JOURNAL OF WANNAN MEDICAL COLLEGE

Vol. 39 No. 3 2020

Effects of propofol anesthesia on anxiety-like behaviors and learning and memory functions in anxiety model rats ····· LIANG Jun, WANG Meimei, TONG Ying, *et al*(205)

Antidepressant mechanism of sulfated pachymaran ····· ZHOU Hongming, LI Tiechen(209)

Effects of electroacupuncture on nNOS and NPY expression in hypothalamus of rats with metabolic syndrome ····· ZHANG Yegui, MA Tongjun, ZHAO Jian, *et al*(214)

Mammalian target of rapamycin expression in the urine and renal fibrosis in patients with IgA nephrology ····· WANG Yuwei, CAO Yuhan(217)

Cystatin C level and nerve function restoration in patients with acute cerebral infarction ····· ZHANG Jing, XU Jun, CAI Hongxin, *et al*(221)

Correlation study on left ventricular hypertrophy and fibroblast growth factor 23, calciumphosphorus metabolism in maintenance hemodialysis patients ····· ZHANG Jinyu, YANG Yanlang, YE Yinyin, *et al*(225)

Analysis on the factors associated with hyperuricemia in patients of idiopathic membranous nephropathy ····· CHEN Xiaomei, YANG Yanlang, LIU Huiting, *et al*(229)

Correlation analysis on the lymph node capsule invasion and prognosis in gastric cancer patients ····· SHENG Lili, PAN Yang, ZHU Yiping(233)

Analysis on the risk factors for lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer ····· LIU Pengwei, HE Chiyi(238)

Therapeutic effect of apatinib mesylate as third-line or later treatment for patients with advanced malignant tumor: report of 52 cases ····· LIU Hongjie, ZHANG Ning, LI Lingyun, *et al*(242)

Clinical observation of the efficacy of second-line chemotherapy for esophageal cancer ··· WANG Yan, MEI Xinyu, LIU Youru(246)

Comparison of routine electrocardiography and dynamic electrocardiogram scatter plot in detecting sinus arrhythmia and atrial premature beats ····· ZHOU Xianghua, FENG Xuehong(250)

Outcomes of laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair in adult inguinal hernia ····· WEI Kouzhun, YU Lei, ZHANG Weidong, *et al*(253)

Clinical study on minimally invasive treatment of osteoporotic Neer Ⅱ proximal humeral fractures in the elderly ····· JIANG Wei, FAN Xinfu, ZHANG Jun, *et al*(256)

Nabuphine plus ropivacaine in transversus abdominis plane block for analgesia in women following cesarean section ····· HAN Miaohua, NIU Juhui, YI Hong, *et al*(260)

Predicting value for difficult laryngoscopy in patients with osahs by measuring tongue thickness with ultrasonography ····· ZHOU Yumei, YUAN Yimin, YAO Weidong, *et al*(263)

Value of 3D-STI in evaluation of acute anterior myocardial infarction ····· SHAO Yunqing, LI Ji, FENG Xuehong(267)

Staying-up-late and test anxiety or academic self-efficacy in college students ····· WANG Yu, WANG Mengya(270)

On the learning input of students majoring in psychiatry from the perspective of professional identity ····· MU Linlin, WANG Lijin, ZHU Lin, *et al*(274)

Analysis on the increased serum uric acid level and coronary heart disease in physical examination population ····· ZHOU Yinyan, LÜ Kun(278)

Application of flipped classroom instruction to electrocardiography in residents receiving standardized clinical training ····· WANG Deguo, XING Wen, WANG Jingfeng, *et al*(281)

Appying problem-based learning with evidence-based medicine to clinical instruction of endocrinology for postgraduates majoring in internal medicine ····· KONG Xiang, HUA Qiang, ZHAO Yongli, *et al*(284)

Applying prescribed participatory nursing model to functional exercise in patients following modified radical mastectomy ····· YE Tongmei, REN Junling, ZHOU Yinghong, *et al*(287)

Nursing cooperation and intervention in patients undergoing transversus abdominis plane block guided by ultrasound ····· LI Fang, NIU Juhui, HAN Miaohua, *et al*(290)

Study on the nursing mode of stroke-led nurses in intravenous thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke ····· WANG Ying, CHENG Yan, ZHONG Ping(294)

Bundle of care improves the mood and negative cognition of female patients with depressive disorder ····· BAO Liping, SHEN Yuhua, WU Xiumei, *et al*(297)

A case report of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation as a first-line therapy for very severe aplastic anemia pediatric patient with refractory infection ····· YAN Jiawei, QI Jing, YANG Yuqiong, *et al*(301)

Image properties of mitochondrial encephalomyopathy: clinical reports in 2 cases ····· HE Jun, HU Xianxiang, SUN Jihong, *et al*(304)

皖南医学院学报　　2020 年　　第 39 卷　第 3 期
（总 188 期）
2020 年 6 月出版

目　　次

基础医学

丙泊酚对焦虑症模型大鼠焦虑样行为及学习记忆功能的影响 …… 梁　俊　王美美　童　颖等（205）

硫酸茯苓多糖抗抑郁作用机制的探讨 …… 周鸿铭　李铁臣　（209）

电针对代谢综合征大鼠下丘脑 nNOS、NPY 表达的影响 …… 张业贵　马同军　赵　健等（214）

临床医学

尿液中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mRNA 表达量与 IgA 肾病患者肾脏纤维化的相关性研究 …… 汪裕伟　曹玉涵　（217）

胱抑素 C 水平与急性脑梗死神经功能缺损评估及预后相关研究 … 张　婧　徐　钧　蔡红星等（221）

维持性血液透析患者左心室肥大与 FGF-23 及钙磷代谢的相关性研究 …… 张金玉　杨沿浪　叶寅寅等（225）

特发性膜性肾病患者高尿酸血症的相关因素分析 …… 陈小妹　杨沿浪　刘慧婷等（229）

淋巴结包膜侵犯与胃癌预后的相关性分析 …… 盛莉莉　潘　杨　朱益平　（233）

混合型早期胃癌淋巴结转移危险因素分析 …… 刘朋伟　何池义　（238）

甲磺酸阿帕替尼三线及以上治疗晚期恶性肿瘤 52 例疗效观察 …… 刘宏杰　张　宁　李凌云等（242）

食管癌二线化疗的疗效观察 …… 王　艳　梅新宇　刘友如　（246）

常规心电图、动态心电散点图对患者窦性心律不齐及房早检出率的比较 …… 周向华　冯雪虹　（250）

腹腔镜经腹腹膜前疝修补术治疗成人腹股沟疝疗效观察 …… 魏寇准　余　磊　张卫东等（253）

微创治疗老年骨质疏松性 NeerⅡ型肱骨近端骨折的临床疗效 …… 蒋　伟　樊新甫　张　军等（256）

麻醉医学

纳布啡复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞强化剖宫产术后镇痛 …… 韩苗华　牛居辉　易　红等（260）

超声测量舌厚度在鼾症手术患者困难气道的预测价值 …… 周玉梅　袁益民　姚卫东等（263）

影像医学

3D-STI 在急性前壁心肌梗死评估中的应用价值 …… 邵芸青　李　骥　冯雪虹　（267）

心理学

大学生熬夜与考试焦虑及学业自我效能感的相关性 …… 王　钰　汪萌芽　（270）

专业认同视角下精神医学专业学生学习投入的研究 …… 沐林林　王立金　朱　琳等（274）

预防医学

体检人群尿酸水平升高与冠心病的关系及影响因素分析 …… 周银燕　吕　坤　（278）

医学教育研究

翻转课堂教学模式在住院医师规范化培训心电图教学中的应用 … 王德国　邢　文　王劲风等（281）

结合 EBM 思维的 PBL 教学法在内科学专业学位硕士研究生内分泌科临床教学中的应用 …… 孔　祥　华　强　赵咏莉等（284）

护理学

参与式可读性护理模式在乳腺癌改良根治术后功能锻炼中的应用 … 叶同梅　任俊玲　周映红等(287)

超声引导下的腹横肌平面阻滞麻醉配合与护理干预 …… 李　芳　牛居辉　韩苗华等(290)

以卒中护士为主导的护理模式在急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗中的探讨

…… 王　莹　程　燕　钟　平　(294)

集束化护理对女性抑郁症患者抑郁情绪和负性认知的影响 …… 鲍丽萍　沈槭华　吴秀梅等(297)

短篇报道

单倍体造血干细胞移植一线治疗合并重症感染的儿童极重型再生障碍性贫血 1 例

…… 严家炜　齐　晶　杨玉琼等(301)

2 例线粒体脑肌病的影像学表现…… 何　君　胡献祥　孙继红等(304)

[期刊基本参数]CN34-1068/R * 1974 * b * A4 * 102 * zh * P * ￥15.00 * 1 000 * 28 * 2020-06 * n

本期执行编委　王安才　汪萌芽　徐宏光

本期统计学审校　姚应水　金岳龙　　本期英文审校　王先寅

皖南医学院学报

(双月刊　1974 年创刊)

第 39 卷　第 3 期(总 188 期)

2020 年 6 月出版

主管单位　安徽省教育厅

主办单位　皖南医学院

主　　编　章　尧

编辑出版　皖南医学院学报编辑部

(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号　241002)

电话:0553-3932553

印　　刷　安徽芜湖新华印务有限责任公司

发　　行　中国邮政集团有限公司芜湖市分公司

(邮发代号:26-235)

责任编辑　聂　勇

Journal of Wannan Medical College

Bimonthly(Founded in 1974)

2020,Vol. 39,No. 3(Sum No. 188)

Jun. 2020

Responsible Institution　Education Department of Anhui Province

Sponsor　Wannan Medical College

Editor in Chief　ZHANG Yao

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

Tel:86-553-3932553

Printing　Wuhu Xinhua Printing Co. Ltd

Publishing　Wuhu Branch, China Post Group., Ltd

(License code:26-235)

Executive Editor　NIE Yong

刊号:ISSN 1002-0217 / CN 34-1068/R

http://xuebao.wnmc.edu.cn

定价:15.00 元

·基础医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0205-04

丙泊酚对焦虑症模型大鼠焦虑样行为及学习记忆功能的影响

梁 俊[1,2,3],王美美[1,2],童 颖[1,2,3],李小凤[1,2],郭文俊[3],汪萌芽[1]
(皖南医学院 1.细胞电生理研究室;2.启明星小组;3.麻醉学院,安徽 芜湖 241002)

【摘 要】**目的**:观察丙泊酚对焦虑症模型大鼠焦虑样行为及学习记忆功能的影响。**方法**:健康雄性SD大鼠36只,随机分为正常组和焦虑组各18只。采用"不确定性空瓶应激"方法制备焦虑症大鼠模型。造模后正常组随机分为生理盐水组、丙泊酚组各9只,焦虑组分为模型组、丙泊酚治疗组各9只。丙泊酚组、丙泊酚治疗组大鼠腹腔注射麻醉剂量丙泊酚(75 mg/kg),生理盐水组、模型组大鼠给予等容量生理盐水腹腔注射。注射丙泊酚后12 h进行旷场实验检测,间隔24 h进行Morris水迷宫测试。**结果**:①造模后,焦虑组旷场实验的垂直活动次数、跨格数较造模前均减少($P<0.01$)。②丙泊酚给药后12 h,与给药前相比丙泊酚组的垂直活动次数($P<0.01$)、跨格数($P<0.01$)均减少;丙泊酚治疗组的垂直活动次数增加($P<0.01$)。③定位航行实验,与模型组相比,丙泊酚治疗组在第1天的逃避潜伏期延长($P<0.05$)。与丙泊酚组相比,丙泊酚治疗组在第1天的逃避潜伏期延长($P<0.05$)。**结论**:麻醉剂量的丙泊酚可以缓解焦虑症大鼠的焦虑样行为,但可能增加正常大鼠麻醉后焦虑样行为,且会减弱近期焦虑症大鼠的学习功能。

【关键词】丙泊酚;焦虑;旷场实验;Morris水迷宫;学习记忆
【中图号】R-332;R 965;R 749.16 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.001

Effects of propofol anesthesia on anxiety-like behaviors and learning and memory functions in anxiety model rats

LIANG Jun, WANG Meimei, TONG Ying, LI Xiaofeng, GUO Wenjun, WANG Mengya
Cell Electrophysiology Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effects of propofol on anxiety-like behaviors and learning and memory functions in anxiety model rats. ***Methods***: Male SD rats were randomized into normal group($n=18$) and anxiety model group($n=18$). The anxiety model rats were induced by random empty water bottles. Thereafter, rats in normal group were randomly allocated to saline group and propofol group, and those in the anxiety model group were sub-grouped into model and model + propofol. Rats in propofol anesthesia groups were given propofol (75 mg/kg, i. p.), and those in saline and model group were intraperitoneally injected with equivalent volume of saline. The open field test for rats was repeated 12 hours after the injection of propofol or saline. Twenty-four hours later, the learning and memory functions of the rats were measured by Morris water maze (MWZ) test. ***Results***: ①Frequencies of rearing and zone transition were significantly reduced in rats in the anxiety model group after modeling ($P<0.01$); ②12 h after the injection of propofol, the rearing number and the zone transition number were decreased in rats in propofol group (both $P<0.01$), whereas the rearing number was increased in model+propofol rat group ($P<0.01$); ③MWZ test indicated that the escape latency of rats in model+propofol group was prolonged as compared with model group and propofol group on day 1 (both $P<0.05$). ***Conclusion***: Propofol anesthesia can alleviate the anxiety-like behaviors in anxiety model rats, yet may increase anxiety-like behavior in normal rats after anesthesia as well as weaken the learning function in short-term fashion.

【**Key words**】propofol; anxiety; open field test; Morris water maze; cognitive function

焦虑症是最常见的精神障碍,发病率较高[1-2]。焦虑症患者具有担忧和恐惧的主观感受,通常伴随着身体症状,如心率加快、颤抖、肌肉紧张,以及认知和行为改变。焦虑会增加轻度认知障碍患者罹患痴呆症的风险[3],且焦虑与头痛之间呈双向影响作用[4],严重影响患者的学习、社交、职业工作和生活质量。然而由于种种原因,患有焦虑症的个体对治疗的认知度不够,甚至寻求治疗的个体治疗质量并

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(201610368010);国家自然科学基金项目(31271155)
收稿日期:2019-07-10
作者简介:梁 俊(1996-),女,2014级麻醉专业本科生,(电话)18895347933,(电子信箱)junliang@wnmc.edu.cn;
汪萌芽,男,教授,硕士生导师,(电子信箱)wangmy@wnmc.edu.cn,通信作者。

不理想[5]。作为一种静脉麻醉药物,丙泊酚具有起效迅速、作用时间短、清醒快而完全、副作用少等优点,此外还有止吐、免疫调节、神经保护等特性[6]。已有研究表明,丙泊酚静脉靶控输注可以有效缓解围术期患者的焦虑情绪[7],但目前关于丙泊酚对焦虑症患者术后焦虑症状的影响少有研究。本研究通过制备焦虑症大鼠模型,探究丙泊酚对焦虑症模型大鼠的焦虑样行为及学习记忆功能的影响,为进一步相关临床研究提供参考。

1　材料与方法

1.1　实验动物　SPF 级别成年雄性 SD 大鼠 36 只,初始体质量为 110 ~ 120 g,南京青龙山动物繁殖场提供,许可证号:SCXK(苏)2017-0001。饲养明/暗周期为 12 h/12 h,自由饮食和饮水。动物实验操作符合动物伦理学规范。

1.2　仪器和药品　44 cm×44 cm×47 cm 大鼠旷场反应箱及数据采集和处理系统,动物行为视频跟踪分析系统(Smart 系统,Panlab,USA),Morris 水迷宫软件(中国科学院心理健康重点实验室)。丙泊酚(批号 21705162,西安力邦制药有限公司),生理盐水,75% 酒精。

1.3　模型制备与分组　大鼠适应性饲养 1 周后,根据体质量按随机数字表进行随机分组。正常组 18 只:合笼饲养 9 只/笼,自由进食饮水。焦虑组 18 只:采用单笼饲养复合空瓶应激方法造模,持续时间共计 14 d。第 1 ~7 天为适应期,每天固定两个饮水时间,即上午 9:00~9:10 和晚上 21:00 ~21:10,第 8 ~21 天进行为期 14 天的空瓶应激造模,即每天随机对一个饮水时间点采用空瓶刺激,在此期间该组动物自由摄食[8]。

1.4　给药　将制备成功的焦虑组随机均分为模型组、丙泊酚治疗组 2 组;正常组随机均分为生理盐水组、丙泊酚组 2 组。每组各 9 只大鼠。丙泊酚组、丙泊酚治疗组大鼠腹腔注射麻醉剂量的丙泊酚(75 mg/kg)[9],生理盐水组、模型组大鼠给予等容量生理盐水。

1.5　旷场实验　检测大鼠的焦虑水平。在造模前 1 天、造模后第 1 天、用药后 12 h[10]分别进行旷场实验。将大鼠放到一个 44 cm×44 cm×47 cm 的黑色敞箱中,底部被平均分为 9 个虚拟的格子,每只大鼠从中间格子放入,并且计时 5min。由数据采集系统记录大鼠的运动总路程、垂直活动次数、跨格数[11-12]。每只大鼠实验结束后用 75% 酒精擦拭场地。

1.6　Morris 水迷宫测试[13]　实验前先进行寻找平台训练,正式实验包括连续 5 d 的定位航行实验和随后的 1 次空间探索实验两部分。寻找平台训练:大鼠在进行正式测试前,先进行游泳以及寻找可视平台的训练,目的是筛除游泳能力缺陷或有视力障碍的大鼠。训练时,将不锈钢可视平台置于迷宫水池的中心,台面高出水面 1 cm,每只大鼠先置于平台上适应 20 s,随后训练 3 次,随机从不同象限的入水点面向池壁放入水中,学习寻找平台 60 s,若超过 60 s 仍未找到平台,由实验者引导至平台上停留 15 s,然后取出擦干放回饲养笼。训练结束后,筛除有缺陷的大鼠。定位航行实验:测试大鼠的学习能力,将透明平台置于第 1 象限的中心,低于水面 1 cm,分别将 4 组大鼠从 4 个象限(顺序随机)面向池壁放入水中并开始计时,记录登上隐蔽平台所用时间,取 4 次的平均值作为逃避潜伏期。空间探索实验:第 5 天定位航行实验结束后 1 h 将隐蔽平台撤离,从原平台所在象限的对侧象限放入大鼠,记录大鼠在 60 s 内穿过原平台所在位置的次数、靶象限活动百分比等指标,进行记忆能力的检测。

1.7　统计分析　用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间比较采用独立样本 t 检验;组内前后比较采用配对 t 检验;多组间比较采用重复测量方差分析,两两多重比较采用 LSD 法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　焦虑模型的鉴定　旷场实验显示,造模后焦虑组垂直活动次数、跨格数较造模前均减少($P<0.01$)。详见表 1。

表 1　旷场实验中两组大鼠的焦虑样行为

指标	组别	n	造模前	造模后	$\bar{d}\pm s_d$	配对 t	P
总路程/cm	正常组	18	1292.08±372.79	1426.28±377.39	134.21±322.68	1.765	0.096
	焦虑组	18	1217.12±307.94	1219.79±438.07	2.67±374.90	0.030	0.976
垂直活动次数	正常组	18	145.94±97.17	120.17±57.15	25.78±80.95	1.351	0.194
	焦虑组	18	154.83±72.01	75.94±41.69	78.89±62.39	5.364	0.000
跨格数	正常组	18	65.72±34.58	51.89±27.09	13.83±31.88	1.841	0.083
	焦虑组	18	68.06±38.98	33.17±25.29	34.89±32.69	4.528	0.000

2.2 丙泊酚麻醉诱导与麻醉维持时间的比较 丙泊酚组与丙泊酚治疗组大鼠从清醒到麻醉状态的诱导时间(给药至大鼠翻正反射消失)分别为(6.75±3.11)s和(6.00±1.31)s,$t=0.629$,$P>0.05$;麻醉维持时间(大鼠翻正反射消失至翻正反射恢复)分别为(33.25±12.54)s和(27.25±10.21)s,$t=1.049$,$P>0.05$,差异无统计学意义。

2.3 丙泊酚对大鼠焦虑样行为的影响 丙泊酚给药后12 h,丙泊酚组的垂直活动次数较给药前减少($P<0.01$),跨格数较给药前减少($P<0.01$);丙泊酚治疗组的垂直活动次数较给药前增加($P<0.01$)。详见表2。

表2 丙泊酚对两组大鼠总路程、垂直活动次数及跨格数的影响

指标	组别	n	给药前	给药后	F/P
总路程/cm	生理盐水组	9	1352.83±409.68	1559.95±398.11	$F_{时间}=1.090$,$P_{时间}=0.304$
	丙泊酚组	9	1499.73±350.25	1289.77±342.39	$F_{组别}=0.654$,$P_{组别}=0.586$
	模型组	9	1235.73±406.04	1381.55±285.89	$F_{时间\times组别}=2.898$,$P_{时间\times组别}=0.050$
	丙泊酚治疗组	9	1203.85±492.30	1287.47±327.12	
垂直活动次数	生理盐水组	9	109.89±56.74	101.78±73.55	$F_{时间}=0.000$,$P_{时间}=0.993$
	丙泊酚组	9	130.44±59.03	82.67±79.44*	$F_{组别}=0.344$,$P_{组别}=0.794$
	模型组	9	87.89±41.73	81.00±48.86	$F_{时间\times组别}=6.120$,$P_{时间\times组别}=0.002$
	丙泊酚治疗组	9	64.00±40.39	126.44±68.79*	
跨格数	生理盐水组	9	46.11±26.56	42.56±25.20	$F_{时间}=5.659$,$P_{时间}=0.024$
	丙泊酚组	9	57.67±27.91	24.56±17.04*	$F_{组别}=0.567$,$P_{组别}=0.641$
	模型组	9	32.22±18.67	29.44±19.98	$F_{时间\times组别}=7.047$,$P_{时间\times组别}=0.001$
	丙泊酚治疗组	9	34.11±31.75	42.00±29.12	

注:与给药前相比 * $P<0.01$。

2.4 丙泊酚对大鼠学习记忆的影响

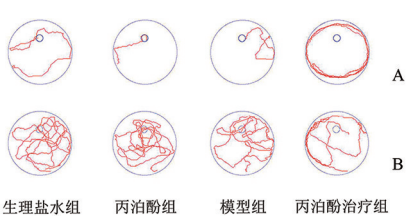
2.4.1 Morris水迷宫实验的逃避潜伏期比较 $F_{时间}=21.513$,$P_{时间}=0.000$;$F_{组别}=4.024$,$P_{组别}=0.015$;$F_{时间\times组别}=1.374$,$P_{时间\times组别}=0.187$。各组间和组内的两两比较见表3。

表3 各组大鼠的平均逃避潜伏期 s

组别	n	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
生理盐水组	9	33.50±8.81	25.92±16.94	15.22±10.78^{ab}	15.81±9.68^{ab}	15.92±13.92^{a}
丙泊酚组	9	19.61±9.01*	15.64±6.91	13.97±9.51	14.61±10.29	10.14±6.72^{ab}
模型组	9	20.72±8.64*	17.06±5.82	12.97±6.75	9.61±4.88^{ab}	8.58±2.93^{ab}
丙泊酚治疗组	9	35.39±14.68$^{\#\&}$	31.92±18.39	24.53±13.30^{ab}	22.64±16.10^{ab}	14.50±8.98^{abc}

