·基础医学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0511-05

天麻素对CUMS大鼠抑郁样行为及学习记忆功能的影响

曲思静,汪萌芽
(皖南医学院 细胞电生理研究室,安徽 芜湖 241002)

【摘 要】**目的**:观察天麻素对慢性不可预见性温和应激(CUMS)大鼠抑郁样行为及学习记忆功能的影响。**方法**:雄性SD大鼠随机分为正常组、模型组、生理盐水组、舍曲林组(10 mg/kg,qd)、天麻素低、高剂量组(100 mg/kg、200 mg/kg,qd),除正常组外均接受CUMS造模,给治疗组2周的药物腹腔注射,生理盐水组注射等容量生理盐水。药物干预后,用糖水偏好实验、旷场实验、高架十字迷宫实验、强迫游泳实验评估大鼠行为,用Morris水迷宫实验评估大鼠学习记忆功能。**结果**:①与正常组相比,模型组大鼠的体质量、糖水偏好度、水平跨格次数、修饰次数、开放臂进入次数比例均降低,且强迫游泳静止不动时间延长($P<0.05$或$P<0.01$);生理盐水组和模型组上述指标均相似($P>0.05$);与生理盐水组相比,舍曲林组、天麻素低、高剂量组上述指标显示出部分恢复($P<0.05$或$P<0.01$)。②Morris水迷宫实验正常组、舍曲林组、天麻素低、高剂量组大鼠靶象限活动时间百分比高于模型组和生理盐水组($P<0.05$或$P<0.01$),且第3天舍曲林组、天麻素低、高剂量组逃避潜伏期均短于模型组($P<0.05$或$P<0.01$)。**结论**:天麻素可缓解CUMS致抑郁症大鼠抑郁样行为,并对其学习记忆功能可能具有一定的改善作用。

【关键词】抑郁症;学习记忆;天麻素;Morris水迷宫
【中图号】R-332;R 338.64 【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.001

Effects of gastrodin on depression-like behaviors and learning and memory functions in chronic unpredictable mild stress-induced depression rats

QU Sijing, *WANG Mengya*
Cell Electrophysiology Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effects of gastrodin on depression-like behaviors and learning and memory functions of rats with chronic unpredictable mild stress(CUMS). ***Methods***: Male Sprague-Dawley(SD) rats were randomized into normal group, model group, saline group, sertraline group(10 mg/kg, ip, qd), and low and high dose gastrodin groups(100 mg/kg; 200 mg/kg, ip, qd). All groups received CUMS modeling except the normal group. Rats in the treatment groups were intraperitoneally administered with the drugs for 2 weeks, and those in the saline group were treated with equivalent volume of saline. After drug intervention, the behaviors of rats were evaluated by sucrose preference, open field, elevated plus-maze, and forced swimming tests, and the learning and memory functions of rats were evaluated by Morris water maze test. ***Results***: ① Rats in the model group had decreased body weight, sucrose preference percentage, numbers of squares crossed and self-grooming as well as open arm entry frequencies, and lengthened immobility time in forced swimming test as compared to rats in the normal group($P<0.05$ or $P<0.01$). The above indexes were similar in rats in saline group to those in model group($P>0.05$). Compared with the saline group, the above indexes showed partial recovery in the sertraline group, the low and high dose gastrodin groups($P<0.05$ or $P<0.01$); ② Morris water maze test showed that the time percentage for target quadrant activity in normal, sertraline, low and high dose gastrodin groups was higher than that of model group and saline group($P<0.05$ or $P<0.01$). And on the third day, the escape latency of rats in sertraline group, low and high dose gastrodin groups was shorter than that of model group($P<0.05$ or $P<0.01$). ***Conclusion***: Gastrodin can relieve depression-like behaviors of depressive rats induced by CUMS, and improve the learning and memory functions of such model rats as well.

【**Key words**】depression; learning and memory; gastrodin; Morris water maze

抑郁症是一种主要表现为情绪低落、思维迟缓、意志活动减退[1]的精神疾病,且往往伴随着认知功能损伤,常会出现学习记忆能力的下降[2]。舍曲林属于高选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SS-

基金项目:国家自然科学基金项目(31271155)
收稿日期:2019-07-21
作者简介:曲思静(1992-),女,2016级硕士研究生,(电话)17855350386,(电子信箱)tsijing@qq.com;
汪萌芽,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)wangmy@wnmc.edu.cn,通信作者。

RIs),治疗抑郁症效果肯定[3]。天麻素是兰科植物天麻的干燥块茎提取物,研究表明天麻素能够显著提高 5-HT 和脑源性神经营养因子(BDNF)的水平[4],也可以降低大鼠海马区的神经元凋亡现象[5],提示其对抑郁症的学习记忆功能可能存在潜在的改善作用。本实验旨在验证这一推测,并为研究天麻素对抑郁症模型大鼠学习记忆功能的作用机制奠定实验基础。

1　材料与方法

1.1　动物　清洁级 SD 雄性大鼠 66 只,体质量 150~180 g,由南京青龙山动物繁殖场提供,许可证号:SCXK(苏)2017-0001。

1.2　试剂和药物　天麻素购自萨恩化学技术(上海)有限公司(货号:E080270,批号:EK210147)。舍曲林购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司(货号:S129789,批号:E1529110)。

1.3　动物模型制备　慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)造模方法[6]为给予大鼠潮湿垫料,束缚,高温环境,禁食禁水,夹尾,足底电击,倾斜鼠笼,通宵照明,冰水游泳 9 种应激因子,连续 4 周,采用随机数字法每天 1 种,每 3 天内的刺激不得重复。

1.4　动物分组　随机分为正常组($n=10$)和造模组($n=56$),造模组造模结束后,通过行为学指标来检测造模是否成功,并剔除造模不成功的大鼠 7 只。之后将造模组随机分为 5 组:模型组,生理盐水组,舍曲林组,天麻素低剂量组(各组 $n=10$),天麻素高剂量组($n=9$),加上原有的正常组,共 6 组。

1.5　药物干预　舍曲林组注射舍曲林(10 mg/kg,ip,qd),天麻素低剂量组和天麻素高剂量组注射天麻素(100 mg/kg、200 mg/kg,ip,qd)[7],生理盐水组注射等容量生理盐水,连续给药 2 周。

1.6　体质量测量　于每日 13 时称量体质量。

1.7　行为学检测

1.7.1　糖水偏好实验　先糖水饮用训练,前 24 h 每笼放 2 瓶 1%的蔗糖水,随后 24 h 每笼放 1%蔗糖水和自来水各 1 瓶。禁食禁水 15 h 后,每笼放 1%蔗糖水和自来水各 1 瓶,持续 8 h,记录 8 h 内蔗糖水和自来水的饮用量。

$$糖水偏爱度=\frac{蔗糖水饮用量}{总液体饮用量}\times 100\%。$$

1.7.2　旷场实验　采用 50 cm×50 cm×40 cm 的箱体,底部平均分为 9 个正方形。记录 5 min 内大鼠的水平跨格次数、垂直站立次数、修饰次数。

1.7.3　高架十字迷宫实验　将大鼠在高架十字迷宫装置的中央区放入,面向开放臂,记录其 5 min 内进入开放臂和闭合臂的次数以及开放臂停留时间。

$$开放臂停留时间比例=\frac{开放臂停留时间}{实验总时间}\times 100\%$$

$$开放臂进入次数比例=\frac{开放臂进入次数}{入臂总次数}\times 100\%。$$

1.7.4　强迫游泳实验　在预游泳(15 min)24 h 后,记录大鼠在强迫游泳实验 5 min 内的累积不动时间。不动指标为大鼠不动或仅一只前爪轻微波动。

1.7.5　Morris 水迷宫实验　采用高 50 cm,直径 120 cm 的圆形水池,分为四个象限,配有高 30 cm,直径 10 cm 的逃生平台。水温为(25±2)℃。将平台放置在一象限的 1/2 弧度、池壁至池中心 1/2 的位置,水面高于平台 1 cm。实验时将大鼠提颈面向池壁分别从 4 个不同象限放入水中。记录大鼠在 60 s 内找到平台的时间和在原平台所在象限活动时间的百分比,若大鼠 60 s 内仍未找到平台,则引导其登上平台并停留 15 s,此次逃避潜伏期记为 60 s。以4 个象限的平均值记为当天的逃避潜伏期和靶象限活动时间百分比。连续测试 7 天。

1.8　统计分析　用 SPSS 18.0 统计软件,结果描述采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据分析采用单因素方差分析和重复测量方差分析,多组间两两比较采用 LSD 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　体质量结果　模型组低于正常组($P<0.01$);生理盐水组与模型组相似($P>0.05$);天麻素高剂量组高于生理盐水组($P<0.01$);另外,天麻素低剂量组($P<0.05$)和天麻素高剂量组($P<0.01$)高于舍曲林组。见表 1。

表 1　各组大鼠体质量的比较

组别	n	体质量/g
正常组	10	435.98±26.94
模型组	10	335.35±20.25**
生理盐水组	10	334.94±24.37**
舍曲林组	10	330.67±16.62**
天麻素低剂量组	10	355.35±34.73**¤
天麻素高剂量组	9	370.22±28.30**##¤¤
F		23.962
P		0.000

与正常组相比,**$P<0.01$;与生理盐水组相比,##$P<0.01$;与舍曲林组相比,¤$P<0.05$,¤¤$P<0.01$。

2.2　糖水偏好实验结果　模型组低于正常组($P<$

0.01);生理盐水组和模型组相似($P>0.05$);舍曲林组、天麻素低剂量组和天麻素高剂量组均高于生理盐水组($P<0.01$)。见表2。

2.3 旷场实验结果 模型组的水平跨格次数($P<0.01$)和修饰次数($P<0.05$)均低于正常组;生理盐水组的水平跨格次数和修饰次数与模型组均相似($P>0.05$);与生理盐水组相比,舍曲林组和天麻素高剂量组的水平跨格次数增加($P<0.05$),天麻素低剂量组($P<0.05$)和天麻素高剂量组($P<0.01$)的修饰次数增加。但各组间的垂直站立次数差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 各组大鼠糖水偏好实验和旷场实验数据的比较

组别	n	糖水偏爱度/%	旷场实验/次		
			水平跨格数	垂直站立数	修饰次数
正常组	10	73.06±7.31	41.90±11.42	13.00±8.10	5.00±3.09
模型组	10	49.43±14.30**	20.60±10.91**	6.30±3.27	2.30±1.49*
生理盐水组	10	54.19±11.58**	14.90±15.62**	5.10±5.80	1.10±1.52**
舍曲林组	10	71.15±12.18##	29.40±18.54#	7.10±6.64	3.00±2.00
天麻素低剂量组	10	75.99±8.28##	27.50±14.83*	9.80±7.51	3.50±2.07#
天麻素高剂量组	9	76.67±11.32##	30.11±14.01#	10.78±7.51	4.00±3.04##
F		11.259	4.048	2.027	3.517
P		0.000	0.003	0.090	0.008

与正常组相比,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与生理盐水组相比,#$P<0.05$,##$P<0.01$。

2.4 高架十字迷宫实验结果 模型组的开放臂进入次数比例低于正常组($P<0.05$);生理盐水组的开放臂进入次数比例和模型组相似($P>0.05$);舍曲林组($P<0.05$)和天麻素高剂量组($P<0.01$)的开放臂进入次数比例高于生理盐水组。而各组大鼠开放臂停留时间比例的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5 强迫游泳实验结果 模型组游泳不动时间多于正常组($P<0.05$);生理盐水组和模型组相似($P>0.05$);舍曲林组和天麻素高剂量组均少于生理盐水组($P<0.05$)。见表3。

表3 各组大鼠高架十字迷宫实验、强迫游泳实验数据的比较

组别	n	高架十字迷宫实验/%		游泳不动时间/s
		开放臂停留时间比例	开放臂进入次数比例	
正常组	10	12.31±18.86	39.29±22.26	132.80±83.47
模型组	10	0.49±1.39	15.00±25.40*	202.60±56.17*
生理盐水组	10	0.93±2.71	8.33±18.00**	215.40±48.33*
舍曲林组	10	3.99±4.35	30.83±22.92#	138.60±78.91#
天麻素低剂量组	10	6.96±10.35	24.46±22.72	161.80±92.00
天麻素高剂量组	9	5.38±5.38	36.15±23.31##	124.56±89.32#
F		2.174	2.862	2.460
P		0.071	0.023	0.045

与正常组相比,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与生理盐水组相比,#$P<0.05$,##$P<0.01$。

2.6 Morris 水迷宫实验结果

2.6.1 逃避潜伏期的比较 测试日间的主效应差异有统计学意义($F=36.249$,$P<0.01$);处理组间主效应无统计学意义($F=1.621$,$P>0.05$);时间和分组的交互作用无统计学意义($F=1.107$,$P>0.05$)。然而在实验的第3天各组大鼠的逃避潜伏期差异具有统计学意义,舍曲林组($P<0.05$)、天麻素低剂量组($P<0.01$)、天麻素高剂量组($P<0.05$)均短于模型组,但模型组与正常组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。对各组大鼠7 d的逃避潜伏期进行比较,结果显示各组均有随着时间下降的趋势($P<0.05$或$P<0.01$),见表4。

2.6.2 靶象限活动时间百分比的比较 测试日间和处理组间均主效应差异有统计学意义($F=22.020$和5.863,$P<0.01$);时间和分组的交互作用有统计学意义($F=2.554$,$P<0.01$)。LSD两两比较显示:模型组低于正常组($P<0.01$);生理盐水组与模型组相似($P>0.05$);舍曲林组、天麻素低剂量组、天麻素

高剂量组均多于模型组和生理盐水组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。对各组大鼠 7 天的靶象限活动时间百分比进行比较,结果显示,正常组、舍曲林组和天麻素高剂量组有随着时间增加的趋势($P<0.01$)。见表 5。

表 4　各组大鼠逃避潜伏期的比较($\bar{x}\pm s$,s)

组别	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
正常组	10	24.85±10.61	20.08±9.61	13.90±8.23^{aa}	12.93±9.57^{aa}	11.78±9.15^{aab}	10.90±8.79^{aab}	6.73±2.65^{aabb}
模型组	10	29.18±15.48	17.40±8.08^{a}	19.75±14.49^{a}	14.05±7.02^{aa}	10.35±5.37^{aac}	12.03±7.75^{aa}	10.88±7.48^{aa}
生理盐水组	10	25.13±11.54	16.93±4.88^{a}	17.55±14.23^{a}	14.03±5.14^{aa}	11.83±3.97^{aa}	12.05±6.81^{aa}	11.30±6.29^{aa}
舍曲林组	10	28.33±7.91	14.20±6.34^{aa}	10.58±6.90^{*aa}	8.35±4.99^{aab}	8.40±4.84^{aab}	7.33±2.80^{aabb}	7.88±4.78^{aab}
天麻素低剂量组	10	19.35±11.10	13.93±7.32	7.65±3.74^{**aa}	12.88±8.25	12.53±9.83	9.93±6.23^{a}	8.05±6.46^{aa}
天麻素高剂量组	9	21.61±8.35	18.47±12.47	8.81±4.44^{*aabb}	9.72±8.15^{aab}	8.31±3.59^{aabb}	8.03±6.03^{aabb}	6.86±5.23^{aabb}

与模型组相比,$*P<0.05$,$**P<0.01$;与第 1 天组相比,a $P<0.05$,aa $P<0.01$;与第 2 天组相比,b $P<0.05$,bb $P<0.01$;与第 3 天组相比,c $P<0.05$。

表 5　各组大鼠靶象限活动时间百分比的比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天
正常组	10	37.83±6.40	41.98±8.98	47.18±12.25	39.52±11.58
模型组	10	31.19±6.49*	41.82±8.73	38.74±11.35	36.86±8.03
生理盐水组	10	33.81±7.32	39.32±6.70	35.93±5.56	33.67±7.93
舍曲林组	10	35.13±7.07	41.25±9.99	46.47±12.51	49.65±11.82$^{*\#\#a}$
天麻素低剂量组	10	41.92±3.92$^{\#}$	47.42±8.77	41.77±10.41	46.32±13.63$^{\#}$
天麻素高剂量组	9	36.69±10.26	46.06±11.88	48.46±13.20	62.48±11.51$^{**\#\#aabbc}$

组别	n	第 5 天	第 6 天	第 7 天
正常组	10	56.82±18.74^{aabdd}	59.72±16.44^{aabbcdd}	61.61±12.88^{aabbcdd}
模型组	10	44.34±8.46	37.92±10.10**	39.98±12.00**
生理盐水组	10	38.59±14.63**	44.13±7.75*	42.04±6.55**
舍曲林组	10	55.23±15.68$^{\#aab}$	50.68±14.12^{a}	57.00±18.45$^{\#aab}$
天麻素低剂量组	10	49.99±15.36	53.04±16.77	50.51±20.23
天麻素高剂量组	9	63.30±10.90$^{\#\#aabbc}$	65.94±13.97$^{\#\#aabbcc}$	54.84±15.80^{aa}

与正常组相比,$*P<0.05$,$**P<0.01$;与生理盐水组相比,$\#P<0.05$,$\#\#P<0.01$;与第 1 天组相比,a $P<0.05$,aa $P<0.01$;与第 2 天组相比,b $P<0.05$,bb $P<0.01$;与第 3 天组相比,c $P<0.05$,cc $P<0.01$;与第 4 天组相比,dd $P<0.01$。

3　讨论

经过 CUMS 造模,大鼠出现了体质量增长缓慢、快感缺失、自主行为减弱、焦虑或抑郁情绪增加、绝望程度增高等表现,说明造模成功。生理盐水组上述指标与模型组均相似,说明药物注射过程本身对动物的抑郁样行为无明显影响。

本研究中,天麻素高剂量能改善抑郁症大鼠体质量增长缓慢的状况,而舍曲林组体质量低于天麻素低、高剂量组,这或许与舍曲林常见的胃肠道不良反应有关。舍曲林、天麻素低、高剂量均能提高大鼠的糖水偏爱度,提示天麻素能改善抑郁症大鼠的快感缺失症状。舍曲林组、天麻素高剂量组的水平跨格次数以及天麻素低剂量组、天麻素高剂量组的修饰次数均多于生理盐水组,提示天麻素可以改善抑郁症大鼠自主行为减弱的症状,缓解大鼠的紧张度。舍曲林、天麻素高剂量可提高大鼠开放臂进入次数比例并缩短其游泳不动时间,提示天麻素对大鼠的抑郁或焦虑情绪以及绝望状态有一定的改善作用。另外,以上行为学实验结果表明舍曲林组和天麻素低、高剂量组之间差异均无统计学意义,提示天麻素可能与舍曲林具有类似的效果,且天麻素剂量为 200 mg/kg时抗抑郁效果更好,这与孙润珠等[7]人的研究结果相一致。有研究发现天麻素能降低抑郁症小鼠海马组织炎性因子 TNF-α、IL-6、IL-17、IL-1β 水平,增加 BDNF 的含量[8],提高血液中 5-HT 的水平[4],提示天麻素可能通过抑制炎症因子和增加 BDNF 以及 5-HT 的水平来发挥抗抑郁作用。

(下转第 523 页)

·基础医学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0515-04

牛磺酸对STZ诱导的糖尿病大鼠伤口愈合的影响

李 伟[1],姜玉新[2],陆晓华[3],王国光[1]
(皖南医学院 1.病理生理学教研室;2.生理学教研室;3.机能实验实训中心,安徽 芜湖 241002)

【摘 要】**目的**:探讨牛磺酸对糖尿病大鼠伤口愈合的影响。**方法**:雄性SD大鼠随机分为对照组(CON)、模型组(MOD)及牛磺酸处理组(TAU)。通过腹腔注射链脲佐菌素(STZ)70 mg/kg建立糖尿病模型。成模2周后,将各组大鼠背部剃毛并剪一直径为2 cm的切口。牛磺酸处理组大鼠给予牛磺酸治疗。观测各组大鼠伤口愈合情况,3周后,收集血样品,处死大鼠并收集伤口肉芽组织。肉芽组织苏木精-伊红(H-E)染色切片观察肉芽组织形态学变化;Masson切片染色观察胶原表达;ELISA试剂盒检测血清中血管内皮生长因子(VEGF)及血小板源性生长因子(PDGF)的水平,Western blot检测肉芽组织中VEGF表达及VEGFR、ERK和Akt的磷酸化水平。**结果**:模型组大鼠伤口愈合速率较对照组变慢,血清VEGF及PDGF水平降低;模型组大鼠伤口组织VEGF表达及VEGFR、ERK和Akt的磷酸化水平均低于对照组。牛磺酸处理加速伤口愈合,改善血清中血管生成因子VEGF及PDGF水平。牛磺酸治疗增加肉芽组织中VEGF表达,并提高组织中VEGFR、ERK和Akt的磷酸化水平。组织形态学显示,牛磺酸能促使肉芽组织中的胶原有序排列,且增加肉芽组织中小血管的生成。**结论**:牛磺酸可通过促进糖尿病大鼠伤口肉芽组织中血管生成加速伤口愈合。

【关键词】牛磺酸;糖尿病;伤口愈合
【中图号】R-332;R 965 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.002

Effect of taurine on wound healing in diabetic rats induced by streptozotocin

LI Wei, JIANG Yuxin, LU Xiaohua, WANG Guoguang
Department of Pathophysiology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe effect of taurine on wound healing in diabetic rats. ***Methods***: Male SD rats were randomized into control group(CON), model group(MOD) and taurine treatment group(TAU). Diabetic rat models were induced by an intraperitoneal injection of streptozotocin(STZ, 70 mg/kg). Rats were shaved and excised a circular wound(2.0 cm in diameter) with full thickness on the dorsum skin after diabetic models were confirmed for 2 weeks. Rats in TAU group were treated with taurine, and those in CON and MOD groups were managed with vaseline. The wound area was checked in individual rat. After 3 weeks of administration, blood samples were collected to determine serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and platelet derived growth factor(PDGF) levels. Granulation tissues were obtained to detect VEGF expression, and phosphorylated VEGF receptor, ERK and Akt levels, as well as sectioned by thickness of 5 μm and stained by hematoxylin and eosin(H-E) and Masson trichrome for observing morphological change and collagen expression. ***Results***: Wound healing rate as well as serum VEGF and PDGF levels was significantly slowed down and decreased in MOD group than in CON group. Treatment with taurine significantly improved the rate of wound healing, and increased serum levels of VEGF and PDGF in TAU group compared with the MOD. Further, taurine enhanced expression of VEGF and levels of phosphorylated VEGF receptor, ERK and Akt in granulation tissues of the TAU rats compared to the MOD. Histological observation showed that taurine alleviated inflammation, and the skin structure was clearly observed in the wounds in TAU group, with collagen being regularly arranged and significantly increased number of small blood vessels in the granulation tissues. ***Conclusion***: The results suggest that taurine can promote wound healing in diabetic rats by improvement of angiogenesis.

【**Key words**】taurine; diabetes; wound healing

糖尿病是严重的慢性代谢性疾病,糖尿病足溃疡是糖尿病最严重的血管并发症之一,糖尿病血管病变易引起下肢缺血,导致下肢创面感染和神经病变,进而导致足溃疡的发生[1-2]。糖尿病足溃疡严

基金项目:国家自然科学基金项目(81172790,81671586)
收稿日期:2019-07-05
作者简介:李 伟(1979-),男,副教授,(电话)0553-3932476,(电子信箱)weillis@163.com;
王国光,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)guoguangw1226@sina.com,通信作者。

重影响患者生活质量,给患者家庭和社会带来负担。因此,寻找有效的足溃疡治疗方法有重要的临床意义。牛磺酸是人体内含量最多的非蛋白氨基酸,可改善糖尿病大鼠的心肌损伤[3],具有调节免疫系统、改善脂质代谢以及抗氧化抗炎等作用[4]。本研究旨在探讨牛磺酸对糖尿病大鼠伤口愈合的影响及可能的机制。

1　材料与方法

1.1　试剂与器材　牛磺酸购自南京建成生物工程研究所;链脲佐菌素(streptozocin,STZ)为 Sigma 公司产品;血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与血小板衍化生长因子(platelet derived growth factor,PDGF) ELSA 检测试剂盒购自合肥博美生物工程有限公司;β-actin、VEGF、VEGF 受体(VEGF receptor,VEGFR)、*p*-VEGFR、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)、*p*-ERK、蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt/PKB)及 *p*-Akt 多克隆抗体购自上海生物工程有限公司。

1.2　糖尿病模型复制及分组

1.2.1　实验设计　雄性 SD 大鼠(体质量 200~240 g)购自南京青龙山动物养殖场(许可证号:SCKK2013.0001)。在 1 周的适应性饲养后,以腹腔注射 STZ70 mg/kg,3 d 后,尾静脉采血测定大鼠空腹血糖,血糖值超过 16.7 mmol/L 的为糖尿病大鼠。取 16 只糖尿病大鼠随机均分为模型组(MOD,8 只)及牛磺酸处理组(TAU,8 只),健康大鼠为对照组(CON,8 只)。

1.2.2　糖尿病伤口的制备　在造模后两周,大鼠以水合氯醛(10%,0.3 mL/kg)麻醉,剔除后背部毛发,剪切一深至筋膜直径为 2 cm 的圆形切口。牛磺酸处理组大鼠灌胃给予牛磺酸(100 mg/kg),辅以伤口牛磺酸软膏处理。对照组及模型组大鼠以凡士林处理伤口。

1.2.3　伤口愈合观察　每天观察伤口的一般状况及愈合情况。并于 5、10、15 及 20 d 测量计算伤口创面的愈合率。21 d 后处死大鼠,收集血样品及创面的肉芽组织。

伤口愈合率(%)=(伤口初始面积-测量面积)/伤口初始面积×100%。

1.2.4　血管生成因子的测定　血样品离心分离血清,以 ELISA 试剂盒检测血清中 VEGF 和 PDGF 水平,严格遵循试剂盒说明书进行操作。

1.2.5　伤口肉芽组织的形态学观察　创面肉芽组织以 4%的甲醛固定,以石蜡包埋,切 5 μm 切片。苏木精-伊红(Hematoxylin-Eosin,H-E)染色观察肉芽组织的形态学变化,并观察小血管形成情况;马松三色法(Masson trichrome)染色观察胶原及肉芽组织厚度。

1.2.6　肉芽组织蛋白表达分析　创面肉芽组织置于预冷的裂解液中匀浆裂解,在 4 ℃下以 12 500 g 离心 20 min。上清液蛋白定量、变性后,在 10%SDS-PAGE 电泳进行分离,转膜至硝酸纤维素膜。用 5%的脱脂奶粉液封闭,分别加 β-actin、VEGF、VEGFR、*p*-VEGFR、ERK、*p*-ERK、Akt 及 *p*-Akt 抗体,4℃杂交过夜。洗膜后,与二抗孵育杂交 2 h。蛋白印迹以 DAB 显色。

1.3　统计学方法　实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,并采用 SPSS 18.0 统计学软件进行处理。两组数据间比较采用独立样本 t 检验,多组数据之间比较采用单因素方差分析和重复测量的方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　牛磺酸对糖尿病大鼠伤口愈合的影响　结果显示,在第 5 天之后,大鼠创面有肉芽组织形成,糖尿病组大鼠创面愈合速率较对照组低($P<0.01$),牛磺酸处理则加快创面的愈合($P<0.01$)(表 1)。

表 1　牛磺酸对糖尿病大鼠创面愈合率的影响($\bar{x}\pm s$,%,$n=8$)

Groups	给药 5 d	给药 10 d	给药 15 d	给药 20 d
CON	13.99±2.35	39.44±7.24	73.06±8.97	91.59±4.99
MOD	8.03±2.02**	25.48±5.13**	46.38±7.45**	72.18±9.36**
TAU	10.59±1.66##	32.81±5.27##	61.54±5.84##	84.03±5.04##
$F_{时间}=665.110$,$P_{时间}=0.000$;$F_{组别}=61.554$,$P_{组别}=0.000$;$F_{组别\times时间}=4.415$,$P_{组别\times时间}=0.001$				

** $P<0.01$ *vs.* CON;## $P<0.01$ *vs.* MOD。

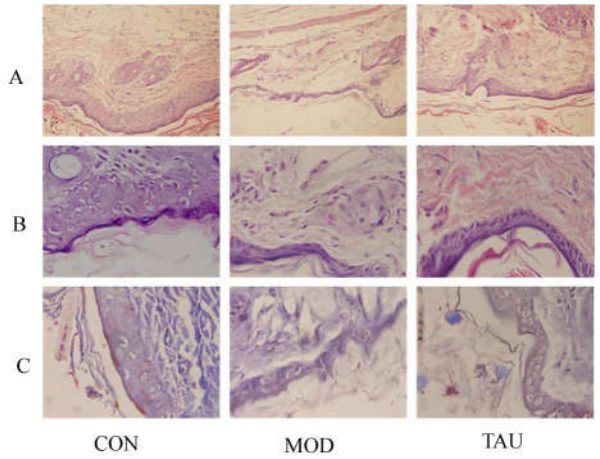
2.2　牛磺酸对血清 VEGF 及 PDGF 水平的影响　糖尿病组大鼠血清 VEGF 及 PDGF 水平低于对照组($P<0.01$);牛磺酸治疗提高大鼠血清 VEGF 及 PDGF 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。

表 2　牛磺酸对血清促血管形成因子的影响($\bar{x}\pm s$,$n=8$)

Groups	VEGF/(ng/L)	PDGF/(ng/L)
CON	456.61±82.07	386.91±52.39
MOD	331.84±66.26**	296.33±45.42**
TAU	410.51±56.75#	363.99±42.71##
F	6.659	8.027
P	0.006	0.003

**$P<0.01$ *vs.* CON;#$P<0.05$,##$P<0.01$ *vs.* MOD。

2.3　创面形态学变化　在切口形成初期,各组大鼠伤口均有炎症出现,糖尿病组大鼠伤口炎症较为严重,且伤口有脓液形成;进一步的组织学观察显示,糖尿病组大鼠的伤口组织有炎症细胞浸润,组织中胶原排列不规则且较为疏松,牛磺酸治疗能改善创面组织中胶原的排列(图 1)。



A:H-E 染色(400×),B:H-E 染色(1000×),C:Masson 染色(1000×)。

图 1　牛磺酸对糖尿病大鼠创面形态的影响

2.4　牛磺酸对相关蛋白表达的影响　糖尿病大鼠肉芽组织中 VEGF 的表达低于对照组,并且肉芽组织中 VEGFR、ERK 及 Akt 的磷酸化水平降低($P<0.01$);牛磺酸治疗增加肉芽组织中 VEGF 表达,并提高组织中 VEGFR、ERK 和 Akt 的磷酸化水平($P<0.01$)(图 2,表 3)。

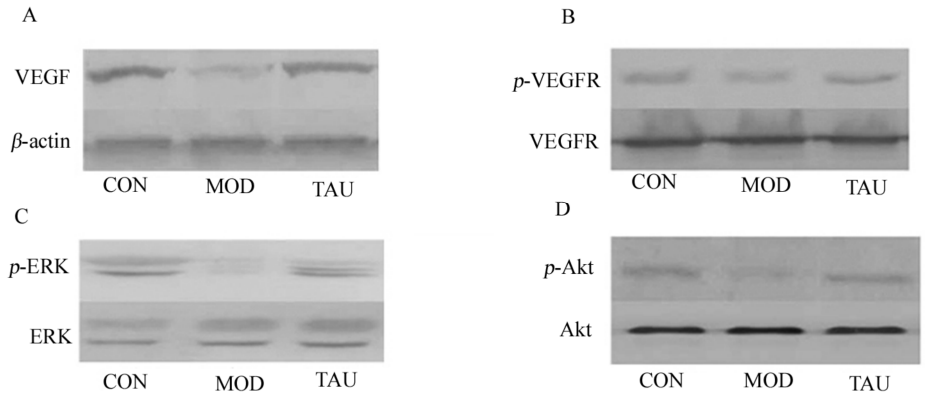


图 2　各组大鼠血管形成信号 Western blot 图

表 3　牛磺酸对血管形成信号的影响($\bar{x}\pm s$,$n=6$)

Groups	VEGF/β-actin	*p*-VEGFR/VEGFR	*p*-ERK/ERK	*p*-Akt/Akt
CON	1.24±0.14	0.51±0.08	1.18±0.07	0.52±0.08
MOD	0.42±0.06**	0.22±0.05**	0.42±0.07**	0.24±0.04**
TAU	1.28±0.08##	0.41±0.02##	0.99±0.09##	0.43±0.04##
F	143.270	42.000	157.308	38.313
P	0.000	0.000	0.000	0.000

**$P<0.01$ *vs.* CON;##$P<0.01$ *vs.* MOD。

3　讨论

糖尿病血管病变是糖尿病并发症如糖尿病肾病、心肌病及视网膜病变的病理基础,也是糖尿病致死和致残的重要因素。糖尿病足溃疡是糖尿病外周血管病变而导致的糖尿病最为严重的并发症。糖尿病足溃疡由于其难于治疗,往往导致截肢而使患者

致残,而截肢患者5年的致死率高达70%,严重影响到患者的生活质量,并给患者家庭及社会带来极大的负担[5]。因此,糖尿病溃疡已成为临床医学亟待解决的难题。

大量研究证实,外周血管病变引起下肢缺血易于导致溃疡,进而在溃疡面产生感染,严重缺血时可在溃疡区形成坏疽[6]。促进血管的形成提高伤口的血液供给,有利于创面肉芽的形成,加速伤口愈合。促血管生成因子在调节血管形成中起着重要作用,研究证实,持续的高血糖降低促血管生成因子VEGF的表达,实验研究发现促血管因子可加快糖尿病溃疡创面的愈合[7-8]。本文对大鼠伤口愈合率的计算显示,对照组及牛磺酸治疗组大鼠伤口在实验结束时基本愈合,而糖尿病组则未能愈合,表明牛磺酸具有促进糖尿病大鼠伤口愈合的作用。同时研究还证实糖尿病大鼠血清促血管生成因子VEGF及PDGF降低,创面肉芽组织中小血管数及VEGF的表达均降低,而牛磺酸治疗可提高血清VEGF及PDGF水平及肉芽组织中小血管数量,增加VEGF在创面中的表达。

关键促血管生成因子如VEGF在血管形成中起着重要的作用,其在伤口治疗的实验研究中也表现出促进伤口愈合,然而只显示出短期效应。进一步研究发现是血管形成信号的改变抑制糖尿病伤口的愈合,而不是细胞因子的表达阻碍血管形成[9-10]。Akt和ERK是调节血管形成信号的关键酶,它们通过磷酸化而被激活,激活的Akt和ERK可调节细胞的增殖及存活,并激活促进血管形成的重要酶如一氧化氮合酶[11-12]。本研究发现,牛磺酸治疗可提高伤口肉芽组织中Akt和ERK的磷酸化水平。

本研究结果表明,牛磺酸可提高糖尿病大鼠血清促血管生成因子VEGF及PDGF水平,增加肉芽组织VEGF的表达,并提高组织中VEGFR、Akt和ERK的磷酸化水平,从而促进肉芽组织血管形成,加快糖尿病大鼠皮肤伤口的愈合。

【参考文献】

[1] BRENNAN MB, HESS TM, BARTLE B, *et al*. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(3): 556-561.

[2] LOUPA CV, MEIMETI E, VOYATZOGLOU E, *et al*. Successful nonsurgical therapy of a diabetic foot osteomyelitis in a patient with peripheral artery disease with almost complete radiological restoration[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 579.

[3] WANG GG, LI W, LU XH, *et al*. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats[J]. Croat Med J, 2013, 54: 171-179.

[4] RIPPS H, SHEN W. Review: taurine: a "very essential" amino acid[J]. Mol Vis, 2012, 18: 2673-2686.

[5] FAGLIA E, CLERICI G, CLERISSI J, *et al*. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 32: 484-490.

[6] ANDERSEN CA, ROUKIS TS. The diabetic foot[J]. Surg Clin North Am, 2007, 87(5): 1149-1177.

[7] CHOU E, SUZUMA I, WAY KJ, *et al*. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: A possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue[J]. Circulation, 2002, 105(3): 373-379.

[8] LU D, ZHANG L, WANG H, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptorgamma coactivator-1alpha(PGC-1alpha) enhances engraftment and angiogenesis of mesenchymal stem cells in diabetic hindlimb ischemia[J]. Diabetes, 2012, 61(5): 1153-1159.

[9] TANII M, YONEMITSU Y, FUJII T, *et al*. Diabetic microangiopathy in ischemic limb is a disease of disturbance of the platelet-derived growth factor-BB/ protein kinase C axis but not of impaired expression of angiogenic factors[J]. Circ Res, 2006, 98(1): 55-62.

[10] GERALDES P, HIRAOKA-YAMAMOTO J, MATSUMOTO M, *et al*. Activation of PKCdelta and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy[J]. Nat Med, 2009, 15(11): 1298-1306.

[11] FARESE RV, SAJAN MP, STANDAERT ML. Insulin-sensitive protein kinases(atypical protein kinase C and protein kinase B/Akt): Actions and defects in obesity and type II diabetes[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2005, 230(9): 593-605.

[12] LI F, CHEN C, CHEN SM, *et al*. ERK signaling mediates long-term low concentration 3,3′-diindolylmethane inhibited nasopharyngeal carcinoma growth and metastasis: An in vitro and in vivo study[J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 955-961.

·基础医学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0519-05

酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌对早产小鼠 $CD4^+$ T 细胞 CD28 和 PD1 表达的影响及意义

方　玢[1a],秦道建[2],唐宗生[1b],陶雨琦[1b],郑雨微[1a],张士发[1a]
(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　a.儿科;b.输血科,安徽　芜湖　241001;2.安徽省立医院　儿科,安徽　合肥　230000)

【摘　要】**目的**:探讨酪酸梭菌双歧杆菌二联活菌对 CD28 和程序性死亡分子 1(PD1;CD279)在早产小鼠 $CD4^+$ T 细胞表达的影响及意义。**方法**:用米非司酮(RU486)腹腔注射无菌孕鼠建立早产模型。随机选择出生后第 1 天(postnatal day 1,P1)的小鼠分为早产实验组(Ⅰ组)、早产对照组(Ⅱ组)和足月对照组(Ⅲ组),每组各 16 只。Ⅰ组与Ⅱ组为早产模型所生幼鼠,Ⅲ组为未进行干预的孕鼠自然分娩的幼鼠。Ⅰ组给予酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌灌胃,同一时间给予Ⅱ组与Ⅲ组等量生理盐水灌胃。3 组新生鼠分别在 P14、P21,用流式细胞术检测 $CD4^+$ T 细胞表面 CD28 及 PD1 表达量。**结果**:相对于Ⅲ组,Ⅱ组在 P14 时,$CD4^+$ T 细胞表面 CD28 及 PD1 的表达没有显著变化($P>0.05$),但在 P21 时,两分子的表达均增高($P<0.05$);相对于Ⅱ组或Ⅲ组,在 P14 和 P21 时,Ⅰ组 CD28 及 PD1 的表达均升高($P<0.05$);相对于 P14,在 P21 时,Ⅱ组 CD28 的表达更高($P<0.05$),但Ⅰ组和Ⅲ组均无显著变化($P>0.05$);相对于 P14,在 P21 时,Ⅱ组 PD1 的表达增强($P<0.05$),而Ⅰ组 PD1 的表达降低($P<0.05$),Ⅲ组 PD1 的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**:早产小鼠 $CD4^+$ T 细胞表面 CD28 和 PD1 表达异常;酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌可能通过调节早产小鼠 CD28 和 PD1 的表达,促进 $CD4^+$ T 细胞的成熟与活化,进而增强早产小鼠的免疫功能。

【关键词】酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌;早产小鼠;CD28;PD1
【中图号】R-332;R 714.21　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.003

Effect and significance of Changlekang on CD28 and PD1 expression of $CD4^+$ T cells in premature mice

FANG Bin, QIN Daojian, TANG Zongsheng, TAO Yuqi, ZHENG Yuwei, ZHANG Shifa
Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the effect of Changlekang(live clostridium butyricum and bifidobacterium) on the expression of CD28 and PD1 on $CD4^+$ T cells in premature mice.***Methods***:Sterile mouse models of preterm birth were established by intraperitoneal injection of mifepristone.Male and female mice were randomly selected on the postnatal day 1(P1),and divided into preterm birth group(group Ⅰ),preterm control group(group Ⅱ) and full-term control group(group Ⅲ)($n=16$ in each group).The mice in group Ⅰ and group Ⅱ were premature,and those in group Ⅲ were spontaneous birth.Mice in group Ⅰ were intragastrically administered with Changlekang,and those in group Ⅱ and Ⅲ were intragastrically treated with equivalent amount of saline. The expression of CD28 and PD1 on the surface of $CD4^+$ T cells was detected by flow cytometry on P14 and P21,respectively for the three groups of mice. ***Results***:Compared with group Ⅲ,CD28 and PD1 expression on the surface of $CD4^+$ T cells did not change significantly in group Ⅱ at P14($P>0.05$),yet was significantly increased at P21($P<0.05$).Notably increased CD28 and PD1 expression was seen in group Ⅰ at P14 and P21($P<0.05$).The expression of CD28 was much higher at P21 than at P14 for group Ⅱ($P<0.05$),whereas remained almost unchanged for group Ⅰ and Ⅲ($P>0.05$).PD1 expression was enhanced in group Ⅱ,yet weakened in group Ⅰ at P21 compared to at P14(both $P<0.05$),and the change was insignificant in group Ⅲ($P>0.05$). ***Conclusion***:CD28 and PD1 on $CD4^+$ T cells are abnormally expressed in premature mice.However,Changlekang may promote maturation and activation of $CD4^+$ T cells through regulating CD28 and PD1 expression,thus improving the immune function of premature rats.

【**Key words**】Changlekang;premature mouse;CD28;PD1

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085MH274)
收稿日期:2019-06-21

作者简介:方　玢(1994-),女,2017 级硕士研究生,(电话) 17856920990,(电子信箱)2470358179@qq.com;
张士发,男,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱) wuhuzhangsf@163.com,通信作者。

世界卫生组织将早产儿定义为在妊娠37周或259天内出生的新生儿[1]。早产儿免疫功能低下导致严重的并发症,适应性免疫应答可能是重要原因之一。T淋巴细胞介导的细胞免疫在适应性免疫应答中发挥关键作用,T淋巴细胞的活化需要CD28和PD1等共刺激分子的参与,CD28对T细胞的存活因子IL-2的产生和Bcl-xL的上调至关重要,PD1负向调控效应T细胞的增殖与活化[2]。益生菌是一类对宿主有益的活性微生物,能够改善肠道的微生态平衡,并能刺激肠黏膜免疫组织,增强肠道免疫力[3]。然而,关于益生菌是否影响T细胞的活化及其影响机制的研究较少。本研究通过给予早产小鼠酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌灌胃,动态观察$CD4^+$ T细胞表面CD28和PD1的表达情况,探讨酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌对早产小鼠$CD4^+$ T细胞CD28和PD1表达的影响及意义。

1　材料与方法

1.1　药品和仪器　酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌购于山东科兴生物制品公司;米非司酮由深圳市资福药业有限公司提供;Hamster Anti-mouse CD3e FITC、Rat Anti-Mouse CD4 PE-CY™5、Rat Anti-Mouse CD8a PE-CY™7(美国BD Pharminge公司);Anti-Mouse CD279 PE、Anti-Mouse CD28 PE(美国e Bioscience公司);小鼠红细胞裂解液(Biosharp公司);高速低温离心机、各种规格移液器(美国Thermo Fisher公司);Beckman Coulter FC500流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司);台式低速离心机(湘仪离心机器械厂);XW-80A旋涡混合仪(海门市其林贝尔仪器制造公司)。

1.2　动物　8周龄SPF级BALB/c健康成年小鼠(雌性18只,雄性9只),体质量18~22 g(江苏省南京市青龙山动物饲养中心提供),雌雄小鼠采用2:1配对饲养。

1.3　早产及足月小鼠造模　用米非司酮(RU486)腹腔注射无菌孕鼠建立早产模型[4]。雌鼠检查到阴栓记为妊娠第1天,单笼饲养,随机选择部分孕鼠于孕第18天及第19天晨8点腹腔注射用蓖麻油溶解的米非司酮(剂量0.15 mg/kg,),获得胎龄<20 d的新生早产小鼠。另外的孕鼠待其自然分娩,收集胎龄>20 d的新生足月小鼠。

1.4　分组及给药　随机将P1早产小鼠分为早产实验组(Ⅰ组)和早产对照组(Ⅱ组),同日龄足月小鼠为足月对照组(Ⅲ组),每组16只。Ⅰ组给予酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌灌胃[5](灌胃体积为100 μL/10g),同一时间,给予Ⅱ组与Ⅲ组等量生理盐水灌胃,均于灌胃后按窝返回母鼠身边饲养。

1.5　取血　各组分别在P14、P21随机选取小鼠8只,乙醚麻醉,眼球取血法取血>500 μL,EDTA-K2抗凝后,置于冰上备用。

1.6　CD28和PD1分子检测　取2只流式管分别标为①、②,向两管中各加入100 μL stain buffer、荧光标记的抗体CD3e-FITC、CD4-PEcy5、CD8-PEcy7各1 μL;再向①管中加入1 μL CD279-PE,②管加入1 μL CD28-PE;两管中各加入外周血100 μL,避光孵育20 min;两管分别加入鼠红细胞裂解液2 mL,裂解2 min,1500 rpm离心5 min,重复1次;两管加stain buffer各2 mL,1500 rpm离心5 min,倒去上清液,重复1次;两管加stain buffer各700 μL后上机检测;采用Flow Jo VX软件进行CD28、PD1的表达量分析。

1.7　统计方法　采用GraphPad Prism 6.0软件进行统计分析,用Holm-Sidak检验进行多组间两两比较,两组间、组内比较用独立样本t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　早产对小鼠$CD4^+$ T细胞表面CD28表达水平的影响　详见图1。图1A为新生小鼠$CD4^+$ T细胞表面CD28表达图。在P14,Ⅱ组小鼠$CD4^+$ T细胞表面CD28的表达与Ⅲ组比较差异无统计学意义($P=0.073$);而在P21,Ⅱ组CD28的表达量高于Ⅲ组($P=0.040$),见图1B。并且Ⅱ组CD28的表达量随日龄的增加而升高($P=0.024$);而Ⅲ组CD28的表达随着时间的延长未见明显变化($P=0.108$),见图1C。

2.2　早产对小鼠$CD4^+$ T细胞表面PD1表达水平的影响　详见图2。图2A为新生小鼠$CD4^+$ T细胞表面PD1表达图。在P14,Ⅱ组小鼠$CD4^+$ T细胞表面PD1的表达与Ⅲ组比较差异无统计学意义($P=0.225$);而在P21,早产对照组PD1的表达量高于Ⅲ组($P=0.000$),见图2B。并且Ⅱ组PD1的表达量随日龄的增加升高($P=0.000$);而Ⅲ组PD1的表达随着时间的延长未见明显变化($P=0.393$),见图2C。

2.3　酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌对早产小鼠$CD4^+$ T细胞表面CD28表达的影响　详见图3。在P14和P21,Ⅰ组$CD4^+$ T细胞表面CD28的表达均高于Ⅱ组($t=6.784$, $t=4.577$, P均$=0.000$)和Ⅲ组($t=4.315$, $t=6.746$, P均$=0.000$),见图3A。而Ⅰ组CD28的表达在P14与P21未见明显差异($t=$

1.567,P=0.139),见图 3B。

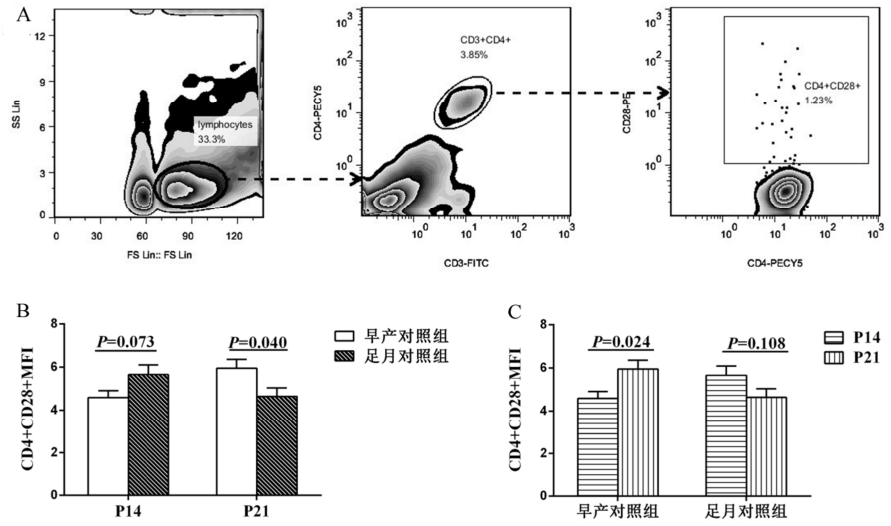


图 1 早产与足月小鼠 CD4⁺T 细胞表面 CD28 表达的比较

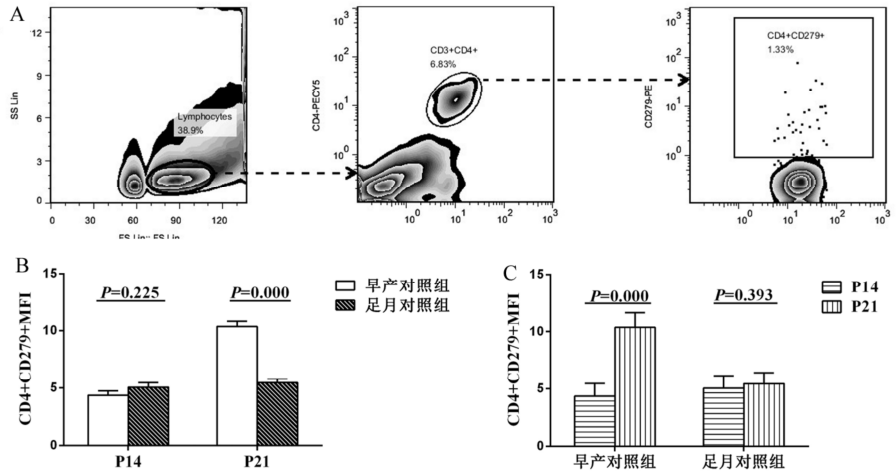


图 2 早产与足月小鼠 CD4⁺T 细胞表面 PD1 表达的比较

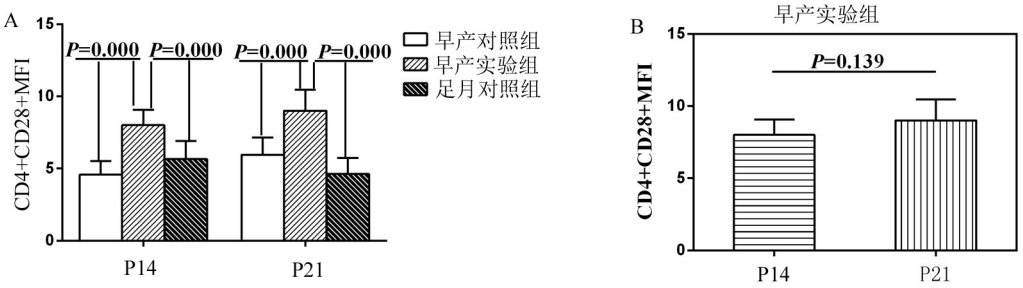


图 3 酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌对早产小鼠 CD28 表达的影响

2.4 酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌对早产小鼠 CD4⁺T 细胞表面 PD1 表达的影响 详见图 4。在 P14 和 P21,Ⅰ组 CD4⁺T 细胞表面 PD1 的表达均高于Ⅱ组(t=25.06, t=2.879,P 均<0.05)和Ⅲ组(t=24.06, t=8.611,P 均=0.000),见图 4A。而Ⅰ组 PD1 的表达量随日龄增加明显降低(t=9.314, P=0.000),见图 4B。

3 讨论

酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌是酪酸梭状芽孢杆菌和婴儿型双歧杆菌混合制剂,可以促进肠道有益菌的生长,维持肠道菌群的平衡,对肠道内病原菌的抑制有显著作用[6]。Ling 等[7]发现酪酸梭菌双歧杆菌混合物可能是治疗抗生素相关性腹泻(AAD)的一种简单有效的方法。有临床研究表明[8],肺炎住院儿童在应用抗生素的基础上加用酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌,可有效降低其发生 AAD 的风险,未发现其不良反应。

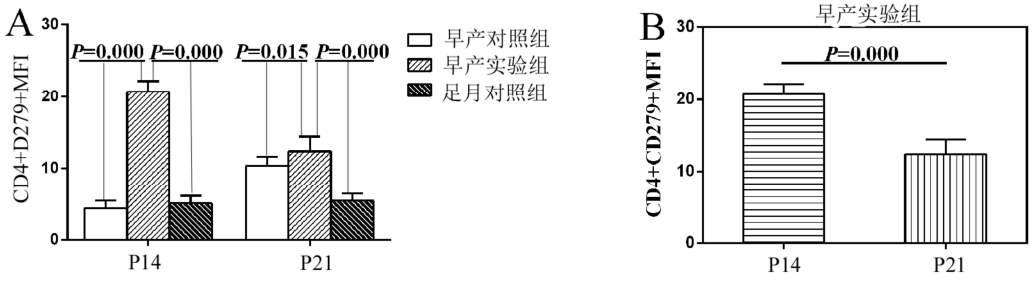


图 4　酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌对早产小鼠 PD1 表达的影响

PD1 信号通过多种机制抑制 T 细胞的免疫功能,如抑制自身反应性初始 T 细胞向效应 T 细胞转化、诱导效应 T 细胞向 Tregs 转化以及通过激活 Tregs 或 DC 等来抑制效应 T 细胞[9],通过干扰 CD28 介导的 PI3K 激活而抑制 Akt 磷酸化,从而阻断 T 细胞的增殖与活化[2]。有研究表明[10],用抗 CD80 mAb 和抗 4-1BBL mAb 阻断 CD28/B7-1 协同刺激途径,均可明显抑制 T 细胞增殖,且阻断 CD80 对于 $CD4^+$ T 细胞的增殖抑制作用强于阻断 4-1BBL 产生的抑制作用,即 CD28/B7-1 对 $CD4^+$ T 细胞的增殖具有重要作用。Hui E 等[11]发现共受体 CD28 是 PD1 受体 Shp2 磷酸酶去磷酸化的首选靶点,并且在完整的细胞系统中,PD-L1 激活 PD1 后,CD28 而不是 TCR 优先被去磷酸化,提示 PD1 主要通过阻断 CD 28 信号通路而抑制 T 细胞功能。

正常足月儿在妊娠的最后 3 个月高度依赖经胎盘传递的母亲的 IgG 活化 T 细胞来控制病原体,然而,早产儿经胎盘传递的母体抗体显著减少,先天免疫不成熟,因此发育过程会引起早产儿的先天免疫反应的差异,使他们面临严重感染的风险[12]。Bo 等[13]人研究发现,相对于足月儿,早产儿生后 $CD4^+$、$CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 有追赶趋势。本研究表明,在 P14,Ⅱ组 CD28 的表达与Ⅲ组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在 P21,Ⅱ组高于Ⅲ组($P<0.05$),随着天数的延长,Ⅲ组 CD28 的表达无明显变化($P>0.05$),而Ⅱ组有上升趋势($P<0.05$),即 Bo 等人发现的追赶趋势。同时,本研究还发现,在 P21,PD1 的表达Ⅱ组高于Ⅲ组($P<0.05$),并且随着日龄增加,Ⅱ组 PD1 的表达逐渐增多($P<0.05$),而Ⅲ组未见明显变化($P>0.05$),可能是机体为维持免疫平衡而进行的自身调节,表明早产使小鼠外周血 $CD4^+$ T 细胞表面 CD28 和 PD1 的表达出现异常。李国军等[14]研究发现,使用益生菌治疗后的早产儿 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 等 T 淋巴细胞亚群均高于对照组,表明益生菌可能通过促进 T 细胞的活化与增值,提高早产儿的免疫功能。本研究与李国军等[14]取得相似的研究成果。在 P14 和 P21,Ⅰ组小鼠外周血 $CD4^+$ T 细胞表面 CD28 表达水平均高于Ⅱ组($P<0.05$)和Ⅲ组($P<0.05$),表明给予早产小鼠酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌明显加快了“追赶”的进度并且超过了同时间段足月小鼠的水平,说明酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌能促进早产小鼠产生更多活化的 $CD4^+$ T 细胞,使其具有更高的免疫功能。本研究还发现,在 P14 和 P21,Ⅰ组小鼠外周血 $CD4^+$ T 细胞表面 PD1 表达水平也均高于Ⅱ组($P<0.05$)和Ⅲ组($P<0.05$),但是随着日龄增加,Ⅰ组 PD1 的表达明显降低($P<0.05$)。可能是早产小鼠免疫功能异常,但是给予酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌治疗后,促进 T 细胞增殖与活化的 CD28 分子表达增多,抑制性信号分子 PD1 的表达在短时间内上调后因酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌的干预继而开始下调。提示酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌可能通过介导 $CD4^+$ T 细胞表面 CD28/PD1 表达的上升或下降,调节 T 细胞的成熟与活化,从而改善早产小鼠的免疫功能。

需要指出的是,本文也存在一些不足:①各组的样本数量不够多;② 因幼鼠出生后体积小,取血量不足,未能有效记录早期数据;③人与小鼠还是存在差异,后续研究需扩大样本量以及进行相应的临床试验,使研究结果更具权威性。

综上所述,早产导致小鼠 $CD4^+$ T 细胞表面 CD28 和 PD1 的表达出现异常,给予早产小鼠酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌,可调节 $CD4^+$ T 细胞表面 CD28 和 PD1 的表达,促进早产小鼠免疫功能的发育和成熟。

【参考文献】

[1] CHABRA S. International Classification of Diseases, 10th Revision, coding for prematurity: need for standardized nomenclature[J]. Health Care Manag(Frederick), 2015, 34(2): 123-127.

[2] GIANCHECCHI E, DELFINO DV, FIERABRACCI A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(11): 1091-1100.

