以案例为核心,问题为基础,可以

促进学生思考,提高学生学习的积极性和主动性^[9-10]。PBL与CBL教学模式近年来受到教育界的广泛重视和推崇,当前普遍应用于医学基础教学活动中,对医学基础教学模式发生着深远的影响^[11-13]。

药学专业学生的实习期较短,一般为6个月左右。如何利用半年的时间让学生达到良好的学习效果,我们尝试采用了PBL与CBL相结合的教学模式,结果发现,这种教学方法与传统教学都能提高学生的研究和判断能力,但PBL联合CBL教学方法得到了更多学生的肯定,提高了学生发现问题、解决问题、自主学习、推理判断等能力,且学习主动性更高,对理论知识的掌握程度更高,实践操作技能也得到了提升。

PBL与CBL相结合教学模式弥补了传统教学中的不足,其多变性、启发性、趣味性等特点,使得学生学习更具积极性,主动学习欲望大大加强^[14-15]。由于大部分实习生在医院实习期间,缺乏相应的药学实践机会,其创新能力和实践操作技能可能会有所不足。我们采用PBL联合CBL的教学模式,可紧密联系临床实际进行教学,真正达到学以致用,最大程度地提高学生的知识和技能^[16-18]。在药学的实习教学中融入PBL和CBL相结合的教学模式,改变传统的实习带教模式,有利于学生全面理解掌握药学基本理论知识,激发学生的自主学习热情,拓展学生的知识范畴,同时使学生及早建立良好的药学思维模式,提高分析和解决实际问题的能力。

PBL联合CBL教学模式教学方法是该院在药学部实习生带教教学工作中的一个重要尝试,取得了一定的成效,但也存在不足之处:①实习期较短,学生需轮转的部门较多,时间相对不足。②带教老师的教学能力有所不同,教学风格各异,使得实习生的学习情况一定程度上受到不同的影响。③目前还没有形成稳定的教学资源库。在今后的实习带教工作中,要加强带教老师专业知识和教学能力的培训,发挥我们的长处,最大程度地减轻客观条件产生的影响,培养出更多具有更高专业素养的药学专业人才。

【参考文献】

- [1] 国家卫生计生委办公厅. 国卫办医发[2017]26号关于加强药事管理转变药学服务模式的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201707/b44339ebe924f038003e1b7dca492f2.shtml>. 2017.07.12.
- [2] 周乐,罗世英,覃冬云,等. PBL教学法在临床药理学病案讨论课中的应用研究[J]. 中国高等医学教育,2012(11):13-14.
- [3] BUTLER R, INMAND, LOBB D. Problem based learning and the medical school: another case of the emperor's new clothes [J]. *Advances Physiol Educat*, 2005(4):194-196.
- [4] LOPEZ B, PLAZA E. Case-based learning of plans and goal states in medical diagnosis [J]. *Artif Intell Med*, 1997, 9(1):29-60.
- [5] 韩广华,樊博. 李克特式量表语义差异对科学测量的影响[J]. 科技进步与对策,2017(20):6-11.
- [6] GALVAO TF, SILVA MT, NEIVA CS, *et al.* Problem-based learning in pharmaceutical education: a systematic review and meta-analysis [J]. *The Scientific World Journal*, 2014, 2014:1-7.
- [7] 黄春江,刘峰. PBL结合情景模拟教学法用于临床药学实习教学的探索[J]. 中国药业,2018,27(2):95-97.
- [8] HMELO-SILVER CE. Problem-based learning: what and how do students learn [J]? *Educational Psychology Review*, 2004, 16(3):235-266.
- [9] MCLEAN, SUSAN F. Case-based learning and its application in medical and health-care fields: a review of worldwide literature [J]. *Journal of Medical Education and Curricular Development*, 2016, 3:JMECD. S20377.
- [10] WILLIAMS B. Case based learning-a review of the literature: is there scope for this educational paradigm in prehospital education? [J]. *Emergency Medicine Journal*, 2005, 22(8):577-581.
- [11] 邓昂,唐崑,孔旭东,等. PBL和CBL教学法在糖尿病专科药师培养模式中的应用[J]. 临床药物治疗杂志,2016(1):59-64.
- [12] 汪家敏,孙自玲,姜智,等. CBL结合PBL的教学模式在医学生物化学教学中的探索[J]. 基础医学教育,2018(20):18-20.
- [13] 高明奇,刘因,林庚,等. CBL结合PBL模式在基础医学概论教学中的应用[J]. 基础医学教育,2017(19):120-122.
- [14] 李稻,韩玉慧,蒋益,等. 医学基础教育中PBL和CBL两种教学模式的实践与体会[J]. 中国高等医学教育,2010(2):108-110.
- [15] 谢立群,王霞,王平,等. PBL结合CBL教学法在医学教学中的应用研究探索[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(10):60-61.
- [16] 杜晓丽. 探讨PBL与CBL教学法在临床实习教学中的联合应用效果[J]. 护理学报,2015(12):14-16.
- [17] 姚本海,刘娇,梁涛,等. PBL联合CBL教学法在神经内科见习中的应用研究[J]. 中国高等医学教育,2018,257(5):119-120.
- [18] 刘文杰. PBL联合CBL教学法在内科学教学中的应用[J]. 继续医学教育,2014(7):69-70.

预见性护理在内镜下套扎术治疗肝硬化食管胃底静脉曲张中的应用

奚卫珍¹,何娜娜¹,张先翠²,袁鹤鸣¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 消化内科;2. 护理部,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨肝硬化食管胃底静脉曲张合并上消化道出血患者内镜下套扎术围手术期的护理方法。**方法:**对57例肝硬化食管、胃底静脉曲张合并上消化道出血套扎术患者实行预见性的护理干预措施,包括积极完善的术前准备、术中与医生的配合、术后针对性的护理等,比较干预前、干预后即出院时患者护理满意度及患者焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)评分后的患者焦虑及抑郁情况。**结果:**57例患者均套扎成功,术后2周胃镜检查显示显效42例,有效15例,总有效率100.0%;干预后患者的焦虑、抑郁评分及程度均得到改善,差异具有统计学意义($P<0.05$);出院时护理满意度96.50%。**结论:**内镜下套扎术治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血效果较好,术前、术中及术后的针对性的预见性护理在提高治疗效果,降低并发症发生率,减轻患者焦虑和抑郁情绪,提高患者满意度等方面起着重要作用。

【关键词】预见性护理;内镜下套扎术;肝硬化;上消化道出血;满意度

【中图分类号】R 473.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.024

Applying predictive model to nursing patients of esophageal varices with liver cirrhosis undergoing endoscopic ligation

XI Weizhen, HE Nana, ZHANG Xiancui, YUAN Heming

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

【Abstract】Objective: To investigate the approaches to perioperative care of patients of esophageal varices with liver cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding undergoing endoscopic ligation. **Methods:** Predictive nursing models, including well-planned pre-operative preparation, improved compliance of patients with physicians and targeted care following operation, were applied to 57 patients of esophageal varices with liver cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding treated by endoscopic ligation. Patients' satisfaction with the care before and after intervention was obtained, and the anxiety and depression were evaluated using anxiety Self-rating Scale(SAS) and Self-rating Depression Scale(SDS). **Results:** Endoscopic ligation was successfully completed in the 57 patients. Gastroscopy 2 weeks after the operation indicated excellence in 42 patients, and effectiveness in 15, with total effective rate of 100%. Scoring on SAS and SDS showed significant improvement after intervention($P<0.05$), and patient's satisfaction with the care was 96.50% at discharge. **Conclusion:** Predictive model to perioperative nursing of patients of esophageal varices with liver cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding undergoing endoscopic ligation may improve the treatment effect, reduce the complications as well as anxiety and depression, yet raise the patients' satisfaction.

【Key words】 predictive care; endoscopic ligation; liver cirrhosis; upper gastrointestinal bleeding; nursing satisfaction

肝硬化是由一种或多种病因长期或反复作用形成的慢性、进行性的弥漫性肝组织纤维性病变,临床主要表现为肝功能的损害和门静脉高压的形成。食管胃底静脉曲张是门静脉高压后最易累及的血管,在肝硬化失代偿期约有50%的患者合并有食管胃底静脉曲张^[1]。而由食管胃底静脉曲张破裂导致的出血(esophageal and gastric variceal bleeding,EGVB)也

是晚期肝硬化患者常见的一种临床急症,一旦发生,将严重威胁着患者的生命安全,病死率可高达84%^[2]。因此,控制急性出血同时预防再次出血对于改善患者生存质量及预后显得尤为关键^[3]。近年来,内镜下套扎术(endoscopic esophageal varix ligation,EVL)已成为肝硬化食管胃底静脉曲张首选的治疗方法,此项技术操作简便、并发症少、安全性

基金项目:安徽省高等学校人文社会科学研究基金项目(SK2017A0215)