注:同一时点,* 表示与生理盐水组相比 $P<0.05$;#表示与模型组相比 $P<0.05$;& 表示与丙泊酚组相比 $P<0.05$;同一组内,a 表示与第1天相比 $P<0.05$;b 表示与第2天相比 $P<0.05$;c 表示与第3天相比 $P<0.05$。

2.4.2 Morris水迷宫空间探索的结果比较 各组大鼠的水迷宫空间探索的轨迹见图1。各组大鼠在原平台所在象限停留时间百分比及原平台穿越次数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。



A. 第1天第4次定位航行中大鼠运动轨迹图;B. 空间探索轨迹图。

图1 大鼠水迷宫实验的运动轨迹

表4 各组大鼠第5天撤除平台后大鼠原平台所在象限停留时间百分比及穿越次数比较

组别	目标象限停留时间百分比	原平台穿越次数
生理盐水组	0.243±0.152	4.222±3.993
丙泊酚组	0.250±0.124	4.000±2.449
焦虑组	0.200±0.114	4.000±2.693
丙泊酚治疗组	0.285±0.111	3.111±3.219
F	0.688	0.221
P	0.566	0.881

3 讨论

本研究发现,丙泊酚给药后12 h,丙泊酚治疗组在旷场实验中的垂直活动次数、跨格数增加,提示麻

醉剂量的丙泊酚可以缓解焦虑症模型大鼠的焦虑样行为,丙泊酚组腹腔注射丙泊酚后反而出现焦虑水平的反跳,较给药前增加,这可能为丙泊酚组与丙泊酚治疗组对麻醉剂量的丙泊酚有不同表现的原因,进一步的原因有待研究。另外,与模型组相比丙泊酚治疗组在第 1 ~4 天的逃避潜伏期延长,与丙泊酚组相比,丙泊酚治疗组在第 1 ~2 天的逃避潜伏期延长,提示麻醉剂量的丙泊酚减弱焦虑症大鼠的学习功能。与生理盐水组相比,丙泊酚组第 1 天的逃避潜伏期减少,提示麻醉剂量的丙泊酚对正常大鼠的学习功能有促进作用。

多项研究发现,γ- 氨基丁酸(γ aminobutyric acid,GABA)与焦虑、学习认知相关:提高脑内 GABA 的含量,导致小鼠焦虑行为减少,同时损害小鼠的学习认知功能[14]。丙泊酚既可通过增强中枢抑制性神经传递(GABA 受体与甘氨酸受体),也可通过抑制中枢兴奋性神经(NMDA 受体等)传递发挥麻醉作用。高剂量丙泊酚明显导致神经细胞凋亡[15],而低剂量丙泊酚具有神经保护作用[16]。尚游等[9]发现多次给予大鼠腹腔注射 30 mg/kg 和 75 mg/kg 的丙泊酚可以损害大鼠的空间学习记忆能力,而 10 mg/kg 的丙泊酚腹腔注射不影响大鼠的空间学习记忆能力。而焦虑症的可能发病机制有 GABA 受体、5-HT 受体、去甲肾上腺素受体[17]等,这可能为丙泊酚对正常组和焦虑组大鼠的学习功能产生不同影响的机制。本研究没有发现丙泊酚对大鼠记忆能力的影响,这可能与应用 Morris 水迷宫有关,检测的是以海马为基础的学习记忆能力。

另外,临床相关研究中,焦虑对诱导意识丧失所需丙泊酚剂量的影响呈现矛盾的结果[18-19]。本实验中,丙泊酚组与丙泊酚治疗组的麻醉诱导和麻醉维持时间差异无统计学意义。临床工作中应关注患者的焦虑、恐惧等情绪与麻醉之间的相互作用。

综上所述,麻醉剂量的丙泊酚可以缓解焦虑症大鼠的焦虑样行为,但可能增加正常大鼠的麻醉后焦虑样行为,且会减弱近期焦虑症大鼠的学习功能,本研究结果为临床进一步研究提供了参考。

【参考文献】

[1] 杨秀成,何呈刚,苏静,等. 山东省莱芜市 15 岁及以上人群精神障碍流行病学调查[J]. 临床精神医学杂志,2017,27(1):56-58.

[2] MARTIN-MERINO E,RUIGOMEZ A,WALLANDER MA,*et al*. Prevalence,incidence,morbidity and treatment patterns in a cohort of patients diagnosed with anxiety in UK primary care [J]. Fam Pract,2010,27(1):9-16.

[3] LI XX,LI Z. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases:a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Geriatr Psychiatry,2018,33(1):131-140.

[4] BLAAUW BA,DYB G,HAGEN K,*et al*. Anxiety,depression and behavioral problems among adolescents with recurrent headache:the Young-HUNT study [J]. J Headache Pain,2014,15(1):38.

[5] ALONSO J,LIU Z,EVANS-LACKO S,*et al*. Treatment gap for anxiety disorders is global:results of the World Mental Health Surveys in 21 countries [J]. Depress Anxiety,2018,35(3):195-208.

[6] 彭娅,贾振飞,程刚. 丙泊酚及其制剂的研究进展[J]. 中国药剂学杂志(网络版),2012,10(1):17-25.

[7] WANG TJ,LIU Y,GUAN M. Intravenous sedation with midazolam and propofol target controlled infusion on patients´perioperative anxiety under the mandibular third molar extraction [J]. Journal of Peking University(Health Sciences),2017,49(6):1044-1049.

[8] 叶晓楠. 空瓶刺激诱导慢性情绪应激所致大鼠睡眠障碍的细胞因子机制与四逆散有效组分的干预作用研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2016.

[9] 尚游,吴艳,姚尚龙,等. 丙泊酚对大鼠空间学习记忆能力影响的实验研究[J]. 中国药理学通报,2007,23(6):764-768.

[10] 张森,姚卫东,管慧莲,等. 生物节律紊乱对大鼠异丙酚镇静效应的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2015,35(4):438-440.

[11] KUNIISHI H,ICHISAKA S,YAMAMOTO M,*et al*. Early deprivation increases high-leaning behavior,a novel anxiety-like behavior,in the open field test in rats[J]. Neurosci Res,2017,123:27-35.

[12] JING FC,ZHANG J,FENG C,*et al*. Potential rat model of anxiety-like gastric hypersensitivity induced by sequential stress [J]. World J Gastroenterol,2017,23(42):7594-7608.

[13] 秦雯,曲睿,汪萌芽. 大鼠空间学习记忆能力测试的时反应量-效关系[J]. 皖南医学院学报,2010,29(6):462-465.

[14] 龚雪. γ-氨基丁酸对小鼠焦虑样行为及认知功能的影响[D]. 上海:复旦大学,2013.

[15] 于文娟,朱敏,沃雁,等. 丙泊酚镇静对大鼠海马 BDNF-TrkB/p75 信号和认知功能的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版),2018,38(6):594-597.

[16] ZHAO CH,LI GH,WANG Q,*et al*. Mechanisms of propofol attenuation of ketamine-induced neonatal brain injury [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(1):133-137.

[17] 李瑞芝,郭建友,李昌煜,等. 焦虑症 γ-氨基丁酸受体机制与药物干预研究进展[J]. 中国药理学通报,2010,26(9):1135-1138.

[18] GRAS S,SERVIN F,BEDAIRIA E,*et al*. The effect of preoperative heart rate and anxiety on the propofol dose required for loss of consciousness [J]. Anesth Analg,2010,110(1):89-93.

[19] MORLEY AP,PAPAGEORGIOU CH,MARINAKI AM,*et al*. The effect of pre-operative anxiety on induction of anaesthesia with propofol [J]. Anaesthesia,2008,63(5):467-473.

· 基础医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)03-0209-05

硫酸茯苓多糖抗抑郁作用机制的探讨

周鸿铭,李铁臣
(皖南医学院 基础医学院,安徽 芜湖 241002)

【摘 要】**目的**:探讨硫酸茯苓多糖(SP)是否通过抗炎、调节 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体的功能而产生抗抑郁作用。**方法**:研究假手术组、抑郁症模型组、SP(25 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg)剂量组及 SP(100 mg/kg)+AMPA 受体特异性阻断剂[GYKI 52466(3 mg/kg)]剂量组,每组 12 只。大鼠卵巢摘除加慢性不可预知性温和应激(CUMS)法诱导抑郁症动物模型。连续灌胃和腹腔注射给药 21 d。糖水消耗、强迫游泳及敞箱实验观察大鼠行为学变化。Morris 水迷宫实验评价大鼠空间学习和记忆能力。尼氏染色观察大鼠海马神经元病理变化。Western blot 检测海马 AMPA 受体谷氨酸受体 1(GluR1)、磷酸化谷氨酸受体(p-GluR1)的蛋白表达水平。**结果**:与模型组相比,SP 各给药组大鼠强迫游泳不动时间减少而自发活动增加,糖水摄入量及糖水偏爱百分比升高,空间学习与记忆能力提高($P<0.05$),海马神经元损伤减轻,GluR1 和 p-GluR1 水平的表达水平均升高($P<0.05$)。但与 SP100 mg/kg 剂量组相比,SP+GYKI 52466 使 SP 的抗抑郁作用降低,GluR1、p-GluR1 表达水平均降低($P<0.05$)。**结论**:SP 具有抗抑郁作用,其机制可能通过抗炎、调节 AMPA 受体 GluR1 表达实现。

【关键词】硫酸茯苓多糖;抑郁症;谷氨酸受体 1
【中图号】R 285.5 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.002

Antidepressant mechanism of sulfated pachymaran

ZHOU Hongming, LI Tiechen
School of Preclinical Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate whether sulfated pachymaran (SP) can produce antidepressant effect through anti-inflammatory and regulating the function of α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionic acid (AMPA) receptor. ***Methods***: The rats were divided into sham operation group, depression model group, SP treatment group[including 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg; and 100 mg/kg + GYKI 52466 (3 mg/kg), $n=12$ for each group]. Animal model of depression was induced by ovariectomy and chronic unpredictable mild stress (CUMS), to which SP was intragastrically and intraperitoneally administered for consecutive 21 days. The classical behavioral tests including forced swimming test (FST), open field test (OFT) and sucrose preference test (SPT) were performed to observe the antidepressant effects of SP. The spatial learning and memory were evaluated using Morris water maze. The morphological changes in hippocampal neurons were detected after Nissl's staining, and the expression of AMPA receptor subunits GluR1, p-GluR1 in hippocampus were determined by Western blot. ***Results***: Significantly reduced immobility time in the forced swimming, increased spontaneous activity, sucrose consumption and percentage of sucrose consumption, decreased damage to the hippocampus neurons, improved capability of spatial learning and memory and up-regulated expression of GluR1 and p-GluR1 in hippocampus were observed in rats treated with SP in dose of 25, 50, 100 mg/kg compared to the model group (all $P<0.05$), whereas increased immobility time in the forced swimming, reduced sucrose consumption and percentage of sucrose consumption, declined capability of spatial learning and memory and down-regulated expression of GluR1 and p-GluR1 in hippocampus were obviously noted in rats treated with SP plus GYKI 52466 (all $P<0.05$) compared to those administered with SP in dose of 100 mg/kg). ***Conclusion***: Sulfated pachymaran can produce antidepressant-like effects in rats. The potential mechanism may be associated with anti-inflammation and regulating the expression of AMPA receptor GluR1.

【**Key words**】sulfated pachymaran; depression; glutamate receptor 1

基金项目:皖南医学院 2019 年度横向科研项目(H201902)
收稿日期:2019-11-29
作者简介:周鸿铭(1986-),男,实验师,硕士,(电话)13956195357,(电子信箱)zhm8611@163.com;
李铁臣,男,教授,(电子信箱)tiechenli@qq.com,通信作者。

近年来有研究发现 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体在抑郁症的发病机制中起着重要的作用[1-2]。AMPA 受体是一种离子型谷氨酸受体,有 4 种亚型(GluR1、GluR2、GluR3、GluR4),在海马神经元突触发生及突触可塑性等方面起着重要作用[3]。临床研究发现在抑郁症患者大脑前叶皮层及海马中 GluR1 表达水平明显降低,同时在抑郁症动物模型中也发现海马 GIuR1 的表达水平明显降低[4-6]。而研究发现 TAK-653 作为一种 AMPA 受体调节剂,通过减缓海马 AMPA 受体脱敏或失活来增强受体功能而缓解抑郁症的症状,但这种调节剂由于其毒性较大,目前仍处于Ⅰ期临床试验阶段[7-8]。以上结果表明 AMPA 功能下调与抑郁症发病密切相关,而调控 AMPA 受体有望治疗抑郁症。

茯苓多糖(pachymaran)是传统中药茯苓的有效成分之一,具有抗炎、提高免疫力及神经保护等作用[9-10]。近期研究发现茯苓多糖对记忆障碍小鼠空间学习记忆能力具有明显改善作用[11]。另有研究发现某些中药的有效成分(如虫草素、香菇多糖等)具有明显的抗抑郁疗效,其机制可能与其影响海马 AMPA 受体 p-GluR1 水平并上调 GluR1 的表达有关[12-13]。基于以上的研究背景,本实验采用双侧卵巢摘除加慢性不可预知性温和应激抑郁症大鼠模型,以 AMPA 受体为切入点,探讨茯苓多糖的抗抑郁作用及机制,为其临床应用提供理论依据。

1　材料和方法

1.1　动物　SD 大鼠(清洁级,雌性,12 月,体质量 500 ~ 550 g),购自南京市江宁区青龙山动物试验中心,许可证号 SCXK(苏)2017-0001。

1.2　药物及主要试剂　硫酸茯苓多糖(sulfated pachymaran,SP)(纯度 95%),由陕西金润生物科技有限公司提供(批号 180308-1)。尼氏染色试剂盒(上海碧云天)。GYKI 52466(美国 Abcam)。抗 IL-1β、IL-6、TNF-α 及 GAPDH 抗体(美国 Santa Cruz 公司)。抗 GluR1、p-GluR1、PKA、p-PKA、TrkB、p-TrkB、AKT、p-AKT、mTOR、p-mTOR 抗体(美国 Abcam 公司)。抗 PI3K、p-PI3K 抗体(美国 CST 公司)。Luminata Crescendo Western HRP Substrate(美国 Millipore 公司)。

1.3　方法

1.3.1　抑郁症大鼠模型的制备及实验分组　根据文献[14]采用双侧卵巢摘除与慢性不可预知性温和应激实验(CUMS)两步法复制抑郁症动物模型。本研究设抑郁症模型组(Model 组),SP(25、50、100 mg/kg)剂量组(SP25 组、SP50 组、SP100 组)及 SP(100 mg/kg)+ GYKI 52466(3 mg/kg)剂量组(GYKI 抑剂组),另设假手术组(Sham 组),每组 12 只。假手术组除不切除双侧卵巢外,其余手术方法与模型组相同。SP 和 GYKI 52466 分别采用灌胃和腹腔注射给药。共计给药 21 d。在 21 d 实验期间模型组及各给药物组大鼠给予的应激刺激包括:3 次电击(平均电流 1 mA,持续 10 s,每隔 1 min 刺激 1 次);3 次 24 h 禁食;3 次夹尾(每次 1 min,每隔 5 min 夹尾 1 次);3 次 4℃冰水游泳 5 min;3 次 40℃环境中 5 min;两次昼夜循环颠倒;两次居住环境改变(24 h 转移至另一房间中的新笼中);两次高速水平震荡 30 min。各种应激刺激随机应用,每日给予 1 种刺激。

1.3.2　强迫游泳实验　末次应激刺激后 24 ~ 48 h 内进行强迫游泳实验,具体方法详见文献[15]。大鼠游泳 6 min,观察记录后 4 min 内大鼠累计不动时间。

1.3.3　敞箱实验　末次应激刺激后 24 ~ 48 h 内进行敞箱实验,具体方法详见文献[15]。记录 6 min 内动物在旷场内垂直运动(记录大鼠站立次数,双前足离地 1 次为 1 分)和水平运动(3 或 4 只足同在一个格内计 1 分或穿越 1 格计 1 分)得分。

1.3.4　糖水消耗试验　应激刺激开始的前 1 天和结束后 1 天各进行一次糖水消耗试验,具体方法详见文献[16]。分别计算 2 次大鼠的淡水、糖水和总水消耗量、糖水偏爱百分比(糖水消耗量/总水消耗量× 100%)。

1.3.5　Morris 水迷宫实验　给药后第 15 天开始对各组大鼠进行 5 天的游泳训练,第 20 天进行正式实验,具体方法详见文献[15]。

1.3.6　海马病理检测　3% 戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉放血处死大鼠,开颅取脑,参照《大鼠脑读片提要及图谱》分离海马组织。固定、包埋、切片后,按尼氏染色步骤进行染色,光镜下观察病理变化。

1.3.7　Western blot 检测大鼠海马 AMPA 受体 GluR1 及其相关信号蛋白的表达　低温条件下提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。Western blot 具体操作方法详见我们前期研究成果[17]。相关蛋白一抗浓度分别为 GluR1(1∶1000)、p-GluR1(1∶1000),相应二抗浓度(1∶2000 ~ 1∶5000)。将目的蛋白与内参蛋白(GAPDH)灰度值比值作为目的蛋白的相对表达量。

1.3.8　统计学分析　使用 SPSS 18.0 统计软件进

行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析和重复测量的方差分析,多组间两两比较采用 SNK 法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SP 对抑郁症大鼠强迫游泳不动时间的影响 与假手术组相比,模型组大鼠强迫游泳不动时间增加($P<0.05$);与模型组相比,SP50 组、SP100 组大鼠强迫游泳不动时间均减少($P<0.05$);与 SP100 组相比,GYKI 抑剂组大鼠强迫游泳不动时间增加($P<0.05$)。见表 1。

2.2 SP 对抑郁症大鼠自发活动的影响 与假手术组相比,模型组大鼠垂直运动与水平运动减少($P<0.05$);与模型组相比,SP25 组、SP50 组、SP100 组大鼠垂直运动与水平运动增加($P<0.05$);与 SP 100 组相比 GYKI 抑剂组大鼠垂直运动与水平运动减少($P<0.05$)。见表 1。

2.3 SP 对抑郁症大鼠糖水偏爱度的影响 结果显示,给药前各组大鼠总水、糖水、淡水消耗量和糖水偏爱百分比差异无统计学意义($P>0.05$),给药后各组大鼠总水消耗量差异仍无统计学意义($P>0.05$)。与假手术组相比,给药后模型组大鼠淡水消耗量增加而糖水消耗量及糖水偏爱百分比降低($P<0.05$);与模型组相比,给药后 SP25 组、SP50 组、SP100 组淡水消耗量降低而糖水消耗量及糖水偏爱百分比均升高($P<0.05$);与 SP100 组相比,GYKI 抑剂组淡水消耗量增加而糖水消耗量及糖水偏爱百分比降低($P<0.05$)。见表 2。

表 1 SP 对抑郁症大鼠强迫游泳不动时间、水平及垂直运动的影响($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	强迫游泳不动时间/s	水平运动得分	垂直运动得分
Sham 组	75.3±8.5	83.4±6.4	35.9±4.0
Model 组	116.1±11.5*	36.8±3.5*	16.2±4.2*
SP25 组	104.4±11.9	46.7±4.5#	21.8±3.3#
SP50 组	98.1±12.6#	51.8±4.4#	25.2±2.7#
SP100 组	93.2±15.7#	54.3±4.1#	26.5±2.2#
GYKI 抑剂组	111.5±11.7△	38.3±3.6△	17.9±2.1△
F	17.376	169.337	59.775
P	0.000	0.000	0.000

*$P<0.05$ *vs.* Sham 组;#$P<0.05$ *vs.* Model 组;△$P<0.05$ *vs.* SP100 组。

表 2 各组大鼠糖水消耗量、淡水消耗量、总液体消耗量、糖水偏爱百分比($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	糖水消耗量/mL			淡水消耗量/mL			总液体消耗量/mL			糖水偏爱百分比/%		
	给药前	给药后	糖水差值	给药前	给药后	淡水差值	给药前	给药后	总液差值	给药前	给药后	偏爱差值
Sham 组	12.3±1.6	12.7±1.4	0.3±1.2	6.8±1.1	5.8±1.3	−0.9±1.7	19.1±2.1	18.5±2.1	−0.6±1.8	64.7±4.5	68.7±5.4	4.0±7.3
Model 组	13.9±1.5	6.9±1.8	−7.0±2.0*	6.6±1.0	10.7±1.2	4.1±1.7*	20.5±2.3	17.6±2.5	−2.9±3.3	68.0±2.3	38.9±5.6	−29.1±5.0*
SP25 组	13.7±1.4	8.7±1.4	−5.0±0.0#	6.4±1.4	8.4±1.3	2.0±1.7#	20.1±2.6	17.1±1.9	−3.0±1.7	68.3±3.1	50.7±5.5	−17.6±6.6#
SP50 组	13.7±1.3	9.7±1.3	−4.0±0.0#	6.4±1.1	7.6±1.3	1.2±1.7#	20.1±2.2	17.3±1.9	−2.8±1.7	68.2±2.5	56.1±5.4	−12.1±6.7#
SP100 组	13.8±1.5	10.8±1.5	−3.0±0.0#	6.5±1.3	7.1±1.0	0.6±1.8#	20.3±2.7	17.8±1.5	−2.4±1.8	68.1±2.7	60.2±5.3	−8.0±6.5#
GYKI 抑剂组	12.9±1.8	7.3±1.2	−5.6±2.1△	6.3±1.3	10.3±1.1	4.0±1.6△	19.3±2.7	17.7±2.1	−1.6±3.3	67.2±3.8	41.3±3.4	−25.9±4.5△
$F_{组别}/P_{组别}$	6.170	0.000	$F=47.519$	13.188	0.000	$F=16.444$	0.193	0.964	$F=1.959$	38.817	0.000	$F=46.818$
$F_{时间}/P_{时间}$	721.527	0.000	$P=0.000$	84.386	0.000	$P=0.000$	63.196	0.000	$P=0.096$	411.017	0.000	$P=0.000$
$F_{交互}/P_{交互}$	47.519	0.000		16.444	0.000		1.959	0.096		46.818	0.000	

*$P<0.05$ *vs.* Sham 组;#$P<0.05$ *vs.* Model 组;△$P<0.05$ *vs.* SP100 组。

2.4 SP 对抑郁症大鼠空间学习与记忆能力的影响 与假手术组相比,模型组大鼠逃避潜伏期延长而穿越平台次数减少($P<0.05$);与模型组相比,SP25 组、SP50 组、SP100 组大鼠逃避潜伏期均降低而穿越平台次数增加($P<0.05$);与 SP100 组相比,GYKI 抑剂组大鼠逃避潜伏期延长而穿越平台次数减少($P<0.05$)。见表 3。