[3] BARKO PC, MCMICHAEL MA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review[J]. J Vet Intern Med, 2018, 32(1): 9-25.
[4] MAES M, BERK M, GOEHLER L, *et al*. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways[J]. BMC Med, 2012, 10: 66.
[5] KOREN O, GOODRICH JK, CULLENDER TC, *et al*. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy [J]. Cell, 2012, 150(3): 470-480.
[6] CASSIR N, BENAMAR S, LA SCOLA B. Clostridium butyricum: from beneficial to a new emerging pathogen[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(1): 37-45.
[7] LING Z, LIU X, CHENG Y, *et al*. Clostridium butyricum combined with Bifidobacterium infantis probiotic mixture restores fecal microbiota and attenuates systemic inflammation in mice with antibiotic-associated diarrhea[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 582048.
[8] 酪酸梭菌二联活菌散剂预防肺炎儿童抗生素相关性腹泻研究协作组. 酪酸梭菌二联活菌散剂预防肺炎儿童抗生素相关性腹泻的多中心随机对照临床试验[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 732-736.
[9] 侯婧瑛, 向仍运, 陈淑芬, 等. Foxp3+Tregs 和 PD1 在胃癌组织中的表达及其临床病理意义[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10): 1744-1749.
[10] 吴俊英, 钱峰, 吕合作, 等. 协同刺激分子 4-1BB 和 CD28 对人外周血不同 T 细胞亚群的激活作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2004, 20(5): 533-536.
[11] HUI E, CHEUNG J. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition [J]. Science, 2017, 355(6332): 1428-1433.
[12] COLLADO MC, CERNADA M, NEU J, *et al*. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants[J]. Pediatr Res, 2015, 77(6): 726-731.
[13] BO L, WANG F, ZHU J, *et al*. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis [J]. Crit Care, 2011, 15(1): R58.
[14] 李国君, 刘华, 樊娟. 口服益生菌联合早期微量喂养对早产儿肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中国医药科学, 2016, 6(24): 59-61.

(上接第 514 页)

Morris 水迷宫实验中,正常组、舍曲林组、天麻素低剂量组、天麻素高剂量组的靶象限活动时间百分比均高于模型组和生理盐水组。且实验的第 3 天,舍曲林组、天麻素低剂量组、天麻素高剂量组逃避潜伏期均短于模型组,正常组和模型组之间差异无统计学意义,可能与本次实验中 Morris 水迷宫实验检测时间距离造模结束的时间太长导致模型有轻微恢复有关。以上结果提示天麻素对抑郁症大鼠的空间学习记忆功能可能具有一定的改善作用。研究证实天麻素可修复海马 CA1 区损害,增强突触可塑性,起到保护海马神经元的作用,天麻素改善抑郁症大鼠学习记忆功能的作用机制可能与其对海马 CA1 区神经元的保护和突触可塑性增强有关[5,9-10]。

综上所述,本研究通过 CUMS 造模成功诱导出抑郁症大鼠模型,进行天麻素干预后,对抑郁症大鼠的抑郁样行为及学习记忆功能均在一定程度上产生了改善作用。但天麻素对于抑郁症大鼠学习记忆功能的作用及作用机制还有待于进一步的深入探索与研究。

【参考文献】

[1] 蔡辰, 陶河清. 浅析抑郁症发病机制[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 68, 71.
[2] DARCET F, ALAIN M. GARDIER, GAILLARD R, *et al*. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. a translational review in animal models of the disease[J]. Pharmaceuticals, 2016, 9(1): 9-50.
[3] 陈建军. 瑞波西汀与舍曲林治疗抑郁症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2011, 17(3): 231-232.
[4] LI G, MA Y, JI J, *et al*. Effects of gastrodin on 5-HT and neurotrophic factor in the treatment of patients with post-stroke depression [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4493-4498.
[5] 冯超, 姜霁芳, 唐美霞, 等. 天麻素对 Aβ1-42 致痴呆大鼠模型的保护作用及机制探究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(1): 89-96.
[6] KATZ RJ, ROTH KA, CARROLL BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1981, 5(2): 247-251.
[7] 孙润珠, 周翠红, 薛姗姗, 等. 天麻素对 CUS 大鼠抑郁样行为及 IL-1β 和 IL-6 水平的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(2): 221-224.
[8] 刘海艳, 冯斌, 王济, 等. 天麻素对抑郁症模型小鼠抑郁行为及其相关细胞因子表达的影响[J]. 中南药学, 2018, 16(2): 166-170.
[9] YONG W, XING TR, WANG S, *et al*. Protective effects of gastrodin on lead-induced synaptic plasticity deficits in rat hippocampus[J]. Planta Med, 2009, 75(10): 1112-1117.
[10] 柳星, 汪萌芽. 天麻素对海马内 Aβ1-40 注射阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆的改善作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(4): 408-411.

· 基础医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0524-04

一种含吲哚基希夫碱的合成及其抗菌活性研究

余　露,赵迎春,周　芸,吕文韬,夏　静,谷晓霞
(皖南医学院　化学教研室,安徽　芜湖　241002)

【摘　要】**目的**:研究对(N,N-二甲氨基)苯甲醛缩色胺希夫碱的制备方法及抗菌活性。**方法**:通过色胺与对(N,N-二甲氨基)苯甲醛反应合成出一种新型含吲哚基希夫碱,该希夫碱经过核磁共振、红外、紫外光谱等表征。采用滤纸片法测定该希夫碱对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念株菌的抗菌活性。**结果**:该希夫碱对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌都有抑制作用,且抑制活性与浓度呈现一定的依赖性;当含吲哚基希夫碱的浓度达到0.20 mol/L时,对大肠杆菌的抑菌圈直径达到18 mm,对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径达到14 mm,对白色念珠菌的抑菌圈直径仅达到7 mm。**结论**:通过色胺与对(N,N-二甲氨基)苯甲醛反应制得含吲哚基希夫碱,该希夫碱的抗菌活性对大肠杆菌达到高度敏感,对金黄色葡萄球菌具有中度敏感,而对白色念珠菌低度敏感,为进一步研究吲哚类希夫碱的生物活性提供参考依据。

【关键词】吲哚;希夫碱;合成;抗菌活性
【中图号】R 962;R 914　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.004

Synthesis and antibacterial activity of an indolyl Schiff base

YU Lu, *ZHAO Yingchun*, *ZHOU Yun*, *LÜ Wentao*, *XIA Jing*, *GU Xiaoxia*
Department of Chemistry, School of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the preparation technique and antibacterial activity of p-(N,N-dimethylamino) benzaldehyde condensating tryptamine Schiff base. ***Methods***: The novel indolyl Schiff base was synthesized by condensation reaction of tryptamine with p-N,N-dimethylaminobenzaldehyde, and characterized by infrared absorption spectroscopy(IR), ultravioletray(UV), and nuclear magnetic resonance(NMR) spectra. Filter paper method was used to determine the antibacterial activity of the indolyl Schiff base against *Escherichia coli*(E.coli), Staphylococcus aureus and Candida albicans. ***Results***: The Schiff base was able to inhibit *E.coli*), Staphylococcus aureus, and the inhibition activity presented concentration dependence to some extent. The diameter of the inhibition zone for *E.coli*, Staphylococcus aureus and Candida albicans arrived at 18, 14 and 7 mm, respectively, upon indolyl Schiff base concentration being 0.20 mol/L. ***Conclusion***: The indolyl Schiff base was prepared by reaction of tryptamine with p-N,N-dimethylamino benzaldehyde. The inhibition activity of Schiff base shows high sensitivity to *E.coli*, moderate to Staphylococcus aureus, yet low to Candida albicans. Our findings may be the foundation for further study on the biological activity of indolyl Schiff bases.

【**Key words**】indolyl; Schiff base; synthesis; antibacterial activity

由于希夫碱取代基团的灵活多变以及C=N基团本身所具有的氮原子易发生配位特性,故可通过不同反应物引入不同种类的基团,使希夫碱具有不同功能,与金属配位形成结构与性能不同的金属配合物[1-4]。化学科研工作者对希夫碱的合成与应用充满了兴趣,近年来人们合成大量不同种类的希夫碱,并已在医药、分析化学、催化及光致发光等领域广泛应用[5-8]。

吲哚是一类非常重要的杂环化合物,吲哚及其衍生物在自然界中分布较为广泛,具有某些特殊的生理活性,如抗炎、杀菌以及抗肿瘤等方面的广谱生物活性[9-11]。自从20世纪70年代曾有报道希夫碱类化合物具有一定的抗菌活性[12],人们就开始探索各类希夫碱的抗菌活性。有文献报道了2-取代吲

基金项目:国家自然科学基金项目(21602157);安徽省大学生创新训练项目(201710368168);皖南医学院博士启动基金(rcqd201612)
收稿日期:2019-07-21
作者简介:余　露(1994-),女,2017级硕士研究生,(电话)18375348591,(电子信箱)yuluwnyxy@163.com;
谷晓霞,女,教授,硕士生导师,博士,(电子信箱)guxiaoxia@wnmc.edu.cn,通信作者。

哚系列希夫碱具有潜在的抗菌活性[13];5-取代靛红类希夫碱具有较好的抗菌活性[14];含二吲哚结构的希夫碱对沙门菌有较好的抗菌活性[15]。可见研究含吲哚基希夫碱的合成及生物活性有着比较重要的理论意义和使用价值。为此,本文采用结构中含吲哚基团的色胺与对(N,N-二甲氨基)苯甲醛发生缩合反应生成含吲哚基希夫碱,对其结构进行表征,并研究它们的抗菌活性,为进一步研究吲哚类希夫碱的生物活性提供参考依据。

1　材料

1.1　仪器　Thermo Nicolet iS5 傅立叶变换红外光谱仪,U-5100 HITACHI 型紫外可见分光光度计,X-6 精密显微熔点测定仪,Bruker 500 MHz 核磁共振仪,艾科浦纯水机。

1.2　试剂　对(N,N-二甲氨基)苯甲醛,色胺,无水乙醇,无水甲醇,二甲基亚砜(DMSO),氘代氯仿($CDCl_3$),试剂均为分析纯,实验所用水为超纯水。

1.3　菌种　大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念株菌等菌种由皖南医学院微生物教研室提供。

2　方法与结果

2.1　含吲哚基希夫碱的合成　称取10 mmoL对(N,N-二甲氨基)苯甲醛(1.492 g)倒入 250 mL 茄形瓶中,加入 20 mL 无水乙醇搅拌使其溶解。称取 10 mmoL色胺(1.602 g),用 20 mL 无水乙醇,搅拌至完全溶解,将色胺溶液倒入茄形瓶中,室温搅拌,反应 4 h 左右后,体系有淡黄色固体析出,用薄层色谱法(TLC)跟踪反应,反应基本结束。抽滤,得到粗产品,用无水甲醇重结晶,得到 2.419 g 淡黄色晶体,即得对(N,N-二甲氨基)苯甲醛缩色胺希夫碱(以下简称:含吲哚基希夫碱),产率 83%。熔点:144.9 ℃。该含吲哚基希夫碱的合成路线如图 1 所示。

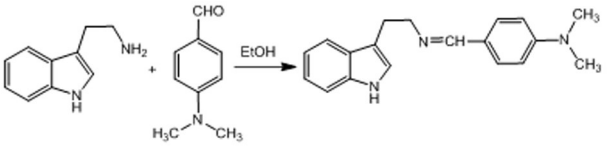


图 1　对(N,N-二甲氨基)苯甲醛缩色胺希夫碱合成路线

2.2　含吲哚基希夫碱的核磁结果分析　该含吲哚基希夫碱的分子式为:$C_{19}H_{21}N_3$,从氢谱上看 H 原子有 11 种类型,积分总面积为 21,其中 2.48 ppm 出现的特征峰为氘代试剂 DMSO 中甲基峰,核磁氢类型数相符。图中在 7.98 ppm 出现了 CH=N-质子特征峰,说明色胺与对(N,N-二甲氨基)苯甲醛缩合,其他特征峰的位置和数目与目标产物结构相吻合(见表 1、图 2)。含吲哚基希夫碱的碳谱数据也与目标产物结构相符(见表 2、图 3)。

表 1　含吲哚基希夫碱的 1H MNR 核磁数据(500 MHz,D6-DMSO)

H	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
δppm	10.66	7.98	7.52	7.48	7.30	7.02	6.93	6.65	3.70	2.95	2.88
峰类型	s	s	d	d	t	t	t	d	t	t	s
耦合常数			7.9	8.6	8.1	7.5	7.4	8.7	7.3	7.3	
H 类型	NH	CH=N-	Ar-H	Ar-H	Ar-H	Ar-H	Ar-H	Ar-H	CH_2	CH_2	CH_3

表 2　含吲哚基希夫碱的^{13}C MNR 核磁数据(125 MHz,$CDCl_3$)

C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
δppm	161.8	152.4	136.7	129.9	129.9	128.0	124.8	122.6	122.2	119.5
C 的类型	C=N	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C
C	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
δppm	119.4	114.6	112.1	112.1	111.5	62.4	41.3	40.6	27.6	
C 类型	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C	Ar-C	CH_2	CH_3	CH_3	CH_2	

2.3　含吲哚基希夫碱的红外光谱结果分析　含吲哚基希夫碱在 3451 cm^{-1} 处吸收峰归属于吲哚环上的 N-H 键伸缩振动峰,图中 1605 cm^{-1} 处出现强吸收峰,归属于希夫碱的 C=N 键伸缩振动峰,与目标产物结构吻合。对(N,N-二甲氨基)苯甲醛缩色胺希夫碱红外吸收光谱图如图 4 所示。

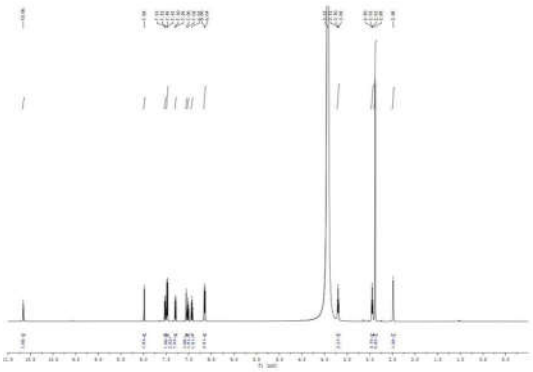


图 2　含吲哚基希夫碱的^{1}H NMR(500 MHz,D_6-DMSO)谱图

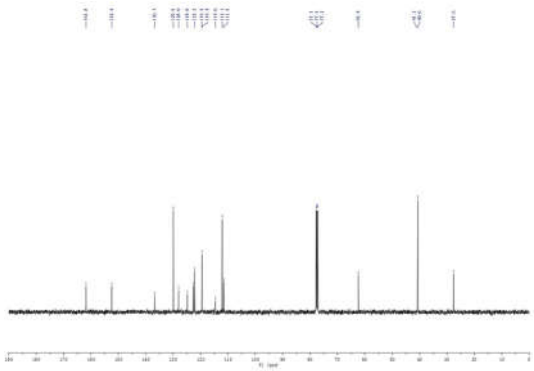


图 3　含吲哚基席夫碱的^{13}C NMR(125 MHz,$CDCl_3$)谱图

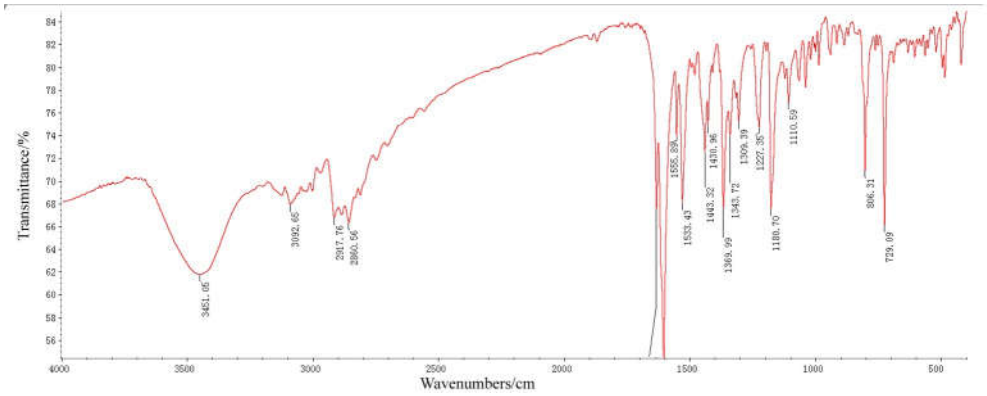


图 4　含吲哚基希夫碱的红外吸收光谱图

2.4　含吲哚基希夫碱的紫外表征　用 DMSO 做溶剂,将含吲哚基希夫碱配成 5×10^{-5} mol/L 溶液,用 DMSO 做空白扣除,对(N,N-二甲氨基)苯甲醛缩色胺希夫碱紫外吸收光谱图如图 5 所示。从图 5 可以看出,含吲哚基希夫碱在 396 nm 处有最大吸收峰,可归属于目标产物中 C=N 与苯环的 $\pi\rightarrow\pi^*$ 跃迁。

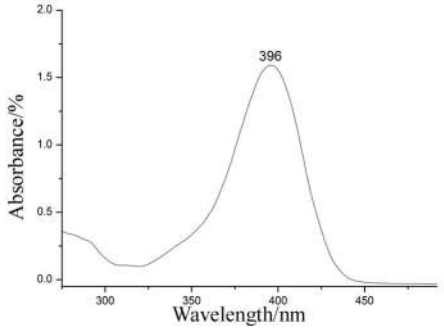


图 5　含吲哚基希夫碱的紫外吸收光谱图

2.5　含吲哚基希夫碱抗菌活性实验　采用纸片法[16],进行目标化合物的体外抑菌活性实验。具体操作如下:以 DMSO 为溶剂,将 N,N-二甲氨基苯甲醛缩色胺希夫碱分别配成 0.05 mol/L、0.10 mol/L、0.20 mol/L 的溶液备用。采用密集划线法将大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌接种在含有琼脂的固体培养基上。分别在直径为 6 mm 的已灭菌滤纸片上滴加 20 μL 浓度分别为 0.05 mol/L、0.10 mol/L、0.20 mol/L 的含吲哚基希夫碱溶液,放置在 37 ℃烘箱烘干,然后在每个菌种的培养皿的不同区域分别贴上已烘干的三个不同浓度的滤纸片,于 37 ℃恒温箱中培养 24 h 后观察细菌生长情况,以得出抗菌实验结果。平行做 3 组相同的实验,求出抑菌圈直径的平均值。抗菌活性实验结果见表 3,抑菌效果见图 6a~c(培养基中 1,2,3 号滤纸片上滴加希夫碱的浓度分别为 0.05 mol/L、0.10 mol/L、0.20 mol/L)。

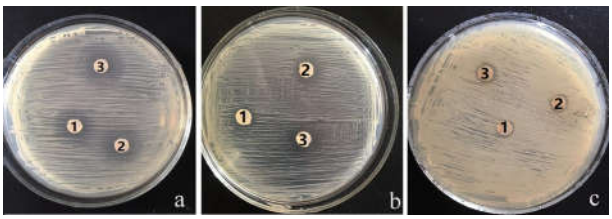
表 3　含吲哚基希夫碱的抗菌活性实验结果

希夫碱浓度/(mol/L)		抑菌圈平均直径/mm		
		大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌
1	0.05	15	9	6
2	0.10	16	12	7
3	0.20	18	14	7

注:抑菌圈直径 6~10 mm,低度敏感;抑菌圈直径 10~15 mm,中度敏感;抑菌圈直径 15~20 mm,高度敏感;抑菌圈直径>20 mm,极度敏感。

根据 CLSI 文件标准[17],由表 3 可见,含吲哚基

希夫碱对大肠杆菌具有高度敏感,对金黄色葡萄球菌具有中度敏感,且随着浓度的增大,抗菌活性增加,当含吲哚基希夫碱的浓度达到0.20 mol/L时,对大肠杆菌的抑菌圈直径达到18 mm(见图6a-3),对金黄色葡萄球菌的抑菌圈可以达到14 mm(见图6b-3)。然而,对白色念珠菌是低度敏感(见图6c)。



a.大肠杆菌效果图;b.金黄色葡萄球菌效果图;c.白色念珠菌效果图。
图6 含吲哚基希夫碱的抑菌效果图

3 讨论

本论文通过色胺与对(N,N-二甲氨基)苯甲醛反应合成的含吲哚基希夫碱,结构通过核磁共振、红外、紫外光谱等表征,结果表明与目标产物的结构吻合。采用滤纸片法对该希夫碱进行了抗菌活性测试,实验结果表明对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌都有抑制活性,随着浓度的增加,抗菌活性增强,其中,对大肠杆菌可达到高度敏感,对金黄色葡萄球菌具有中度敏感,说明该含吲哚基希夫碱对革兰阴性及阳性细菌都具有一定的抗菌活性。然而,对白色念珠菌只有低度敏感,表明真菌对该希夫碱具有一定的耐药性。本文工作为进一步研究含吲哚类希夫碱的抗菌活性提供参考,相关抗菌活性与结构的关系有待进一步研究。

【致谢】皖南医学院微生物教研室提供菌种及王萍老师在抗菌实验方面提供帮助。

【参考文献】

[1] PRADEEP SM, NAIK H SB, KUMAR BV, *et al*. Cobalt(Ⅱ), Nickel(Ⅱ) and Copper(Ⅱ) complexes of a tetradentate Schiff base as photosensitizers: quantum yield of $^1O_2$ generation and its promising role in anti-tumor activity[J]. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2013, 101: 132-139.

[2] BUDIGE G, PUCHAKAYALA MR, KONGARA SR, *et al*. Synthesis characterization and biological evaluation of mononuclear Co(Ⅱ), Ni(Ⅱ), Cu(Ⅱ) and Pd(Ⅱ) complexes with new N_2O_2 Schiff base ligands[J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2011, 59(2): 166-171.

[3] ARSHAD N, AHMAD M, ASHRAF MZ, *et al*. Spectroscopic electrochemical DNA binding and in vivo anti-inflammatory studies on newly synthesized Schiff bases of 4-aminophenazone[J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2014, 138: 331-346.

[4] SRIVASTAVA V. Synthesis characterization, coordination behaviour and biological activity of metal complexes with Schiff bases derived from isatin/substituted Isatin[J]. REMARKING, 2014, 1(3): 15-17.

[5] SHUJHA S, SHAH A, MUHAMMAD N, *et al*. Diorganotin(IV) derivatives of ONO tridentate Schiff base: synthesis crystal structure, in vitro antimicrobial, anti-leishmanial and DNA binding studies[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 45(7): 2902-2911.

[6] SIGMAN MS, JACOBSEN EN. Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries[J]. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(19): 4901-4902.

[7] GUPTA VK, SINGH AK, GUPTA B. A cerium(Ⅲ) selective polyvinyl chloride membrane sensor based on a Schiff base complex of N,N′-bis[2-(salicylideneamino) ethyl] ethane-1, 2-diamine[J]. Analytica Chimica Acta, 2006, 575(2): 198-204.

[8] MAJUMDER A, ROSAIR GM, MALLICK A, *et al*. Synthesis, structures and fluorescence of nickel, zinc and cadmium complexes with the N, N, O tridentate Schiff base N-2-pyridylmethylidene-2-hydroxy-phenylamine[J]. Polyhedron, 2006, 25(8): 1753-1762.

[9] 刘兴利,石治川,赵志刚,等.含1,2,4-三唑希夫碱结构的6-取代吲哚衍生物的微波合成及其抗菌活性研究[J].西南民族大学学报(自然科学版),2014,40(1):44-48.

[10] ZHANG PF, Bi CF, SCHMITT SM, *et al*. The metal-based 2,3-indolinedione derivative as a proteasome inhibitor and an apoptosis inducer in human cancer cells[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2014, 34(3): 870-879.

[11] TSUCHIDA E. Approaches to artificial macromolecular oxygen carriers[J]. Journal of Macromolecular Science Part A, 1979, 13(4): 545-571.

[12] CAIS Y, YUAN WC, LI Y, *et al*. Antibacterial activity of indolylquinolinium derivatives and study their mode of action[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2019, 27(7): 1274-1282.

[13] ROHINI R, REDDY PM, SHANKER K, *et al*. Synthesis of mono, bis-2-(2-arylideneaminophenyl) indole azomethines as potential antimicrobialagents[J]. Archives of Pharmacal Research, 2011, 34(7): 1077-1084.

[14] TEHRANI KHME, HASHEMI M, HASSAN M, *et al*. Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins[J]. Chinese Chemical Letters, 2016, 27(2): 221-225.

[15] IMRAN S, TAHA M, ISMAIL NH, *et al*. Synthesis of novel bisindolylmethane Schiff bases and their antibacterial activity[J]. Molecules, 2014, 19(8): 11722-11740.

[16] 钱存荣,黄仪秀.微生物学实验[M].3版.北京:北京大学出版社,1999:54.

[17] CLSI. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. CLSI standard M02[M]. 13th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018: 92.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0528-04

5 种肿瘤标志物与 2 型糖尿病患者糖脂代谢的相关性分析

马军民[1a],李　伟[1b],何泽来[2]

(1.芜湖市第一人民医院　a.内分泌科;b.药学部,安徽　芜湖　241000;2.蚌埠医学院第一附属医院　肿瘤放疗科,安徽　蚌埠　233004)

【摘　要】目的:探讨血清中肿瘤标志物糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 15-3(CA15-3)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)在 2 型糖尿病病人中糖脂代谢的相关性及临床意义。**方法:**随机抽取本院内分泌科 210 例 2 型糖尿病患者作为糖尿病组,同时抽取 200 例体检者作为对照组,检测 FPG、HbA1c、TC、HDL-C、LDL-C、TG、CA19-9、CEA、CA15-3、CA125、AFP 指标。**结果:**糖尿病组 FPG、HbA1c、TG、CEA、CA19-9 超检测正常值人数高于对照组($P<0.01$);同时糖尿病组检测指标 FPG、HbA1c、TG、CEA、CA19-9 高于对照组($P<0.01$),而 HDL-C、LDL-C 低于对照组($P<0.05$);Pearson 相关分析显示 CA19-9 与 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C 之间呈正相关性($P<0.05$);CEA 与 FPG、HbA1c 之间呈正相关性($P<0.05$);而 AFP、CA125、CA15-3 与各因素无相关性。**结论:**糖脂代谢可以影响血清肿瘤标志物 CA19-9 和 CEA 水平,2 型糖尿病患者 CA19-9 和 CEA 的升高,应结合 FPG、HbA1c、TC、TG 等因素综合判断。

【关键词】肿瘤标志物;2 型糖尿病;糖代谢;脂代谢

【中图号】R 587.1;R 589.2;R 446.11　　**【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.005

Analysis of the correlation between 5 tumor markers and metabolism of glucose and lipid in type 2 diabetic patients

MA Junmin, LI Wei, HE Zelai

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

【Abstract】*Objective*: To investigate the correlation and clinical significance of serum tumor markers CA19-9, CA125, CA15-3, CEA and AFP in patients with type 2 diabetes mellitus. ***Methods*:** 210 patients with type 2 diabetes treated in our endocrinology department were randomly recruited as the diabetes group, and another 200 subjects undergone physical examination were included as controls. Indicators, including FPG, HbA1c, TC, HDL-C, LDL-C, TG, CA19-9, CEA, CA15-3, CA125 and AFP, were detected in all participants. ***Results*:** The number of normal values of FPG, HbA1c, TG, CEA and CA19-9 was significantly higher in the diabetic group than in the control group ($P<0.01$). Still, higher values of FPG, HbA1c, TG, CEA and CA19-9 were found in the diabetes group, yet HDL-C and LDL-C were lower compared to the control group (both $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that CA19-9 and FPG, HbA1c, TC, TG and LDL-C were positively correlated ($P<0.05$), whereas CEA and FPG and HbA1c were negatively ($P<0.05$). There was no correlation between AFP, CA125 and CA15-3. ***Conclusion*:** Glucose and lipid metabolism can affect the serum tumor marker CA19-9 and CEA levels. Elevated CA19-9 and CEA are found in type 2 diabetes patients, suggesting that diagnosis should be combined with FPG, HbA1c, TC, TG and other factors.

【Key words】 tumor markers; type 2 diabetes mellitus; glucose metabolism; lipid metabolism

目前我国肿瘤患者人数不断增加,发生率逐年上升,及早筛查、诊断和治疗成为肿瘤患者成活的关键因素,肿瘤标志物(tumor marker,TM)概念已被业界普遍认同,并广泛用于各类肿瘤的早期诊断,随着检测技术的不断更新及体检服务的兴起,TM 检测已成为临床常规检测项目。

肿瘤标志物水平在临床检测中受到多种因素影响,相关文献多次报道血清 TM 水平与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)血糖变化相关[1-2],而脂代谢的相关性研究文献报道较少,故通过分析本院 2 型糖尿病患者,探究血清中甲胎蛋白(a-fetoprotein,AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,

基金项目:国家自然科学基金项目(81602727)

收稿日期:2019-07-10

作者简介:马军民(1985-),男,主治医师,(电话)13965180212,(电子信箱)1094847287@qq.com。

CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9,CA19-9)、糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3,CA15-3)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)水平是否与糖脂代谢相关,为临床诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月~2019 年 3 月芜湖市第一人民医院内分泌科住院 2 型糖尿病患者 210 例,包括男性 124 例,女性 86 例,年龄 25~85(56.23±10.66)岁。入选病人均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病分型及诊断标准[3],并排除以下标准:①高渗高血糖综合征、1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、严重低血糖患者;②既往有胰腺手术史、急性或慢性胰腺炎史、急慢性肝炎、肝硬化病史者;③确诊的肿瘤患者;④严重的肾功能不全和心功能不全患者以及心血管和脑血管疾病史。选取同时期体检中心体检者 200 例,其中男性 119 例,女性 81 例,年龄 28~85(54.32±10.81)岁。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法 入选患者均禁食 10~14 h,次日清晨抽取静脉血,对其空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、甘油三酯(triglyceride,TG)、肿瘤标记物等进行检测。其中血糖、血脂测定使用西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪,血糖检测方法为己糖激酶法,TC 检测方法为胆固醇氧化酶法,LDL-C 检测方法为间接法,TG 检测方法为 GPO-POD 酶法;HbAlc 检测使用伯乐公司 Bio-Rad Variant Ⅱ分析仪,检测方法为高效液相色谱法-硼酸盐亲和法;肿瘤标记物检测使用郑州安图 Auto Lumo A2000 全自动化学发光分析仪,检测方法为化学发光法。各项指标参数均为本院检验科参考标准:FPG(3.6~6.1 mmol/L)、HbA1c(4%~6.5 %)、TC(2.9~6.45 mmol/L)、TG(0.23~1.81 mmol/L)、HDL-C(0.9~2.19 mmol/L)、LDL-C(0~3.36 mmol/L)、AFP(0~10 ng/mL)、CEA(0~5 ng/mL)、CA125(0~35 U/mL)、CA15-3(0~35 U/mL)、CA19-9(0~35 U/mL)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病组与对照组各项指标超正常值人数相比 与对照组相比,糖尿病组 FPG、HbA1c、TG、CEA、CA19-9 超常比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组各项指标超正常值情况比较[n(%)]

序号	检测指标	糖尿病组超常比例	对照组超常比例	χ^2	P
1	FPG	183(87.14)	24(12.00)	231.389	0.000
2	HbA1c	189(90.00)	9(4.50)	299.890	0.000
3	TC	9(4.29)	9(4.50)	0.011	0.916
4	TG	108(51.43)	50(25.00)	30.210	0.000
5	HDL-C	7(3.33)	11(5.50)	1.146	0.284
6	LDL-C	35(16.67)	41(20.50)	0.997	0.318
7	AFP	2(0.95)	2(1.00)	0.000	1.000
8	CEA	74(35.24)	6(3.00)	67.790	0.000
9	CA125	3(1.43)	2(1.00)	0.000	1.000
10	CA15-3	3(1.43)	1(0.50)	0.206	0.650
11	CA19-9	78(37.14)	4(2.00)	79.070	0.000

2.2 糖尿病组和对照组生化指标比较 糖尿病组 FPG、HbA1c、TG、CEA、CA19-9 指标表达高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),而糖尿病组 HDL-C、LDL-C 指标表达低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组各项生化指标比较

序号	检测指标	糖尿病组(n=210)	对照组(n=200)	t	P
1	FPG/(mmol/L)	10.59±3.87	5.39±0.65	18.751	0.000
2	HbA1c/%	9.46±2.39	5.43±0.55	23.266	0.000
3	TC/(mmol/L)	4.88±0.84	4.89±0.86	0.119	0.905
4	TG/(mmol/L)	2.13±1.22	1.54±0.87	5.614	0.000
5	HDL-C/(mmol/L)	1.36±0.36	1.59±0.35	6.554	0.000
6	LDL-C/(mmol/L)	2.61±0.93	2.80±0.91	2.090	0.037
7	AFP/(ng/mL)	2.20±1.50	2.38±1.43	1.242	0.215
8	CEA/(ng/mL)	4.17±2.38	1.81±1.24	12.341	0.000
9	CA125/(U/mL)	8.89±8.14	8.50±6.57	0.532	0.595
10	CA15-3/(U/mL)	11.25±7.47	10.72±5.92	0.794	0.429
11	CA19-9/(U/mL)	30.76±20.41	14.38±8.21	10.564	0.000

2.3 糖尿病组血清肿瘤标志物相关性分析 结果显示,CA19-9 与 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C 有相关性,差异有统计学意义($P<0.05$);CEA 与 FPG、HbA1c 有相关性,差异有统计学意义($P<0.05$);而 AFP、CA125、CA15-3 与各因素无相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 3　糖尿病组血清肿瘤标志物与各项指标相关性分析

相关因素	CA19-9		CEA		AFP		CA125		CA15-3	
	r	*P*	*r*	*P*	*r*	*P*	*r*	*P*	*r*	*P*
FPG	0.150	0.029	0.138	0.046	0.022	0.748	0.002	0.972	0.005	0.943
HbA1c	0.323	0.000	0.239	0.000	0.004	0.960	0.132	0.056	0.005	0.942
TC	0.173	0.012	0.029	0.679	0.073	0.291	0.027	0.696	−0.022	0.755
TG	0.163	0.018	0.122	0.078	−0.007	0.919	0.024	0.733	0.084	0.227
HDL-C	−0.050	0.465	−0.039	0.571	0.117	0.091	0.099	0.151	−0.088	0.203
LDL-C	0.165	0.017	0.043	0.539	0.011	0.877	0.048	0.491	0.064	0.357

3　讨论

糖尿病与多种肿瘤疾病发生发展密切相关,近些年国内多次报道糖尿病与胃癌、胰腺癌等[4-5]消化道癌症密切相关,且糖尿病的肿瘤患者致死率风险明显高于正常人[6],同时国外也多次报道糖尿病会增加胰腺癌的风险[7-8],故在糖尿病群体开展肿瘤筛查意义重大。肿瘤标志物是反映肿瘤存在和生长的一类物质,是其特异性的一类指标,对肿瘤的辅助诊断、鉴别诊断、疗效观察等具有一定的价值。其中 CEA 是一种较为广谱的肿瘤标志物,可作为胰腺癌、胃癌、转移性肝癌等常见肿瘤的辅助诊断;AFP 是临床上辅助诊断原发性肝癌最常用的肿瘤标志物;CA19-9 常用于胰腺、胆道等恶性肿瘤的辅助诊断;CA15-3 主要用于乳腺癌辅助诊断的指标;CA125 主要用于卵巢癌的辅助诊断,还可作为绝经后妇女良、恶性盆腔肿瘤的鉴别诊断指标。但是临床工作中发现 TM 水平在多种疾病中异常偏高,如 2 型糖尿病[9]、肝炎[10]、间质性肺病[11]等患者,其假阳性结果增加了诊疗难度和过度检查费用。故本研究选取入院 210 例 2 型糖尿病病人和 200 例健康体检人,对主要肿瘤标志物 CA19-9、CA125、CA15-3、CEA、AFP 进行相关性分析。

本研究中糖尿病组血清 CA19-9 检测阳性率高于朱荔等[12]报道的 25.30%,分析结果显示 CA19-9 与 FPG 和 HbA1c 存在相关性,其异常升高可能是由于长期血糖控制不佳,胰岛细胞受损,被其他细胞取代,部分胞核内 CA19-9 释放入血[13-14],也可能在长期高糖状态下,唾液酸和葡萄糖与 Lewisa 血型物质的一类非酶促反应[15]。本研究分析结果显示 CA19-9 与 TC、TG、LDL-C 也具有相关性,而沈爱蓉[16]和邢正皓[17]研究 CA19-9 与脂代谢无关,此差异可能是由于文献样本中糖尿病患者与正常人脂代谢指标无差异,而本研究样本中糖尿病组脂代谢与对照组存在差异。由此表明 CA19-9 与血脂相关性,是建立在糖尿病患者脂代谢异常的基础上,可见脂代谢是其相关性因素。

本研究中 CEA 检测阳性率和检测值高于对照组,分析结果显示 CEA 与 FPG、HbA1c 之间呈正相关性,但与脂代谢各参数间无相关性。同时本研究显示糖尿病组 AFP、CA125、CA15-3 检测阳性率与对照组无差异,其检测值与对照组也无差异,而且并未发现与 2 型糖尿病患者体内糖代谢或脂代谢参数指标间存在相关性,具体相关因素有待进一步探讨。

综上所述,糖尿病群体血清 CA19-9 和 CEA 高于正常人水平,而 AFP、CA125、CA15-3 并无明显差异。糖尿病患者血清 CA19-9 和 CEA 出现低水平升高时,可能是由于长期受糖代谢和脂代谢紊乱引起,临床工作中应先以降糖、调脂为主,再动态监测血清肿瘤标志物水平,并定期随访。其血清肿瘤标志物与糖脂代谢的确切机制有待进一步研究。

【参考文献】

[1] SHANG X,SONG C,DU X,*et al*.The serum levels of tumor marker CA19-9,CEA,CA72-4,and NSE in type 2 diabetes without malignancy and the relations to the metabolic control[J].Saudi Medical Journal,2017,38(2):204-208.

[2] 易旭,蔡松.老年 2 型糖尿病病人糖化血红蛋白与肿瘤标志物的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(16):2431-2433.

[3] ALBERTI KG,ZIMMET PZ.Definition,diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.Part 1:diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J].Diabet Med,1998,15(7):539-553.

[4] 柴振中,姚利琴,王建娥,等.2 型糖尿病与胃癌发生的相关性研究[J].中国现代医生,2018,56(23):102-105.

[5] 赵志国,聂春燕,赵春霞.胰腺癌与糖尿病及肥胖的流行病学相关性[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(2):181-183.

·临床医学·　文章编号:1002-0217(2019)06-0531-04

复发性流产患者血液学指标检测分析

宗　璐,骆丽华,栾红兵,孟　晔,汤文娟,郑圣霞
(中国科学技术大学附属第一医院　生殖中心,安徽　合肥　230036)

【摘　要】目的:探讨外周血血液学指标在复发性流产(RSA)患者中的变化及临床意义,以期找到疾病相关的简易诊断指标,为疾病防治提供新思路。**方法:**选取 317 例 RSA 患者及 608 例健康者外周血,分别检测红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、CA-125、基础雌激素(E2)、基础卵泡刺激素(FSH)、泌乳素(PRL)和睾酮(T),分析这些指标在 RSA 患者中的变化及临床意义。**结果:**RSA 组 FIB、Hb、WBC、基础 E2 水平较健康人对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。TT 较健康人对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素 Logistics 回归分析显示 FIB、Hb、WBC、E2 是 RSA 发生的危险因素,TT 是 RSA 发生相关的保护因素。多因素 Logistics 回归结果显示,FIB($OR=1.004$,95%CI:1.001~1.007)、WBC($OR=1.172$,95% CI:1.051~1.306)、E2($OR=1.003$,95% CI:1.000~1.005)值升高是 RSA 发生相关的危险因素。TT($OR=0.905$,95% CI:0.822~0.997)水平升高是 RSA 发生相关的保护因素。**结论:**RSA 组 WBC 降低,凝血功能改变,基础雌激素水平升高可能预示 RSA 发病的风险增加。

【关键词】复发性流产;白细胞计数;凝血功能;基础性激素
【中图号】R 446.11;R 714.21　　**【文献标识码】**A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.006

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085QH267)
收稿日期:2019-05-27
作者简介:宗　璐(1989-),女,住院医师,博士,(电话)17775397410,(电子信箱)zonglu1989@163.com;
郑圣霞,女,副主任医师,(电子信箱)13966688331@163.com,通信作者。

[6] 陈晶波,黄勤.糖尿病与肿瘤标志物[J].中国糖尿病杂志,2016,24(2):166-168.
[7] SONG S,WANG B,ZHANG X,*et al*.Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer:A meta-analysis[J].PLoS One,2015,10(7):1-27.
[8] ELENA JW,STEPLOWSKI E,YU K,*et al*.Diabetes and risk of pancreatic cancer:a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium[J].Cancer Causes Control,2013,24(1):13-25.
[9] DU ZX,LIANG MM,SUN J,*et al*.Clinical significance of serum CA-125,CA19-9 and CEA in pulmonary tuberculosis with and without type 2 diabetes[J].Tuberculosis(Edinb),2017,107:104-110.
[10] ASSMAR M,YEGANEH S,MANSOURGHANAEI F,*et al*.Combined Evaluation of AFP,CA15-3,CA125,CA19-9,and CEA Tumor Markers in Patients with Hepatitis B and C[J].Iran J Public Health,2016,45(12):1645-1651.
[11] QIU Y,HE J,CHEN X,*et al*.The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma[J].Clin Chim Acta,2018,480:186-192.
[12] 朱荔,丘红梅,周晓芳,等.血清 CA19-9 水平与 2 型糖尿病患者糖脂代谢的相关性[J].昆明医科大学学报,2018,39(11):83-86.
[13] 李英梅,夏稻子,马秀丽,等.糖尿病患者胰腺的超声组织定征研究[J].中国医学影像技术,2006(3):436-438.
[14] 俞利红,朱麒钱,官莉莉,等.2 型糖尿病患者血清 CA19-9 水平的相关因素研究[J].中国全科医学,2011,14(10):1107-1108.
[15] 赵琪,黄学文,郅中宏,等.糖尿病患者血清中 CA19-9 水平与唾液酸及 Lewis 血型的关系[J].临床检验杂志,2008,26(2):137-139.
[16] 沈爱蓉,王红蕾.2 型糖尿病患者血清 CA19-9 水平与糖脂代谢的相关性研究[J].基层医学论坛,2018,22(13):1796-1798.
[17] 邢正皓,俞刚,陆峰泉.2 型糖尿病患者血清 CA19-9 与糖脂代谢相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2015,22(6):520-521.

Changes and implications of hemorrheology in women with recurrent spontaneous abortion

ZONG Lu, LUO Lihua, LUAN Hongbing, MENG Ye, TANG Wenjuan, ZHENG Shengxia
Center for Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of University of Science & Technology of China, Hefei 230036, China

【Abstract】*Objective*: To investigate the changes and clinical implications of hematology index of peripheral blood in women with recurrent spontaneous abortion(RSA), with an attempt to determine a simple diagnostic index for prevention and control of this entity. ***Methods*:** Peripheral blood was collected from 317 women with RSA(RSA group) and 608 healthy controls(control group), and undergone measurement of red blood cell count(RBC), white blood cell count(RBC), hemoglobin(Hb), platelet count(PLT), thrombin time(TT), active enzyme time(APTT), prothrombin time(PT), fibrinogen(FIB), CA-125, basal estrogen(E2), follicle stimulating hormone(FSH), prolactin(PRL) and testosterone(T). Then the measured indicators were analyzed between the two groups for the changes and clinical implications in RSA women. ***Results*:** Women in the RSA group had significantly higher Hb, WBC and E2 levels, yet lower TT than those in the control group(both $P<0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that FIB, Hb, WBC and E2 were risks for RSA, yet TT was a protective factor for RSA, and that elevated FIB($OR=1.004$, 95% CI: 1.001~1.007), WBC($OR=1.172$, 95% CI: 1.051~1.306), E2($OR=1.003$, 95% CI: 1.000~1.005) levels were risk factors associated with RSA. However, prolonged TT($OR=0.905$, 95% CI: 0.822~0.997) was protective rule in RSA. ***Conclusion*:** Decreased WBC, altered coagulation and elevated basal estrogen may be predicators for women with increased RSA.

【Key words】 recurrent spontaneous abortion; white blood cell count; coagulation function; basic hormone

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)在育龄期妇女中发病率约为1%~5%。一般指与同一配偶发生连续2次或2次以上的不足28周的自然流产。生殖道解剖、遗传、内分泌、免疫感染等因素均可引起该疾病的发生。RSA患者大多存在子宫动脉血流阻力增高及血管微血栓状态。白细胞包括粒细胞、单核细胞和淋巴细胞,在体内具有免疫细胞功能。目前关于早期预测RSA发生的文献报道较少。血常规、凝血项、基础性激素测定是临床上应用最广泛、最经济的实验室指标。目前尚无相关参数结合其他指标建立回归模型早期预测RSA的文献报道。本研究试图通过血常规参数、凝血功能、基础性激素水平、CA-125水平,筛选合适的预测因子,联合女方年龄、BMI,探讨该模型能否提高早期预测RSA的效能。

1　资料与方法

1.1　研究对象　2010年11月~2018年12月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)收治的317例RSA患者作为RSA患者组,女性,年龄(36.06±5.98)岁。纳入标准:符合《复发性流产诊治的专家共识》诊断标准[1]。排除标准:染色体异常或解剖结构异常导致的RSA,妊娠且已采用药物治疗的RSA患者,肿瘤,脾切除术史,高血压及脑卒中等心脑血管疾病,糖尿病等代谢性疾病,系统性红斑狼疮及其他全身性疾病患者。选取2015年11月~2018年12月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)体检者中有正常生产史、无不良妊娠史的608例健康女性作为对照组,年龄(36.10±5.07)岁,通过病史、血液学指标、B超、心电图等检查排除贫血、高血压、糖尿病等可能影响本研究参数的疾病。两组间年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。研究对象均知情同意,本研究通过本院医学伦理学委员会批准。

1.2　方法　采集研究对象月经第2~3天,空腹静脉血2 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝,在室内质控合格的前提下,用XN1000血液分析仪及其配套试剂(日本Sysmex公司)检测红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、CA-125、基础雌激素(E2)、基础卵泡刺激素(FSH)、泌乳素(PRL)和睾酮(T)。

1.3　统计学分析　采用SPSS 18.0统计软件进行。正态分布的计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较用两个独立样本的t检验;相关性分析采用二分类Logistic回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　RSA组与健康人对照组各指标独立样本的t检验比较　RSA组FIB、Hb、WBC、E2较健康人对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。TT较健康人对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2　复发性流产发生与其影响因素的二分类Logistic单因素回归分析　以是否流产作为二分类因变量(0=健康对照组,1=RSA组),各指标量作为自变量分别纳入二分类单因素Logistic分析,筛选变量方法为全变量法。结果显示,FIB、Hb、WBC、E2是RSA发生的危险因素,TT是RSA发生相关的保护因素。详见表2。

2.3 复发性流产发生相关影响因素的二分类 Logistics 多因素回归分析 将单因素回归中有意义的五项指标纳入二分类 Logistic,筛选变量方法为全变量法,多因素 Logistics 回归结果显示,FIB(*OR* = 1.004,95% *CI*:1.001 ~ 1.007)、WBC(*OR* = 1.172,95% *CI*:1.051 ~ 1.306)、E2(*OR* = 1.003,95% *CI*:1.000 ~ 1.005)值升高是 RSA 发生相关的危险因素。TT(*OR* = 0.905,95% *CI*:0.822 ~ 0.997)水平升高是 RSA 发生相关的保护因素。详见表 3。

表 1 RSA 组与健康人对照组各指标结果

指标	RSA(*n* = 317)	CN(*n* = 608)	*t*	*P*
年龄/岁	36.063±5.980	36.099±5.073	0.090	0.982
BMI/(kg/m^2)	23.304±3.889	23.332±3.429	0.113	0.910
PT/s	10.901±1.273	10.865±5.279	0.115	0.909
APTT/s	29.667±4.766	29.644±6.439	0.055	0.956
TT/s	17.203±2.048	17.630±2.338	2.748	0.006
FIB/(g/L)	21.779±70.000	11.495±44.785	2.712	0.007
CA125/(U/L)	14.923±11.006	15.912±8.875	1.363	0.173
HB/(g/L)	128.345±9.346	126.564±12.943	2.361	0.018
RBC/(×10^{12}/L)	4.302±0.390	4.346±0.391	1.598	0.110
WBC/(×10^9/L)	6.433±1.444	6.110±1.694	2.855	0.004
PLT/(×10^9/L)	232.701±227.281	228.498±57.737	0.414	0.679
FSH/(U/L)	8.154±4.512	8.609±4.396	1.292	0.197
E2/(pg/mL)	87.820±232.727	58.473±52.175	2.971	0.003
PRL/(ng/mL)	17.693±39.755	28.878±173.816	1.238	0.216
LH/(U/L)	4.936±3.744	5.098±3.757	0.534	0.593
T/(ng/mL)	1.166±6.881	0.741±3.388	1.259	0.208

表 2 RSA 发生影响因素二分类 Logistic 单因素回归分析

指标	*B*	*S.E.*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	95% *CI*
年龄/岁	−0.001	0.013	0.009	0.924	0.999	0.974 ~ 1.024
BMI/(kg/m^2)	−0.002	0.019	0.013	0.910	0.998	0.961 ~ 1.036
PT/s	0.002	0.016	0.013	0.909	1.002	0.971 ~ 1.034
APTT/s	0.001	0.012	0.003	0.956	1.001	0.977 ~ 1.025
TT/s	−0.110	0.041	7.093	0.008	0.896	0.826 ~ 0.971
FIB/(g/L)	0.003	0.001	5.998	0.014	1.003	1.001 ~ 1.006
CA125/(U/L)	−0.011	0.008	1.830	0.176	0.989	0.973 ~ 1.005
HB/(g/L)	0.014	0.006	4.521	0.033	1.014	1.001 ~ 1.027
RBC/(×10^{12}/L)	−0.286	0.180	2.519	0.112	0.751	0.527 ~ 1.070
WBC/(×10^9/L)	0.122	0.043	7.971	0.005	1.130	1.038 ~ 1.229
PLT/(×10^9/L)	0.000	0.000	0.165	0.685	1.000	0.999 ~ 1.001
FSH/(U/L)	−0.024	0.019	1.655	0.198	0.976	0.941 ~ 1.013
E2/(pg/mL)	0.002	0.001	4.611	0.032	1.002	1.000 ~ 1.004
PRL/(ng/mL)	−0.001	0.002	0.542	0.462	0.999	0.996 ~ 1.002
LH/(U/L)	−0.012	0.022	0.285	0.594	0.988	0.946 ~ 1.032
T/(ng/mL)	0.017	0.016	1.031	0.310	1.017	0.985 ~ 1.050

表 3 RSA 发生影响因素二分类 Logistic 多因素回归分析

指标	*B*	*S.E.*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	95% *CI*
TT	−0.100	0.049	4.115	0.043	0.905	0.822 ~ 0.997
FIB	0.004	0.002	7.343	0.007	1.004	1.001 ~ 1.007
HB	0.012	0.008	2.060	0.151	1.012	0.996 ~ 1.028
WBC	0.158	0.055	8.228	0.004	1.172	1.051 ~ 1.306
E2	0.003	0.001	5.551	0.018	1.003	1.000 ~ 1.005
Constant	−1.669	1.313	1.615	0.204	0.189	

3　讨论

复发性流产病因复杂,包括遗传性、内分泌性、感染、解剖性、免疫因素。随着生殖免疫学研究的不断深入,人们逐渐确定免疫因素在生殖过程中的重要作用,60%以上的 RSA 由于免疫系统紊乱所致,约80%原因不明的流产与免疫因素紧密相关[2]。然而,临床上尚缺可提示 RSA 高危的简易指标。本研究发现 RSA 患者 WBC 较健康对照组高,WBC 升高和 RSA 的发生呈正相关,说明 WBC 的升高可能预示 RSA 发病风险增加。白细胞是临床上常用的炎症和免疫调控细胞。白细胞介素作为白细胞分泌参与免疫调控的重要细胞因子,IL-17、IL-21 和 IL-22 被报道在复发性流产患者血清中显著升高,TGF-β 在复发性流产患者血清中显著降低[3]。T 细胞亚群(Th1/Th2/Th17/Treg)异常增殖、分化失衡与妊娠结局也被证实存在着显著关联[4]。这些研究结果均支持 WBC 与 RSA 发生相关。本研究发现 RSA 患者纤维蛋白原(FIB)在 RSA 患者中高于正常对照,凝血酶时间升高是 RSA 发生的危险因素;TT 在 RSA 患者中低于正常对照,凝血酶时间升高是 RSA 发生的保护因素。RSA 患者的凝血功能改变较为显著,进而影响机体生理功能状态下胎盘和胎儿血液供应,凝血功能改变是复发性流产发生的危险因素。谢婷、范开蓉等[5-6]通过检测 RSA 患者的凝血功能指标,发现高凝血栓前状态可增加子宫螺旋动脉及胎盘绒毛血管血栓形成的风险,影响胎盘的血液供应进而增加流产风险。血栓前状态导致 RSA 的证据等级为Ⅰ级[7]。本研究根据凝血指标二分类 Logistics 回归相关分析,为临床 RSA 患者血栓前状态提供新的指标和依据。

RSA 与基础性激素水平研究发现:E2 在 RSA 患者中高于正常组,这部分研究结果与多项研究均一致[8-9]。雌激素是女性体内作用最重要的性激素之一,它在妊娠早期的维持上起重要的作用[10]。既往研究表明,雌激素受体在绒毛和蜕膜组织中表达量降低可导致 RSA 的发生[11]。孕早期 E2 低水平可抑制孕激素受体(PR)在蜕膜组织中表达,即使孕激素(P)水平正常也不能发挥其应有的生理效应,从而导致蜕膜发育较差、胚胎营养不良而流产或死胎。雌激素受体单核苷酸多态性被证实与 RSA 发生相关[12],而本研究中 RSA 患者基础雌激素水平升高,增加的雌激素是否与雌激素受体作用改变存在相关性及其潜在的致病机制尚需要更加深入的研究。

本研究从临床常用的外周血指标,研究疾病相关的简易诊断指标。本研究发现白细胞计数、凝血功能、基础性激素均对 RSA 的发病风险诊断有临床意义。TT、HB、WBC、E2 指标对预测 RSA 发生具有一定的临床价值,然而 RSA 作为原因不明的复杂疾病,尚有其他未知相关因素应纳入后续研究中。

【参考文献】

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组.复发性流产诊治的专家共识[J].中华妇产科杂志,2016,51(1):3-9.

[2] ELHAM ABDOLLAHI, FATANEH TAVASOLIAN, NASRIN GHASEMI, *et al*. Association between lower frequency of R381Q variant (rs11209026) in IL-23 receptor gene and increased risk of recurrent spontaneous abortion (RSA) [J]. J Immunotoxicol, 2015, 12(4):317-321.

[3] ROOMANDEH N, SAREMI A, ARASTEH J, *et al*. Comparing serum levels of th17 and treg cytokines in women with unexplained recurrent spontaneous abortion and fertile women[J]. Iran J Immunol, 2018,15(1):59-67.

[4] HOYA M, NAGAMATSU T, FUJII T, *et al*. Impact of Th1/Th2 cytokine polarity induced by invariant NKT cells on the incidence of pregnancy loss in mice[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(3).

[5] 范开蓉,陈艳,吴侃倪,等.复发性流产患者凝血功能与血液流变学变化及其特点[J].临床医学工程,2018,25(3):333-334.

[6] 谢婷,易念华.复发性流产患者凝血功能和血液流变学指标检测分析[J].微循环学杂志,2016,26(2):24-26,30.

[7] 李洁.2016 年中国"复发性流产诊治的专家共识"与 2017 年欧洲"复发性流产诊治指南"的解读[J].实用妇产科杂志,2018,34(11):822-825.

[8] TROUT SW, SEIFER DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values [J]? Fertil Steril, 2000, 74(2):335-337.

[9] 王琼,林海燕,李洁明,等.原因不明性复发性流产患者的基础性激素水平[J].中山大学学报(医学科学版),2010,31(3):409-412.

[10] 罗亚丽.血清 HCG、孕酮、雌二醇水平与复发性流产女性早期妊娠流产的相关性分析[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2018,5(10):1-2,4.

[11] CHEN BO, SHI QIUQIU, LIANG KAILUN, *et al*. Effect and mechanism of Yunkang oral liquid in regulating endocrine system and VEGF signaling pathway and reducing abortion rate in recurrent abortion mice[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2018, 43(9):1894-1900.

[12] YIN XUNQIANG, JU HONGMEI, GUO QIANG, *et al*. Association of estrogen receptor 1 genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(15):1857-1865.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0535-03

抗Ⅱ型胶原抗体水平与血清阴性类风湿关节炎疾病活动相关性分析

余方媛[1],王红艳[1],冯丹丹[1],耿晶晶[1],占祷晴[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**:探讨抗Ⅱ型胶原(CⅡ)抗体在血清阴性类风湿关节炎(SNRA)中的可行性。**方法**:用 ELISA 法检测 35 例 SNRA 患者以及 15 例非 RA 的其他风湿病患者和 10 例健康人群的血清抗 CⅡ抗体水平。**结果**:①SNRA 患者抗 CⅡ抗体阳性率为 28.57%,其他风湿病患者中为 6.67%,健康人为 0,差异有统计学意义($P<0.05$);②抗 CⅡ抗体阳性 SNRA 患者 C 反应蛋白(CRP)和血沉(ESR)、DAS28 评分较抗 CⅡ抗体阴性患者升高($P<0.05$);③35 例 SNRA 患者平均 C-Ⅱ水平与 ESR 呈正相关($r=0.394$,$P=0.019$),与 CRP($r=0.1$,$P=0.566$)、DAS28 评分($r=0.287$,$P=0.094$)之间无显著相关性;④不同 X 射线分期患者血清抗 CⅡ抗体水平差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:抗 CⅡ抗体与 SNRA 的疾病活动度有相关性,且抗 CⅡ型胶原抗体的检测有助于提高 SNRA 的诊断,可作为辅助诊断和监测疗效的指标。

【关键词】血清阴性类风湿关节炎;抗 C-Ⅱ型胶原抗体;ELISA 法
【中图号】R 446.11;R 593.22 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.007

Anti-type Ⅱ collagen antibody level and its implications in seronegative rheumatoid arthritis

YU Fangyuan, *WANG Hongyan*, *FENG Dandan*, *GENG Jingjing*, *ZHAN Yiqing*, *XU Liang*, *YUAN Hui*
Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the clinical implications of anti-type Ⅱ collagen antibody level in seronegative rheumatoid arthritis (SNRA). ***Methods***: Serum anti-CⅡ antibody levels were measured in 35 SNRA patients and 15 with other rheumatic diseases as well as 10 healthy control subjects using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). ***Results***: ①Positive rate of anti-CⅡ antibody was 28.57% in SNRA patients, 6.67% in other rheumatism and 0% in healthy controls. The difference was significant ($P<0.05$); ②SNRA patients with positive anti-collagen Ⅱ antibody had higher C-reactive protein (CRP) level, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and scoring by rheumatoid arthritis DAS28 than those with negative anti-CⅡ antibody ($P<0.05$); ③The average anti-CⅡ antibody level in 35 SNRA patients was positively correlated with ESR ($r=0.394$, $P=0.019$), yet had no significant correlation with CRP ($r=0.1$, $P=0.566$) and DAS28 scoring ($r=0.287$, $P=0.094$); ④There was significant difference in serum anti-CⅡ antibody levels among patients with different X-ray stages ($P<0.05$). ***Conclusion***: Anti-CⅡ antibody level is associated with disease activity of SNRA, and can be used as an auxiliary index to improve diagnosis and evaluate the disease progress.