收稿日期:2019-09-06

作者简介:奚卫珍(1976-),女,副主任护师,硕士,(电话)13955363461,(电子信箱)xwzwx@163.com。

和止血成功率高,应用较为广泛。而精心专业的护理也是提高手术安全性和成功率的关键^[4],如何做好内镜下套扎术的护理显得尤为重要。本研究通过对57例内镜下手术患者的预见性护理,既提高了患者临床治疗的效果和满意度,也缓解了患者焦虑、抑郁的情绪,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月~2018年12月因急性上消化道出血入住弋矶山医院消化内科的57例患者为研究对象,其中男44例,女13例;年龄31~76岁,平均年龄(53.82±10.79)岁;其中肝炎后肝硬化42例,酒精性肝硬化10例,血吸虫性肝硬化5例;第1次出血18例,第2次出血15例,反复出血15例,9例为预防出血。纳入标准如下:①所有患者临床确诊均为肝硬化及胃镜下显示食管胃底静脉曲张;②患者病情符合食管胃底静脉曲张治疗指南标准;③患者神志清楚,沟通无障碍。所有患者均有呕血和(或)黑便,或鲜红色血便史。

1.2 内镜下皮圈套扎术方法 器械准备:EG-260,六连环皮圈套扎器1~2副。患者准备:术前5~10 min口服利多卡因胶浆10 mL或达克普龙10 mL。操作步骤:首先在EG-260电子胃镜下观察食管、胃底静脉曲张情况,有无红色征;退出胃镜,安装六连发套扎器再次进镜,至胃底黏液糊内,吸引并冲洗镜面,镜面视野清晰后,用力拉动牵引线,胃镜前端透明帽回缩,由于透明帽下缘的阻力,橡胶圈会安全地套在需要套扎部位的基底部,自贲门口开始,透明帽抵压曲张静脉,负压吸引,当视野内黏膜充满透明帽并呈紫葡萄色,即可击发六连环释放皮圈一枚,内镜下观察皮圈套扎完整,此时套扎的曲张静脉基底部被橡胶圈完全结扎呈半球形;再进行下一个静脉曲张点的套扎,直至6个点套扎完全。在套扎时,应沿曲张静脉的肛侧端至口侧端,逐一结扎,如有血栓头或血管表明破溃时,皮圈套扎点应选择在其下0.5 cm处。尽量一次性完全结扎所有曲张静脉,防止未结扎的静脉因压力增高而再次出血。结扎平面最好呈螺旋形,避免同一平面结扎造成术后食管狭窄。

1.3 预见性护理

1.3.1 术前干预

1.3.1.1 术前心理干预 上消化道出血不仅引起患者生理的不适,还会对患者的心理产生巨大影响,导致其焦虑、抑郁等负性情绪,所以积极的心理干预显得尤为重要^[5]。术前1天手术者需要进行访视,责任护士需要耐心向患者及家属解释食管胃底静脉

曲张产生的原因及严重结果,手术治疗的重要性和必要性,内镜下套扎术的原理及具体过程;减轻其术前紧张、焦虑、恐惧的情绪,解除其疑问和担忧,树立其对疾病治疗的信心。

1.3.1.2 术前检查 术前进行血常规、血凝常规、血型以及心电图等检查。

1.3.1.3 饮食睡眠干预 手术当天嘱咐患者在术前6 h禁食禁水;尽早休息,保证充足的睡眠时间。

1.3.1.4 内镜室干预 备好需要的器械、急救药品等;维持适宜的手术室温度、湿度,为患者营造最佳手术室环境。

1.3.1.5 病房与内镜室交接 专人护送,全程陪伴;入室后,手术医生再次解释相关事宜。

1.3.2 术中配合及护理干预

1.3.2.1 协作医生操作 静脉通道建立完善后,指导患者摆放合适体位,配合插入胃镜和止血,辅助医生在适当的时间释放套扎环,并确保在套环过程中始终维持一定负压,但防止压力过大导致曲张静脉破裂出血。

1.3.2.2 保持呼吸道通畅 及时清除患者口腔分泌物,以免造成误吸,减轻患者的恐惧心理。

1.3.2.3 术中病情观察 严密监控患者口唇颜色、生命体征、血氧饱和度、疼痛等,确保输液通畅;若出血量较大则及时输血,出血量过大者必要时转外科手术;在操作过程中,嘱患者尽力调整呼吸,减少恶心呕吐动作,以免增加出血;生命体征平稳后,推送至病房。

1.3.3 术后护理干预

1.3.3.1 心理干预 患者安返病房后,积极进行交接并安置于病床、做好解释工作,告知患者手术过程顺利,曲张静脉已成功套扎止血。

1.3.3.2 饮食指导 告知家属和患者不正确的饮食是导致肝硬化食管静脉曲张破裂出血和再出血的重要诱因^[6]。指导患者术后24 h内禁食禁饮;术后24 h~3 d,可进少量温凉开水,无不良反应后进食少量温凉流汁饮食;术后4~6 d,予患者半流质饮食如米粉、稀饭等,待病情好转稳定后逐渐过渡到软食。告知患者禁食辛辣刺激、坚硬粗糙食物。患者卧床期间给予低坡卧位(床头抬高30°),防止胃酸反流刺激食管。

1.3.3.3 用药指导 术后遵医嘱给予止血、保肝、抑酸及降低门静脉压力的药物,如奥美拉唑、心得安等药物,严禁擅自停药或者自行改变服药剂量。

1.3.3.4 家庭支持护理 研究指出,良好的社会支持能有效地缓解个体心理压力、消除患者的心理紧

张等负面情绪、促进患者的身心健康^[7]。因此,告知家属尽量为患者创造和谐的家庭氛围,积极陪伴和精神支持,可坚定患者治疗疾病的信心。

1.3.3.5 出院指导 出院时,嘱患者保持良好的情绪,避免劳累;注意进食营养丰富、易消化的软食;避免粗糙、刺激性食物;应戒烟戒酒;选择合适的运动方式,保持大便的通畅,预防便秘。教会患者和家属识别早期出血的征象、急救措施和及时就诊的方法。

1.3.3.6 随访 出院后1周由专科护士进行电话随访,了解患者术后饮食、排便、用药情况,有无再次出血现象,耐心解答及告知复查时间;以后每月随访1次,连续随访3次;必要时增加随访次数或家访。

1.4 观察指标

1.4.1 出院前患者出血及并发症发生次数。

1.4.2 干预前后患者的焦虑、抑郁状况 使用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评价病人入院后第1天及出院时的焦虑、抑郁情况,总分均为20~80分,总分乘以1.25取整数,即得标准分。<50分者为正常;50~60分者为轻度焦虑(抑郁);61~70分者为中度焦虑(抑郁),>70分者为重度焦虑(抑郁)。

1.4.3 干预前后患者满意度 在患者入院后第1天及出院时使用我院自制患者满意度调查表进行调查,总分为100分,分数越高,患者满意度越高。

1.5 统计学方法 应用SPSS 18.0统计学软件对数据进行统计处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;分类资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EVL治疗食管胃底静脉曲张57例患者术后疗效 结果显示,术中发现出血18例,均予以成功止血;术后27例再出血患者中15例患者为局部轻度渗血,5例患者摄入粗质食物导致套扎早期脱落出现大出血,均行再次手术;术后并发症患者除2例在出院时轻微咽痛外,其余出院时症状均已消失。

2.2 患者干预前后焦虑、抑郁情况比较 结果显示,出院时(干预后)患者焦虑、抑郁评分均较干预前下降($P < 0.05$),且焦虑、抑郁程度也得到改善。详见表1、2。

2.3 患者干预前、出院时护理满意度对比 结果显示,出院时患者满意度(96.50%)高于干预前(73.68%),差异有统计学意义($\chi^2 = 11.683, P = 0.001$)。

表1 干预前后患者SAS和SDS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

	<i>n</i>	干预前	出院时	<i>t</i>	<i>P</i>
SAS	57	58.14±9.40	51.78±8.99	6.542	0.000
SDS	57	57.43±10.83	51.36±9.13	8.543	0.000

表2 干预前后患者SAS、SDS情况比较

	SAS				SDS			
	正常	轻度	中度	重度	正常	轻度	中度	重度
干预前	8	25	20	4	9	23	21	4
干预后	25	15	17	0	24	18	14	1
χ^2	2.906				2.971			
<i>P</i>	0.004				0.003			

3 讨论

内镜下食管胃底静脉曲张的治疗方法是由痔疮套扎术演变而来的,通过对曲张的静脉进行套扎达到阻断血流和及时止血的目的,之后在套扎部位形成血栓,进而局部组织缺血坏死和纤维化,既止血又降低了出血的复发率^[8]。目前,临床上多推荐内镜下密集套扎,既减少患者的插管痛苦次数,又缓解患者多次住院的经济负担,食管胃底静脉曲张的根除或基本消失率也明显高于非密集套扎治疗,套扎次数明显减少^[9]。在该研究中,我们也采取了密集套扎术,旨在减少患者的痛苦,同样取得了良好的效果。

虽然现有的内镜技术具有操作简便、并发症少、安全性和止血成功率高等优势,但是该操作仍然是侵入性手术,术中患者多为局部麻醉,清醒的状态更是加重了患者紧张、恐惧和不安全感等负性心理情绪,而对患者的手术及术后康复造成不良作用。所以我们针对性地提出了围手术期预见性的护理干预模式,该模式重点强调“以患者为中心”,在实施常规护理的同时兼顾疗效、患者心理、环境、饮食、家庭及社会支持等多方面影响因素。在围手术期预见性护理过程中,我们在术前有针对性地进行术前宣教和心理干预,以便提高患者对疾病和手术的认知,打破患者对手术传统上的认识,增强了患者战胜疾病的信心,提高患者治疗依从性的同时也缓解了他们的负面情绪;尤其是给予患者详尽的饮食指导及出院随访。通过上述围手术期预见性护理干预后,结果显示出院时患者SAS评分低于术前($t = 6.542, P = 0.000$),SDS评分也低于术前($t = 8.543, P = 0.000$);和干预前相比,焦虑程度($\chi^2 = 2.906, P = 0.004$)和抑郁程度($\chi^2 = 2.971, P = 0.003$)均改善;出院时患者满意度96.50%,高于术前满意度(73.68%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.683, P = 0.001$)。