2.5 SP 对抑郁症大鼠海马神经元病理变化的影响 尼氏染色结果显示假手术组海马神经元分层明显,排列规则,胞膜结构完整,胞质丰富,胞核明显。而模型组海马神经元分层不清楚,排列紊乱,胞膜皱缩,染色质聚集、胞核不清楚。给予不同剂量 SP 21 d 后,上述病理损伤减轻。但与 SP100 剂量组相比,GYKI 52466 能够减弱 SP 对海马神经元的保护作用。见图 1。

2.6 SP 对抑郁症大鼠海马 AMPA 受体 GluR1 表达的影响 与假手术组相比,模型组大鼠海马 AMPA 受体 GluR1 及 p-GluR1 蛋白表达水平均降低($P<0.05$);与模型组相比,SP50 组、SP100 组大鼠 GluR1 及 p-GluR1 蛋白表达水平均升高($P<0.05$);与

SP100 组相比,GYKI 抑剂组海马 GluR1 及 p-GluR1 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。见表 4 和图 2。

表 3　SP 对抑郁症大鼠空间学习与记忆能力的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	逃避潜伏期/s	穿越平台次数/(次/分)
Sham 组	12	6.5±1.0	4.2±1.4
Model 组	12	14.9±3.1 *	1.4±0.7 *
SP25 组	12	12.0±3.1 #	2.6±0.8 #
SP50 组	12	10.7±2.7 #	2.8±1.0 #
SP100 组	12	9.6±2.5 #	3.1±1.1 #
GYKI 抑剂组	12	13.8±3.0 △	1.7±0.8 △
F		15.321	12.648
P		0.000	0.000

* $P<0.05$ *vs.* Sham 组; # $P<0.05$ *vs.* Model 组; △ $P<0.05$ *vs.* SP100 组。

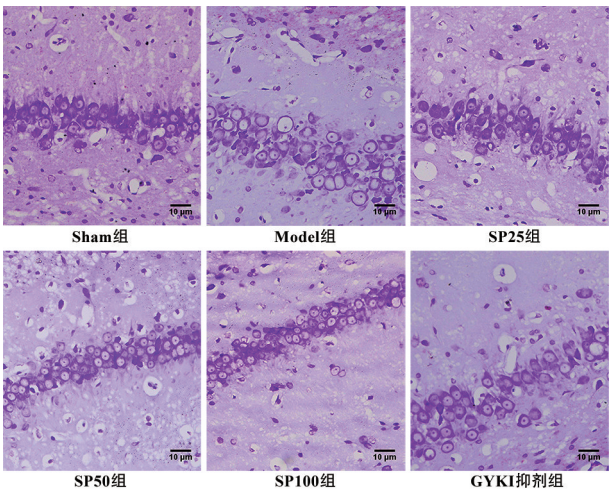


图 1　各组大鼠海马神经元病理形态学变化(×400)

表 4　SP 对抑郁症大鼠海马 GluR1 及 p-GluR1 蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GluR1 /GAPDH	p-GluR1 /GAPDH
Sham 组	8	0.75±0.06	0.89±0.09
Model 组	8	0.20±0.06 *	0.16±0.05 *
SP25 组	8	0.27±0.07	0.21±0.07
SP50 组	8	0.33±0.05 #	0.28±0.07 #
SP100 组	8	0.38±0.08 #	0.35±0.09 #
GYKI 抑剂组	8	0.22±0.03 △	0.19±0.04 △
F		89.184	119.460
P		0.000	0.000

* $P<0.05$ *vs.* Sham 组; # $P<0.05$ *vs.* Model 组; △ $P<0.05$ *vs.* SP100 组。

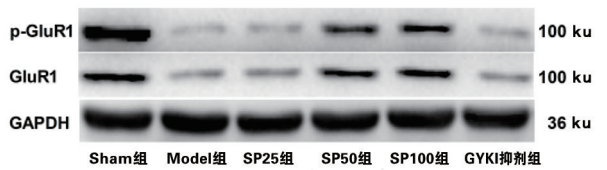


图 2　SP 对抑郁症大鼠海马 GluR1 及 p-GluR1 蛋白表达的影响

3　讨论

抑郁症是一类临床上常见的精神障碍,以持续的心境低落、思维迟缓和意志活动减退为主要临床症状,常伴有睡眠障碍、食欲减退、体质量减轻等表现[18]。目前抑郁症的病因和发病机制尚不明确,其治疗主要依靠药物和心理治疗,治疗药物主要是一些单胺类神经递质的选择性再摄取抑制剂,而这些抗抑郁药物都存在起效慢、副作用大等缺点,因此研究起效快且副作用小的抗抑郁药显得尤为重要。大量研究表明中药柴胡、人参、黄芪、银杏、贯叶金丝桃等及其有效成分在治疗抑郁症方面具有不良反应少、疗效稳定且患者易于接受、依从性好等优点[19]。茯苓多糖是从传统中药茯苓中提取的有效成分,具有抗炎、调节免疫力、神经保护等作用[9-10]。进一步研究发现茯苓多糖对记忆障碍小鼠空间学习记忆能力具有明显改善作用[11]。而本研究发现,给予 SP 21 d 后抑郁症大鼠强迫游泳不动时间减少而自发活动增加,同时糖水摄入量及糖水偏爱百分比升高,空间学习与记忆能力增强。这些研究结果表明 SP 具有很好的抗抑郁作用。

抑郁症的发病机制目前尚不清楚,其中相关的神经元性假说成为今年的研究热点[20]。研究发现慢性应激状态下可以引起炎症因子如 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 的表达明显增加,进而导致与情绪密切相关的边缘系统尤其是海马结构损害。同时还发现抑郁症可以引起海马萎缩,影响神经元再生,导致海马体积变小[21]。谷氨酸(Glu)是海马中主要的兴奋性神经递质,其受体分为离子型(iGluR)和代谢型(mG1uR)两大类。而 Glu 受体又分为 AMPA 受体、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和海人藻酸(KA)受体。AMPA 受体主要介导脑内兴奋性突触传递,近年来研究发现 AMPA 受体功能失调与抑郁症的发生密切相关[22]。有研究表明,促炎因子如 IL-1β 可降低海马脑区 AMPA 受体的膜表达水平,抑制突触后膜长时程增强(long-term potentiation,LTP),而通过抗炎、抑制炎症因子 IL-1β 的水平可增强 AMPA 受体介导的突触后膜 LTP,起到抗抑郁作用[23]。另外单独使用 AMPA 受体激动 LY 392098 也可产生抗抑郁样效果,而氟西汀的抗抑郁作用与其增加抑郁症大鼠海马 AMPA 受体的表达有关[24]。而最新的研究发现氯胺酮的抗抑郁作用可能也是通过激活 AMPA 受体而实现[25]。同时一些中药的有效成分如虫草素、香菇多糖抗抑郁效果与调节海马 AMPA 受体介导的神经突触可塑性相关[12-13]。本研究结

果发现 SP 给药 21 d 后,海马神经元损伤减轻,AMPA 受体 GluR1 和 p-GluR1 表达水平均升高,而 AMPA 受体抑制剂 GYKI 52466 完全抑制 SP 的抗炎、上调 AMPA 受体的作用。这些结果表明 SP 抗抑郁效果可能是通过抗炎、调节 AMPA 受体 GluR1 表达而实现的,但具体机制有待进一步研究。

【参考文献】

[1] FREUDENBERG F,CELIKEL T,REIF A. The role of α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in depression:central mediators of pathophysiology and antidepressant activity [J]. Neurosci Biobehav Rev,2015,52:193-206.

[2] KHOSRAVANI H,ZHANG Y. Cellular prion protein null mice display normal AMPA receptor mediated long term depression [J]. Prion,2008,2(2):48-50.

[3] DIERING GH,HUGANIR RL. The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity [J]. Neuron,2018,100(2):314-329.

[4] BENEYTO M,KRISTIANSEN LV,ONIORISAN A,*et al*. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders [J]. Neuropsychopharmacology,2007,32(9):1888-1902.

[5] DU J,CRESON TK,WU LJ,*et al*. The role of hippocampal GluR1 and GluR2 receptors in manic-like behavior [J]. J Neurosci,2008,28(1):68-79.

[6] LI R,ZHAO X,CAI L,*et al*. Up-regulation of GluR1 in paraventricular nucleus and greater expressions of synapse related proteins in the hypothalamus of chronic unpredictable stress-induced depressive rats [J]. Physiol Behav,2017,179:451-457.

[7] O'NEILL MJ,BLEAKMAN D,ZIMMERMAN DM,*et al*. AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders [J]. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord,2004,3(3):181-194.

[8] O'NEILL MJ WITKIN JM. AMPA receptor potentiators:application for depression and Parkinson's disease [J]. Curr Drug Targets,2007,8(5):603-620.

[9] LUO X,HUANG S,LUO S,*et al*. Identification of genes underlying the enhancement of immunity by a formula of lentinan,pachymaran and tremelia polysaccharides in immunosuppressive mice [J]. Sci Rep,2018,8(1):10082.

[10] WEI XJ,HU TJ,CHEN JR,*et al* . Inhibitory effect of carboxymethylpachymaran on cyclophosphamide-induced oxidative stress in mice [J]. Int J Biol Macromol,2011,49(4):801-805.

[11] 张敏,王玮,刘祥杰,等. 远志皂苷和茯苓多糖对记忆障碍模型小鼠空间学习记忆能力改善作用及其机制研究[J]. 北华大学学报(自然科学版),2016,17(04):492-495.

[12] BAO H,SUN L,ZHU Y,*et al*. Lentinan produces a robust antidepressant-like effect via enhancing the prefrontal Dectin-1/AMPA receptor signaling pathway [J]. Behav Brain Res,2017,317:263-271.

[13] LI B,HOU Y,ZHU M,*et al*. 3′-deoxyadenosine (cordycepin) produces a rapid and robust antidepressant effect via enhancing prefrontal ampa receptor signaling pathway [J]. Int J Neuropsychopharmacol,2016,19(4):pyv112.

[14] WILLNER P. Animal models of depression:validity and applications [J]. Adv Biochem Psychopharmacol,1995,49:19-41.

[15] HUANG H,ZHAO J,JIANG L,*et al*. Paeoniflorin improves menopause depression in ovariectomized rats under chronic unpredictable mild stress [J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(4):5103-5111.

[16] LUO DD,AN SC,ZHANG X. Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress [J]. Brain Res Bull,2008,77(1):8-12.

[17] LI X,SHEN Y,LU Y1,*et al*. Amelioration of bleomycin-induced pulmonary fibrosis of rats by an aldose reductase inhibitor,epalrestat [J]. Korean J Physiol Pharmacol,2015,19(5):1-10.

[18] KRAUS C,KADRIU B,LANZENBERGER R,*et al*. Prognosis and improved outcomes in major depression:a review [J]. Transl Psychiatry,2019,9(1):127.

[19] WANG Y,LI M,LIANG Y,*et al*. Chinese herbal medicine for the treatment of depression:applications,efficacies and mechanisms [J]. Curr Pharm Des,2017,23(34):5180-5190.

[20] LEE MM,REIF A,SCHMITT AG. Major depression:a role for hippocampal neurogenesis [J]? Curr Top Behav Neurosci,2013,14:153-179.

[21] SMALL SA,SCHOBEL SA,BUXTON RB,*et al*. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease [J]. Nat Rev Neurosci,2011,12(10):585-601.

[22] FARLEY S,APAZOGLOU K,WITKIN JM,*et al*. Antidepressant-like effects of an AMPA receptor potentiator under a chronic mild stress paradigm [J]. Int J Neuropsycho pharmacol,2010,13(9):1207-1218.

[23] MACHADO I,SCHIÖTH HB,LASAGAM,*et al*. IL-1β reduces GluA1 phosphorylation and its surface expression during memory reconsolidation and α-melanocyte-stimulating hormone can modulate these effects [J]. Neuropharmacology,2018,128:314-323.

[24] SVENNINGSSON P,TZAVARA ET,WITKIN JM,*et al*. Involvement of striatal and extrastriatal DARPP-32 in biochemical and behavioral effects of fluoxetine (Prozac) [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2002,99(5):3182-3187.

[25] MAENG S,ZARATE CA JR,DU J,*et al*. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine:role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors [J]. Biol Psychiatry,2008,63(4):349-352.

· 基础医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0214-04

电针对代谢综合征大鼠下丘脑 nNOS、NPY 表达的影响

张业贵[1],马同军[1],赵　健[1],郭强强[2],马君屹[2],朱智强[2]
(皖南医学院　1. 人体解剖学教研室;2. 麻醉学院,安徽　芜湖　241002)

【摘　要】**目的**:观察电针对代谢综合征大鼠下丘脑神经元型一氧化氮合酶(nNOS)、神经肽 Y(NPY)表达的影响。**方法**:将 24 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组和电针组。采用高脂、高糖饲料喂养,制备代谢综合征模型大鼠。电针组取足三里和中脘穴给予电针刺激,频率 2 Hz,持续 30 min,每天 1 次,连续 14 d。观察大鼠血糖、甘油三酯和胆固醇的变化,免疫组织化学方法检测下丘脑 nNOS、NPY 的表达。**结果**:与正常组比较,模型组大鼠血糖、甘油三酯和胆固醇增高($P<0.05$),与模型组比较,电针组大鼠血糖、甘油三酯和胆固醇降低($P<0.05$);与正常组比较,模型组大鼠下丘脑室旁核 nNOS、弓状核 NPY 免疫阳性细胞数均增加($P<0.05$),平均灰度值降低($P<0.05$);与模型组比较,电针组大鼠下丘脑室旁核 nNOS、弓状核 NPY 免疫阳性细胞数均减少($P<0.05$),平均灰度值增高($P<0.05$)。**结论**:电针对代谢综合征大鼠有治疗作用,可能与其下调下丘脑室旁核 nNOS、弓状核 NPY 的过表达有关。

【关键词】电针;代谢综合征;神经元型一氧化氮合酶;神经肽 Y
【中图号】R 245;R 589.2　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.003

Effects of electroacupuncture on nNOS and NPY expression in hypothalamus of rats with metabolic syndrome

ZHANG Yegui, MA Tongjun, ZHAO Jian, GUO Qiangqiang, MA Junyi, ZHU Zhiqiang
Department of Anatomy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effects of electroacupuncture on the expression of neuronal nitric oxide synthetase (nNOS) and neuropeptide Y (NPY) in the hypothalamus of rats with metabolic syndrome. ***Methods***: Twenty-four SD rats were randomly divided into normal group, model group and electroacupuncture group. Model rats of metabolic syndrome were induced by high fat and high sugar diet. Rats in the electroacupuncture group underwent stimulation at the acupuncture points of Zusanli and Zhongwan by frequency of 2 Hz for 30 minutes, once a day for 14 consecutive days. Then the changes were observed of blood glucose, triglyceride and cholesterol in rats, and expression of nNOS and NPY in hypothalamus was detected by immunohistochemistry. ***Results***: Significantly elevated level of blood glucose, triglyceride and cholesterol was seen in rats in the model group compared to normal group ($P<0.05$), yet the three indicators were decreased in electroacupuncture group as compared with model group ($P<0.05$). The number of nNOS and NPY immunoreactive cells was significantly increased in the paraventricular nucleus and arcuate nucleus of hypothalamus in the model group, whereas the average gray value was significantly decreased compared to normal group (both $P<0.05$). Decreased number of nNOS and NPY immunoreactive cells was seen in the paraventricular nucleus and arcuate nucleus of hypothalamus in rats in the electroacupuncture group, with significantly increased average gray value by comparison with the model group (both $P<0.05$). ***Conclusion***: Electroacupuncture can lead to therapeutic effect on rats with metabolic syndrome. The mechanism may be associated with down-regulation of nNOS in paraventricular nucleus and NPY in arcuate nucleus of hypothalamus.

【**Key words**】electroacupuncture; metabolic syndrome; neuronal nitric oxide synthetase; neuropeptide Y

随着社会生活水平的提高和现代不良生活方式的不断出现,肥胖、高脂血症、糖尿病等糖脂代谢紊乱所致代谢综合征的发病率呈日益上升趋势,是心脑血管疾病发生、发展的主要因素,严重危害了人们

基金项目:皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2014Z10);安徽省级质量工程项目(2017sxzx22);安徽省级大学生创新创业训练计划项目(S201910368029)
收稿日期:2019-12-20
作者简介:张业贵(1976-),男,副教授,(电话)13855346546,(电子信箱)zhangyegui025@163.com;
马同军,男,副教授,(电子信箱)476116295@qq.com,通信作者。

的身体健康。有临床研究报道,针灸是调节代谢综合征糖脂代谢紊乱的有效方法之一,但其作用机制并不明确。神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthetase,nNOS)和神经肽 Y(neuropeptide Y,NPY)是存在于下丘脑中的生物活性物质,它们与机体的能量代谢平衡关系较为密切,本实验通过观察高脂高糖饮食大鼠下丘脑 nNOS、NPY 表达的变化情况,旨在探讨 nNOS、NPY 在代谢综合征大鼠发病过程中的作用,以及电针对代谢综合征大鼠发挥治疗作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与饲料配方 SD 雄性大鼠,体质量 140~160 g,合格证号:SCXK(鲁)2014-0007。高脂高糖饲料配方为:脂肪 25%,蔗糖 20%,蛋白质 20%,淀粉 30%,粗纤维 5%。

1.1.2 主要试剂及仪器 nNOS、NPY 抗体及 SABC 试剂盒(武汉博士德公司),G6805-2 低频电子脉冲治疗仪(上海华谊),Hitachi 7600 全自动生化分析仪(日本),Olympus 显微镜及成像系统(日本),Image-J 图像分析软件(美国)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组 实验动物适应性喂养 1 周后,随机选取 8 只大鼠作为正常对照组,一直采用普通饲料喂养。另选取 16 只大鼠给予高脂、高糖饲料喂养 24 周,参照文献[1]采取的血糖、血脂测定方法来确定造模成功。造模成功的大鼠随机分为模型组和电针组,每组 8 只。

1.2.2 电针方法 模型组在第 25 周开始,每日上午 9 时给予 1 次穴位电针治疗,取一侧下肢“足三里”穴和“中脘”穴,电针频率 2 Hz,电压 3 V,留针 30 min,左右交替治疗共 2 周,期间用普通饲料喂养。

1.2.3 生化指标检测 两周治疗结束后,各组大鼠禁食 12 h,用 30 mg/kg 的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,取股动脉血,静置 20 min,以 1000 r/min 离心 10 min,分离上层血清,用全自动化分析仪检测血糖(GLU)、甘油三酯(TG)、血总胆固醇(TC)。

1.2.4 取材和免疫组织化学染色 麻醉后的大鼠,先用生理盐水灌注冲净血液,再用 1% 多聚甲醛灌注固定,断头取脑入 4% 多聚甲醛固定过夜,脱水、透明、浸蜡、包埋。将蜡块连续切成厚 5 μm 的切片,常规脱蜡至水,新配制的 3% H_2O_2 去除过氧化物酶,加入枸橼酸钠液中用微波进行热抗原修复,冷却后滴加 5% BSA 封闭液,37℃温箱 1 h,滴加一抗 nNOS(1∶100)、NPY(1∶100)兔抗多克隆抗体,4℃冰箱过夜,用 PBS 代替一抗作阴性对照。PBS 洗后滴加二抗,37℃温箱 1 h,PBS 洗后滴加 SABC,37℃温箱 1 h,PBS 洗后滴加 DAB 显色。二甲苯透明后用中性树胶封片,显微镜下观察结果。

1.2.5 细胞计数及灰度值检测 利用图像分析系统在 400 倍视野下对下丘脑室旁核 nNOS 和弓状核 NPY 免疫阳性细胞进行计数,并测量细胞的平均灰度值(与染色深浅成反比)。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 18.0 统计软件分析数据。数据结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组之间的比较采用 F 检验,多组间两两比较用 q 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血糖、血脂含量的比较 与正常组比较,模型组大鼠血液中 GLU、TG 和 TC 的含量增高($P<0.05$),与模型组比较,电针组大鼠血液中 GLU、TG 和 TC 的含量降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血液中 GLU、TG 和 TC 的含量 mmol/L

组别	n	GLU	TG	TC
正常组	8	4.51±0.34	1.04±0.24	2.60±0.31
模型组	8	6.44±0.47*	2.64±0.39*	3.39±0.26*
电针组	8	5.50±0.36△	1.97±0.29△	3.05±0.29△
F		47.334	52.104	15.375
P		0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,*$P<0.05$;与模型组比较,△$P<0.05$。

2.2 各组大鼠下丘脑室旁核 nNOS 阳性细胞数及平均灰度值比较 各组大鼠下丘脑室旁核 nNOS 免疫阳性细胞均呈棕黄色,主要为胞液和胞膜着色。与正常组比较,模型组 nNOS 免疫阳性细胞数增多($P<0.05$),平均灰度值降低($P<0.05$);与模型组比较,电针组 nNOS 免疫阳性细胞数减少($P<0.05$),平均灰度值升高($P<0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 各组大鼠下丘脑弓状核 NPY 阳性细胞数及平均灰度值比较 在正常组、电针组大鼠下丘脑弓状核 NPY 免疫阳性细胞呈棕黄色,模型组染色较深,呈棕褐色。与正常组比较,模型组 NPY 免疫阳性细胞数增加($P<0.05$),平均灰度值降低($P<0.05$);与模型组比较,电针组 NPY 免疫阳性细胞数降低($P<0.05$),平均灰度值升高($P<0.05$)。见表 3、图 2。

表 2　各组大鼠 nNOS 阳性细胞数及平均灰度值比较

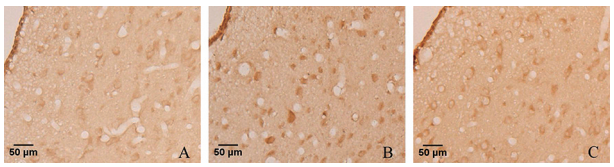
组别	n	阳性细胞数/(个/高倍视野)	平均灰度值
正常组	8	20.13±4.91	160.92±5.57
模型组	8	35.13±6.13*	138.73±6.31*
电针组	8	29.63±4.27△	148.64±5.34△
F		17.287	29.862
P		0.000	0.000

注:与正常组比较,*P<0.05;与模型组比较,△P<0.05。

表 3　各组大鼠 NPY 阳性细胞数及平均灰度值比较

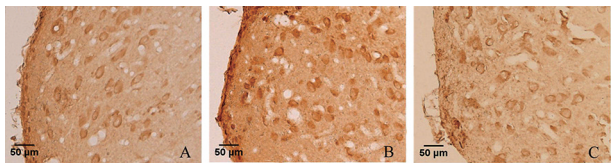
组别	n	阳性细胞数/(个/高倍视野)	平均灰度值
正常组	8	26.75±7.21	138.53±8.14
模型组	8	40.38±6.86*	116.54±10.73*
电针组	8	31.38±8.23△	134.66±9.16△
F		6.909	12.4635
P		0.005	0.000

注:与正常组比较,*P<0.05;与模型组比较,△P<0.05。



A:正常组;B:模型组;C:电针组。

图 1　nNOS 在各组大鼠下丘脑室旁核中的表达(免疫组织化学染色法,×400)