【**Key words**】serum negative rheumatoid arthritis; anti-C-Ⅱ collagen antibody; ELISA

血清阴性类风湿关节炎[1](seronegative rheumatoid arthritis,SNRA)是指符合 1987 年 ACR 或 2010 年 ACR/EULAR 关于 RA 诊断标准,但血清类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、抗角蛋白抗体(anti-keratin antibody,AKA)、抗核周因子(antiperinuclear factor,APF)及抗环瓜氨酸多肽(anti-cyclic citrullinated peptide,CCP)抗体均阴性的患者。虽然目前现有的检查方法和水平无法检测出 SNRA 患者体内血清自身抗体,但不能排除可能存在潜在的相关抗体,目前国内尚无统一认识[2]。由于缺乏对 SNRA 有效的血清判断指标,对早期、尚未出现放射学骨破坏的 SNRA 患者往往很难做出及时有效的诊断和治

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1608085MH219)
收稿日期:2019-05-08
作者简介:余方媛(1992-),女,2017 级硕士研究生,(电话)15551250567,(电子信箱)wayfy92@sina.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。

疗,这对该疾病早期诊断提出了新的挑战。Ⅱ型胶原蛋白(type Ⅱ collagen,CⅡ)[3]作为一种与 RA 相关的抗原在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)的发病中起着重要作用。研究发现[4]在一部分血清阴性 RA 患者中可检测出抗 CⅡ,但其水平是否与 SNRA 疾病活动具有相关性尚未知晓。

为进一步研究抗 CⅡ抗体水平是否与 SNRA 疾病活动具有相关性,探讨该指标的血清水平是否能作为该疾病的辅助诊断和监测疗效指标,本研究拟检测 SNRA 患者血清抗 CⅡ抗体水平,结合临床资料探索其对 SNRA 的诊断价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2018 年 1~9 月在弋矶山医院风湿免疫科住院、门诊随访的 SNRA 患者共 35 例,均符合 1987 年美国风湿病学会(ACR)或 2010 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)类风湿关节炎分类标准,并且血清 RF 及 CCP 抗体均为阴性。其中男 4 例,女 31 例,年龄 24~75 岁,平均年龄(54.63±12.91)岁;另收集同期在弋矶山医院风湿科门诊或住院的非 RA 的其他风湿病患者(皮肌炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛等结缔组织病),共 15 例,其中男性 2 例,女性 13 例,年龄 26~61 岁,平均年龄(42.6±10.82)岁。另收集健康体检者,共 10 例,其中男 2 例,女 8 例,年龄 29~65 岁,平均年龄(46.6±10.10)岁。对 SNRA 患者进行血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)检测及关节影像学检查(X 线、MRI),并做出 DAS28 评分。

1.2　方法　血清标本制备:采新鲜血 5 mL,二步离心法分离血清,-20℃冰箱保存。抗 CⅡ抗体测定:酶联免疫吸附实验法,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,按试剂盒说明操作。

1.3　统计学处理　用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量数据以均数±标准差表示,组间差异比较用 t 检验或方差分析,组间率的比较用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关性分析,检验水准为 $\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　3 组间血清抗 CⅡ抗体水平表达比较　35 例 SNRA 患者血清平均抗 CⅡ抗体水平高于非 RA 组和健康对照组($F=3.669$,$P=0.032$);抗 CⅡ抗体阳性率在 SNRA 组为 28.57%,也高于非 RA 组和健康对照组($\chi^2=6.059$,$P=0.048$)(见表 1)。

表 1　3 组抗 CⅡ抗体表达结果的比较[n(%)]

组别	n	抗 CⅡ抗体值/(μg/L)	抗 CⅡ抗体阳性率
SNRA 组	35	38.38±30.09	10(28.57)
非 RA 组	15	24.87±13.91	1(6.67)
健康对照组	10	13.75±6.96	0(0)
P		0.032	0.048

2.2　两组间实验室指标表达比较　抗 CⅡ抗体阳性组 ESR、CRP 及 DAS28 评分都高于抗 CⅡ抗体阴性组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),各组间指标具体见表 2。

表 2　两组间实验室指标表达比较

组别	n	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)	DAS28
抗 CⅡ抗体阳性	10	63.05±28.39	74.92±34.48	5.32±0.75
抗 CⅡ抗体阴性	25	33.59±30.04	64.42±30.31	4.21±1.30
t		17.97	5.57	20.57
P		0.00	0.00	0.00

2.3　组间活动参数的相关性　通过采用 Pearson 相关性分析血清抗 CⅡ抗体水平与临床活动参数的相关性,结果显示 35 例 SNRA 患者血清平均抗 CⅡ抗体水平与 ESR 呈正相关($r=0.394$,$P=0.019$),与 CRP($r=0.100$,$P=0.566$)、DAS28 评分($r=0.287$,$P=0.094$)之间无显著相关性。

2.4　不同 X 射线分期 SNRA 患者血清抗 CⅡ抗体水平的比较　根据美国风湿病学会标准[5],对 35 例 SNRA 患者双手 X 线正位片进行分期,Ⅰ期:关节或关节面骨质疏松;Ⅱ期:关节面下骨质疏松,偶见关节面囊性破坏或骨质侵蚀破坏;Ⅲ期:明显关节面破坏或骨侵蚀破坏,关节间隙狭窄,关节半脱位等改变;Ⅳ期:除Ⅱ、Ⅲ期病变外,并有纤维性或骨性强直。不同 X 射线分期患者血清抗 CⅡ抗体水平差异具有统计学意义($P<0.05$),骨破坏越严重,血清抗 CⅡ抗体水平越高(见表 3)。

表 3　抗 CⅡ抗体滴度与 X 线分期的关系

分期	n	抗 CⅡ抗体水平/(μg/L)
Ⅰ期	7	24.18±12.49
Ⅱ期	12	28.57±20.84
Ⅲ期	15	31.66±22.22
Ⅳ期	1	131.75
F		532.81
P		0.00

3 讨论

本研究采用 ELISA 方法检测 35 例 SNRA 患者血清中抗 CⅡ抗体水平,研究结果显示该组患者抗体阳性率为 28.57%,其阳性率高于健康对照组及其他风湿病组,提示该抗体可能在 SNRA 的发生发展过程起着重要作用。为进一步探讨 SNRA 患者血清中抗 CⅡ抗体与疾病急性期反应物水平的关系,对抗 CⅡ抗体阳性组和抗 CⅡ抗体阴性组进行比较,发现阳性组的 ESR、CRP 及 DAS28 评分都高于阴性组,且差异具有统计学意义,提示该抗 CⅡ抗体在疾病发生和发展过程中起着关键作用,能够使血清中的各项急性期反应物水平增加,这与 Manivel[6] 的研究保持一致。相关性分析抗 CⅡ抗体水平与临床活动参数之间的关系,结果表明 SNRA 患者血清平均抗 CⅡ抗体水平与 ESR 呈正相关,且抗 CⅡ抗体阳性组 ESR、CRP 及 DAS28 评分高于阴性组,提示检测抗 CⅡ抗体与 SNRA 的疾病活动度有关,可能作为疾病活动强弱的辅助评价指标。本研究还发现 X 线分期与抗 CⅡ抗体滴度有关,尤其是当患者出现骨侵蚀时,抗 CⅡ抗体水平升高更明显,提示 CⅡ参与了 SNRA 骨破坏的发生,血清抗 CⅡ抗体水平与骨质破坏有一定关系,这对 RA 病情的进展和严重性有一定的参考价值,Mullazehi[7] 的研究也证实这一观点。

早在 2001 年爱德华兹和剑桥就发现 Th1 型反应[8](RA 滑膜中的 T 淋巴细胞可以分化为 Th1 样亚群,Th1 型细胞分泌的 IFN-g 可以诱导局部滑膜巨噬细胞的活化,然后释放炎性细胞因子,如 IL-1b,IL-1b 可以激活滑膜细胞产生各种细胞因子和炎症介质)与抗 CⅡ抗体的产生有关,抗 CⅡ抗体被认为与软骨胶原结合,激活补体系统并吸引炎性细胞趋向组织部位,继发炎性浸润,最终导致关节胶原酶升高,引发组织损伤,从而在疾病早期阶段对炎症过程产生作用[9-10]。因此我们认为抗 CⅡ抗体可能参与了疾病的发生和发展的过程,其能否作为疾病早期诊断和判断预后的重要指标需进一步研究探讨。目前由于早期 SNRA 患者体内尚无检测出血清自身抗体的报道,故一定程度上无法做到早期诊断和及时治疗,而检测血清抗 CⅡ抗体水平让该疾病的早期诊断成为了可能。Strollo 等[11] 的研究也证实了这一观点,推测结合抗 CⅡ抗体与 RF、抗 CCP 抗体有可能提高 SNRA 诊断的准确性。

综上所述,本研究表明血清抗 CⅡ抗体水平与 SNRA 的疾病活动度有相关性,且血清抗 CⅡ型胶原抗体血清的检测有助于提高 SNRA 的诊断,可作为辅助诊断和监测疗效的指标,而目前本研究对于抗 CⅡ抗体对 RA 患者关节炎症及破坏的具体机制还需进一步研究和挖掘。

【参考文献】

[1] 张丽中,王瑞雪,周永年,等.血清学阴性类风湿关节炎的临床及实验室特点[J].中国药物与临床,2018,18(6):935-936.

[2] 李宝贞,莫汉有,石宇红,等.修订分类标准诊断血清学阴性与阳性类风湿关节炎临床特征的比较[J].东南大学学报(医学版),2016,35(5):664-669.

[3] MANIVEL,VIVEK ANAND,SOHRABIAN AZITA,*et al*.Granulocyte-augmented chemokine production induced by type Ⅱ collagen containing immune complexes is mediated via TLR4 in rheumatoid arthritis patients[J].European journal of immunology,2016,46(12):2822-2834.

[4] AJEGANOVA S,HUIZINGA TW J.Rheumatoid arthritis:Seronegative and seropositive RA:alike but different[J].Nature Reviews Rheumatology,2014,11(1):8-9.

[5] AMETT FC,EDWORTHY SM,BLOCK DA,*et al*.The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J].Arthritis Rheum,1988,31:315-324.

[6] MANIVEL VA,SOHRABIAN A,WICK MC,*et al*.Anti-type Ⅱ collagen immune complex-induced granulocyte reactivity is associated with joint erosions in RA patients with anti-collagen antibodies[J].Arthritis Res Ther,2015,17(1):8.

[7] MULLAZEHI M,WICK MC,KLARESKOG L,*et al*.Anti-type Ⅱ collagen antibodies are associated with early radiographic destruction in rheumatoid arthritis[J].Arthritis Res Ther,2012,14(3):R100.

[8] CAO H,XU S,GE H,*et al*.Molecular characterisation of type Ⅱ collagen from chick sternal cartilage and its anti-rheumatoid arthritis activity[J].Food and Agricultural Immunology,2014,25(1):119-136.

[9] DE SANTIS M,CERIBELLI A,CAVACIOCCHI F,*et al*.Effects of type Ⅱ collagen epitope carbamylation and citrullination in human leucocyte antigen(HLA)-DR4+ monozygotic twins discordant for rheumatoid arthritis[J].Clinical & Experimental Immunology,2016,185(3):309-319.

[10] BERNTSON L,NORDAL E,FASTH A,*et al*.Anti-type Ⅱ collagen antibodies,anti-CCP,IgA RF and IgM RF are associated with joint damage,assessed eight years after onset of juvenile idiopathic arthritis(JIA)[J].Pediatric Rheumatology,2014,12(1):22.

[11] STROLLO R,PONCHEL F,MALMSTR MV,*et al*.Autoantibodies to posttranslationally modified type Ⅱ collagen as potential biomarkers for rheumatoid arthritis[J].Arthritis & Rheumatism,2013,65(7):1702-1712.

·临床医学·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0538-05

左卡尼汀联合生脉注射液对维持性血液透析患者心血管系统的影响

唐丽娟[1],胡　俊[2a],张　婧[2b]
(1.芜湖市第二人民医院　肾内科,安徽　芜湖　241000;2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　a.血液净化中心;b.肾内科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:研究左卡尼汀联合生脉注射液对维持性血液透析(MHD)患者心血管系统的影响。**方法**:选取2016年9月~2018年9月在芜湖市第二人民医院行MHD治疗并在透析过程中反复发生低血压的患者,共54例,随机分为3组,每组18例:A组发生低血压予常规治疗;B组常规治疗同时予透析结束时静脉注射左卡尼汀1.0 g;C组在B组基础上每次透析2 h予生脉注射液40 mL+0.9%NaCl 250 mL静脉滴注。透析均3次/周,每次4 h,实验共12周。透析每小时监测患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算平均动脉压(MAP);研究开始前及结束时分别检测患者心肌酶谱:谷草转氨酶(GOT)、乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶(CPK);测定心肌梗死3项定量:肌红蛋白(MYO)、肌钙蛋白I(TNI)、肌酸激酶MB同工酶(CK-MB);检查心脏彩超:左室射血分数(LVEF)、肺动脉收缩压(PASP)、右心室内径(RVD)。**结果**:A组治疗后透析中最低MAP升高($P<0.05$),余指标无统计学意义($P>0.05$);B组治疗后透析过程中最低SBP、MAP升高($P<0.05$),LDH、CPK、MYO、TNI、CK-MB降低,差异有统计学意义($P<0.05$);C组治疗后低血压发生率降低,差异有统计学意义($P<0.05$),透析中最低SBP升高,且优于A、B组($P<0.05$),透析中最低MAP升高,患者LDH、CPK、MYO、TNI、CK-MB降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且CPK、MYO降低效果优于B组($P<0.05$),心脏LVEF升高($P<0.05$)、PASP降低($P<0.05$)。**结论**:左卡尼汀联合生脉注射液可有效改善透析相关性低血压,改善MHD患者心功能,保护心脏。

【关键词】左卡尼汀;生脉注射液;维持性血液透析;心血管系统
【中图号】R 541.6;R 692.5　　【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.008

Effect of levocarnitine plus Shengmai injection on cardiovascular system in patients undergoing maintenance hemodialysis

TANG Lijuan, HU Jun, ZHANG Jing
Department of Nephrology, Wuhu No.2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effects of levocarnitine combined with Shengmai injection on the cardiovascular system in patients undergoing maintenance hemodialysis(MHD). ***Methods***: Fifty-four patients with recurrent intradialytic hypotension(IHD) in MHD were included in the Wuhu No.2 People's Hospital between September of 2016 and 2018, and randomized into three groups($n=18$ for each group). Patients in group A received conventional therapy upon incidence of hypotension, and those in group B were given additional intravenous 1.0 g L-carnitine injection at the end of dialysis on routine therapy basis. Patients in group C were managed by intravenous drip of Shengmai injection(40 mL dissolved in 0.9% NaCl 250 mL) every two hours based on the therapy regimen of group B. Hemodialysis was 3 times per week, 4 hours each time. Full observation was 12 weeks. Systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure(DBP) were monitored every one hour in dialysis, and mean arterial pressure(MAP) was calculated. Before and at the end of the experiment, myocardial enzymes, including glutamic oxalacetic transaminase(GOT), lactate dehydrogenase(LDH) and creatine phosphate kinase(CPK), were measured. Myoglobin(MYO), troponin I(TNI) and creatine kinase MB isozyme(CK-MB) associated with myocardial infarction were quantitatively determined. Color sonography was performed to examine the left ventricular ejection fraction(LVEF), pulmonary arterial systolic pressure(PASP) and right ventricular diameter(RVD). ***Results***: The lowest MAP was increased in dialysis for patients in group A after therapy($P<0.05$), yet other indicators remained insignificant($P>0.05$). The lowest SBP and MAP were increased($P<0.05$), and LDH, CPK, MYO, TNI and CK-MB were decreased for patients in group B in dialysis following treatment($P<0.05$). For patients in group C, IHD incidence was lower($P<0.05$) and the lowest SBP was increased in di-

基金项目:弋矶山医院引进人才专项科研基金(KY24560348)
收稿日期:2019-05-22
作者简介:唐丽娟(1982-),女,主治医师,硕士,(电话)18055316205,(电子信箱)573987899@qq.com;
张　婧,女,主治医师,博士,(电子信箱)jingzhang721@163.com,通信作者。

alysis after medication($P<0.05$), which were more obvious compared to group A and B. Besides, elevated lowest MAP and significantly decreased LDH, CPK, MYO, TNI and CK-MB were seen in patients in group C($P<0.05$), particularly, the levels of CPK and MYO were better improved than those of group B, and LVEF was increased($P<0.05$) yet PASP was decreased($P<0.05$). ***Conclusion***: Levocarnitine combined with Shengmai injection can effectively improve hemodialysis-related IHD and cardiac function as well as protect the heart.

【Key words】 levocarnitine; Shengmai injection; maintenance hemodialysis; cardiovascular system

透析低血压(intradialytic hypotension, IHD)及心功能不全是维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者常见并发症,严重影响患者透析充分性及生存质量,并可引起患者死亡[1]。长期血液透析实践过程中,患者慢性心功能不全及透析过程中的反复低血压改善情况并不理想[2]。本研究选取透析过程中反复发生低血压的54例MHD患者,通过联合应用左卡尼汀及生脉注射液,来观察药物对患者血压及心脏的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年9月~2018年9月在芜湖市第二人民医院血液净化中心行MHD治疗并在透析过程中反复发生低血压的患者,共54例,其中男性31例,女性23例,年龄(50±18)岁;原发病为慢性肾小球肾炎17例,高血压肾病11例,糖尿病肾病18例,其他病因8例。入组标准:①近期血压控制理想,透析当天未服用降压药物;②透析间期体质量增长不超过3.5 kg;③所有患者血红蛋白(Hb)≥85 g/L,血细胞比容(Hct)≥30%;④近期无感染、过敏、严重心脑血管疾病。本实验经过芜湖市第二人民医院伦理委员会批准,所有受试对象均签署知情同意书。各组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 3组患者基线资料比较

组别	例数	男/女	年龄/岁	平均透析时间/月	原发病			
					慢性肾小球肾炎	高血压肾病	糖尿病肾病	其他病因
A组	18	11/7	53±15	14±4	5	5	6	2
B组	18	10/8	51±16	12±5	7	3	5	3
C组	18	10/8	47±19	15±4	5	3	7	3
F/χ^2		0.151	0.641	2.211				
P		0.927	0.531	0.120		0.952*		

注:* Fisher确切概率法。

1.2 方法及检测指标 将MHD患者随机分为3组,每组18例。A组患者透析过程中发生低血压予常规治疗:暂停及减少超滤量、降低血流量、补充0.9%氯化钠(NaCl)、静脉注射50%葡萄糖;B组常规治疗同时予透析结束时静脉注射左卡尼汀1.0 g;C组患者在B组基础上每次透析2 h时予以生脉注射液40 mL+0.9% NaCl 250 mL静脉滴注。所有患者透析均为3次/周,每次4 h,透析器型号为Nipro 170 G;透析通路均为动静脉内瘘;透析电导度14.3 mmol/L,温度36 ℃。血液透析过程中禁食;透析每小时监测患者血压:收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。计算平均动脉压(mean arterial pressure, MAP):平均动脉压=$\frac{收缩压+2\times舒张压}{3}$。发生低血压时随时测量并记录,实验共12周,开始前及结束时检测患者心肌酶谱:谷草转氨酶(glutamic oxalacetic transaminase, GOT)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、磷酸肌酸激酶(creatine phosphate kinase, CPK);测定心肌梗死3项定量:肌红蛋白(myoglobin, MYO)、肌钙蛋白I(troponin I, TNI)、肌酸激酶MB同工酶(creatine kinase MB isozyme, CK-MB);检查心脏彩超:左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)、右心室内径(right ventricular diameter, RVD)。左卡尼汀:常州兰陵制药,规格:5 mL, 1 g/支。生脉注射液:江苏苏中药业,规格:20 mL/支。

1.3 低血压诊断标准 透析时SBP<100 mmHg,或SBP在基础血压上下降30%,并伴有打哈欠、头晕、乏力、出汗、恶心、呕吐、肌肉痉挛、黑朦或意识丧失等症状。

1.4 统计学方法 选用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析和重复测量方差分析,多组间两两比较采用q检验;计数资料用频数和率表示,采用χ^2检验或Fisher确切概率法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　3组患者治疗前后低血压发生情况　A、B组治疗前后低血压发生率差异均无统计学意义($P>0.05$);C组治疗后低血压发生率低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2　3组患者治疗前后透析相关血压变化　B、C组治疗后透析中最低SBP高于治疗前($P<0.05$),且C组高于A组和B组($P<0.05$)。各组治疗后透析中最低MAP均高于治疗前($P<0.05$),见表3。

2.3　3组患者治疗前后心肌酶谱及心肌梗死3项定量比较　B、C组治疗后LDH、CPK、MYO、TNI和CK-MB低于治疗前($P<0.05$),且C组治疗后CPK、MYO低于A组和B组($P<0.05$);B组治疗后MYO低于A组($P<0.05$),见表4。

表2　3组患者治疗前后低血压发生情况

组别		透析人数	低血压人数	低血压发生率/%	P
A组	治疗前	18	11	61.1	1.000
	治疗后	18	10	55.6	
B组	治疗前	18	12	66.7	0.094
	治疗后	18	6	33.3	
C组	治疗前	18	12	66.7	0.006
	治疗后	18	3	16.7	

注:Fisher确切概率法。

表3　3组患者治疗前后透析相关血压变化($\bar{x}\pm s$,$n=18$,mmHg)

组别	透析前SBP		透析中最低SBP		透析后SBP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	123.56±17.40	121.33±16.56	99.33±11.19	103.89±10.57[a]	107.00±15.30	109.111±17.15
B组	127.00±20.64	125.00±18.86	101.22±12.84	109.89±11.49*[a]	109.11±16.51	109.67±14.23
C组	122.33±16.47	128.44±15.35	102.33±14.25	118.44±12.57*[b]	108.33±17.15	121.11±17.90
$F_{分组}/P_{分组}$	0.217/0.805		4.435/0.017		1.388/0.259	
$F_{时间}/P_{时间}$	0.454/0.503		18.271/0.000		3.305/0.075	
$F_{分组\times时间}/P_{分组\times时间}$	8.614/0.001		2.186/0.123		1.840/0.169	
组别	透析前MAP		透析中最低MAP		透析后MAP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	89.11±8.68	87.89±9.49	74.00±9.55	79.78±10.08*	82.33±7.17	84.00±7.13
B组	92.11±8.16	90.33±8.21	75.22±11.42	82.11±8.88*	82.56±7.12	84.78±7.97
C组	88.33±9.76	92.11±7.05	75.89±10.46	82.33±10.32*	81.44±8.64	86.33±10.06
$F_{分组}/P_{分组}$	0.510/0.604		0.348/0.707		0.102/0.904	
$F_{时间}/P_{时间}$	0.127/0.723		17.362/0.000		2.806/0.100	
$F_{分组\times时间}/P_{分组\times时间}$	5.897/0.005		0.045/0.956		0.324/0.725	

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;A、B、C 3组间两两比较,符号不同表示$P<0.05$。

表4　3组患者治疗前后心肌酶谱及心肌梗死3项定量比较($\bar{x}\pm s$,$n=18$)

组别	GOT/(U/L)		LDH/(U/L)		CPK/(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	37.22±7.92	37.06±8.95	281.67±41.38	282.72±45.71	421.78±57.79	419.78±55.75[a]
B组	38.95±9.30	36.67±7.93	287.39±39.21	259.67±39.50*	422.78±60.07	396.11±40.38*[a]
C组	38.28±8.61	35.94±7.52	294.33±42.01	238.50±33.31*	419.39±55.79	305.11±53.43*[b]
$F_{分组}/P_{分组}$	0.045/0.956		0.985/0.380		7.115/0.002	
$F_{时间}/P_{时间}$	3.692/0.060		20.908/0.000		60.723/0.000	
$F_{分组\times时间}/P_{分组\times时间}$	0.740/0.482		7.456/0.001		31.041/0.000	
组别	MYO/(ng/mL)		TNI/(ng/mL)		CK-MB/(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	458.61±55.45	454.39±60.56[a]	0.15±0.05	0.15±0.05	26.50±5.51	25.39±5.86
B组	462.94±51.57	355.33±57.38*[b]	0.16±0.04	0.11±0.04*	26.28±4.86	22.78±4.21*
C组	464.39±52.85	277.22±37.56*[c]	0.15±0.04	0.10±0.04*	25.22±5.40	20.39±4.05*
$F_{分组}/P_{分组}$	16.002/0.000		2.589/0.085		2.130/0.129	
$F_{时间}/P_{时间}$	180.964/0.000		40.472/0.000		30.504/0.000	
$F_{分组\times时间}/P_{分组\times时间}$	51.098/0.000		6.750/0.003		3.649/0.033	

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;A、B、C 3组间两两比较,符号不同表示$P<0.05$。

2.4　3组患者治疗前后超声心动图变化　C组治疗后LVEF高于治疗前($P<0.05$),而PASP低于治疗

前($P<0.05$);各组其他指标间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。

2.5 毒副反应 本研究治疗组均未出现特殊不适主诉,也未发现对左卡尼汀及生脉注射液过敏的病例,提示药物使用安全。

表5 3组患者治疗前后超声心动图变化($\bar{x}\pm s$,$n=18$)

组别	LVEF/%		PASP/mmHg		RVD/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	52.94±8.66	52.28±7.65	43.72±9.66	41.11±8.01	23.78±5.57	24.72±5.50
B组	51.83±6.56	54.00±7.72	42.39±8.91	41.00±9.70	25.28±6.45	24.28±6.05
C组	51.94±8.51	60.28±8.20 *	44.89±8.24	40.44±9.88 *	24.61±5.27	23.44±5.19
$F_{分组}/P_{分组}$	1.251/0.295		0.076/0.927		0.111/0.895	
$F_{时间}/P_{时间}$	17.000/0.000		4.782/0.033		0.272/0.604	
$F_{分组\times时间}/P_{分组\times时间}$	11.169/0.000		0.476/0.624		0.753/0.476	

注:与治疗前比较,* $P<0.05$。

3 讨论

低血压是血液透析常见并发症,可致心律失常,组织灌注不足等,其原因与建立体外循环、透析超滤量较大,自主神经功能异常、慢性心功能不全等多因素有关[3]。低血压增加MHD患者病死率,透析前收缩压<109 mmHg时死亡风险明显增加[4]。

左卡尼汀主要功能是促进脂类代谢。MHD患者肾脏不能合成左卡尼汀,并因纳差、蛋白质摄入不足等,使其摄入减少;另左卡尼汀是小分子物质,易被透析清除,故MHD患者体内左卡尼汀缺乏明显[5-6],从而使脂酰CoA无法氧合,细胞膜细胞ATP缺乏而致细胞膜结构改变,使血管壁反应性低下而出现低血压。本研究证实补充左卡尼汀可改善患者透析过程中低血压情况,可能是因为左卡尼汀可改善患者心肌细胞氧化磷酸化功能,从而改善心肌细胞能量代谢,增加心肌供能及左心室射血分数、使心排出量增多[7]。但本研究并未发现左卡尼汀提高患者LVEF,可能与研究周期较短有关,延长周期可能会进一步提高患者心肌收缩力。此过程有待进一步研究。

生脉注射液由人参、麦冬、五味子组成,可直接兴奋心脏,增强心肌收缩力,改善心功能[8]。本研究结果显示左卡尼汀联合生脉注射液比单独使用左卡尼汀更有效改善患者透析过程中低血压,实验周期内即可提高患者LVEF,改善患者心功能。

MHD患者因尿量减少,长期容量负荷增加可致左心室肥大,左室射血分数降低,心功能不全。尿毒症合并心功能不全时,心肌细胞缺血缺氧,细胞膜首先受损,心肌酶逸出;监测患者心肌酶,有利于尽早发现心肌损伤[9]。本研究显示B组患者LDH、CPK、MYO、TNI、CK-MB降低,提示左卡尼汀对心脏有一定的保护作用,这可能与其可将长链脂肪酸运输至线粒体内膜,促进ATP产生,并可清除体内自由基及有毒性的脂肪酸代谢产物[10]有关。生脉注射液可扩张冠状动脉,提高心肌血液供给,改善心肌缺血状态[8],这可能也是C组患者LDH、CPK、MYO、TNI、CK-MB下降,尤其是CPK、MYO显著下降的原因。

MHD患者因容量负荷增加,动静脉内瘘等因素,使肺循环血流动力学发生变化,肺动脉内皮结构及功能损伤,同时肺动脉内皮细胞长期处于慢性缺氧状态,致血管发生重构[11],肺动脉高压形成,右心室肥大。本研究中C组可改善患者肺动脉高压情况,由此进一步提示左卡尼汀和生脉注射液对MHD患者心血管系统的保护作用。

【参考文献】

[1] 高丽华,孙宇,孙妍,等.不同血液净化方式对透析相关性低血压的影响[J].中国老年保健医学,2018,16(6):48-50.

[2] 林喆.生脉及黄芪注射液联合治疗尿毒症合并慢性心功能不全透析相关性低血压的临床观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(9):1273-1274.

[3] 刘绛,苏勇.生脉注射液对血透相关性低血压患者的疗效观察[J].中国临床实用医学,2010,4(12):62-63.

[4] POST FK,HULBERT SHEARON TE,WOLFE RA,*et al*.Predialysis blood pressuer and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis paitents[J].Am J KidneyDis,1999,33:507-517.

[5] THOMPSIN CH,IRISH AB,KEMP GJ,*et al*.The effect of propionyl L-carnitine on skeldtal muscle metabolism in renal failure[J].Clin-Nephrol,1997,47:372-377.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0542-04

含多西环素、呋喃唑酮方案对幽门螺杆菌补救治疗的临床疗效

李　生[1],鲁小平[1],丁百静[1],曹中保[1],汪再炎[1],唐晓磊[2]
(1.芜湖市第二人民医院　消化内科,安徽　芜湖　241000;2.皖南医学院第二附属医院　基础实验室,安徽　芜湖　241000)

【摘　要】**目的**:观察 14 d 含多西环素、呋喃唑酮的四联方案对幽门螺杆菌(H.pylori)感染初次根除失败补救治疗的临床疗效及不良反应。**方法**:选择 2018 年 4 月~2019 年 4 月就诊于芜湖市第二人民医院经标准四联方案根除失败的消化性溃疡或慢性萎缩性胃炎 H.pylori 感染患者 120 例,将其随机分为观察组和对照组,观察组给予口服艾司奥美拉唑镁肠溶片+多西环素片+呋喃唑酮片+枸橼酸铋钾胶囊治疗;对照组给予口服艾司奥美拉唑镁肠溶片+阿莫西林胶囊+ 呋喃唑酮片+枸橼酸铋钾胶囊治疗;疗程均为 14 d。早、晚餐前 30 min 服用艾司奥美拉唑镁肠溶片及枸橼酸铋钾胶囊,早、晚餐后即服用抗生素。治疗结束至少停药 4 周后行碳十四或碳十三呼气试验确定 H.pylori 根除情况。分析两组方案的疗效、不良反应。应用成本-效果分析法进行两组方案经济效益评价。**结果**:与对照组相比,观察组按符合方案分析(PP)和意向性分析(ITT)H.pylori 根除率升高均有统计学意义(PP:87.93% *vs.* 71.93%,$P<0.05$;ITT:85.00% *vs.* 68.33%,$P<0.05$),而不良反应发生率差异无统计学意义(20% *vs.* 15%,$P>0.05$)。成本-效果比值显示观察组<对照组。**结论**:14 d 含多西环素、呋喃唑酮的四联疗法是一种有效的幽门螺杆菌补救治疗方案,不良反应小,是较为理想的补救治疗方案。但该方案广泛应用于临床还需进一步大样本的临床研究,其安全性还有待进一步观察和研究。

【关键词】幽门螺杆菌;补救治疗;多西环素;呋喃唑酮
【中图号】R 573.1;R 978.25　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.009

Clinical outcomes of doxycycline plus furazolidone for remedial medication of helicobacter pylori infection

LI Sheng, LU Xiaoping, DING Baijing, CAO Zhongbao, WANG Zaiyan, TANG Xiaolei
Department of Gastroenterology, Wuhu No.2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To evaluate the efficacy and adverse reactions of 14-day quadruple therapy containing doxycycline and furazolidone in the treatment of failed eradication of *Helicobacter pylori*(*H.pylori*) infection.***Methods***: 120 patients with medication failure(standard quadruple therapy) of peptic ulcer or H.pylori infection were included from April of 2018 to 2019 in the second hospital of Wuhu city, and randomized into observational group and control group. Patients in the observational group received esomeprazole+doxycycline+furazolidone+bismuth potassium citrate capsule, twice a day for 14 days, and

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81601806);芜湖市第二人民医院院内科研项目(2018A02)
收稿日期:2019-07-16
作者简介:李　生(1979-),男,副主任医师,(电话)18055317908,(电子信箱)wylisheng@163.com。

[6] CALVANI M, BENATT P, MANEINELLI A, *et al*. Cmmifine replace ment in end-stage renal disease ang hernodlatysis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1033: 52-66.
[7] 黄敏,杨春琴.左卡尼汀对维持性血液透析低血压患者的临床疗效观察[J].中国生化药物杂志,2016,4(36):83-85.
[8] 付晋利,罗长江.生脉注射液防治透析相关性低血压的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2010,4(14):159-160.
[9] 石丽丽,王夏莲.尿毒症患者外周血心肌酶、肌钙蛋白 T、N 末端脑钠肽原水平的变化和意义[J].医学临床研究,2018,1(35):160-161.
[10] 潘珺.生脉注射液联合左卡尼汀对维持性血液透析低血压和微炎症状态影响[J].国际泌尿系统杂志,2016,11(36):903-906.
[11] JENNIFERE, FLYTHE JULA K, INRIG TARIQ SHAFI, *et al*. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with longterm hemodialysis[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2013, 61(6): 966-974.

those in the control group were given esomeprazole+amoxicillin + furazolidone and bismuth potassium citrate capsule, twice a day for 14 days. Esomeprazole and bismuth potassium citrate capsules were orally administered half an hour before breakfast and dinner, followed by antibiotics after breakfast and dinner. 14C or 13C urea breath test was performed to determine H.pylori status at least 4 weeks following medication withdrawal. The two groups were compared regarding the H.pylori eradication rate and incidence of adverse reactions as well as economic benefits evaluated by cost-effectiveness analysis. ***Results***: Compared with the control group, eradication rate of *H.pylori* in the observational group was significantly increased by intention-to-treat and per-protocol analysis (PP: 87.93% *vs.* 71.93%, $P<0.05$; ITT: 85.00% *vs.* 68.33%, $P<0.05$). Incidence of adverse reactions remained insignificant between groups (20% *vs.* 15%, $P>0.05$), yet cost-effectiveness ratio was reduced in the observational group. ***Conclusion***: The 14-day quadruple regimen containing doxycycline and furazolidone is an effective remedy for *H.pylori*, with little adverse reactions, and may serve as an optimal remedial therapy. However, this scheme still needs further studies by expanded samples, provided that it were widely used in clinic.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; remedy; doxycycline; furazolidone

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, H.pylori)感染是许多胃部疾病如消化性溃疡、胃癌发生和发展的重要因素[1],我国为 H.pylori 感染高发国之一,感染率高达 55%[2]。我国的前瞻性、随机对照、安慰剂的临床研究显示根除 H.pylori 可显著降低胃癌的发生风险,在癌前病变患者中根除 H.pylori 是必要的[3-4]。因此,根除 H.pylori 是预防胃癌最有效的方法[5]。根除 H.pylori 治疗的不规范,会使 H.pylori 逐渐产生耐药,目前含铋剂四联方案成为我国最新共识推荐的 H.pylori 感染根除治疗方案[6],但在临床实际治疗中仍受到细菌耐药的困扰,多次治疗仍未能根除成功。如何寻找有效的根除治疗方案,是临床医生面临的难题,本研究探讨含多西环素、呋喃唑酮的四联疗法补救治疗对初次根除失败的患者,取得较肯定的疗效,报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床病例资料 筛选 2018 年 4 月~2019 年 4 月在芜湖市第二人民医院胃镜检查提示消化性溃疡和(或)慢性萎缩性胃炎的门诊患者 120 例。入选标准:①年龄 18~70 岁;②经过初次 H.pylori 根治治疗结束 4 周后复查碳十三呼气试验或碳十四呼气试验检查仍为阳性;③近 1 个月内未服用抗生素、铋剂、H_2 受体阻滞药和 PPI。排除标准:①对任一实验药物过敏者;②心、肝肾功能异常者;③不能排除胃癌的患者;④儿童、孕妇和哺乳期妇女;⑤使用过本研究所使用的根除幽门螺杆菌方案;⑥再次治疗间隔时间<3 个月。本研究经芜湖市第二人民医院伦理委员会审核通过,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组和处理 按照入选标准选取来我院就诊的患者 120 例,按就诊顺序进行随机数字分为观察组和对照组,每组入选 60 例。治疗组:艾司奥美拉唑镁肠溶片(20 mg/粒,9.38 元/粒,阿斯利康制药有限公司),呋喃唑酮片(0.1 g/粒,0.05 元/粒,天津力生制药股份有限公司),多西环素片(0.1 g/粒,0.14 元/粒,江苏联环药业股份有限公司),阿莫西林胶囊(0.25 g/粒,0.45 元/粒,珠海联邦制药股份有限公司),枸橼酸铋钾胶囊(0.3 g/粒,含铋 0.11 g/粒,0.75 元/粒,丽珠集团丽珠制药厂)。

观察组:给予口服艾司奥美拉唑镁肠溶片(20 mg,2 次/天)+多西环素片(0.1 g,2 次/天)+呋喃唑酮片(0.1 g,2 次/天)+枸橼酸铋钾胶囊(0.6 g,2 次/天)治疗。对照组:给予口服艾司奥美拉唑镁肠溶片(20 mg,2 次/天)+阿莫西林胶囊(1 g,2 次/天)+呋喃唑酮片(0.1 g,2 次/天)+枸橼酸铋钾胶囊(0.6 g,2 次/天)治疗;疗程均为 14 d。艾司奥美拉唑镁肠溶片及枸橼酸铋钾胶囊为早、晚餐前 30 min 服用,抗生素为早、晚餐后即服用。

1.2.2 疗效判断 治疗结束 4 周以上复查碳十三或碳十四呼气试验,结果阴性者为根除成功,阳性者为根除失败,停药期间避免服用铋剂、PPI、H_2 受体阻滞药、抗生素等药物。

1.2.3 不良反应评估 记录用药过程中不良反应的发生情况。

1.2.4 成本-效果分析(C/E) 两组方案经济效益评价使用成本-效果分析法进行。成本-效果比(C/E) = 完成 1 个疗程药物总费用/H.pylori 根除率。

1.2.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。H.pylori 根除率分别以符合方案分析(per-protocol, PP)和意向性分析(intention-to-test, ITT)表示,组间比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 观察组 60 例患者中,男 32 例,女 28 例;年龄 18~70 岁,平均(44.93±16.44)岁,慢性萎缩性胃炎 24 例,消化性溃疡 36 例。对照组 60 例患者中,男 33 例,女 27 例;年龄 18~70 岁,平均(45.55±15.00)岁;慢性萎缩胃炎 26 例,消化性溃疡 34 例。两组患者在一般资料方面比较,差异无统

计学意义($P>0.05$),可进行比较。

2.2　两组 H.pylori 根除率比较　观察组 1 例患者没有来院复查,1 例患者在治疗第 5 天因恶心、呕吐明显停药中断治疗,51 例根除 H.pylori 成功;对照组 2 例未复查失访,1 例因恶心呕吐、头昏无法耐受停药中断治疗,41 例根除 H.pylori 成功。两组根除率 PP 分析法和 ITT 分析法相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1　两组幽门螺杆菌根除效果比较

组别	n	根除例数	PP 根除率/%	ITT 根除率/%
观察组	60	51	87.93(51/58)	85.00(51/60)
对照组	60	41	71.93(41/57)	68.33(41/60)
χ^2			4.600	4.658
P			0.032	0.031

2.3　两组不良反应比较　观察组有 12 例患者至少发生 1 种不良反应,其中 1 例患者在治疗第五天因恶心、呕吐明显停药中断治疗,对照组有 9 例患者至少发生 1 种不良反应,1 例因恶心呕吐无法耐受停药中断治疗,发生率分别为 20%、15%,两组间相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。两组的不良反应主要为恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠道反应,均在停药后消失。

表 2　两组不良反应发生情况比较

组别	有	无	发生率/%
观察组	12	48	20.0(12/60)
对照组	9	51	15.0(9/60)
χ^2			0.519
P			0.471

2.4　成本-效果分析　观察组疗程总费用为 309.96 元,对照组疗程总费用为 564.44 元;并且观察组成本-效果比值(C/E)<对照组。具体见表 3。

表 3　两组方案成本-效果分析比较

组别	总费用/元	根除率/%*	C/E
观察组	309.96	87.93	352.51
对照组	356.44	71.93	495.54

* 根除率为 PP 分析根除率。

3　讨论

H.pylori 感染与多种上消化道疾病关系密切,如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等,且与其他系统疾病如不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜相关[7]。我国 H.pylori 科研协作组一项对全国 19 个省、市、自治区一般人群 26341 人的流行病学调查显示[8],中国自然人群 H.pylori 现症感染率范围为 42%~64%,平均为 55%。H.pylori 现症感染者几乎均存在慢性活动性胃炎[9],70%的 H.pylori 胃炎患者无任何症状,存在消化不良症状的患者有 10%,出现消化性溃疡的患者 15%~20%,发展为胃癌的患者有 1%~3%[10]。根除 H.pylori 可以消除胃黏膜炎症,延缓肠上皮化生及萎缩性胃炎的发展,减少发生胃癌的风险[11]。

根据目前国内外指南要求,有根除适应证的 H.pylori 感染需要根除治疗,但目前没有单一药物可有效根除 H.pylori,必须联合用药,但随着 H.pylori 对抗生素的耐药逐年增长及不规范的治疗,包括一些专科医护人员对新的共识都不能完全接纳[12],导致传统的经典标准三联疗法根除率低,已不能满足需要。我国的 H.pylori 耐药形势严峻,存在许多根除失败的患者,药物敏感试验并不能在基层医院普及,因此需要不断寻找新的治疗方案。

多西环素的抗菌谱与四环素类似,但抗菌作用明显增强[13],是四环素类抗生素中毒性最小的一种,主要不良反应为消化道反应[14]。意大利的一项研究[15]观察经两次根除失败的 89 例 H.pylori 感染患者,使用含阿莫西林、多西环素的铋剂四联方案,根除率达 92%(PP 分析)。呋喃唑酮是一种硝基呋喃类广谱抗菌药,我国将其广泛用于根除 H.pylori 已有 20 余年,且效果良好,耐药率低(1.7%)[16],为我国第五次全国 H.pylori 感染处理共识报告推荐方案用药,但既往因发生多发周围神经炎等严重不良反应限制其使用。多项研究均显示含呋喃唑酮的四联方案对 H.pylori 初治及补救治疗均有较好的疗效[17-18]。质子泵抑制剂在 H.pylori 根除方案中起重要作用,大部分药物主要由代谢酶 CYP2C19 代谢,但不同质子泵抑制剂受 CYP2C19 影响并不一致,因此应使用作用稳定、疗效高、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI,可提高 H.pylori 根除率。Meta 分析[19]显示艾司奥美拉唑不受中国人群中 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂三联疗法根除 H.pylori 疗效的影响。

因此本研究选择艾司奥美拉唑作为 PPI 药物,我国第五次 H.pylori 感染处理共识意见中推荐了 7 种含铋剂四联方案作为经验治疗的方案,其中有一种使用含四环素和呋喃唑酮的四联方案,我们使用四环素类药物中抗菌活性更高、毒性更低的多西环素替代四环素,这样力争能达到更好的疗效,方案中

呋喃唑酮的耐药率也很低,因此该研究方案中的两种抗生素耐药率均很低,并且使用 14 d 的疗程,对 H.pylori 初治失败的补救治疗的 PP 分析根除率达到 87.93%,ITT 分析根除率达到 85.00%,对于补救治疗时存在的多种耐药菌来说实属不易,对于基层医院无法行 H.pylori 药物敏感试验来说是一种较好的方案。本研究治疗过程中不良反应有恶心、呕吐、头晕、腹泻、便秘,但并未出现周围神经炎,并且不良反应在停药后消失。呋喃唑酮致周围神经炎一般与药物单日总剂量过大或疗程总剂量有关,单日总剂量超过 0.6 g 或疗程总剂量超过 4 g 时易出现[20],本研究中呋喃唑酮的剂量一日为 0.2 g,疗程总量为 2.8 g,剂量相对来说较小。本方案中药物多西环素和呋喃唑酮价格低廉,根除率高,成本效益比低,说明含多西环素、呋喃唑酮的四联方案相对低廉,降低了四联方案的成本,取得了较好的治疗效果。

综上所述,含多西环素、呋喃唑酮的四联方案对 H.pylori 的根除率高于含阿莫西林、呋喃唑酮方案的四联方案,不良反应发生率较低,药物安全性较好,因此本地区患者 H.pylori 感染初次根除失败时可考虑使用含多西环素、呋喃唑酮的四联方案,尤其用于有青霉素过敏的 H.pylori 根除失败患者的补救治疗,值得临床推广。但由于本研究样本量偏小,需扩大样本量进一步验证其疗效及安全性。

【参考文献】

[1] 胡奕,吕农华.我国幽门螺杆菌感染防治中面临的问题与对策[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(3):219-221.

[2] HOOI J,LAI WY,NG WK,*et al*. Global prevalence of helicobacter pylori infection:systematic review and meta-analysis[J].Gastroenterology,2017,153(2):420-429.

[3] WONG BC,LAM SK,WONG WM,*et al*. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China:a randomized controlled trial[J]. JAMA,2004,291(2):187-194.

[4] MA JL,ZHANG L,BROWN LM,*et al*. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori,garlic,and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality[J]. J Natl Cancer Inst,2012,104(6):488-492.

[5] MALFERTHEINER P. Helicobacter pylori treatment for gastric cancer prevention[J]. N Engl J Med,2018,378(12):1154-1156.

[6] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,谢勇,陆红,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2017,37(6):364-378.

[7] DEMERDASH DOAA M EL,IBRAHIM HEBA,HASSAN DINA M,*et al*.Helicobacter pylori associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia:an Egyptian single-center experience[J]. Hematology,transfusion and cell therapy,2018,40(3):219-225.

[8] 张万岱,胡伏莲,萧树东,等.中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J].现代消化及介入诊疗,2010,15(5):265-270.

[9] SUGANO K,TACK J,KUIPERS EJ,*et al*. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut,2015,64(9):1353-1367.

[10] GRAHAM DY. Helicobacter pylori update:gastric cancer,reliable therapy,and possible benefits[J]. Gastroenterology,2015,148(4):719-731.

[11] ZHOU L,LIN S,DING S,*et al*.Relationship of helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes:a 10-year follow-up study[J]. Chin Med J,2014,127(8):1454-1458.

[12] 张雨婷,汪建超,王启之,等.安徽省专科医护人员对幽门螺杆菌感染诊疗的认知及应用情况调查[J].中华全科医学,2019,17(5):857-861.

[13] KIRCIK LH. Doxycycline and minocycline for the management of acne:a review of efficacy and safety with emphasis on clinical implications[J].J Drugs Dermatol,2010,9(11):1407-1411.

[14] 张灵云,蓝宇,宋志强.半合成四环素在幽门螺杆菌根除中的应用[J].中国抗生素杂志,2016,41(9):647-652.

[15] CAMMAROTA G,MARTINA A,PIROZZI G,*et al*.High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin- based quadruple regimen in a culture-guided,third-line treatment approach for Helicobacter pylori infection[J].Alim Pharm Ther,2004,19(7):789-795.

[16] HU Y,ZHU Y,LU NH. Primary antibiotic resistance of helicobacter pylori in China[J]. Dig Dis Sci,2017,62(5):1146-1154.

[17] ZHANG YAWEN,HU WEILING,CAI YUAN,*et al*. Outcomes of furazolidone- and amoxicillin-based quadruple therapy for Helicobacter pylori infection and predictors of failed eradication[J]. World Journal of Gastroenterology,2018,24(40):4596-4605.

[18] 晁帅恒,周炳喜,李修岭,等.呋喃唑酮四联方案在幽门螺杆菌感染补救治疗中的疗效及安全性评估[J].河南医学研究,2018,27(12):2113-2115.

[19] 吕秋菊,李秀英,刘欢,等.中国人群中 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂三联疗法根除幽门螺杆菌疗效影响的 Meta 分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(11):1097-1103.

[20] 余琳玲,陈洁芳,黄跃金.呋喃唑酮致多发性神经病 36 例临床分析[J].海峡药学,2009,21(11):232.

· 临床医学 ·

文章编号:1002-0217(2019)06-0546-03

344 例药疹住院患者临床分析

伍　伟,唐　彪,宋家俊,郑栋权,强　娣,陶运香,常小丽,刘雯蓓,慈　超,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**:探讨药疹住院患者的临床特征及常见致敏药物。**方法**:对 2011 年 10 月~2018 年 12 月于弋矶山医院皮肤科确诊的 344 例药疹住院患者病历资料进行分析。**结果**:所有药疹住院患者中,多形红斑型(39.2%);发疹型(23.3%);急性泛发型发疹性脓疱病(14.5%);荨麻疹型(4.9%);紫癜型(2.3%);固定型(0.3%);重症多形红斑型(7.6%);中毒性大疱表皮松解型(5.8%);剥脱性皮炎型(1.2%);药物超敏反应综合征(0.9%)。抗生素占致敏药物第 1 位(38.1%),其余为中草药类(13.4%)、抗痛风药(13.1%)、抗癫痫类(5.2%)、解热镇痛类(4.4%)、磺胺类(1.5%)、其他类(3.5%)、不详(20.9%)。**结论**:该区域以多形红斑型药疹最多见;非重症中,抗生素和中草药是两类最主要的致敏药物;重症中,别嘌醇是主要的致敏药物;有黏膜受累者往往提示病情加重,肝肾等内脏系统受累;微量静脉泵 24 h 持续泵入糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗重症药疹患者,疗效明确。

【关键词】药疹;抗生素;中草药;回顾性分析
【中图号】R 758.25　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.010

Drug eruption: Clinical analysis in 344 inpatients

WU Wei, TANG Biao, SONG Jiajun, ZHENG Dongquan, QIANG Di, TAO Yunxiang, CHANG Xiaoli, LIU Wenbei, CI Chao, WANG Jun
Department of Dermatology and STD, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate clinical pictures of drug eruption in inpatients and the most common causative drugs. ***Methods***: Medical records were collected from 344 inpatients confirmed with drug eruptions in our department between October 2011 and December 2018, and retrospectively anaalyzed. ***Results***: In all inpatients, the clinical sign was primarily presented with erythema multiform(39.2), exanthematous drug eruption(23.3%), acute generalized exanthematous pustulosis(14.5%), urticarial drug eruption(4.9%), purpuric drug eruption(2.3%), fixed drug eruption(0.3%), stevens-Johnson syndrome(7.6%), toxic epidermal necrolysis(5.8%), exfoliative dermatitis drug eruption(1.2%) and drug-induced hypersensitivity syndrome(0.9%). The most implicated drugs were antibiotics(38.1%), followed by Chinese herbal medicine(13.4%), anti-gout drugs(13.1%), antiepileptic(5.2%), antipyretic and analgesic(4.4%), sulfonamides(1.5%), other(3.5%) and unknown agents(20.9%). ***Conclusion***: The most common drug eruption is characterized by erythema multiform. In non-severe cases, antibiotics and Chinese herbal medicines are the top two kinds of causative drugs, whereas in severe cases, the primarily implicated drug is allopurinol. Patients with mucosal involvement often indicate aggravated disease, with visceral system such as liver and kidney being involved. Patients can well respond to continuous infusion of glucocorticoid with microvenous pump for 24 hours combined with intravenous immunoglobulin(IVIG).

【**Key words**】drug eruption; antibiotics; Chinese medicine; retrospective analysis

药疹(drug eruption)是一种常见的药物不良反应,约占 10%~30%[1]。本研究通过对药疹住院患者的病历资料进行回顾性分析探讨药疹患者的临床特征、致敏药物种类与药疹类型的关联及药疹治疗。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2011 年 10 月~2018 年 12 月于弋矶山医院皮肤科住院的药疹确诊患者。

1.2　方法　收集整理药疹住院患者的病历资料,包括患者一般情况、潜伏期、药疹类型、致敏药物、黏膜受累情况、实验室检查、治疗情况与转归。

1.3　统计学方法　应用 SPSS 18.0 统计分析软件对

基金项目:皖南医学院重点项目培育基金(WK2017F15)
收稿日期:2019-06-02
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。

所得数据进行分析,用均数±标准差表示,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 诊断及分型标准 诊断标准[2]:发疹前有明确的用药史、一定的潜伏期,并结合临床症状、排除相关皮肤病,且停药后病情缓解。分型标准[2]:非重症药疹包括多形红斑型药疹、发疹型药疹、急性泛发型发疹性脓疱病(acutegeneralized exanthematous pustulosis,AGEP)、固定型药疹、荨麻疹型药疹、紫癜型药疹;重症药疹包括:重症多形红斑型(stevens-johnson syndrome,SJS)、中毒性大疱表皮松解型(toxic epidermal necrolysis,TEN)、剥脱性皮炎型(exfoliative dermatitis,ED)、药物超敏反应综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome,DHS)。多形红斑型药疹特指红斑丘-疹型多形红斑型药疹。

2 结果

2.1 一般资料 344 例药疹住院患者中,男性 176 例,女性 168 例,年龄 2~83 岁,平均(40.87±20.38)岁,以 60~83 岁最常见,占 23.5%。

2.2 既往药物过敏史 既往有药物过敏史者 78 例,致敏药物仅 1 种、2 种和超过 2 种者分别为 53 例、18 例和 7 例。致敏药物中抗生素类 101 例,磺胺类 8 例,解热镇痛类 2 例,抗癫痫类 2 例,抗痛风药 2 例,生物制剂 1 例,中草药 4 例。

2.3 潜伏期 潜伏期是指从本次用药至皮疹出现的时间。潜伏期≤7 d 者 203 例,主要致敏药物是抗生素类(112 例);7 d<潜伏期≤20 d 的有 67 例,主要致敏药物为抗痛风药及中草药(分别为 19 例、13 例);潜伏期>20 d 的有 36 例(其中 14 例为重症药疹),主要致敏药为抗痛风药(21 例);潜伏期不详的有 38 例。

2.4 药疹类型 非重症药疹 291 例(84.5%),以多形红斑型(135 例)最常见,发疹型 80 例、AGEP 50 例、荨麻疹型 17 例、紫癜型 8 例、固定型 1 例;重症药疹 53 例(15.5%),以 SJS 最常见,26 例,TEN 20 例、ED 4 例、DHS 3 例。

2.5 致敏药物 主要致敏药物依次为抗生素、中草药、抗痛风药、抗癫痫类、解热镇痛类及其他类别。本研究中,79.0%(272/344)患者有明确单一用药史,致敏药物可准确判定,用药种类≥2 种或无法提供明确药物者,其致敏药物均视为不详。可明确单一药物者 272 例,抗生素占 131 例,中草药占 47 例,抗痛风药占 45 例,解热镇痛药占 15 例,磺胺类占 4 例,其他占 12 例。致敏药物与药疹类型之间关系分析,见表 1。

表 1 药疹类型与致敏药物关系

致敏药物	药疹类型										合计
	SJS	TEN	ED	DHS	AGEP	EM	M	F	U	P	
抗生素	0	5	2	0	40	40	34	0	7	3	131
中草药	2	1	0	0	1	26	13	1	3	0	47
抗痛风药	16	4	1	2	1	17	3	0	0	1	45
解热镇痛类	0	1	0	0	1	6	6	0	1	0	15
抗癫痫类	3	3	0	1	0	8	2	0	1	0	18
磺胺类	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	4
其他	1	0	0	0	0	4	4	0	2	1	12
不详	4	4	1	0	7	33	17	0	3	3	72
合计	26	20	4	3	50	135	80	1	17	8	344

2.6 临床表现与实验室检查 原发病或合并其他疾病所致的异常改变除外,见表 2。患者中有黏膜受累的,SJS 与多形红斑型各占 30%、20%。有无黏膜受累,在肝功能异常、肾功能异常方面差异有统计学意义,在血常规异常、尿常规异常方面差异无统计学意义,见表 3。

表 2 药疹类型与异常实验室检查情况

项目	DHS	ED	SJS	TEN	AGEP	EM	M	F	U	P	合计
血常规异常	2	3	10	6	43	77	39	1	9	3	193
尿常规异常	0	1	8	1	4	13	12	0	1	1	41
肝功能异常	2	2	15	9	7	42	10	1	0	1	89
肾功能异常	1	1	13	7	2	18	6	1	1	1	51

注:多形红斑型药疹(EM)、发疹型药疹(M)、固定型药疹(F)、荨麻疹型药疹(U)、紫癜型药疹(P);黏膜受累:口腔、眼结膜、外阴黏膜至少有一处受累;血常规异常:白细胞、嗜酸细胞百分比至少有一项异常;尿常规异常:潜血、尿蛋白至少有一项为阳性;肝功能异常:谷丙转氨酶、谷草转氨酶至少有一项升高;肾功能异常:血清肌酐、血尿素氮至少有一项升高。

表 3　黏膜受累患者的实验室检查情况

项目		黏膜		χ^2	P
		不受累(例)	受累(例)		
血常规	正常	87	17	0.005	>0.05
	异常	200	40		
尿常规	正常	250	46	1.626	>0.05
	异常	37	11		
肝功能	正常	225	22	37.207	<0.005
	异常	62	35		
肾功能	正常	252	33	29.940	<0.005
	异常	35	24		

2.7　治疗与转归　药疹一经确诊,立即停用一切可疑药物并予抗组胺药物联合糖皮质激素治疗。大部分重症患者使用微量静脉泵 24 h 持续泵入糖皮质激素(10~20 mg 的地塞米松),部分病重/危患者联合静脉注射免疫球蛋白治疗(IVIG,每天 10~25 g,连用 3~5 d)。同时积极预防感染等对症处理。非重症患者住院时间(9.92±3.97)d,重症患者(17.19±6.40)d,差异有统计学意义($t=-7.987$,$P<0.005$),重症患者自动出院 15 例,余均治愈出院,无死亡病例。

3　讨论

本研究中重症药疹的潜伏期(14.57±12.29) d,非重症药疹潜伏期(5.65±8.48)d,差异有统计学意义($t=-5.072$,$P<0.005$)。重症患者的潜伏期明显长于非重症患者,可能因为重症药疹的主要致敏药物为别嘌醇,其潜伏期较长,中位时间 20.11 d,这与其代谢过程有关,肾功能无异常者,其代谢产物氧嘌呤醇的半衰期较长(约 23 h)[3],肾功能异常会影响氧嘌呤醇的代谢,导致氧嘌呤醇蓄积。

致敏药物中抗生素占 38.1%,比例最高,这与报道[4]相一致,中草药占 13.6%,已超过既往报道[5]的头孢菌素类抗生素、阿莫西林,这可能与中草药的成分复杂及使用频率高有关。其次为抗痛风药(13.1%),以别嘌醇为代表,其所致药疹中重症占 53.7%,SJS 最多(68.1%,15/22),其次为 TEN(18.1%,4/22)、DHS(9.0%,2/22)和 ED(4.5%,1/22)。

药疹类型中,多形红斑型最常见(39.2%),其次为发疹型、AGEP、固定型及其他各型,这与刘小丽等[6]报道的发疹型占 65.5%,其次是多形红斑型不同,可能与数据收集及地区差异有关。多形红斑型、发疹型首要致敏药物为抗生素,中草药为多形红斑型次要致敏药物,这可能与用药习惯有关。抗生素也是 AGEP 主要致敏药物,以林可酰胺类为代表(64%),其相关机制仍不清楚[7]。SJS、TEN 及 DHS 的常见致敏药物为别嘌醇、卡马西平,与文献[5]报道一致。据报道,别嘌呤醇与 HLA-B * 58:01,HLA-B * 15:02 和 HLA-A * 31:01 与卡马西平,HLA-B * 59:01 与甲磺唑胺,HLA-B * 13:01 与氨苯砜引起的药疹有强相关性[8]。本研究中,别嘌醇所致的重症药疹最多,预测和降低其所致重症药疹的唯一方法是筛选和减少这些已知的危险因素,如 HLA-B * 58:01 阳性的患者使用其他药物替代治疗、肾功能异常者根据肾脏的滤过率来调整别嘌醇的用量。目前国内多家医院已开展药物相关基因检测来预防严重的药物过敏反应。研究中,有黏膜受累较无黏膜受累患者出现肝、肾功能异常的比例大,其中重症药疹患者较多,这与相关报道相符合[9]。黏膜受累者往往提示病情加重,累及肝肾等内脏系统。

本研究中重症药疹采用微量静脉泵 24 h 持续泵入糖皮质激素,以维持体内的激素水平,从而持续抑制药物引起的变态反应;部分患者联合 IVIG 治疗,明显缩短了病程,符合文献报道[10]。医生必须权衡每项决策的利弊,减少复合用药。告知药疹患者终身禁用致敏药物及与其相似结构的药物,同时向群众宣传、教育,以提高其健康意识,预防严重的药物过敏反应。

【参考文献】

[1] ARULMANI R,RAJENDRAN SD,SURESH B.Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India[J].British Journal of Clinical Pharmacology,2008,65(2):210-216.