综合护理联合电刺激对脑梗死早期吞咽障碍及误吸并发症的影响

范转平¹,朱长春¹,朱 瑞¹,随 旭¹,汪晓艳²

(安徽医科大学合肥第三临床学院 合肥市第三人民医院 1. 神经内科;2. 护理部,安徽 合肥 230022)

【摘要】目的:探讨综合护理联合电刺激对脑梗死早期吞咽障碍及误吸相关性并发症的影响。**方法:**按入院先后顺序将纳入条件的90例脑梗死患者分为对照组46例、实验组44例,分别给予综合护理、综合护理联合电刺激进行比较。**结果:**实验组2周治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义;3个月治愈率高于对照组($P<0.01$),差异有统计学意义;实验组误吸、吸入性肺炎发生率低于对照组($P<0.01$),差异有统计学意义。**结论:**综合护理联合电刺激可有效改善脑梗死早期吞咽障碍患者的吞咽功能,降低误吸相关性并发症发生率。

【关键词】脑梗死;吞咽障碍;综合护理干预;电刺激;误吸并发症

【中图分类号】R 473.74 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.025

Effect of comprehensive nursing plus electrical stimulation on dysphagia and aspiration complications in early stage of cerebral infarction

FAN Zhuanning, ZHU Changchun, ZHU Rui, SUI Xu, WANG Xiaoyan

Department of Neurology, Hefei No. 3 People's Hospital, Hefei 230022, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of applying comprehensive nursing intervention combined with electrical stimulation on dysphagia and aspiration in patients with cerebral infarction in early stage. **Methods:** 90 eligible patients of cerebral infarction were included as sequential admission, and divided into control group ($n=46$, by comprehensive nursing intervention), and observational group ($n=44$, by comprehensive nursing intervention plus electrical stimulation). Then the nursing results were compared between groups. **Results:** Total effective rate in 2 weeks and curative rate in 3 months were higher in observational group than in control group ($P<0.05$; $P<0.01$). Patients in the observational group lower incidence of aspiration and aspiration pneumonia than those in the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Comprehensive nursing intervention combined with electrical stimulation may improve the swallowing function, yet reduce the incidence of aspiration in early stage in patients with cerebral infarction.

【Key words】 cerebral infarction; dysphagia; comprehensive nursing intervention; electrical stimulation; aspiration complications

脑卒中已成为我国居民第一位致死原因,其中急性缺血性脑卒中(急性脑梗死)是最常见的卒中类型,占我国脑卒中的69.6%~70.8%^[1]。吞咽障碍是脑梗死3个月后预后不良独立危险因素之一,会导致误吸、吸入性肺炎、营养不良、心理障碍等问题,严重者可危及生命^[2]。误吸指胃、食管、口腔或鼻的物质从咽进入气管的过程,误吸常见并发症为吸入性肺炎,因此开展此研究具有现实临床意义^[3-4]。刘华华等^[5-8]研究认为护士在脑梗死后吞咽障碍的管理中起到了至关重要的作用,但大多数护士对吞咽障碍的识别和管理能力不足,患者和照顾者知识缺乏,给吞咽障碍的康复带来阻力,本研究

旨在探讨患者、家属及护士在吞咽障碍中如何发挥作用,寻找有效、操作性强的吞咽障碍康复方法,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选标准:符合脑梗死诊断标准,经头颅CT或MRI证实;吞咽障碍Ⅲ级及以上者;NIHSS评分5~15分。排除标准:病情危重、理解和配合障碍者;急性心肌梗死、心脏起搏器植入者;恶性肿瘤者;支气管、肺病史;其他原因的吞咽异常者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

基金项目:合肥市卫生和计划生育委员会项目(hwk2017zc004)

收稿日期:2019-10-21

作者简介:范转平(1974-),女,副主任护师,(电话)13965056774,(电子信箱)ahhfsyfp@163.com。

按入院顺序,选取2016年1月~2017年8月合肥市第三人民医院收治发病2周内的脑梗死患者46例设为对照组,将2017年9月~2018年9月收治发病2周内的脑梗死患者44例设为实验组。对照组46例,男31例,女15例,年龄49~89岁,平均年龄(71.1±9.9)岁,NIHSS评分10.87±3.12;实验组44例,男31例,女13例,年龄44~86岁,平均年龄(72.0±10.4)岁,NIHSS评分11.16±2.87。两组患者性别($\chi^2=0.098$)、年龄($t=0.447$)、NIHSS评分($t=0.458$)、吞咽功能评级($P=1$)差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 对照组 脱水、抗栓、稳定斑块等药物治疗加综合护理,综合护理方法如下。①强化培训与健康教育:外派护士长和一名护理骨干进行吞咽相关知识学习,掌握后进行全员培训考核并掌握;入院两天内由责任护士根据照料者的知识水平和意愿挑选并固定照料者,每日对照料者进行培训^[9],讲解吞咽障碍表现及其危害,演示改良式洼田饮水试验、饮食管理方法等,2周时协助照料者完成饮水试验,出院前1天再次确认照料者的掌握程度,发放吞咽障碍处方;分别于1个月、2个月、3个月进行出院随访,指导照料者进行准确的饮水试验、饮食管理、吞咽训练等,进行答疑解惑。②吞咽分级管理:首诊护士当班完成吞咽评估,使用改良式洼田饮水试验进行吞咽功能评估,第一时间与医生沟通,确定饮食医嘱,24 h内再由科研小组成员完成洼田饮水试验调查表(自制),确定吞咽功能分级进行分级干预,饮水试验Ⅲ级者指导经口进食;Ⅳ~Ⅴ级改为禁食或鼻饲流质。③饮食管理:饮水实验Ⅲ级患者病情许可情况下床头抬高30°~60°、指导予糊状食物^[9]放置舌根处,勺向下轻压舌根缓慢送食,控制一口量,由5 mL开始逐渐加至20 mL,吞咽障碍好转时食物性状由糊状→软饭→流质→固体食物。饮水试验Ⅳ~Ⅴ级患者结合患者意愿于入院2~7 d内留置胃管,责任护士制定详细的鼻饲时间表、量、注意事项贴于患者床头,护士按时按量执行,注入食物前先吸尽呼吸道分泌物,注入食物后30~60 min内避免吸痰、翻身、摇平床头等操作,加强鼻饲管刻度、误吸等情况的观察,每日口腔护理2次。④吞咽训练:指导做空吞咽动作;唇运动:缩唇、吹气、撅嘴动作;张口训练:张口到最大,维持到最长时间,再放松;伸舌训练:指导舌头向上、下、左、右、前、后运动;以上训练动作每日训练2~3次,每次做10~20个重复动

作。⑤心理、行为干预^[10]:由本科的心理咨询师培训责任护士掌握共情技术,及时发现并纠正患者的负性情绪和错误的进食、吞咽训练行为,加强与家庭成员沟通,寻求家庭积极支持,积极暗示,帮助患者树立信心。共情护理^[11]旨在运用共情技术表达患者的真实感受,承认患者的痛苦,理解、尊重患者,以促进护患沟通,改善患者负性情绪为目的。

1.2.2 实验组 在综合护理基础上联合电刺激治疗,使用吞咽神经和肌肉电刺激仪(型号:HB610B),由培训过的护士操作,先用生理盐水清洁喉结上下方,再贴上电极片,调节参数,开机,20 min/次,每日2次,疗程14 d。频率设置50~100 Hz,默认值80 Hz;脉宽设置1~11,默认值10。

1.3 观察指标 对照组、实验组的2周吞咽障碍有效率、误吸、吸入性肺炎发生率以及3个月吞咽障碍治愈率。

1.3.1 吞咽功能评估方法和疗效判断 经培训考核合格的神经内科护士进行评估。改良式洼田饮水试验^[12]:患者先取坐位或半卧位喝下5 mL温开水,仍无呛咳再喝下10 mL温开水,仍无呛咳再喝下30 mL温开水,5 s内30 mL温开水一饮而尽,无呛咳评定为Ⅰ级;5 s以上,2次或超过2次喝完,无呛咳为Ⅱ级;1次喝完,有呛咳为Ⅲ级;2次及以上喝完,有呛咳为Ⅳ级;常呛咳,难以饮尽为Ⅴ级。疗效判断:洼田饮水试验Ⅰ级为治愈;虽未达到洼田饮水试验Ⅰ级,但吞咽功能提高2~3级为显效;洼田饮水试验Ⅱ级,或吞咽功能提高1~2级为有效;无效:吞咽功能无明显改善或有减退。总有效率=治愈率+显效率+有效率。