A:正常组;B:模型组;C:电针组。

图 2　NPY 在各组大鼠下丘脑弓状核中的表达(免疫组织化学染色法,×400)

3　讨论

下丘脑是控制能量平衡的关键脑区[2],存在于脑脊液中的糖、脂肪及激素等物质能透过血脑屏障作用于下丘脑,从而调节摄食行为[3-4]。NO 是一种重要的信使分子,在多种动物中参与摄食的控制。一氧化氮合酶(nitric oxide synthesis,NOS)是合成 NO 的限速酶,其中 nNOS 是神经系统中 NO 合成的关键酶,它主要存在于下丘脑中参与机体能量平衡的区域[5]。NPY 是在中枢神经系统中表达最丰富的多肽之一,与刺鼠相关蛋白(agouti-related protein,AgRP)共同表达于下丘脑弓状核内的神经元中,被称为 AgRP/NPY 神经元,此处血脑屏障通透性较高,对多种外周激素的反应较为敏感,是大脑感知外周代谢状态的"一线神经元"[6]。

近年来,临床上有关针刺治疗肥胖症及糖尿病患者的研究逐渐增多,有研究发现,针灸是调节脂质代谢、控制肥胖症的有效治疗方法之一[7];另外也有研究显示,针刺联合自拟茶方可显著改善 2 型糖尿病患者的血糖水平[8]。足三里为胃经下合穴,针刺足三里可以调节支配胃的副交感神经的功能,从而增强胃肠道的蠕动。中脘穴临近脾部,为胃之募穴,可健脾利水、调理肠胃。

本实验结果显示,高脂高糖饮食所致代谢综合征大鼠下丘脑室旁核 nNOS 的表达增加,这与我们前期的实验结果相一致[9]。有研究发现单纯性肥胖大鼠下丘脑 NO 含量增加[10],摄食也相应增加。而基因突变的小鼠由于脑对 NO 的生物利用度降低,食物摄入会明显减少[11]。提示 nNOS 在下丘脑室旁核的表达增强,增加了 NO 的含量,这可能与进食增加或能量代谢异常导致代谢综合征的发病过程密切相关。另外,模型组大鼠下丘脑弓状核 NPY 的表达也明显增强,有动物实验表明,给大鼠侧脑室内注射 NPY[12],能明显促进大鼠的摄食量,说明 NPY 在下丘脑表达的上调,可能会促进大鼠的摄食活动引起糖脂代谢紊乱,进而导致代谢综合征。

本实验中,电针组大鼠血糖、血脂水平均较模型组有明显的降低,显示电针对代谢综合征有良好的治疗作用,其作用机制可能与下丘脑室旁核 nNOS 和弓状核 NPY 的表达下调有关。Tsuchiya 等采用 N-硝基-L-精氨酸甲酯慢性阻断 NOS 的合成,能显著改善小鼠高脂饮食所诱导的肥胖和葡萄糖耐量异常[13],其作用机制可能与以下几种途径有关:①上调线粒体转运蛋白 UCP-1 的表达,通过质子流穿过线粒体内膜而增加能量的消耗;②下调炎性趋化因子 MCP-1 的表达来减轻脂肪炎症、改善胰岛素抵抗;③通过增加 AP-1 蛋白介导的核受体基因 PPAR 的反式激活,减轻肥胖和改善葡萄糖不耐受。Zhu 等[14]研究发现,将核因子-kB 配体受体激活剂注射至小鼠脑室内,弓状核中 NPY mRNA 的表达显著降低,摄食减少、体重减轻。AgRP/NPY 神经元可能通过两种途径来感受外周代谢信号:①神经途径,包括交感神经、副交感神经的传入纤维;②体液途径,包括血液中的瘦素、胰岛素、饥饿素等激素,以及血糖、游离脂肪酸等营养物质。AgRP/NPY 神经元整合上述信号后,再经神经传导通路和细胞信号通路来调节摄食及糖脂代谢,实现能量平衡的中枢调控[15]。

(下转第 224 页)

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0217-04

尿液中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mRNA 表达量与 IgA 肾病患者肾脏纤维化的相关性研究

汪裕伟,曹玉涵
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肾脏内科,安徽 芜湖 241001)

【摘 要】**目的**:建立诊断 IgA 肾病和肾脏纤维化的无创性检测方法,筛选 IgA 肾病和肾脏纤维化的生物标志物。**方法**:选择 98 例肾脏穿刺活检证实的 IgA 肾病患者和 42 例健康对照。RT-PCR 检测尿液中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)表达,并分析其与临床和病理资料的相关性。ROC 曲线分析尿液 mTOR 表达量对 IgA 肾病和肾脏纤维化的诊断价值。**结果**:IgA 肾病患者尿液中 mTOR 表达量降低($P<0.05$),且肾脏中-重度纤维化患者尿液中 mTOR 表达量较无-轻度纤维化患者降低($P<0.05$)。mTOR 表达量与血肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白、胱抑素 C、肾小球评分和肾小管损伤评分呈负相关,与 eGFR 呈正相关。ROC 曲线提示尿液 mTOR 表达量可诊断 IgA 肾病,其灵敏度为 86.7%,特异度为 88.1%;尿液 mTOR 表达量可进一步区分 IgA 肾病不同纤维化程度,灵敏度和特异度分别为 86.4% 和 94.4%。**结论**:尿液 mTOR 表达量可作为 IgA 肾病和肾脏纤维化的生物标志物。

【关键词】IgA 肾病;肾脏纤维化;尿液 mRNA;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;生物标志物
【中图号】R 692.31 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.004

Mammalian target of rapamycin expression in the urine and renal fibrosis in patients with IgA nephrology

WANG Yuwei, *CAO Yuhan*
Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To establish a non-invasive method for identifying IgA nephrology (IgAN) and renal fibrosis, with an attempt to screen the biomarker for renal fibrosis in patients with IgAN. ***Methods***: Included in current study were 98 patients with IgAN confirmed by renal biopsy and 42 healthy controls. Mammalian target of rapamycin (mTOR) expression in the urine were measured by real-time PCR, and analyzed pertinent to the clinical information and pathological indicators. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate mTOR expression level in the urine in the diagnosis of IgAN and renal fibrosis. ***Results***: Significantly decreased mTOR expression was seen in IgAN patients, and the decrease was much noted in patients with moderate-severe renal fibrosis than those without or with moderate renal fibrosis ($P<0.05$). Expression level of mTOR was negatively correlated with serum creatinine, blood urea nitrogen, proteinuria in 24 h and cystatin C contents as well as scoring on tubulointerstitial fibrosis (TIF) and glomerular sclerosis ($P<0.05$), whereas positively with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($P<0.05$). ROC curve showed that mTOR expression was competent for diagnosis of IgAN, with sensitivity of 86.7% and specificity of 88.1%, respectively. Also, mTOR expression could be used to determine the degree of renal fibrosis, with respective sensitivity of 86.4% and specificity of 94.4%. ***Conclusion***: Urinary mTOR mRNA expression may be a potential biomarker for diagnosis of renal fibrosis in patients with IgAN.

【**Key words**】IgA nephrology; renal fibrosis; urinary mRNA; mammalian target of rapamycin; biomarker

慢性肾脏疾病(chronic renal disease, CKD)是严重威胁人群健康的慢性疾病。流行病学资料显示中国 CKD 的发病率已高达 10.8%[1]。IgA 肾病是 CKD 中的主要病理类型。IgA 肾病的发病机制涉及复杂的病理生理过程,包括 IgA1 分子异常[2]、免疫调节异常[3]、足细胞损伤[4]、小管间质纤维瘢痕形成[5]、遗传因素[6]、环境因素[7]等。肾脏纤维化是所有慢性肾脏疾病的最终结局[8]。早期精确诊断

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81702092)
收稿日期:2019-11-21
作者简介:汪裕伟(1966-),男,主任医师,(电话)13955318289,(电子信箱)wangyuwei921@sina.com;
曹玉涵,女,主治医师,博士,(电子信箱)cyh880130@163.com,通信作者。

IgA 肾病和肾脏纤维化对于延缓疾病进展,改善患者生存具有重要的意义。目前诊断肾脏纤维化依赖肾脏穿刺活检。肾脏穿刺活检是一项有创性检查,有发生出血等严重并发症的风险,重复穿刺活检难以实现[9]。传统的反映肾功能的标志物如血肌酐、尿素氮、胱抑素 C 等无法诊断肾脏纤维化。因此,找到一种无创的、能够诊断不同病理类型以及肾脏纤维化的生物标志物,对慢性肾脏疾病的诊疗策略意义重大。

近年来,以实时定量聚合酶链式扩增反应(real time polymerase chain reaction,RT-PCR)为基础的尿液 RNA 生物标志物检测逐渐受到重视。既往的研究提示尿液 RNA 可作为 CKD 和肾脏纤维化的生物标志物[10]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种调控细胞增殖,炎症反应和免疫反应的关键信号蛋白。有学者发现 mTOR 和 CKD 之间存在显著的相关性[11]。本研究旨在探讨尿液中 mTOR mRNA 表达量与肾脏纤维化的相关性。

1　资料与方法

1.1　研究设计　本研究共选择 2017 ~ 2018 年在弋矶山医院肾脏内科住院治疗的 98 例肾脏穿刺活检证实的 IgA 肾病患者和 42 例健康对照。排除标准:①年龄<18 周岁或>80 周岁;②肝功能不全;③泌尿系统感染性疾病;④恶性肿瘤;⑤器官移植术后;⑥严重心血管系统疾病;⑦正在使用激素和(或)免疫制剂。肾脏穿刺活检后 24 h 收集晨尿 200 mL。本研究经弋矶山医院伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2　尿液中 RNA 提取　晨尿样本经 4℃,3000 r/min,离心 30 min 后,弃去上清,收集沉渣,重悬于 1.5 mL DEPC 处理过的 PBS 溶液中,4℃,13 000 r/min,离心 5 min,再次收集沉渣,重悬于 1 mL TRIzol 中,-80℃保存。使用 Ambion 总 RNA 提取试剂盒提取沉渣中的总 RNA。使用 NanoDrop 2000 测定 RNA 的 A260/280 比值。18 sRNA 作为 PCR 内参。

1.3　实时定量 PCR　设计引物如下,mTOR 正向引物,sense:5-TCCGAGAGATGAGTCAAGAGG-3;反向引物:5-CACCTTCCACTCCTATGAGGC-3。18 s RNA 正向引物:5-CATGCTAACTAGTTACGCGACC-3;反向引物:5-GAGCAATAACAGGTCTGTGATG-3。实时定量 PCR 反应程序:反转录(50℃,3 min),热启动(94°C,15 min),40 ~ 42 个 PCR 循环(94°C,1 min;52.5°C,1 min;72°C,1 min)。

1.4　肾脏纤维化检测　肾脏穿刺活检样本制成石蜡切片。切片厚度 3 μm。使用 Masson 染色、PAS 染色评估肾脏纤维化、肾小球硬化。由两位病理科医生分别分析染色结果。无-轻度纤维化:纤维化面积 0 ~ 25%;中度纤维化:纤维化面积 26% ~ 50%;重度纤维化:纤维化面积>50%。使用 IgA 肾病牛津分型 MEST-C 评价系统包括系膜细胞增生(M0/1);内皮细胞增生(E0/1);肾小球节段性硬化(S0/1);肾小管萎缩/间质纤维化(T0/1/2)和新月体形成(C0/1)[12]。

1.5　统计分析　使用 SPSS 18.0 软件和 EpiCalc2000 软件进行统计分析。$2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 mTOR 相对表达量。正态分布计量资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验;分类计数资料以例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用 Spearman 等级相关进行相关性分析。接受者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析各变量对肾脏纤维化的诊断价值,计算各变量的曲线下面积(area under curve,AUC)。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　入选患者与健康者的基线临床和病理资料对比　肾小球滤过率(eGFR)使用 MDRD 公式计算[13]。肾穿刺病理活检报告采用 IgA 肾病牛津分级评分,98 例 IgA 肾病患者中,M1 为 98 例,E0 和 E1 分别为 54 例和 44 例,S0 和 S1 分别为 46 例和 52 例,T0、T1 和 T2 分别为 54 例、34 例和 10 例,C0、C1 和 C2 分别为 84 例、10 例和 4 例。结果显示,IgA 肾病组在年龄、血肌酐、血尿素氮、胱抑素 C、收缩压、舒张压和 mTOR 表达量上均高于健康对照组($P<0.05$),eGFR 低于健康对照组($P<0.05$);而两组在性别上差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2　不同程度患者基线临床和病理资料对比　根据纤维化严重程度将 98 例 IgA 肾病患者分为 2 组:无-轻度纤维化组($n=54$)、中-重度纤维化组($n=44$)。中-重度纤维化组年龄、血肌酐、尿素氮、胱抑素 C、24 h 尿蛋白定量、收缩压和舒张压均高于无-轻度纤维化组($P<0.05$),而 eGFR、mTOR 均低于无-轻度纤维化组($P<0.05$);两组在性别、ACRI/ARB 和利尿剂使用情况上差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表1 IgA肾病患者与健康者的基线临床和病理资料对比[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

	IgA肾病组(n=98)	对照组(n=42)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	32.7±2.4	31.2±3.6	2.894	0.004
性别/(男/女)	53/45	23/19	0.005	0.941
血肌酐/(μmol/L)	119.6±21.4	68.3±10.9	14.718	0.000
血尿素氮/(mmol/L)	7.8±4.9	4.8±2.2	3.801	0.000
胱抑素C/(mg/L)	2.0±0.9	0.9±0.3	7.725	0.000
eGFR/[mL/(min·1.73m^2)]	71.2±20.7	128.4±22.1	14.681	0.000
收缩压/mmHg	142.4±15.8	125.8±10.2	6.265	0.000
舒张压/mmHg	91.6±8.3	78.9±6.5	8.819	0.000
mTOR表达量	0.324(0.158~0.597)	1.124(0.210~1.25)	−3.251	<0.001

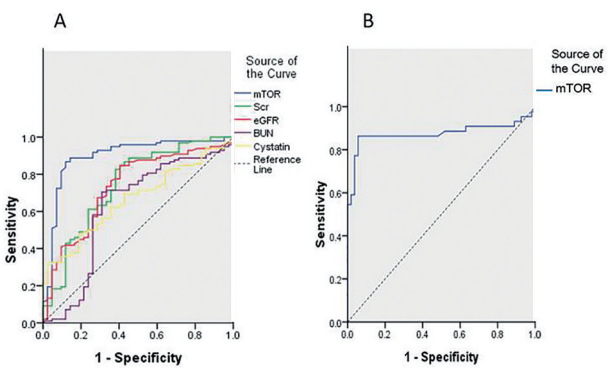
表2 IgA肾病患者临床和病理资料[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

	无-轻度纤维化组(n=54)	中-重度纤维化组(n=44)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄/岁	30.3±2.1	33.4±3.5	5.423	0.000
性别(男/女)	30/24	23/21	0.105	0.746
24h尿蛋白/(g/24 h)	2.1±1.2	2.8±1.1	2.981	0.004
血肌酐/(μmol/L)	89.3±26.4	146.5±37.6	8.827	0.000
尿素氮/(mmol/L)	6.1±1.1	9.8±3.6	7.161	0.000
胱抑素C/(mg/L)	1.2±0.6	2.3±0.8	7.774	0.000
eGFR/[mL/(min·1.73m^2)]	92.4±27.5	52.4±20.2	8.039	0.000
收缩压/mmHg	136.7±14.3	149.1±18.6	3.731	0.000
舒张压/mmHg	81.2±17.3	96.6±12.4	4.956	0.000
使用ACEI/ARB	40(74.1)	34(77.3)	0.134	0.714
使用利尿剂	26(48.1)	25(56.8)	0.730	0.393
mTOR表达量	0.413(0.337~0.597)	0.262(0.158~0.342)	−2.593	0.009

2.3 mTOR表达量与临床和病理指标的相关性 Spearman相关性分析显示,尿液mTOR表达量与血肌酐(r_s=−0.415,P=0.000)、尿素氮(r_s=−0.463,P=0.000)、24 h尿蛋白(r_s=−0.201,P=0.039)、胱抑素C(r_s=−0.401,P=0.042)、肾小球评分(r_s=−0.463,P<0.001)和肾小管损伤评分(r_s=−0.482,P<0.001)呈负相关,与eGFR(r_s=0.467,P=0.000)呈正相关。

2.4 尿液mTOR表达量对IgA肾病和肾脏纤维化的诊断价值 ROC分析提示尿液mTOR表达量、eGFR、血肌酐、胱抑素C、尿素氮对诊断IgA肾病均有统计学意义(尿液mTOR表达量AUC 0.896,95% CI:0.831~0.961,P<0.001;eGFR AUC 0.733,95% CI:0.641~0.825,P<0.001;血肌酐AUC 0.744,95% CI:0.649~0.838,P<0.001;胱抑素C AUC 0.664,95% CI:0.574~0.755,P=0.002;尿素氮AUC 0.624,95% CI:0.511~0.737,P=0.020),详见图1A。选择0.323为截断值,尿液mTOR诊断IgA肾病能够达到最高诊断效能,即灵敏度86.7%和特异度88.1%。

通过ROC分析进一步研究提示尿液mTOR表达量可区分IgA肾病患者无-轻度纤维化和中-重度纤维化水平(AUC 0.875,95% CI:0.789~0.962,P<0.001)。当mTOR表达量为0.273时,尿液mTOR诊断IgA肾病不同程度的肾脏纤维化水平能够达到最高诊断效能,灵敏度86.4%和特异度94.4%。



A:ROC曲线分析mTOR表达量、eGFR、血肌酐、胱抑素C、尿素氮对IgA肾病的诊断价值;B:ROC曲线分析尿液mTOR表达量对IgA肾病患者无-轻度纤维化和中-重度纤维化水平的诊断价值。

图1 ROC曲线分析尿液mTOR对IgA肾病和IgA肾病不同程度的肾脏纤维化的诊断价值

3 讨论

早期无创性诊断CKD和肾脏纤维化是临床工作中面临的难题。传统的生物标志物如血肌酐、尿

素氮、eGFR 等无法诊断 CKD 的病理类型。目前为止尚无可靠的无创诊断肾脏纤维化的生物标志物。IgA 肾病是最常见的 CKD 病理类型。既往的研究提示肾组织 CD147 表达量是 IgA 肾病的潜在生物标志物[14]。此外,也有研究认为肾小球和肾小管特异性的 miRNA 与 IgA 肾病有关[15]。然而,肾组织特异性的分子检测仍依赖肾脏穿刺活检,而重复性穿刺活检在临床实践中难以实现。目前为止仍然缺乏无创的肾脏纤维化的生物标志物。

尿液中蕴含着丰富的可以反映肾脏病变的生物学信息。肾脏纤维化相关的分子可能在尿沉渣细胞中表达,而沉渣细胞中包含足细胞、小管上皮细胞等肾脏固有细胞。近些年来,实时定量 PCR 技术开始用于筛选尿沉渣细胞中可能的生物标志物分子。Li 等[16]首次采用 PCR 构建肾移植后免疫排异反应相关分子的检测方法。RT-PCR 具有灵敏度高、可重复性好、无创等诸多优势,是构建肾脏纤维化相关分子检测的可靠手段。大量研究均显示尿液中蕴含的 mRNA 可作为 CKD 的可靠的生物标志物[17]。Zhou 等[18]进一步发现尿液中的 mRNA 可早期诊断肾脏纤维化。本研究的结果显示 RT-PCR 是筛选尿液中 IgA 肾病和肾脏纤维化的可靠检测手段。

mTOR 是调控细胞增殖、炎症反应和免疫系统的关键分子[19]。有研究提示 mTOR 参与了肾脏纤维化的过程。Zhang 等[20]发现 mTOR 信号通路调控急性肾损伤中的免疫反应。mTOR 也是治疗肾脏疾病的潜在的靶点。此外,有学者发现 mTOR 在肾脏纤维化过程中同样发挥重要的作用[21]。本研究发现 IgA 肾病患者尿液中 mTOR 表达显著下降,尿液中 mTOR 是 IgA 肾病的潜在生物标志物。

mTOR 不仅是信号通路的关键分子,同样也是多种疾病诸如癌症,免疫系统疾病和代谢性疾病的潜在生物标志物[22]。mTOR 抑制剂可减轻肾脏损伤[23],但是 mTOR 可否作为肾脏纤维化的生物标志物仍未明确。本研究显示尿液中 mTOR mRNA 表达水平与肾脏纤维化程度存在显著的相关性。此外,ROC 曲线显示尿液中 mTOR 表达量可诊断 IgA 肾病和肾脏纤维化。尿液中 mTOR 可作为诊断 IgA 肾病和肾脏纤维化的无创生物标志物。

本研究基于尿液中 mRNA 检测,初步发现了尿液中 mTOR mRNA 检测可作为诊断 IgA 肾病和肾脏纤维化的可靠的无创性检测手段。尿液中 mTOR mRNA 表达量可作为 IgA 肾病和肾脏纤维化的生物标志物,为临床实践中早期无创诊断 IgA 肾病和肾脏纤维化提供了新的潜在的手段。

【参考文献】

[1] ZHANG L,WANG F,WANG L,*et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China:a cross-sectional survey [J]. Lancet,2012,379:815-822.

[2] WYATT RJ,JULIAN BA. IgA nephropathy [J]. N Engl J Med,2013,368:2402-2414.

[3] SUZUKI H,SUZUKI Y,NARITA I,*et al*. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol,2008,19:2384-2395.

[4] FUKUDA A,SATO Y,IWAKIRI T,*et al*. Urine podocyte mRNAs mark disease activity in IgA nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant,2015,30:1140-1150.

[5] SALVADORI M,ROSSO G. Update on immunoglobulin a nephropathy,Part I:pathophysiology [J]. World J Nephrol,2015,4:455-467.

[6] ZHU L,ZHAI YL,WANG FM,*et al*. Variants in complement factor H and Complement factor H-related protein genes,CFHR3 and CFHR1,affect complement activation in IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol,2015,26:1195-1204.

[7] EITNER F,FLOEGE J. In search of a better understanding of IgA nephropathy-associated hematuria [J]. Kidney Int,2012,82:513-515.

[8] LIU Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol,2011,7:684-696.

[9] WICKMAN L,AFSHINNIA F,WANG SQ,*et al*. Urine podocyte mRNAs,proteinuria,and progression in human glomerular diseases [J]. J Am Soc Nephrol,2013,24:2081-2095.

[10] SUTHANTHIRAN M,MUTHUKUMAR T. Urinary-cell mRNA and acute kidney-transplant rejection [J]. N Engl J Med,2013,369:1860-1861.

[11] CHEN H,ZHU J,LIU Y,*et al*. Lipopolysaccharide induces chronic kidney injury and fibrosis through activation of mtor signaling in macrophages [J]. Am J Nephrol,2015,42:305-317.

[12] TRIMARCHI H,BARRATT J,CATTRAN DC,*et al*. Oxford classification of IgA nephropathy 2016:an update from the IgA nephropathy classification working group [J]. Kidney Int,2017,91:1014-1021.

[13] MA YC,ZUO L,CHEN JH,*et al*. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. [J] J Am Soc Nephrol,2006,17:2937-2944.