[2] 赵辨.中国临床皮肤病学[M].2 版.南京:江苏凤凰科学技术出版社,2017:794-806.

[3] DAY RO,GRAHAM GG,HICKS M,*et al*.Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol[J].Clinical Pharmacokinetics,2007,46(8):623-644.

[4] KIM HS,TANG MM.Cutaneous adverse drug reactions:a four-year audit from a district hospital in johor,malaysia[J].The Medical Journal of Malaysia,2018,73(6):397-399.

[5] 何志新,甘戈,王宝玺.539 例药疹临床分析[J].中华皮肤科杂志,2006(12):703-705.

[6] 刘小丽,邓云华,张成国.777 例药疹临床分析[J].临床皮肤科杂志,2018,47(3):150-153.

[7] ALNIEMI DT,WETTER DA,BRIDGES AG,*et al*.Acute generalized exanthematous pustulosis:clinical characteristics,etiologic associations,treatments,and outcomes in a series of 28 patients at mayo clinic,1996-2013[J].Int J Dermatol,2017,56:405-414.

[8] KARLIN E,PHILLIPS E.Genotyping for severe drug hypersensitivity[J].Curr Allergy Asthma Rep,2014,14(3):418.

[9] 申卉,MARTIN T,李惠.重症药疹 85 例临床分析[J].中国皮肤性病学杂志,2015,29(4):372-374.

[10] AL-KATHIRI L,MERCYAMMA V,AL-NAJJAR T.A case of toxic epidermal necrolysis successfully treated with low dose intravenous immunoglobulins and systemic corticosteroid[J].Oman Medical Journal,2018,33(4):356.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0549-04

P 波指数对于食管癌术后患者并发阵发性房颤的预测价值

仇 鑫,高 敏
(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院) 心电科,安徽 合肥 230001)

【摘 要】目的:研究术前食管癌病人的心电指标 P 波指数及其他诱发房颤的高危因素,探讨 P 波指数在术后并发房颤的预测价值。**方法**:收集 44 例食管癌术后并发房颤患者的术前心电指标及临床资料,并随机抽取同期 79 例手术后未发生房颤病人,比较心电图 P 波指数及临床相关资料,从而筛选相关的危险因素。**结果**:房颤组患者的年龄、住院时间、高血压患病率以及其 P 波指数中Ⅰ导联 P 波电压比例均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);其他指标两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,P 波电压($OR=7.908$,95%CI:2.889~21.648)和高龄($OR=1.102$,95%CI:1.039~1.169)是食管癌术后并发房颤的危险因素。其预测灵敏度为 61.4%,特异度为 82.3%,准确率为 74.8%。**结论**:高龄及Ⅰ导联 P 波低电压的患者食管癌术后较易并发房颤,指标具有很好的临床预测价值。

【关键词】P 波指数;P 波振幅;食管癌术后;房颤
【中图号】R 735.1 **【文献标志码】**A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.011

Predictive value of p-wave index in patients with paroxysmal atrial fibrillation following esophageal cancer surgery

QIU Xin, GAO Min
Electrocardiogram Room, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China

【Abstract】*Objective*: To investigate the P-wave index and other risks inducing atrial fibrillation in patients before esophagus cancer radical surgery for evaluation of the P-wave in predicting incidence of paroxysmal atrial fibrillation following operation. ***Methods***: Post-operative ECG and clinical data were obtained from 44 cases of atrial fibrillation after esophagectomy. Another 79 cases undergone esophagectomy in the corresponding period without post-operative atrial fibrillation were randomly included as controls. Then the two groups were compared regarding the P-wave index and clinical data for determination of the risk factors inducing fibrillation. ***Results***: Patients with post-operative atrial fibrillation were older, and had significantly longer hospital stay, higher incidence of hypertension and elevated P-wave voltage ratio at I-lead than the controls (all $P<0.05$), yet other indicators remained insignificant between groups ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that P-wave voltage ($OR=7.908$, 95%CI: 2.889-21.648) and advanced age ($OR=1.102$, 95%CI: 1.039-1.169) were risks for incidence of postoperative atrial fibrillation, and the sensitivity, specificity and accuracy were 61.4%, 82.3% and 74.8% respectively. ***Conclusion***: Paroxysmal atrial fibrillation is likely to occur in patients of advanced age with lower P-wave voltage at I-lead that can be predictive value in clinic.

【Key words】 P-wave index; P-wave amplitude; post-operative esophagectomy, esophageal cancer; atrial fibrillation

食管癌根治术后并发心律失常,已经成为食管癌手术最常见的一种并发症,发生率高达 20%~50%[1]。而房颤在心律失常中的发生率可以达到 15%~20%[2]。术后房颤发生率较高的原因尚不明确,既往研究多涉及临床资料,很少研究有关心电图与术后并发房颤的关系,本次我们通过回顾性研究,研究 P 波指数与食管癌术后并发房颤的关系,从而筛选出高危因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象及一般资料 回顾我院 2015 年 6 月~2019 年 6 月收治的食管癌根治术后并发房颤患者 44 例进入房颤组,并随机抽取同期食管癌术后未发生房颤患者 79 例入选对照组,收集术前的心电图 P 波指数相关指标,心脏彩超左房内径、左室射血分数等超声指标及其他临床资料。

1.2 食管癌术后并发房颤的诊断标准 术前既往

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085MH227)
收稿日期:2019-07-13
作者简介:仇 鑫(1983-),男,主治医师,(电话)15955123783,(电子信箱) 95418138@qq.com;
高 敏,女,副主任医师,副教授,(电子信箱) gmbeauty@163.com,通信作者。

无心房颤动病史,术后住院期间首次发生的心房颤动,心电图表现为 P 波消失,代之以大小间距不等的颤动波,RR 绝对不规律。

1.3　排除标准　术前有先天性心脏病;二尖瓣、三尖瓣狭窄,关闭不全等瓣膜病;有起搏器植入病史、以及心肌病等其他器质性心脏病;既往有心房颤动病史,风湿性心脏病,甲状腺功能亢进等明确可以引起房颤的病史的患者等。

1.4　观察指标　心电图 P 波指数:Ⅰ导联 P 波电压振幅(<0.1 mV)、P 波最大时限(Pmax)(正常<120 ms),P 波离散度(Pd)(十二导联最大 P 波与最小 P 波差值,正常小于 40 ms),ptfv1(正常<-0.04 mV/s)等心电指标,所有指标由同一位高年资医师盲法测量。临床指标:性别、年龄、饮酒史、吸烟史、糖尿病、高血压病史、肿瘤部位、心包侵犯或胸腔侵犯、手术入路、手术时间、房颤发作时间、住院天数等。

心脏彩超指标:左室射血分数、左房内径、左室收缩末容积、左室舒张末容积所有指标均由同一位高年资医师盲法测量。

1.5　统计学分析　应用统计软件 SPSS 18.0 进行统计分析。计量资料进行采取 t 检验,计数资料采取 χ^2 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者临床资料比较　结果显示,房颤组患者年龄高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);房颤组患者住院时间长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);房颤组患者高血压患病率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者在其他临床资料上差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组患者的临床资料比较[n(%),$\bar{x}\pm s$]

项目	房颤组(n=44)	对照组(n=79)	χ^2/t	P
男性	36(81.818)	56(70.886)	1.792	0.181
年龄/岁	70.296±6.760	64.456±8.467	3.928	0.000
住院时间/d	22.705±10.238	19.367±4.751	2.465	0.015
手术时间/min	277.114±64.130	258.834±80.608	1.293	0.199
吸烟	3(6.818)	8(10.127)	0.082	0.774
喝酒	4(9.091)	8(10.127)	0.000	1.000
糖尿病	1(2.273)	3(3.797)	0.000	1.000
高血压	12(27.273)	9(11.392)	5.034	0.025
肿瘤位置			1.862	0.394
下段	9(20.455)	21(26.582)		
中段	27(61.364)	50(63.291)		
上段	8(18.182)	8(10.127)		
手术入路				
左侧	4(9.091)	6(7.595)	0.000	1.000
心包侵犯或胸腔侵犯	13(29.545)	24(30.380)	0.009	0.923
心脏彩超				
左心房内径(>35 mm)	38(86.364)	61(77.215)	1.506	0.220
左室射血分数/%	68.114±5.297	67.886±4.335	0.258	0.797
左室收缩末容积/mm	31.886±3.655	31.038±3.272	1.322	0.189
左室舒张末容积/mm	51.705±4.279	50.177±3.658	1.421	0.155

2.2　两组患者心电指标 P 波指数对比　结果显示,房颤组患者 P 波指数中Ⅰ导联 P 波电压比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);其他指标两组患者均无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

2.3　多因素 Logistic 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($\beta=0.10$),共有年龄、住院时间、高血压、P 波时限和Ⅰ导联 P 波电压 5 个变量进入多因素 Logistic 回归方程(逐步回归法)。结果显示 P 波电压($OR=7.908$,95% CI:2.889~21.648)和高龄($OR=1.102$,95% CI:1.039~1.169)是食管癌术后并发房颤的危险因素。其预测灵敏度为 61.4%,特异度为 82.3%,准确率为74.8%。见表 3。

表 2　两组患者的心电指标 P 波指数对比[n(%)]

项目	房颤组(n=44)	对照组(n=79)	χ^2	P
Ptfv1(≥-0.04 mV/s)	1(2.273)	4(5.063)	0.076	0.783
Ⅰ导联 P 波电压(<0.1 mV)	38(86.364)	35(44.304)	20.722	0.000
P 波时限(≥120 mV)	13(29.545)	13(16.456)	2.905	0.088
P 波离散度(≥40 ms)	26(59.091)	44(55.696)	0.133	0.716

表3 Logistic 回归分析结果

项目	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.097	0.030	10.595	0.001	1.102	1.039~1.169
Ⅰ导联P波电压	2.068	0.514	16.198	0.000	7.908	2.889~21.648
Constant	-8.548	2.113	16.361	0.000		

3 讨论

食管癌手术既往最常见的并发症为吻合口瘘,近些年来,随着手术方式的改进,食管癌术后吻合口瘘这一并发症日趋减少,而术后心律失常发生率却非常高,其中最常发生的是心房颤动。心房颤动易引起较多的并发症,心力衰竭、脑血管意外事件等均大大增加,因此,术前早期识别和判断房颤的易发因素就非常重要。

本研究中,高龄是食管癌病人术后并发房颤的危险因素,这与既往的研究一致[3-5]。随着年龄增大,心脏结构和电重构都会增加,窦房结功能下降,心房传导的不均一性增加[6],传导路径出现分离,易形成折返,有利于房颤的发生和维持。既往研究证实,随着年龄的增长,胸外科手术后的房颤发生率增高,而流行统计学也发现[7],在不同年龄人群中,房颤的发生率也随着年龄增长而增高。

性别是否为食管癌术后并发房颤的危险因素,不同研究所得的结论不同[3,8],而本研究中,性别以及高血压、住院时间也都并非食管癌术后并发房颤的独立预测因素,这可能与研究入选的人群及食管癌的好发人群,基础疾病较少有关。既往认为的术后房颤发生与食管癌位置,手术入路等关系也均有争议[2,9-10],本次研究通过对临床资料食管癌位置,手术入路,手术时间等因素的分析,以上因素与术后并发房颤没有显著关系,近些年来,手术技术、方式、治疗器械等有了大幅度改进,本次研究病人均为胸腔镜手术,使得患者的创伤大幅度减少,刺激因素较小,手术中离断过程两组几乎没有差别,对于心房和肺静脉的牵拉及影响相差不大。

心电图中P波的电压和时限能够反映心房电与机械重构。其中P波电压主要反映心房肌的除极方向和心肌的体积[11]。本研究发现,P波指数中,Ⅰ导联P波低电压,最具有意义。一方面,随着年龄增长,窦房结周围的纤维组织和脂肪组织的增加,会改变心房间电传导[7],心房间的优势传导通路Bachmann束也会发生同样的病理改变,心脏解剖结构虽然没有变化,窦房结的启动作用和心房间的传导已经出现传导减慢和功能上的减退,出现径路的分离现象;另一方面,由于食管毗邻左心房,食管占位容易挤压心房,造成其解剖位置、心房结构和心肌细胞体积的改变。从心电向量角度分析,P波除极向量自右上指向左下,Bachmann束与Ⅰ导联呈相对的平行关系[12],夹角最小,所成的向量最大,当食管癌造成这种解剖相对位置改变时,造成除极向量叠加和改变,从而出现Ⅰ导联的P波电压幅度降低,在食管癌手术的应激状态下,加上手术解除了食管癌对左心房的压迫、牵拉作用,心房肌细胞短时间内会出现水肿,更容易发生折返现象,尤其容易发生微折返和小折返,出现折返波,不应期、传导的不均一增加[13],使得食管癌术后发生阵发性房颤的概率增大。

既往研究针对心电图的P波时限及离散度对阵发性房颤的预测相关研究[14-16],认为其具有预测意义,但是本研究中,无统计学差异,可能与入选人群相关,本研究入选的食管癌病人,极少有心脏基础疾病,造成以上指标并未显示出差异。

本研究也存在一定的局限性,样本量较少,为单中心回顾性研究,存在一定程度上选择偏倚。通过本次研究我们发现,Ⅰ导联P波低电压、高龄是食管癌术后并发房颤的高危因素,是食管癌术后并发房颤的预测指标。通过患者年龄及术前心电图P波的测量,可以早期预测术后房颤发生的可能性,进行充分的术前准备,尽可能减少术后并发症,缩短患者住院时间。

【参考文献】

[1] AMAR D, BURT ME, BAINS MS, *et al*. Symptomatic tachydysrhythmias after esophagectomy: Incidence and outcome measures [J]. The Annals of Thoracic Surgery, 1996, 61(5): 1506-1509.

[2] AMAR D, ZHANG H, ROISTACHER N. The incidence and outcome of ventricular arrhythmias after noncardiac thoracic surgery [J]. Anesth Analg, 2002, 95(3): 537-543.

[3] 朱少金,杨小龙,丁伯应,等.食管癌、贲门癌术后新发房颤的高危因素分析[J].安徽医药,2015,19(1):122-124.

[4] 卢金修,荣林,赵瑞兴.食管癌术后心律失常的高危因素及围手术期处理的研究分析[J].中国医药指南,2013,11(24):510-511.

[5] 刘旭阳,王小文.食管癌切除术后房颤的临床研究进展[J].重庆医学,2018,47(11):1505-1508.

[6] 高珊,张树龙,卢慧.P波离散度临床应用新进展[J].心电与循环,2018,37(1):37-39,43.

[7] AMAR D, ZHANG H, LEUNG DHY, *et al*. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation [J]. Anesthesiology, 2002, 96(2): 352-356.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0552-04

Lorenz 散点图在心房颤动诊断中的应用体会

程陶玲,张永军,叶　艇,鲁其乐,徐　舒,俞　武,袁永杰
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　电生理科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:观察心房颤动患者 Lorenz 散点图的图形特征,探讨快速诊断心房颤动时的临床价值。**方法**:回顾分析 226 例心房颤动患者的动态心电图和 Lorenz 散点图,并结合时间散点图和逆向技术进行分析。**结果**:持续性房颤散点图表现为一单纯扇形;阵发性房颤以扇形和棒球拍形两种图形共存,6 例两种图形完全分离,占比 23.07%;15 例部分重叠,占比 57.70%;5 例棒球拍形落入扇形呈完全重叠,占比 19.23%;对比阵发性房颤与持续性房颤及房颤伴室早和房颤伴差异性传导 B 线斜率发现,阵发性房颤和持续性房颤 B 线斜率差异无统计学意义($P>0.05$),但房颤伴差异性传导与房颤伴室早 B 线斜率相比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:房颤患者具有独特的 Lorenz 散点图图形特征,利用 Lorenz 散点图并结合时间散点图和逆向技术可以对其做出快速诊断,具有较好的临床应用价值。

【关键词】心房颤动;Lorenz 散点图;诊断价值
【中图号】R 541.75;R 540.41　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.012

Value of Lorenz plot in diagnosis of atrial fibrillation

CHENG Taoling, ZHANG Yongjun, YE Ting, LU Qile, XU Shu, YU Wu, YUAN Yongjie
Electrophysiology Division, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the features of Lorenz plot in patients with atrial fibrillation, and assess the clinical value of the plot in rapid diagnosis of atrial fibrillation. ***Methods***: 24 h Holter and RR- Lorenz plot features were retrospectively analyzed in 226 cases of atrial fibrillation, with a combination of time-RR-interval scatter plot and phase reversal technique. ***Results***: Persistent Af showed simple fan-shaped graph, whereas paroxysmal Af demonstrated both fan-shaped and baseball bat graph. Completely separated graph was seen in 6 cases (23.07%), and partially overlapped graph was observed in 15 (57.70%). Fully overlapped graph was found in another 5 cases (19.23%). The B-line slope of persisitent Af and paroxysmal Af was not significantly different ($P>0.05$), yet the B-line slope of Af with aberrant ventricular conduction was significantly different from that of Af with ventricular premature beat ($P<0.05$). ***Conclusion***: RR-Lorenz plot is typical in patients with atrial fibrillation. Examination of the RR-Lorenz plot combined with time plot and phase reversal technique can be clinically valuable in early diagnosis of atrial fibrillation.

【**Key words**】atrial fibrillation; Lorenz plot; diagnostic value

基金项目:安徽省科技厅公益性技术应用研究联动计划项目(1704f0804047)
收稿日期:2019-06-27
作者简介:程陶玲(1971-),女,主治医师,(电话)13955356855,(电子信箱) 13955356855@163.com;
张永军,男,副主任医师,副教授,(电子信箱)zyj200888@yeah.net,通信作者。

[8] 汤隽,赵健竹,王希文,等.食管癌术后并发心房颤动的危险因素分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(7):572-576.
[9] 黄海波,韩振国,彭笑怒,等.食管癌术后并发心房颤动的原因分析[J].中国肿瘤临床,2008,35(12):683-685.
[10] 王允,赵雍凡,刘华英,等.食管癌患者术后并发心房颤动的临床分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2005,12(1):11-14.
[11] 王学忠,王岳松,汪韶君,等.P 波振幅预测阵发性心房颤动肺静脉隔离射频消融术后复发的临床价值[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(7):379-383.
[12] TEUWEN CP, YAKSH A, LANTERS EA, *et al*. Relevance of conduction disorders in bachmann's bundle during sinus rhythm in humans[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016, 9(5): e003972.
[13] 陈新,张澍,胡大一,等.心房颤动:目前认识和治疗建议[J].中华心律失常学杂志,2001,5(2):69-94.
[14] 邓玮瑜,增胜田,吴秀娟.P 波离散度与老年缺血性脑卒中合并阵发性房颤的相关性研究[J].川北医学院学报,2018,33(4):476-479.
[15] 麻友键.P 波离散度对孤立性阵发性房颤发生的预测价值[J].临床医学研究与实践,2018,3(6):1-3.
[16] 邓玉莲,许春宣,张建成,等.P 波离散度预测特发性心房颤动[J].中华心律失常学杂志,2001,5(2):99.

心房颤动简称房颤,是一种随年龄增长而发生率增加的临床常见心律失常,诊断通常需心电图或其他心电记录提供依据,动态心电图可以提高短阵房颤及无症状性房颤的检出并帮助制定治疗方案和评价治疗效果[1],但因为记录了患者 24 h 心电变化,数据量大,分析时耗时长,而 Lorenz 散点图是指采用非线性图形分析方法描记患者动态心电图上连续长时程 RR 间期序列,它以非线性的技术方法去处理海量的动态心电图数据,成为快速分析动态心电图的一种高效工具[2],本文对房颤患者 Lorenz 散点图图形特征进行观察,并结合时间散点图和逆向技术进行分析,探讨 Lorenz 散点图在快速诊断房颤中的应用价值。

1　资料与方法

1.1　一般临床资料　收集 2018 年 10 月~2019 年 3 月在我科行动态心电图检查诊断为房颤的患者 226 例,男 120 例,女 106 例,年龄 27~92 岁,平均(70.9±8.69)岁,60 岁以上 201 例;其中阵发性房颤 26 例,持续性房颤 200 例(包括单纯性房颤 120 例,合并室早等其他心律失常 80 例)。

1.2　检测仪器和方法　美国 MDS 12 导联动态心电图进行 24 h 监测,连续记录患者日常生活状态下的心电图,排除伪差和干扰后记录有效时间大于 22 h,专人操作回放并结合监测日志进行分析,监测记录包括患者起床、睡眠、进餐、工作、休息及激动状态下发生的事件,如心悸、气短、乏力、劳累、眩晕等不适状况出现和持续的时间,利用动态心电分析系统中自带制图软件提取 RR 间期自动制作 Lorenz 散点图,并结合时间散点图和逆向技术进行分析诊断。Lorenz 散点图制图原理是以直角坐标系第一象限中任意 RR 间期为 X 值,随后的 RR 间期为 Y 值连续追踪作图生成,所有散点均表达于同一象限中[3]。

1.3　房颤的分类和心电图特征　按照房颤发作频率和持续的时间可以将房颤分为阵发性房颤(paroxysmal Af)、持续性房颤(persistent Af)和永久性房颤(permanent Af)三类,诊断以动态心电图检查为依据。房颤的心电图特征表现为[4]:①P 波消失,代之以一系列形态、波幅不等的 f 波,在 V1 导联波幅最大最清晰,频率 350~600 次/分钟;② RR 间期绝对不规则,平均心室率多在 60~180 次/分钟;③ QRS 波形正常,长-短周期后可伴有心室内差异性传导或蝉联现象,需与室性早搏或短阵型室性心动过速相鉴别。

1.4　房颤 Lorenz 散点图形态特征及诊断要点　由于心肌不同心电性质导致 Lorenz 散点图具有不同图形特征,正常窦性心律的 Lorenz 散点图位于 45°线上呈纵向分布,为只有一个子图、单一分布的棒球拍形,近窄远宽,随总体心率的快慢棒球拍可移向近端或远端[5]。房颤的 Lorenz 散点图是在二维坐标系中由散点组成的扇形,这些散点看起来杂乱无章,但却都被限制在扇形区域内,将这些散点限制在扇形中的因素是动态房室结不应期(AVNFRP),扇形在图中的位置取决于其 AVNFRP 和最慢心率,AVNFRP 越短、心率越快,扇形位置越靠近近端。阵发性房颤是在窦性心律基础上发生的单次或多次房颤,散点图表现为窦性心律的棒球拍形和房颤的扇形两种图形共存。房颤伴室早和房颤伴差异性传导散点图相似,均表现为在扇形外的线状图形,线条也可重叠于扇形之中而表现为单一扇形[3]。

1.5　统计学方法　采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差表示,多组间比较采用 F 检验,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

本组呈单纯扇形 120 例(图 1),26 例表现为扇形与棒球拍形共存,6 例两种图形完全分离,占比 23.07%;15 例部分重叠,占比 57.70%;5 例棒球拍形落入扇形呈完全重叠,占比 19.23%(图 2);扇形下方平行于横坐标的线状图形 42 例,线条重叠于扇形之中的单一扇形 16 例,其他图形 22 例。结合时间散点图及逆向分析技术可快速准确诊断阵发性房颤(图 3),对 24 h 动态心电图中复杂的难以区分的多种形态宽大畸形 QRS 波群也能快速准确区分(图 4、表 1)。阵发性房颤与持续性房颤组间 B 线斜率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2;房颤伴差异性传导组 B 线斜率大于房颤伴室早组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1　房颤散点图和动态心电图比较[n(%)]

	动态心电图(n=226)	心电散点图(n=226)
房颤伴室早	64(28.32)	66(29.20)
房颤伴差异性传导	8(3.54)	10(4.42)

表 2　阵发性房颤与持续性房颤的 B 线斜率比较

组别	n	B 线斜率	t	P
阵发性房颤	26	0.604±0.083		
持续性房颤	200	0.566±0.192	0.996	0.321

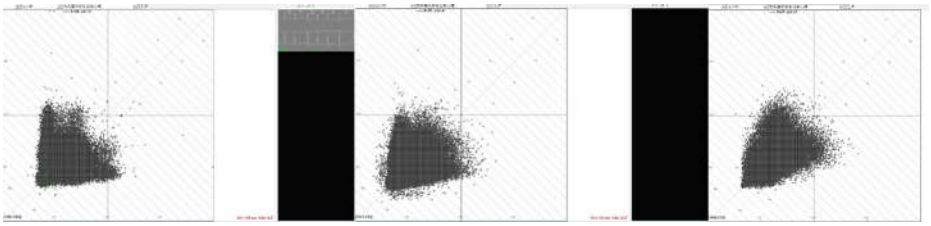


图 1　单纯性房颤散点图

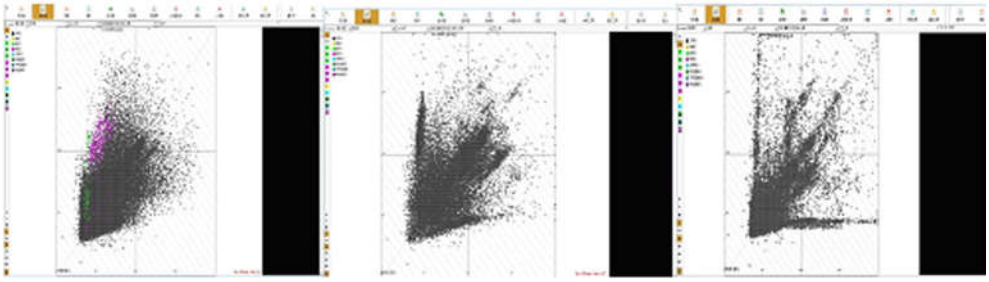


图 2　阵发性房颤散点图

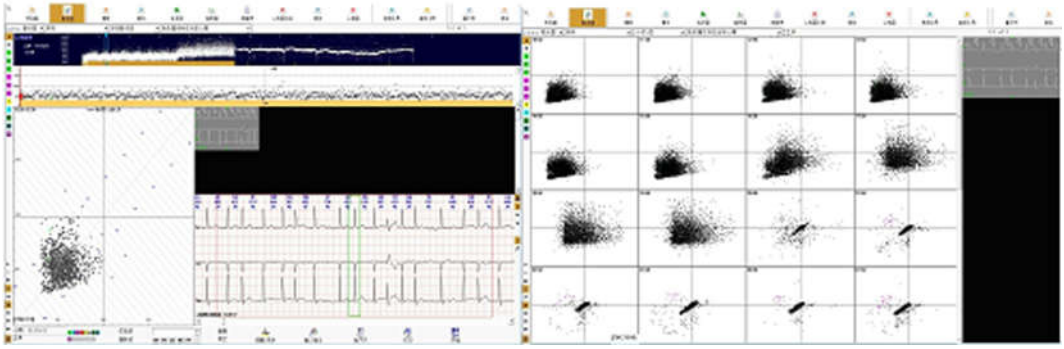


图 3　阵发性房颤时间散点图及逆向分析界面

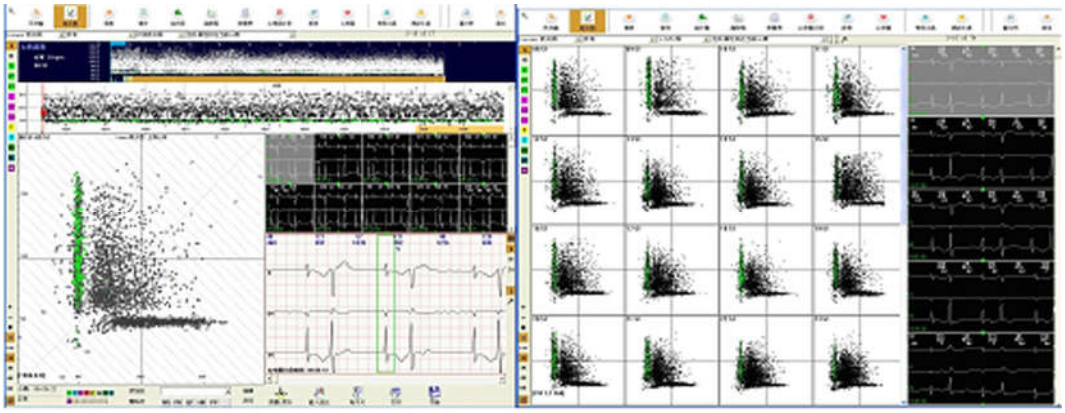


图 4　房颤伴室早散点图逆向分析界面

表 3　房颤伴差异性传导与房颤伴室早的 B 线斜率比较

组别	n	B 线斜率	t	P
房颤伴差异性传导	10	0.209±0.018		
房颤伴室早	66	0.069±0.089	4.932	0.000

3　讨论

Lorenz 散点图采用非线性的描记方法去分析心律失常,它以“混沌吸引子”为基本原理,同一性质心律聚集成相同的“吸引子”表现为共性的图形,不同性质的心律因具有不同的 RR 间期而分属于不同系统,聚集成不同的“吸引子”,形成各自独特的散点图形,这种特异性的散点图形可以反推其 RR 间期序列特点,分析其所代表的心律,从而快速对常见心律失常进行定性诊断[6]。

房颤时由于 RR 间期绝对不等且限于 AVNFRP,使得心房激动只有部分顺传心室,形成一系列最短 RR 间期,构成扇形的边缘线即 AVNFRP,AVNFRP 将看似随机分布的散点限制在扇形中,呈现为沿 45°线对称分布的特征性的扇形图形。持续

性房颤和阵发性房颤的 Lorenz 散点图均表现为以扇形为基础的图形,两种图形因起源相同而具有相似的 B 线斜率,B 线斜率反映了心搏起源,是心律失常诊断中除子图数目、图形形态、图形位置以外最重要的四要素之一,不同心搏起源心律失常 B 线斜率有不同的集中趋势,室性早搏时 B 线斜率趋向于 0 而室上性早搏时 B 线斜率远离 0 但小于 1,本组研究发现,阵发性房颤和持续性房颤 B 线斜率差异无统计学意义($P>0.05$),但房颤伴室早与房颤伴差异性传导 B 线斜率相比差异有统计学意义($P<0.05$),与龙佑玲等报道的研究结果一致[7]。

同源性心律的散点图图形特征表现为沿 45°等速线分布的吸引子,心律起源一旦发生变化就会有新的吸引子产生,形成含有多个子图的多分布图形,子图可以相互远离或重叠,取决于 RR 间期变化的程度,这种同质不同源的吸引子分布在加速区和减速区的不同位置而非 45°等速线上。阵发性房颤的散点图包含房颤的扇形图形和窦性心律的棒球拍形两种图形,心率越快扇形尖端越接近近端原点,心率差异越大,扇形区域越大,因此在散点图上表现为扇形和棒球拍形完全分离、部分重叠和完全重叠图形三种图形[8],也有学者根据 Lorenz 散点图的形态特征将其分为扇形、伞形、蘑菇形、感叹号形及多分布形 5 种类型,以伞形最多见,感叹号形最少[9]。本组研究发现 26 例阵发性房颤中 6 例两种图形完全分离,占比 23.07%;15 例部分重叠,占比 57.70%;5 例棒球拍形落入扇形呈完全重叠,占比 19.23%,以部分重叠图形最为常见。阵发性房颤的散点图特征与房颤发作负荷量有关,当房颤发生负荷量达到一定数量时就会有足够的散点形成扇形特征,随散点增多扇形特征越明显。当房颤发作时间长,发作时心率远大于窦性心率,变化幅度大,导致窦性心律全部重叠在扇形区域,容易误诊为持续性房颤,需进一步结合时间散点图和逆向技术进行鉴别[9-10]。本组 5 例阵发性房颤患者图形表现为单一扇形,利用时间散点图可以发现其时间散点图中的房颤散点集和房颤发作时的起始时间,选中后在逆向分析界面就会清晰显示此区域的心电图片段,达到快速准确诊断。

房颤时的多分布形包含多个子图,每个子图代表一个独立吸引子,代表着不同心律,窦性心律和房颤散点分布在 45°等速线上,加速区和减速区的其他位置分布着其他散点,分析时要先分析主要的吸引子,再结合时间散点图和逆向技术进行分析。时间散点图是按照时间顺序记录 RR 间期变化的散点趋势图,可以根据散点的密集程度和不同分层选取 24 h 趋势图中 1 h 散点图进行放大来判断心律性质,本组研究发现 Lorenz 散点图对房颤伴有宽 QRS 波群的室早与室内差异性传导的诊断与动态心电图相比虽无统计学差异,但这两种不同起源的心律图形特征在散点图上不同,因此可以做到快速鉴别,结合时间散点图上出现的分层现象,对 1 h 散点图中代表阵发性房颤散点的红点前后早搏三分层运用逆向技术回放相对应的实时放大心电图片段,房颤伴室早诊断结果清晰可见。

综上所述,心电散点图利用非线性混沌方法学对长时程大样本数据进行分析,从相互关联的海量数据中能够发现隐含规律并提取出传统方法所无法获得的有用信息,结合时间散点图和逆向技术进行分析,能够快速地对房颤等异位心律进行准确诊断,在临床上具有较好的应用价值。

【参考文献】

[1] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(4):315-368.

[2] JEPPESEN J,BENICZKY S,JOHANSEN P,*et al*.Detection of epileptic seizures with a modified heart rate variability algorithm based on Lorenz plot[J].Seizure,2015,24:1-7.

[3] 张夏琳.心电散点图的作图原理与分析[J].临床心电学杂志,2012,21(1):13-16.

[4] 何方田.临床心电图详解与诊断[M].杭州:浙江大学出版社,2010:124-127.

[5] SUN L,WANG Y,YANG C,*et al*.Evaluating epicardial mapping electrogram by the method of dominant frequency and lorenz plot[J].Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc,2013,20(13):1021-1024.

[6] 李方洁.心电散点图的重要概念、名词术语及其内涵[J].江苏实用心电学杂志,2015(3):153-157.

[7] 龙佑玲,苏勇,张丽萍,等.心房颤动的 Lorenz-RR 散点图分析[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2016(4):359-362.

[8] 陈全福,叶焕文,陈娟,等.阵发性心房颤动的散点图特点分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(10):1151-1154.

[9] 武求花,龚春,武洪林,等.心电散点图及逆向技术对阵发性房颤的快速诊断[J].中国老年学杂志,2019(2):263-267.

[10] DESHMUKH A,BROWN M L,HIGGINS E,*et al*.Performance of atrial fibrillation detection in a new single-chamber ICD[J].Pacing Clin Electrophysiol,2016,39(10):1031-1037.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0556-04

NOSES 术在结直肠癌手术中应用:90 例回顾性研究

赵　军,赵海远
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　胃肠外科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:比较经自然腔道取标本手术(NOSES)与常规腹腔镜(CL)辅助手术治疗结直肠癌的可行性及临床疗效。**方法**:收集整理 2015 年 1 月~2018 年 11 月期间接受过结直肠癌根治性手术的 90 名患者(30 名 NOSES 和 60 名 CL)的病例资料。回顾性分析两组患者的临床病理特征和围手术期结果。**结果**:两组间的手术时间、估计术中失血、术后肛门恢复情况、术后病理学结果及并发症相仿,差异无统计学意义($P>0.05$)。第一次通气时间、术后疼痛评分、术后住院时间差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:NOSES 治疗中,结直肠癌的短期临床及病理结果与传统的微创手术相当,是减少创伤的安全替代方案。

【关键词】标本经自然腔道取出手术;结直肠癌;腹腔镜
【中图号】R 735.34　　【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.013

Application of NOSES to colorectal cancer: Retrospective study in 90 cases

ZHAO Jun, ZHAO Haiyuan
Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To compare the feasibility and clinical efficacy of natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) and conventional laparoscopic (CL) assisted surgery in the treatment of colorectal cancer. ***Methods***: Retrospective studies, including clinicopathological features and perioperative outcomes, were performed in 90 patients with colorectal cancer undergone radical surgery in our hospital between January 2015 and November 2018. Of the 90 patients, 30 were treated by NOSES and 60 by CL. ***Results***: The two groups remained no significant difference in operative time, estimated intraoperative blood loss, postoperative anal recovery, pathological findings and complications ($P>0.05$), yet the difference was significant in resumed bowel exhaustion, postoperative pain scoring and hospital stay ($P<0.05$). ***Conclusion***: NOSES can compare favorably with conventional minimal invasive surgery in the treatment of colorectal cancer concerning the short-term clinical efficacy and pathological results, and be optional in clinical application.

【**Key words**】natural orifice specimen extraction surgery; colorectal cancer; laparoscopy

许多研究,包括荟萃分析和多中心前瞻性随机临床试验,都提供了有力的证据,表明腹腔镜结直肠癌切除术有住院时间短和更好的美容效果的优势。此外,它也被证明在肿瘤学上是安全的,最终其作为新的一种手术方式替代开放手术[1-2]。然而,目前的常规腹腔镜(conventional laparoscopic, CL)需要借助小切口的辅助对肿瘤提取和体外构建吻合,并且这样的小切口额外增加了术后疼痛,手术部位感染,切口疝和美容问题等[3-4]。

为了进一步减少手术创伤,最近的经自然孔口内窥镜手术(natural orifice specimen extraction surgery, NOTES)——被开发了[5]。巨大的技术障碍阻碍了这种技术的广泛采用。为克服当前可用的内窥镜器械的问题,医师已经逐步尝试使纯理论的且复杂的 NOTES 应用到临床。作为另一个改进,经自然腔道取标本手术(natural orifice specimen extraction surgery, NOSES)优于 NOTES,它使用自然孔道作为体内吻合和标本传递途径,最大化当前多端口腹腔镜平台的益处。NOSES 可以很容易地与现有的微创结直肠手术结合,无需额外的专业仪器。在过去几年中,已经描述了各种 NOSES 技术,经直肠和经阴道提取是最广泛实践的[6-7]。

我们曾报道 NOSES 在结直肠恶性肿瘤中有良好的预后与传统腹腔镜手术相比[8]。然而,仍然存

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(1804H08020242);安徽省自然科学基金项目(1808085MH271)
收稿日期:2019-05-17
作者简介:赵　军(1980-),男,副主任医师,副教授,硕士生导师,(电话)13955336921,(电子信箱)zhaojun8008@163.com。

在对 NOSES 的细菌学和肿瘤学长期预后安全性的担忧。因此,我们比较了我科 NOSES 和 CL 患者的短期预后及肿瘤病理,进一步阐明 NOSES 的可行性和安全性,并总结操作经验。

1 资料与方法

1.1 方法 2015 年 1 月~2018 年 11 月,我科于 2015 年启动了一个前瞻性计算机化的结直肠癌患者数据库。其中对 30 例结直肠癌患者行 NOSES 术。30 例患者术前均进行结肠镜检查(活检)、腹部和盆腔 CT 检查、胸部 X 光检查、ECG 和必要的血液检查,腹部超声,肝脏 MRI 及胸部 CT 在适当时选择性地进行。

1.2 观察指标 患者的手术特征(手术时间、术中出血),术后恢复指标(首次排气时间、疼痛评分、术后住院时间、术后肛门功能),并发症(吻合口出血、吻合口瘘、尿潴留、切口感染、肠梗阻、腹腔感染)和组织病理学指标(切除肠管长度、近端切缘、远端切缘、清扫淋巴结数、肿瘤大小、PTNM 分期)观察并比较两组之间的差异。

1.3 手术方法 无切口组:麻醉稳定后,患者体位设定为膀胱结石位,建立起腹内压为 14 mmHg 的 CO_2 气腹,在脐上置 1 cm 探查孔,置入腹腔镜,平脐右侧腹直肌旁及外上方 6 cm 各置 0.5 cm Trocar,左侧外上方置 1.1 cm Trocar,分别置入相应器械,依次游离结直肠系膜、乙状结肠和裸化肠系膜下动、静脉,最后裸化直肠。将卵圆钳自肛门置入直肠内,将闭合处肠管钳夹,外翻并拖出远端直肠,切断肿瘤远端肠壁并游离肿瘤远端系膜组织,随后将整块病变肠段及系膜组织移除。将闭合的乙状结肠断端拖至体外,打开结肠断端,利用凯图弧形切割吻合器闭合直肠残端,并在腹腔镜下行结肠直肠端端吻合。冲洗盆腔后留置引流管,关腹[9]。常规组:采用传统的腹腔镜辅助直肠前切除术治疗。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS 18.0 软件进行分析。疼痛评分和围手术期指标用均数和标准差表示,t 检验用于组间比较。手术并发症的发生率用百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本临床资料的比较 见表 1。90 名患者中,有 30 名患者接受了 NOSES 治疗,而其他 60 名患者接受了 CL 治疗。两组在变量(年龄、BMI、性别、肿瘤大小、肿瘤下缘到肛缘距离和 T 分期)方面均衡良好。但直肠癌病例较多($P<0.05$)。

表 1 比较两组患者临床资料

		NOSES 组($n=30$)	CL 组($n=60$)	t/χ^2	P
年龄		50.8±11.7	54±11.2	1.260	0.212
性别	男	16	32	0.00	1.000
	女	14	28		
BMI 指数/(kg/m^2)		23.2±1.6	22.7±1.6	1.390	0.189
肿瘤位置	结肠癌	10	34	4.358	0.037
	直肠癌	20	26		
T 分期	T1	11	19	0.351	0.857
	T2	16	33		
	T3	3	8		
肿瘤距肛缘距离/cm	结肠癌	18.3±2.5($n=10$)	20.3±3.2($n=34$)	1.810	0.087
	直肠癌	4.4±0.6($n=20$)	4.5±0.6($n=26$)	0.482	0.560

2.2 NOSES 组和 CL 组的围手术期指标比较 见表 2。两组间手术时间[(167.9±32.5) min 对比(166.2±31.2) min,$P=0.815$]相似。然而,NOSES 组术后排气时间低于 CL 组[(3.2±0.8) d 对比(4.1±0.8) d,$P<0.05$],以及住院时间[(10.3±1.3) d 对比(11.8±1.6) d,$P<0.05$)],差异有统计学意义。NOSES 组的平均失血量和 CL 组比较,差异无统计学意义[(62.5±33.6) mL 对比(56.5±29.8) mL,$P=0.396$]。手术后疼痛程度评分比较:术后当日及术后第 1 天 NOSES 组患者的疼痛程度评分均低于 CL 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);其中疼痛评分采用视觉模拟评分法。

肛门功能评价标准:定期随访患者术后肛门功能状况。时间为术后 1、3 及 6 个月三个时间段。评价标准①优:排便前有排便意识,可控性排便 2 min 以上,每 1~3 d 排粪 1~4 次[10];②良:排便干硬但可控制,出现随排气流出稀便及夜间失禁均为偶然性,排粪意识不显著,但准确区别粪与气,能控制 1~

2 min,每 1~3 d 排粪 1~10 次[10];③差:干稀粪失禁,不能准确区分排粪排气,无排粪意识,术后排粪无规律并持续排便[10]。

2.3　NOSES 组总并发症发生率为 10%(3/30),主要的并发症为:吻合口出血 1 例、尿潴留 1 例、肠梗阻 1 例;CL 组总并发症发生率 15%(9/60),主要的并发症为:吻合口瘘 1 例,吻合口出血 1 例,切口感染 3 例,腹腔感染 1 例,尿潴留 2 例,肠梗阻 1 例,两组并发症比较差异无统计学意义。

2.4　两组患者手术标本的病理情况比较　两组在切除肠管长度、清扫淋巴结数目、肿瘤大小、切缘距离方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$),两组$_p$TNM 分期差异亦无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 2　两组手术结果与术后恢复情况比较

			NOSES 组($n=30$)	CL 组($n=60$)	t/χ^2	P
手术时间/min			167.9±32.5	166.2±31.2	0.240	0.815
术中出血量/mL			62.5±33.6	56.5±29.8	0.860	0.396
疼痛评分	手术当日		3.9±0.6	4.9±0.6	6.040	0.00
	术后第 1 天		3.2±0.5	3.9±0.7	4.880	0.00
术后附加镇痛			3	8		0.746
术后排气时间/d			3.2±0.8	4.1±0.8	5.030	0.00
术后住院时间/d			10.3±1.3	11.8±1.6	4.450	0.00
术后肛门功能	术后 1 月	优	9	15	0.276	0.871
		良	16	35		
		差	5	10		
	术后 3 月	优	11	25	0.384	0.868
		良	15	26		
		差	4	9		
	术后 6 月	优	13	32	2.382	0.285
		良	12	24		
		差	5	4		

表 3　两组患者手术标本病理情况的比较

		NOSES 组($n=30$)	CL 组($n=60$)	t/χ^2	P
切除肠管长度/cm		18.34±2.73	17.57±2.33	1.390	0.167
近端切缘/cm		9.71±3.5	9.97±3.4	0.340	0.744
远端切缘/cm	结肠癌	5.72±1.07($n=10$)	6.01±1.22($n=34$)	0.680	0.499
	直肠癌	3.66±0.89($n=20$)	3.77±0.94($n=26$)	0.400	0.686
肿瘤大小/cm		3.99±0.57	3.93±0.55	0.480	0.607
清扫淋巴结/枚		15.7±1.6	16.24±1.84	1.370	0.178
	Ⅰ期	6	15	2.518	0.284
$_p$TNM 分期	Ⅱ期	10	11		
	Ⅲ期	14	34		

3　讨论

手术的双刃剑,必然带来负面的产品,如创伤,疼痛,疤痕和不良心理[11-12]。最近,NOSES 的出现彻底颠覆了传统的外科治疗概念,作为先驱,NOSES 再次影响了当前微创外科的时代,成为外科人追求的新目标[13]。但是作为新技术 NOSES 目前存在诸多问题,如无菌无瘤原则、NOSES 的并发症的防治还没有达到统一的共识和标准,导致 NOSES 的临床应用没有得到充分的推广[14]。同时,NOSES 的出现打破了目前腹腔镜技术需要改进的僵局,这也为微创治疗找到了新的方向[15],还需要我们的外科医生进一步探讨。

该单中心的回顾性研究显示,NOSES 组与 CL 组围手术期手术时间、术中出血量和淋巴结切除数无显著差异。术后通气时间、住院时间与 CL 组比较差异有统计学意义。此外,NOSES 组无腹部切

口,疼痛耐受性好。手术当天平均疼痛评分仅为3.9分,CL组低于对照组。遵循加速康复医学的概念,常规辅助镇痛后镇痛药物无显著差异。两组术后1、3、6个月肛门功能差异无统计学意义,尿潴留和生殖功能差异无统计学意义。因此,经肛门拖出吻合,经肛门重复手术,不会损伤肛门括约肌,不影响术后肛门功能。然而,由于目前缺乏多中心数据支持,腹腔镜经自然腔手术对肛门功能的影响仍存在疑问。

在本研究中,CL组出现吻合口瘘、吻合口出血及肠梗阻各1例,NOSES患者术后均未见腹腔感染或腹腔脓肿发生。这些结果表明,腹腔镜在视频中数倍扩大血管的大小,使血管的分离和解剖更加精确,更充分地显示出血点,从而减少手术中的创伤和出血。在封闭腹腔内手术,视野更大,减少了腹部器官探查的影响,也减少了手术过程中肠管的翻转,降低了肠粘连的可能性。NOSES使疼痛减轻,恢复更快,美容效果更好,伤口并发症发生率更低。

两组之间肠管长度、肿瘤大小和淋巴结清扫数量差异无统计学意义。结果表明,NOSES术可以与传统腹腔镜辅助手术相媲美,这主要是基于两组在肠管游离和淋巴结清扫手术中遵循相同的原则。虽然短期的回访未见复发及远处转移,但此单中心病例数较少及缺少长期随访结果,所以很难确认研究结果的准确性,需进一步减少误差。

我们的研究结果表明,NOSES在结直肠癌中,无论无瘤原则及术后短期结果上都具有安全可行性。

【参考文献】

[1] BONJER HJ, DEIJEN CL, ABIS GA, *et al*. A randomized trial of laparoscopicversus open surgery for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1324-1332.

[2] JEONG SY, PARK JW, NAM BH, *et al*. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 767-774.

[3] SINGH R, OMICCIOLI A, HEGGE S, *et al*. Does the extraction-site location in laparoscopic colorectal surgery have an impact on incisional hernia rates[J]? Surg Endosc, 2008, 22: 2596-2600.

[4] WINSLOW ER, FLESHMAN JW, BIRNBAUM EH, *et al*. Wound complications of laparoscopic vs open colectomy[J]. Surg Endosc, 2002, 16: 1420-1425.

[5] ROLANDA C, LIMA E, PEGO JM, *et al*. Thirdgeneration cholecystectomy by natural orifices: transgastric and transvesical combined approach (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2007, 65: 111-117.

[6] WOLTHUIS AM, FIEUWS S, VAN DEN BOSCH A, *et al*. Randomized clinical trial of laparoscopic colectomy with or without natural-orifice specimen extraction[J]. Br J Surg, 2015, 102: 630-637.

[7] AWAD Z. Laparoscopic total colectomy with transvaginal extraction of the colon and ileorectal anastomosis[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21: 3029.

[8] PARK JS, CHOI GS, KIM HJ, *et al*. Natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopically assisted right hemicolectomy[J]. Br J Surg, 2011, 98: 710-715.

[9] 黄亮,余壮明,李军,等.腹部无切口腹腔镜低位直肠癌前切除经肛门取出标本的临床分析[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2017,11(3):237-239.

[10] 李亮.腹腔镜低位直肠癌保肛术中双吻合器技术与经肛门拖出式吻合术临床疗效比较[J].现代中西医结合杂志,2018,27(1):45-48.

[11] 朱维铭.腹部外科病人围手术期营养支持适应证与手术时机[J].中国实用外科杂志,2012,32(2):165-166.

[12] 黄建康,卢榜裕.不同切肝量的大鼠血清HSP70变化及其意义[J].中国现代医学杂志,2009,19(24):3708-3712.

[13] 王锡山.经自然腔道取标本手术和经自然腔道内镜手术及经肛全直肠系膜切除术的应用前景与挑战[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(8):856-861.

[14] 李杰,李禹呈,郑阳春,等.腹腔镜下结直肠癌体内切除标本经直肠拖出手术(NOSES)的无菌和无瘤操作技巧[J].中华腔镜外科杂志(电子版),2018,11(6):360-363.