1.3.2 吸入性肺炎诊断标准^[13] 呛咳、气急、发绀、咳嗽、咳痰、发热3 d以上;双肺干、湿啰音,体温>37℃;血常规:白细胞>11×10⁹/L、中性粒细胞比例>0.70;肺CT或胸片提示双肺有散在不规则片状阴影。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行处理。对两组患者年龄、发病后NIHSS评分采用方差分析,对性别、发病后吞咽障碍分级采用 χ^2 检验;对2周治疗总有效率、并发症发生率、3个月治愈率采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组患者2周治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义,见表1。

表1 两组患者2周吞咽障碍总有效率比较

组别	治疗前			治疗后					死亡数	总有效率/%
	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅴ级	I级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅴ级		
实验组(n=44)	30	8	6	20	14	6	3	1	0	90.91
对照组(n=46)	31	9	6	14	9	10	7	4	2	71.74
χ^2										5.394
P										0.020

2.2 实验组患者3个月治愈率高于对照组($P < 0.01$),差异有统计学意义,见表2。

表2 两组患者3个月吞咽障碍治愈率比较

组别	治愈	显效	有效	无效	治愈率/%
实验组(n=44)	32	9	2	1	72.73
对照组(n=44)	16	16	8	4	36.36
χ^2					11.733
P					0.0006

注:对照组2例死亡。

2.3 实验组患者2周误吸、吸入性肺炎并发症发生率低于对照组($P < 0.01$),差异有统计学意义,见表3。

表3 两组患者2周误吸相关并发症发生率比较

组别	并发症发生数		并发症发生率/%
	误吸	吸入性肺炎	
实验组(n=44)	2	4	13.64
对照组(n=46)	6	12	39.13
χ^2			7.474
P			0.006

3 讨论

3.1 综合护理联合电刺激治疗脑梗死早期吞咽障碍疗效显著 本研究采用外出学习、集中培训、考核、晨会提问等方法,历时3个月,提高了护士对脑梗死患者吞咽障碍的重视度、评估能力和管理能力,对照组及实验组均采用了包括脱水、抗栓、稳定斑块等药物治疗以及综合护理措施,体现了接受治疗的同质性,结果显示实验组吞咽障碍疗效显著。

神经肌肉电刺激治疗脑卒中吞咽障碍原理是利用低频脉冲电流通过电极,刺激吞咽相关的神经如喉返神经、舌下神经等,传导电流至吞咽肌群,触发并收缩吞咽肌群,促进神经复苏和吞咽功能的恢复。冀书娟、王江玲等^[14-15]研究均证实了神经肌肉电刺激治疗脑卒中吞咽障碍有效,而且操作简单,护士能熟练操作,因此本研究在综合护理基础上加用了神经肌肉电刺激治疗,研究结果显示:对照组总有效率为71.74%,实验组总有效率为90.91%, $P < 0.05$,提示综合护理联合电刺激治疗脑梗死早期吞咽障碍

的有效率较单纯的综合护理干预明显提高,分析可能与综合护理联合电刺激的疗效具有协同性有关,与李晏^[16]研究结果相符合。本研究结果显示:脑梗卒中吞咽障碍患者3个月治愈率对照组为36.36%,实验组为72.73%,差异有统计学意义($P < 0.01$),显示综合护理联合电刺激治疗脑梗死早期吞咽障碍疗效显著。

3.2 综合护理联合电刺激治疗脑梗死早期吞咽障碍可降低误吸相关性并发症发生率 脑梗死发病24h是受损神经最佳恢复时间窗^[17],因此本研究规定首诊护士本班完成改良式洼田饮水试验,与医生沟通,确定正确的饮食医嘱,做到第一时间把好误吸关口,降低了误吸的概率,与何萃等^[12]研究结果相符。24小时内再根据洼田饮水试验调查表结果,确定吞咽功能分级进行分级干预,饮水试验Ⅲ级者指导经口进食;Ⅳ~Ⅴ级改为禁食或鼻饲流质,同时通过针对性地对患者及其照料者强化教育吞咽障碍相关知识,示范饮水试验、饮食管理方法,以及误吸紧急处理措施等,使患者及其照料者重视并配合治疗,在医护患协同配合下起到了减少误吸的效果,与梁赋等^[4]的研究结果相符,同时实验组联合电刺激治疗,使吞咽功能恢复更加显著,也间接降低了误吸的发生;本研究实验组无死亡病例,对照组有2例患者合并误吸导致的吸入性肺炎死亡。

本研究对于混合型卒中和进展性卒中吞咽障碍治疗均有效。综合护理联合电刺激可有效改善脑梗死早期吞咽障碍患者的吞咽功能,降低误吸相关性并发症发生率,简便可行,无副作用。

【参考文献】

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults [J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] 张涛,杜鑫,王麟鹏,等.贺氏三通法改善脑梗死恢复期患者日常生活能力疗效观察[J].吉林中医药,2018,38(3):297-300.
- [3] 况莉,何英姿,王凡凡,等.基于Delphi法的脑卒中吞咽障碍循证护理干预方案的构建[J].中国实用护理杂志,2019,35(11):813-819.

[4] 梁赋,胡少敏,黄达,等.健康教育对脑卒中吞咽障碍患者误吸及营养改善的效果[J].中国健康教育,2018,34(8):742-745.

[5] 刘华华,蒋红,施煜,等.护士识别与管理脑卒中患者吞咽障碍的循证护理实践[J].护理学杂志,2016,31(17):51-54.

[6] MCFARLANE M, ATWAL P, PARMAR P, et al. Interdisciplinary management of dysphagia following stroke [J]. British Journal of Neuroscience Nursing, 2014, 10(1):13-20.

[7] SMITHARD DG. Dysphagia management and stroke units [J]. Curr Phys Med Rehabil Rep, 2016, 4(4):287-294.

[8] 于龙娟,毛燕君,彭瑾,等.照料者培训对脑卒中吞咽障碍病人康复的影响[J].护理研究,2014,28(6):1988-1989.

[9] 常红,赵洁,张诗涵,等.量化食物稠度对减少脑卒中吞咽障碍患者误吸的效果评价[J].中华护理杂志,2018,53(1):32-35.

[10] 韦艳燕.认知行为干预对脑卒中吞咽障碍患者负性情绪及日常生活能力的影响[J].中国实用护理杂志,2016,32(28):2166-2170.

[11] 方小丽.共情护理对永久性肠造口患者自我感受负担和主观幸福感的影响研究[J].解放军护理杂志,2017,34(17):39-42.

[12] 何萃,姜迎萍,周丽华,等.不同剂量饮水试验评估脑卒中后吞咽障碍误吸的风险差异[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(12):915-917.

[13] 闰海清,赵建华,李晶,等.脑卒中急性期患者肺部感染危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(8):1923-1925.

[14] 冀书娟.神经肌肉电刺激对脑梗死吞咽障碍患者疗效及不良心理的作用[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(22):42-43.

[15] 王江玲,戴新娟,翟晓萍,等.神经肌肉电刺激治疗脑卒中后吞咽障碍临床疗效的 Meta 分析[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(1):48-54.

[16] 李晏.神经肌肉电刺激联合康复训练对不同病理特点急性脑卒中患者吞咽障碍的疗效[J].中国老年学杂志,2018,38(1):87-90.

[17] 陈晓琳.集束化管理在脑梗死急性期预防吸入性肺炎中的应用研究[J].中国实用护理杂志,2017,33(20):1540-1543.

(上接第 192 页)

近年来,随着医学模式的快速发展,传统的生物医学护理模式逐渐向生物-心理-社会的护理模式转变。本研究通过对 EVL 术后的患者实施全面的预见性护理措施,同时帮助肝硬化食管胃底静脉曲张患者全面掌握疾病相关知识,及手术良好配合,让患者树立正确的心态,掌握科学饮食的重要性,以促进术后身心快速康复。通过饮食护理和心理护理减少了因饮食及负性情绪等因素引发的再次出血,缓解了患者的不良情绪。综上所述,通过对上消化道出血并进行 EVL 术的患者进行围手术期预见性护理,能提高患者的依从性,减轻患者焦虑、恐惧的心理状态、减少再出血率及反复住院次数,值得临床推广应用。

【参考文献】

[1] 黄志养,朱丽明,金捷,等.奥曲肽联合奥美拉唑治疗老年食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效[J].中国老年学杂志,2016,36(13):3222-3223.

[2] 王智慧,邝文超,周海飞,等.内镜下组织胶注射联合套扎术治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效观察[J].黑龙江医学,2017,41(3):243-244.

[3] SARIN SK, MISHRA SR. Endoscopic therapy for gastric varices [J]. Clin Liver Dis, 2010, 14(2):263-279.

[4] 刘景华,纪玉梅.食管静脉曲张套扎术后的观察与护理[J].中华临床新医学,2007,7(5):405.

[5] 宋金玲.个体化心理干预对上消化道出血患者负性情绪的影响效果观察[J].中国医药指南,2016,14(6):115.

[6] 张玲,周莹,袁源,等.肝硬化并发上消化道出血患者行护理干预的临床应用效果分析[J].中国医药科学,2014,4(21):143-144.

[7] 卢俊红,王秀军.强化心理支持对门脉高压上消化道出血患者的临床影响[J].国际护理学杂志,2015,34(23):3250-3252.

[8] MIYAAKI H, ICHIKAWA T, AURA N, et al. Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan [J]. Ann Transl Med, 2014, 2(5):42.