[14] SUN S,ZHAO A,LI R,*et al*. CD147 renal expression as a biomarker for progressive IgAN [J]. J Nephrol,2015,28:307-314.

[15] BAKER MA,DAVIS SJ,LIU P,*et al*. Tissue-specific microrna expression patterns in four types of kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol,2017,28:2985-2992.

[16] LI B,HARTONO C,DING R,*et al*. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine[J]. N Engl J Med,2001,344(13):947-954.

[17] ZHENG M,LV LL,CAO YH,*et al*. Urinary mRNA markers of epithelial-mesenchymal transition correlate with progression of diabetic nephropathy [J]. Clin Endocrinol (Oxf),2012,76:657-664.

[18] ZHOU LT,CAO YH,LV LL,*et al*. Feature selection and classification of urinary mRNA microarray data by iterative random forest to diagnose renal fibrosis:a two-stage study [J]. Sci Rep,2017,7:39832.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0221-04

胱抑素 C 水平与急性脑梗死神经功能缺损评估及预后相关研究

张　婧[1],徐　钧[1],蔡红星[1],夏加琴[1],赖年升[2]
(1.芜湖市第一人民医院　神经内科,安徽　芜湖　241000;2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　神经外科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:研究血清胱抑素 C 水平与急性脑梗死神经功能缺损及其对患者神经功能恢复的影响。**方法**:选取芜湖市第一人民医院 2017 年 1 月~2018 年 6 月诊断为急性脑梗死患者 91 例。对入院病例采集病史,根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行评分,分为低缺损组 46 例,高缺损组 45 例;根据日常生活活动能力量表进行评分,分为能力不良组 34 例,能力良好组 57 例。根据不同评分比较患者的血尿酸、同型半胱氨酸及血清胱抑素 C 水平。**结果**:高缺损组患者同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平均高于低缺损组($P<0.05$),而两组患者尿酸水平差异无统计学意义($P>0.05$)。能力不良组尿酸、胱抑素 C 水平均高于能力良好组($P<0.05$),而两组患者同型半胱氨酸水平差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,胱抑素 C 水平增高($OR=6.013$)是脑梗死神经功能缺损的危险因素,胱抑素 C 水平增高($OR=9.043$)是脑梗死预后不良的危险因素。**结论**:高胱抑素 C 水平是急性脑梗死神经功能缺损的相关因素,并可用来评估急性脑梗死患者的日常生活能力预后情况。

【关键词】脑梗死;胱抑素 C;神经功能缺损;预后
【中图号】R 743.33　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.005

Cystatin C level and nerve function restoration in patients with acute cerebral infarction

ZHANG Jing, XU Jun, CAI Hongxin, XIA Jiaqing, LAI Niansheng
Department of Neurology, Wuhu No. 1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the effect of serum cystatin C level on neurologic function impairment degree and nerve function restoration in patients with acute cerebral infarction. ***Methods***: Ninety-one patients with acute cerebral infarction diagnosed in Wuhu No. 1 People's Hospital were included from January 2017 to June 2018, and the case history on admission was collected. All cases were divided into low neurologic defect group ($n=46$) and high defect group ($n=45$) by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and further allocated to group of poor ability of daily living ($n=34$) and good ability of daily living ($n=57$) according to the Barthel index. The levels of serum uric acid, homocysteine and serum cystatin C were compared by different scoring in the groups described above. ***Results***: The average level of homocysteine and cystatin C was higher in the high defect group than in the low defect group ($P<0.05$), yet the difference was insignificant in uric acid level between the two groups ($P>0.05$). Patients with poor ability of daily living had higher level of homocysteine and cystatin C than those with good daily living ability ($P<0.05$), whereas homocysteine level remained no difference between groups ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that elevated cystatin C level was the risk factor ($OR=6.013$) leading to neurological impairment and poor prognosis ($OR=9.043$) in patients following acute cerebral infarction. ***Conclusion***: Higher cystatin C level is involved in neurological defect in patients with acute cerebral infarction, and an indicator to predict the prognosis of ability of daily living in such victims.

【**Key words**】cerebral infarction; cystatin C; neurological deficit; prognosis

基金项目:安徽省自然科学研究青年项目(1708085QH181)
收稿日期:2019-12-22
作者简介:张　婧(1984-),女,主治医师,(电话)13966009536,(电子信箱)94636957@qq.com。

[19] COBBOLD SP. The mTOR pathway and integrating immune regulation [J]. Immunology, 2013, 140: 391-398.
[20] ZHANG C, WANG S, LI J, *et al*. The mTOR signal regulates myeloid-derived suppressor cells differentiation and immunosuppressive function in acute kidney injury [J]. Cell Death Dis, 2017, 8: e2695.
[21] KAUR A, SHARMA S. Mammalian target of rapamycin (mTOR) as a potential therapeutic target in various diseases [J]. Inflammopharmacology, 2017, 25: 293-312.
[22] PERL A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging [J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1346: 33-44.
[23] TIAN J, WANG Y, LIU X, *et al*. Rapamycin ameliorates IgA nephropathy via cell cycle-dependent mechanisms [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240: 936-945.

急性脑梗死是神经病学中常见的临床急症,经证实的风险因素包括高血压病、糖尿病、吸烟、酗酒等。近年来,也有学者认为同型半胱氨酸、尿酸和血清胱抑素 C 水平升高也是引起急性脑梗死的相关危险因素[1],其中以血清胱抑素 C 水平的增加与脑梗死的发生最为密切[2]。本文主要研究胱抑素 C 水平对脑血管病神经功能缺损影响及其在评估日常生活能力恢复的价值。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选取芜湖市第一人民医院神经内一科 2017 年 1 月 ~ 2018 年 6 月结合头颅 MRI+DWI 诊断为急性脑梗死患者 91 例,其中男 63 例,女 28 例;年龄 39 ~92 岁,<65 岁 43 例,≥65 岁 48 例;有高血压史 77 例,无高血压病史 14 例;有糖尿病史 24 例,无糖尿病史 67 例;有心脏病史 9 例,无心脏病史 82 例;有吸烟史 50 例,无吸烟史 41 例,既往有缺血性卒中 23 例。

1.2　方法　参考美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale,NIHSS)进行评分,根据患者入院时意识状态、肢体活动、感觉、语言功能等方面,将样本分为两组,总分<4 分为低缺损组(46 例);总分≥4 分为高缺损组(45 例)。参考日常生活活动能力量表(Barthel index)进行评分,根据患者出院时吃饭穿衣、大小便、平地移动和上楼梯等生活自理能力恢复情况,将样本分为两组,评分<50 分为能力不良组(34 例);评分≥50 分为能力良好组(57 例)。

1.3　实验室检查　所有患者入院次日上午空腹抽取 3 mL 静脉血,送往芜湖市第一人民医院检验科,进行血尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平检查。通过颗粒增强透射免疫比浊法检测胱抑素 C 水平。所有测试均符合实验室质量控制标准。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。急性脑梗死危险因素及预后指标,采用多因素 Logistic 回归分析(enter 法)。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　NIHSS 评分后两组患者尿酸、同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平的比较　结果显示,高缺损组患者同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平均高于低缺损组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患者尿酸水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组尿酸、同型半胱氨酸及胱抑素 C 的比较

组别	n	尿酸/(μmol/L)	同型半胱氨酸/(μmol/L)	胱抑素 C/(mg/L)
低缺损组	46	322.20±94.70	18.66±9.35	1.13±0.35
高缺损组	45	337.80±88.66	24.18±13.90	1.51±0.73
t		0.811	2.227	3.152
P		0.420	0.028	0.002

2.2　Barthel index 评分后两组尿酸、同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平的比较　结果显示,能力不良组尿酸、胱抑素 C 水平均高于能力良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患者同型半胱氨酸水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2　两组尿酸、同型半胱氨酸及胱抑素 C 的比较

组别	n	尿酸/(μmol/L)	同型半胱氨酸/(μmol/L)	胱抑素 C/(mg/L)
能力良好组	57	312.07±94.38	20.20±10.72	1.13±0.36
能力不良组	34	359.82±79.31	23.40±14.00	1.62±0.77
t		2.474	1.226	4.102
P		0.015	0.223	0.000

2.3　脑梗死神经功能缺损及日常生活能力多因素 Logistic 回归分析　以尿酸、同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平为自变量,分别以神经功能缺损评估分组、患者出院时日常生活能力分组为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析(enter 法)。胱抑素 C 水平增高($OR=6.013$)是脑梗死神经功能缺损的危险因素。见表 3。胱抑素 C 水平增高($OR=9.043$)是脑梗死预后不良的危险因素。见表 4。

表 3　神经功能缺损多因素 Logistic 回归分析

因素	β	*S.E.*	*Wald*	*P*	*OR*	95% *CI*
尿酸/(μmol/L)	-0.002	0.003	0.570	0.450	0.998	0.993 ~ 1.003
胱抑素 C/(mg/L)	1.794	0.653	7.556	0.006	6.013	1.673 ~ 21.608
同型半胱氨酸/(μmol/L)	0.033	0.022	2.231	0.135	1.034	0.990 ~ 1.080
Constant	-2.338	1.043	5.020	0.025		

表4 日常生活能力多因素 Logistic 回归分析

因素	β	S. E.	Wald	P	OR	95% CI
尿酸/(μmol/L)	0.002	0.003	0.681	0.409	1.002	0.997 ~ 1.008
胱抑素 C/(mg/L)	2.202	0.707	9.688	0.002	9.043	2.260 ~ 36.184
同型半胱氨酸/(μmol/L)	0.000	0.021	0.000	0.990	1.000	0.959 ~ 1.042
Constant	-4.231	1.209	12.255	0.000		

神经功能缺损评估:评分<4 分(低缺损组)=0,评分≥4 分(高缺损组)=1;日常生活能力评估:评分<50 分(能力不良组)=0,评分≥50 分(能力良好组)=1。尿酸水平、同型半胱氨酸水平、胱抑素 C 水平均为实测值。

3 讨论

血清胱抑素 C 是由体内有核细胞表达并分泌到血液中的一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,其升高程度与缺血性脑血管疾病发生密切相关[3]。作用机制可能为:急性脑血管病后引起炎性反应,促进炎性因子的释放和蛋白酶过度表达。为了抑制蛋白酶酶解作用,蛋白酶抑制剂胱抑素 C 水平上调;研究发现急性脑血管疾病患者脑脊液中胱抑素 C 浓度较高,为血液中的5倍[4]。急性脑血管病发生时,血脑屏障被破坏,脑脊液中的胱抑素 C 漏入血液中,血清中胱抑素 C 水平提高,再者急性脑梗死发生后,人体引发应激反应,肾素-血管紧张素和抗利尿激素分泌增加,导致胱抑素 C 水平升高[5],胱抑素 C 水平与心脑血管动脉粥样硬化密切相关,研究发现胱抑素 C 可作为动脉粥样硬化的独立危险因子[6]。

以往研究显示同型半胱氨酸及胱抑素 C 在急性脑梗死发病中发挥作用[7-8]。本文研究的单因素方差分析表明,同型半胱氨酸水平与急性脑梗死发生呈正相关,但结合多因素回归分析,为避免共线性,排除了显著性不明显的同型半胱氨酸,认为胱抑素 C 水平是脑梗死风险的预警因子。蒋祝昌等[9]认为血清胱抑素 C 可以作为急性脑梗死病情判断的生化指标。Dong 等[10]认为胱抑素 C 是脑卒中的独立危险因素。周远方[11]认为胱抑素 C 可预测大面积脑梗死住院病死率。研究显示尿酸水平和脑梗死具有统计学意义,是独立危险因素[12]。胡亚梅等[13]认为把血尿酸升高作为是脑血管事故的危险因素是不合适的。李志鹏等[14]分析认为血尿酸水平与急性脑梗死无明显相关性。在本研究中,虽然单因素方差分析显示尿酸水平越高,急性脑梗死预后越差,但在多元回归分析中,尿酸未被用作脑梗死预后的指标。

刘霄等[15]认为血清胱抑素 C 水平可以预测急性脑梗死的预后,同时评价了预测的敏感度和特异度。本文主要比较尿酸、同型半胱氨酸及胱抑素 C 与急性脑梗死神经功能缺损程度及功能恢复的相关性。通过方差分析结合单因素分组筛选尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平,提示同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平与急性脑梗死神经功能缺损呈正相关;尿酸及胱抑素 C 水平与患者脑梗死后日常生活能力下降正相关。尿酸及胱抑素 C 水平越高,生活自理能力越差。进一步进行多因素 Logistic 回归分析,以消除非显著性因素。结果表明,与低缺损脑梗死组相比,胱抑素 C 在高缺损脑梗死组中具有显著统计学意义,胱抑素 C 水平与脑梗死神经功能缺损密切相关。根据出院时患者日常生活能力恢复情况对预后进行分组,结果显示能力不良组的胱抑素 C 水平显著高于能力良好组。提示脑梗死后的日常生活能力可根据胱抑素 C 水平进行评价。在入院时的胱抑素 C 水平越高,脑梗死的日常生活能力越低。

Xiao 等[16]通过研究发现入院时急性脑梗死患者胱抑素 C 水平在入院治疗后 1 周其水平随着症状改善而降低,Wada 及 Seliger 等[17-18]认为胱抑素 C 亦提示亚临床卒中的发生。Zhang 等[19]追踪分析脑卒中患者 3 个月预后与胱抑素 C 的关系。本研究不足之处在于只是横断面研究,没有引入时间概念,仅在入院时评估尿酸、同型半胱氨酸及血清胱抑素 C 指标。入院和出院之间没有比较,不能动态观察与治疗相关的实验室结果的变化。此外,研究样本量较小,急性脑梗死的风险与预后之间的相关性需要通过大样本研究来确认。

综上所述,在入院时胱抑素水平对脑梗死的神经功能缺损和生活能力恢复具有预测意义。临床上结果易测,适合作为脑梗死相关功能缺损的预警及预后监测指标,方便医务人员掌握急性脑梗死患者的综合情况,为诊断和治疗过程中做出正确及时诊疗决策提供参考指标。

【参考文献】

[1] 于翔,温慧军. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与胱抑素 C 及载脂蛋白 B 水平关系[J]. 中风与神经疾病杂志,2018,35(4):317-319.

[2] 肖雅娟,冯利东,宁海波,等. 血尿酸、胱抑素 C 的急性脑梗死

病人病情严重程度和近期预后的相关性分析[J]. 内蒙古医科大学学报,2017,39(3):257-260.
[3] 叶明,李淮玉,朱余友,等. 缺血性卒中急性期患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平的变化[J]. 中国脑血管病杂志,2012,9(1):27-31.
[4] 王爱芳,郭斌,王敏. 血胱抑素 C、同型半胱氨酸与急性脑梗死相关性[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018,26(3):164-167.
[5] 王先侠,程训民. 血清胱抑素 C 在急性脑梗死诊断中的意义[J]. 蚌埠医学院学报,2012,37(2):192-193.
[6] 邓立军,丁辉燕,吴升. 血清胱抑素 C 水平与急性缺血性脑卒中患者脑部大动脉狭窄的关系研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2018,26(11):46-49.
[7] 毕经丽. 血清胱抑素 C 及凝血功能检验急性脑梗死患者中的临床价值分析[J]. 中国医院药学临床专集,2016,32:59
[8] 陈国栋,刘兵荣,储照虎,等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸与颈动脉斑块稳定性的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2014,21(1):32-35.
[9] 蒋祝昌,陈仕检,邓珊. 急性脑梗死患者血清胱抑素 C 水平的变化及其意义[J]. 临床神经病学杂志 ,2014,27(2):147.
[10] DONG X,NAO J. Cystatin C as an index of acute cerebral infraction recurrence:one-year follow-up study [J]. Int J Neurosci,2019,129(1):36-41.
[11] 周远方,程道宾,廖宝,等. 胱抑素 C 对急性大面积脑梗死患者住院病死率的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019,21(1):32-35.
[12] 王颖捷,张洪. 急性脑梗塞患者的血脂、血糖、血尿酸含量特点及其临床意义[J]. 广州中医药大学学报,2006,23(4):282-284.
[13] 胡亚梅,史晓红,朱晓临. 缺血性脑血管病患者的血尿酸检测[J]. 解放军预防医学杂志,2000,18(5):356-357.
[14] 李志鹏,梁利波,陈程,等. 血尿酸水平与急性脑梗塞发病的相关性研究[J]. 四川大学学报(医学版),2015,46(5):744-746.
[15] 刘霄,王琳,任浩. 血清胱抑素 C 对急性脑梗死预后的预测价值[J]. 河北医科大学学报,2018,39:387-395.
[16] XIAO D,LIU H,ZHANG H,*et al*. Impact of cystatin C levels on infarct size and hemorrhage volume in acute cerebral stroke [J]. J Neurol,2012,259(10):2053-2059.
[17] WADA M,NAGASAWA H,KAWANAMI T,*et al*. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease:results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly [J]. Eur J Neurol,2010,17(3):383-390.
[18] SELIGER SL,LONGSTRETH WT,KATZ R,*et al*. Cystatin C and subclinical brain infarction [J]. J Am Soc Nephrol,2005,16(12):3721-3727.
[19] ZHANG ZG,WANG C,WANG J,*et al*. Prognostic value of mannose-binding lectin:90-Day outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol,2015,51(1):230-239.

(上接第 216 页)

因此,通过调节下丘脑摄食相关因子的表达,来调控动物的摄食行为和能量代谢过程,可能是改善糖脂代谢紊乱的重要原因,这也可能是电针对代谢综合征发挥治疗作用的重要机制。但电针具体的作用机理及相关信号通路还不太明确,同时也可能涉及其他多种调节因素,有待进一步深入研究。

【参考文献】

[1] 周勇,杨解人. 芝麻素对代谢综合征大鼠血糖、血脂及主动脉血管细胞黏附分子-1 蛋白表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2008,13(2):195-200.
[2] GAVINI CK,COOK TM,RADEMACHER DJ,*et al*. Hypothalamic C2-domain protein involved in MC4R trafficking and control of energy balance [J]. Metabolism,2019,102:153990.
[3] BANKS WA,FARR SA,SALAMEH TS,*et al*. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance [J]. Int J Obes (Lond),2018,42(3):391-397.
[4] ANDO A,GANTULGA D,NAKATA M,*et al*. Weaning stage hyperglycemia induces glucoseinsensitivity in arcuate POMC neurons and hyperphagia in type 2 diabetic GK rats [J]. Neuropeptides,2018,68:49-56.
[5] CHACHLAKI K,MALONE SA,QUALLS-CREEKMORE E,*et al*. Phenotyping of nNOS neurons inthe postnatal and adult female mouse hypothalamus [J]. J Comp Neurol,2017,525(15):3177-3189.
[6] 王梦远,王俊博,唐致恒,等. AgRP / NPY 神经元代谢调控功能研究进展[J]. 生理科学进展,2019,50(1):67-75.
[7] ZHONG Y,LUO X,CHEN Y,*et al*. Acupuncture versus sham acupuncture for simple obesity:a systematic review and meta-analysis [J]. Postgrad Med J,2020,96(1134):221-227.
[8] 訾璐,胡小军,王玉,等. 针刺中脘穴联合自拟茶方对 2 型糖尿病患者血糖水平的影响[J]. 陕西中医,2019,40(10):1460-1463.
[9] 马同军,吴锋. 代谢综合征大鼠下丘脑室旁核神经元型一氧化氮合酶的表达[J]. 皖南医学院学报,2012,31(4):269-271.
[10] 马英,杨春壮,孙成,等. 针刺对单纯性肥胖大鼠体重及下丘脑 NO 含量的影响[J]. 牡丹江医学院学报,2007,28(4):10-12.
[11] HAN C,ZHAO Q,LU B. The role of nitric oxide signaling in food intake:insights from the inner mitochondrial membranepeptidase 2 mutant mice [J]. Redox Biol,2013,24(1):498-507.
[12] VAN DEN HEUVEL JK,EGGELS L,VAN ROZEN AJ,*et al*. Neuropeptide Y and leptin sensitivity is dependent on diet composition [J]. J Neuroendocrinol,2014,26(6):377-385.
[13] TSUCHIYA K,SAKAI H,SUZUKI N,*et al*. Chronic blockade of nitric oxide synthesis reduces adiposity and improves insulin resistance in high fat-induced obese mice [J]. Endocrinology,2007,148(10):4548-4556.
[14] ZHU P,ZHANG Z,HUANG X,*et al*. Rankl reduces body weight and food intake via the modulation of hypothalamic NPY/cART expression [J]. Int J Med Sci,2018,15(10):969-977.
[15] VAN DER KLAAUW AA,FAROOQI IS. The hunger genes:pathways to obesity [J]. Cell,2015,161(1):119-132.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0225-04

维持性血液透析患者左心室肥大与 FGF-23 及钙磷代谢的相关性研究

张金玉[1],杨沿浪[1],叶寅寅[1],杨 慧[2]
(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肾脏内科,安徽 芜湖 241001;2.上海市第一妇婴保健院 转化研究中心,上海 200000)

【摘 要】**目的**:探讨维持性血液透析(MHD)患者左心室肥大(LVH)与血清成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)、血钙、血磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)等临床指标的相关性。**方法**:按照研究需要随机选取弋矶山医院血液净化中心 80 例病情相对稳定的 MHD 患者,所有患者血清 FGF-23 水平采用酶联免疫吸附 ELISA 法测定,其他需测定指标有血清钙、磷、iPTH 等,所有入选患者检查超声心动图,依据 Devereux 公式计算左心室质量指数(LVMI)后根据 LVH 的诊断标准将研究对象分为 2 组,即 LVH 组 59 例和 N-LVH 组 21 例。**结果**:单因素分析显示,LVH 组在透析龄、磷、钙磷乘积、胆固醇、收缩压、舒张压、LVMI、FGF-23 和 iPTH 上均高于 N-LVH 组($P<0.05$),而 LVH 组在高密度脂蛋白和血红蛋白上均低于 N-LVH 组($P<0.05$);LVMI 与透析龄($r=0.840$)、磷($r=0.900$)、FGF-23($r=0.953$)和收缩压($r=0.687$)均呈正相关($P<0.05$);多因素分析显示,FGF-23、透析龄、收缩压和磷指标的升高是影响 LVMI 升高的重要因素。**结论**:MHD 患者 LVH 与血清 FGF-23、血磷等升高密切相关。

【关键词】血液透析;成纤维细胞生长因子 23;左心室肥大
【中图号】R 692.5;R 541 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.006

Correlation study on left ventricular hypertrophy and fibroblast growth factor 23, calcium-phosphorus metabolism in maintenance hemodialysis patients

ZHANG Jinyu, YANG Yanlang, YE Yinyin, YANG Hui
Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the correlation of left ventricular hypertrophy (LVH) with the level of serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23), serum calcium, phosphate, intact parathyroid hormone (iPTH) and other clinical parameters in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). ***Methods***: Eighty patients undergoing MHD at relatively stable stage were randomly recruited in Hemopurification Center of Yijishan Hospital. Serum FGF-23 level was measured using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and other indexes, including the level of serum calcium and serum phosphate and iPTH were determined in all patients. All subjects included underwent echocardiography, and were allocated to left ventricular hyperthopy (LVH) group ($n=59$) and non-left ventricular hrpertrophy (N-LVH) group ($n=21$) after calculation of the left ventricular mass index (LVMI) by Devereux formula. ***Results***: Univariate analysis showed that dialysis age, levels of serum phosphorus, calcium-phosphorus product, cholesterol, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, LVMI, FGF-23 and iPTH were higher in the LVH group than in the N-LVH group ($P<0.05$), yet the level of high density lipoprotein cholesterol and hemoglobin levels were lower in LVH group than in N-LVH group ($P<0.05$). LVMI was positively correlated with dialysis age ($r=0.840$), level of serum phosphorus ($r=0.900$), FGF-23 ($r=0.953$) and systolic blood pressure ($r=0.687$) ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that FGF-23, dialysis age, systolic blood pressure and serum phosphorus level were the important risk factors for LVMI. ***Conclusion***: The level of FGF-23 is significantly elevated in MHD patients, and closely related to LVH and blood phosphorus.