[15] 王锡山.结直肠肿瘤类-NOTES术之现状及展望[J].中华结直肠疾病电子杂志,2015,4(4):11-16.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0560-04

直接前入路与后外侧入路半髋置换术治疗高龄患者股骨颈骨折

甘伟伟[1],谢贵杰[1],罗　刚[1],施华军[1],王华军[2]
(1.池州市人民医院　关节外科,安徽　池州　247100;2.暨南大学第一附属医院　关节外科,广东　广州　510632)

【摘　要】**目的**:对比半髋关节置换术治疗高龄股骨颈骨折患者中应用侧卧位直接前入路(DAA)与后外侧入路的中短期疗效。**方法**:将40例高龄股骨颈骨折患者随机分成DAA组及对照组,患者均接受人工双极头生物型假体半髋关节置换术,DAA组采用侧卧位直接前入路,对照组采用后外侧入路,分析比较两组患者的疗效。**结果**:两组患者手术时间差异无统计学意义($P>0.05$);DAA组患者术中出血量、术后血红蛋白下降值、卧床时间及住院时间均少于对照组患者($P<0.01$);DAA组患者术后1周及术后1个月时髋关节Harris评分高于对照组患者($P<0.01$);术后1、3、7 d,DAA组患者VAS得分均低于对照组患者($P<0.01$);术后6个月内,DAA组患者并发症发生率低于对照组患者($P<0.05$)。**结论**:在半髋关节置换术治疗高龄股骨颈骨折患者中应用DAA的中短期疗效优于后外侧入路,能够促进患者快速康复。

【关键词】半髋关节置换;直接前入路;后外侧入路;股骨颈骨折
【中图号】R 687.4　　【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.014

Analysis on the therapeutic effects of hip hemiarthroplasty by direct anterior approach or posterolateral approach in elderly patients with femoral neck fractures

GAN Weiwei, XIE Guijie, LUO Gang, SHI Huajun, WANG Huajun
Department of Joint Surgery, Chizhou People's Hospital, Chizhou 247100, China

【**Abstract**】***Objective***: To compare the short and middle-term effects of hip hemiarthroplasty by either direct anterior approach (DAA) or posterolateral approach in the treatment of elderly patients with femoral neck fractures. ***Methods***: Forty elderly patients with femoral neck fractures undergone hip hemiarthroplasty were randomly divided into the DAA group and control group. Patients in both groups received artificial bipolar hip hemiarthroplasty in which direct anterior approach was applied to DAA group, and conventional posterolateral approach to the control group. Then the curative effects were analyzed for two groups. ***Results***: The operative time was not different between groups ($P>0.05$), yet patients in DAA group had lower intraoperative blood loss, decreased postoperative hemoglobin, bed time and hospital stay than those in the control group ($P<0.01$). Harris scoring of the hip joints was higher in the DAA group than in the control group at 1 week and 1 month after surgery ($P<0.01$). Scoring by VAS was lower in DAA group than in the control group at day 1, 3 and 7 following operation ($P<0.01$), and patients in DAA group had lower incidence of complications than those in the control group within 6 months after surgery ($P<0.05$). ***Conclusion***: Hip hemiarthroplasty by DAA can be superior to conventional posterolateral approach in the treatment of elderly patients with femoral neck fractures by short and middle-term effects, and able to facilitate early recovery for such patients.
【**Key words**】hip hemiarthroplasty; direct anterior approach; posterolateral approach; femoral neck fracture

老年人由于骨质疏松及下肢肌群的退化,是股骨颈骨折高危人群[1]。人工髋关节置换术是治疗老年股骨颈骨折的理想方法,对于高龄患者,考虑到其身体条件及活动量较小的特点,多采取半髋关节置换术进行治疗[2]。有研究表面侧卧位直接前入路(direct anterior approach, DAA)半髋关节置换术效果较好[3],本研究通过对比高龄股骨颈骨折患者DAA与后外侧入路半髋置换手术的中短期疗效,为手术方案选择提供科学依据,现将研究结果报道如下。

1　研究对象及方法

1.1　研究对象　将池州市人民医院2016年1月~2018年12月收治的高龄股骨颈骨折患者40例作

基金项目:广东省自然科学基金项目(2016A030313100)
收稿日期:2019-05-23
作者简介:甘伟伟(1983-),男,主治医师,(电话)15339668699,(电子信箱)kidd0483@126.com。

为研究对象。纳入标准:①年龄≥70 周岁;②影像学检查确诊为股骨颈骨折;③既往未进行过髋部手术。排除标准:①合并其他系统严重疾病;②恶性肿瘤;③股骨严重畸形。研究对象随机分为两组,DAA 组共计 20 例患者,男性 4 例,女性 16 例,年龄(80.95±4.40)岁;对照组共计 20 例患者,男性 5 例,女性 15 例,年龄(82.25±4.29)岁。两组患者年龄及性别无统计学差异。本研究已获得本院伦理委员会批准,并由患者或其家属签署了知情同意书。

1.2 手术方法 DAA 组患者接受侧卧位直接前入路手术。全身麻醉后取侧卧位,确定髂前上棘和股骨大转子位置,从髂前上棘下方 2 cm 处向远端作一 8 cm 切口,暴露 Hueter 间隙,结扎旋股外侧动脉升支,暴露并切开前方关节囊,暴露股骨颈,于小粗隆近段 1 cm 垂直截断股骨颈,取出股骨头。切除圆韧带及碎骨组织,开口器开口后用髓腔锉逐号扩髓,置入双极头假体,检查稳定性良好、活动无脱位后冲洗创面,逐层缝合。

对照组患者接受传统后外侧入路手术。全身麻醉后取侧卧位,以股骨大转子顶点为中心,于后外侧作 8 cm 切口,切断外旋肌群,暴露关节囊并将其切开,内旋下肢于小粗隆近段 1 cm 处垂直截断股骨颈,取出股骨头。后续手术过程同 DAA 组。

1.3 评价指标 记录手术过程中的时间、术中出血量、术后血红蛋白下降值、卧床时间及住院时间;分别于术后 1 周,术后 1、3、6 个月采用髋关节 Harris 评分评估两组患者的髋关节功能恢复情况,共包括疼痛、功能、畸形及活动度 4 个维度,总分范围 0~100 分,高分者其髋关节功能恢复越好;分别于术后 1、3、7 d 采用视觉模拟量表(VAS)评估两组患者的疼痛程度,分值越高,疼痛程度越剧烈;记录术后 6 个月内两组患者并发症发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用重复测量的单因素方差分析(q 检验);计数资料用率和百分比描述,组间应用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术基本情况比较 研究结果显示,两组患者手术时间差异无统计学意义($P>0.05$);DAA 组患者术中出血量、术后血红蛋白下降值、卧床时间及住院时间均少于对照组($P<0.01$),见表 1。

2.2 两组患者髋关节 Harris 评分及 VAS 评分的比较 本研究结果显示,DAA 组患者术后 1 周及术后 1 个月时髋关节 Harris 评分高于对照组患者($P<0.01$),两组患者术后 3、6 个月时髋关节 Harris 评分比较无差异($P>0.05$);术后 1、3、7 d,DAA 组患者 VAS 得分均低于对照组($P<0.01$),见表 2、3。

2.3 两组患者并发症的比较 本研究结果显示,DAA 组并发症总发生率(15.0%)低于对照组(45.0%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组患者手术基本情况比较

分组	手术时间/min	术中出血量/mL	术后血红蛋白下降值/(g/L)	卧床时间/d	住院时间/d
DAA 组	44.75±6.58	136.95.95±21.72	16.05±3.20	2.25±0.64	12.30±2.72
对照组	41.05±8.40	165.95±23.31	20.15±4.52	3.20±0.77	15.25±3.48
t	1.551	4.071	3.311	4.243	2.987
P	0.129	0.000	0.002	0.000	0.005

表 2 两组患者不同时间段髋关节 Harris 评分及 VAS 评分

分组	髋关节 Harris 评分				VAS 评分		
	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
DAA 组	64.20±6.57[b]	82.75±7.26[ab]	90.40±4.63[a]	93.70±7.71	5.25±0.85[b]	2.90±0.79[ab]	1.70±0.66[ab]
对照组	55.50±7.65	74.90±5.57[a]	88.50±8.48[a]	92.20±8.37	5.55±0.89	3.95±0.69[a]	2.45±0.61[a]

备注:与术后 1 周或术后 1 d 比较,a$P<0.01$;与同期对照组比较,b$P<0.01$。

表 3　两组患者不同时间段髋关节 Harris 评分及 VAS 评分的重复测量方差分析

项目	变异来源	自由度	均方	F	P
髋关节 Harris 评分	组别	2	995.006	17.030	0.000
	时间	3	8854.923	182.320	0.000
	组别×时间	6	145.573	2.997	0.034
VAS 评分	组别	2	14.700	15.884	0.000
	时间	2	111.858	288.830	0.000
	组别×时间	4	1.425	3.680	0.030

表 4　两组患者的并发症[n(%)]

分组	假体脱位	围手术期骨折	切口感染	肺部泌尿系感染	总发生率	χ^2	P
DAA 组	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	2(10.0)	3(15.0)	4.286	0.038
对照组	1(5.0)	2(10.0)	1(5.0)	5(25.0)	9(45.0)		

3　讨论

股骨颈骨折是临床上常见的骨折类型之一,以 60 岁以上的老年人最为常见[4]。针对老年患者,既往临床上常采用内固定及保守治疗,但效果不佳,且容易导致骨折不愈合及缺血性股骨头坏死等严重并发症的发生,同时患者长期卧床,易导致肺部感染[5]。多项研究表明[6],针对老年股骨颈骨折患者,早期行髋关节置换术是主要的治疗方向,考虑到高龄患者的日常活动量较小,身体机能较差,应采用手术风险较小、对患者创伤更小的半髋关节置换术。

临床上常用后外侧入路行半髋关节置换术,后外侧入路操作方便,但需要切开外旋肌群,术中出血量较多[7]。直接前入路是从患者神经肌肉间隙进入髋关节,对患者软组织的创伤较小。本研究结果显示,两组患者手术时间相比较差异无统计学意义,提示直接前入路不增加手术时间,与相关文献报道基本一致[8]。本研究中,DAA 组患者术中出血量、术后血红蛋白下降值、卧床时间及住院时间均少于对照组患者。研究结果与罗正亮等[9]的结果一致,提示直接前入路更加微创,对患者的创伤更小,患者失血更少,术后恢复更快。

王百盛等报道[10],直接前入路能够使患者获得较好的短期疗效,但术后 6 个月时两组患者髋关节功能基本无差异。本研究结果显示,DAA 组患者术后 1 周及术后 1 个月时髋关节 Harris 评分高于对照组患者(P<0.01),两组患者术后 3 个月及术后 6 个月时髋关节 Harris 评分相比较差异无统计学意义,与文献报道基本一致。分析原因,直接前入路不损伤肌肉组织,保留外旋肌群的完整性及能够修复前方关节囊,同时术后不需限制患者活动,故患者术后关节稳定性更强、关节功能恢复更快。本研究中,术后 1、3、7 d,DAA 组患者 VAS 得分均低于对照组患者,提示 DAA 组患者术后疼痛较轻,同样与直接前入路更加微创、对患者肌肉及软组织损伤更小有关。

假体脱位是髋关节置换术后最严重的并发症之一,造成髋关节术后不稳定,影响手术效果,对患者造成二次伤害。本研究中,DAA 组无假体脱位患者,而对照组出现 1 例假体脱位患者,同时 DAA 组患者术后出现肺部或者泌尿系感染例数少于对照组,DAA 组患者并发症总发生率低于对照组患者。与相关研究报道一致[11],提示侧卧位前入路的安全性较高,能够减少术后并发症的发生。前入路不切断任何肌肉,保留后方关节囊,同时对前方关节囊进行修补,因此能够有效减少假体脱位。但本研究样本量较小,仍需大样本的研究来明确 DAA 入路的安全性。

综上所述,在半髋关节置换术治疗高龄股骨颈骨折患者中应用侧卧位直接前入路的中短期疗效高于后外侧入路,能够保护患者周围组织,减少术中出血量,促进患者快速康复,且关节稳定性较高,手术的安全性较高,值得在临床上进一步推广使用。

【参考文献】

[1] 张英泽.股骨颈骨折治疗方案选择策略与进展[J].中国骨伤,2015,28(9):781-783.

[2] 刘风国.全髋与半髋关节置换治疗老年股骨颈骨折的疗效比较[J].国际老年医学杂志,2016,37(2):77-80.

[3] 徐杰,庄伟达,李新炜,等.直接前入路和后外侧保留梨状肌入路全髋关节置换术的疗效对比[J].北京大学学报(医学版),2017,49(2):214-220.

·临床医学·　文章编号:1002-0217(2019)06-0563-04

重症急性胰腺炎应用大黄、芒硝的临床研究

黄　浩,朱良华,方长太
(安徽医科大学附属安庆医院 安庆市立医院　重症医学科　急诊ICU,安徽　安庆　246003)

【摘　要】**目的**:探讨重症急性胰腺炎(SAP)患者应用大黄、芒硝(又名皮硝)对减少胰腺渗出,缓解腹痛腹胀,促进快速康复的效果。**方法**:通过筛选符合纳排标准的2016年1月~2019年6月就诊患者共76例,根据是否应用大黄及芒硝,将其分为对照组和观察组(各38例),对照组采用常规西医治疗,观察组同时应用大黄和芒硝治疗。研究两组患者腹胀或腹痛缓解时间、血或尿淀粉酶峰值恢复时间,血液中白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)及白细胞介素-6(IL-6)水平变化情况,胰腺渗液吸收情况。**结果**:与对照组比较,观察组患者的腹胀或腹痛缓解时间、血或尿淀粉酶恢复正常时间均缩短($P<0.05$)。比较两组炎症因子表达水平发现,两组治疗7 d和14 d的WBC、CRP和IL-6水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。观察组吸收有效率和完全吸收率高于对照组($P<0.05$)。**结论**:大黄、芒硝对SAP患者有较好的治疗作用,可缓解临床症状,抑制大量炎症因子释放,促进胰腺渗液吸收和快速康复,提高临床疗效。

【关键词】重症急性胰腺炎;大黄;芒硝;炎症因子
【中图号】R 576;R 259　【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.015

Clinical observation on the effects of rhubarb and mirabilite combination on severe acute pancreatitis

HUANG Hao, ZHU Lianghua, FANG Changtai
ICU, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246003, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effects of combined rhubarb with mirabilite on reducing pancreatic exudation, relieving the symptoms of bloating and abdominal pain patients with severe acute pancreatitis(SAP). ***Methods***: A total of 76 eligible patients of SAP were included from January 2016 to June 2019, and equally divided into control group and observational group. Patients in the observational group received combination therapy with rhubarb and mirabilite besides routine medication, and those in the control group were managed with simple conventional western medicine as the guidelines. The two groups were observed on the length of bloating or abdominal pain relief, recovered normal level of blood/urine amylase, changes of WBC, serum CRP and

基金项目:安徽省医学会急诊临床研究项目(KY2018018)
收稿日期:2019-06-21
作者简介:黄　浩(1985-),男,主治医师,(电话)15357256100,(电子信箱)sunson35@163.com;
朱良华,男,副主任医师,(电子信箱)150226321@qq.com,通信作者。

[4] 张长青,黄铁刚.股骨颈骨折的治疗理念与新技术[J].中华创伤骨科杂志,2016,18(8):645-646.
[5] THILLEMANN TM, PEDERSEN AB, JOHNSEN SP, *et al*. Implant survival after primary total hip arthroplasty due to childhood hip disorders results from the Danish hip arthroplasty registry[J]. Acta Orthopaedica, 2016, 87(6): 567-569.
[6] 范建波,崔胜宇,逸弘,等.不同置换方式治疗老年移位型股骨颈骨折的中期疗效及生存质量[J].中国老年学杂志,2019,39(4):838-842.
[7] 吴国锋,孙晓亮,周剑,等.全髋关节置换前方直接入路与后外侧入路术后早期疗效比较[J].实用骨科杂志,2016,22(12):1062-1068.
[8] 俞银贤,易诚青,马金忠,等.微创直接前入路与传统后外侧入路全髋关节置换治疗股骨头坏死的临床疗效比较[J].中国骨伤,2016,29(8):702-707.
[9] 罗正亮,陈敏,尚希福,等.侧卧位直接前方入路与后外侧入路全髋关节置换临床疗效比较[J].中华医学杂志,2016,96(35):2807-2811.
[10] 王百盛,张敬东,刘欣伟,等.侧卧位直接前方入路与后外侧入路全髋关节置换术治疗高龄股骨颈骨折对照研究[J].临床军医杂志,2016,44(10):1010-1014.
[11] 张永进,李甲,綦珂,等.全髋关节置换术中直接前方入路与后外侧入路的疗效及安全性分析[J].北京大学学报(医学版),2017,49(2):23-27.

IL-6 levels and absorption of pancreatic exudate. ***Results***: Reduced length of abdominal distension or abdominal pain relief and early restored blood/urine amylase level were seen in the observational group compared to the controls($P<0.05$). WBC、CRP and IL-6 levels were reduced at day 7 and 14 following medication in both groups, yet the decrease was more significant in observational group($P<0.05$). Absorption efficiency and complete absorption rate of pancreatic exudate were higher in observational group than in control group($P<0.05$). ***Conclusion***: Rhubarb and mirabilite combination may produce better adjuvant treatment effect on SAP, significantly alleviate clinical symptoms, inhibit the release of large number of inflammatory factors, facilitate pancreatic exudate absorption and rapid recovery, and boost clinical efficacy.

【Key words】severe acute pancreatitis; rhubarb; mirabilite; inflammatory factors

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是胰腺炎最严重的发病形式,常常急性起病,病情进展快,短时间内出现多器官功能障碍,病死率高[1]。急性期机体炎症因子激活、释放,肠道黏膜屏障和胰腺组织破坏、预后极差[2]。西医治疗有保守和手术两种,两种治疗手段在对 SAP 急性期治疗的认识过程中,交替为主要治疗手段,目前急性期多以保守联合穿刺引流为主。对于急性胰腺炎,研究显示应用大黄、芒硝可协同治疗 SAP,安全性高[3-4]。本研究探讨 SAP 患者在常规西医综合治疗基础上联合大黄、芒硝对减少胰腺渗出,促进快速康复的应用效果。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性总结 2016 年 1 月~2019 年 6 月我院诊断 SAP 患者共 76 例,纳入标准:①符合 SAP 的诊断和分型标准,Ranson 评分≥3 分、APACHEⅡ评分≥8 分;②年龄 18~75 岁;③尚未进展至严重腹腔感染、胰腺大面积坏死,无需手术治疗;④该研究所涉及的各项数据资料完整,可进行有效的统计分析。排除标准:①病情较重,严重意识障碍,短时间(24 h 内)合并多器官功能障碍;②胰腺癌患者;③不耐受大黄和芒硝;④同时参与其他研究等。

根据大黄、芒硝应用与否将其分为对照组和观察组各 38 例,两组患者的一般资料具有可比性($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组患者的一般资料比较

组别	对照组($n=38$)	观察组($n=38$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	17/21	14/24	0.490	0.484
年龄/岁	48.39±7.73	49.45±8.17	0.577	0.566
体质量指数/(kg/m^2)	22.76±2.64	23.69±2.52	1.560	0.123
发病时间/h	3.66±1.26	3.50±0.51	0.718	0.476
血钙/(mmol/L)	2.06±0.17	2.04±0.16	0.670	0.505
血糖/(mmol/L)	10.19±2.54	11.08±2.60	1.505	0.137
血淀粉酶/(IU/L)	505.33±69.00	516.07±73.73	0.656	0.514
尿淀粉酶/(IU/L)	717.42±62.55	726.43±78.07	0.555	0.581
收缩压/(mmHg)	146.16±6.26	148.42±6.53	1.543	0.127
舒张压/(mmHg)	84.42±5.66	84.74±5.64	0.244	0.808
总胆固醇/(mmol/L)	6.89±1.46	7.03±1.62	0.392	0.696
低密度脂蛋白/(mmol/L)	4.56±1.45	4.69±1.51	0.394	0.695
血肌酐/(μmol/L)	178.97±43.94	185.47±54.94	0.570	0.571
谷丙转氨酶/(U/L)	65.24±14.64	67.89±17.22	0.725	0.471
胆囊炎或胆道结石[n(%)]	26(68.4)	28(73.7)	0.256	0.613
Ranson 评分	3.58±0.64	3.61±0.76	0.164	0.870
APACHEⅡ评分	14.21±3.99	13.53±4.19	0.729	0.468

1.2　研究方法　对照组采用常规西医治疗,主要有禁食、胃肠减压;抑酸,抑酶,解痉、镇痛;营养支持,密切观察血、尿淀粉酶,血脂和血电解质等指标和生命体征变化,及时补液、纠正休克,维持水、电解质和酸碱平衡等。

观察组在对照组治疗的基础上配以生大黄浸液灌胃联合芒硝(又名皮硝)腹部外敷,具体为生大黄 20 g加水 100 mL,浸泡 30 min 后,取 100 mL 药液经胃管灌胃,闭管 1 h,每日 1~3 次,7 d 为 1 个疗程,共进行 2 个疗程。将芒硝 1000 g 研成细沫状后,装

入棉布制成的长形布袋中,敷于患者腹部,每隔 8~12 h 更换芒硝袋,待患者腹部胀痛症状缓解后停止使用。

1.3 观察指标 比较两组腹胀或腹痛缓解时间、血或尿淀粉酶恢复正常时间,治疗前、治疗 7 d 和 14 d 的血液中 WBC、CRP 和 IL-6 水平,入住我院后第 28 天经 CT 评估胰腺渗液吸收有效和完全吸收率。采用 CT 平扫+增强方法检测胰腺渗出吸收情况,胰腺及周围恢复正常为完全吸收,胰腺体积增大不超过 50%为部分吸收,超过 50%为吸收不良。

1.4 统计学方法 采用 Excel 进行数据录入并依次导入 SPSS 23.0 统计软件,按照软件要求完成计量资料和计数资料的统计分析,其中计量数据经正态性检查采用均数±标准差表示,计数资料采用例数及百分比进行描述。两组间比较采用独立样本的 t 检验进行分析,两组治疗前后多个时间点的 WBC、CRP 和 IL-6 水平比较采用重复测量的方差分析,组内比较采用配对样本 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组腹胀或腹痛缓解时间、血或尿淀粉酶恢复正常时间的比较 观察组腹胀或腹痛缓解时间、血或尿淀粉酶恢复正常时间均短于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组腹胀或腹痛缓解时间、血或尿淀粉酶恢复正常时间的比较

组别	n	腹胀或腹痛缓解时间/d	血或尿淀粉酶恢复正常时间/d
对照组	38	6.39±1.33	8.58±1.48
观察组	38	3.58±0.76	5.79±1.32
t		11.363	8.669
P		0.000	0.000

2.2 两组炎性因子水平的比较 两组治疗 7 d 和 14 d 的 WBC($F_{时间}=415.188$,$P_{时间}=0.000$;$F_{组别}=5.325$,$P_{组别}=0.024$)、CRP($F_{时间}=856.194$,$P_{时间}=0.000$;$F_{组别}=5.610$,$P_{组别}=0.020$)和 IL-6($F_{时间}=543.292$,$P_{时间}=0.000$;$F_{组别}=4.369$,$P_{组别}=0.040$)水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组胰腺吸收情况的比较 观察组吸收有效率和完全吸收率高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组炎性因子水平的比较

指标	组别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
WBC/($\times10^9$/L)	对照组	38	16.87±4.38	10.50±2.15#	7.83±1.48#
	观察组	38	16.59±4.28	8.58±1.54#*	6.49±1.19#*
CRP/(mg/L)	对照组	38	13.56±2.61	9.69±1.63#	7.57±1.33#
	观察组	38	13.65±2.64	7.74±1.49#*	6.62±1.22#*
IL-6/(pg/mL)	对照组	38	36.77±9.18	23.70±6.23#	20.58±4.43#
	观察组	38	37.15±9.96	18.42±5.51#*	16.49±4.28#*

#与治疗前比较 $P<0.05$,*与对照组比较 $P<0.05$。

表 4 两组胰腺吸收情况的比较[n(%)]

组别	n	完全吸收	部分吸收	吸收不良	总有效率
对照组	38	10(26.3)	16(42.1)	12(31.6)	26(68.4)
观察组	38	21(55.3)	13(34.2)	4(10.5)	34(89.5)
χ^2		6.592			5.067
P		0.010			0.024

3 讨论

3.1 胰腺炎的发病机制及西医治疗 关于胰腺炎的发生机制,现代医学认为是由于胰腺内外消化酶激活,发生胰腺自身消化的一系列后果,表现为胰腺和胰周组织严重水肿、渗出、出血和坏死,胰腺假性囊肿的形成,如合并感染,可形成胰腺脓肿。腹膜后和腹腔内大量液体渗出,白细胞过度激活,炎症介质大量释放,血管通透性增高,微循环障碍,胃肠功能紊乱,糖、脂、蛋白质等物质吸收障碍,肠内细菌移位,释放并吸收大量内毒素,毒素进一步激活炎性细胞分泌更多炎症介质,恶性循环,严重者出现脓毒血症、休克等[5]。西医治疗主要包括禁食水、胃肠减压、抑酸抑制胰酶分泌、营养支持、预防感染、维持循环稳定等,总有效率约 30%~50%[6]。胰腺炎胃肠功能障碍是治疗中重要的一环,针对胃肠功能障碍,西医治疗手段欠缺,因此借助传统医学辅助治疗急性胰腺炎不失为另一途径。有文献显示,临床上可通过白细胞数量和 IL-6 水平对急性胰腺炎的严重

程度进行评估,且与预后密切相关[7]。

3.2　SAP 的中医研究　中医理论体系中指出[8],胰腺炎应等同于“脾心痛”“胁痛”,起病原因多是大量饮酒、高脂饮食、饮食节奏不均衡,还有患者可发现有蛔厥、胆石疾病。有了上述发病因素后,进而出现体内湿热增多,无法正常排泄,长期积聚阻滞于中焦部位,脾胃运化升降功能下降,饮食消化不佳,脏腑气节不达,浊阴不降,清阳不升,逐渐形成阴阳失调,脏腑功能紊乱,是该病发生的重要病机所在。基于上述中医阐述的发病机理,治疗上应以辅助疏通脏腑功能,有序升降,排出体内毒素,缓解燥热血质,通瘀导滞、扶正祛邪。中医书籍有云“从心下至少腹,硬而痛不可近者,大陷胸汤主之”,大陷胸汤内含大黄、芒硝。药理研究证实[9-10],大黄性味苦寒,具有行瘀逐血、泻热通便及破积滞的功效。临床中发现[11-12],大黄可以疏通肠道,降低腹腔内压,减轻内毒素对肠黏膜损伤,抑制胰淀粉酶分泌,消除炎性水肿,降低血液中 IL-6 水平。芒硝主要成分是水合硫酸钠,性味苦咸大寒,内服可明显减少肠内水分的吸收,扩张肠管,促进肠蠕动,减少肠内毒素吸收,减轻腹胀和肠麻痹[13-14]。外敷时可破血行血,清热解毒,散结消肿,较快缓解患者腹痛、腹胀等症状[15-16]。

本研究结果支持了大黄芒硝在 SAP 治疗中可缓解临床腹胀或腹痛症状,降低血或尿淀粉酶峰值,抑制多种炎症因子表达,促进胰腺渗出的吸收,提高临床疗效。本研究亦存在缺陷,如单中心、样本量较小,尚缺乏更加敏感和特异性指标阐述可能的作用机制;未能进行多因素分析进一步证实大黄、芒硝是否为病情改善的独立治疗因素等,同时大黄、芒硝与其他中医特色技术联用的临床效果,仍需多中心、大样本、特异度及灵敏度更高的观测指标的研究设计方案来进一步证实。

【参考文献】

[1] The Italian Association for the Study of the Pancreas. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(7): 532-543.

[2] 周淼,兑丹华,敖宇,等.重症急性胰腺炎并发肠道免疫功能障碍的实验研究[J].东南大学学报(医学版),2017,36(4):559-563.

[3] 耿兢.大黄芒硝汤保留灌肠联合中医定向透药预防重症胰腺炎并发下肢深静脉血栓疗效评价[J].四川中医,2018,36(8):92-95.

[4] 陈锋,赵煜,熊伟.大黄素通过影响 AQP3 表达水平改善急性重症胰腺炎大鼠的器官功能[J].东南大学学报(医学版),2017,36(4):574-580.

[5] MO XJ, YE XZ, LI YP. Effects of euphorbia kansui on the serum levels of IL-6, TNF-α, NF-κB, sTNFR and IL-8 in patients with severe acute pancreatitis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(2): 154-156.

[6] PORTELLI M, JONES CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16(2): 155-159.

[7] GAO N, YAN C, ZHANG G. Changes of serum procalcitonin(pct), c-reactive protein(crp), interleukin-17(il-17), interleukin-6(il-6), high mobility group protein-b1(hmgb1) and d-dimer in patients with severe acute pancreatitis? treated with continuous renal replacement therapy(crrt) and its clinical significance[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(8): 5881-5886.

[8] LI J, ZHANG S, ZHOU R, *et al*. Perspectives of traditional Chinese medicine in pancreas protection for acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(20): 3615-3623.

[9] 刘建.柴芩承气汤联合大黄芒硝外敷治疗急性胰腺炎临床疗效分析[J].内蒙古中医药,2017,23(24):47-48.

[10] 苟宇.重用生大黄和芒硝治疗急性胰腺炎的疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):475-478.

[11] 杨芳勇,王丽娜,岳小强,等.中药大黄在急性胰腺炎治疗中的临床应用[J].中华胰腺病杂志,2015,15(3):212-214.

[12] 陈鹏,何文华,喻敏,等.大黄辅助治疗重症急性胰腺炎并发胃肠道功能障碍的作用机制[J].中华胰腺病杂志,2015,15(4):280-282.

[13] 杨卫生,吴峰,周岑,等.大黄芒硝汤联合参麦注射液辅助治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(1):59-61.

[14] WANG Y, ZHANG X, LI C. Applying Hot Compresses with rhubarb and mirabilite to reduce pancreatic leakage occurrence in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. Iran J Public Health, 2017, 46(1): 136-138.

[15] 黄泽辉,林震群,周文博,等.早期两路补液联合大黄芒硝散外敷腹部治疗急性胰腺炎的临床效果观察[J].中外医学研究,2018,16(33):3-5.

[16] 郑兴会,沈哲,朱忠伟.芒硝外敷辅助治疗重症急性胰腺炎的临床对照研究[J].现代实用医学,2015,27(1):28-29.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0567-05

52例糖尿病足患者创面微生物分布及药物敏感分析

王 帅[1],吕大伦[1],李 敏[1],端龙胜[1],丁 伟[1],王合丽[1],陈 雷[1],徐姝娟[2]
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1.烧伤整形科;2.脊柱外科,安徽 芜湖 241001)

【摘 要】目的:探讨糖尿病足患者临床资料特点和伤口微生物学与药物敏感特征。**方法:**选取2016年1月~2018年9月我科收治的52例糖尿病足患者临床资料进行回顾性分析。统计患者糖尿病病程、住院时间与费用、实验室检查指标、伤口分布及创面分泌物微生物培养和药物敏感实验结果。**结果:**①白细胞升高29例,占55.77%;贫血36例,占69.23%;血小板升高15例,占28.85%;胱抑素C升高23例,占44.23%;糖化血红蛋白升高28例,占53.85%。②糖尿病病程5年及以上发生糖尿病足30例,占57.69%。③糖尿病足创面右足足趾、足底发生率较高。④不同Wagner分级及生化指标患者住院时间、费用比较差异均无统计学意义。⑤创面革兰阳性菌前三位为金黄色葡萄球菌、无乳链球菌及粪肠球菌,革兰阴性菌前三位为大肠埃希菌、奇异变形杆菌及肺炎克雷伯菌肺炎亚种;革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺及替加环素的灵敏度高,革兰阴性菌对阿米卡星、亚胺培南及厄他培南的灵敏度较高。**结论:**糖尿病足好发于长期糖尿病患者,相关检查结果与患者病情密切相关,创面常见细菌有金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、大肠埃希菌及奇异变形杆菌,随糖尿病足Wagner分级逐渐增高,病原菌由阳性菌向阴性菌转变。

【关键词】糖尿病足;病原菌分布;药物敏感试验
【中图号】R 587.2;R 446.5 **【文献标识码】**A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.016

Microbial distribution and drug sensitivity in diabetic foot wounds: Retrospective analysis in 52 cases

WANG Shuai, LÜ Dalun, LI Min, DUAN Longsheng, DING Wei, WANG Heli, CHEN Lei, XU Shujuan
Department of Burn & Plastic Surgery, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】*Objective*: To observe the distribution of microbial strains and drug sensitivity in diabetic foot wounds. ***Methods*:** Retrospective analysis was performed in 52 cases of diabetic foot wounds treated in our department between January 2016 and September 2018. The clinical data analyzed in current study included the course of diabetes mellitus, hospital stay and expenses, relevant laboratory test indicators, wound distribution, and findings of microbial culture and drug sensitivity test of the wound secretion. ***Results*:** ①Increased white blood cells, anemia, and elevated platelet, cystatin-C and glycosylated hemoglobin were seen in 29(55.77%), 36(69.23%), 15(28.85%), 23(44.23%) and 28 cases(53.85%), respectively; ②Diabetic foot occurred in 30 patients (57.69%) with disease course of 5 years or over; ③Right toe and plantar areas were most involved; ④Length of hospital stay and expenses were insignificant in patients with different ulcer extent by Wagner grading system and biochemical indicators; ⑤Gram-positive bacteria observed in the wounds consisted of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli*, and Gram-negative bacteria were most composed of *Escherichia coli*, *Bacillus mirabilis* and subspecies of *Klebsiella pneumonia*. Gram-positive bacteria were highly sensitive to vancomycin, linezolamide and tiecocycline, and Gram-negative bacteria to amikacin, imamipenem and etapenam. ***Conclusion*:** Diabetic foot easily occurs in patients with long-term diabetes, and relevant test results may closely demonstrate the patient's condition. Common bacteria in the wounds are involved in *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* and *Bacillus mirabilis*. The foot ulcer appears aggravated with higher grade by Wagner classification, and gram-positive bacteria tends to shift to negative ones.

【Key words】diabetic foot wounds; distribution of pathogenic bacteria; drug sensitivity test

---

基金项目:安徽高校自然科学研究项目(KJ2018A0252)
收稿日期:2019-05-16
作者简介:王 帅(1988-),男,住院医师,(电话)18715339871,(电子信箱)wangshuai6213@sina.com;
吕大伦,男,主任医师,硕士生导师,(电子信箱)ldl0776@126.com,通信作者。

目前糖尿病患者人数逐年升高,糖尿病足为糖尿病晚期常见并发症之一。糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer,DFU)指糖尿病引起的神经损害和下肢远端外周血管病变所致的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏[1]。糖尿病足治疗周期长、效果差,创面感染是一个难以忽视的问题,研究显示创面多重耐药菌感染率达 65.6%[2]。有效控制创面感染为众多治疗措施中的一项重要内容。本文回顾性分析糖尿病足患者临床资料特点及伤口微生物学特征和药物敏感实验结果,为糖尿病足治疗提供参考依据。

1　资料及方法

1.1　入选标准　纳入标准:年龄≥18 岁,符合世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准和美国感染病学会对于糖尿病足的相关诊断标准[3]。排除标准:非糖尿病导致足溃疡者;临床资料不全者;合并其他严重脏器疾病者。

1.2　临床资料　2016 年 1 月~2018 年 9 月弋矶山医院烧伤整形科收治符合入院标准糖尿病足患者 52 例(男 36 例,女 16 例),年龄 38~81(59.90±11.30)岁,糖尿病病程 0.1~20(7.70±6.20)年。双侧糖尿病足 7 例,单足 45 例(左足 20 例,右足 25 例)。Wagner 2 级 5 例,Wagner 3 级 26 例,Wagner 4 级 16 例,Wagner 5 级 5 例。

1.3　观察指标

1.3.1　实验室检查指标　统计患者入院首次检测白细胞、血红蛋白、血小板、胱抑素 C、糖化血红蛋白指标。

1.3.2　糖尿病病程　首次确诊糖尿病时间至足部溃疡发病时间。

1.3.3　伤口分布　统计患者伤口分布情况。

1.3.4　各 Wagner 分级患者及不同检测指标患者住院时间及费用。

1.3.5　不同 Wagner 分级及糖尿病病程伤口分泌物细菌培养和药物敏感实验结果。

1.4　统计学处理　采用 Microsoft Excel 2017、SPSS 18.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组均数间比较采用单因素方差分析(ANOVA),两组均数间比较采用独立样本 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　实验室检测指标　白细胞升高 29 例,占 55.77%;贫血 36 例,占 69.23%;血小板升高 15 例,占 28.85%;胱抑素 C 升高 23 例,占 44.23%;糖化血红蛋白升高 28 例,占 53.85%。

2.2　糖尿病病程　病程 5 年以下 22 例,占 42.31%,其中以足部溃疡就诊随后确诊糖尿病患者 6 例,占 11.54%;病程 5 年及以上患者 30 例,占 57.69%,其中 5~9 年 8 例,10~14 年 14 例,15~19 年 4 例,20 年及以上 4 例。

2.3　患者足部伤口分布　52 例患者共 89 处创面,右足足趾及足底伤口发生率较高。见表 1。

表 1　患者伤口分布情况[n(%)]

部位	右足	左足	合计
足趾	16(17.98)	12(13.48)	28(31.46)
足底	14(15.73)	18(20.22)	32(35.96)
足背	12(13.48)	9(10.11)	21(23.60)
足跟	5(5.62)	2(2.25)	7(7.87)
踝部	1(1.12)	0(0.00)	1(1.12)
	48(53.92)	41(46.07)	89(100.00)

2.4　不同 Wagner 分级及不同检测指标患者住院时间及费用　不同 Wagner 分级患者住院时间及费用差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。不同检测指标患者住院时间与费用比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2　Wagner 分级患者住院时间及费用

Wagner 分级	例数	住院时间/d	住院费用/元
2	5	33.00±20.59	34 469.65±26 596.36
3	26	30.77±11.48	30 416.16±12 731.85
4	16	34.56±15.55	36 266.76±15 961.15
5	5	26.20±7.81	29 318.65±14 957.55
F		0.516	0.507
P		0.673	0.680

2.5　52 例患者共送检分泌物培养及药物敏感实验 80 例次,共培养出微生物 66 株,14 例次培养阴性,阳性率 82.50%。革兰阳性菌 33 株,占 50.00%;革兰阴性菌 30 株,占 45.45%;真菌 3 株,占 4.55%。培养结果阳性患者病程主要集中于 10 年以内,为 40 株,占 60.61%。见表 4。

创面培养结果中,革兰阳性菌前三位为金黄色葡萄球菌、无乳链球菌及粪肠球菌,革兰阴性菌前三位为大肠埃希菌、奇异变形杆菌及肺炎克雷伯菌肺炎亚种。见表 5。

表 3 不同检测指标患者住院时间与费用

检测指标	n	住院时间/d	t	P	住院费用/元	t	P
白细胞升高							
是	29	31.90±14.07	0.106	0.916	35 784.71±18 987.05	1.776	0.082
否	23	31.47±14.28			28 359.71±10 776.14		
贫血							
是	36	32.11±14.29	0.305	0.761	33 017.09±15 364.63	0.368	0.714
否	16	30.81±13.83			31 210.16±18 406.55		
血小板升高							
是	15	35.47±16.03	1.235	0.222	33 810.02±12 370.59	0.368	0.714
否	37	30.19±13.06			31 969.64±17 620.10		
胱抑素 C 升高							
是	23	31.04±15.48	0.303	0.763	33 097.96±19 030.75	0.235	0.815
否	29	32.24±13.01			32 026.79±13 853.42		
糖化血红蛋白升高							
是	28	33.50±16.25	0.993	0.326	34 484.24±18 213.69	0.954	0.345
否	24	29.63±10.85			30 186.30±13 449.53		

表 4 患者检出菌种在不同 Wagner 分级伤口及不同糖尿病病程时间的分布情况 株

菌种分类	Wagner 分级				合计	糖尿病病程/年				合计
	2 级	3 级	4 级	5 级		<5	6~10	11~15	≥16	
革兰阳性细菌					33					33
金黄色葡萄球菌	1	8	2	1	12	4	5	1	2	12
无乳链球菌	1	6	2	0	9	1	3	5	0	9
粪肠球菌	0	1	3	0	4	2	1	1	0	4
表皮葡萄球菌	0	0	3	0	3	0	2	0	1	3
链球菌属	1	0	1	0	2	0	0	2	0	2
溶血葡萄球菌	1	1	0	0	2	0	2	0	0	2
路邓葡萄球菌	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1
革兰阴性菌					30					30
大肠埃希菌	0	0	12	0	12	7	2	1	2	12
奇异变形杆菌	0	3	1	1	5	2	1	1	1	5
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	0	1	2	0	3	1	0	1	1	3
阴沟肠杆菌复合菌	0	2	0	0	2	2	0	0	0	2
摩氏摩根菌摩氏亚种	0	1	1	0	2	1	0	1	0	2
铜绿假单胞菌	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1
鲍曼不动杆菌	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
弗氏柠檬酸杆菌	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
彭氏变形杆菌	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
斯氏普罗威登斯菌	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1
普通变形杆菌	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
真菌					3					3
光滑假丝酵母菌	0	2	0	1	3	2	1	0	0	3

表5　主要革兰阳、阴性菌药物敏感培养结果

抗菌药物	金黄色葡萄球菌（n=12）	无乳链球菌（n=9）	粪肠球菌（n=4）	大肠埃希菌（n=12）	奇异变形杆菌（n=5）	肺炎克雷伯菌肺炎亚种（n=3）
头孢噻利	-	1/1	-	-	1/1	-
头孢噻肟	1/1	1/1	-	-	-	-
头孢替坦	-	-	-	6/11	4/4	2/2
头孢唑林	-	-	-	0/6	0/3	1/1
头孢他啶	-	-	-	6/12	4/4	3/3
头孢曲松	-	-	-	5/11	3/4	2/3
头孢吡肟	-	-	-	6/12	4/4	3/3
克林霉素	5/11	0/7	0/4	-	-	-
环丙沙星	10/11	3/8	2/4	5/11	4/4	2/2
红霉素	3/11	0/1	0/4	-	-	-
庆大霉素	10/12	-	2/4	9/11	4/4	3/3
苯唑西林	5/11	-	-	-	-	-
氨苄西林	-	7/7	4/4	0/12	2/4	0/3
氨苄西林舒巴坦	-	-	-	2/11	3/4	2/2
哌拉西林他唑巴坦	-	-	-	8/12	4/4	3/3
万古霉素	11/11	8/8	4/4	-	-	-
复方新诺明	11/12	0/1	-	5/11	4/4	2/2
左氧氟沙星	12/12	5/8	2/4	7/11	4/4	3/3
青霉素	4/12	9/9	4/4	-	-	-
利奈唑胺	11/11	9/9	4/4	-	-	-
莫西沙星	11/11	4/8	3/4	-	-	-
阿米卡星	-	-	-	12/12	4/4	3/3
呋喃妥因	11/11	8/8	4/4	9/11	0/4	1/2
替加环素	11/11	8/8	4/4	-	-	-
亚胺培南	-	-	-	12/12	1/1	3/3
厄他培南	-	-	-	11/11	2/2	2/2
妥布霉素	-	-	-	8/11	4/4	2/2
氨曲南	-	-	-	7/12	3/4	3/3

注：分母为该细菌的药物敏感实验例数，分子为该药物敏感例数；“-”代表未做该药物敏感实验。

3　讨论

糖尿病足为糖尿病晚期并发症，随病情发展及创面感染失控，白细胞计数等指标开始升高。糖化血红蛋白升高在血糖控制不佳的糖尿病足患者中较常见。研究认为氧化应激、内毒素中毒等导致红细胞破坏增多，从而导致糖尿病患者贫血出现较多[4]。胱抑素C对肾功能损伤早期诊断具有指导意义，研究认为糖尿病患者胱抑素C升高易形成糖尿病足，其水平高低与糖尿病足严重程度呈正相关[5]。

有研究指出超过70%糖尿病足患者糖尿病病程在5年以上[6]，本研究结果与上述结果类似。同时发现超过10%患者以足部不明原因溃疡就诊，入院后方确诊糖尿病足，提醒医护工作者对足部不明原因溃疡且治疗效果较差者，需高度警惕糖尿病足可能，及时规范处理，以免延误治疗。

本研究平均住院费用(32 810.46±16 182.86)元，平均住院时间(31.86±14.02)d，其他研究中平均住院费用16 327~19 825元，平均住院天数17~21 d[7-8]，结果相差较大，考虑我科为本院足部溃疡首诊科室，患者基础疾病多且复杂，住院期间部分时间、费用消耗在处理相关基础疾病上，导致住院时间及费用增加。故针对糖尿病足创面，建议成立MDT诊治中心，多学科多方位及时有效介入治疗。

本研究发现糖尿病足创面好发于右足足底及足趾，这与有关报道一致[9]，考虑右足为优势足，足底、足趾受压受伤机会较多、血供较其他部位差等原因导致。

研究还发现Wagner 2级创面培养出细菌5株均为革兰阳性菌；Wagner 3级创面培养出细菌24

株,革兰阳性菌16株,占66.67%;Wagner 4级创面培养出细菌31株,革兰阴性菌20株,占64.52%;Wagner 5级创面培养出细菌3株,革兰阴性菌2株,占50%。提示随创面病情加重,病原菌由阳性菌向阴性菌转变。考虑革兰阴性菌为机会感染菌,随创面病情加重而演变成优势菌及主导菌群。

研究发现革兰阳性菌前三位为金黄色葡萄球菌、无乳链球菌及粪肠球菌,革兰阴性菌前三位为大肠埃希菌、奇异变形杆菌及肺炎克雷伯菌肺炎亚种。革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺及替加环素灵敏度均达到100%,对左氧氟沙星、青霉素等灵敏度也较高,对克林霉素、四环素等灵敏度较低。革兰阴性菌对阿米卡星、亚胺培南等灵敏度达100%,对头孢他啶等三、四代头孢类药物灵敏度一般,对头孢唑林等一代头孢类药物灵敏度较低。应当指出的是大肠埃希菌为革兰阴性菌中首位细菌,头孢唑林等一代头孢类药物全耐药,二、三、四代头孢灵敏度基本在50%以下,对含有β-内酰胺酶抑制剂抗生素灵敏度也较低,提示本科室此细菌耐药性严峻,其耐药机制主要包括产β-内酰胺酶、膜孔变异、青霉素结合蛋白(PBPs)变异、氨基糖苷类修饰酶(AMEs)、基因突变等[10],因此大肠埃希菌除行细菌培养及药物敏感指导抗感染治疗外,需进一步从基因组水平研究此细菌耐药机制,更加科学、合理、准确地使用抗生素。

根据上述结果,建议对Wagner 3级及以下患者早期选用左氧氟沙星、莫西沙星、青霉素等药物抗感染治疗,对Wagner 4级及以上患者可选用阿米卡星、三四代头孢类抗生素。创面脓性分泌物较多、高度怀疑深部组织感染及骨髓炎患者推荐使用万古霉素、利奈唑胺药物治疗,对创面坏死严重、异味明显、高度怀疑有大肠埃希菌等混合感染创面建议使用碳青霉烯类药物治疗。患者应多次行分泌物培养及药物敏感,根据结果及时调整抗感染方案。

综上所述,糖尿病足创面感染情况与疾病最终结局密切相关,不同地区、医院、患者、甚至同一患者不同时期创面微生物种类、药物敏感都存在不同,入院时予以经验性抗感染治疗,随后需根据微生物培养及药物敏感结果及时调整抗感染方案,合理调整用药,避免抗生素滥用及耐药性的发生,提高疾病治疗效果。本研究因纳入例数较少,统计结果难免具有一定局限性,仍需扩大研究样本范围、延长研究时间,以求获得更加科学、准确的研究结果。

【参考文献】

[1] KANDHARE AD,GHOSH P,BODHANKAR SL.Naringin,a flavanone glycoside,promotes angiogenesis and inhibits endothelial apoptosis through modulation of inflammatory and growth factor expression in diabetic foot ulcer in rats[J].Chem Biol Interact,2014,219(16):101-112.

[2] VINODKUMAR CS,SRINIVASA H,BASAVARAIAPPA KG,*et al*.Isolation of bacteriophages to multi-drug resistant Enterococci obtained from diabetic foot:a novel antimicrobial agent waiting in the shelf[J]? Indian J Pathol Microbiol,2011,54(1):90-95.

[3] EEBEN N,OZGUNES I,AKSIT F,*et al*.Healthcare-associated infections and distribution of causative pathogens in patients with diabetes mellitus[J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2013,32(6):821-825.

[4] BONDAR TP,PERVUSHIN IUV,BONDAREVA VP,*et al*.Anemic syndrome in elderly patients with diabetic angiopathy:incidence rate,laboratory diagnosis[J].Klin Lab Diagn,2002,23(8):15-19.

[5] 艾丽根,章晓燕,曾辉,等.血清胱抑素-C水平与糖尿病足溃疡严重程度的关系研究[J].医学研究杂志,2016,45(6):47-51,66.

[6] PIOTR NEHRING,BEATA MROZIKIEWICZ-RAKOWSKA,MONIKA KRZYZEWSKA,*et al*.Diabetic foot risk factors in type 2 diabetes patients:a cross-sectional case control study[J].J Diabetes Metab Disord,2014,13:79.

[7] 洪静,朱虹,吴文俊,等.570例糖尿病足病患者住院费用及影响因素分析[J].中华医院管理杂志,2014(10):755-759.

[8] 李春来,王爱红,胡呈炜,等.糖尿病足患者住院费用调查及影响因素的研究[J].中国糖尿病杂志,2017,25(4):339-343.

[9] 王娟,张兵钱,孙志刚,等.43例严重糖尿病足治疗的临床分析[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2018,13(1):37-42.

[10] 袁佳慧,蔡培泉,糜祖煌.大肠埃希菌耐药机制研究进展[J].现代实用医学,2019,31(3):421-423.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0572-03

急重症患者前两滴指尖血与静脉血糖值相关差异分析

吕小红[1],王梦权[1],周银丽[1],杨俊俊[1],方　帆[1],温亚东[1],吴敬医[2]
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　1.急诊重症医学科 EICU;2.重症医学科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:探究急诊重症患者前两滴指尖血与静脉血糖值的相关性及差异性。**方法**:选取 2018 年 8~9 月入住弋矶山医院急诊重症医学科(EICU)的 24 例患者作为研究对象。住院第 1 天 8 时采集前两滴指尖血测血糖值,3 min 内采集同侧上肢静脉血,立即送检。**结果**:共收集指尖第 1 滴血、第 2 滴血各 24 次,静脉血 24 次。指尖第 1 滴血与第 2 滴血血糖值相关性 0.974(P=0.000);同时检测指尖第 1 滴血与静脉血浆葡萄糖值相关性 0.835(P=0.000);指尖第 2 滴血与静脉血浆葡萄糖值相关性0.865(P=0.000)。指尖第 1 滴血、第 2 滴血血糖值与静脉血血糖值三者之间差异无统计学意义(P=0.162)。**结论**:急诊危重症患者血糖监测可选择第 1 滴指尖血。

【关键词】血糖监测;指尖血;静脉血浆葡萄糖值
【中图号】R 459.7;R 446.11　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.017

Analysis on the difference between the first two drops of fingertip blood and intravenous blood glucose level in acute critically ill patients

LÜ Xiaohong, WANG Mengquan, ZHOU Yingli, YANG Junjun, FANG Fan, WEN Yadong, WU Jingyi
EICU, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To analyze the difference between the first two drops of fingertip blood and intravenous blood glucose level in acute critically ill patients. ***Methods***: Twenty-four patients, admitted to the Emergency Intensive Care Unit(EICU) of Yijishan Hospital of Wannan Medical College between August and September 2018, were recruited as study subjects. The first two drops of fingertip blood were taken at 8 am., and the venous blood was taken in the ipsilateral upper extremity within 3 min from all patients on the first day of admission. All blood samples were immediately subjected to text. ***Results***: The first two drops of fingertip blood and the venous blood were collected from 24 cases. The correlation between glucose level and the first two drops of fingertip blood was 0.974(P=0.000). The correlation of glucose level between the first and the second drop of fingertip blood and the venous blood was 0.835 and 0.865, respectively, (both P=0.000). However, the difference was insignificant in glucose level between the first/second drop of fingertip blood and the venous blood(P=0.162). ***Conclusion***: Determination of the blood glucose level may rely on the first drop of fingertip blood in patients with critical illness.
【**Key words**】 blood glucose measurement; fingertip blood; intravenous blood glucose level

床边快速血糖监测(point-of-care testing,POCT)是医院血糖监测的基本形式,因其操作快速、简单、准确等优点,现已广泛用于各医疗机构的临床实践中。急诊重症病人病情危重且病情进展迅速,及时准确地监测患者血糖变化往往能够改善患者预后[1-2]。但进行血糖检测时是否应该弃去第 1 滴血,国内学者意见不一[3-7]。本研究拟对急诊重症患者前两滴指尖血血糖值是否存在差异进行研究,旨为临床实践提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选取 2018 年 8~9 月入住弋矶山医院急诊重症医学科(emergency intensive care unit,EICU)24 例患者作为研究对象。其中男性 19 例,女性 5 例,年龄 24~90(66.05 ± 18.38)岁;无糖尿病者 23 例,2 型糖尿病 1 例;多发伤 14 例,急性呼吸衰竭 3 例,脑出血 2 例,破伤风 1 例,昏迷待查 1 例,心律失常 1 例,消化道出血 1 例,CPR 术后电击伤 1 例。纳入标准:临床需要进行血糖监测的患者,且患者和

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2016A730)
收稿日期:2019-05-11
作者简介:吕小红(1976-),女,主管护师,(电话) 13305531255,(电子信箱)xh-2048@163.com。

(或)家属知情同意参加该研究者。排除标准:重度脱水及水肿、休克、糖尿病酮症酸中毒、指尖皮肤有污染、破损及凝血功能障碍者[6-8]。

1.2　研究方法

1.2.1　研究设计　遵医嘱检测纳入研究患者 EICU 住院第 1 天 8 时前两滴指尖血血糖值,共采集 24 次指尖血,并记录。遵医嘱常规留取纳入研究的 EICU 住院患者晨 8 时静脉血标本,在检测指尖血糖后 3 min内抽取患者同侧上肢静脉血。采血后立即送静脉血标本行实验室生化检查静脉血浆葡萄糖值,共采集静脉血 24 次。

1.2.2　采集工具　采用 ACCU-CHEK Performa(罗氏)血糖仪进行测试,配套使用 ACCU-CHEK Performa(罗氏)血糖仪试纸(批次代码:476744)。血糖仪放置于清洁、干燥环境中保存,每天监测血糖前使用 ACCU-CHEK Performa(罗氏)质控液进行校对,血糖仪进行更换电池、维修等操作后随即进行质控液校对。血糖试纸密封、避光放置于清洁、干燥环境中保存,取用前检查是否在有效期内,取用时不可接触感应区及测试区,取用后立即关闭试纸桶,防止试纸受潮。

1.2.3　采集方法　根据《中国血糖监测临床应用指南(2015 年版)》[8]、《医疗机构便携式血糖监测仪管理和临床操作规范》[9] 和 ACCU-CHEK Performa(罗氏)血糖仪说明书操作规程进行血糖监测,步骤如下:①检查试纸是否在有效期内,检查试纸是否与密码牌相符,准备采血笔。②用温热的肥皂水将手指洗净,冲洗并完全擦干手指。③75%乙醇擦拭采血部位(食指、中指、无名指指腹)并完全待干。④待干过程中将试纸按箭头方向插入血糖仪,血糖仪自动开机。⑤使用配套采血针穿刺皮肤。⑥将血滴触碰试纸黄色反应区的前沿,采集第 1 滴血测血糖值,并用干棉签轻轻拭去残余血液。⑦更换试纸,轻轻按摩挤压指根部,同法采集第 2 滴血测血糖值。⑧采集完毕,用干棉签轻轻按压采血部位止血,并记录患者信息及两次血糖值。医嘱予以常规留取晨八点血标本,即立即送静脉血标本行实验室生化检查静脉血浆葡萄糖值,采用日立 7500 生化一体机检测血浆葡萄糖。

1.2.4　统计方法　本研究数据采用 SPSS 18.0 进行统计分析。以 $\bar{x}\pm s$ 描述计量资料,组间比较采用随机区组设计的方差分析。相关性分析采用直线相关分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　前两滴指尖血与静脉血血糖值相关性分析　结果显示,FBG1-FBG2 存在相关性 0.974($P=0.000$)(见图 1);FBG1-GLU 存在相关性 0.835($P=0.000$)(见图 2);FBG2-GLU 存在相关性 0.865($P=0.000$)(见图 3)。

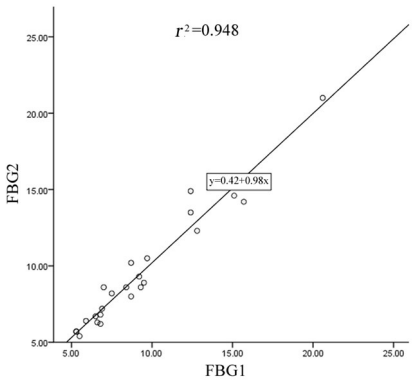


图 1　第 1 滴指尖血与第 2 滴指尖血相关性分析

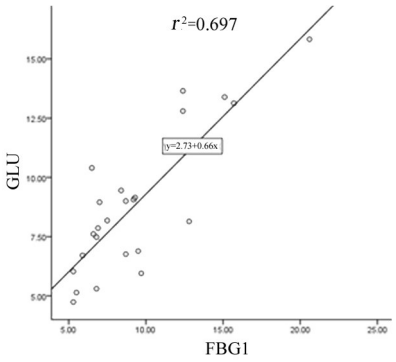


图 2　第 1 滴指尖血与静脉血相关性分析

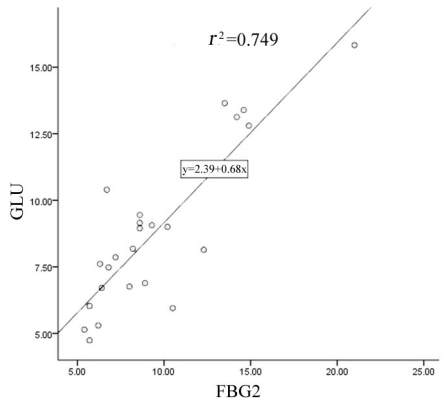


图 3　第 2 滴指尖血与静脉血相关性分析

2.2　前两滴指尖血与静脉血血糖值差异性分析　结果显示,两滴指尖血与静脉血的血糖值差异无统计学意义($P=0.162$),见表 1。

表 1　前两滴指尖血与静脉血血糖值差异性　　mmol/L

对象	n	$\bar{x}\pm s$	F	P
GLU	24	8.82±3.00		
FBG1	24	9.28±3.82	1.897	0.162
FBG2	24	9.50±3.84		

3　讨论

血糖过高或过低均会对机体造成危害,甚至引起患者死亡。高血糖增加机体分解代谢,增加机体感染率,加重原发病,形成恶性循环;高血糖还可能引发溶血反应,损害心血管功能,引发脑水肿及神经细胞坏死;低血糖同样也会引起不可逆性的脑组织损害,研究表明血糖<3.3 mmol/L 是住院患者病死率的独立危险因素[10]。危重病人在创伤、感染等严重应激源的作用下,胰岛素反向调节激素分泌增加导致糖代谢异常,极易导致应激性高血糖的发生,因此准确及时地检测血糖变化对患者预后尤为重要。

关于前两滴指尖血血糖值是否有差异,目前尚无统一定论。部分学者[4,7]研究指出第 1 滴指尖血血糖值和第 2 滴指尖血血糖值差异有统计学意义;也有学者研究指出第 1 滴指尖血血糖值和第 2 滴指尖血血糖值差异无统计学意义[5-6]。本研究结果显示:急诊重症患者第 1 滴指尖血(9.28±3.82)mmol/L 和第 2 滴指尖血(9.50±3.84)mmol/L 差异无统计学意义(P>0.05)。国内学者研究结果不一,可能与影响因素的控制有关。影响指尖血糖检测准确性的主要因素有试纸类型、试纸保存、局部挤压、消毒剂种类等[6,8,11]。①试纸的种类可能会受到血液内葡萄糖、麦芽糖等影响,同时试纸保存不当、过期同样影响检测的准确性;本研究使用的试纸检测方法为葡萄糖脱氢酶法(Mut.Q-GDH)测定血糖值,经突变改良的 Mut.Q-GDH 原理的血糖仪不受麦芽糖、木糖等糖类的干扰,也不会因为暴露在空气中而影响检测结果,检测值更加准确[8]。②过度挤压手指获取指尖血可能会导致组织液外渗,从而稀释第 2 滴血液样本导致测量误差。本研究在获取指尖第 2 滴血过程中按摩指根部而非挤压指尖,并且避免过度按摩,尽量减少组织液外渗的可能。③采血使用的消毒剂可能会残留在指尖,进而稀释第 1 滴血液样本浓度导致测量误差。本研究使用 75% 乙醇作为消毒液,并在消毒液完全蒸发、手指干燥后进行穿刺取样,最大程度避免消毒液影响第 1 滴血检测值的准确性。

关于前两滴指尖血与静脉血血糖值是否有差异,目前尚无统一定论。有学者[5]研究指出:当血糖值<10 mmol/L 时第 1 滴血血糖值更接近静脉血血糖值,当血糖值>20 mmol/L 时第 2 滴血血糖值更接近静脉血血糖值;本研究实验结果得出:前两滴指尖血与静脉血血糖值差异均无统计学意义。

本研究也存在一些不足:①影响血糖检测结果准确性的因素还有红细胞压积、各种内源性和外源性药物的干扰,如水杨酸、维生素 C、尿酸等[9],本研究未涉及以上影响因素。②本研究指尖血与静脉血配对样本量较少,建议增加样本量。

急诊重症患者前两滴指尖血与静脉血血糖值差异均无统计学意义,前两滴血血糖值均可作为检测依据。但是,相比较而言第 1 滴指尖血更接近静脉血血糖值;同时,为减少病人出血量及减轻病人疼痛,体现护理工作的人文关怀,建议取指尖第 1 滴血检测血糖即可。

【参考文献】

[1] AYÇA ALTINCIK, BIRSEN TUĞLU, KORCAN DEMIR, *et al*. Relationship between oxidative stress and blood glucose fluctuations evaluated with daily glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2016, 29(4): 435-439.