[9] 崔美兰,贾彦生,闫会敏,等.内镜下密集套扎法治疗食管静脉曲张破裂出血的效果观察[J].临床肝胆病杂志,2018,34(8):1683-1688.

重型颅脑损伤气管切开患者早期康复护理干预的效果分析

汪涛¹,袁莉萍²

(1. 芜湖市第二人民医院 康复医学科,安徽 芜湖 241000;2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 ICU,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨重型颅脑损伤患者气管切开后早期康复护理干预的效果。**方法:**纳入2016年6月~2018年5月在芜湖市第二人民医院康复医学科住院的48例重型颅脑损伤气管切开患者为对象,根据护理措施不同,分为对照组与观察组各24例,其中2016年6月~2017年5月收治患者采用常规康复护理干预为对照组,2017年6月~2018年5月收治患者实施早期康复护理干预为观察组;观察护理干预后两组患者住院时间、首次下床时间、气管切开拔管时间、康复率、预后效果(肢体运动功能评分、日常生活能力评分)。**结果:**观察组住院时间、首次下床时间、气管切开拔管时间较对照组缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);护理干预前,两组的肢体运动功能评分、日常生活能力评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者护理干预后肢体运动功能评分、日常生活能力评分均高于对照组($P<0.05$);观察组患者肢体运动功能评分及日常生活能力评分提升幅度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);护理干预后观察组康复率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**对重型颅脑损伤气管切开患者进行早期康复护理干预,不仅可以提高康复率,且缩短了康复时间,有效提高了患者肢体运动功能,改善了预后。

【关键词】颅脑损伤;气管切开;早期康复护理;预后

【中图分类号】R 473.6 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.026

Early rehabilitation intervention outcomes in patients of severe craniocerebral injury following tracheotomy

WANG Tao, YUAN Liping

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

【Abstract】Objective: To investigate the effects of early rehabilitation care on patients with severe craniocerebral injury following tracheotomy. **Methods:** Forty-eight patients with severe craniocerebral injury admitted to and undergone tracheotomy in department were included between June 2016 and May 2018, and allocated to control group (recruited from June 2016 to May 2017; $n=24$; cared by conventional rehabilitation,) and observational group (recruited between June 2017 and May 2018; $n=24$; received early rehabilitation intervention nursing) by the nursing interventions taken. The two groups were compared on hospital stays, initial resumed off-bed ambulation, time to extubate, recovery rate and prognosis (by scoring of the limb motor function and activities of daily living). **Results:** Patients in the observational group had significantly shortened hospital stay, earlier resuming of off-bed ambulation and extubation than those in control group ($P<0.05$), yet the two groups remained insignificant in scoring on limb motor function and activities of daily living before nursing intervention ($P>0.05$). Higher limb motor function and activities of daily living scores as well as the increase of scoring and rehabilitation rate were significantly higher in the observation group than in the control group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Early rehabilitation nursing intervention can result in improved rehabilitation rate, reduced rehabilitation time, and better limb motor function and prognosis for patients of severe craniocerebral injury after tracheotomy.

【Key words】 craniocerebral injury; tracheotomy; early rehabilitation nursing; prognosis

重型颅脑损伤属于神经外科常见急危重症,可致全身多系统损害和功能紊乱,尤以呼吸系统损害最为严重,其加剧了病情进展且严重影响患者预后

效果,流行病学数据显示其早期低氧血症发生率在48%~72%^[1-2]。目前临床对术后出现持续昏迷或

基金项目:芜湖市科技惠民计划(2016hm12)

收稿日期:2019-01-24

作者简介:汪涛(1980-),女,主管护师,(电话)18055317300,(电子信箱)eyicu@126.com。

明显呼吸障碍缺氧患者多采取气管切开治疗^[3];同时研究表明合理的护理干预是确保重型颅脑损伤气管切开患者良好预后效果的关键^[4-5]。目前临床对何种护理干预方案在重型颅脑损伤气管切开患者中的应用更具优势尚存在一定争议,本研究选用早期康复护理干预及常规护理干预对48例重型颅脑损伤气管切开患者进行临床对照性研究,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年6月~2018年5月在芜湖市第二人民医院康复医学科住院的48例重型颅脑损伤气管切开患者为对象,分为对照组和观察组,其中,2016年6月~2017年5月收治患者采用常规康复护理干预为对照组(24例),2017年6月~2018年5月收治患者实施早期康复护理干预为观察组(24例)。对照组男13例,女11例,年龄37~56岁,平均年龄(45.57±5.07)岁,原发病类型:脑外伤、脑出血、脑梗死、脑肿瘤分别为6、12、4、2例;观察组男14例,女10例,年龄38~55岁,平均年龄(44.99±5.15)岁,原发病类型:脑外伤、脑出血、脑梗死、脑肿瘤分别为5、13、4、2例。两组患者上述基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 ①入院经影像学检查确诊为重型颅脑损伤;②格拉斯哥昏迷评分 ≤ 8 分^[6];③有相关气管切开治疗适应证;④无多发伤及复合伤;⑤经手术或复苏后循环稳定;⑥符合赫尔辛基宣言,自愿签署相关知情同意书。

1.3 排除标准 ①糖尿病及其他影响代谢的内分泌疾病史;②合并严重心、肝、肾、肺等重要脏器功能障碍;③生存期 <2 周。

1.4 研究方法 ①对照组实施常规护理干预,在患者气管切开后病情稳定3周左右再实施常规康复护理,康复护理内容主要包含心理护理、肢体功能锻炼及并发症预防等常规护理措施。②观察组实施早期康复护理干预^[7],在患者入院当天开始实施相关针

对性的护理措施,包括肢体功能位摆放、按摩、关节锻炼、卧床期间康复锻炼、离床期间康复锻炼、日常生活能力康复锻炼、心理康复护理。

1.5 观察指标 ①护理干预后两组住院时间、首次下床时间、气管切开拔管时间比较。②护理干预后两组康复率比较,康复效果评估标准^[8]:依据格拉斯哥预后评估康复效果(GOS)分为恢复良好、中残、重残及植物生存和死亡,其中康复率=(恢复良好+中残)/总例数 $\times 100\%$ 。③护理干预后两组预后效果(肢体运动功能评分、日常生活能力评分)比较。

1.6 统计学处理 选用统计学软件SPSS 18.0对研究数据进行分析。计数资料采取率(%)表示,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比进行 χ^2 检验、两独立样本 t 检验和配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 护理干预后两组住院时间、首次下床时间、气管切开拔管时间比较 观察组住院时间、首次下床时间、气管切开拔管时间较对照组缩短,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 护理干预后两组患者相关指标比较 d

组别	住院时间	首次下床时间	气管切开拔管时间
观察组($n=24$)	27.39±5.90	3.29±1.10	11.22±5.10
对照组($n=24$)	33.58±6.19	4.50±1.89	15.33±6.10
t	3.546	2.711	2.532
P	0.001	0.009	0.015

2.2 两组预后效果比较 两组患者护理干预前肢体运动功能评分、日常生活能力评分差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者护理干预后肢体运动功能评分、日常生活能力评分均高于对照组($P<0.05$);观察组患者肢体运动功能评分及日常生活能力评分提升幅度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 护理干预后两组预后效果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	肢体运动功能评分/分			日常生活能力评分/分		
	护理干预前	护理干预后	$\bar{d}\pm s_d$	护理干预前	护理干预后	$\bar{d}\pm s_d$
观察组($n=24$)	64.37±16.62	76.54±13.87*	12.17±3.06*	52.83±17.21	71.21±16.97*	18.37±1.55*
对照组($n=24$)	63.71±16.35	67.04±15.29	3.33±2.08	52.96±17.09	57.92±18.74	4.96±2.08
t	0.140	2.255	11.705	0.025	2.576	25.324
P	0.889	0.029	0.000	0.980	0.013	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者康复率比较 护理干预后观察组康复率(91.67%)高于对照组(66.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 护理干预后两组康复率比较[n(%)]

组别	例数	恢复良好	中残	重残	植物生存	死亡	康复率
观察组	24	17 (70.83)	5 (20.83)	1 (4.17)	1 (4.17)	0 (0.00)	22 (91.67)
对照组	24	12 (50.00)	4 (16.67)	5 (20.83)	3 (12.50)	0 (0.00)	16 (66.67)
χ^2							4.547
P							0.033

3 讨论

重型颅脑损伤患者常伴随有意识障碍、咳嗽反射减弱或消失、呕吐误吸等症状,因而易出现气道梗阻,长期临床实践表明气管切开是保证患者呼吸道功能的一项重要举措^[9]。重型颅脑损伤患者气管切开后护理不当易出现痰液黏稠阻塞气道、脱管及切口出血感染和肺部感染等并发症,从而延长住院时间^[10-11]。