【**Key words**】hemodialysis; fibroblast growth factor 23; left ventricular hypertrophy

终末期肾脏病是一种临床上比较常见的疾病,据报道维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者约 50% 都存在程度不一的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)[1],MHD 患者的 CVD 并发症主要表现为以下两类:一类是心肌疾病,导致左心室结构和功能的改变,包括左心室肥大(left ventricular hypertrophy, LVH)和左心室扩张;另一类

基金项目:国家自然科学基金项目(31900974)
收稿日期:2019-11-17
作者简介:张金玉(1989-),女,住院医师,硕士,(电话)18355379152,(电子信箱)846749394@qq.com。

是心脏自身血管的疾病,主要指的是冠状动脉粥样硬化[2]。Charytan 发现68% ~89%的终末期肾脏病患者都存在 LVH[3]。近年来研究发现血清成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23,FGF-23)水平的升高、钙磷代谢紊乱与慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)和 MHD 患者的心血管发病率及病死率息息相关[4-5]。

FGF-23 是多肽激素成纤维细胞生长因子(FGFs)家族中的一员,主要靶器官是肾脏,作为新近发现的新型调磷因子,调节体内血磷平衡是 FGF-23 在肾脏中的主要作用。Isakova 等研究发现 MHD 患者血中磷酸盐水平的升高与左心室质量指数(left ventricular mass index,LVMI)增加密切相关[6]。国外一项研究表明 MHD 患者 LVH 组血清 FGF-23 明显增高[7],Sany 等研究发现 FGF-23 与 MHD 患者的 LVMI 相关性较小,FGF-23 可能不能作为评价 MHD 患者 CVD 的一个危险因素[8]。本研究拟通过对 MHD 患者测其血清 FGF-23 水平以及超声心动图检查的结果,综合患者的其他临床指标整理分析血清 FGF-23、血钙、磷等与 LVH 的相关性,为能否把 FGF-23 作为 MHD 患者新的治疗靶目标、通过早期干预防止血清 FGF-23 水平升高进而改善 MHD 患者的长期预后提供方向。

1　资料和方法

1.1　研究对象　在弋矶山医院血液净化中心行 MHD 的600 余例患者中随机选择 80 例符合以下条件者:①年龄 18 ~80 岁;②透析龄>1 年,病情稳定,依从性好;③普通血液透析透析 2 ~3 次/周,每次 4 h;④血管通路均为自体动静脉内瘘,血流速度 260 ~300 mL/min。入选病例排除标准:①进入研究前已发生过心血管不良事件;②进入研究前明确诊断有冠状动脉粥样硬化性心脏病;③进入研究前左心室射血分数小于 50%;④有先天性心脏病、心肌病、风湿性心脏病、心包积液;⑤明确诊断为慢性阻塞性肺疾病;⑥存在严重感染;⑦合并肝损害;⑧有甲状腺功能亢进病史;⑨妊娠、精神疾患、自身免疫性疾病者;⑩1 个月内手术或外伤者、严重内分泌紊乱;其他严重疾病,如恶性肿瘤、严重吸收不良等。

1.2　诊断标准与实验分组　LVH 的诊断依据美国心脏病协会及美国超声协会标准,即 LVMI 男性≥135 g/m^2,女性≥110 g/m^2。入选的80 例 MHD 患者依据上述诊断标准,分为 LVH 59 例(男性25 例,女性34 例)与 N-LVH 21 例(男性9 例,女性12 例)。

1.3　研究方法

1.3.1　一般临床资料收集　所有患者入选后均收集其身高、干体质量、性别、透析龄、收缩压、舒张压、肾脏原发疾病,碳酸钙和活性维生素 D 服用史,入选时至少已停服 2 周碳酸钙及活性维生素 D。

1.3.2　检测指标的收集　所有研究对象均测定白蛋白、血钙、血磷、甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone,iPTH)等,超声心动图测定左心室舒张末期内径、室间隔厚度、左心室后壁厚度,左室射血分数,依据 Devereux 公式计算左心室质量指数(left ventricular mass index,LVMI)(男性≥125 g/1.73 m^2,女性≥120 g/1.73 m^2),校正钙的计算公式:校正钙(mg/dL)= 血清钙(mg/dL)+0.8×[4-白蛋白(g/dL)]。

1.4　统计方法　采用 SPSS 18.0 软件进行统计处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析;MHD 患者发生 LVH 的影响因素采用多元线性回归分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　MHD 患者临床资料　本研究共收集 MHD 患者 80 例,男性 34 例(42.5%),女性 46 例(57.5%),年龄 24 ~79 岁,透析龄 16 ~106 个月,MHD 患者原发病有:慢性肾小球肾炎 30 例(37.50%),糖尿病肾病 18 例(22.50%)、高血压肾病 19 例(23.75%)、免疫球蛋白 A 肾病 2 例(2.50%)、多囊肾 4 例(5.00%)、痛风性肾病 2 例(2.50%)、肾病综合征 1 例(1.25%)、未明原因 3 例(3.75%)。

2.2　LVH 组与 N-LVH 组患者各指标对比　结果显示,LVH 组在透析龄、磷、钙磷乘积、胆固醇、收缩压、舒张压、LVMI、FGF-23 和 iPTH 上均高于 N-LVH 组($P<0.05$),LVH 组在高密度脂蛋白和血红蛋白上均低于 N-LVH 组($P<0.05$),而两组在年龄、血清钙、甘油三酯和低密度脂蛋白上差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3　80 例患者的 LVMI 与各指标 Pearson 相关性　结果显示,LVMI 与高密度脂蛋白($r=-0.457$)、血红蛋白($r=-0.612$)呈负相关($P<0.05$),与透析龄($r=0.840$)、磷($r=0.900$)、FGF-23($r=0.953$)和收缩压($r=0.687$)等均呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

2.4　LVMI 与各指标逐步回归分析　根据单因素分析结果,按照 $P<0.10$ 的标准,进行多元线性回归分析(逐步法)。FGF-23、透析龄、收缩压和磷指标的升高是影响 LVMI 升高的重要因素。见表 3

表1 LVH组和N-LVH组患者的各指标比较

	LVH组(n=59)	N-LVH组(n=21)	t	P
透析龄/月	72.95±22.17	31.29±5.05	8.503	0.000
年龄/岁	55.08±10.30	53.57±8.82	0.599	0.551
收缩压/mmHg	146.81±10.36	134.33±16.41	4.024	0.000
舒张压/mmHg	95.49±9.95	85.67±12.70	3.606	0.001
血红蛋白/(g/L)	107.68±10.07	123.71±3.73	7.102	0.000
胆固醇/(mmol/L)	3.87±0.55	3.46±0.40	3.106	0.003
甘油三酯/(mmol/L)	2.02±0.65	1.95±0.47	0.452	0.652
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.28±0.22	1.60±0.26	5.552	0.000
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.19±0.40	2.12±0.18	0.695	0.489
钙/(mmol/L)	2.14±0.16	2.11±0.68	0.942	0.349
磷/(mmol/L)	1.71±0.22	1.40±0.18	5.766	0.000
钙磷乘积	3.67±0.56	2.96±0.45	5.209	0.000
iPTH/(pg/mL)	376.76±192.02	155.71±88.08	5.073	0.000
FGF-23/(ng/L)	71.54±16.17	45.03±10.61	6.983	0.000
LVMI/(g/m^2)	138.43±12.14	110.28±14.72	8.622	0.000

表2 LVMI与各指标相关分析结果

指标	r	P
透析龄	0.840	0.000
年龄	0.080	0.482
收缩压	0.687	0.000
舒张压	0.668	0.000
血红蛋白	0.612	0.000
胆固醇	0.590	0.000
甘油三酯	0.326	0.003
高密度脂蛋白	0.457	0.000
低密度脂蛋白	0.228	0.042
钙	0.096	0.395
磷	0.900	0.000
钙磷乘积	0.799	0.000
iPTH	0.868	0.000
FGF-23	0.953	0.000

表3 LVMI与各指标多元线性逐步回归分析结果

指标	B	$S.E.$	$Beta$	t	P
Constant	38.699	8.473	–	4.564	0.000
FGF-23	0.589	0.064	0.625	9.213	0.000
透析龄	0.114	0.035	0.169	3.248	0.002
收缩压	0.941	0.158	0.703	5.938	0.000
磷	26.566	6.269	0.376	4.238	0.000

3 讨论

MHD患者随着透析龄的延长,LVMI逐渐增加,心脏结构的改变越来越明显,LVH的发病率也越来越高[9],向茜等对106例CKD患者研究LVH发生的相关危险因素分析时得出年龄是CKD患者发生LVH的危险因素[10],本研究两组患者年龄差异无统计学意义,年龄未进入多元线性回归进行与LVMI的分析。

心脏是高血压最常见的受损靶器官之一,高血压可使心脏后负荷加重引起代偿性LVH。MHD患者血压升高以收缩压升高最为显著[11],这可能解释了本研究多元线性回归结果:收缩压与LVMI密切相关,而舒张压不是影响LVMI的重要因素。

MHD患者并发贫血时血红蛋白携氧量减少,心脏排血量不断增加以维持机体正常的氧供需求,同时机体产生各种代谢产物导致血管扩张,心脏前负荷增加进而逐渐导致左心室结构变化,容积增大,后壁厚度增加,导致LVH的发生,本研究多元线性回归显示它不是影响LVH的重要因素,可能与入选的部分研究对象血红蛋白值较高有关。

血脂代谢紊乱与LVH进展密切相关,高密度脂蛋白因其具有抗氧化、对胆固醇的逆向转运及调节血管内皮功能等与CVD呈负相关[12]。也有研究显示CKD患者的高甘油三酯/高密度脂蛋白-C比值与已确立的心血管危险因素以及心血管死亡率和发病率增加的预测因素有着显著的相关性[13]。由于入选研究对象血脂值大部分在正常范围内,多元回归分析未显示胆固醇、高密度脂蛋白是影响LVMI的重要因素。

国外有研究显示血磷、钙磷乘积是影响LVH的危险因素[14]。CKD患者钙磷代谢紊乱可导致心脏结构和功能损害[15],周玉坤等研究iPTH与左心室功能的结果显示,血钙与LVH无明显相关性[16],本实验两组患者血钙值差异无统计学意义,血钙未进行多元回归分析。

iPTH对心脏的毒性作用可能是由于其是调节钙磷代谢的激素,可以引起心肌细胞钙盐沉积,动物

实验也证实给予尿毒症大鼠 iPTH 后,心肌细胞损害加重,存活时间变短,去除 iPTH 后,心肌存活时间延长[17],本研究结果只显示 iPTH 与 LVH 有关,没有充足研究时间观察降低患者 iPTH 后,入选患者的心脏结构改变改善情况,这可能也是本研究结果 iPTH 不是影响 LVMI 重要因素的原因。

肾脏是 FGF-23 作用的主要靶器官,FGF-23 主要在肾脏被清除,随着 CKD 的进展,肾小球滤过率逐渐下降,对 FGF-23 的清除能力逐渐减退,血清 FGF-23 水平也相应升高,多项研究显示血清 FGF-23 水平与 CKD 患者的 CVD 密切相关,FGF-23 水平升高与死亡风险呈剂量依赖性关系[18]。

CKD 患者心脏功能改变的早期表现为舒张功能减退,其机制可能为 FGF-23 水平增高使左室僵硬度增加,顺应性下降,舒张功能受损进而促使 LVH 的发生。长期的高磷负荷可刺激循环中 FGF-23 浓度增高,持续高磷可引起心血管钙化,更可以通过介导内皮细胞或血管平滑肌表现型导致血管顺应性下降进而发生 LVH[19],这与本实验结果 FGF-23、磷是影响 LVMI 的重要因素相一致。在动物大鼠实验模型中,无论血管钙化是否存在,LVH 均可由血清磷水平升高导致,Andrukhova 等的研究也发现 FGF-23 可通过 ERK1/2 信号传导通路提高成骨细胞分化,进而促进血磷介导的血管钙化[20]。

然而 FGF-23 在 MHD 患者发生 LVH 的作用仍存在不同观点,仍需进一步的反复和深入研究,确定其相关性,才能在临床上发挥作用。

【参考文献】

[1] UNAGAMI K,NITTA K,TAGO K,*et al*. Relationship between diastolic dysfunction and atherosclerosis and vascular calcification in hemodialysis patients:diagnostic potential of the cardio-ankle vascular index [J]. Ther Apher Dial,2016,20(2):135-141.

[2] UNVER S,KAVLAK E,GÜMÜSEL HK,*et al*. Correlation between hypervolemia,left ventricular hypertrophy and fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients [J]. Ren Fail,2015,37(6):951-956.

[3] CHARYTAN D. Is left ventricular hypertrophy a modifiable risk factor in end-stage renal disease [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens,2014,23(6):578-585.

[4] SCHWANTES-AN TH,LIU S,STEDMAN M,*et al*. Fibroblast growth factor 23 genotype and cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis [J]. Am J Nephrol,2019,49(2):125-132.

[5] PASTOR-ARROYO EM,GEHRING N,KRUDEWIG C,*et al*. The elevation of circulating fibroblast growth factor 23 without kidney disease does not increase cardiovascular disease risk [J]. Kidney Int,2018,94(1):49-59.

[6] ISAKOVA T,CAI X,LEE J,*et al*. Longitudinal FGF23 trajectories and mortality in patients with CKD [J]. J Am Soc Nephrol,2018,29(2):579-590.

[7] ZENG Y,FENG S,HAN OY,*et al*. Role of fibroblast growth factor-23 in the pathogenesis of atherosclerosis in peritoneal dialysis patients [J]. Genet Mol Res,2015,14(1):719-729.

[8] SANY D,ELSAWY AE,AZIZ A,*et al*. The value of serum FGF-23 as a cardiovascular marker in HD patients [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2014,25(1):44-52.

[9] 彭斌,许涛,盛晓华,等. 维持性血液透析患者钙磷代谢及透析龄与左心室心肌质量指数的关系[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(9):776-779.

[10] 向茜,郭燕,张弦,等. 充分血液透析治疗的慢性肾脏病 5 期患者左心室肥厚患病率及危险因素分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2015,9(8):22-26.

[11] 卢元,胡晓舟,张瑾,等. 郑州市维持性血液透析患者高血压患病情况及其影响因素[J]. 广东医学,2015,36(19):3036-3038.

[12] KATSUAKI YOKOYAMA,SHIGEMASA TANI,REI MATSUO,*et al*. Increased triglyceride high-density lipoprotein cholesterol ratio may be associated with reduction in the low-density lipoprotein particle size:assessment of atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. Heart Vessels,2019,34(2):227-236.

[13] ALPER SONMEZ,MAHMUT ILKER YILMAZ,MUTLU SAGLAM,*et al*. The role of plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict cardiovascular outcomes in chronic kidney disease [J]. Lipids in Health and Disease,2015,14:29.

[14] NITTA K,IIMURO S,IMAI E,*et al*. Correction to:Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease:findings from the CKD-JAC study [J]. Clinical and Experimental Nephrology,2019,23(1):99.

[15] WU L,BAI YH,CHENT,*et al*. The relation of calcium-phosphorus metabolism-related indexes with cardiac damages [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(15):3244-3248.

[16] 周玉坤,李康峰,梅长林,等. 继发性甲状旁腺功能亢进患者血液透析时间、甲状旁腺激素及左心室功能相关分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(3):230-231.

[17] 汪关煜,钱莹,朱萍,等. 慢性肾衰患者甲状旁腺激素与左心室结构和功能的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2001,10(1):25-27.

[18] NIELSEN TL,PLESNER LL,WARMING PE,*et al*. FGF23 in hemodialysis patients is associated with left ventricular hypertrophyand reduced ejection fraction [J]. Nefrologia,2019,39(3):258-268.

[19] BEN-DOV IZ,GALITZER H,LAVI-MOSHAYOFF V,*et al*. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats [J]. J Clin Invest,2007,117(12):4003-4008.

[20] ANDRUKHOVA O,SLAVIC S,SMORODCHENKO A,*et al*. FGF 23 regulates renal sodium handing and blood pressure [J]. EMBO Mol Med,2014,6(6):744-759.

· 临床医学 ·

文章编号:1002-0217(2020)03-0229-04

特发性膜性肾病患者高尿酸血症的相关因素分析

陈小妹,杨沿浪,刘慧婷,金 月
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肾脏内科,安徽 芜湖 241001)

【摘 要】**目的**:研究特发性膜性肾病(IMN)高尿酸血症(HUA)患者的临床病理特征及相关危险因素。**方法**:回顾性分析弋矶山医院 2016 年 1 月~2019 年 3 月经肾活检确诊为 IMN 患者 151 例,收集患者的临床资料及病理资料。根据血尿酸水平分为 HUA 组(65 例)和血尿酸正常组(86 例),分析两组患者的临床及病理学资料的特点,采用多因素 Logistic 回归分析 IMN 中 HUA 患者的相关危险因素。**结果**:HUA 组患者体质量指数(BMI)、高血压占比、血尿素氮、CYS-C、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯较血尿酸正常组高($P<0.05$),血浆白蛋白、估算肾小球滤过率较血尿酸正常组低($P<0.05$);随着 CKD 分期的增加,HUA 所占比例有增高的趋势($\chi^2_{趋势}=10.740$,$P=0.004$)。高尿酸组肾小球硬化比例高于血尿酸正常组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,CKD3 期($OR=8.147$,95% CI:2.278~29.141)、BMI 增高($OR=1.660$,95% CI:1.364~2.021)、TG 增高($OR=2.705$,95% CI:1.726~4.240)和 BUN 增高($OR=1.234$,95% CI:1.046~1.457)是 HUA 发病的危险因素。**结论**:IMN 中 HUA 患者肾功能损伤及肾小球硬化较血尿酸正常组严重。CKD3 期、较高的 BMI 及较高的 TG 和 BUN 是 IMN 中 HUA 的相关危险因素。控制体质量、降血脂、改善肾功能治疗可能有助于改善 IMN 中 HUA 患者预后。

【关键词】特发性膜性肾病;高尿酸血症;危险因素
【中图号】R 692;R 589.7 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.007

Analysis on the factors associated with hyperuricemia in patients of idiopathic membranous nephropathy

CHEN Xiaomei, *YANG Yanlang*, *LIU Huiting*, *JIN Yue*
Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the factors involved in incidence of hyperuricemia (HUA) and its clinicopathological features in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). ***Methods***: Retrospective analysis was conducted in 151 cases of IMN confirmed by renal biopsy in our hospital between January 2016 and March 2019. The cases were divided into high HUA group ($n=65$) and normal HUA group ($n=86$) according to the serum uric acid level measured, and the clinical and pathological data were obtained and statistically compared. ***Results***: Patients in the high HUA group had higher body mass index (BMI), hypertension proportion, levels of urea nitrogen, creatinine, cystatin C (CYS-C), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and triglycerides (TG), yet lower plasma albumin (ALB) level and glomerular filtration rate (eGFR) than those in the normal HUA group (all $P<0.05$). With the increase of CKD stage, the proportion of hyperuricemia was significantly increased ($P<0.05$). The ratio of glomerular sclerosis was higher in high HUA group than in normal HUA group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that stage 3 by CKD ($OR=8.147$, 95% CI: 2.278-29.141), TG ($OR=2.705$, 95% CI: 1.726-4.240), BMI ($OR=1.660$, 95% CI: 1.364-2.021) and BUN ($OR=1.234$, 95% CI: 1.046-1.457) were risk factors for incidence of hyperuricemia. ***Conclusion***: Renal function damage and glomerular sclerosis are typically noted for incidence of hyperuricemia in patients with idiopathic membranous nephropathy, and stage 3 by CKD, higher BMI, TG and BUN are risks associated with hyperuricemia. The findings suggest that control of body weight, reducing blood lipids, and improving the renal function may better the prognosis of such patients.