[2] MRAOVIC B, SUH D, JACOVIDES C, *et al*. Pa, Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty[J]. J Diabetes Sci Technol, 2011, 5(2): 412-418.

[3] 王小井,王艳莉,平丽霞,等.便携式血糖仪第一滴血与第二滴血检测结果比对分析[J].实用糖尿病杂志,2014,10(2):25-26.

[4] 安凌王,陈林慧,申红,等.第一滴和第二滴末梢血血糖值差异性的多中心临床研究[J].现代生物医学进展,2015,15(31):6086-6090+6189.

[5] 魏秀聪.糖尿病患者毛细血管血糖第一、二滴血与静脉血糖的对照研究[J].中国药物与临床,2018,18(4):669-670.

[6] 程琳芝,丁丽娜,吴晓英.重症患者第一滴和第二滴指尖血血糖值的差异分析[J].中国当代医药,2017,24(32):43-45.

[7] 周玉兰.第一滴和第二滴末梢血与静脉血糖值的差异分析[J].当代护士(学术版),2011(4):142-144.

[8] 中华医学会糖尿病学分会.中国血糖监测临床应用指南(2015年版)[J].糖尿病天地(临床),2016,10(5):205-218.

[9] 中华人民共和国卫生部.医疗机构便携式血糖仪管理和操作规范(试行)[M].北京:人民卫生出版社,2011.

[10] 朱慧芳,王爱民.危重症患者血糖管理的研究进展[J].中华护理杂志,2012,47(5):478-480.

[11] 王煜非.解读 ISO15197:2013 标准[J].中国糖尿病杂志,2014,22(12):1149-1152.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0575-04

双氯芬酸钠联合玻璃酸钠滴眼液治疗白内障术后干眼症疗效分析

王俊芳[1],韩正胜[1],孙　亭[1],朱莹莹[1],张鹏飞[2]
(1.芜湖市第一人民医院　眼科,安徽　芜湖　241000;2.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**:探讨双氯芬酸钠滴眼液和玻璃酸钠滴眼液对白内障术后干眼患者联合应用治疗的效果。**方法**:选取芜湖市第一人民医院眼科2017年1月~2018年12月白内障术后干眼症患者50例50眼,随机分为对照组和实验组,对照组予以玻璃酸钠滴眼液治疗,实验组予以双氯芬酸钠滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗,治疗结束后分别从OSDI问卷、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素染色(FL)、泪液分泌试验(SⅠt)和临床疗效几方面予以比较。**结果**:实验组OSDI评分及FL评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);且实验组BUT及SⅠt高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在临床疗效方面,实验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:双氯芬酸钠滴眼液联合玻璃酸滴眼液钠治疗白内障术后干眼症效果优于单纯使用玻璃酸钠滴眼液者,疗效确切,值得临床推广。

【关键词】双氯芬酸钠滴眼液;玻璃酸钠滴眼液;白内障;干眼症
【中图号】R 777.34;R 779.66　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.018

Efficacy of diclofenac sodium plus sodium hyaluronate eye drops for xerophthalmia following cataract surgery

WANG Junfang, HAN Zhengsheng, SUN Ting, ZHU Yingying, ZHANG Pengfei
Department of Ophthalmology, Wuhu No.1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To evaluate clinical effects of combined diclofenac sodium with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye after cataract surgery.***Methods***: Fifty patients(50 eyes) with xerophthalmina following cataract surgery were included in our department from January 2017 to December 2018, and randomly divided into observational group and control group. Patients in the experimental group were treated with diclofenac sodium plus sodium hyaluronate eye drops, and those in the control group were given single sodium hyaluronate eye drop. The patients in two group underwent questionnaire using Ocular Surface Disease Index(OSDI), and comparison with the breakup time of lacrimal film, findings of fluorescein corneal staining, tear secretion test(Shimmer Ⅰ test) and clinical efficacies.***Results***: Scoring by OSDI, fluorescein corneal staining, breakup time of lacrimal film and Shimmer Ⅰ test was higher in the observational group than in the control group after medication(all $P<0.05$), and the total effective rate was higher in the observational group than in the control group($P<0.05$).***Conclusion***: Diclofenac sodium plus sodium hyaluronate eye drops can be superior to single sodium hyaluronate eye drop in the treatment of xerophthalmia after cataract surgery. The curative effect is definite and worthy of clinical recommendation.

【**Key words**】diclofenac sodium eye drop; sodium hyaluronate eye drops; cataract; xerophthalmia

白内障作为眼科常见疾病,是老年人视力下降的主要原因之一,具有较高的致盲率。目前,手术为其唯一确切有效的治疗方案,可显著提高患者视力。但手术会对眼表环境的稳定产生不良影响,例如引发眼部干涩、患者术后视觉质量下降、眼部异物感和烧灼感等症状,导致患者对术后效果不满意,影响手术整体效果。白内障术后的常见并发症就是干眼,干眼症由多种原因造成,可对患者视觉质量造成严重影响。因此,寻求一种治疗方法能够有效地改善白内障术后干眼症状,从而提高患者术后满意度就成为眼科医师一项重要的工作。我们对双氯芬酸钠滴眼液和玻璃酸钠滴眼液在白内障术后干眼症患者的联合治疗效果方面进行分析,从OSDI问卷调查、泪膜破裂时间(break up time, BUT)检查、角膜荧光素染色(fluorescein corneal staining, FL)和泪液分泌试验(Shimmer Ⅰ test, SⅠt)几个方面进行分析研究,总结如下。

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085MH253)
收稿日期:2019-04-27
作者简介:王俊芳(1985-),女,主治医师,(电话)13855339925,(电子信箱)wangjf718@sina.com;
张鹏飞,男,主治医师,(电子信箱)zhangpengfei1023@126.com,通信作者。

1　资料与方法

1.1　一般资料　从芜湖市第一人民医院眼科 2017 年 1 月~2018 年 12 月间收治的白内障患者中选出 50 人 50 眼干眼症病例,其中男 24 人 24 眼,女 26 人 26 眼,年龄 55~89 岁,平均年龄(73.88±7.953)岁,被选中的患者在术后 2~3 周内以眼部干涩感、异物感、眼红、眼痒、晨起睁眼困难中一种及以上症状就诊,且 BUT<10 s。按患者入院时间编号 1 到 50,采用 EXCEL 生成 50 个均匀分布的随机数字,每位患者对应一个随机数字。将随机生成的数字按大小排列,奇数组作为实验组,偶数组作为对照组。两组所用治疗方法均符合用药规范,符合伦理学要求。实验组男 13 人,女 12 人,平均年龄(72.80±7.34)岁,BUT 平均值(6.20±1.35)s,对照组男 11 人,女 14 人,平均年龄(74.96±8.54)岁,BUT 平均值(5.76±1.27)s,两组患者年龄、性别、BUT 相比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2　治疗方法　对照组患者采用玻璃酸钠滴眼液[珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,5 mL∶5 mg(0.1%),国药准字 H20040352]进行治疗,点术眼,每天 3 次,每次 1 滴,连续治疗 30 d。实验组患者采用双氯芬酸钠滴眼液与玻璃酸钠滴眼液联合治疗,玻璃酸钠的治疗方式、使用剂量与对照组相同;同时给予患者双氯芬酸钠滴眼液[珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,5 mL∶5 mg(0.1%),国药准字 H20050784]治疗,点术眼,每天 3 次,每次 1 滴,连续治疗 30 d。

1.3　观察指标

1.3.1　采用 OSDI 问卷评估眼部症状　OSDI 由视力功能、眼部不适症状、环境触发因素 3 部分组成,共 12 项,每项 0~4 分。视力功能有 4 项(0~16 分);眼部不适症状有 5 项(0~20 分);环境触发因素有 3 项(0~12 分)[1]。不确定题不作答。最后评分=所有得分总和×25/测评题目总数,OSDI 分数越高,代表干眼症状越严重。

1.3.2　BUT 检查　将荧光素钠溶液滴入结膜囊内,被检者瞬目数次后平视前方,测量者在裂隙灯下用钴蓝光的宽裂隙观察整个角膜,嘱被检者最后一次瞬目后保持睁眼,同时开始计时,至角膜出现第 1 个黑斑即干燥斑的时间,记录为泪膜破裂时间,测量 3 次取平均值。正常值为 10~45 s,<10 s 为泪膜不稳定。

1.3.3　FL　将荧光素钠溶液滴入结膜囊内,嘱被检者眨眼后用裂隙灯显微镜的钴蓝光观察。正常的角膜上皮是不着色的,如果显示有着色则表示角膜上皮有缺损。如角膜上皮无着色记 0 分;着色区域面积占角膜总面积小于 1/3 记 1 分;大于 1/3 且小于 1/2 记 2 分,大于 1/2 记 3 分。

1.3.4　SⅠt 检查方法　眼表不使用表面麻醉药物,将试纸的前端在有标记处返折,将试纸前端轻轻放置在被检查者下眼睑结膜面中外 1/3 处,为避免试纸末端刺激角膜影响检测结果,可以让被检查者轻轻闭眼,被检查者在检测期间应避免说话,避免转动眼球,以免影响检查结果。5 min 后取下试纸,记录泪液浸湿滤纸的长度。

1.3.5　疗效判定标准　疗效判断参照王勇[2]的标准,患者经治疗后 BUT>10 s,FL 阴性,SⅠt>10 mm/5 min,干眼症表现消失为治愈;患者 BUT、FL、SⅠt 这 3 项指标中有 2 项恢复正常,干眼症表现明显好转为显效;患者 BUT、FL、SⅠt 这 3 项指标中有 1 项恢复正常,干眼症表现好转为有效;未达到以上标准为无效。总有效率=(有效+显效+治愈)/总例数×100%。

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 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者治疗 30 d 后 OSDI、BUT、FL 及 SⅠt 指标比较　经过 30 d 的治疗后,实验组 OSDI 评分及 FL 评分低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);而实验组 BUT 及 SⅠt 高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

2.2　两组临床疗效比较　在临床疗效方面,实验组总有效率(92.0%)高于对照组(52%),采用秩和检验,差异有统计学意义(Uc=3.621,P<0.05)。见表 2。

表 1　两组患者治疗 30 d 后 OSDI、BUT、FL 及 SⅠt 指标比较(n=25,$\bar{x}\pm s$)

组别	OSDI/分	BUT/s	FL/分	SⅠt/(mm/5 min)
对照组	26.44±1.96	7.16±2.61	1.40±0.96	9.16±2.32
实验组	23.16±1.81	10.16±1.97	0.60±0.58	12.44±2.40
t	6.147	4.586	3.578	4.912
P	0.000	0.000	0.001	0.000

表 2　两组临床疗效比较[n=25,n(%)]

组别	治愈	好转	显效	无效	总有效率
对照组	3(12.0)	2(8.0)	8(32.0)	12(48.0)	13(52.0)
实验组	11(44.0)	6(24.0)	6(24.0)	2(8.0)	23(92.0)

3 讨论

干眼又称角结膜干燥症,是指任何原因引起的泪液质或者量异常,或泪液动力学异常导致的泪膜稳定性下降,并伴有眼部不适和(或)眼表组织损害为特征的多种疾病的总称[3]。干眼症是由于患者泪液质或者量的异常,导致泪膜稳定性下降,同时伴随出现眼部不适或眼表其他病变的一种眼科疾病,干眼会损害眼表,造成泪液渗透压升高和眼表炎症。2007 年国际干眼组织强调了干眼病的病理学核心机制为泪液高渗透压和炎症反应[4],明确了炎症是干眼发病机制中的重要环节,对临床干眼的治疗有着重要的指导意义。

白内障为眼科临床常见病,手术为其治疗唯一确切有效的方法。但是白内障术后患者常出现干眼症,干眼症可严重影响患者术后视觉质量,甚至对患者正常生活造成影响[5],大大降低患者术后满意度。干眼症属于多因素疾病,主要指泪液出现质或者量的异常,造成泪液动力方面的异常,从而导致眼部不适、眼表微环境异常或泪膜不稳定等症状[6]。术中及术后多种因素的共同作用导致了术后干眼的发生,例如术前表麻药物的使用、术中大量的生理盐水的冲洗、术中长时间暴露角膜及术后的炎症反应等,也会改变眼表的微环境,使泪膜渗透压升高,引起眼表病理生理学改变,导致干眼的发生。

大量研究表明,免疫炎症反应为干眼症的发病因素之一[3],唐春舟等通过研究发现[7],眼表炎症反应会加重干眼症状,使眼表环境进一步恶化。我们可以通过药物的作用将眼表的炎性递质清除,有效改善眼表环境,使泪膜代谢逐渐恢复正常,从而改善干眼症状,提高患者满意度。因此抗炎药物可作为治疗干眼的药物之一,局部应用糖皮质激素即为一种常见治疗。但糖皮质激素虽然可以明显缓解眼表的炎性,其不良反应却较多,最常见的就是引起眼压升高[8-9],其机制可能是糖皮质激素对小梁网产生氧化应激刺激从而影响房水流出致眼压升高[10],所以糖皮质激素只能短期应用。相对而言非甾体抗炎药物则是一种更加良好的选择,双氯芬酸钠即是其中一种。双氯芬酸钠滴眼液能够通过抑制前列腺素等炎症因子的合成,而起到控制眼表炎症的作用。通常情况下,患者在局部使用双氯芬酸钠滴眼后,药物便可迅速浸润眼部组织产生药理作用。而且双氯芬酸钠滴眼液通常可表现出较强的抗炎活性,其抗炎效果完全可媲美糖皮质激素,甚至在抑制前列腺素合成方面的效果远远超过了糖皮质激素[11]。此外,双氯芬酸钠滴眼液还能够缓解组织充血水肿,降低眼痛感,稳定细胞膜,相较于糖皮质激素,双氯芬酸钠滴眼液副作用更少、效果更佳。

玻璃酸钠滴眼液作为一种人工泪液,在干眼传统治疗中一直发挥着重要的作用[12]。玻璃酸钠滴眼液的主要成分玻璃酸钠是一种由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰-D-氨基葡萄糖所组成的二糖单位聚合而成的黏多糖,其所具备的大分子网状结构可结合大量水分[13],不仅可以对眼部组织进行保湿,而且还可以促进细胞自我修复,提高泪膜稳定性,有效缓解白内障术后干眼症患者的眼部不适症状。同时,在局部使用时,玻璃酸钠滴眼液的大分子结构可以与角膜表面形成特异性结合,均匀覆盖在角膜表面,有利于眼表组织对其他药物的吸收,提高局部用药的治疗效果[14],优化各项干眼症临床指标。

此次研究中,我们把传统人工泪液和非甾体类抗炎药局部联合应用,在观察指标上选择了 OSDI 评分、BUT、FL 及 SⅠt 这几项指标。OSDI 问卷是在临床工作中常用且准确度较高的一种临床主观指标。而角膜作为干眼观察的一个主要客观指标具有重要的意义,因 FL 具有无刺激、对角膜染色明显等特点而在临床上得到广泛的应用。在我们所选择的观察指标中有一半是以角膜作为观察对象。在此次研究中,实验组结果均优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),且 OSDI 与 FL 结果呈正相关,与 BUT 和 SⅠt 结果呈负相关;在临床治疗效果上,实验组结果也优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在各项观察数据中可以看出,双氯芬酸钠滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗白内障术后干眼症效果优于单纯使用玻璃酸钠滴眼液治疗的效果,可明确改善白内障患者术后不适症状,提高患者白内障术后满意度,疗效确切,值得推广。

【参考文献】

[1] CHRISTOPHE BAUDOUIN, PASQUALE ARAGONA, GYSBE RT VAN SETTEN, *et al*. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(9): 1168-1176.

[2] 王勇,双氯芬酸钠联合聚乙烯醇滴眼液治疗白内障术后干眼症的效果研究[J].基层医学论坛,2019,23(2):199-200.

·法医学·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0578-04

外伤性硬膜下积液部位、时间与人格改变分析

许亚军[1a,1b],戴晓英[2],苏　莉[1a],朱旭阳[1a],洪　亮[1a]
(1.皖南医学院　a.法医学院;b.心理学教研室,安徽　芜湖　241002;2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　风湿免疫科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:探讨外伤性硬膜下积液(TSE)部位数量、积液时间与人格改变的关系。**方法**:对 143 例单纯性 TSE 被鉴定人进行性别、年龄、文化程度、积液部位数量、积液脑区以及积液时间分组,并进行慢性脑器质性人格改变评定量表测量,分析被鉴定人性别、年龄、文化程度、积液部位、积液脑区、积液时间对 TSE 人格改变的影响。**结果**:①TSE 人格改变在性别及年龄上的差异有统计学意义($P<0.05$),在文化程度上的差异无统计学意义($P=0.318$)。②TSE 人格改变在积液部位数量、积液脑区及积液时间上差异有统计学意义($P<0.05$)。③TSE 人格改变与积液部位数量、积液时间呈正相关($P<0.05$)。**结论**:TSE 可引起一定程度的人格改变,该人格改变主要与积液部位数量、积液时间相关,积液时间<30 d 的 TSE 人格改变不明显。

【关键词】法医精神病学;外伤性硬膜下积液;人格改变;积液部位;积液时间
【中图号】R 651.15　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.019

Analysis of the location and duration of traumatic subdural effusion and personality changes

XU Yajun, DAI Xiaoying, SU Li, ZHU Xuyang, HONG Liang
Department of Forensic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the relationship between the location and duration of traumatic subdural effusion (TSE) and personality changes. ***Methods***: 143 victims with simple TSE undergoing medicolegal expertise were grouped by the gender, age, educational background, the number of effusion site, location in cerebral hemisphere and effusion duration, and received measurement with chronic brain organic personality change rating scale to evaluate the impact of the gender, age, educational background, the number of effusion site, location in cerebral hemisphere and effusion duration on the personality changes. ***Results***: The difference was significant in personality changes pertinent to the gender, age, the number of effusion site, location in cerebral

基金项目:安徽高校人文社会科学研究重点项目(SK2018A0205);安徽省高等学校省级质量工程重大教学研究项目(2017jyxm0258)
收稿日期:2019-07-02
作者简介:许亚军(1980-),男,讲师,(电话)13855390991,(电子信箱)30316077@qq.com;
洪　亮,男,副教授,(电子信箱)419837937@qq.com,通信作者。

[3] 赵堪兴,杨培增.眼科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:82.
[4] MICHAEL A LEMP, CHRISTOPHE BAUDOUIN, JULES BAUM, *et al*. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop(2007)[J]. The Ocular Surface, 2007, 5(2): 75-92.
[5] OH T, JUNG Y, CHANG D, *et al*. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery[J]. Jpn J Ophthalmol, 2012, 56(2): 113-118.
[6] 董玮,马莉珍.玻璃酸钠、卡波姆、聚乙二醇、妥布霉素地塞米松对比治疗青光眼合并白内障的临床观察[J].中国药房,2016,27(30):4212-4214.
[7] 唐春舟,徐学东,任洁,等.聚乙烯醇滴眼液预防超声乳化白内障摘除术后干眼症 267 例分析[J].南通大学学报(医学版),2017,37(6):592- 594.
[8] 曾瑾.糖皮质激素性青光眼和高眼压临床分析[J].疾病监测与控制杂志,2013,7(12):759-760.
[9] 李林.糖皮质激素性青光眼 55 例临床治疗分析[J].内蒙古中医药,2013,32(14):78.
[10] POLANSKY JR, FAUSS DJ, CHEN P, *et al*. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product[J]. Ophthalmologica, 1997, 211(3): 126-139.
[11] 张士敏.人工泪液凝胶联合双氯芬酸钠滴眼液治疗干眼症的临床疗效[J].实用中西医结合临床,2019,19(1):151-153.
[12] SYOUGIE; FRISKA, DEWI, *et al*. Effectiveness of sodium hyaluronate eye drops on air traffic controllers with dry eye syndrome[J]. Science, 2018, 24(9): 6551-6553.
[13] 李晓达.玻璃酸钠滴眼液治疗白内障超声乳化术后干眼症的临床疗效分析[J].中国现代药物应用,2017,11(1):141-143.
[14] 马璇.玻璃酸钠滴眼液在白内障患者中的应用效果[J].基因组学与应用生物学,2019,38(1):288-294.

hemisphere and effusion duration following TSE(all $P<0.05$), yet insignificant by educational level($P=0.321$). Personality changes were positively associated with the number of effusion sites and effusion duration of TSE($P<0.05$). ***Conclusion***: Traumatic subdural effusion can cause personality changes, and is related to the number of effusion sites and effusion duration. However, the changes are somewhat cloudy in victims with TSE less than 30 days.

【Key words】 forensic psychiatry; traumatic subdural effusion; personality changes; effusion location; effusion duration

颅脑外伤是指外界因素作用于颅脑,致使脑组织结构及功能受损,外伤性硬膜下积液(traumatic subdural effusion,TSE)是脑外伤常见的并发症[1]。TSE是指在颅脑损伤过程中脑组织在颅腔内剧烈移动,从而导致了蛛网膜的撕裂,无色透明的脑脊液通过被撕破的裂缝流向硬脑膜下和蛛网膜之间的硬膜下腔,此脑脊液不能回流集聚在硬膜下腔形成硬膜下积液[2-3],其发生率与报道不一致,为5%~60%[4],多伴随其他颅脑损伤的存在,单纯性的TSE比较少见,在实际鉴定中遇到的单纯性TSE的鉴定也较少。人格改变是较为常见的一种脑外伤所致器质性精神障碍,目前关于人格改变的研究多局限于脑外伤,未具体到何种脑外伤,也未见关于TSE人格改变的研究,本研究主要探讨TSE的积液部位数量、积液时间与TSE人格改变的关系,为TSE的精神损伤鉴定提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 研究对象为皖南医学院司法鉴定中心2007~2018年按法定程序鉴定、资料完整的单纯性TSE的案例,共143例,被鉴定人年龄14~78岁,平均年龄(53.02±14.76)岁。法医学鉴定时间为颅脑损伤后6~36个月,所有TSE案例均有明确的影像学诊断,经3名以上法医确诊,并判断脑外伤是导致其硬膜下积液的直接原因,对疑难及损伤后果较重的案件进行相关精神状况调查及法医精神病学鉴定。排除标准:①脑外伤既往史;②精神病史;③合并其他颅脑损伤。

1.2 分组 依据性别分为男性组(73例)和女性组(70例)。依据世界卫生组织的年龄划分新标准[5]分为青少年(44岁及以下,40例)、中年(45~59岁,46例)、老年(60岁以上,57例)。依据文化程度分为文盲组(54例)、中小学组(67例)、高中以上组(22例)。依据TSE积液部位的数量分为单部位组(TSE部位只涉及到一个脑区,如左颞部、右额部,共11例);双部位组(TSE部位只涉及到两个脑区,如左额颞部、双额部,共73例);多部位组(TSE部位涉及到三个脑区以上,如左额颞顶部、双额颞部,共59例)。依据TSE积液部位所在大脑半球分组,可分为左脑区(积液部位只位于左侧大脑半球,共24例)、右脑区(积液部位只位于右侧大脑半球,共23例)、双脑区(左右大脑半球均出现TSE,共96例)。依据TSE积液时间分组,可分为短期组(积液时间0~30 d,共28例)、中期组(积液时间31~90 d,共52例)、中长期组(积液时间91~150 d,共36例)、长期组(积液时间151 d以上,共27例)。TSE的积液时间计算以被鉴定人影像学资料第1次显示硬膜下积液开始,以影像学资料最后一次记录积液存在为止。

1.3 研究方法 运用陈大春等[6]编制的慢性脑器质性人格改变评定量表对143例TSE被鉴定人进行测量。该量表分为10个项目,包括情感、意向、社会功能、道德行为以及个性特征等,每个项目按0~3分4个等级评分,确定诊断分值为:6分以下为无人格改变,7~10分为轻度人格改变,11~17分为中度人格改变,17分以上为重度人格改变,量表的灵敏度为96.8%,特异度为81.8%,Kappa值为0.76。以该量表评分作为TSE人格改变的评估指标,分析人格改变程度,以及被鉴定人性别、年龄、教育程度、积液部位数量、积液脑区、积液时间与人格改变的关系。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0进行数据分析。各分组评分采用均数±标准差表示,两组间比较采用t检验;多组间比较采用F检验,多组组间两两比较采用SNK法;对TSE慢性脑器质性人格改变评定量表与各因素的相关性分析采用Pearson相关性分析。检验水准$\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 人格改变程度 慢性脑器质性人格改变评定量表评分最高分为17分,最低分为1分,平均(7.245±4.452)分,68例(47.6%)无人格改变,43例(31.2%)轻度人格改变,32例(22.4%)中度人格改变,无重度人格改变。

2.2 TSE人格改变在性别、年龄、教育程度的差异 结果显示,男性组TSE人格改变评分高于女性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。老年组TSE人格改变评分高于中年组,差异有统计学意义($P<0.05$);而老年组与青少年组、中年组与青少年组间TSE人格改变评分差异无统计学意义($P>0.05$)。不同文化程度间TSE人格改变评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1　慢性脑器质性人格改变评定量表评分在性别、年龄、文化程度的差异

	分组	人格改变评分	t/F	P
性别	男性组(n=73)	8.41±4.55	3.303	0.001
	女性组(n=70)	6.03±4.04		
年龄	青少年组(n=40)	6.78±4.38[ab]	3.389	0.037
	中年组(n=46)	6.24±4.32[a]		
	老年组(n=57)	8.39±4.42[b]		
文化程度	文盲组(n=54)	6.89±4.33	1.154	0.318
	中小学组(n=67)	7.10±4.80		
	高中以上组(n=22)	8.55±3.488		

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 P<0.05。

2.3　TSE 人格改变在积液部位数量、损伤脑区、积液时间的差异　结果显示,多部组 TSE 人格改变评分高于双部位组和单部位组,差异有统计学意义(P<0.05);而双部位组和单部位组 TSE 人格改变评分差异无统计学意义(P>0.05)。双脑部组 TSE 人格改变评分高于右脑部组,差异有统计学意义(P<0.05);而双脑部组与左脑部组、左脑部组与右脑部组间 TSE 人格改变评分差异无统计学意义(P>0.05)。长期组和中长期组 TSE 人格改变评分高于中期组和短期组,差异有统计学意义(P<0.05);而长期组与中长期组、中期组与短期组间 TSE 人格改变评分差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 2　慢性器质性人格改变评分在积液部位数量、积液脑区、积液时间上的差异

	分组	人格改变	F	P
积液部位	单部位组(n=11)	5.73±2.61[a]	13.004	0.000
	双部位组(n=73)	5.78±3.99[a]		
	多部位组(n=59)	9.34±4.47[b]		
损伤脑区	左脑部组(n=24)	6.38±3.41[ab]	3.358	0.038
	右脑部组(23)	5.49±3.80[a]		
	双脑部组(n=96)	7.89±4.70[b]		
积液时间	短期组(n=28)	4.21±2.30[a]	15.322	0.000
	中期组(n=52)	5.98±4.18[a]		
	中长期组(n=36)	9.36±4.44[b]		
	长期组(n=27)	10.00±3.85[b]		

注:多组间两两比较,符号完全不同表示 P<0.05。

2.4　TSE 人格改变与年龄、文化程度、积液部位数量、积液时间的相关性分析　结果显示,TSE 慢性器质性人格改变量表评分与积液部位数量、积液时间呈正相关(r=0.360、0.485,P<0.05);TSE 慢性器质性人格改变评分与年龄、教育程度无相关性(r=0.162、0.109,P>0.05)。见表 3。

表 3　TSE 慢性器质性人格改变评分与各分组相关性检验

		年龄	教育程度	积液部位数量	积液时间
人格改变评分	r	0.162	0.109	0.360	0.485
	P	0.053	0.196	0.000	0.000

3　讨论

关于脑外伤所致人格改变发生比例差异较大,陈敏等[7]运用 MMPI 测量与常模比 92.8%的脑外伤者出现人格异常,李学武等[8]依据 CCMD-3 等有关标准作出颅脑外伤后器质性人格改变的比例为 19.0%。本研究运用慢性脑器质性人格改变评定量表测得 52.4%的 TSE 存在人格改变,这与 Norup 等[9]运用生活健康质量量表(health-related quality of life,HRQOL)测得 59.1%脑外伤存在人格改变较为接近。上述关于人格改变发生比例差异较大的原因是判断的方法不一致,量表测量提示的“人格改变”并非真正意义上的脑外伤所致器质性人格改变中的“人格改变”,其可以理解为人格偏移,并未满足某一诊断标准。同时 CCMD-3 中 5 级编码的各类脑外伤所致器质性精神障碍以及继发性癫痫对人格都存在一定影响,故上述李学武等报道的颅脑外伤后器质性人格改变的比例更为准确。

李晨虎等[10]研究 396 例颅脑损伤患者的人格变化发现颅脑损伤后伴器质性人格障碍者与无人格障碍者在性别、年龄、文化程度上差异均无统计学意义。陈敏等[7]研究显示在 MMPI 的 Hs、D、Pd、Mf、Pt、Sc 这 6 个分量表上男性得分大于女性,在其他分量表上男女差异无统计学意义,且存在文化程度的差异。本研究结果与上述结果均不完全相同:不同文化程度间 TSE 人格改变的差异与李晨虎等研究结果一致;TSE 人格改变评的性别差异与陈敏等研究结果一致;老年组 TSE 人格改变评分高于中年组,而老年组与青少年组、中年组与青少年组间 TSE 人格改变评分差异无统计学意义。其原因可能为:研究对象的不同(本研究的对象是鉴定中的 TSE,不包括其他颅脑损伤),案例数量较小以及判断人格改变使用的标准或量表不一样。

颅脑外伤所致器质性人格改变多见于比较严重的颅脑损伤[11],轻度颅脑损伤后人格障碍者具有较高的神经质维度得分及较低的外向性及顺同性维度得分[7]。单部位组或双部位组的 TSE 颅内硬膜下积液的量较少,符合轻度颅脑损伤表现,其损害后果多为蛛网膜撕破所致,积液压迫仅为一个或两个部位,多为 I 型 TSE[12],损害后果较轻,对人格改变影响较小。而多部位积液的 TSE,其不仅存在蛛网膜

撕破的原发伤,还存在较为严重的多部位颅内压迫症状[13],为Ⅱ型TSE[12],其损害后果较重,人格改变明显。故TSE人格改变不仅与蛛网膜撕破的原发伤相关,还与TSE部位数量以及积液的量相关。

Jared等[14]根据人格和认知方式推测个体可能为左脑显性或右脑显性,大脑连接的偏侧化似乎是大脑网络的一种局部特性,而非全局特性,个体间更强的"左脑"或"右脑"网络强度的全脑表型并不一致,多数人左侧大脑半球为优势半球,左侧额叶在联想启动、信息储存等语言加工中的影响大于右额。本研究表明TSE人格改变在损伤脑区上差异有统计学意义,但左脑与右脑间差异无统计学意义,未能体现Jared等的观点,这可能与数据量不足,右脑区原始损伤较重等原因相关,亦或是TSE引起的颅内压迫症状同时对左右脑都存在一定影响,其主要体现右脑与全脑的差异;而左脑与双脑差异无统计学意义,右脑与双脑的差异无统计学意义,说明一般情况左脑部的TSE损害后果较为严重。同时本研究中左脑部组、右脑部组与双脑部组的差异有统计学意义,也体现了TSE人格改变与积液部位数量的相关性,双脑部组的积液部位数量要比右脑多。

TSE人格改变在积液时间上差异有统计学意义,其与积液的时间呈正相关,即随着积液时间的延长,TSE人格改变越明显。曹德茂等[15]研究报道大部分外伤性TSE会自我吸收,尤其是经过医疗干预者[16-17]及量少者吸收更快,其积液时间多<30 d。此类TSE损伤程度较轻,恢复较好。短期组TSE慢性器质性人格改变量表评分为4.214±2.30,多无人格改变,符合上述理论。TSE长时间未消退,其颅内压持续较高,脑组织长时间受压,其损害后果较为严重。当TSE的积液时间超过90 d时,TSE人格改变变化不明显可能是因为颅内压迫程度会在较高水平维持平衡,当颅内压迫程度超越这个平衡点时,被鉴定人的临床体征就会加重(如剧烈头疼、呕吐、意识障碍等),其会采取医疗干预,故形成更进一步损害后果的可能性较低。故TSE人格改变程度与积液时间密切相关。

综上所述,单纯性TSE可引起一定程度的人格改变,该人格改变主要与积液部位数量、积液时间相关,积液时间小于30 d的TSE人格改变不明显,故在实际鉴定中进行TSE精神损伤评定时,尤其是TSE所致器质性人格改变认定,必须充分考虑TSE的积液部位数量以及积液时间。

【参考文献】

[1] STEPHEN HONEYBUL,KWOK M.Ho.Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury:The relationship between surgical complications and the prediction of an unfavourable outcome[J].Injury,2014,45(9):1332-1339.

[2] 陈志斌,黄祜鸿,宋海鹏,等.外伤后硬膜下积液向硬膜下血肿转化的相关因素分析[J].实用临床医药杂志,2016,20(11):191-192.

[3] 郭振宇,刘重霄,周任,等.外伤性硬膜下积液向慢性硬膜下血肿转化的相关因素探讨[J].神经损伤与功能重建,2016,11(2):122-124.

[4] AARCBI B,CHESLER D,MAULUCCA C,*et al*.Dynamics of subdural hygroma following decompressive craniectomy:a comparative study[J].Neurosurg Focus,2009,26(6):E8.

[5] 本刊编辑部.划分中老年人年龄的标准[J].中国自然医学杂志,2001,3(4):211.

[6] 陈大春,金弘敏.慢性脑器质性人格改变评定量表信度与效度的检验[J].临床精神医学杂志,1997,7(5):270-271.

[7] 陈敏,刘协和,霍克钧,等.333例交通事故所致颅脑损伤患者的MMPI测试分析[J].中国行为医学科学,2003,12(1):57-59.

[8] 李学武,高北陵,吴冬凌,等.颅脑外伤后器质性人格改变的临床分析[J].中国行为医学科学,2005,14(11):981-983.

[9] NORUP A,MORTENSEN EL.Prevalence and predictors of personality change after severe brain injury[J].Arch Phys Med Rehabil,2015,96(1):56-62.

[10] 李晨虎,黄莉娜,张明昌,等.颅脑损伤后器质性人格障碍的司法精神病学分析[J].法医学杂志,2017,33(2):158-161.

[11] 撒兰梅,唐安平,耿娟.司法鉴定中颅脑外伤所致人格改变症状分析[J].新疆医学,2016,46(8):980-982.

[12] MARCO AZ,LUIZ AR,ANTONIO TF,*et al*.Traumatic subdural hygromas:proposed pathogenesis based classification[J].J Trauma,2007,64(3):705-713.

[13] CHAD A TAGGE,ANDREW M FISHER,OLGA V MINAEVA,*et al*.Minaeva Concussion,microvascular injury,and early tauopathy in young athletes after impact head injury and an impact concussion mouse model[J].Brain,2018,141(2):422-458.

[14] JARED A. NIELSEN, BRANDON A. ZIELINSKI, MICHAEL A. FERGUSON,*et al*.An evaluation of the left-brain vs right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging[J].PLo S One,2013,8(8):e71275.

[15] 曹德茂,齐文涛,武永康.阿托伐他汀减少外伤性硬膜下积液转变为慢性硬膜下血肿的临床研究[J].中华危重症医学杂志,2018,11(3):197-199.

[16] 李伟,辛绍岩,魏胜程.创伤性硬膜下积液演变为慢性硬膜下血肿临床观察[J].临床医药文献杂志,2017,4(4):1448-1449.

[17] WANG D,LI T,TIAN Y,*et al*.Effects of atorvastatin on chronic subdural hematoma:a preliminary report from three medical centers[J].J Neurol Sci,2014,336(1-2):237-242.

· 影像医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0582-04

剪切波弹性成像 VTIQ 与 VTQ 技术在鉴别甲状腺 TI-RADS 4 级结节中的对比研究

何丽英,江　峰,刘表虎
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　超声医学科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:探讨甲状腺 TI-RADS 4 级结节的声触诊组织成像与定量(VTIQ)和声触诊组织定量(VTQ)进行鉴别诊断效能。**方法**:选取我院 2017 年 8 月~2018 年 8 月甲状腺 TI-RADS 4 级结节患者 76 例(88 个结节)为观察对象,所有患者均采用 VTIQ、VTQ 诊断,与临床病理切片进行比较,并分析结节内部剪切波速度值(SWV)、截断值、诊断效能。**结果**:VTIQ 的 SWV 平均值高于 VTQ 的 SWV 平均值($P<0.05$),最佳采样参数为 SWV 平均值,VTQ、VTIQ 的 SWV 平均值 ROC 曲线下面积差异有统计学意义($Z=4.026$,$P=0.000$);VTIQ 诊断截断值、灵敏度、特异度,准确率分别为 2.99 m/s、87.50%、89.58%、88.64%,VTQ 分别为 2.77 m/s、72.50%、79.17%、76.13%。**结论**:VTIQ 对甲状腺 TI-RADS 4 级结节鉴别诊断效能优于 VTQ,采样参数宜选择结节 SWV 平均值,截断值为 2.99 m/s 时可同时取得较好的诊断灵敏度和特异度。

【关键词】甲状腺 TI-RADS 4 级结节;声触诊组织成像与定量;声触诊组织定量;剪切波速度值;截断值
【中图号】R 445.1;R 581　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.020

Comparative study on shear wave elastography VTIQ and VTQ in differentiating thyroid TI-RADS grade 4 nodules

HE Liying, JIANG Feng, LIU Biaohu
Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To compare the performance of virtual touch imaging and quantification (VTIQ) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in differential diagnosis of thyroid TI-RADS 4 nodules. ***Methods***: Seventy-six patients (88 nodules) of grade 4 nodules by classification of thyroid imaging reporting and database system (TI-RADS) were included in our hospital from August of 2017 to 2018 as study subjects, who underwent diagnosis with both VTIQ and VTQ. The findings were compared with clinical pathological sections, and analyzed regarding the internal shear wave velocity (SWV) in nodules, cutoff value and diagnostic performance of the two techniques. ***Results***: Mean SWV was higher in VTIQ than in VTQ ($P<0.05$), and decided to be the optimal sampling parameters. The area under ROC curve was significantly different for mean SWV in VTQ and VTIQ ($Z=4.026$, $P=0.000$). The cutoff value, diagnostic sensitivity, specificity and accuracy by VTIQ and VTQ were 2.99 m/s, 87.50%, 89.58% and 94.3%; and 2.77 m/s, 72.50%, 79.17% and 89.5%, respectively. ***Conclusion***: VTIQ is superior to VTQ in differential diagnosis of thyroid TI-RADS 4th grade nodules. Mean SWV is recommended as appropriate sampling parameter, and cutoff value is set at 2.99 m/s that may lead to better diagnostic sensitivity and specificity.

【**Key words**】thyroid TI-RADS grade 4 nodules; virtual touch imaging and quantification; virtual touch tissue quantification; shear wave velocity; cutoff value

甲状腺结节是外科临床治疗中常见疾病,患者在患病后主要表现为甲状腺内存在明显肿块,且可随吞咽动作出现上下移动[1]。甲状腺结节可由多种病因引起,如增生性结节性甲状腺肿、肿瘤性结节、囊肿、炎症性结节均与甲状腺结节的发生密切相关。一直以来,病理检查结果均作为甲状腺结节临床诊断的金标准,但考虑该检查方式对患者具有一定程度的创伤性,因而该检查方式临床应用存在局

基金项目:弋矶山医院引进人才科研基金(YR201511)
收稿日期:2019-04-22
作者简介:何丽英(1985-),女,住院医师,(电话)18119887020,(电子信箱)736028415@qq.com;
江　峰,男,主任医师,教授,(电子信箱)yjsjf@126.com,通信作者;
刘表虎,男,副主任医师,讲师,(电子信箱)lbhwuhu@163.com,通信作者。

限性。甲状腺结节中恶性占5%左右,其中甲状腺TI-RADS 4级有较高的恶变风险,约为5%~80%[2],对甲状腺TI-RADS 4级结节进行准确鉴别诊断是干预的前提。超声检查具有无创、可重复、可动态显示、价格实惠等多种优势,是临床影像诊断甲状腺结节的首选。新型声辐射力脉冲成像技术(ARFI)属于新型的诊断技术,其中的声触诊组织成像与定量(virtual touch imaging and quantification,VTIQ)是ARFI最新技术,具有定性、定量分析结节的作用[3]。本研究将其与传统声触诊组织定量(virtual touch tissue quantification,VTQ)进行比较,探讨两者鉴别甲状腺TI-RADS 4级结节的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2017年8月~2018年8月甲状腺TI-RADS 4级结节患者76例(88个结节)为观察对象,均符合《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》[3]中甲状腺结节相关诊断标准,所有患者均通过外科手术治疗并经病理检查下确诊。所有患者及家属均对研究知情,并自愿签署知情同意书,本次研究已获得我院伦理委员会批准。纳入标准:①按照甲状腺影像报告与数据系统(TI-RADS)中的标准分为TI-RADS 4级;②结节实性成分≥75%,周围有正常甲状腺组织;③均进行外科手术切除;④术前未接受相关治疗;⑤签署知情同意书。排除标准:①伴甲状腺弥漫性病变;②甲状腺峡部结节;③手术禁忌证者;④年龄<18岁者。本组患者男性26例,女性50例,年龄18~78岁,平均年龄(45.43±10.26)岁,结节直径5~28mm,平均(8.77±2.53)mm。

1.2 方法 所有患者均参考《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》进行影像学检查。检查仪器采用SIEMENS Acuson S3000型、S2000型超声诊断仪,探头为9L4,频率4~9 MHz,具有VTQ及VTIQ分析软件。患者仰卧,头后仰,充分显露颈部,常规扫描观察结节部位、大小、边界,内部回声、纵横比,钙化类型等,使用CDFI观察结节内部及周围血流信号,对结节进行TI-RADS分类。

VTQ:纵向扫查结节获取最大截面,手腕部使用微压力,使探头垂直于病灶表面,进行VTQ模式检查,使声束与取样框(5 mm×5 mm)尽量保持平行,将取样框放置在结节的感兴趣区(ROI)内,要求患者屏气,不做吞咽动作,点击“update”,然后获得剪切波速度(shear wave velocity,SWV),每个结节测量7次,去掉最大值及最小值,取5次测量的平均值和中位数,囊性部分SWV计为0 m/s,数值过大无法测出计为9 m/s。

VTIQ:纵向扫查结节获取最大切面,结节成像最清晰,稳定后按“update”键冻结图像,进入VTIQ模式,全图呈均匀的绿色时,代表剪切波弹性分布质量良好,嘱咐患者屏气,获取质量、速度模式图像,将取样框(1 mm×1 mm)放置病灶内不同的感兴趣区域内,取样测SWV值,每个结节测量7次,去掉最大值及最小值后,剩下5组数据取平均值和中位数,单位m/s。

1.3 统计学分析 采用SPSS 18.0统计软件分析,计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验,计数资料用%表示,采用χ^2检验,运用ROC曲线分析诊断效能,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术病理结果 76例甲状腺TI-RADS 4级结节患者中,结节性甲状腺肿34例(44.74%),乳头状癌31例(40.79%),亚急性甲状腺炎3例(3.95%),桥本氏结节3例(3.95%),滤泡状甲状腺癌3例(3.95%),胶原纤维结节1例(1.31%),滤泡状腺瘤1例(1.31%)。共切除88个结节,良性48个(54.55%),恶性40个(45.45%)。直径<10 mm和直径≥10 mm的结节比例差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 甲状腺TI-RADS 4级结节分析[n(%)]

结节类型	个数	直径<10 mm	直径≥10 mm
良性	48	23(47.92)	25(52.08)
恶性	40	16(40.00)	24(60.00)
χ^2		0.554	
P		0.457	

2.2 VTQ、VTIQ的SWV平均值比较 VTIQ的SWV平均值高于VTQ的SWV平均值($P<0.05$),见表2。

表2 VTQ与VTIQ的SWV平均值比较($\bar{x}\pm s$,m/s)

检查方法	良性结节($n=48$)	恶性结节($n=40$)
VTQ	2.58±0.28	2.94±0.35
VTIQ	2.72±0.25	3.28±0.52
t	6.114	5.979
P	0.000	0.000

2.3 VTQ、VTIQ的ROC曲线最佳截断值诊断效能 VTQ的SWV平均值的ROC曲线下面积低于

VTIQ 平均数值 ROC 曲线下面积,进一步对 VTQ、VTIQ 的 SWV 平均值 AUC 进行比较,显示差异有统计学意义($Z=4.026$,$P=0.000$),此时 VTQ 最佳截断值为 2.76 m/s,VTIQ 为 2.99 m/s,VTIQ 平均值诊断灵敏度、特异度均高于 VTQ 平均值。见表 3 和图 1。

表 3　VTQ、VTIQ 的 ROC 曲线最佳截断值诊断效能

检查方法	采样类型	曲线下面积	截断值/(m/s)	灵敏度/%	特异度/%	95%*CI*
VTQ	平均值	0.809	2.76	72.50(29/40)	79.17%38/48)	0.719~0.899
VTIQ	平均值	0.894	2.99	87.50(35/40)	89.58(43/48)	0.817~0.971

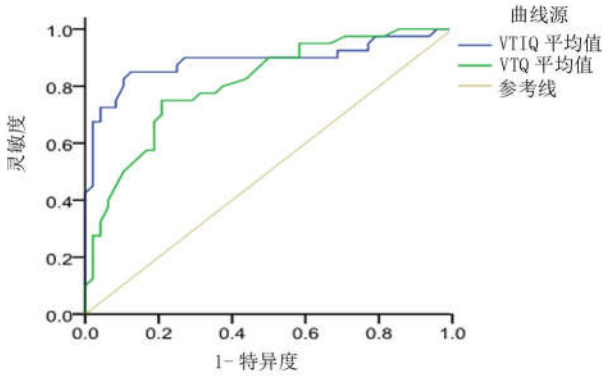


图 1　VTIQ 与 VTQ 模式下平均值的 ROC 曲线

2.4　不同模式下测量 SWV 值　如图 2~3 所示,VTQ 模式下测量 SWV 值为 3.40 m/s,VITQ 模式下病灶不同点的 SWV 值最高为 4.37 m/s,最低为 2.26 m/s。



图 2　常规超声检查图

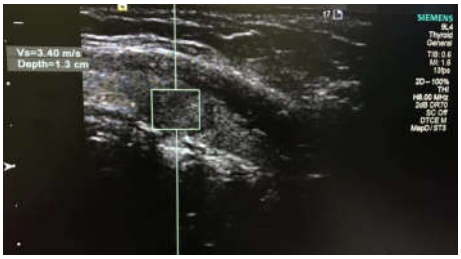


图 3　VTQ 模式下测量 SWV 值

3　讨论

AFRI 是剪切波弹性成像的新一代技术,其能对感兴趣病灶的硬度特征可进行定性、定量的评价[4]。声触诊组织成像是以组织纵向压缩位移为成像基础,直观反映组织硬度,以二维灰阶图像表示组织硬度,图像黑色比例越高,组织越硬;声触诊组织定量成像是组织受压横向震动产生声剪切波,用特定电子仪器采集并处理剪切波信号获得组织剪切波传播速度,并反映感兴趣区域的软硬程度,其值越高,弹性越差,组织越硬。VTIQ 是 VTQ 技术与 VTI 技术的融合,形成一幅二维图像,其反映病灶弹性速度的定量信息和弹性的时间及位移信息,通过测量 SWV 值反映组织的实际硬度,其中 SWV 值越小则弹性越好,组织硬度也越低,属于二维定量弹性成像技术[5]。我们对本研究结果进行了分析。



图 4　VTIQ 模式下 SWV 值

3.1　10 枚良性结节通过 VTQ 超过截断值(2.77 m/s),11 枚恶性结节通过 VTQ 测的 SWV 值低于截断值,可能原因:①VTQ 因取样框大小的限制,很难避开良性结节的钙化,胶原化纤维变,桥本并结节等造成测量 SWV 过大,而恶性结节的炎性基质、液化、坏死区等因素使 SWV 值偏小[6],此原因与 VTIQ 测量部分恶性结节的 SWV 值偏低同理;②VTQ 取样框为 5 mm×5 mm,大小相对固定,当病灶直径<5 mm 时,取样框包含周围正常甲状腺组织,导致测量 SWV 值偏小。

3.2　同一医师检查同一结节(结节直径约 5~8 mm),通过 VTQ 测量 7 次 SWV 值,有时最大值与最小值相差很大;VTQ 测量 SWV 平均值与通过 VTIQ 测量 SWV 平均值差距较大,可能原因:①无法避免颈部血管博动,患者呼吸运动,会影响 SWV 值的准确性[7],②VTQ 为一维剪切波成像,测量的是单点 SWV 值,只能反映结节某一点的硬度,不能反映结节的整体硬度情况[8],VTIQ 是二维剪切波成像,实现了同一速度图多点取样,同时借助质量图能够在

成像质量较高的区域指导 ROI 的选择,使得测量 SWV 值与肿块硬度更接近[9],同时 VTIQ 取样范围最小达到 1 mm×1 mm,从而提高测量 SWV 值的准确性。

3.3 3 例滤泡状腺癌中 2 枚滤泡性甲状腺癌结节通过 VTIQ 测量时 SWV 值低于截断值(2.99 m/s),发现 VTIQ 在诊断甲状腺滤泡状癌时价值不大,与有关研究[6]发现一致,可能是由于甲状腺滤泡状腺癌与甲状腺滤泡状腺瘤的病灶生长方式及其包膜厚度和细胞学特征等生物特性都极为相似[10],其中唯一区别可能是滤泡状癌较易侵犯包膜和血管,呈浸润性,但其内部也多由滤泡组成,与良性甲状腺结节的滤泡细胞质地上并无明显差异,所以甲状腺滤泡癌病灶质地较软,其 SWV 值也常低于诊断界值,因此在鉴别滤泡性质的肿瘤良恶性价值仍需更多数据进行考证。本研究结果显示通过仪器评估组织间的硬度差异进行显像,然而各病灶在其发生及发展过程中弹性系数必然存在一定的重叠,这样测量得到一些感兴趣区内部的剪切波值处于临界值而难以定性,恶性病灶中滤泡状腺癌和髓样癌多因其内质地较软,获得 SWV 值常较低,致数据结果假阴性,其中良性病灶中炎性结节及其内部纤维胶原样变性多因广泛纤维化或结节内部钙化变性,获得 SWV 值常较高,致结果致数据结果假阳性,动脉搏动、气管呼吸运动都会影响测得的剪切波值,造成误诊、漏诊,尚存在一定局限性。常规超声仍作为甲状腺结节良恶性的诊断基础,此研究结果可以显示,VTIQ 技术可作为有效的辅助手段,若 SWV 处于临界值,必要时结合超声造影或 FNA 综合检查,以提高甲状腺可疑结节诊断的准确率。

总之,本研究同时使用 ARFI 传统的 VTQ 技术和新型 VTIQ 技术进行采样获取 SWV 值,其中 VTIQ 技术的 SWV 平均值高于 VTQ 技术,同时恶性结节 SWV 值高于良性结节。表明恶性结节弹性较差,偏质硬。同时比较 VTIQ 与 VTQ 的 SWV 平均值的 ROC 曲线下面积,发现 VTIQ 的 SWV 平均值更适于作为结节采样参数。当 SWV 截断值为 2.99 m/s 时,VTIQ 技术鉴别甲状腺 TI-RADS 4 级结节的灵敏度(87.5%)、特异度(89.58%)、准确率(94.3%)均高于 VTQ 技术。因此,VTIQ 技术在一定程度上完善了以往 VTQ 定量诊断的各种问题,使剪切波弹性超声定量诊断更为科学和可靠[9]。

【参考文献】

[1] 伍珑,李盛妍,倪子龙,等.声触诊组织量化成像技术鉴别诊断甲状腺影像报告和数据系统 4 类甲状腺结节[J].中国介入影像与治疗学,2018,15(12):732-735.

[2] 马春旭,袁卫红,赵艳花,等.99Tcm-MIBI 显像联合超声鉴别诊断甲状腺结节良恶性的临床研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2016,36(4):326-329.

[3] PACINI F,BUNRRONIi L,CIUOLI C,*et al*.Management of thyroid nodules:a clinicopathological,evidence-based approach[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging,2014,31(10):1443-1449.

[4] 李进叶,宋歌声,宋吉清,等.宝石能谱 CT 与常规超声对甲状腺结节良恶性诊断价值的对照分析[J].山东大学学报(医学版),2016,54(3):81-86.

[5] 闫雷,戚庭月,孙红光,等.VTIQ 技术取样框大小对乳腺结节剪切波速度的影响[J].中国超声医学杂志,2017,33(12):1071-1074.

[6] 刘森,沈燕,傅晓红,等.声脉冲辐射力成像技术在甲状腺 TI-RADS 4 类结节中的诊断价值[J].肿瘤影像学,2018,27(1):17-22.

[7] 高晓丽,周丽莉,张桂萍,等.声触诊组织成像与定量(VTIQ)和声触诊组织定量(VTQ)在诊断甲状腺 TI-RADS4 级结节中的对比研究[J].新疆医科大学学报,2018,41(4):452-456.

[8] 李震宇,丁建龙,顾鹏,等.声触诊定量技术与声触诊成像定量技术对甲状腺结节性质的判断价值比较[J].山东医药,2017,57(48):92-94.

[9] 唐力,徐辉雄,李建卫,等.新型声触诊组织成像定量剪切波弹性成像技术鉴别甲状腺结节良恶性的价值[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(3):241-246.

[10] 徐磊,周一波,徐琛,等.声触诊组织成像与定量技术及实时弹性成像技术在甲状腺影像报告与数据系统 4 类结节的应用价值[J].中华医学超声杂志(电子版),2018,15(1):53.

· 预防医学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0586-04

某医学院在校大学生网络成瘾与抑郁、焦虑的相关性研究

艾　东,江敏敏,王艳秋,金岳龙
(皖南医学院　公共卫生学院,安徽　芜湖　241002)

【摘　要】**目的**:探讨某医学院大学生网络成瘾与抑郁、焦虑的关系,为加强大学生心理卫生教育提供科学依据。**方法**:按年级进行分层后,整群抽取某医学院在校大一、大二、大三学生共3738名。本次问卷调查量表包括网络成瘾量表、抑郁量表(SDS)和焦虑量表(SAS)。**结果**:本次调查在校大学生共3738名,其中男生1552人,女生2186人;网络成瘾检出率为28.2%,其中轻度、中度、重度网络成瘾检出率分别为25.0%、3.0%、0.1%;抑郁、焦虑检出率分别为62.5%和5.7%;女生网络成瘾检出率高于男生($Z=-2.474$,$P<0.05$);随着年级的增加,网络成瘾越严重($P<0.05$);未成年的大学生网络成瘾检出率高于成年($Z=-2.156$,$P<0.05$);随着网络成瘾程度的加深,抑郁程度($P<0.05$)、焦虑程度($P<0.05$)越严重。**结论**:网络成瘾对在校大学生会产生抑郁、焦虑的影响。

【关键词】网络成瘾;医学生;抑郁;焦虑
【中图号】R 749.99　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.021

Correlation study on the Internet addiction and depression and anxiety among students in a medical college

AI Dong, *JIANG Minmin*, *WANG Yanqiu*, *JIN Yuelong*
School of Public Hhealth, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the relationship between Internet addiction and depression and anxiety among undergraduates in a medical college for evidences to scientifically plan mental health education for the students. ***Methods***: By stratified sampling method, a total of 3738 students were recruited from the first, second and third year of students in a medical college, and subjected to the questionnaire survey using Internet addiction scale, self-rating depression scale(SDS) and self-rating anxiety scale(SAS). ***Results***: In the 3738 subjects surveyed, 1552 were males and 2186 females. Detection rate of Internet addiction was 28.2%, in which the mild, moderate and severe addiction were 25.0%, 3.0 % and 0.1%, respectively. Depression and anxiety were respectively detected in 62.5% and 5.7% of the students. The detection rate of Internet addiction was higher in female students than in male ones ($Z=-2.474$, $P<0.05$), and Internet addiction tended to be serious with years of schooling ($P<0.05$). Students under the age of 18 were more addicted to the Internet than those of aged over 18 years ($Z=-2.156$, $P<0.05$). Generally, the degree of depression ($P<0.05$) and anxiety ($P<0.05$) was more serious with advance of Internet addiction. ***Conclusion***: Internet addiction should be responsible for depression and anxiety in undergraduates in a medical college.