随着临床对神经外科疾病康复领域研究的不断深入,明确了中枢神经损伤后其结构和功能具有较高的可塑性,这也成为神经系统疾病康复的重要依据^[12]。目前临床对重型颅脑损伤多重视治疗,而常忽略了早期康复护理,错失功能恢复的最佳时期,严重影响患者预后效果^[13]。本文在既往研究基础上开展临床对照性研究,本研究结果显示观察组住院时间、首次下床时间、气管切开拔管时间短于对照组,并且护理干预后观察组康复率(91.67%)较对照组(72.73%)高;此外护理干预后观察组肢体运动功能评分、日常生活能力评分升高较对照组明显,同时观察组患者肢体运动功能评分及日常生活能力评分提升幅度均高于对照组,这与既往学者研究表明的重型颅脑损伤患者实施早期康复护理干预,患者功能重组性越高的结论相符^[14]。重型颅脑损伤气管切开患者早期实施康复护理干预,有效防止患者肌肉萎缩、肩关节的畸形和足下垂或内翻等继发性功能障碍,在促进患者肢体功能恢复的同时提高其活动能力及生活质量^[15]。

综上所述,早期康复护理干预在重型颅脑损伤气管切开患者中有明确的康复效果,在今后临床工作中应给予高度重视,在抢救重型颅脑损伤患者生命的同时,应及时为患者实施早期康复护理干预,对提高患者康复效果有积极的临床意义。

【参考文献】

- [1] DENG YL. Curative effect of ganglioside sodium for adjuvant therapy on acute severe craniocerebral injury [J]. Journal of Acute Diseases(English Edition),2017,6(1):18-22.
- [2] NACHTERGAEL P, VAN CF, LAGAE L. Craniocerebral birth injuries in term newborn infants; a retrospective series [J]. Childs Nervous System,2017,33(11):1927-1935.
- [3] 易有峰,王晓娟.重症颅脑损伤患者肺部真菌感染的耐药性分析[J].现代预防医学,2015,42(5):942-944.
- [4] 王冬梅,唐文,谢晶.重型颅脑损伤患者气管切开后肺部感染的相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,21(17):4020-4022.
- [5] 杨欣刚,安海龙,马修尧,等.重型颅脑损伤患者气管切开后肺部感染特点与危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(2):323-325.
- [6] 陆敏,张静.急性脑损伤患者格拉斯哥昏迷评分的相关性研究[J].中华危重病急救医学,2018,33(1):47-50.
- [7] 徐艳,张海林,赵蓓,等.早期康复护理干预方案在首发缺血性脑卒中患者中的应用[J].重庆医学,2018,28(17):2294-2297.
- [8] 孙玉红.早期护理干预重型颅脑损伤患者的康复效果[J].中国组织工程研究,2016,12(2):16-17.
- [9] BYARD RW, HERBST J, LANGLOIS NEI. Age-related vulnerability to lethal craniocerebral crush injuries from electrical beds/tables [J]. Journal of Forensic Sciences,2016,61(5):1257-1260.
- [10] 党帅,马进显,周国平,等.重症颅脑损伤气管切开患者肺部感染的治疗研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(1):71-73.
- [11] 肖池兵.颅脑损伤患者气管切开后并发肺部感染的护理干预效果分析[J].中国急救医学,2016,36(z1):180-181.
- [12] 赵金荣.综合康复疗法治疗儿童重型颅脑损伤1例报告[J].中国康复医学杂志,2015,30(12):1294-1295.
- [13] 李春伟,伊志强,李良.重型创伤性颅脑损伤的治疗进展[J].中国微创外科杂志,2016,16(7):656-660.
- [14] 吴毅.重症颅脑损伤后意识障碍的精准康复[J].中国康复医学杂志,2017,32(3):249-252.
- [15] MARAGKOG, CRONK KM, PAPAVALILOU E, et al. 196 Meta-analysis of the effect of intracranial infections on morbidity and mortality of civilian craniocerebral gunshot injuries [J]. Neurosurgery, 2017, 64(CN_suppl_1):252-253.

弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者肠道菌群动态分析

钟 佩, 王晓玮, 李亚娟, 徐元宏

(安徽医科大学第一附属医院 检验科, 安徽 合肥 230022)

【摘要】目的:追踪 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 观察该患者肠道菌群结构的动态变化, 研究肠道菌群与疾病进展的联系。**方法:**收集 1 例初诊血液恶性肿瘤中的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者入院当天、第 16 天时第 1 次化疗及第 30 天时第 2 次化疗后样本, 通过 16S rDNA 技术分析肠道菌群多样性和差异性。**结果:**初诊时肠道菌群分布主要为韦荣球菌属、拟杆菌属、粪杆菌属、萨特菌属、链球菌和普氏菌属。16 d 后韦荣球菌属、拟杆菌属、普氏菌属占优势。30 d 后菌群主要为梭状芽孢杆菌属、拟杆菌属及布劳特氏菌。该例血液恶性肿瘤淋巴瘤患者厚壁菌门丰度始终占明显优势, 而益生菌双歧杆菌属及乳杆菌属始终丰度极低, 随疾病的进展, 梭杆菌门几乎消失。粪球菌属及布劳特氏菌随病情进展逐渐上升, 梭状芽孢杆菌属及大肠埃希菌属总体也呈上升趋势。萨特菌属、链球菌、副杆菌属明显下降, 普氏菌属、小杆菌属及梭杆菌属及丁酸梭菌属几乎消失。香茅梭菌增加, 益生菌狄氏副杆菌及 *Butyricicoccus pullicaecorum* 减少。而被认为与肿瘤细胞凋亡有关的糖精梭菌增加, 考虑与治疗有效相关。**结论:**随病程的进展, 血液恶性肿瘤患者的肠道菌群结构发生改变, 可为血液恶性肿瘤的治疗方案提供新思路。

【关键词】肠道菌群; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 16S rDNA 测序

【中图分类号】R 733.1; R 574.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.027

Dynamic analysis of the intestinal flora in patients with diffuse large B-cell lymphoma

ZHONG Pei, WANG Xiaowei, LI Yajuan, XU Yuanhong

Clinic Laboratory, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】Objective: To follow and observe the dynamic changes of intestinal flora components in one patient of diffuse large B lymphoma for the relationship between intestinal flora and the disease progression. **Methods:** Samples were collected from one patient with diffuse large B-cell lymphoma on the day of admission, 16 days after the first chemotherapy and 30 days following second chemotherapy. Then the diversity and difference of intestinal flora were analyzed via 16s rDNA sequencing. **Results:** The intestinal bacteria for the patient consisted of *Veillonella*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Sutterella*, *Streptococcus* and *Prevotella* at the initial diagnosis, yet *Veillonella* and *Prevotella*, *Clostridium* and *Bacteroides* and *Blautia* were dominated after 16 and 30 days, respectively. Strong Firmicutes were seen in this patient, while *Bifidobacillus* and *Lactobacillus* remained in lower level. Fusobacteria nearly vanished, yet *Coprococcus* and *Blautia* were on the rise with disease progression, and *Clostridium* and *Escherichia* tended to increase. *Sutterella*, *Streptococcus* and *Parabacteroides* were significantly decreased. In addition, *Prevotella*, *Dialister*, *Fusobacterium* and *Butyricicoccus* were almost disappeared, and *Escherichia coli* and *Clostridium citroniae* were increased with disease advancing. Decreased *Parabacteroides distasonis* and *Butyricicoccus pullicaecorum* were considered to be result of effective therapy, leading to increase of *Clostridium saccharin* associated with apoptosis of tumor cells. **Conclusion:** The intestinal flora may change in patient of hematologic malignancy with disease progression. The findings may provide new ideas for the treatment of such patients.

【Key words】intestinal flora; diffuse large B-cell lymphoma; 16S rDNA sequencing

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma) 是临床上一种极具异质性、侵袭性的非霍奇金淋巴瘤亚型, 目前该病的发病率一直呈上升趋势, 且致病因素及生物机制部分未能明确。下一代测序技术通量高, 分辨率高, 且可检测菌群的结构, 使肠

道菌群的研究迎来了新高潮。研究显示肠道菌群与远端器官存在相互作用, 如肠脑轴^[1]、肠肝轴^[2]、肠肾轴^[3]、肠肺轴^[4]等。本研究追踪 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 研究该患者肠道菌群结构的动态变化。

项目基金: 国家自然科学基金青年基金项目(31600598)

收稿日期: 2019-10-29

作者简介: 钟 佩(1996-), 女, 2017 级硕士研究生, (电话)15755178706, (电子信箱)zhongpei0217@163.com;

徐元宏, 男, 主任技师, (电子信箱)xyhong1964@163.com, 通信作者。

1 资料与方法

1.1 研究对象 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者陈某,男,28 岁,因腹胀 1 月余,伴黑便、乏力 10 d 入院。CT:前纵隔、胰头区、左肾占位,考虑恶性肿瘤,双肺多发结节,考虑转移。胃镜:胃体多发溃疡病灶,胃窦隆起,病理:弥漫大 B 细胞淋巴瘤(非特殊型),行 R-CHOP 化疗方案。收集患者 3 次入院的粪便标本。该患者 1 月内未使用抗生素、益生菌、激素等,平素身体健康,BMI 正常。

1.2 方法 提取粪便样本 DNA 后,构建 16 S 的 V4-V5 文库。上游引物序列为 GTGCCAGCMGC-CGCGGTAA,下游引物为 CCGTCAATTC-MTTTRAGTTT。文库扩增后在 Illumina Miseq 平台上进行二代测序。下机数据截去标签序列和引物序列,Reads 双端拼接,去掉低质量数据以及嵌合体,即可得到高质量数据,使用 Mothur 软件进行聚类,得到 97% 相似性即可被归为操作分类单元(OTUs)。使用 RDP 软件分类,SILVA 数据库确定分类信息。