【**Key words**】idiopathic membranous nephropathy; hyperuricemia; risk factors

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征常见的一种病理类型,在原发性肾小

基金项目:安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QK071)
收稿日期:2020-01-21
作者简介:陈小妹(1980-),女,主治医师,讲师,硕士,(电话)13866351768,(电子信箱)565152399@qq.com;
杨沿浪,男,副主任医师,(电子信箱) yangyanlang@126.com,通信作者。

球疾病中比例在增加[1],常隐匿起病,约1/3患者治疗无效,肾功能进展至终末期肾脏,需行肾脏替代治疗,增加了患者家庭经济负担和社会负担。众多临床研究[2-3]发现,高尿酸血症(hyperuricemia,HUA)是导致慢性肾脏病的危险因素,但其确切机制仍不明确,且HUA在MN中相关影响因素分析研究甚少,本研究回顾性分析151例特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy,IMN)中HUA患者的临床资料和肾脏病理资料,探讨IMN中HUA的影响因素,为该疾病早期治疗和预后改善提供理论基础。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选取2016年1月~2019年3月在弋矶山医院肾内科住院,经肾活检确诊的IMN患者151例,其中HUA组65例,血尿酸正常组86例。两组患者的临床资料、实验室检查及病理资料等均完整。纳入病例时剔除肿瘤、自身免疫性疾病、过敏性紫癜、病毒性肝炎及其他感染等继发性因素以及服用影响尿酸代谢药物者。

1.2　临床及病理资料　收集患者临床及病理资料。①基本资料:年龄、性别、体质量指数(body mass index,BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、有无水肿。②实验室资料:血浆白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、空腹血糖(BS)、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、胱抑素C(CYS-C)、血尿酸(BUA)、血红蛋白(Hb)、24 h尿蛋白定量(24 h-pro)。③病理资料:所有患者均在B超引导下行肾活检术,肾脏病理行常规光镜、免疫荧光和电镜检查。IMN的病理分期参考《肾活检病理学》第4版[4],分为5期(Ⅰ~Ⅴ期)。如同时有两个分期,则以较高分期为最终分期。根据Katafuchi半定量积分标准评价肾小管间质病变程度。肾小管按病变范围:阴性0,≤5%为轻度,26%~50%为中度,≥50%为重度;肾间质:阴性0,≤25%为轻度,26%~50%为中度,≥50%为重度。系膜增生如同时有2个分期,以较高分期为最终分期。④肾小球滤过率(eGFR):eGFR计算采用慢性肾脏病流行病合作工作组(CKD-EPI)方程[5]。CKD分期(分为1~5期)标准参考《内科学》第9版。

1.3　HUA诊断标准　在正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性高于420 μmol/L,女性高于360 μmol/L。

1.4　统计学方法　所有资料采用SPSS 18.0软件进行统计分析。定量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用独立两样本t检验。计数资料采用例数或率表示,组间比较采用χ^2检验。IMN中HUA相关危险因素的分析采用多因素Logistic回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料和临床检查资料比较　HUA组男38例,女27例,平均年龄(54.43±11.75)岁;血尿酸正常组男59例,女27例,平均年龄(52.08±11.74)岁;两组在年龄及性别上差异无统计学意义($P>0.05$)。HUA组患者高血压占比、BMI、BUN、CYS-C、CHOL、HDL、LDL、CG水平均较血尿酸正常组高($P<0.05$),而ALB、估算eGFR较血尿酸正常组低($P<0.05$);随着CKD分期的增加,HUA所占比例有增高的趋势($\chi^2_{趋势}=10.740$,$P=0.004$),其他指标两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1　两组患者一般资料及临床资料比较[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

	HUA组(n=65)	血尿酸正常组(n=86)	t/χ^2	P
性别				
男	38(58.46)	59(68.60)	1.658	0.198
女	27(41.54)	27(31.40)		
年龄/岁	54.43±11.75	52.08±11.74	1.217	0.225
水肿	57(87.69)	70(81.40)	1.098	0.295
伴有高血压	35(53.85)	32(37.21)	4.151	0.042
慢性肾脏病分期				
CKD1期	23(31.51)	50(68.49)	10.944	0.004
CKD2期	22(45.83)	26(54.17)		
CKD3期	20(66.67)	10(33.33)		
BMI/(kg/m^2)	25.13±2.81	21.88±2.64	7.255	0.000
SBP/mmHg	130.23±16.86	132.49±18.27	0.777	0.438
DBP/mmHg	82.35±11.30	84.55±13.09	1.080	0.282
Hb/(g/L)	118.52±12.53	120.95±7.73	1.467	0.144
TP/(g/L)	47.03±7.60	47.12±7.37	0.070	0.944
ALB/(g/L)	20.89±4.53	23.27±6.67	2.479	0.014
BUN/(mmol/L)	7.79±3.48	6.33±2.54	2.975	0.003
Scr/(μmol/L)	86.05±26.55	79.33±27.37	1.512	0.133
CYS-C/(mg/L)	1.50±0.56	1.30±0.51	2.292	0.023
eGFR	85.72±15.50	94.58±26.81	2.379	0.019
BS/(mmol/L)	4.53±0.98	4.61±0.96	0.503	0.616
CHOL/(mmol/L)	7.24±2.42	6.47±2.04	2.125	0.035
TG/(mmol/L)	3.32±1.43	2.21±1.04	5.518	0.000
HDL/(mmol/L)	1.92±0.59	1.74±0.42	2.194	0.030
LDL/(mmol/L)	4.04±1.79	3.53±1.33	2.015	0.046
24 h-pro/(g/24 h)	4.56±0.84	3.76±2.60	1.794	0.075

表2 两组患者光镜资料比较[n(%)]

指标	HUA 组 (n=65)	血尿酸正常组 (n=86)	Z/χ^2	P
病理分期				
Ⅰ期	28(43.08)	30(34.88)	1.248	0.212
Ⅱ期	32(49.23)	45(52.33)		
Ⅲ期	3(4.62)	4(4.65)		
不典型膜性肾病	2(3.08)	7(8.14)		
小球硬化	45(69.23)	42(48.84)	6.305	0.012
系膜增生				
未增生	23(35.38)	35(40.70)	0.858	0.391
轻度	31(47.69)	40(46.51)		
中度	6(9.23)	8(9.30)		
重度	5(7.69)	3(3.49)		
小管上皮萎缩				
未发生萎缩	14(21.54)	20(23.26)		
轻度	43(66.15)	57(66.28)	0.371	0.710
中度	8(12.31)	9(10.47)		
间质纤维化				
未发生纤维化	17(26.15)	28(32.56)	0.809	0.419
轻度	42(64.62)	51(59.30)		
中度	6(9.23)	7(8.14)		
间质炎性细胞浸润				
未浸润	19(29.23)	29(33.72)	0.465	0.642
轻度	41(63.08)	50(58.14)		
中度	5(7.69)	7(8.14)		
小动脉病变	9(13.85)	6(6.98)	1.953	0.162

2.2 HUA 组与血尿酸正常组患者光镜资料比较 HUA 组肾小球硬化发生率高于血尿酸正常组($P<0.05$),两组患者在病理分期、系膜增生、小管上皮萎缩、间质纤维化、间质炎性细胞浸润及小动脉病变上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 HUA 组与血尿酸正常组患者免疫荧光资料比较 免疫荧光结果显示,两组患者均以 IgG 及 C3 沉积为主,部分病例伴 IgA、IgM 及补体 C1q 沉积,但两组间各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组患者免疫荧光资料比较[n(%)]

组别	IgG	IgA	IgM	C3	C1q
HUA 组	58(89.23)	6(9.23)	5(7.69)	55(84.62)	5(7.69)
血尿酸正常组	75(87.20)	7(8.14)	6(6.98)	74(86.47)	6(6.98)
χ^2	0.144	0.056	0.000	0.061	0.000
P	0.704	0.813	1.000	0.805	1.000

2.4 IMN 中 HUA 危险因素分析 根据单因素分析结果,按照 $P<0.10$ 的标准共有 13 个指标纳入多因素 Logistics 回归模型。结果显示,CKD3 期($OR=8.147$,95% CI:2.278 ~ 29.141)、BMI 增高($OR=1.660$,95% CI:1.364 ~ 2.021)、TG 增高($OR=2.705$,95% CI:1.726 ~ 4.240)和 BUN 增高($OR=1.234$,95% CI:1.046 ~ 1.457)是 HUA 发病的危险因素。见表4。

表4 IMN 中 HUA 影响因素分析

相关因素	β	S.E.	Wald	P	OR	OR 95% CI
CKD1 期为参照					1.000	
CKD2 期	0.612	0.534	1.315	0.252	1.845	0.648 ~ 5.255
CKD3 期	2.098	0.650	10.406	0.001	8.147	2.278 ~ 29.141
BMI	0.507	0.100	25.546	0.000	1.660	1.364 ~ 2.021
BUN	0.210	0.085	6.200	0.013	1.234	1.046 ~ 1.457
TG	0.995	0.229	18.830	0.000	2.705	1.726 ~ 4.240
Contant	−16.935	2.801	0.000			

3 讨论

近年来,MN 的发病率迅速增加[6]。HUA 的发病率日渐上升[7]。有研究报道[8-9],IMN 中 HUA 的发生率为 23.2% ~ 38.4%。本研究结果显示,151 例 IMN 中 HUA 者 65 例,HUA 的发生率为 43.05%,较相关报道高,可能与患者饮食习惯、生活方式有关。

分析两组患者临床资料发现,HUA 组患者 BMI、高血压占比、BUN、Cystatin C、血脂水平比血尿酸正常组高($P<0.05$),血浆白蛋白及估算 eGFR 水平较血尿酸正常组低($P<0.05$),提示高尿酸与肾功能损伤有一定关系。华明[10]研究也发现,随着尿酸水平的升高,CKD 患者的 eGFR 水平逐渐降低。Mende[11]研究发现,HUA 患者的肾脏损伤风险比血尿酸正常患者高 9.3 倍。

本研究发现,两组患者肾组织病理分期均以Ⅰ、Ⅱ期为主。HUA 组肾小球硬化发生率高于血尿酸正常组($P<0.05$)。随着 CKD 分期的增加,HUA 所占比例有增高的趋势($P<0.05$)。多因素回归分析发现 CKD3 期是 IMN 中 HUA 危险因素,提示高尿

酸可能加重 CKD3 期患者肾功能恶化,与 Moriyama 等[12]研究一致。Romi 等[13]在动物实验研究中同样也发现 HUA 小鼠肾小球硬化较重。这可能与氧化应激、内皮细胞 NO 合成不足、激活肾素血管紧张素系统、损害足突上皮细胞有关。此外,高尿酸通过调控 TLR4 /NF-κB 信号通路诱导肾小管上皮细胞-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT),导致小管间质纤维化[14],而肾脏纤维化是慢性肾脏病进展的共同途径。但本研究中两组间小管间质纤维化差异无统计学意义,这可能与所入组病例数较少及均为 CKD1-3 期患者有关。

多因素回归分析发现,较高的 BMI、高血脂是 IMN 中 HUA 的危险因素。肥胖可导致胰岛素抵抗,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引起肾脏血流量减少,导致尿酸排泄减少。高尿酸可致 PCSK-9 水平升高,使肝脏降解脂蛋白减少,诱发血脂代谢紊乱[15]。血脂异常时 LDL 在血管内皮沉积和氧化加速,激活炎症细胞,释放炎症介质、细胞因子,刺激肾脏固有细胞增殖以及细胞外基质的大量合成,导致肾损伤加重,肾功能进展。因此临床上对 IMN 中 HUA 患者,控制体质量及降脂治疗可能对改善肾脏预后有一定益处。

综上所述,IMN 中 HUA 发生率较高,合并 HUA 的 IMN 患者临床及病理损伤更严重,CKD3 期、较高的 BMI、较高的血脂及 BUN 水平是 IMN 合并 HUA 的相关危险因素,降脂、控制体质量及改善肾功能治疗对改善肾脏预后可能有一定益处。但本研究样本量有限,为单中心横断面研究,考虑到肾活检风险,入组病例为 CKD1-3 期的患者,研究结果尚需更大样本研究证实。

【参考文献】

[1] LI JL,CUI Z,LONG JY,*et al*. Primary glomerular nephropathy among hospitalized patients in a national database in China [J]. Nephrol Dial Transplant,2018,33:2173-2181.

[2] YANG Y,ZHOU W,WANG Y,*et al*. Gender-specific association between uric acid level and chronic kidney disease in the elderly health chechup population in China [J]. Ren Fail,2019,41(1):197-203.

[3] SRIVASTAVA A,KAZE AD,MCMULLAN CJ,*et al*. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD [J]. Am J Kidney Dis,2018,71(3):362-370.

[4] 邹万忠.《肾活检病理学》[M].4 版.北京:北京大学医学出版社,2017:87.

[5] Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease,chronic kidney disease,and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010:a comparative risk assement [J]. Lancet Diabetes Endocinol,2014,2(8):634-647.

[6] HOU JH,ZHU HX,ZHOU ML,*et al*. Changes in the spectrum of kidney diseases:an analysis of 40,759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China [J]. Kidney Dis,2018,4(1):10-19.

[7] ARUN KUMAR AU,LEONARD D BROWNE,XIA LI,*et al*. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014:a cohort study [J]. PLoS One,2018,13(5):e0198197.

[8] 赵黎,金娟,龚建光,等.特发性膜性肾病伴高尿酸血症患者临床及病理特点分析[J].临床肾脏病杂志,2017,17(8):456-460.

[9] GHANE SHARBAF F, ASSADI F. Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease [J]. Pediatr Nephrol,2018,33(8):1405-1409.

[10] 华明.血清尿酸与慢性肾脏病的关联及降尿酸对肾脏的保护作用[J].上海医药,2019,40(10):48-52.

[11] MENDE C. Management of chronic kidney disease:the relationship between serum uric acid and evelopment of nephropathy [J]. Adv Ther,2015,32(12): 1177-1191.

[12] MORIYAMA T,ITABASHI M,TAKEI T,*et al*. High uric acid level is a risk factor for progression of IgA nephropathy with chronic kidney disease stage G3a [J]. J Nephrol,2015,28(4):451-456.

[13] ROMI MM,ARFIAN N,TRANGGONO U,*et al*. Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast expansion,Endothelin-1 expression, and inflammation [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):326.

[14] 刘会芳,夏雨,徐倩,等.高尿酸通过 TLR4 /NF-κB 信号通路诱导肾小管上皮细胞上皮-间充质转化的作用研究[J].第三军医大学学报,2017,39(19):1919-1925.

[15] 魏立新,叶秋萍,叶洪,等.前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 在肾病综合征高血脂中的作用及洛伐他汀干预对其的影响[J].中华高血压杂志,2018,26(4):357-361.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0233-05

淋巴结包膜侵犯与胃癌预后的相关性分析

盛莉莉,潘　杨,朱益平
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　肿瘤内科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:评价淋巴结包膜侵犯和胃癌患者临床病理特征的关系,并观察淋巴结包膜侵犯与患者预后的相关性。**方法**:收集2012年1月1日~2014年12月31日入住弋矶山医院的216例伴有淋巴结转移的胃癌患者的术后标本,观察标本中淋巴结包膜是否受到侵犯,统计患者的临床病理特征并对这些患者进行随访。**结果**:216例伴有淋巴结转移的胃癌患者中,131例患者术后标本中观察到存在淋巴结包膜侵犯,比例达60.6%。淋巴结包膜侵犯与较多的淋巴结转移、较低的血红蛋白水平及高水平LDH密切相关。淋巴结包膜侵犯的患者5年生存率为9.92%,而未侵犯者为29.41%($P=0.000$)。在相同的临床分期及淋巴结转移数目的患者中,淋巴结包膜侵犯患者的中位生存时间低于未侵犯者。**结论**:淋巴结包膜侵犯是患者的独立预后因素,亚组分析表明,淋巴结转移数目及临床分期相同的患者中,淋巴结包膜侵犯的患者预后较差。

【关键词】胃癌;淋巴结包膜侵犯;预后;临床病理特征
【中图号】R 735.2　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.008

Correlation analysis on the lymph node capsule invasion and prognosis in gastric cancer patients

SHENG Lili, *PAN Yang*, *ZHU Yiping*
Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To evaluate the relationship between tumor cell invasion through lymph node capsule and clinicopathological characteristics in patient of gastric cancer, and to observe the correlation of lymph node capsule invasion with prognosis. ***Methods***: Postoperative tissue specimens were obtained from 216 cases of gastric cancer with lymph node metastasis, treated in our hospital from January 1, 2012 to December 31, 2014. Tumor cell invasion was observed in the lymph node capsules in which of the clinicopathological characteristics were examined. All patients were followed. ***Results***: Of the 216 patients with lymph node metastasis, invasion into the lymph node capsule was seen in 131 by postoperative pathology (60.6%). Lymph node capsule invasion was closely related to more lymph node metastasis, lower hemoglobin, yet higher LDH level. The 5-year survival rate was 9.92% in patients with lymph node capsule invasion, and 29.41% in those with non-invasion ($P=0.000$). In patients with similar clinical stage and number of lymph node metastases, the median overall survival (OS) was lower in patients with lymph node capsule invasion than in those without invasion. ***Conclusion***: Tumor cell invasion through the lymph node capsule is an independent prognostic factor for patients with gastric cancer. Subgroup analysis shows that the prognosis is poorer in patients with lymph node capsule invasion, even if the patients with similar lymph node metastasis and clinical staging.

【**Key words**】gastric cancer; lymph node capsule invasion; prognosis; clinicopathological characteristics

胃癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,居肿瘤死因的第三位[1]。由于胃癌患者异质性大,基因的表观遗传高度复杂,尚无明确的疗效预测指标及预后判断指标。淋巴结转移是胃癌发生发展过程中的一个早期事件,也是胃癌预后的一个独立预测因子[2-4]。淋巴结包膜侵犯是指转移的肿瘤细胞突破受侵的淋巴结包膜而侵犯其周围组织,其与患者预后的相关性也越来越受到学者的重视。在头颈部肿瘤,淋巴结包膜侵犯的发生率达53.8%[4],且与患者的疾病复发[5]及生存时间[6]密切相关。在胰腺

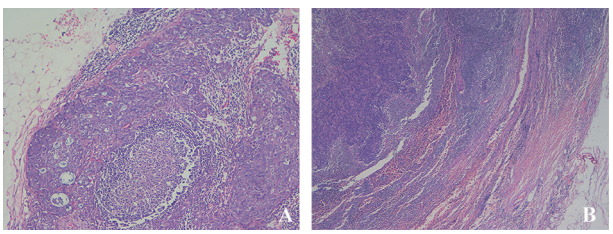
基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085MH231)
收稿日期:2019-12-15
作者简介:盛莉莉(1978-),女,副主任医师,副教授,硕士生导师,(电话)13605535185,(电子信箱)13605535185@163.com;
朱益平,男,副主任医师,硕士生导师,(电子信箱)zhuyiping@wnmc.edu.cn,通信作者。

癌中也见相关报道[7],但在胃癌中目前研究的较少。本研究主要探讨胃癌中淋巴结包膜侵犯的发生率及其与临床病理特征的相关性,以确定其对患者预后的预测价值。

1　资料和方法

1.1　患者资料　本研究纳入2012年1月1日~2014年12月31日入住弋矶山医院的234例胃癌患者。所有患者均接受D2根治术,其中216例患者术后病理提示存在淋巴结转移。所有入组患者在术前均未接受放化疗,术后均接受氟尿嘧啶联合铂类的标准化疗。术后定期予以B超、CT、MRI等随访,患者标本均经由两位病理学专家做出独立诊断。同时我们收集了这216例患者的术后临床病理资料。

1.2　组织病理学　患者的术后标本均常规固定于5%磷酸缓冲福尔马林中,石蜡包埋,苏木精和伊红染色。TNM分期依据美国癌症联合会(AJCC)第八版分期系统。详细记录术后标本的转移淋巴结数目以及是否转移瘤侵犯淋巴结包膜。淋巴结包膜侵犯是指转移的肿瘤细胞突破受侵的淋巴结包膜而侵犯其周围组织(图1)。根据淋巴结包膜侵犯状况,将患者分为两组:淋巴结转移无淋巴结包膜受累组(ECS-,$n=85$)和淋巴结转移伴淋巴结包膜受累组(ECS+,$n=131$)。



A. 淋巴结包膜受侵犯;B. 淋巴结包膜未受侵犯。

图1　淋巴结包膜侵犯情况示意图

1.3　统计学分析　采用SPSS 18.0及GraphPad Prism 7软件进行统计分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,组间行t检验;计数资料采用例数或分数表示,组间行χ^2检验。生存分析采用Kaplan-Meier方法,预后影响因素分析采用单因素和多因素分析COX回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　淋巴结病理检查的特点　216例患者共切除了4318枚淋巴结,转移的淋巴结总数为796个(18.43%),其中264枚(33.2%)淋巴结出现了包膜侵犯。淋巴结转移的中位数为6(0~43)。44例患者出现2个以下的淋巴结转移;64例患者淋巴结转移数目为3~6个;108例患者淋巴结转移数目超过6个。在淋巴结包膜侵犯的131例患者中,包膜侵犯的淋巴结中位数为4(1~31)。

2.2　淋巴结包膜侵犯与患者临床病理特征的关系　患者的临床病理特征与淋巴结包膜侵犯的相关性见表1。淋巴结包膜侵犯与否与患者的年龄、性别、病理类型、组织分化程度、肿瘤位置、Lauren分型、肿瘤大小、肿瘤浸润深度、肿瘤分期、脉管/神经侵犯以及患者BMI相关性无统计学意义($P>0.05$),而淋巴结转移数目、患者HGB水平以及LDH水平与淋巴结包膜侵犯密切相关($P<0.05$)。

2.3　生存分析　216例患者中位随访时间33.5个月(0~60个月),我们发现ECS+患者较ECS-患者有更早的复发时间(25.1个月 *vs.* 31.4个月,$Z=-2.131$,$P=0.046$),差异有统计学意义(图2A),患者的5年生存率更差(9.92% *vs.* 29.41%,$P=0.000$),两组间中位生存时间差异也有统计学意义(31.5个月 *vs.* 44.8个月,$Z=-4.125$,$P=0.000$)(图2B)。以淋巴结转移数目及临床分期为分层因素,显示ECS+患者在各个亚组中的中位生存时间均低于ECS-患者(图3和图4)。但本研究发现在N1、N2、N3的亚组中,ECS+组较ECS-组生存率下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);临床分期为Ⅱ期和Ⅲ期患者中,ECS+组的5年生存率(18.37%和4.88%)均低于ECS-组(38.46%和21.74%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2、图3和图4。

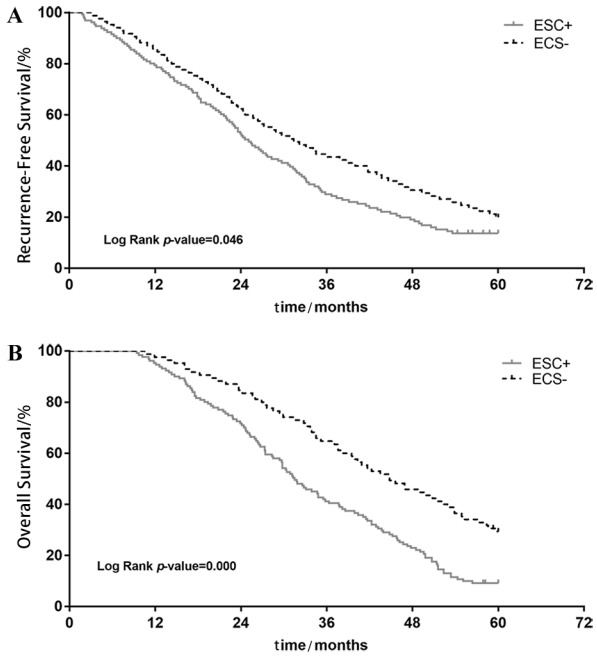
2.4　胃癌预后因素的COX回归分析　单变量分析显示,年龄较轻、肿瘤浸润越深、淋巴结转移数目越多、分期越晚、BMI指数低、HGB水平低、LDH水平升高以及淋巴结包膜侵犯与患者的预后有一定的相关性。多变量分析显示,年龄<50岁($HR=1.538$)、肿瘤浸润越深($HR=1.748$)、淋巴结转移数目越多($HR=2.062$)、分期越晚($HR=1.447$)、BMI指数低($HR=1.718$)及ECS+侵犯($HR=2.151$)是患者的独立预后危险因素。见表3、4。

3　讨论

淋巴结转移是胃癌最重要的预后因素之一[8]。淋巴结状态对于术后的辅助治疗的选择策略及患者的临床预后判断至关重要。但目前的TNM分期系统中关于淋巴结的分期是基于转移淋巴结的数目,而并未关注到转移的淋巴结本身的一些特征,比如转移的淋巴结的比例、淋巴结包膜侵犯与否等。