【**Key words**】Internet addiction; medical students; depression; anxiety

互联网时代的迅速崛起使得越来越多的大学生被网络吸引[1]。网络是一把双刃剑,有效使用是有益的,但使用过度会带来许多问题[2]。网络成瘾(Internet addition, IA)被定义为上网者习惯性地沉浸在网络中,并且长时间依赖于在生理和心理上对上网所带来的快感[3]。网络成瘾会影响大学生的学业水平、社会适应、身心健康和人格发展。有国内研究显示大学生的网络成瘾检出率为11%[4],国外研究显示为21.6%[5]。有研究显示大学生抑郁、焦虑症状的检出率呈逐年上升趋势且增长速度逐渐加快,现已成为影响大学生心理健康水平的重要因素,并且是自杀的高危因素之一[6]。本研究为了解网

基金项目:安徽高校人文社会科学研究项目(SK2018A0204);安徽省高校优秀青年人才支持计划(2014年安徽省教育厅)
收稿日期:2019-06-01
作者简介:艾　东(1968-),男,硕士,(电话)13955373629,(电子信箱)aidong6895@163.com;
江敏敏(1996-),女,2019级硕士研究生,(电话)18895347057,(电子信箱)18895347057@163.com,共同第一作者;
金岳龙,男,教授,(电子信箱)94017416@qq.com,通信作者。

络成瘾与抑郁、焦虑之间的相关性,对某医学院3738名在校大学生进行调查,旨在为大学生心理健康提供指导策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2018年9~11月在某医学院校对2016~2018级3个年级采用分层整群抽样方法共调查3738名在校大学生,其中男生1552人(41.5%),女生2186人(58.5%),一年级2590人(69.3%),二年级624人(16.7%),三年级524人(14.0%)。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查 调查员将自编的一般情况问卷发放给调查对象,问卷内容包括学号、性别、年龄、年级等,以班级为单位,在调查员的指导下填写问卷,20 min后当场收回。

1.2.2 网络成瘾程度的评定 采用Young[7]编制的网络成瘾量表诊断,主要调查大学生对网络的使用程度以及依赖程度,总分<40分,判断为网络正常使用者,40~60分判断为网络轻度成瘾,60~80分判断为网络中度成瘾,>80分判断为网络重度成瘾。

1.2.3 抑郁程度的评定 采用由Zung[8]编制的抑郁自评量表(self-rating depression scale,SDS)对抑郁症状进行评定。抑郁严重指数=总分/80。抑郁严重指数<0.5评定为无抑郁,0.5~0.59评定为轻度抑郁,0.6~0.69评定为中度抑郁,0.7以上评定为重度抑郁。

1.2.4 焦虑程度的评定 采用由Zung[9]编制的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale,SAS)对焦虑症状进行评定。焦虑标准总分<50分评定为无焦虑,50~59分评定为轻度焦虑,60~69分评定为中度焦虑,70分以上评定为重度焦虑。

1.3 质量控制

1.3.1 调查前质控 在正式调查前,对调查员进行统一培训,对本次调查的目的、方法都有明确的了解。

1.3.2 现场质控 对被调查的学生做到知情同意,并且在填写问卷过程中调查员提醒填写注意事项,问卷完成后当场查验是否有无效问卷。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。将收回的问卷根据网络成瘾量表的评定标准,分成普通使用者,轻度、中度、重度成瘾者4组。不同组间比较采用Wilcoxon秩和检验、Kruskal-Wallis H检验和Spearman相关分析进行统计分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 3738名在校大学生中轻度成瘾有935人(25.0%),中度成瘾有114人(3.0%),重度成瘾有5人(0.1%);男生、女生网络成瘾检出率分别为26.0%、29.7%;一、二、三年级的网络成瘾检出率分别为26.3%、31.6%、33.4%;未成年、成年的网络成瘾检出率分别为33.2%、27.7%;抑郁检出有2337人,轻度、中度、重度抑郁检出率分别为28.5%、17.9%、16.1%;焦虑检出有212人,轻度、中度、重度焦虑检出率分别为4.8%、0.8%、0.1%。

2.2 不同特征的网络成瘾状况 在被调查的在校大学生中,男生与女生的网络成瘾情况的差异有统计学意义($P<0.05$);一年级、二年级、三年级的网络成瘾情况的差异有统计学意义($P<0.05$),并且随着年级的增高,网络成瘾的检出率也不断增高($P<0.05$);未成年人与成年人的网络成瘾的检出率的差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 不同性别、年级、年龄的在校大学生网络使用情况比较[n(%)]

变量		网络成瘾程度				Z/χ^2	P
		普通使用者	轻度成瘾	中度成瘾	重度成瘾		
性别	男	1148(74.0)	359(23.1)	41(2.6)	4(0.3)	2.474	0.013
	女	1536(70.3)	576(26.3)	73(3.3)	1(0.0)		
年级	一年级	1908(73.7)	612(23.6)	69(2.7)	1(0.0)	16.245	0.000
	二年级	427(68.4)	175(28.0)	20(3.2)	2(0.3)		
	三年级	349(66.6)	148(28.2)	25(4.8)	2(0.4)		
年龄	未成年	238(66.9)	105(29.5)	13(3.7)	0(0.0)	2.156	0.031
	成年	2446(72.3)	830(24.5)	101(3.0)	5(0.1)		

2.3　不同网络使用情况与抑郁、焦虑程度的比较　结果显示,不同网络成瘾情况与抑郁程度($P<0.05$)、焦虑程度($P<0.05$)之间的差异有统计学意义,并且随着网络成瘾程度的加深,抑郁程度($P<0.05$)、焦虑程度($P<0.05$)也会相应的增加,见表2、3。

表2　不同网络成瘾情况与抑郁程度之间的比较[n(%)]

	网络成瘾情况	抑郁程度				χ^2	P
		正常	轻度	中度	重度		
普通使用者	2684(71.8)	1194(44.5)	771(28.7)	372(13.9)	347(12.9)	265.478	0.000
轻度	935(25.0)	191(20.4)	273(29.2)	256(27.4)	215(23.0)		
中度	114(3.0)	14(12.3)	22(19.3)	41(36.0)	37(32.5)		
重度	5(0.1)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)		

表3　不同网络成瘾情况与焦虑程度之间的比较[n(%)]

	网络成瘾情况	焦虑程度				χ^2	P
		正常	轻度	中度	重度		
普通使用者	2684(71.8)	2599(96.8)	73(2.7)	11(0.4)	1(0.0)	152.688	0.000
轻度	935(25.0)	837(89.5)	85(9.1)	12(1.3)	1(0.1)		
中度	114(3.0)	87(76.3)	20(17.5)	7(6.1)	0(0.0)		
重度	5(0.1)	3(0.6)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)		

3　讨论

网络成瘾在大学校园内已经成为普遍现象之一。此次调查结果显示,该所医学院校的网络成瘾检出率为28.20%,高于对中国大学生的网络成瘾检测率的研究结果(9%~13%)[4],也高于国外的研究结果(21.6%)[5],这可能与使用不同量表,地区差异有关。

本研究表明,男生的网络成瘾检出率低于女生,这与一些研究结果不同[10],可能是与调查对象及男女生性格、生理心理特点不同有关。不同年级的网络使用程度有所不同并且随着年级的增高,网络成瘾检出率也随之增高,与李晓梅等研究结果[11]不一致,但与苏瑞等[12]的研究结果相同,可能是因为随着年级的增高学习科目增多,学习压力也逐渐增大,学生想通过上网来释放压力,因此沉迷于网络或者是由于低年级的社团活动较多,导致上网时间比较少而高年级学生校内统一课余活动较少,从而有较多的时间去接触手机、电脑等进行上网。未成年人与成年人的网络使用程度也有所不同,未成年人的网络成瘾检出率高于成年人,可能是因为未成年人对自己的约束力不够,喜欢追求新鲜事物,从而导致上网的时间比较多。

此次研究显示,该医学院校的抑郁检出率高达62.5%,可能是因为大学生的心理正处于不成熟走向成熟的过渡阶段,容易出现理想与现实相差很大的心理落差从而导致心理障碍的发生,常见如焦虑抑郁等。同时该研究表明,不同网络使用情况与抑郁、焦虑程度呈一定的正相关,随着网络成瘾程度的增高,抑郁、焦虑的程度也随之增高。这与一些研究成果相似[12],在校大学生过度沉迷于网络,人际关系紧张,精神颓废,使其变得更加内向和自我封闭,容易引起抑郁、焦虑的负面情绪。并且Young[13]的研究指出,有抑郁相关的人格特征容易促成网络成瘾的形成,从而导致恶性循环。此次研究的不足在于采用的是问卷调查的方式,难以保证每份问卷的质量,若部分调查对象不作回答,难以知道原因。

综上所述,网络成瘾会给在校大学生带来心理生理上的问题,是大学生面临的严重问题之一。因此,多组织学生参加校园集体活动,既可以减少学生的上网时间,又能使学生多进行人际交流,进而预防抑郁、焦虑的负面情绪。学校还应定期进行学生的心理测试,对重点人群进行心理咨询和疏导,并对网络成瘾且有抑郁、焦虑负面情绪的学生进行有效心理干预,减轻心理负担,增强心理素质。

(下转第592页)

·预防医学·　文章编号:1002-0217(2019)06-0589-04

老年艾滋病住院患者衰弱与认知功能现状及相关性研究

吕春容,赵　霞,邬晓丽,张　丽,张晓艳,郭　慧,高　英,杨露艳
(成都市公共卫生临床医疗中心　感染科,四川　成都　610066)

【摘　要】**目的**:调查老年艾滋病住院患者衰弱与认知功能的现况,并了解两者的相关性。**方法**:2018 年 9 月~2019 年 3 月采用 FRIED 衰弱表型量表(FP)、画钟试验(CDT)对 120 名老年艾滋病住院患者进行问卷调查,并用 Pearson 相关分析探讨两者的相关性。**结果**:回收有效问卷 108 份,有效回收率 90%;108 名老年艾滋病住院患者中,衰弱 64 例(59.3%),衰弱前期 41 例(38%),健康 3 例(2.8%);认知障碍 46 例(42.6%),认知正常 62 例(57.4%);Pearson 相关分析显示,老年艾滋病住院患者的衰弱得分与认知功能具有相关性($r=-0.326$,$P<0.05$)。**结论**:老年艾滋病住院患者衰弱与认知障碍的发生率较高,且两者具有相关性,应重视老年艾滋病患者衰弱及认知状况,探索有效的干预措施。

【关键词】老年;艾滋病;衰弱;认知
【中图号】R 512.91　【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.022

Frailty and cognitive function status in elderly inpatients with AIDS

LÜ Chunrong, ZHAO Xia, WU Xiaoli, ZHANG Li, ZHANG Xiaoyan, GUO Hui, GAO Ying, YANG Luyan
Department of Infectious Diseases, Public Health Clinical Center of Chengdu City, Chengdu 610066, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the status of frailty and cognitive function in elderly inpatients with HIV/AIDS for understanding relationship between frailty and cognition. ***Methods***: One hundred and twenty elderly inpatients with HIV/AIDS underwent questionnaire survey with Frailty Phenotype Scale and Clock Drawing Task (CDT) between September 2018 and March 2019. Then Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between frailty and cognitive function. ***Results***: A total of 108 valid questionnaires (90%) were retrieved. In the 108 elderly inpatients, prevalence of frail was seen in 64 (59.3%), and pre-frail state was found in 41 (38%). Only 3 (2.8%) were in healthy state. Cognitive impairment was seen in 46 (42.6%), and normal cognition in 62 (57.4%). Pearson correlation analysis showed that the frail scoring was correlated with cognitive function in elderly AIDS inpatients ($r=-0.326$, $P<0.05$). ***Conclusion***: Elderly inpatients with HIV/AIDS have higher prevalence of frailty and cognitive impairment, and frailty appears strongly associated with cognitive status. The findings suggest that attention should be paid to the frailty and cognitive function in the elderly AIDS inpatients by provision of effective interventions.

【**Key words**】gerontism; AIDS; frailty; cognition

目前,高效联合抗反转录病毒治疗使 HIV 感染者的预期寿命延长;加之老年人发生不安全高危性行为人数增多,使得老年 HIV/AIDS 患者的发病率呈逐年上升趋势[1]。国际上通常将 15~49 岁年龄组的人群设定为成年人,50 岁及以上的人群设定为老年人。研究显示老年 HIV/AIDS 患者随着年龄的增长,更易发生心血管疾病及身体功能的改变,并发症的发生概率更高,预后也更差;但这些问题并不能完全由年龄、HIV 疾病的严重程度或持续时间,抗逆转录病毒药物的毒性来解释,衰弱可能是其影响因素[2]。虽然系统评价[3]已证实衰弱是影响慢性疾病预后及转归的重要因素,但衰弱与 AIDS 引起的各种并发症的相关性尚不明确。艾滋病轻度认知功能障碍作为艾滋病神经系统疾病最常见的并发症,目前尚少有研究报道。因此,本研究初步探讨衰弱与老年认知功能的相关性,以期为老年 AIDS 患者衰弱及认知功能的预防提供依据。

1　对象与方法

1.1　研究对象　2018 年 9 月~2019 年 3 月采用便

基金项目:四川省卫生计生委科研课题(普及应用)(18PJ243)
收稿日期:2019-06-14
作者简介:吕春容(1973-),女,副主任护师,(电话)13689095085,(电子信箱)892009052@qq.com。

利抽样法选取成都市某传染病院老年 AIDS 住院患者作为调查对象。纳入标准:①年龄≥50 岁;②诊断为 AIDS 患者,诊断标准为中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[4];③意识清楚,能明确表达自身情况并配合完成身体评估测试;④知情同意并自愿参加本研究。排除标准:①有语言交流障碍、听力障碍或视力障碍;②严重的心、肺功能不全者;③精神疾病者;④偏瘫患者。

1.2　调查工具

1.2.1　一般资料　包括年龄、性别、CD4 计数、学历、婚姻状况、居住地、感染途径等。

1.2.2　FRIED 衰弱表型量表(frailty phenotype,FP)　采用 FP 量表评估老年艾滋病患者衰弱状况,该量表由 Fried 等[5]于 2001 年编制,为目前应用最广泛的衰弱评估量表。共包括 5 个指标:自然体质量下降、步行速度、握力、躯体活动量、疲乏,每个指标得分为 0 分或 1 分,共计 0~5 分:3~5 分为衰弱,1~2 分为衰弱前期,0 分为健康。

1.2.3　画钟试验(clock drawing task,CDT)　采用 CDT[6]评估老年艾滋病患者的认知状况,方法为让老年患者在白纸上画 1 个钟表的表盘,把数字写在正确的位置上,并正确标出调查者所说的时间位置(包括时针和分针),圆圈、数字、指针中正确 1 项得 1 分,均正确则为满分 4 分,0~2 分为有认知功能障碍,3~4 分为认知正常。

1.3　调查方法　采用问卷调查法。于 2018 年 8 月统一培训课题组的护理人员进行调查,培训内容包括问卷调查内容及填写标准,培训合格后方可进行调查。然后对符合纳入排除标准的老年 AIDS 患者以面对面方式进行调查,问卷当场收回并检查以确保资料完整性。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 21.0 对数据进行录入和分析,数据录入由双人进行,并交叉核对。本研究中性别、婚姻状况、学历等计数资料采用例数(百分率)表示;正态分布的年龄、FP 量表得分、画钟试验得分等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,衰弱与认知功能的相关性采用 Pearson 相关分析和偏相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般情况　共调查 120 名老年艾滋病住院患者,回收有效问卷 108 份,有效回收率 90%。108 名患者年龄 50~87(62.12±8.97)岁,详见表 1。

表 1　108 名老年艾滋病住院患者衰弱和认知的基本情况比较

社会学特征	人数	衰弱	衰弱前期	不衰弱	Z▲	P	认知障碍	认知正常	χ^2	P
性别					-0.161	0.872			4.031*	0.064
女	25	15	8	2			15	10		
男	83	49	33	1			31	52		
年龄/岁					7.489	0.058			10.688*	0.011
50~59	47	23	21	3			14	33		
60~69	42	25	17	0			18	24		
70~79	12	10	2	0			9	3		
≥80	7	6	1	0			5	2		
学历					8.588	0.072			9.324#	0.018
小学	56	36	18	2			31	25		
初中	40	24	15	1			13	27		
高中	7	4	3	0			2	5		
大学	5	0	5	0			0	5		
婚姻状况					3.429	0.330			3.247#	0.312
未婚	1	1	0	0			0	1		
已婚	81	45	34	2			32	49		
离异	17	13	4	0			8	9		
丧偶	9	5	3	1			6	3		
CD4 计数					1.074	0.585			0.330*	0.872
0~200	80	49	30	1			33	47		
201~500	23	13	8	2			11	12		
≥501	5	2	3	0			2	3		

注:▲为秩和检验,* 为卡方检验,#为 Fisher 精确检验。

2.2　老年艾滋病住院患者衰弱的状况　108名老年艾滋病住院患者的FP量表得分为(2.81±1.33)分,见表1。衰弱各指标的发生情况见表2。此外,老年艾滋病住院患者衰弱状况与国内社区老年人[7]相比,在衰弱发生率上差异有统计学意义,见表3。

表2　老年艾滋病住院患者衰弱指标发生情况[n(%)]

衰弱指标	未发生	发生	排序
握力下降	33(30.6)	75(69.4)	1
躯体活动量低	35(32.4)	73(67.6)	2
自诉疲乏明显	46(42.6)	58(53.7)	3
体质量下降	58(53.7)	50(46.3)	4
步行速度慢	68(63.0)	40(37.0)	5

表3　老年艾滋病住院患者与社区老年人衰弱发生率比较[n(%)]

组别	例数	无衰弱	衰弱前期	衰弱
老年艾滋病住院患者	108	3(2.8)	41(38.0)	64(59.3)
社区老年人	683	295(43.2)	312(45.7)	76(11.1)
χ^2		64.867	2.248	148.312
P		0.000	0.134	0.000

2.3　老年艾滋病住院患者的认知功能状况　108名老年艾滋病住院患者的CDT得分为2.56±1.42分,认识功能状况详见表1,与国内163名老年人[8]相比(1.94±1.27),差异有统计学意义(t=3.752,P=0.000)。

2.4　老年艾滋病住院患者衰弱与认知功能的相关分析　Pearson相关分析显示,老年艾滋病住院患者衰弱与认知功能存在负相关;控制了年龄的混杂因素后,偏相关分析发现两者仍具相关性;进一步分析,仅握力与认知功能具有相关性,详见表4。

表4　老年艾滋病住院患者衰弱各指标与认知功能的相关分析

指标	画钟试验总分			
	r^*	P^*	$r^\#$	$P^\#$
握力下降	0.352	0.000	0.279	0.004
躯体活动量低	0.050	0.608	0.071	0.468
自诉疲乏明显	0.161	0.096	0.163	0.093
体质量下降	0.142	0.143	0.066	0.501
步行速度慢	0.180	0.063	0.106	0.276

注:*为Pearson相关分析,#为控制了年龄的偏相关分析。

3　讨论

3.1　老年艾滋病住院患者衰弱情况　从结果可知,老年艾滋病住院患者的衰弱发生率高达59.3%,比国内社区老年人衰弱发生率高[7];可能与艾滋病患者的身体功能、免疫激活、炎症等因素与衰弱之间存在相关性有关[9]。Alcaide等[10]研究表明,接受抗逆转录病毒治疗的老年妇女比未受感染的同龄对照组具有更高的免疫激活、疲劳和衰老状态。加之,与普通人群相比,艾滋病患者随着年龄增长,发生多重疾病的风险也更高,因此,这些因素可能使艾滋病患者在老化过程中的衰弱发生率较普通住院患者高。

3.2　老年艾滋病住院患者认知功能状况　本研究结果表明:认知障碍有46例,占比42.6%,比国内社区老年人认知障碍的发生率高[8],可能与艾滋病患者的HIV病毒感染、ART治疗及老化等因素相关。Katuri等[11]研究显示,HIV病毒会在大脑中引起大量炎症,阻止神经细胞形成及正常功能,损害大脑,促进神经认知障碍的发生与发展。同时,研究[12]证实,治疗艾滋病的某些抗逆转录病毒药物也可增加患者患神经系统疾病的可能性,如齐多夫定、依非韦仑、替诺福韦,可在体外和体内阻止神经干细胞的增殖和分化。此外,年龄大、CD4计数低、血浆和CSF病毒载量低、ARV方案、HCV共感染也是神经认知障碍发展的重要危险因素[13]。

3.3　老年艾滋病住院患者衰弱与认知功能的相关性　Pearson相关分析及偏相关分析结果表明:老年艾滋病住院患者的衰弱与认知功能为负相关,即越衰弱,认知功能越差,与方向阳等[14]研究结果一致。进一步分析表明,认知功能主要与衰弱指标中的握力相关。虽然有关握力与认知功能相互作用的机制尚不清楚,但研究显示握力强度可能会影响整个神经系统的兴奋性,在对受试者进行手部运动时用功能磁共振成像对大脑进行检查发现,大脑神经系统会出现明显激活[15];同时,本研究中老年AIDS住院患者的衰弱指标发生情况排序发现:握力下降排序第一,可见改善老年AIDS住院患者的握力状况可能对疾病的进展及预后具有重要意义。

综上所述,老年艾滋病住院患者衰弱的发生率高,认知障碍发生率也较高,衰弱与认知障碍显著相关,应对老年艾滋病患者的衰弱及认知状况引起高度重视,探索有效的干预措施。

【参考文献】

[1] 中国疾病预防控制中心.国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2016:8-10.

[2] CALCAGNO A,NOZZA S,MUSS C,*et al*.Ageing with HIV:a multidisciplinary review[J].Infection,2015,43(5):509-522.

[3] KOJIMA G.Frailty as a predictor of hospitalisation among community-dwelling older people:a systematic review and meta-analysis[J].Journal of Epidemiology & Community Health,2016,70(7):1-18.

[4] AIDS AND HEPATITIS C PROFESSIONAL GROUP,SOCIETY OF INFECTION DISEASES,CHINESE MEDICAL ASSOCIATION,CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.Chinese guidelines for diagnosis and treatment of HIV/AIDS(2018)[J].Infectious Disease Information,2018,31(6):481-499.

[5] FRIED L P,TANGEN C M,WALSTON J,*et al*.Frailty in older adults evidence for a phenotype[J].Journals of Gerontology,2001,56(3):m146-m156.

[6] PAULA JJD,MIRANDA DMD,MORAES END,*et al*.Mapping the clockworks:what does the clock drawing test assess in normal and pathological aging[J]? Arquivos de Neuro-psiquiatria,2013,71(10):763-768.

[7] 奚兴,郭桂芳.社区老年人衰弱现状及其影响因素研究[J].中国护理管理,2014,14(12):1315-1319.

[8] 凌雁武,张秀华,韦学玉,等.广西铝矿区老年人群认知能力与头发及饮水中铝含量关系研究[J].神经解剖学杂志,2008,24(5):508-513.

[9] ERLANDSON KM,ALLSHOUSE AA,JANKOWSKI CM,*et al*.Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy[J].J Infect Dis,2013,208(2):249-259.

[10] ALCAIDE ML,PARMIGIANI A,PALLIKKUTH S,*et al*.Immune activation in HIV-infected aging women on antiretrovirals-implications for age-associated comorbidities:a cross-sectional pilot study[J].PLoS One,2013,8(5):e63804.

[11] KATURI A,BRYANT J,HEREDIA A,*et al*.Role of the inflammasomes in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive disorders[J].Exp Mol Pathol,2019,108:64-72.

[12] XU P,WANG Y,QIN Z,*et al*.Combined medication of antiretroviral drugs tenofovir disoproxil fumarate,emtricitabine,and raltegravir reduces neural progenitor cell proliferation in vivo and in vitro[J].J Neuroimmune Pharmacol,2017,12(4):682-692.

[13] VALCOUR VG.HIV,aging,and cognition:emerging issues[J].Top Antivir Med,2013,21(3):119-123.

[14] 方向阳,陈清,陆玫,等.社区老年人认知功能障碍与衰弱的关系研究[J].中国全科医学,2018,21(2):185-189.

[15] 成学慧,李海云.握力刺激强度与运动皮层激活相关性的 fMRI 研究[J].北京生物医学工程,2010,29(1):30-34.

(上接第 588 页)

【参考文献】

[1] LI C,DANG J,ZHANG X,*et al*.Internet addiction among Chinese adolescents:The effect of parental behavior and self-control[J].Computers in Human Behavior,2014,(41):1-7.

[2] CERNIGLIA L,ZORATTO F,CIMINO S,*et al*.Internet Addiction in adolescence:Neurobiological,psychosocial and clinical issues[J].Neuroscience & Biobehavioral Reviews,2016(76):174-184.

[3] KARDEFELTWINTHER D,HEEREN A,SCHIMMENTI A,*et al*.How can we conceptualize behavioural addiction without pathologizing common behaviours[J]? Addiction,2017,112(10):1709-1715.

[4] YAO-JUN S,TONG Z,YAN-QIU W,*et al*.Internet addiction detection rate among college students in the People's Republic of China:a meta-analysis[J].Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health,2018,12(1):25.

[5] MASARU T,TEO AR,MASAKI S,*et al*.The prevalence rate of internet addiction among Japanese college students:two cross-sectional studies and reconsideration of cut-off points of Young's internet addiction test in Japan[J].Psychiatry and Clinical Neurosciences,2018,72(9):723-730.

[6] 王爱芹,孟明珠,孔丽娜,等.我国医学类大学生焦虑症状检出率的 meta 分析[J].中国卫生统计,2015,32(05):841-843.

[7] YOUNG K,PISTNER M,O'MARA J,*et al*.Cyber Disorders:The Mental Health Concern for the New Millennium[J].CyberPsychology & Behavior,1999,2(5):475-479.

[8] ZUNG WW,RICHARDS CB,SHORT MJ.Self-rating depression scale in an outpatient clinic.Further validation of the SDS[J].Arch Gen Psychiatry,1965,13(6):508-515.

[9] ZUNG WW.A rating instrument for anxiety disorders[J].Psychosom,1971,12(6):371-380.

[10] 马东云,李妮娜,郭瑶,等.某医学院大学生网络成瘾者的冲动性人格特征及其与认知功能的关系[J].中国健康心理学杂志,2018,26(1):103-106.

[11] 李小梅,阳国丽,蒋德勇.大学生网络成瘾现状及其影响因素的logistic 回归分析[J].职业与健康,2015,31(05):665-668.

[12] 苏瑞,汤鸿璐,段晓丽.高校大学生网络成瘾和精神抑郁状况关系研究[J].兰州教育学院学报,2019,35(02):164-166.

[13] YOUNG KS,ROGERS RC.The Relationship Between Depression and Internet Addiction[J].CyberPsychology & Behavior,1998,1(1):25-28.

·医学教育研究·　文章编号:1002-0217(2019)06-0593-03

基于微信公众平台的《药学综合知识与技能》教学模式改革研究

周玉燕,李　萍,秦国正,包淑云,王国栋
(皖南医学院　药学院,安徽　芜湖　241002)

【摘　要】**目的**:为适应国家执业药师资格考试的发展,将微信公众平台应用于《药学综合知识与技能》的教学改革中,考察新的教学方法对提高教学效果的作用。**方法**:以皖南医学院2016级药学本科生为研究对象,随机分为研究组与对照组,分别采用传统教学方式和基于微信公众平台的多元混合教学方式,研究提高课堂兴趣,增强学习效率,提升问题解决能力的教学方法。**结果**:研究组学生利用微信公众平台完成该门课程学习后,期末考试成绩平均(87.89±7.73)分,而对照组为(74.96±11.65)分,研究组的成绩高于对照组($P<0.05$)。**结论**:利用微信公众平台作为《药学综合知识与技能》教学改革的手段,形式新颖,学生接受度高。与传统教学方法相比,取得了更好的教学效果。

【关键词】药学综合知识与技能;教学改革;微信公众平台
【中图号】G 642.4;G 434　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.023

Model reform in teaching Integrated Pharmaceutical Knowledge and Skills based on WeChat platform

ZHOU Yuyan, LI Ping, QIN Guozheng, BAO Shuyun, WANG Guodong
School of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To assess the outcomes of reformed teaching model in instruction of Integrated Pharmaceutical Knowledge and Skills based on WeChat open platform for satisfying the needs of learners in following national licensed pharmacist examination. ***Methods***: Undergraduates majoring in pharmacy, enrolled in 2016 in our college, were included as study subjects, and randomized into observational group and control group. Students in the control group were taught with conventional teaching method, and those in the observational group were given additional instruction on WeChat platform basis besides conventional classroom curriculum. Then the two groups were compared concerning the learners' interest in classes, learning efficiency, improvement in problem solution and acceptability towards the reformed teaching method. ***Results***: Average scoring was 87.89±7.73 for students in observational group, and 74.96±11.65 for the controls after completion of the course. The difference was significant ($P<0.05$). ***Conclusion***: Reformed model of instructing Integrated Pharmaceutical Knowledge and Skills based on WeChat open platform can be a novel teaching method with higher acceptability from the undergraduates, and lead to better teaching effects than the conventional classroom curriculum.

【**Key words**】integrated pharmaceutical knowledge and skills; reform in education; WeChat public platform

截至2019年2月底,我国已有47.5万药学人注册为执业药师[1],但遗憾的是零售药店执业药师在岗比例低,许多药店实际未配备执业药师。根据《国家药品安全"十二五"计划》要求[2],2012年起,所有新开零售药店需配执业药师。这一规定使得国家执业药师资格考试参考人数空前高涨,但考试通过率却不容乐观,近10年平均通过率仅为15.74%[3]。2015年1月,新版《国家执业药师资格考试大纲》开始实施,宗旨是提高药学人才的综合知识与临床用药实践,更好地为患者提供药学保健服务。2019年,执业药师考试的报名资格审核更为严苛[4],报考学历从中专上升到大专,部分省份还在在资格审查时增加了社保的要求。

《药学综合知识与技能》是国家执业药师资格

基金项目:安徽省质量工程项目(2015gkk013,2015jyxm215);皖南医学院教学质量与教学改革工程项目(2017kcbz01,2018kfkc02,2018jyxm34)
收稿日期:2019-06-14
作者简介:周玉燕(1979-),女,副教授,(电话)18130300714,(电子信箱)mysteryzyy@163.com;
王国栋,男,教授,(电子信箱)guodong201@163.com,通信作者。

考试中通过率最低的科目,课程内容具有综合性、专业性、实践性强的特点。随着互联网信息技术的飞速发展,教学上不断采取新型教学手段,基于微信等载体的扩充教学模式等已经成为了当前教学的潮流方向[5-8]。将现代化教学新理念引入《药学综合知识与技能》的课堂中来,从课前预习、课堂讨论、课后互动、增加实践操作等关键因素等出发,和学生进行启发式、互动式教学,让学生自主完成整个过程。此课程改革对提升我校本科毕业生综合运用所学的各项知识和技能,增强处理工作中遇到各种实际、复杂的药学问题的能力具有现实意义。

1　方法

1.1　基于微信公众平台《药学综合知识与技能》课程改革的课程设计　从传统的课堂教学衍生,利用微信公众平台贯穿《药学综合知识与技能》整个课程教学过程。将课程学习分为 3 个部分。①课前:在课前 1 周,教师首先在微信公众平台上发布手机微课件,同时发布教学资源和学习任务清单,让学生明白教学目标和课前应该掌握的内容。此外,在辅助学习资料上增加与系统疾病息息相关的解剖生理学知识,扩充学生的医学知识背景。通过多媒体、动画、视频等教学资料,为学生搭建基础医学的框架,提高学生对疾病及用药的理解。以此为导向,通过学生在课前的学习准备,利用智能手机完成明确课堂学习任务的目的,并在课前通过微信平台与老师、同学交流解惑。②课堂:教师辅助学生开展相应教学任务的学习,针对性地对学生进行辅导、指引、答疑解惑;由于课前已经有充分的知识储备和准备,在基于微信公众平台的混合式课堂教学环节中,教师要把课堂上的时间和空间让位给学生。课堂上学生的活动则主要是与教师和其他同学开展讨论、展示、回答问题等,实现知识的内化。③课后:在微信公众平台上每位同学都可以在课后进行学习成果展示,教师则通过该生课前、课堂的反馈予以点评学习成果,通过微信平台与学生交流,使学生明白自己知识点的薄弱处,以激发学生进一步探究的学习欲望。

1.2　基于微信公众平台《药学综合知识与技能》课程改革的研究方法　以皖南医学院 2016 级药学专业本科生为研究对象,将之随机区分为研究组(28 人)与对照组(28 人),男女生比例随机。对照组采用传统教学模式,而研究组则改变学习模式,采用基于微信公众平台的教学方式。以 2018~2019 年第一学期为实验学期,在此教学周期中记录每一章节教学研究过程中学生的知识掌握情况、学习态度、课堂纪律、作业完成、师生互动、实训能力等情况,对每一项考核项目进行书面细化,建立考核标准,根据考核标准逐项进行打分,满分为 100 分(见表 1)。此部分作为学生最终成绩的形成性评价部分,占整个课程考核比重的 30%,期末考试书面成绩占 70%构成总体成绩。最后将研究组与对照组的总体成绩进行统计比较,观察有无显著差异性,并分析其原因,得出相应结论。

表 1　药学综合知识与技能第十章:循环系统常用药物形成性评价表

评价内容		分值	得分
知识应用能力(40 分)	①高血压的定义及分类	10 分	
	②冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗方案	10 分	
	③高脂血症的治疗药物	10 分	
	④心力衰竭治疗的注意事项	10 分	
专业实践能力(40 分)	①模拟药房情景,降压药的选择及用药注意事项	10 分	
	②模拟药房情景,冠心病的用药选择及注意事项	10 分	
	③模拟药房情景,高脂血症的用药选择及注意事项	10 分	
	④模拟药房情景,心力衰竭的用药选择及注意事项	10 分	
课堂纪律	无迟到、早退、旷课现象,遵守课堂纪律	10 分	
作业情况	作业按时、按量完成,并取得较好成绩	10 分	

1.3　基于微信公众平台《药学综合知识与技能》课程改革的教学实践　以重点章节第十章《循环系统》为例,首先,在课程准备里增加循环系统解剖生理学的图片、动画、相关参考书籍。引导学生关注循环系统结构及其在人体中的作用,这部分内容属于课程学时中无法顾及但又十分重要的内容,利用微信课堂很好地解决了这个问题,打破了课程围墙,让学生自己成为学习的激励者和启发者。由于本章所

需的基础知识在课前涉猎,所以课堂本身有充分的学时引导学生讨论循环系统疾病用药所要解决的实际问题。由于学校条件所限,学生对医院和药房的了解十分匮乏,也不清楚用药的实际情况。而多媒体教学仍然停留在课件的制作方面,以学生处理实际药学问题为中心的教学模式并未体现,导致在遇到实际问题时学生不能将所学药学知识融会贯通,解决问题。在基于微信公众平台的学习模式研究中,增加模拟药房小程序很好地解决了这一问题。通过人机对话方式模拟药店的药品信息系统,构建客户端可视化界面,掌握药品相关信息。数据库中还可调出与该疾病相关的习题,加深学生对药品的认识与理解,提高了学生的学习兴趣,使其思维能力和分析能力都有了较大的提高。

1.4 统计学分析 结果所得数据采用SPSS 18.0软件分析。数据的计量资料以均数±标准差表示,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 研究组与对照组形成性评价结果比较 对照组和研究组经过2018~2019年第一学期的平行教学后,以形成性评价得分结合期末考试成绩来全面评价基于微信公众平台的教研改革效果。以第十章循环系统为例,从形成性评价表的得分情况来分析,如表2所示,研究组在知识应用能力、专业实践能力以及课堂纪律和作业情况等方面优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 研究组与对照组期末考试成绩比较 从整体的期末考试成绩来看,研究组比对照组班级的平均分提高12.93分[(74.96±11.65)分 *vs.* (87.89±7.73)分],差异有统计学意义($t=4.896$,$P=0.000$)。

表2 研究组与对照组形成性评价结果比较 分

组别	n	知识应用能力	专业实践能力	课堂纪律	作业情况
研究组	28	6.94±1.32	5.64±1.38	7.11±0.96	7.57±1.64
对照组	28	5.54±1.50	4.18±1.47	6.07±1.54	4.79±1.17
t		3.708	3.832	3.033	7.302
P		0.000	0.000	0.004	0.000

3 讨论

基于互联网的《药学综合知识与技能》的课堂学习模式彻底改变,使学生不再是枯燥的死记硬背,而是主动融入到教学模式中,使学生由被动接受知识到主动学习知识,课堂成为研究式、讨论式的学习场所。目前,为了顺应最新执业药师考试改革的要求,《药学综合知识与技能》必须合理设置课程内容和学时,在课堂上积极改进教学方法,运用丰富的网络资源扩充教学手段,提高学生学习药学综合知识与技能的效率和成果。在考核方面,同步改革考核模式,适应新版执业药师考试的改革,切实培养出能提供药学保健服务为主的新型药学专业技术人才。

【参考文献】

[1] 康震.浅析执业药师“挂证”问题[J].中国食品药品监管,2019(4):102-104.

[2] 曹立亚,徐敢.基于国家药品安全“十二五”规划视角的执业药师地位和作用探析[J].中国执业药师,2012,9(5):8-13.

[3] 王美麒,张广政.我国执业药师的现状及对策探讨[J].中国卫生标准管理,2017,8(10):22-25.

[4] 左根永.执业药师报考过渡期应注意什么[N].医药经济报,2019-06-17(006).

[5] 张优良,尚俊杰.“互联网+”与中国高等教育变革前景[J].现代远程教育研究,2018(1):15-23.

[6] 叶珈琳,廖谨莉,李慧,等.基于微信平台的翻转课堂在灾难医学检伤分类教学中的应用[J].医学教育研究与实践,2019,27(4):570-573.

[7] 牛丽薇,郑会秋,苏志刚,等.微信平台在健康教育学教学中的需求调查[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(13):32-34.

[8] 王雪峰,王艳,蔡序子,等.利用微信平台PBL教学法在妇产科临床教学中的应用[J].继续医学教育,2019,33(5):42-45.

· 医学教育研究 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0596-04

临床路径结合目标管理在血液净化护理临床教学中的应用

王翠珍[1],廖茂蕾[1],李远珍[2],陶秀彬[3],张先翠[3],徐姝娟[3],陶明芬[1],徐建海[1],刘　俊[1]
(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　血液净化中心,安徽　芜湖　241001;2.皖南医学院　护理学院,安徽　芜湖　241002;3.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　护理部,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:分析临床路径结合目标管理在血液净化临床教学实践操作中的应用效果,为提高实习护生血液净化操作能力提供参考依据。**方法**:选取本院2014年1月~2017年12月121名实习护生作为研究对象,其中2014年1月~2015年12月实习的58名护生作为对照组,采取常规教学方式;2016年1月~2017年12月实习的63名护生作为研究组,采取临床路径结合目标管理的方式。实习4周后,比较两组护生的实习效果、自我效能感、职业倦怠以及实习满意度。**结果**:研究组理论知识、操作技能以及护患沟通考核评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组护生教学效果、操作技能、教学内容、管理模式满意度评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组一般自我效能感量表(GSES)评分高于对照组,护士职业倦怠量表(NBS)评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:临床路径结合目标管理提高了实习护生血液净化操作临床教学效果、自我效能感以及护生的满意度,降低了职业倦怠,值得临床重视。

【关键词】血液净化护理;目标管理;临床路径;护生;临床教学
【中图号】R 47;G 642.4　　【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.024

Applying clinical pathway with integrated target management to clinical teaching of nursing in blood purification

WANG Cuizhen, LIAO Maolei, LI Yuanzhen, TAO Xiubin, ZHANG Xiancui, XU Shujuan, TAO Mingfen, XU Jianhai, LIU Jun
Blood Purification Center, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To evaluated the outcomes of applying clinical pathway combined with full target management to instruction of nursing students in clinical practice in blood purification for evidence to improve their nursing skills. ***Methods***: 121 students in their nursing internships were recruited from January 2014 to December 2017 as study subjects, in whom 63 were included in observational group (January 2016 to December 2017), and another 58 students in clinical nursing practice in our blood purification center were included from January 2014 to December 2015 as controls. Students in the control group were taught with conventional teaching methodology, and those in the observational group were instructed with clinical pathway plus integrated target management. Then the two groups were compared regarding the outcomes of nursing internship, self-efficacies, job-burnout and internship satisfaction 4 weeks following nursing practice. ***Results***: Mean scoring in command of theoretical knowledge, nursing skills and nurse-patient communication was significantly higher in the observational group than in control group ($P<0.05$). Students in the observational group had higher scores on satisfaction with the teaching effects, nursing skills acquired, contents of courses and management model as well as scoring in general self-efficacy scale (GSES), yet lower scores on the nursing burnout scale (NBS) than the control subjects (all $P<0.05$). ***Conclusion***: Clinical pathway combined with full target management is worthy of recommendation, for this instruction mode can improve the clinical teaching effect, self-efficacy and satisfaction, yet reduce the job-burnout of nursing students in their internships.

【**Key words**】nursing, blood purification; target management; clinical pathway; nursing students; clinical teaching

与其他临床科室相比较,血液净化中心的专科性比较强,动静脉内瘘穿刺、血透设备操作以及透析过程中出现的报警、并发症等均区别于其他病房,在工作性质、操作技能以及专业理论知识上都有较大区别[1]。长期血液透析治疗患者对于护理操作要求较高,增加了护生压力。临床实习是每个护生必

基金项目:安徽省级质量工程项目(2014TSZY020);安徽省级质量工程项目(2016JYXM1082)
收稿日期:2019-03-12
作者简介:王翠珍(1967-),女,副主任护师,(电话)13966018532,(电子信箱)wczhen111@qq.com;
廖茂蕾,女,主管护师,(电子信箱)25969942830@qq.com,通信作者。

须经历的一个过程,在临床护理教师带领下参与临床护理实践,从而深化、巩固所学的相关知识,提高了自身综合素质[2]。临床路径是优化医疗服务流程、控制医疗成本以及提高医疗服务质量的管理工具,目前已经广泛应用于医院管理工作中[3]。目标管理则是以学生作为中心,有明确的学习目标,带教老师发挥引导作用,紧紧围绕学习目标开展教学活动[4]。本研究分析了临床路径结合目标管理在血液净化护理临床教学的应用效果,为提高护生血液净化操作能力提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取弋矶山医院 2014 年 1 月~2017 年 12 月 121 名实习护生作为研究对象,其中 2014 年 1 月~2015 年 12 月实习的 58 名护生作为对照组,2016 年 1 月~2017 年 12 月实习的 63 名护生作为研究组。对照组女性 55 例,男性 3 例;年龄 19~23 岁,平均(21.46±0.39)岁;学历:本科在读 58 例。研究组女性 59 例,男性 4 例;年龄 19~24 岁,平均(21.29±0.43)岁;学历:本科在读 63 例。两组实习护生年龄、性别以及学历比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 护生均进行 4 周实习,其带教老师均为血液净化中心的主管护师及护士长,临床教学、工作经验丰富。对照组护生采取常规教学方式进行带教,按照排班跟随治疗组老师进行实习,每周进行理论讲座以及操作示教。研究组护生采取临床路径结合目标管理的方式进行带教,护生进入科室后,发放“血液净化操作临床教学路径表”,见表 1。护生每项实习内容均要由带教老师给予评价,每周进行总结,对“血液净化操作临床教学路径表”中的内容进行考核;严格按照“血液净化操作临床教学路径表”的内容及目标完成带教。

表 1 血液净化操作临床教学路径表

实习时间	内容	目标
第 1 周	基础知识	
第 1 天	介绍血液净化科环境布局、规章制度	熟悉血液净化科环境,遵守科室及医院规章制度
第 2 天	熟悉血液净化的设备	了解血液透析设备及耗材及开机和自检
第 3 天	介绍血液透析的原理,工作流程	了解血液透析治疗原理,熟悉每日工作流程
第 4 天	透析器以及血路管安装	能正确安装管路及透析器
第 5 天	透析液作用及个体化透析液的运用	掌握透析液的作用
第 6、7 天	书写实习日志	掌握本周基础知识,带教老师检查并签名
第 2 周	基础知识	
第 1 天	职业防护及医院感染相关知识	熟悉职业防护以及医院感染预防措施
第 2 天	透析患者治疗单的记录	熟悉治疗单的数据记录
第 3 天	介绍透析血管通路	了解血管通路的意义,能用触听的方法检查血管通路通畅性
第 4 天	透析机常见报警	通过收集机器报警的资料,了解透析机报警原因、正确判断及处理
第 5 天	透析机常见报警	
第 6、7 天	书写实习日志	掌握本周基础知识,带教老师检查并签名,本周内完成管道连接考核
第 3 周	基础知识	
第 1 天	体外循环管路的预冲	掌握体外循环管路的正确预冲方法
第 2 天	血液透析中病情观察及护理	通过收集透析中患者出现的病情变化,组织护生讨论总结,掌握血液透析患者透析过程中护理观察的要点以及护理措施
第 3 天	血液透析中病情观察及护理	
第 4 天	血液透析中病情观察及护理	
第 5 天	血透病情观察及护理	
第 6、7 天	书写实习日志	带教老师检查并签名,本周内完成体外循环管路的考核
第 4 周	基础知识	
第 1 天	血液透析上机操作	熟悉上机操作
第 2 天	与患者治疗性沟通,健康宣教	提高护患沟通能力
第 3 天	透析中用药	掌握透析中常用药物的种类,给药方法及注意事项
第 4 天	血液透析下机操作及废液排放	熟悉下机操作,掌握废液排放
第 5 天	透析前后留取血标本的方法	了解透析前后留取血标本的意义、方法及注意事项
第 6、7 天	书写实习日志	掌握本周基础知识,带教老师检查并签名,本周内完成出科理论考核

1.3 观察指标 ①实习结束后对护生的实习理论及操作内容进行考核,包括理论知识、操作技能以及

护患沟通 3 个方面内容,满分均为 100 分。②参照刘彦慧[5]的临床实习满意度问卷对护生满意度进行评价,该问卷由 5 个维度 27 个条目组成,采用 4 级(1~4 分)评分法进行计分,得分越高表示护生的满意度越高。③采用一般自我效能感量表(general self-efficacy scale,GSES)对护生实习前后自我效能感进行评价[6],GSES 共由 10 个条目组成,每个条目答案包括 4 个选项,完全正确、多数正确、有点正确、完全不正确分别计为 4 分、3 分、2 分、1 分,得分越高表示护生自我效能感越高。④采用护士职业倦怠量表(nursing burnout scale,NBS)对护生实习前后职业倦怠情况进行评价[7],第 1 部分(18 个问题)为个人信息调查,第 2 部分包括 5 个方面的内容共 65 个条目,每个条目答案包括 5 个选项,完全不同意、基本不同意、不确定、基本同意、完全同意分别计为 1 分、2 分、3 分、4 分、5 分,得分越高表示护生职业倦怠水平越高。共发放问卷 121 份,收回 121 份,有效回收率为 100%。

1.4　统计学处理　通过 SPSS 18.0 软件进行数据处理。计量资料用均数±标准差表示,计量资料比较采用两独立样本 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　两组护生理论知识、操作技能以及护患沟通考核评分比较　研究组理论知识、操作技能以及护患沟通考核评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2　两组护生实习满意度比较　研究组护生教学效果、操作技能、教学内容、管理模式满意度评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组护生实习环境满意度评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3　两组护生 GSES、NBS 评分比较　两组实习前 GSES 评分、NBS 评分无差异($P>0.05$)。研究组 GSES 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NBS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2　两组护生理论知识、操作技能以及护患沟通考核评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	理论知识	操作技能	护患沟通技能
研究组	63	93.57±2.86	91.26±2.09	90.34±2.47
对照组	58	89.64±5.78	87.53±4.12	87.16±2.39
t		4.797	6.354	7.185
P		0.000	0.000	0.000

表 3　两组护生实习满意度比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	教学效果	操作技能	教学内容	管理模式	实习环境
研究组	63	2.81±0.38	2.87±0.43	2.75±0.46	2.83±0.49	2.68±0.53
对照组	58	2.65±0.34	2.69±0.42	2.53±0.54	2.63±0.47	2.65±0.51
t		2.433	2.333	2.418	2.287	0.317
P		0.016	0.022	0.017	0.024	0.752

表 4　两组护生实习前后 GSES、NBS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	GESE 评分			t	P	NBS 评分			t	P
		实习前	实习后	$\bar{d}\pm s_d$			实习前	实习后	$\bar{d}\pm s_d$		
研究组	63	19.56±2.40	20.25±2.34	0.70±3.27	1.697	0.095	130.83±10.85	127.44±8.28	-3.38±9.38	2.861	0.006
对照组	58	18.79±1.86	17.71±2.08	-1.09±2.87	2.885	0.006	130.59±7.19	137.41±7.93	6.83±10.21	5.093	0.000
t		1.940	6.319	3.183			0.142	6.753	5.733		
P		0.055	0.000	0.002			0.888	0.000	0.000		

3　讨论

相较于其他临床教学,血液净化临床教学的难点较多[8-9]。第一,学校理论教学课时有限,护生对血液透析操作等认知不足;第二,血液透析操作风险比较大,可能会造成空气栓塞、大出血等急危并发症,加重了护生的思想压力,不敢动手操作;第三,血

液透析患者大多数是慢性病人群,对操作流程熟悉,操作要求和期望高,对于护生的操作存在抵触现象。

临床教学为培养护生的动手能力提供了一个良好的平台,有利于提高护生综合素质。但是有学者指出[10],在临床教学过程中尚存在较多问题,包括管理制度不健全、带教任务不明确、护生对护理实习的思想认识不足、部分带教教师未接受专业培训等,导致护生护理实习的效果差强人意。传统教学往往通过填鸭式的教学方式向护生讲解理论知识以及操作技能,护生处于被动接收状态,独立思考意识欠缺;另外,由于没有明确的学习目标,使得学习内容的随意性比较大,学习目标模糊,学习内容零散片面,再加上实习时间较短,尤其当科室无法采取一对一带教时,使得护生满意度降低,同质化教学效果难以得到保证,导致实习效果欠佳[11]。

本研究结果显示,实习后研究组理论知识、操作技能以及护患沟通考核评分均高于对照组,说明临床路径结合目标管理提高了血液净化操作临床教学效果。高霞等[12]将临床路径结合目标管理应用于妇产科学临床教学中,发现该教学方法教学效果显著改善。临床路径结合目标管理法具有以下优点[13]:第一,使得教学流程更加规范,带教老师可以根据路径表对实习护生进行有针对性、有目标、有计划的带教,教学内容系统性更强,避免传统教学当中存在的教学目标模糊、教学内容零散片面或者授课的随意性等缺点,也减少了教学内容漏缺或重复现象;第二,教学理念转变,带教老师可以根据安排好的路径表有层次的实教,循序渐进,每周进行一部分操作的专项练习,增加了熟练度,也提高了护生的自信心;第三,每周结束后进行实习日志书写,有助于护生进一步掌握本周所学的理论知识及操作技能。同时,研究组护生教学效果、操作技能、教学内容、管理模式满意度评分显著高于对照组,且 GSES 评分高于对照组,NBS 评分低于对照组,说明临床路径结合目标管理显著提高了护生的实习满意度及自我效能感,并降低了职业倦怠情况。其原因可能为将各项操作拆分细化制成血液净化操作临床教学路径表,以教学内容及教学目标作为横轴,以时间段作为纵轴,详细列出了每个时间段内应掌握的理论知识点以及需要了解、掌握的相关操作,既有利于带教老师授课,又有利于护生有目标地完成每周实习,系统地掌握理论要点及操作技能。临床路径结合目标管理提高了血液净化临床教学效果、护生的满意度以及自我效能感,降低了职业倦怠,值得临床教学重视。

【参考文献】

[1] 陈恒梅,黄巧萍,林钰梅.沟通技巧在血液透析技术操作教学中的应用[J].医学理论与实践,2017,30(20):3128-3129.

[2] 韩玲芝,叶天惠,熊晓菊.三明治教学法与案例教学法在本科护生临床实习教学中的比较[J].中国实用护理杂志,2016,32(9):707-710.

[3] 焦凯,王东旭,张浩民,等.临床路径结合标准化病人在实习教学中的应用研究[J].中国卫生产业,2017,14(1):117-119.

[4] 刘秀英,吴翊恺.目标教学法对护生实习效果及临床护理教学质量的影响[J].中国卫生产业,2017,14(17):96-97.

[5] 杜建娜,刘彦慧,曹晓媛,等.护生临床实习满意度量表的编制及信效度检验[J].中国实用护理杂志,2013,29(7):1-4.

[6] 王瑶,李海燕,钱火红,等.护生实习后期焦虑、一般自我效能感状况及其相关性[J].解放军护理杂志,2017,34(2):66-68.

[7] 张颖,洪艳,王银云,等.实习护生心理授权与职业倦怠的相关性研究[J].中华现代护理杂志,2017,23(14):1924-1927.

[8] 王世相,张敬丽,封素娟,等.基于学习环境理论构建血液净化专业科研教学环境[J].中国病案,2016,17(5):68-70.

[9] 张敬丽,张婉词,张桂芝,等.血液净化教学平台的构建[J].中国病案,2017,18(3):88-91.

[10] 程若莺,俞茹云,徐秀芝,等.高职实习护生视角下学校教育与临床实践脱节体验的质性研究[J].护理研究,2017,31(7):878-880.

[11] 杜世正,金胜姬,何贵蓉,等.贯穿循证理念的护理研究课程设计及教学效果评价[J].护理学杂志,2017,32(10):4-7.

[12] 高霞,李咏梅.临床路径结合目标管理教学法在妇产科学临床教学中的应用[J].中国病案,2015,16(4):84-86.

[13] 柳春波.基于核心胜任力的护理实习生临床路径教学模式的实践[D].杭州:浙江大学,2016.

· 护理学 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0600-03

自制硫酸镁冷敷垫在防治产后会阴部水肿中的应用

赵升兰[1],罗永红[2],李秀丽[1],罗金花[1],王晓娟[1]
(1.芜湖市第二人民医院　产科,安徽　芜湖　241000;2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　妇产科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:探究自制硫酸镁冷敷垫对产后会阴水肿的疗效。**方法**:100 例产妇随机分为对照组和实验组。对照组采用冷敷,而实验组采用自制硫酸镁冷敷垫外敷,定期观察、评估和比较两组产妇的疼痛度和水肿消退的情况。**结果**:治疗前实验组与对照组在疼痛度和会阴肿胀度上均无显著性差异($P>0.05$)。对照组治疗后 48 h 和 72 h 会阴肿胀度均低于治疗前和治疗后 24 h,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组治疗后 24 、48、72 h 会阴肿胀度均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组治疗后 48 h 和 72 h 会阴肿胀度低于实验组治疗后 24 h,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组治疗后 24、48、72 h 会阴肿胀度均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:自制硫酸镁冷敷垫能有效缓解产妇会阴水肿情况和减轻疼痛程度,提高治疗效果,缩短康复周期,值得在临床上推广。

【关键词】冷敷;硫酸镁;会阴水肿;护理
【中图号】R 473.71　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.025

Applying self-made magnesium sulfate cold compress pad in preventing and improving postpartum perineal edema

ZHAO Shenglan, LUO Yonghong, LI Xiuli, LUO Jinhua, WANG Xiaojuan
Department of Obstetrics & Gynecology, Wuhu No.2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effects of self-made magnesium sulfate cold compress pad on postpartum perineal edema. ***Methods***: One hundred puerperae were randomly allocated to control group and observational group. Women in the control group were treated with conventional cold compress, while those in the observational group were managed by self-made magnesium sulfate cold compress pad. The degree of pain and edema were observed, assessed and compared after 24, 48 and 72 h following treatment. ***Result***: The degree of pain and perineal swelling remained insignificant for the two groups before treatment ($P>0.05$). The pain and perineal swelling were reduced in both groups 48 and 72 h compared to 24 h after treatment (both $P<0.05$). The degree of pain and perineal swelling was decreased in observational group 24, 48 and 72 h following treatment, and the decrease was more significant in observational group than in control group ($P<0.05$). ***Conclusion***: Self-made magnesium sulfate cold compress pad is worthy of clinical recommendation, for it can effectively alleviate postpartum perineal edema and pain and improve the treatment effect and early recovery.