2 结果

2.1 肠道菌群丰富度和均匀度 通过单样品的 α 多样性可以反映微生物群落的丰度和多样性。 α 多样性指数主要分为两种:菌群丰度指数和菌群多样性指数。该患者 3 次样本的多样性指数无明显差异。

Shannon 稀释曲线主要用于评价测序量是否足够,并间接反映样品中物种的丰富程度,当曲线趋于平缓或者达到平台期时也就可以认为测序深度增加已经不影响物种多样性,本研究 Shannon 稀释曲线反映测序深度足够。见图 1。

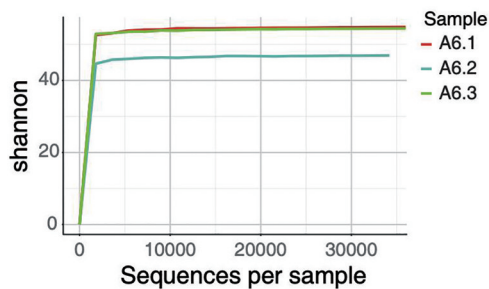
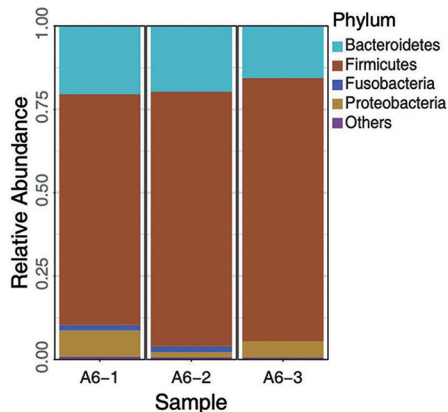


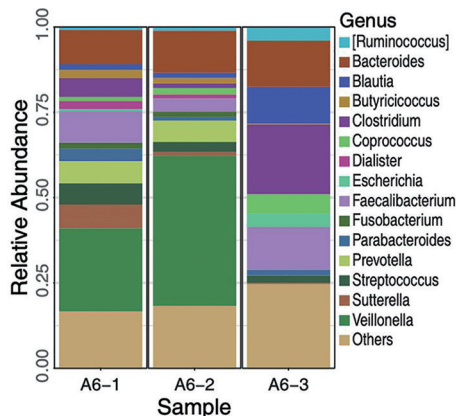
图 1 Shannon 稀释曲线

2.2 样本中微生物结构的特点 选取门、属及种 3 个水平的物种相对丰度进行比较分析。见图 2~4。



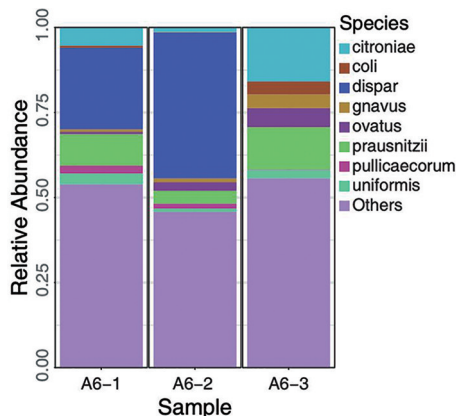
厚壁菌门(Firmicutes)丰度占明显优势,梭杆菌门(Fusobacteria)在最后一次肠道菌群样本中几乎消失。

图 2 门水平相对丰度聚类堆叠图



粪球菌属(Coprococcus)及布劳特菌(Blautia)随病情进展逐渐上升,梭状芽孢杆菌属(Clostridium)及大肠埃希菌属(Escherichia)总体也呈上升趋势。随着疾病进展,萨特菌属(Sutterella)、链球菌(Streptococcus)、副杆菌属(Parabacteroides)也明显下降,普氏菌属(Prevotella)、小杆菌属(Dialister)及梭杆菌属(Fusobacterium)、丁酸球菌属(Butyricoccus)几乎消失。

图 3 属水平相对丰度聚类堆叠图



大肠埃希菌(Escherichia coli)呈增加趋势。糖精梭菌(Clostridium saccharogumia)总体呈增加趋势,而香茅梭菌(Clostridium citroniae)在前两次样本中丰度极低,但第 3 次样本中增多。卵形拟杆菌(Bacteroides ovatus)随疾病进展也呈上升趋势。活泼瘤胃球菌(Ruminococcus gnnavus)呈增长趋势,虽同为瘤胃球菌属,但布氏瘤胃球菌(Ruminococcus bromii)则随着病情进展逐渐降低,Butyricoccus pulliaecorum 及狄氏副杆菌(Parabacteroides distasonis)呈明显降低的趋势。

图 4 种水平相对丰度聚类堆叠图

3 讨论

厚壁菌门丰度占明显优势,梭状芽胞菌、和大肠埃希菌逐渐增加, *Butyricicoccus pullicaecorum* 种及狄氏副杆菌呈明显降低的趋势。而益生菌双歧杆菌属及乳杆菌属始终丰度极低。

梭状芽胞菌属总体丰度随化疗次数逐渐提高,香茅梭菌呈增加趋势,而糖精梭菌在前两次样本中丰度极低,但第3次样本中增多。香茅梭菌为革兰阴性菌,对于该菌种的研究较少,既往曾从2例化疗患者样本中分离出香茅梭菌。Yacoub. R 等^[5]探究了晚期糖基化终产物(AGEs)与肠道菌群的关系,发现其中香茅梭菌丰度增加。AGEs可引起羰基应激,这会导致碳水化合物、脂类、蛋白质或DNA的羰基损伤^[6]。羰基化损伤与癌症的发病机制有关^[7]。此菌种在该患者中由无到有,可能与癌症的进展有关。

糖精梭菌为严格厌氧的革兰阳性菌,其可将植物木质素转化为肠内脂多糖和肠内酯,这种转化显著降低了大鼠的肿瘤数量、肿瘤大小、肿瘤细胞增殖,增加了肿瘤细胞凋亡。患者在前期该菌丰度极低,但经两次化疗后上升,影像学复查该患者某些部位的异常信号较前缩小,可能与该菌的增殖存在一定联系。

狄氏副杆菌是人体核心菌群之一,其含量与肥胖、非酒精性脂肪肝、糖尿病等疾病呈负相关,具有广泛的胆酸转化功能,可水解多种结合型胆酸,转化为多种次级胆酸(石胆酸,熊去氧胆酸等),还可以产生大量琥珀酸。石胆酸等次级胆酸通过激活肠道FXR信号通路,改善脂代谢紊乱;熊去氧胆酸可以修复肠壁完整性;琥珀酸通过作用于肠道糖异生途径关键酶果糖-1,6-二磷酸酶,从促进肝脏糖原合成,改善宿主糖代谢紊乱。该菌科发挥多靶点调节作用,是一种潜在、新型抗代谢综合症益生菌^[8]。

Butyricicoccus pullicaecorum 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者中对肠黏膜有显著的保护作用,其可以产生丁酸盐,降低肠髓过氧化物酶(MPO), TNF- α 和 IL-12 水平,有显著的保护作用^[9]。在 Caco-2 细胞模型中, *Butyricicoccus pullicaecorum* 的上清液防止了 TNF α 和干扰素 γ (IFN γ) 诱导的跨上皮抗性(TER)的丧失和 IL-8 分泌的增

加。该菌种的减少考虑与癌症的进展有关^[10]。

该患者肠道菌群变化复杂,总体来说益生菌降低,与癌症发生相关的菌群增加,但也发现了可能改善预后的少见菌增加,还需进一步扩大实验,增加菌群研究对临床诊疗的价值。

【参考文献】

- [1] LEE K, VUONG HE, NUSBAUM DJ, *et al.* The gut microbiota mediates reward and sensory responses associated with regimen-selective morphine dependence [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13):2606-2614.
- [2] LI B, SELML C, TANG R, *et al.* The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis [J]. *Cellular and Molecular Immunology*, 2018, 15(4):1-15.
- [3] MEIJERS B, EVENEPIOEL P, ANDERS HJ. Intestinal microbiome and fitness in kidney disease [J]. *Nature reviews Nephrology*, 2019, 15(9):531-545.
- [4] KRIEF JO, TAURIES PH, DUMENIL C, *et al.* Role of antibiotic use, plasma citrulline and blood microbiome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab [J]. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, 2019, 7(1):1-8.
- [5] YACOUB R, NUGENT M, CAI WJ, *et al.* Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label controlled trial [J]. *Plos One*, 2017, 12(9):e0184789.
- [6] LIN JA, WU CH, YEN GC. Perspective of advanced glycation end products on human health [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018(9):2065-2070.
- [7] LIN JA, WU CH, LU CC, *et al.* Glycative stress from advanced glycation end products (AGEs) and dicarbonyls: an emerging biological factor in cancer onset and progression [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(8):1850-1864.
- [8] WANG K, LIAO M, ZHOU N, *et al.* Parabacteroides distasonis alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids [J]. *Cell Reports*, 2019, 26(1):222-235.
- [9] GEIRNAERT A, STEYAERT A, EECKHAU V, *et al.* *Butyricicoccus pullicaecorum*, a butyrate producer with probiotic potential, is intrinsically tolerant to stomach and small intestine conditions [J]. *Anaerobe*, 2014, 30:70-74.
- [10] EECKHATU V, DUCATELLE R, SAS B, *et al.* Progress towards butyrate-producing pharmabiotics; *butyricicoccus pullicaecorum* capsule and efficacy in TNBS models in comparison with therapeutics (Letter) [J]. *Gut*, 2014, 2:367.