【**Key words**】cold compress; magnesium sulfate; perineal edema; nursing

产后会阴水肿主要指的是产妇在经历阴道分娩后会阴出现水肿、充血等病理特征,是产后常见的并发症[1],对产妇排便排尿、会阴切口愈合、子宫复旧、母乳喂养、产后下床时间及活动产生明显负面影响,还可能引起严重的尿潴留、产后抑郁、产后性功能障碍[2-3]。其发病的原因主要为:①产程过长,胎头长时间压迫会阴,引起会阴局部血循环受阻,从而造成的产后会阴水肿充血;②出于生产需求,产程中检查次数过多或使用器械辅助生产,导致组织受到刺激和损伤,引起的产后会阴水肿发生率增加[4]。一般轻度会阴水肿在经过正常护理后 3~4 d 可逐渐消退。若护理不当,可引起会阴肿胀疼痛加剧,会阴伤口愈合缓慢,甚至继发会阴伤口感染[5-6],因此,产后及时采取安全、有效、便捷的护理方法显得尤为重要。

基金项目:安徽省高等学校自然科学研究项目(KJ2017A265)
收稿日期:2019-06-27
作者简介:赵升兰(1979-),女,主管护师,(电话)18055317910,(电子信箱)1243600179@qq.com;
王晓娟,主管护师,(电子信箱)363780111@qq.com,通信作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2019年3~5月芜湖第二人民医院产科100例阴道分娩产妇为研究对象,年龄23~40岁,平均年龄(29.06±3.63)岁,孕周38~41周,平均孕周(40.42±2.20)周。将这100例产妇随机分为对照组和实验组。两组产妇的年龄、水肿程度和局部症状等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 冰袋制作方法 将生理盐水100 g注入硅胶冰格(规格为1 cm×1 cm×1 cm)中,置于-20℃冰箱。24 h后取出,根据产妇的个人情况,选用合适的纸尿裤,打开粘贴区的PE膜表层,放入适量冰块,最后适当地拍打纸尿裤,使冰块均匀,即成冷敷垫。

1.2.2 治疗措施 对照组产妇产后接受冷敷治疗,首先是使用0.5%碘伏消毒液对会阴部进行消毒,然后用冰敷垫覆盖上即可。实验组产妇同法进行会阴消毒后取5~8层已预先用50%硫酸镁注射液浸泡过的无菌纱布,拧至不滴水为度,外敷于会阴水肿部位,再用冰敷垫覆盖其上。

每天早晚各1次,每次30 min,连续3 d,于每次治疗4 h后进行观察,记录充血和水肿消退情况,询问产妇会阴疼痛情况。

1.3 指标的观察与评估

1.3.1 疼痛度评估 于治疗前以及治疗后24、48、72 h,采用视觉模拟评分法进行疼痛度评估[7]。评估标准为:0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~7分为中度疼痛,8~10分为重度疼痛。

1.3.2 肿胀度评估 于治疗前以及治疗后24、48、72 h,观察局部肿胀程度[8]。评估标准为:0分,皮肤正常;1分,较正常皮肤肿胀,但皮纹存在;2分,皮肤肿胀伴皮纹消失,皮温稍高;3分,皮肤明显肿胀、发亮,皮温明显增高。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。不同时点的评分采用均数±标准差表示,多组组间比较采用F检验(SNK法),两组间比较采用t检验;疼痛评分采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 会阴疼痛度比较分析 结果显示,实验组与对照组治疗前会阴疼痛度差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组治疗后24 h无痛上升为42%,轻度疼痛下降为32%,中度疼痛下降为20%,重度疼痛下降为6%;与对照组相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。实验组治疗后48 h无痛上升为74%,轻度疼痛下降为18%,中度疼痛下降为8%,重度疼痛下降为0;与对照组相比差异具有统计学意义($P<0.01$)。实验组治疗后72 h无痛上升为88%,轻度疼痛下降为8%,中度疼痛下降为4%,重度疼痛下降为0;与对照组相比差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

表1 两组产妇各时间段会阴疼痛度情况比较

组别	例数	治疗前				治疗后24 h				治疗后48 h				治疗后72 h			
		无痛	轻度	中度	重度	无痛	轻度	中度	重度	无痛	轻度	中度	重度	无痛	轻度	中度	重度
对照组	50	0	24	20	6	8	19	18	5	19	15	13	3	29	12	9	0
实验组	50	0	20	23	7	21	16	10	3	37	9	4	0	44	4	2	0
Z		0.763				2.771				3.825				3.375			
P		0.446				0.006				0.000				0.001			

2.2 会阴肿胀度比较分析 结果显示,实验组与对照组治疗前会阴肿胀度差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗后48 h和72 h会阴肿胀度均低于治疗前和治疗后24 h,差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组治疗后48 h和72 h间、治疗前和治疗后24 h会阴肿胀度差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组治疗后24、48、72 h会阴肿胀度均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组治疗后48 h和72 h会阴肿胀度低于实验组治疗后24 h,差异有统计学意义($P<0.05$);而实验组治疗后48 h和72 h会阴肿胀度差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组治疗后24、48、72 h会阴肿胀度均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组产妇各时间段会阴肿胀度情况比较

组别	治疗前	治疗后24 h	治疗后48 h	治疗后72 h	F	P
对照组	1.78±0.71	1.46±0.78	0.92±0.83^{ab}	0.54±0.70^{ab}	26.636	0.000
实验组	1.70±0.74	0.78±0.76^{a}	0.34±0.59^{ab}	0.18±0.49^{ab}	54.333	0.000

注:多组间两两比较,与治疗前比较,a $P<0.05$;与治疗后24 h比较,b $P<0.05$。

3　讨论

3.1　硫酸镁冷敷垫可以安全有效地缓解产妇会阴部肿痛　局部冷敷可以降低局部组织的代谢,收缩局部组织血管,抑制组织胺等炎性递质的产生和扩散,防止病情的进一步恶化[9]。其次,冷敷还可降低血管的通透性,阻止血管的炎症性渗出和出血,缓解会阴水肿,达到消肿的目的[10]。另外,它还可抑制组织细胞及神经末梢的活动,进而减轻了对神经末梢的压力,降低神经末梢敏感性而减轻疼痛[11],因此,局部冷敷对预防和改善产后会阴水肿具有明显疗效。

硫酸镁冷敷垫中富含 Mg^{2+}、SO_4^{2-},与组织之间可形成较大的渗透压差,可减少冷敷组织中的水分,以缓解会阴水肿情况[12]。$MgSO_4$ 还具有改善局部组织微循环、降低炎症因子水平的作用,也可减轻会阴疼痛,与冷敷护理方法相结合后具有协同作用,增强了自制冷敷垫的消炎消肿的功效[13]。该护理方法安全、经济,还能有效地缓解和改善产后并发症,缩短住院时间,操作简单,产妇也易于接受。

3.2　硫酸镁冷敷垫在产后会阴部水肿患者中应用与护理　由于个体差异,产妇对冷的敏感度和反应均不相同[14]。使用自制硫酸镁冷敷垫时要及时评估产妇的情况,严密观察冷敷局部的皮肤、感觉及全身状况。若产妇冷敏感高(感觉过冷),可在冷敷垫上多垫几层纱布,以减轻对皮肤的刺激,同时还要及时观察会阴局部皮肤变化及毛细血管充盈时间。若发现皮肤苍白且毛细血管充盈时间延长,应立即停止冷敷[15]。自制硫酸镁冷敷垫的护理方法对冷过敏患者和局部感觉障碍患者慎用。

3.3　加强围产期保健知识宣教,预防产后会阴水肿　除使用有效的护理方法缓解产后会阴水肿外,产前:应加强围产期保健知识宣教,指导产妇产前合理作息和饮食,避免婴儿发育过大;对患有阴道炎、外阴炎、糖尿病等的产妇需要及时诊治,防止产后会阴炎症的进一步恶化。产时:详细讲解分娩知识,第二产程指导产妇正确运用腹压,积极配合助产人员,避免或减少会阴的严重裂伤[16-17]。产后:保持衣服和床单清洁干燥,定期更换,减少伤口的污染;嘱产妇尽可能侧卧;大便后清洁肛门时向后擦拭,保持会阴清洁,并定期对会阴进行常规消毒;重视术后访视,及时发现产妇会阴切口变化,以便尽早采取预防或治疗措施[18]。

【参考文献】

[1] MORAIS I, LEMOS A, KATZ L, *et al*. Perineal pain management with cryotherapy after vaginal delivery: a randomized clinical trial [J]. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics, 2016, 38(7): 325-332.

[2] 陈红珍.产后尿潴留的发生原因及护理研究进展[J].护理研究,2016,30(16):1924-1927.

[3] BORNSTEIN J. Vulvar Edema[M]//Vulvar Disease. Springer, Cham, 2019: 337-339.

[4] MORA-HERVÁS I, SÁNCHEZ E, CARMONA F, *et al*. Perineal trauma in primiparous women with spontaneous vaginal delivery: Episiotomy or second degree perineal tear[J]. Int J Women's Health Reprod Sci, 2015, 3(2): 84-88.

[5] OH J J, KIM S H, SHIN J S, *et al*. Risk factors for acute postpartum urinary retention after vaginal delivery: focus on episiotomy direction[J]. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2016, 29(3): 408-411.

[6] 王惠莹,黄丽侬,潘慕真,等.产后会阴切口早期碘伏持续湿敷疗效观察[J].中国社区医师(医学专业),2009,11(9):109-110..

[7] 柏亚妹,张曦,吴兴彪.芒硝冰袋冷敷减轻创伤肿痛的研究[J].中华护理杂志,2006(9):773-776.

[8] 崔菊芬,章敏.自制冷敷垫用于产后会阴水肿的效果观察[J].中国农村卫生事业管理,2016,36(7):932-933.

[9] 冯玉珠.会阴局部冷敷护理对产科会阴的影响[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(2):221.

[10] 魏海棠.冷敷法减轻注射后局部出血体会[J].现代中西医结合杂志,2001(10):943.

[11] 金俊超,孙文娟,孙毅,等.冰盐水纱布局部冷敷对减轻小儿疝术后阴囊水肿的效果观察[J].中国实用医药,2016,11(8):28-29.

[12] 温晓华,陈河盛.葡萄糖联合硫酸镁湿敷治疗甘露醇或胺碘酮外渗静脉炎的效果[J].福建医药杂志,2019,41(2):160-161.

[13] 苏映玉,庄珊珊,李珂.小儿阴囊急症局部硫酸镁冷敷的护理[J].当代护士(中旬刊),2014(8):65-66.

[14] 陈蕾,景晓慧.自然分娩后会阴切口冷敷的临床应用研究[J].中国医学创新,2012,9(29):151-152.

[15] 冯玉珠.会阴局部冷敷护理对产科会阴的影响[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(2):221.

[16] 李佳,陈洁.不同时期育龄妇女产前保健及影响因素分析[J].中国卫生产业,2018,15(31):169.

[17] 罗虹.孕妇在产前门诊中规范接受产前保健对妊娠结局影响评价[J].心理月刊,2018(7):96.

[18] 闫桂枝.产后健康宣教在初产妇产后护理中的应用效果观察[J].河南医学研究,2017,26(5):932-933.

·护理学·

文章编号:1002-0217(2019)06-0603-04

规范化延续性护理模式对永久性肠造口患者自我护理能力的影响

王 方,徐姝娟,赵 芬,李 慧,张志云,葛军琴
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 门诊部,安徽 芜湖 241001)

【摘 要】**目的**:探索规范化延续性护理模式对永久性肠造口患者自我护理能力的影响。**方法**:选取弋矶山医院120例永久性肠造口患者为研究对象。实验组采用规范化延续性护理模式,对照组给予常规护理,每组60人。于出院时、出院后1个月及3个月,收集两组患者自评造口自理状态、自我护理能力测评得分及造口并发症发生情况相关资料。**结果**:共110例完成研究。实验组出院后3个月自评造口自理状态优于对照组($P<0.05$),出院后1、3个月自我护理能力测评总分高于对照组($P<0.05$),至出院后3个月造口并发症发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论**:基于规范化延续性护理模式的永久性肠造口患者护理方案,提高了患者术后早期的自我护理能力,降低了造口并发症的发生率。

【关键词】造口护理;延续性护理;自我护理能力
【中图号】R 473.6 【文献标识码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.026

Standardized continuous nursing model: Its impact on self-care ability in patients with permanent enterostomy

WANG Fang, XU Shujuan, ZHAO Fen, LI Hui, ZHANG Zhiyun, GE Junqin
Outpatient Department, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the impact of standardized continuous nursing model on self-care ability in patients following permanent enterostomy. ***Methods***: One hundred and twenty patients with permanent enterostomy were included in our hospital, and allocated to observational group and control group ($n=60$ for each). Patients in the observational group were provided with standardized continuous nursing intervention model, and those in the control group were given conventional nursing care. The data on self-reported care of the enterostomy, self-care ability and complications were collected upon discharge, one month and 3 months after discharge. ***Results***: A total of 110 patients of permanent enterostomy completed the study. The self-reported care of the enterostomy and self-care skills were higher in the observational group than in the control group by the 3rd month after discharge ($P<0.05$). Patients in the observational group had higher total scores on self-care ability by the 1st and 3rd month after discharge, yet lower incidences of complication within 3 months following discharge ($P<0.05$; $P<0.01$, respectively). ***Conclusion***: Standardized continuous nursing program can improve early self-care ability, and reduce the complication in patients with permanent enterostomy.

【**Key words**】enterostomy care; continuous nursing; self-care ability

最近资料显示,结直肠癌发病率和病死率分别居恶性肿瘤第3位和第4位[1-2],且近年发病率呈明显上升趋势[3]。Miles术是治疗低位直肠癌的主要术式,术后由于永久性肠造口改变了正常的排便方式,患者缺乏造口护理相关知识,严重影响其生活质量。延续性护理模式是通过连续的行动设计以确保患者在不同的照护场所(从医院到家庭)受到不同水平的连续性、协作性及规范化的照护[4]。本研究针对永久性肠造口患者实施规范化延续性护理,取得了满意的效果,现报道如下。

1 研究对象

选取2014年6月~2017年6月在我院行直肠癌Miles术永久性肠造口的120例患者为研究对象。以2016年1月1日实施规范化延续性护理模式为时间节点,分为对照组60例(实施前的常规护理组)和实验组60例(实施后的干预护理组)。纳入标准:年龄18~70岁;小学及以上文化程度;自愿参加本次调查;能独立阅读并完成问卷调查。排除标准:直肠癌转移;伴有意识障碍、精神疾患和生活不能自理。

由于失访、非有效问卷等原因,实际完成整个研

基金项目:芜湖市科技成果转化项目(2017CG27)
收稿日期:2019-06-13
作者简介:王 方(1982-),女,主管护师,硕士,(电话)18715328920,(电子信箱)wangfang198207@126.com。

究过程的患者共 110 例,其中对照组 54 例,实验组 56 例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表 1。

表 1　两组患者一般资料比较

项目	对照组 ($n=54$)	实验组 ($n=56$)	χ^2/t	P
年龄/岁	58.6±8.8	56.1±8.9	1.444	0.152
性别				
男	38	43	0.578	0.447
女	16	13		
文化程度				
小学	29	26	0.627	0.429
中学	19	22		
大学	6	8		
家庭月收入/元				
<4000	35	34	0.196	0.658
≥4000	19	22		
居住地				
农村	32	36	0.292	0.589
城市	22	20		
TNM 分期				
Ⅰ	27	25	0.515	0.473
Ⅱ	21	22		
Ⅲ	6	9		
住院天数/d	16.8±3.7	16.6±3.5	0.303	0.762

2　研究方法

2.1　干预方法

2.1.1　实验组干预方法　Ahmadi[5] 认为延续性护理由定向、敏感、控制和评估四个阶段构成。实验组借鉴此理论框架[6],针对永久性肠造口患者将规范化延续性护理分为术前定向、术后敏感、出院后控制和规范化评估四个阶段进行干预。

2.1.1.1　成立规范化延续性护理小组　由 6 名成员组成,2 名造口治疗师,负责规范化延续性护理方案构建、微信平台推送内容编辑、造口门诊坐诊及整个干预过程的质量控制;2 名伤口造口专科护士,负责肠造口患者知识宣教、微信群管理、电话随访及资料的收集和整理;1 名胃肠外科医生,负责肠造口患者诊治方面的问题解答;1 名心理咨询师,负责造口患者的心理疏导。

2.1.1.2　分阶段干预　①术前定向阶段:为第一阶段,主要了解患者期望,确定护理的主要方向和目标。时间为入院第 1 天至手术前,地点位于病房。主要内容是将小组成员和工作目的介绍给患者及家属,解释规范化延续性护理模式的必要性及不同阶段的内容与安排;请患者填写一般资料,认真思考住院及居家时的期望和要求。患者主要期望护理人员帮助其舒缓思想压力,普及肠造口知识。手术前一天,造口治疗师为患者实施造口定位,专科护士进行术前准备、宣教。②术后敏感阶段:根据定向阶段的方向和目标确认本阶段的干预内容和路径。时间为术后第 1 天至出院后 1 个月,地点位于病房、居家及造口门诊。术后小组成员到床旁与患者及家属进行交流,发放肠造口自我护理手册,请患者关注造口微信公众号、微信群及咨询电话。造口微信公众平台定期推送相关文字、图片及视频。每周进行电话随访或通过微信群解答疑问。本阶段课程共 5 次,每次约 30 min。内容详见表 2。③出院后控制阶段:目标是使患者在敏感阶段学到的知识与技能逐渐消化吸收、深刻记忆,并在实际应用中熟练掌握。时间为出院后第 2~3 个月,地点是居家及造口门诊。除了电话随访、造口讲堂及造口门诊,主要互动方式为微信公众平台和微信群。平时通过微信平台解答患者疑问,造口门诊复诊时面对面解答患者疑问。每周维持 1~2 次微信群在线群聊 30 min,解答疑问,鼓励患者自我管理,促进患者互通交流发挥同伴教育作用。④规范化评估阶段:本阶段贯穿于整个规范化延续性护理过程之中,以便及时发现问题且有针对性地解决问题。时间为入院第 1 天至出院后 3 个月,在患者出院时、出院后 1、3 个月分别采用两份测定量表进行评估,并随时对术后造口并发症进行诊治。各阶段收集到的问卷调查表、测评表和数据,统一进行整理和分析。

表 2　术后敏感阶段健康教育课程安排

次序	课程时间	课程内容
第 1 次	术后住院期间	①分别于术后第 1、3、6 天及出院前实施造口护理,指导患者及家属观看换袋过程,逐渐让其参与换袋;②造口讲堂;③介绍疾病恢复相关知识及造口门诊复诊时间;④心理支持。
第 2 次	出院后第 1 周	讲解与演示①ARC 换袋流程;②造口评估及观察;③日常生活注意事项。
第 3 次	出院后第 2 周	讲解与演示造口产品的相关知识①造口袋的选择;②造口附件的功能与使用。
第 4 次	出院后第 3 周	讲解与演示造口相关并发症预防及处理。
第 5 次	出院后第 4 周	造口门诊复诊,讲解①如何寻求社会支持;②慢性病申请流程;③问题解答;④心理疏导。

2.1.2　对照组干预方法　住院期间为每位患者建立个人档案;住院和出院时给予常规宣教指导;出院

后定期进行电话随访,每两周1次,同时解答患者疑问;定期开展造口讲堂及造口门诊复诊,每月1次。

2.2　评估工具及观察指标　①患者自评造口自理状态:采用1个条目问题的调查表(包括4个选项:完全自理、大部分时间自理、基本依靠他人和完全需要他人照顾)。②自我护理能力测定量表(exercise of self-care agency scale,ESCA):分4个维度[7],共43个条目,总分172分。得分越高,说明自我护理能力越强。③造口并发症:通过住院观察、电话随访、造口门诊及微信公众平台等方式,了解患者造口并发症的发生及治疗情况。

2.3　资料收集方法　建立患者个人档案。采用问卷调查法,于患者出院时(病房)、出院后1个月和3个月(造口门诊复查)时现场发放及回收问卷。对照组有效回收率为90.0%(54/60),实验组为93.3%(56/60)。

2.4　统计学方法　采用SPSS 21.0处理和分析数据。数据用频数、百分比、均数及标准差表示。计量资料用重复测量的方差分析、两独立样本t检验或配对样本t检验,计数资料用χ^2检验,检验水准均为$P<0.05$。

3　结果

3.1　两组患者自评造口自理状态的比较　组间比较,出院时和出院后1个月两组差异均无统计学意义($P>0.05$),出院后3个月实验组优于对照组($P<0.05$)。组内比较,出院后1个月(对照组$P<0.05$,实验组$P<0.01$)和3个月(对照组$P<0.01$,实验组$P<0.01$)均优于出院时。结果见表3。

表3　两组患者自评造口自理状态比较

项目	对照组($n=54$)			实验组($n=56$)		
	出院时	出院1个月	出院3个月	出院时	出院1个月	出院3个月
完全自理	12	24	33	11	30	44
大部分自理	20	15	13	23	16	10
基本不能自理	9	10	5	8	6	1
完全不能自理	13	5	3	14	4	1

3.2　两组患者自我护理能力总分比较　表4结果显示,出院时两组患者总分的差异无统计学意义($P>0.05$);出院后1个月和3个月实验组高于对照组($P<0.05$,$P<0.01$);两组患者总分都随时间的推移而提高($P<0.01$)。

球形检验Mauchly's $W=0.963$、$P=0.131>0.1$,满足采用一般线性模型重复测量的方差分析法对总分在不同时间点的差异进行分析。表5结果显示,总分有随分组处理($P<0.05$)和时间因素($P<0.01$)不同而变化的趋势,但两者对总分的影响效果无交互作用($P>0.05$),即分组处理的作用不随时间因素的变化而不同。

表4　两组患者自我护理能力总分的比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	出院时	出院后1个月	出院后3个月
对照组	54	89.78±8.28	104.35±7.63[a]	117.26±7.70[be]
实验组	56	91.32±6.90	108.05±8.29[c]	121.25±6.07[df]
t		1.064	2.434	3.023
P		0.290	0.017	0.003

与出院时比较:a、b、c及d $P<0.01$;与出院后1个月比较:e和f $P<0.01$。

表5　两组患者自我护理能力3次重复测量总分的方差分析表($n=110$)

方差来源	Ⅲ类偏差平方和(Type Ⅲ SS)	均方(MS)	F	P
处理主效应	781.711	781.711	5.957	0.016
时间主效应	45427.844	22713.922	1190.754	0.000
处理×时间	98.317	49.159	2.577	0.078
处理间误差	14173.319	131.234	-	-
重复测量误差	4120.253	19.075	-	-

3.3　两组患者造口并发症发生率的比较　两组患者从术后至出院后3个月,实验组造口周围皮炎和造口并发症总发生率均较对照组低($P<0.05$,$P<0.01$);其他发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表6。

表6　两组患者造口并发症发生率的比较[n(%)]

组别	n	造口周围皮炎	皮肤黏膜分离	造口狭窄	造口回缩	造口脱垂	合计
对照组	54	10(18.52)	5(9.26)	3(5.56)	2(3.70)	1(1.85)	21(38.89)
实验组	56	3(5.36)	2(3.57)	1(1.79)	2(3.57)	0(0)	8(14.29)
χ^2		4.569	1.493	1.105	0.001	1.037	8.572
P		0.041	0.266	0.293	0.971	0.309	0.003

4　讨论

4.1　规范化延续性护理模式可提高造口患者自我护理能力、降低造口并发症的发生率　本研究组间比较结果提示,出院后3个月在自评造口自理状态方面实验组优于对照组($P<0.05$);出院后1、3个月在自我护理能力总分方面实验组均高于对照组($P<$

0.05,$P<0.01$),期间造口并发症总发生率实验组较对照组低($P<0.05$)。虽然对照组采用的电话随访[8]、自我管理教育[9]和同伴教育[10]等常规护理模式也发挥着一定的积极作用,但此模式:随着病床周转率的提高,在院接受专业指导时间有限;造口患者术后处在巨大的生理、心理调整期,早期及短期自我护理学习的主动性和积极性较差;多数患者出院时并没有掌握好自我护理技能,而是在出院后才开始真正寻求指导;患者限于交通、经济和社会适应能力的原因,参加造口讲堂和联谊会活动的积极性不高;电话随访缺乏可视性,仅凭经验间接评估患者,不能保证有效的指导;造口门诊复查时有些患者并发症已很严重,存在诊治的滞后性。基于以上局限性,常规护理模式在护理的连续性、及时性、参与性、有效性及规范化等方面暴露出不足和弊端。

规范化延续性护理模式的四个阶段各自相对独立,但又相互衔接。通过小组成员共同合作,能够有效地避免常规护理模式的不足和弊端,其优势在于:保证了患者学习自我护理技能的连续性和长期性;利用微信公众号等现代化的信息平台,通过文字、语音、图片及视频等可视化信息更有利于病情的交流、判断和在线指导;四个阶段构建和维持了一个科学的、动态的、连续的及规范的不断反馈改进的护理模式。因此,实验组在规范化延续性护理模式的干预下,在提高造口患者自我护理能力和降低并发症方面确实发挥了重要作用,这与国内相关研究结论一致[11-13]。

4.2　造口患者自我护理能力随时间推移有所提高,但同时在规范化延续性护理模式的干预下提升效果更加显著　本研究组内比较结果表明,随着出院后时间的延长,无论是实验组还是对照组,其自我护理能力总分均有提高。与张俊娥等[8]的研究结果一致,她们认为大多数患者的自我护理技巧需要在术后不断学习,而且自理能力与造口时间呈正相关,即造口时间越长,患者的自理程度越高。

总分虽然随着时间推移有所提高,但分组和时间的影响效果并无交互作用(处理×时间,$P>0.05$),即干预处理的作用不随时间因素的变化而不同。实验组在四个阶段各有侧重,最终循序渐进地提高了自我护理能力,并减少了并发症的发生。对照组的常规护理模式虽然也是有效的,但进一步综合组间比较结果则提示,去除时间因素的影响,规范化延续性护理干预模式较常规护理模式更有利于患者掌握提升自我护理能力和降低造口并发症的发生。

借鉴 Ahmadi 模式,针对永久性肠造口患者的规范化延续性护理模式,提高了自我护理能力,降低了造口并发症的发生率,具有较好的临床应用价值。在后续研究中需进一步完善护理流程和体系,例如通过手机 APP[14]和肠造口居家护理平台[15]等方式,确保每位造口患者达到预期的康复效果,促进我国延续性护理模式规范化和信息化的发展。

【参考文献】

[1] FERLAY J,SOERJOMATARAM I,DIKSHIT R,*et al*.Cancer incidence and mortality worldwide:sources,methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J].Int J Cancer,2015,136(5):E359-E386.

[2] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.

[3] 王锡山.中美结直肠癌流行病学特征及防诊治策略的对比分析[J].中华结直肠疾病电子杂志,2017,6(6):447-453.

[4] QUINN CC,PORT CL,ZIMMERMAN S,*et al*.Short-stay nursing home rehabilitation patients:transitional care problems pose research challenges[J].J Am Geriatr Soc,2008,56(10):1940-1945.

[5] KHALAFI A,ELAHI N,AHMADI F.Continuous care and patients′ basic needs during weaning from mechanical ventilation:A qualitative study[J].Intensive Crit Care Nurs,2016,37(5):37-45.

[6] 方娇娇,张岚,殷秀,等.延续性护理模式对早产儿母亲育儿认知与心理健康的影响[J].中华护理杂志,2017,52(8):938-943.

[7] RIESCH SK,HAUCK MR.The exercise of self-care agency:an analysis of construct and discriminant validity[J].Res Nurs Health,1988,11(4):245-255.

[8] 张俊娥,黄金月,尤黎明,等.电话干预对结肠造口患者自我护理的影响[J].中华护理杂志,2010,45(12):1073-1077.

[9] 薛盈川,刘晓鸿,陆薇,等.自我管理教育对永久性肠造口患者自我护理能力的影响[J].中华护理杂志,2011,46(8):753-755.

[10] 程芳,孟爱凤,羊丽芳,等.同伴教育对永久性肠造口患者术后早期社会心理适应的影响[J].中华护理杂志,2013,48(2):106-108.

[11] 梁瑶,王淑云,权琳,等.微信联合造口门诊延续护理模式对肠造口病人自我护理能力的影响[J].齐鲁医学杂志,2016,31(4):471-474.

[12] 王春艳,崔丽君,邓敏,等.基于微信平台的延续性护理对直肠癌造口术后患者康复的影响[J].结直肠肛门外科杂志,2017,23(6):788-791.

[13] 程莎莎.医患互动微信平台对促进直肠癌造口术后患者延伸护理服务的意义探讨[J].中国医科大学学报,2018,47(4):376-378.

[14] 孙鸿燕,李帆,黄艳芳,等.APP 在肿瘤科患者延续性护理中的应用效果研究[J].护理管理杂志,2016,16(9):682-684.

[15] 吴玲,羊丽芳,李菊云,等.永久性肠造口居家护理平台的设计及在江苏省的应用[J].中华护理杂志,2017,52(10):1192-1194.

·护理学·　文章编号:1002-0217(2019)06-0607-04

健身气功八段锦锻炼应用于慢性阻塞性肺疾病稳定期患者效果观察

虞　萍,姜秀峰
(无锡市第五人民医院　呼吸科,江苏　无锡　214000)

【摘　要】**目的**:探究健身气功八段锦锻炼应用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者的效果。**方法**:选取2017年10月~2018年10月收治的COPD稳定期患者160例,随机分为两组,各80例。对照组给予常规锻炼,观察组给予健身气功八段锦锻炼,对比两组呼吸困难严重程度分级、运动耐力及临床疗效。**结果**:观察组干预6个月后呼吸困难严重程度分级轻于对照组,观察组干预6个月后运动耐力优于对照组,观察组干预6个月后临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:健身气功八段锦锻炼应用于COPD稳定期患者中,可减轻其呼吸困难严重程度分级,提高其运动耐力,并有效改善临床疗效,值得推广。

【关键词】健身气功八段锦锻炼;慢性阻塞性肺疾病;稳定期;呼吸困难严重程度分级;运动耐力
【中图号】R 473.56　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.027

Observation on the effect of Chinese traditional exercise Baduanjin on COPD patients in stable stage

YU Ping, JIANG Xiufeng
Department of Respiratory Medicine, Wuxi No.5 People's Hospital, Wuxi 214000, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effect of Chinese traditional exercise Baduanjin on patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in stable stage.***Methods***:160 stable COPD patients admitted to and treated in our hospital were recruited from October of 2017 to 2018, and equally allocated to two groups. Patients in the control group prescribed with routine exercise, and those in observational group were given Chinese traditional Baduanjin exercise. The two groups were compared regarding graded severity of dyspnea, exercise endurance and clinical efficacies.***Results***: After 6 months of intervention, patients in the observational group had reduced severity of dyspnea, better exercise endurance and clinical outcomes than those in the control group(all $P<0.05$).***Conclusion***: Chinese traditional exercise Baduanjin is worthy of recommendation to COPD patients in stable stage, for it can significantly reduce the severity of dyspnea, and improve the exercise endurance and clinical efficacy.

【**Key words**】Qigong, Baduanjin Exercise; COPD; stable disease; dyspnea severity grading; exercise endurance

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)属于呼吸性慢性疾病,该病特点为持续性呼吸道症状、气流受限等,康复治疗为COPD稳定期患者一项极为重要的干预措施[1-2]。常规锻炼在常规药物治疗的基础上,对患者进行健康教育与非健身气功锻炼,对于改善其预后效果作用不大。八段锦为我国传统康复医学领域中极具民族特色的治疗手段,是中等或以下强度的有氧运动[3]。借助健身气功八段锦为患者制定一个长期的康复运动方案,系统性、针对性地给予患者干预,对于改善其呼吸困难程度、临床疗效等具有重要意义[4]。为探究应用于COPD稳定期患者中更为有效的干预方式,本研究将健身气功八段锦锻炼应用于COPD稳定期患者中,并探究其对呼吸困难严重程度分级、运动耐力与临床疗效的影响。结果示下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取2017年10月~2018年10月收治的COPD稳定期患者160例,随机分为两组,各80例。对照组男43例,女37例;年龄40~75岁,平均年龄(60.32±6.57)岁;病程2~15年,平均病程(7.63±2.15)年;文化程度:小学及以下19例,初中25例,高中21例,大学及以上15例;COPD分级:Ⅰ级10例,Ⅱ级26例,Ⅲ级29例,Ⅳ级15例。观察组男45例,女35例;年龄40~76岁,平均年龄(60.76±6.89)岁;病程2~16年,平均病程为(7.98±

基金项目:无锡市科研计划项目(Z201811)
收稿日期:2019-06-03
作者简介:虞　萍(1981-),女,主管护师,(电话)13812035139,(电子信箱)qqppkiki8@163.com。

2.32)年;文化程度:小学及以下 17 例,初中 24 例,高中 20 例,大学及以上 19 例;COPD 分级:Ⅰ级 9 例,Ⅱ级 27 例,Ⅲ级 30 例,Ⅳ级 14 例。本研究经医院伦理委员会审批。两组一般资料相比,差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2　入选标准　均符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018 年)》[5],经我院检查确诊为 COPD 且病情稳定;意识清醒,可坚持锻炼;均签署知情同意书。

1.3　排除标准　伴随肺大疱、严重骨关节疾病;存在严重心功能损伤;合并精神疾病,或其他原因未能有效配合锻炼。

1.4　方法　两组患者均给予相同药物治疗,若患者存在咳嗽、咯痰或气促等,给予其化痰止咳、解痉平喘治疗。干预时间为 6 个月。

1.4.1　对照组　在药物治疗的基础上给予常规锻炼,包括健康教育及运动锻炼等。

1.4.2　观察组　在药物治疗的基础上给予健身气功八段锦锻炼,具体如下:①医护人员参加培训与考核。邀请专家向医护人员教授健身气功八段锦,直至医护人员规范锻炼方式、熟练掌握且考核通过为止。八段锦动作要点包括:两手托天理三焦,左右开弓似射雕,调理脾胃需单举,五劳七伤往后瞧,摇头摆尾去心火,两手攀足固肾腰,攥拳怒目增气力,背后七颠百病消。②集中示范并指导患者学习。第 1 周,医护人员集中 COPD 患者,分两次反复观看健身气功八段锦相关视频,在患者观看视频时由医护人员从旁讲解八段锦的动作要领与健身机理,使其树立健身信心。第 2~5 周,每周进行 1 次集中示范与指导,30 分钟/次。在组织患者观看八段锦相关视频后,医护人员组织其进行集中学习,由 1 名医护人员进行动作示范,另 1 名医护人员讲解八段锦每个动作的要领与作用,同时注意观察患者对每个动作的掌握情况,及时对患者出现的不正确动作进行纠正。在患者每次学习新动作之前,医护人员带领患者复习先前已学过的动作,确保其掌握后,再教授新动作,直至患者可熟练掌握八段锦的动作与呼吸方式。③集中强化练习。由 1 名医护人员带领患者进行集中强化练习,30 分钟/次。在练习过程中,医护人员重点观察其动作的正确情况,并及时进行指导;根据其对动作要领的掌握程度,集中强化练习的频率由每周 2 次逐渐过渡至每周 1 次。④自行锻炼。医护人员在集中强化练习后,每周对患者进行 1 次以上的电话随访,叮嘱患者在家自行锻炼,每周至少进行 3 次锻炼,30 分钟/次,若患者出现心慌或气短等不良症状,及时休息。

1.5　观察指标

1.5.1　呼吸困难严重程度分级　采用改良版英国医学研究委员会 mMRC[6] 对干预前后患者的呼吸困难严重程度分级进行评估,共分为 5 级,其中 0 级:患者除非进行剧烈活动,无明显呼吸困难;1 级:患者在快走或上缓坡时,存在气短;2 级:患者由于呼吸困难,比同龄人步行缓慢,或以自身平稳的速度在平地上行走时需停下来呼吸;3 级:患者在平地上步行 100 m,在数分钟后需停下来呼吸;4 级:患者存在明显呼吸困难而未能离开室内,或穿/脱衣服时存在气短现象。mMRC 分级≥2 级表示患者的呼吸困难症状较严重。

1.5.2　运动耐力　采用 6 min 步行距离(6MWT)[7] 对干预前后患者的运动耐力进行评价,让患者站在 50 m 长的平地起始线上,6 min 计时开始后,患者在不受其他因素影响的情况下,根据自身体能决定其步行速度,嘱咐其在行走过程中不说话、不跑跳,折返时不犹豫,在必要时放慢速度或停下休息。医护人员在 6 min 后宣布试验结束,记录患者的行走距离。

1.5.3　临床疗效　按照 COPD 诊治规范[8] 对干预后的临床疗效进行评估,其中临床控制:临床咳嗽、咳痰及气喘等症状基本消失,肺功能正常;显效:临床咳嗽、咳痰及气喘等症状明显减轻,肺功能减轻 2 级;有效:临床咳嗽、咳痰及气喘等症状减轻,肺功能改善 1 级;无效:临床咳嗽、咳痰及气喘等症状及肺功能无改变或出现恶化。总疗效=(临床控制+显效+有效)。

1.6　统计学分析　采用 SPSS 18.0 进行统计分析,运动耐力采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验,干预前后采用配对 t 检验,呼吸困难严重程度分级、临床疗效均采用 n(%)表示,组间比较行秩和检验和 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　呼吸困难严重程度　干预前,两组呼吸困难严重程度分级无差异(P>0.05);观察组干预 6 个月后呼吸困难严重程度分级轻于对照组(P<0.05)。见表 1。

2.2　运动耐力　观察组干预 6 个月后运动耐力优于对照组(P<0.05)。见表 2。

2.3　疗效　观察组干预 6 个月后临床疗效高于对照组(P<0.05)。见表 3。

表 1 两组干预前后呼吸困难严重程度分级对比[n(%)]

时间	组别	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
干预前	对照组(n=80)	0(0.00)	2(2.50)	34(42.50)	44(55.00)	0(0.00)
	观察组(n=80)	0(0.00)	0(0.00)	38(47.50)	42(52.50)	0(0.00)
	Z			0.163		
	P			0.870		
干预 6 个月后	对照组(n=80)	0(0.00)	12(15.00)	46(57.50)	16(20.00)	6(7.50)
	观察组(n=80)	0(0.00)	46(57.50)	24(30.00)	8(10.00)	2(2.50)
	Z			5.142		
	P			0.000		

表 2 两组干预前后运动耐力对比($\bar{x}\pm s$,m)

组别	6MWT				
	干预前	干预 6 个月后	$\bar{d}\pm s_d$	t	P
对照组(n=80)	320.86±40.97	378.65±50.56	56.79±9.59	52.966	0.000
观察组(n=80)	321.13±42.31	415.32±55.32	94.19±13.01	64.755	0.000
t	0.041		-	-	20.697
P	0.967		-	-	0.000

表 3 两组临床疗效对比[n(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总疗效
对照组(n=80)	12(15.00)	20(25.00)	26(32.50)	22(27.50)	58(72.50)
观察组(n=80)	20(25.00)	28(35.00)	24(30.00)	8(10.00)	72(90.00)
χ^2					8.041
P					0.005

3 讨论

呼吸困难为 COPD 患者主要症状之一,长时间的呼吸困难会导致 COPD 患者生活质量下降,使其运动能力受限,会对患者的劳动能力与生活质量带来严重影响[9]。此外,COPD 稳定期患者的人数较多,其病死率较高,造成社会经济负担加重。在本研究中,观察组干预 6 个月后呼吸困难严重程度分级轻于对照组(P<0.05)。其原因为健身气功八段锦锻炼在应用时其“左右开弓似射雕”“调理脾胃需单举”“两手攀足固肾腰”等动作,使机体的肺、脾与肾脏等得到有效调理,并通过经络、经筋的伸展达到补益心肺的作用,进而实现活血、化痰的目的;并通过刺激手部太阴经肺经中的中府穴与列缺穴,实现宣肺平喘,进而有效改善患者的呼吸困难程度[10]。

在本研究中,观察组干预 6 个月后运动耐力优于对照组(P<0.05)。其原因为健身气功八段锦锻炼在应用时其“左右开弓似射雕”“攒拳怒目增气力”等动作,通过引导患者反复完成躯干折叠、站桩姿势、蹲起等动作,对于固肾壮腰、增强机体腿部肌肉力量等具有重要作用,进而有效增强其运动能力、提高运动耐力[13-14]。COPD 在急性发作期过后,患者的临床症状虽有缓解,但其肺功能仍存在继续恶化的可能,且由于机体自身防御、免疫功能等降低,再加上外界有害因素的作用,使其反复发作,加重其病情[11]。因此,给予 COPD 稳定期患者有效的干预显得尤其重要。在本研究中,观察组干预 6 个月后临床疗效高于对照组(P<0.05)。其原因为健身气功八段锦锻炼在应用时,包括现代肺康复干预中的运动锻炼、呼吸肌锻炼及心理康复等方面,符合 COPD 稳定期患者的肺康复训练的基本要求,通过躯体伸展与俯仰、肢体屈伸运动等,并伴随机体的呼吸,加强对机体五脏六腑的功能训练,进而有效提高临床疗效[12]。

综上所述,健身气功八段锦锻炼应用于 COPD 稳定期患者中,可减轻其呼吸困难严重程度分级,有效提高其运动耐力,并改善患者的临床疗效,值得推广。

【参考文献】

[1] 刘太容,罗碧如,于正,等.穴位按摩联合六字诀呼吸操在慢性阻塞性肺疾病稳定期患者中的应用[J].护理学杂志,2018,33(5):41-44.

[2] 卜丽娜,宋爱玲,贾卫红,等.肺康复对稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效分析[J].临床肺科杂志,2016,21(5):799-801.

[3] KORENY M,DEMEYER H,ARBILLAGA-ETXARRI A,*et al*.Determinants of study completion and response to a 12-month behavioral physical activity intervention in chronic obstructive pulmonary

disease: A cohort study[J].PLoS One,2019,14(5):e0217157.
[4] 朱正刚,陈燕.坐式八段锦锻炼对慢性阻塞性肺疾病患者活动耐力和生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(9):2265-2266.
[5] 郭秀婷,詹小平,金细众,等.穴位按摩配合呼吸功能锻炼对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能及生活质量的影响[J].中国全科医学,2017,20(z2):345-347.
[6] 刘峥孜.综合性肺康复治疗在稳定期老年慢性阻塞性肺疾病合并感染患者中的应用效果[J].护理实践与研究,2019,16(5):157-159.
[7] 师琨,王阳.肺康复锻炼对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者呼吸功能和运动耐力的影响[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(3):306-307.
[8] ZARGHAMI M,TAGHIZADEH F,SHARIFPOUR A,*et al*.Efficacy of smoking cessation on stress,anxiety,and depression in smokers with chronic obstructive pulmonary disease: A Randomized Controlled Clinical Trial[J].Addict Health,2018,10(3):137-147.
[9] 伏冉,王贻,陶佳丽,等.综合性肺康复在中、重度 COPD 患者中的临床应用[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(5):368-372.
[10] 周爱华.综合护理干预对老年慢性阻塞性肺疾病稳定期病人肺功能、心理状态及睡眠质量的影响[J].护理研究,2018,32(21):3469-3472.
[11] 闫明华,郭永忠.重症慢阻肺稳定期患者上肢无支撑运动训练对生活质量的影响[J].临床肺科杂志,2017,22(3):446-448.
[12] KOBLÍŽEK V,SVOBODA M.Current position of new fixed-dose combination of tiotropium and olodaterol-its role in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the Czech Republic[J].Vnitr Lek,2016,62(12):1011-1020.

· 短篇报道 ·　　文章编号:1002-0217(2019)06-0610-03

爆发性 1 型糖尿病 1 例并文献复习

孟祥健[1],何俊俊[1],李　勤[1],高家林[1],张斌华[2]
(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　内分泌科,安徽　芜湖　241001;2.皖南医学院第二附属医院　内分泌科,安徽　芜湖　241000)

【摘　要】目的:探讨爆发性 1 型糖尿病(FT1DM)的临床特点,提高临床认识,降低漏诊及误诊率。**方法**:总结分析 1 例确诊的 FT1DM 的临床病历资料并结合文献报道。**结果**:该患者起病急并很快进展为酮症酸中毒,基层医院误诊为 2 型糖尿病。患者入院后经实验室检查明确诊断为 FT1DM。**结论**:目前国内的 FT1DM 发病率较低,且患者常无糖尿病史,在临床上容易被医生误诊,尤其是在基层医院更是容易被误诊为 2 型糖尿病而使用药物降糖治疗。

【关键词】爆发性 1 型糖尿病;误诊;2 型糖尿病
【中图号】R 587.2　　**【文献标志码】**A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.06.028

爆发性 1 型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus,FT1DM)是在 2000 年由 Imagawa 等日本学者首次提出的一种特殊类型的 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus,T1DM)[1]。该病起病较急,患者由于胰岛 β 细胞在较短时间内受到严重破坏致体内胰岛素重度缺乏,最终表现为血糖快速升高,患者急速发展成糖尿病酮症或酮症酸中毒等代谢紊乱阶段[2]。由于 FTIDM 患者的临床症状与传统的 1 型糖尿病不同,并且 FT1DM 患者往往也缺乏特定的自身免疫症状,因而临床上 FT1DM 易被误诊或漏诊。若患者得不到及时的诊治,易发生严重的后果,甚至会导致患者死亡[3]。现就我科 2019 年 3 月明确诊断的 1 例爆发性 1 型糖尿病患者的临床资料结合相关文献进行分析,旨在加深基层医生对此疾病的认识,提高基层医院的诊断和救治水平。

1　病例资料

患者,男,31 岁,因“多饮、多尿 10 余 d,加重 5 d”于 2019 年 2 月 12 日入院。患者既往无糖尿病病史,入院前 10 d 因受凉后出现鼻塞流涕,伴有多饮、多尿、乏力、恶心、呕吐等症状,当地诊所考虑上呼吸道感染予以抗病毒等对症治疗。患者症状未见

基金项目:国家自然科学基金项目(81200632,81471002)
收稿日期:2019-06-09
作者简介:孟祥健(1984-),男,主治医师,(电话)18155352450,(电子信箱)mxj325@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;
张斌华,男,主任医师,副教授,(电子信箱)yjszhbh2009@163.com,通信作者。

明显好转,5 d 前患者多饮、多尿症状加重,伴恶心、呕吐,意识模糊,遂急诊至当地县医院就诊,当时急诊查空腹血糖 43.81 mmol/L,肌酐 143 μmol/L,尿素氮 10.19 mmol/L,血钾 5.58 mmol/L,二氧化碳结合力5.6 mmol/L。当地县医院急诊拟"2 型糖尿病并酮症酸中毒、高钾血症"收住入院,入院后按酮症酸中毒治疗原则予以扩容、降糖及纠酸等对症治疗,经积极治疗后,患者恶心、呕吐等消化系统症状好转,并给予口服药物降糖,但患者血糖控制不佳。为求进一步控制血糖,患者遂于 12 日出院后来我院门诊就诊,门诊以"2 型糖尿病"收住入院。入院查体:T 36.8℃,P 76 次/分钟,R 18 次/分钟,BP 113/74 mmHg,身高 170 cm,体质量 69.2 kg,体质量指数 23.94 kg/m^2。神志清楚,精神可,口唇不绀,咽不红,扁桃体不大,其余未见异常。入院后测随机血糖 13.1mmol/L,因患者血糖控制差,立即给予胰岛素泵治疗,后血糖控制平稳后改为"甘精胰岛素"联合"谷赖胰岛素"继续降糖治疗。入院后检查糖化血红蛋白(HemoglobinA1c,HbA1c) 7.0%,空腹 C 肽(fasting C-peptide,FC-P) 0.03 ng/mL,餐后 2 h C 肽(postprandial 2 h C-peptide,2 h C-P) 0.06 ng/mL,尿酮体阴性,肌酐 53.4 μmol/L,尿素氮 3.99 mmol/L,血淀粉酶 77 U/L,血清抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛细胞抗体及抗胰岛素自身抗体均为阴性,胰腺超声检查无异常。结合患者的病史资料及相关实验室检查最终修改诊断为 FT1DM。

2 讨论

1 型糖尿病是由胰腺 β 细胞破坏导致胰岛素分泌功能下降所引起的,临床上可分为自身免疫型(1A 型)和特发型(1B 型)两种类型。FT1DM 是特发型 1 型糖尿病的一种亚型,FT1DM 的患者常因胰岛细胞快速衰竭而导致高血糖和酮症酸中毒的发生[4]。FT1DM 于 2000 年在日本首次被报道,近些年此病例被报道的越来越多,但多集中在东亚的日本、韩国和中国等人群,尤其以日本人的发病率最高,约占 20%[5-6]。当前国际上对于 FT1DM 的诊断标准尚未达成统一。2004 年 Tanaka 等[7]首先制定了 FT1DM 的诊断标准,2012 年 Imagawa 等再次重新制定了新的诊断标准[8]。我国目前采用的是 2012 年由 Imagawa 等制定的新标准[8]:①患者起病急,常常在高血糖症状发生后的 1 周内快速进展为糖尿病酮症或酮症酸中毒;②患者首次就诊时查空腹血糖 ≥16 mmol/L(≥288 mg/dL) 而 HbA1c<8.5%;③尿 C 肽排泄量<10 μg/d 或空腹血清 C 肽水平<0.3 ng/mL(<0.10 nmol/L)和胰高血糖素兴奋后或进食后血清 C 肽峰值<0.5 ng/mL(<0.17 nmol/l)。另外 FT1DM 患者也可伴有其他一些临床表现:①胰岛相关抗体常常为阴性;②患者发病较快,常常在 1~2 周内;③98%的患者血淀粉酶、胰脂肪酶、弹性蛋白酶不同程度升高,但胰腺超声无异常表现;④70%患者有流感样症状(如发热、上呼吸道感染等)和胃肠道前驱症状(上腹部疼痛、恶心、呕吐等);⑤本病常可在妊娠或分娩后发生。

此例患者系青年男性,无糖尿病史。患者入院前 10 d 出现"多饮、多尿"等症状,并先后出现"鼻塞"等感冒样症状及"恶心""呕吐"等消化道症状,且很快发展为糖尿病酮症酸中毒。患者最初入住当地县医院时查空腹血糖高达 43.81 mmol/L,当地医院予以诊断为"2 型糖尿病并酮症酸中毒"。患者入住我院后检测 HbA1c 7.0%,FC-P 0.03 ng/mL,2 h C-P 0.06 ng/mL,尿酮体阴性,肌酐 53.4 μmol/L,血淀粉酶 77 U/L,血清抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛细胞抗体及抗胰岛素自身抗体均为阴性,胰腺超声检查无异常,符合 FT1DM 的诊断标准。因而此例患者最终修改诊断为 FT1DM。

FT1DM 由于患者胰岛 β 细胞在较短时间内受到严重破坏致体内的胰岛素严重缺乏,脂肪酸进一步转化为酮体,最终患者出现糖尿病酮症酸中毒。当酸中毒发生时,由于体内 H^+ 的增多,细胞内的 K^+ 大量往细胞外转移,最终引起患者血钾增高;引起患者血钾增高的另一个原因是由于酮症酸中毒时引起的严重脱水导致患者的血液浓缩。同时,当患者血钾增高时细胞外的 K^+ 浓度增加,促使细胞 K^+ 与 H^+ 交换,继而加重酸中毒的发生[9],这也解释了此例患者首次就诊当地县医院时出现高钾血症的原因。同时,Imagawa 等[10]的研究发现 FT1DM 发病初期可见巨噬细胞和淋巴细胞在胰腺外分泌组织中浸润,这也是临床上部分 FT1DM 患者胰酶升高的原因。但 Imagawa 同时发现胰腺外分泌组织中无细胞坏死、出血、脂肪变性等急性胰腺炎的特征性的病理改变,这也是此类患者尽管胰酶升高但胰腺影像学无异常表现,说明急性胰腺炎诊断不成立。FT1DM 患者随着酮症酸中毒的好转,胰酶一般在 2~3 周能逐步恢复正常[11]。此例患者在入住我院后尽管血淀粉酶升高,但胰腺超声检查无异常,且出院前血淀粉酶已转为正常,故此例患者不能诊断为急性胰腺炎。

近些年,针对 FT1DM 的发病机制研究越来越受到关注,但具体的目前仍然不明,目前研究认为

FT1DM 的发生可能与 HLA 基因型、自身免疫及病毒感染等有关。Tsutsumi[12] 及 Shimizu 等[13] 的研究均认为 HLA-II 的基因型与 FT1DM 的发病有关。Imagawa 等[9] 的研究发现 FT1DM 患者 $CD4^+$ 上 CTLA-4 减少且 CTLA-4 与细胞增殖呈负相关,从而认为自身免疫参与了 FT1DM 的发病。最近大量研究[14-17] 发现人疱疹病毒 6 型、EB 病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒、腮腺炎病毒、B 型流感病毒等病毒感染与 FT1DM 的发生有关。Imagawa[9] 的研究指出,在某些易感个体中,病毒感染可能是加速免疫反应而导致 FT1DM 的关键点,通过感染胰岛 β 细胞,并导致 β 细胞死亡,从而导致 FT1DM 的发生。

由于目前国内的 FT1DM 发病率较低,且患者既往常无糖尿病史,同时患者可有恶心、呕吐等消化系统症状,因而在临床上容易被医生误诊,尤其是在基层医院更是容易误诊为 2 型糖尿病而使用药物降糖治疗。本例患者在基层县医院初诊时,由于没有检查患者的胰岛功能及医生对 FT1DM 的认识较少而误诊为 2 型糖尿病。患者在入住我院后及时检查了胰岛功能,并结合患者的相关症状及检验结果,及时明确了临床诊断。结合本例患者的特点及文献复习,笔者认为:首先,对于不明原因的以恶心、呕吐或纳差等消化道症状为首要症状的就诊者,应详细询问是否有口干、多饮、多尿等其他症状,同时应积极完善患者的血糖、血酮体、尿酮体、电解质以及血气分析等检查。在临床诊断时,应想到 FT1DM 的可能。其次,一旦发现患者合并有酸中毒时,必须按酮症酸中毒的治疗原则立即给予扩容补液,补充胰岛素及纠正水电解质及酸碱平衡紊乱进行治疗[18];最后,患者一旦明确诊断为 FT1DM,且待患者恢复正常饮食后,应选择使用胰岛素替代方案长期治疗。

【参考文献】

[1] IMAGAWA A, HANAFUSA T, MIYAGAWA JI, *et al*. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies[J]. New England Journal of Medicine, 2000, 342(5): 301-307.

[2] LIU L, ZENG L, SANG D, *et al*. Recent findings on fulminant type 1 diabetes[J]. Diabetes-metabolism Research and Reviews, 2018, 34(1). doi: 10.1002/dmrr.2928.

[3] 付婷,侯顺玉.妊娠期暴发性 1 型糖尿病发生死胎 1 例及相关文献复习[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(6):74-75.

[4] SAGAWA J, YOSHII Y, KUBOTA M, *et al*. Fulminant type 1 diabetes mellitus presenting 15 days after delivery diagnosed in cooperation with obstetricians[J]. Internal Medicine, 2018, 57(19): 2859-2863.

[5] IMAGAWA A, HANAFUSA T, UCHIGATA Y, *et al*. Fulminant type 1 diabetes a nationwide survey in Japan[J]. Diabetes Care, 2003, 26(8): 2345-2352.

[6] KENTARO S, TATSUHIKO U, JUNICHI S, *et al*. Fulminant type 1 diabetes mellitus in Japanese children and adolescents: multi-institutional joint research of the Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes[J]. Endocrine Journal, 2018, 65(8): 795-803.

[7] TANAKA S, ENDO T, AIDA K, *et al*. Distinct diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes based on serum c-peptide response and hba1c levels at onset[J]. Diabetes Care, 2004, 27(8): 1936-1941.

[8] IMAGAWA A, HANAFUSA T, AWATA T, *et al*. Report of the committee of the Japan diabetes society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2012, 3(6): 536-539.

[9] 褚庆玉,何佳桐,贾山移,等.爆发性 1 型糖尿病致心脏骤停一例及文献复习[J].天津医药,2019,47(1):85-87.

[10] IMAGAWA A, HANAFUSA T. Fulminant type 1 diabetes-an important subtype in East Asia[J]. Diabetes-metabolism Research and Reviews, 2011, 27(8): 959-964.

[11] 李剑波.爆发性 1 型糖尿病及诊断和处理[J].实用糖尿病杂志,2010(3):8-10.

[12] TSUTSUMI C, IMAGAWA A, IKEGAMI H, *et al*. Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2012, 3(1): 62-69.

[13] SHIMIZU I, MAKINO H, IMAGAWA A, *et al*. Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 91(2): 471-476.

[14] FUJIYA A, OCHIAI H, MIZUKOSHI T, *et al*. Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with a reactivation of Epstein-Barr virus that developed in the course of chemotherapy of multiple myeloma[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2010, 1(6): 286-289.

[15] ONUMA H, TOHYAMA M, IMAGAWA A, *et al*. High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-Induced hypersensitivity syndrome[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012, 97(12): E2277-E2281.

[16] AKATSUKA H, YANO Y, GABAZZA EC, *et al*. A case of fulminant type 1 diabetes with coxsackie B4 virus infection diagnosed by elevated serum levels of neutralizing antibody[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2009, 84(3): e50-e52.

[17] SANO H, TERASAKI J, TSUTSUMI C, *et al*. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus after influenza B infection[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2008, 79(3): e8-e9.

[18] 李云锋,韩莹,余洋.2 例爆发性糖尿病的诊治与分析[J].中国继续医学教育,2015,7(23):73-74.

皖南医学院学报2018年第37卷总目录

基础医学

高糖环境对肾小球足细胞及TNFR1的影响 …… 吴　雪　章　尧　孟祥健等　1(1)
棕榈酸对肝细胞自噬和凋亡的影响…… 杜　卉　张　扬　孟祥健等　5(1)
异性接触与隔离抑郁/焦虑症模型的雌雄大鼠同步造模法 …… 沈天爱　吴霄汉　冯佳伟等　9(1)
EGCG恢复Sirt-1拮抗高糖诱导的PC12细胞凋亡 …… 袁　晖　朱明亮　闫国防　12(1)
高度近视糖尿病豚鼠视网膜中骨桥蛋白及整合素αvβ3受体的表达
…… 胡凌飞　李晨皓　梅立新等　17(1)
经颅直流电刺激对慢性不可预见性应激模型大鼠下丘脑去甲肾上腺素释放的影响
…… 刘沐熙　徐贤慧　王　峰等 103(2)
活性氧在实验性视网膜脱离后坏死性凋亡中的表达及与RIP-1的关系
…… 丁　婕　鲁　理　杨　南等 108(2)
结核分枝杆菌H37Ra菌株感染小鼠脾组织IL-35 mRNA表达及其意义
…… 李庆登　徐文琴　高云星等 112(2)
电针抑制PTSD对杏仁核TH的上调和BDNF的下调 …… 朱秀玲　鲁亚平　115(2)
Orexin-A对脊髓腹角神经元基本电生理参数及尼古丁电流的作用
…… 黄　艳　高凌云　朱苏月等 205(3)
家猪脱髓核细胞基质的制备及其生物相容性评价…… 徐子昂　刘　晨　肖　良等 211(3)
利用CRISPR/Cas9系统在Beta-TC-6细胞株中剔除*Sidt2*基因 … 吕康甲　梁飞腾　郑慧豪等 214(3)
异丙酚上调miR-21表达改善大鼠缺血/再灌注损伤学习记忆的机制…… 丰　亮　曹　苏　219(3)
脓毒症大鼠基质金属蛋白酶表达与血脑屏障通透性改变的关系
…… 杨　光　鲁卫华　曹迎亚等 307(4)
FOXO4和nNOS在星型胶质细胞瘤中的表达及意义…… 齐　敏　刘溪林　赵　健等 310(4)
HPV-18型晚期基因L1在宫颈脱落细胞中的表达与突变研究…… 汪　萍　宛传丹　赵一琳等 314(4)
实验性高脂血症大鼠模型的建立和评价…… 王　俊　孙雅利　房燕娜等 317(4)
氨基胍通过减轻内质网应激改善糖尿病小鼠认知功能…… 方　洁　邓雅欣　王鹏宇等 409(5)
miR-124对胃癌细胞的生物学功能影响 …… 符清胜　吴克盛　赵　军等 414(5)
不同乳酸杆菌肽聚糖对小鼠肠道黏膜的免疫调节作用 …… 洪　亮　余方流　黄月娥　419(5)
天麻素对CUMS大鼠抑郁样行为及学习记忆功能的影响 …… 曲思静　汪萌芽　511(6)
牛磺酸对STZ诱导的糖尿病大鼠伤口愈合的影响…… 李　伟　姜玉新　陆晓华等 515(6)
酪酸梭菌双岐杆菌二联活菌对早产小鼠$CD4^+$ T细胞CD28和PD1表达的影响及意义
…… 方　玢　秦道建　唐宗生等 519(6)
一种含吲哚基希夫碱的合成及其抗菌活性研究…… 余　露　赵迎春　周　芸等 524(6)

药学

大叶冬青叶中8种活性成分提取工艺研究 …… 陈　颖　王存琴　汪　雷等　21(1)
Box-Behnken响应面优化瓜蒌中皂苷的提取工艺研究 …… 洪国君　鄢海燕　邹纯才　421(5)

临床医学

间歇性循环张力对人间充质干细胞成软骨分化的影响 …… 杨必敬　汪　靖　葛　鑫等　25(1)
耳内镜下与显微镜下鼓膜修补术的比较 …… 马　俊　刘少峰　沈昌德等　29(1)
直肠癌术后非计划再手术的原因及危险因素分析 …… 左学良　汪进国　王俊峰等　32(1)
阿帕替尼联合紫杉醇二线治疗Her-2阴性晚期胃癌临床分析…… 华高艳　朱益平　程　亮等　35(1)
腹腔镜胃癌根治术后早期肠内营养的疗效及安全性分析 …… 黄晓旭　沈光贵　许　力等　39(1)
全膝关节置换术后10%氯化钠加压冷敷与清水冷敷疗效对比
…… 张银昌　王　强　董利军等　43(1)
高度近视白内障眼植入Bigbag与209M人工晶体术后的比较
…… 夏　璐　张鹏飞　戴巧云　47(1)