肠病性肢端皮炎 1 例

伍 伟,郑栋权,范 婷,向展翔,王 军

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 皮肤性病科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨肠病性肢端皮炎(AE)的发病机制、临床特征及治疗方案。**方法:**回顾性分析 1 例婴儿 AE 的临床资料并检索、复习相关文献。**结果:**该患儿经补锌治疗后,皮疹基本消退,腹泻停止。**结论:**AE 在临床少见,属常染色体隐性遗传性代谢性疾病,与 SLC39A4 基因突变密切相关,补锌疗法疗效明确。

【关键词】肠病性肢端皮炎;SLC39A4;补锌疗法

【中图分类号】R 758.5;R 729 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.028

Acrodermatitis enteropathica: A case report

WU Wei, ZHENG Dongquan, FAN Ting, XIANG Zhanxiang, WANG Jun

Department of Dermatology and STD, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the pathogenesis, clinical features and therapy of acrodermatitis enteropathica. **Methods:** The clinical data were retrospectively analyzed in one pediatric case of acrodermatitis enteropathica, and the related literatures were reviewed. **Results:** After zinc supplementation, the rash basically was subsided and the diarrhea stopped. **Conclusion:** Acrodermatitis enteropathica, an autosomal-recessive inherited metabolic disease, is rare in clinic. This condition is closely related to the mutation of the SLC39A4 gene, yet can be remediable by zinc supplementation.

【Key words】 acrodermatitis enteropathica; SLC39A4; zinc supplementation therapy

肠病性肢端皮炎(acrodermatitis enteropathica, AE)是一种罕见的常染色体隐性遗传性代谢性疾病,主要影响锌的吸收,导致锌缺乏。本病临床特征为腔口周围及肢端皮炎、秃发和腹泻三联征。此病极易被误诊为湿疹、皮炎。现将明确诊断的 1 例婴儿 AE 临床资料报道如下。

1 临床资料

患儿,女,3 个月余。因头面部及臀股部红斑、糜烂及渗出伴腹泻 2 月余,于 2019 年 5 月 17 日至弋矶山医院皮肤性病科就诊。患儿于 2 个月前头面部、会阴部及臀部等部位陆续出现大小不等的红斑,继而出现糜烂、黄痂及脱屑,皮损尤以枕部及臀部为重。在外院曾诊断为湿疹,外用丁酸氢化可的松乳膏和莫匹罗星软膏等外用药物治疗无效。病程中伴腹泻,大便呈水样,每日 2~5 次,无黏液及脓血。曾

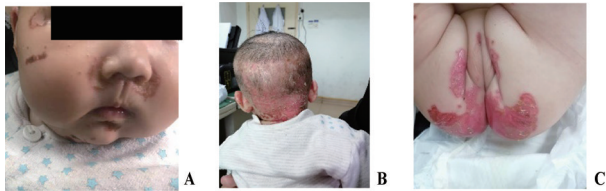
在外院多次诊断为胃肠功能紊乱,予益生菌调节肠道功能治疗无效。患儿系第 2 胎足月顺产,母乳喂养,父母非近亲结婚,患儿哥哥无类似疾病史,家族中无类似疾病患者。体检:一般情况可,各系统检查均无异常,浅表淋巴结未触及增大。皮肤科检查:眼周、口周、鼻翼两侧、枕部、会阴及臀部可见大小不等的红斑,边界清楚,局部可见少许糜烂及黄痂,头发黄软、稀疏(图 1)。实验室及辅助检查:血常规正常。血清锌 19.88 $\mu\text{mol/L}$ (正常值 38.38~80.06 $\mu\text{mol/L}$)。臀部红斑镜检:未见菌丝及孢子。诊断:AE。治疗:口服葡萄糖酸锌口服液(美国产),每日 1 次,每次 1 mL(每 1 mL 含锌 3 mg),治疗 1 周后患者面部、枕部皮损基本消退留有少许淡红色斑,会阴部及臀部红斑变暗,痂壳脱落,腹泻停止(图 2)。复查血清锌结果示正常。6 个月后再次复诊,原皮损处均为正常皮肤,复查血清锌结果示:56.48 $\mu\text{mol/L}$ 。

基金项目:皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2018ZF08)

收稿日期:2019-12-04

作者简介:伍 伟(1988-),男,2017 级硕士研究生,(电话)13505596639,(电子信箱)s57867296@126.com;

王 军,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)1813wj@163.com,通信作者。



A:面部散在不规则分布的红斑、糜烂及结痂;B:枕部红斑、结痂及脱屑;C:会阴部及臀部红斑、糜烂及结痂。

图1 AE 患儿治疗前皮损



A:面部散在淡红斑、无糜烂及结痂;B:枕部淡红斑、无糜烂及脱屑;C:会阴部及臀部暗红斑、无糜烂及结痂。

图2 AE 患儿治疗1周后皮损

2 讨论

AE 是一种罕见的常染色体隐性遗传性代谢性疾病,主要影响锌的吸收,由 Brandt 于 1936 年首次描述,后由 Danbolt 和 Closs 于 1942 年作为遗传性疾病报道。其发病率为 1:50 万人,与种族或性别无明显相关性^[1]。SLC39A4 是其致病基因之一,位于 8q24.3 号染色体,关于 SLC39A4 基因突变近年有相关报道。缺锌也可以是后天获得的,这两种类型的典型表现均为腔口周围和肢端皮炎、腹泻、脱发,约 20% 的病例会出现完整的三联征^[2]。锌水平正常时也可有 AE 的临床表现。在小鼠模型中已经表明,锌缺乏可能导致表皮中的朗格汉斯细胞丢失。通常,表皮朗格汉斯细胞将角质形成细胞分泌的三磷酸腺苷(ATP)水解成单磷酸腺苷(AMP)。因此,角质形成细胞中的锌缺乏会导致表皮中 ATP 的局

部过量,从而导致 ATP 介导的具有特征性皮肤病变^[3],锌对于调节脂肪、蛋白质和核酸合成和降解的 200 多种锌依赖性金属酶有重要作用,在促进伤口愈合、维持固有免疫、生殖、神经功能中发挥重要作用^[4]。

患儿出生 1 个月时发病,皮损主要以腔口及皱褶部位明显,同时伴有腹泻,口服锌疗效显著,且补锌后皮疹无反复,可明确诊断为 AE。本病需与皮肤念珠菌感染、银屑病、特应性皮炎、脂溢性皮炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多症和其他营养性皮肤病(如生物素和必需脂肪酸缺乏症、糙皮病、囊性纤维化和有机酸血症)相鉴别。此病需及早诊疗,否则会影响患儿的生长发育。同时,补锌过程中需观察其有无胃部不适。患儿母乳喂养尚未添加辅食,母乳中锌含量有限,可能是造成锌缺乏的原因。该患儿经口服锌后症状及皮损迅速消退,治疗效果明显。

【参考文献】

[1] CIAMPO I, SAWAMURA R, CIAMPO LAD, *et al.* Acrodermatitis enteropathica: clinical manifestations and pediatric diagnosis [J]. *Revista Paulista de Pediatria; Orgao Oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 2018, 36(2): 238-241.

[2] PERAFÁN-RIVEROS C, FRANÇA LF, ALVES AC, *et al.* Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature [J]. *Pediatric Dermatology*, 2002, 19(5): 426-431.

[3] PINTO M, BHAT MR, DANDEKERI S, *et al.* Acrodermatitis enteropathica in an infant with normal zinc levels [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015, 81(1): 70-71.

[4] OGAWA Y, KAWAMURA T, SHIMADA S. Zinc and skin biology [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2016, 611: 113-119.

[5] 朱学俊, 王宝玺, 孙建方, 等. *Bologna 皮肤病学(中文版)* [M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 840.

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、省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)、美国《化学文摘》、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⁻)”。投稿稿件一经录用,将同时被其收录,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,文责由作者自负。

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、事例真实、数据可靠、文句简练,论著限 4000 字左右;短篇报道 1500 字左右。

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。统计学处理须交待假设检验的方法并给出统计量的具体数值,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,标题不超过 15 字(以先见文字后见图表为原则)。表格按统计学要求用三线式(不用边线和纵线);插图要清晰,线条图应用计算机绘制,照片要用黑白或彩色原始文件,所有图片均请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、电子显微镜图片等,请在电子版图片左下方附注标尺。图的位置请在正文中标出,并注明图序号、图题和图注。

3.7 文末应列出 10 篇以上参考文献,应以近 3~5 年内的国内外文献为主(不少于 50%),并且是作者亲自查阅过的。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。内部刊物及资料等请勿用作文献引用。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”标注法书写,外文文献作者姓名全大写。

[期刊]:[序号]作者名(3 位以内全部引出,超过 3 位则列前 3 位,后加“等”或“*et al*”).文题[J].刊名,年,卷(期):页码.

[书籍]:[序号]作者名.书名[M].版次.出版地:出版者,年份:页码.

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,

邮寄地址: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