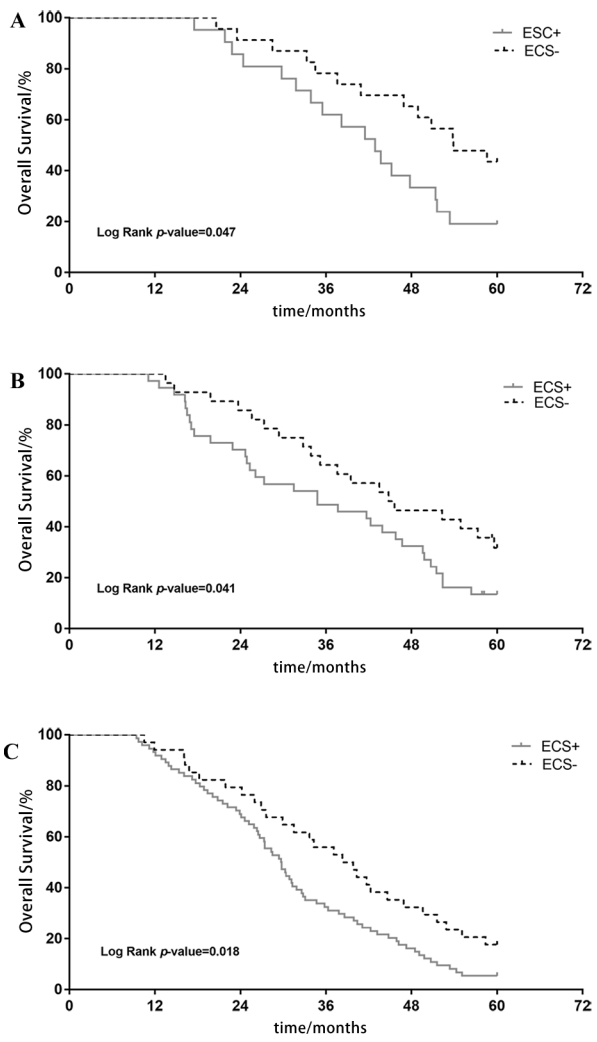
表1　216例患者临床病理特征与淋巴结包膜状态的关系

临床特征	淋巴结包膜状态		χ^2/t	P
	包膜未受侵犯(n=85)	包膜受侵犯(n=131)		
年龄/岁				
<35	25	53	2.839	0.242
35~	34	42		
≥50	26	36		
性别				
男性	46	72	0.015	0.903
女性	39	59		
病理类型				
乳头状和管状腺癌	42	55	1.153	0.562
黏液腺癌	24	42		
印戒细胞癌	19	34		
分化程度				
高中分化	21	34	0.042	0.837
低分化	64	97		
肿瘤位置				
贲门	28	45	1.069	0.586
胃体	36	47		
胃窦	21	39		
Lauren分型				
肠型	36	53	0.076	0.782
弥漫型	49	78		
肿瘤大小/cm				
<4	39	58	0.054	0.817
≥4	46	73		
浸润深度				
T2	22	25	1.872	0.392
T3	29	43		
T4	34	63		
淋巴结转移数目				
N1	23	21	6.400	0.041
N2	28	36		
N3	34	74		
TNM分期				
Ⅱ期	39	49	1.535	0.215
Ⅲ期	46	82		
脉管和(或)神经侵犯与否				
侵犯	32	53	0.171	0.680
未侵犯	53	78		
BMI/(kg/m^2)				
<18.5	11	24	1.099	0.295
≥18.5	74	107		
血红蛋白水平/(g/L)	112.8±14.3	106.3±11.7	3.651	0.000
LDH水平/(IU/L)	236.5±93.2	313.9±68.7	7.014	0.000



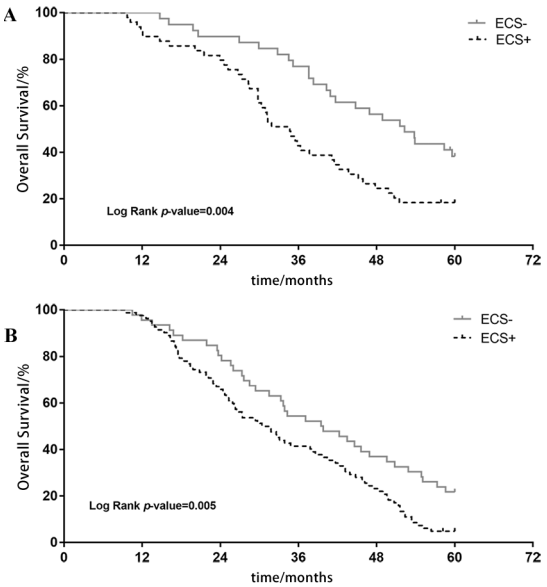
A. 两组患者的疾病复发时间;B. 两组患者的生存时间。

图2　两组患者的预后



A. 两组患者中N1亚组的生存曲线;B. 两组患者中N2亚组的生存曲线;C. 两组患者中N3亚组的生存曲线。

图3　两组患者中不同淋巴结转移数目亚组的预后



A. 两组患者中Ⅱ期亚组患者的生存曲线;B. 两组患者中Ⅲ期亚组患者的生存曲线。

图 4　两组患者中不同临床分期亚组的预后

表 2　两组患者 5 年生存率分析

	患者的 5 年生存率/%		χ^2	*P*
	包膜未受侵犯组	包膜受侵犯组		
总人群	25(29.41)	13(9.92)	13.505	0.000
淋巴结转移				
N1	10(43.48)	4(19.05)	0.361	>0.05
N2	9(32.14)	5(13.89)		
N3	6(17.65)	4(5.41)		
TNM 分期				
Ⅱ期	15(38.46)	9(18.37)	0.313	>0.05
Ⅲ期	10(21.74)	4(4.88)		

表 3　单变量分析胃癌的预后因素

变量	*B*	*S. E.*	*Wald*	*P*	*HR*	95% *CI*
年龄(<50 岁 *vs.* ≥50 岁)	0.093	0.027	15.897	0.001	1.277	1.079–1.684
性别(女性 *vs.* 男性)	0.150	0.325	0.237	0.692	1.013	0.617–1.342
病理类型(黏液腺癌及印戒细胞癌 *vs.* 乳头状腺癌)	0.139	0.243	0.354	0.561	1.214	0.648–1.616
分化程度(低分化 *vs.* 高中分化)	0.043	0.384	0.025	0.832	1.050	0.760–1.156
肿瘤位置(胃窦 *vs.* 贲门胃体)	0.163	0.354	0.495	0.484	1.117	0.648–1.372
Lauren 分型(弥漫型 *vs.* 肠型)	0.149	0.287	0.349	0.565	1.072	0.359–1.114
肿瘤大小(≥4 cm *vs.* <4 cm)	0.154	0.342	0.657	0.427	1.034	0.505–1.244
浸润深度(T4 *vs.* T2~3)	1.064	0.489	3.923	0.046	1.524	1.145–3.145
淋巴结转移(N3 *vs.* N1~2)	0.916	0.437	4.138	0.041	1.689	1.088–2.985
TNM 分期(StageⅢ *vs.* StageⅡ)	0.785	0.471	4.015	0.045	1.366	1.029–1.704
BMI 指数/(<18.5 kg/m^2 *vs.* ≥18.5 kg/m^2)	1.254	0.346	4.376	0.038	1.565	1.117–2.584
血红蛋白水平(低水平 *vs.* 高水平)	0.984	0.466	4.465	0.036	1.435	1.045–2.299
LDH 水平(高水平 *vs.* 低水平)	0.865	0.434	3.987	0.046	1.393	1.060–1.779
淋巴结包膜侵犯(侵犯 *vs.* 未侵犯)	0.381	0.431	3.965	0.046	2.890	1.225–4.184

注:血红蛋白及 LDH 以中位数为界,高于中位值的为高水平,低于中位值的为低水平。

表 4　多变量分析胃癌的预后因素

变量	*B*	*S. E.*	*Wald*	*P*	*HR*	95% *CI*
年龄(<50 岁 *vs.* ≥50 岁)	0.103	0.126	13.532	0.005	1.538	1.379–2.101
浸润深度(T4 *vs.* T2~3)	1.164	0.459	4.643	0.032	1.748	1.157–2.793
淋巴结转移(N3 *vs.* N1~2)	0.813	0.349	5.461	0.029	2.062	1.198–4.566
TNM 分期(StageⅢ *vs.* StageⅡ)	0.974	0.357	4.413	0.037	1.447	1.095–1.658
BMI 指数/(<18.5 kg/m^2 *vs.* ≥18.5 kg/m^2)	1.237	0.327	5.927	0.025	1.718	1.218–2.387
淋巴结包膜侵犯(侵犯 *vs.* 未侵犯)	0.862	0.534	4.395	0.037	2.151	1.326–3.185
Constant	2.563	0.689	14.577	0.000		

淋巴结包膜侵犯对肿瘤预后的判断越来越引起学者的兴趣。Shigematsu[9]报道在乳腺癌中淋巴结包膜侵犯的比例达到35%,ECS+患者的5年无疾病复发率明显低于ECS-者(71.3% *vs.* 89.9%,$P=0.002$),ECS+是乳腺癌患者预后不良的独立预后因素。淋巴结包膜侵犯在头颈部肿瘤[6]、膀胱癌[10]、结直肠癌[11]、非小细胞肺癌[12]中预后价值已经见诸多个报道,但目前有关淋巴结包膜侵犯在胃癌中预后价值的研究少见报道。Tanaka等发现在ECS+与胃癌患者的腹膜转移高度相关[13],且ECS+的患者更容易出现肝转移[14]。Nakamura[15]探讨了胃癌根治术后患者ECS+对于患者预后的意义,研究发现存在ECS+的患者预后低于ECS-者,淋巴结转移数目及淋巴结是否外侵是患者的预后不良因素,ECS+患者生存时间显著缩短($P=0.04$)。

本文研究的216例伴有淋巴结转移的胃癌患者中,131例出现了淋巴结包膜的侵犯,达60.6%。在淋巴结转移数目较多患者中淋巴结包膜侵犯发生的比例明显升高,且淋巴结包膜侵犯在低BMI指数、低血红蛋白水平及高LDH水平的患者中更易发生。术后经标准的辅助治疗后,ECS+患者的疾病复发时间(25.1个月 *vs.* 31.4个月,$P=0.046$),5年生存率(9.92% *vs.* 29.41%,$P=0.000$)及中位生存时间(31.5个月 *vs.* 44.8个月,$P=0.000$)均低于ECS-者。亚组分析中,我们看到在Ⅱ、Ⅲ及N1、N2、N3的各组中,ECS+患者的中位OS均低于ECS-。COX回归分析显示,年龄低于35岁、肿瘤浸润越深、淋巴结转移数目越多、分期越晚、低BMI指数及ECS+是患者预后不良的独立预后因子。这提示淋巴结包膜侵犯可能和淋巴结转移数目具有相同的预后价值,术后淋巴结转移数目及淋巴结状态有助于临床制定治疗策略提供帮助。

综上所述,淋巴结包膜侵犯与否对于患者的预后判断有重要的价值,有助于鉴别预后较差的患者,为现有的TNM分期系统提供了补充,在临床工作中,我们不仅需要考虑淋巴结的转移数目,还应关注患者的淋巴结状态,以便更好地指导临床实践。

【参考文献】

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin., 2018, 68(6): 394-424.

[2] ZHAO L, HUANG H, ZHAO D, *et al*. Clinicopathological characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer during 1997-2017 in china national cancer center [J]. J Oncol, 2019, 2019: 9784039.

[3] ROBERT M, BOTTICELLI A, STRIGARI L, *et al*. Prognosis of elderly gastric cancer patients after surgery: a nomogram to predict survival [J]. Med Oncol, 2018, 35(7): 111.

[4] LI X, LIU S, YAN J, *et al*. The characteristics, prognosis, and risk factors of lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 6945743.

[5] NOOR A, MINTZ J, PATEL S, *et al*. Predictive value of computed tomography in identifying extracapsular spread of cervical lymph node metastases in p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2019, 63(4): 500-509.

[6] YAMADA SI, OTSURU M, YANAMOTO S, *et al*. Progression level of extracapsular spread and tumor budding for cervical lymph node metastasis of OSCC [J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(3): 1311-1318.

[7] PRENZEL KL, HÖLSCHER AH, DREBBER U, *et al*. Extracapsular lymph node spread as a negative prognostic factor of adenocarcinoma of the pancreas and cancer of the papilla of vater [J]. Pancreas, 2014, 43(1): 64-68.

[8] RODER JD, BÖTTCHER K, BUSCH R, *et al*. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. german gastric cancer study group [J]. Cancer, 1998, 82(4): 621-631.

[9] SHIGEMATSU H, TAGUCHI K, KOUI H, *et al*. Clinical significance of extracapsular invasion at sentinel lymph nodes in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(7): 2365-2371.

[10] AHN TS, KIM HS, JEONG CW, *et al*. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastasis is an independent prognostic factor in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(11): 3745-3750.

[11] VERONESE N, NOTTEGAR A, PEA A, *et al*. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. Ann Oncol, 2016, 27(1): 42-48.

[12] TABATABAEI SV, NITCHE C, MICHEL M, *et al*. Prognostic impact of extracapsular lymph node invasion on survival in non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1116: 27-36.

[13] TANAKA T, KUMAGAI K, SHIMIZU K, *et al*. Peritoneal metastasis in gastric cancer with particular reference to lymphatic advancement; extranodal invasion is a significant risk factor for peritoneal metastasis [J]. J Surg Oncol, 2000, 75(3): 165-171.

[14] KUMAGAI K, TANAKA T, YAMAGATA K, *et al*. Liver metastasis in gastric cancer with particular reference to lymphatic advancement [J]. Gastric Cancer, 2001, 4(3): 150-155.

[15] NAKAMURA K, OZAKI N, YAMADA T, *et al*. Evaluation of prognostic significance in extracapsular spread of lymph node metastasis in patients with gastric cancer [J]. Surgery, 2005, 137(5): 511-517.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0238-04

混合型早期胃癌淋巴结转移危险因素分析

刘朋伟,何池义
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　消化内科,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:探讨中-低分化混合型早期胃癌淋巴结转移的相关危险因素,明确目前内镜黏膜下剥离术(ESD)的治疗标准是否适用于该型胃癌。**方法**:收集268例中-低分化型早期胃癌的临床病理资料,单因素及多因素回归分析淋巴结转移与临床病理特征的相关性。**结果**:中-低分化型早期胃癌的淋巴结转移率为24.6%;单因素分析显示,淋巴结转移与肿瘤大小(P=0.002)、组织学类型(P=0.013)、浸润深度(P=0.000)及脉管浸润(P=0.000)有关;多因素回归分析显示,肿瘤直径>3 cm(OR=5.193,95% CI:1.446~18.649)、低分化为主(OR=3.000,95% CI:1.317~6.836)和脉管浸润(OR=6.394,95% CI:2.444~16.728)是淋巴结转移的独立危险因素。亚组分析显示,中分化为主、肿瘤≤3 cm,无溃疡和脉管浸润的黏膜内癌,淋巴结转移率低。**结论**:中分化为主、肿瘤≤3 cm、无溃疡和脉管浸润的中-低分化型黏膜内癌,淋巴结转移风险小,可考虑行ESD治疗。

【关键词】早期胃癌;中-低分化腺癌;淋巴结转移;内镜黏膜下剥离术
【中图号】R 735.2;R 656.61　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.009

Analysis on the risk factors for lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer

LIU Pengwei, HE Chiyi
Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer (EGC) of mixed histology (moderate-poor differentiation) in order to clarify whether the criteria for endoscopic submucosal dissection (ESD) is applicable to this type of EGC. ***Methods***: Clinicopathological data were obtained from 268 cases of moderately-poorly differentiated mixed adenocarcinoma undergone radical gastrectomy, and the correlation between lymph node metastasis and clinicopathological features was analyzed by univariate and multivariate regression models. ***Results***: Of the 268 cases of mixed EGC with moderately-poorly differentiated components, 66 (24.6%) had lymph node metastasis. Univariate analysis indicated that lymph node metastasis was associated with tumor size (P=0.002), histological type (P=0.013), invasion depth (P=0.000), and lymphovascular invasion (P=0.000), while multivariate regression analysis showed that tumor size greater than 3 cm, predominantly poor differentiation and lymphovascular invasion were independent risks for lymph node metastasis[OR=5.193,95% CI:1.446-18.649; OR=3.000,95% CI:1.317-6.836; OR=6.394,95% CI:2.444-16.728, respectively]. Subgroup analysis indicated low lymph node metastasis rate in intramucosal EGC with predominantly moderate differentiation, tumor size ≤3 cm, absence of ulcer and lymphovascular invasion. ***Conclusion***: The mixed-type intramucosal EGC with predominantly moderately differentiated, tumor size ≤3 cm, absence of ulcer and lymphovascular invasion has low risk of lymph node metastasis, for which ESD may be recommended.

【**Key words**】early gastric cancer; moderately-poorly differentiated adenocarcinoma; lymph node metastasis; endoscopic submucosal dissection

胃癌是我国发病率和病死率很高的恶性肿瘤之一[1]。早期胃癌是指癌组织局限于胃黏膜层或黏膜下层,不论有无淋巴结转移[2]。近年来,随着内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的发展,早期胃癌若能满足ESD治疗的适应证并进行适当治疗,其五年生存率与外科手术无明显差异,均可达90%以上;鉴于外科手术的晚期并发症较常见[3],而ESD不仅并发症少、恢复快,并且费用低,因此,ESD现已成为无淋巴结转移的早期胃癌的首选治疗方式。

目前,ESD治疗早期胃癌的适应证是根据Gotoda等[4]研究提出的,由于其胃癌的分类标准[5]与世

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201904a07020028);皖南医学院中青年科研基金项目(WK2018F22)
收稿日期:2019-11-10
作者简介:刘朋伟(1985-),女,主治医师,(电话)15855535986,(电子信箱)lpw200993@163.com;
何池义,男,主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)hechiyi11@163.com,通信作者。

界卫生组织消化系统肿瘤的分类标准[6]不同,其中组织学类型是由胃癌的主要成分决定,因此,ESD适应证中早期胃癌的组织学类型并未涉及混合型胃癌。目前对于混合型早期胃癌淋巴结转移风险的研究尚存争议,因此其ESD治疗的适应证尚未达成共识[7-8]。本研究拟回顾性分析弋矶山医院行外科根治术的中-低分化混合型早期胃癌的临床病理资料,探讨淋巴结转移的相关临床和病理因素,为此型早期胃癌的ESD治疗提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集2008年1~12月弋矶山医院行外科胃癌根治术的早期胃癌822例,选取中-低分化混合型腺癌共268例。所有患者术后切除标本均行病理学检查明确诊断为早期胃癌。排除标准:①残胃癌;②术前有新辅助放化疗史;③淋巴结清扫数少于15枚;④术前行内镜下治疗;⑤有其他器官的恶性肿瘤病史;⑥多发性早期胃癌。本研究的设计和实施经我院医学伦理委员会批准并得到患者的知情同意。

1.2 方法 根据临床病理资料,分析年龄、性别、肿瘤大小、部位、大体分型、组织学类型、浸润深度及脉管浸润与淋巴结转移的相关性。肿瘤的部位及浸润深度参照日本胃癌协会指南[5]进行分组。根据巴黎分型标准[9],肿瘤的大体表型分为隆起型(Ⅰ)、平坦型(Ⅱ)和凹陷型(Ⅲ)。Ⅱ型根据病灶轻微隆起、平坦、轻微凹陷又分为Ⅱa、Ⅱb和Ⅱc 3个亚型。关于组织学类型,根据中、低分化腺癌所占比例不同,我们将中分化腺癌成分大于50%者定义为中分化为主型,等于50%者定义为中-低均等型,小于50%者定义为低分化为主型。淋巴结转移根据苏木精和伊红染色结果进行判断。当肿瘤细胞位于内皮细胞排列的管状空间内或血管壁内时,被认为发生了脉管浸润。所有标本的结果均由两位资深的消化病病理学专家根据WHO的诊断标准[6]进行判读,若判读结果不一致,由第三位专家介入共同协商后作出最终诊断。

1.3 统计学分析 所有统计分析均采用SPSS 18.0软件进行。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验;计数资料采用例数和率表示,组间比较采用χ^2检验。影响因素分析采用多因素Logistic回归分析法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征 本研究共纳入268例患者,其中男性187例,女性81例;平均年龄为(61.1±10.2)岁。总淋巴结转移率为24.6%(66/268),138例肿瘤(51.5%)位于胃的下三分之一,104例(38.8%)表现为凹陷型病变,127例(47.4%)肿瘤大小为1~2 cm,214例肿瘤(79.9%)为无溃疡型,低分化为主的混合型胃癌122例(45.5%),黏膜下癌159例(59.3%),脉管浸润30例(11.2%)。

2.2 淋巴结转移危险因素分析 结果显示,混合型早期胃癌淋巴结转移与肿瘤大小、分化程度、浸润深度及脉管浸润有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 淋巴结转移与临床病理特征的相关性分析

	n	淋巴结阴性	淋巴结阳性	淋巴结阳性率/%	t/χ^2	P
平均年龄/岁		60.4±9.9	63.1±10.9	-	1.883	0.061
性别						
男	187	140	47	25.1	0.086	0.770
女	81	62	19	23.5		
部位						
上1/3	31	22	9	29.0	0.499	0.779
中1/3	99	74	25	25.3		
下1/3	138	106	32	23.2		
大体类型						
Ⅰ	9	5	4	44.4	6.399	0.171
Ⅱa	10	7	3	30.0		
Ⅱb	57	48	9	15.8		
Ⅱc	88	69	19	21.6		
Ⅲ	104	73	31	29.8		
肿瘤大小/cm						
≤1	42	37	5	11.9	14.527	0.002
>1且≤2	127	102	25	19.7		
>2且≤3	52	36	16	30.8		
>3	47	27	20	42.6		
溃疡						
有	54	39	15	27.8	0.362	0.548
无	214	163	51	23.8		
组织学类型						
中分化为主型	106	89	17	16.0	8.687	0.013
中-低均等型	40	31	9	22.5		
低分化为主型	122	82	40	32.8		
浸润深度						
黏膜层	109	95	14	12.8	13.742	0.000
黏膜下层	159	107	52	32.7		
脉管浸润						
有	30	9	21	70.0	37.467	0.000
无	238	193	45	18.9		

根据单因素分析结果,按照纳入($\alpha=0.05$)与

排除标准(β=0.10),进行多因素回归分析。结果显示,脉管浸润(*OR*=6.394,95% *CI*:2.444~16.728)、肿瘤直径>3 cm(*OR*=5.193,95% *CI*:1.446~18.649)和低分化为主的混合型腺癌(*OR*=3.000,95% *CI*:1.317~6.836)是淋巴结转移的独立危险因素。见表2。

表2　淋巴结转移影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	*β*	*S.E.*	*Wald*	*P*	*OR*	95% *CI*
肿瘤大小/cm						
≤1					1.000	
>1 且≤2	0.538	0.591	0.829	0.362	1.713	0.538~5.456
>2 且≤3	0.920	0.638	2.082	0.149	2.510	0.719~8.758
>3	1.647	0.652	6.376	0.012	5.193	1.446~18.649
组织学类型						
中分化为主型					1.000	
中-低均等型	0.655	0.539	1.476	0.224	1.925	0.669~5.535
低分化为主型	1.099	0.420	6.838	0.009	3.000	1.317~6.836
脉管浸润						
无					1.000	
有	1.855	0.491	14.300	0.000	6.394	2.444~16.728
Constant	-3.340	1.585	4.442	0.035		

2.3　淋巴结转移率亚组分析　亚组分析结果显示,对于肿瘤≤3 cm、中分化为主、无溃疡和脉管浸润的混合型黏膜内癌,淋巴结转移率为2.0%(1/49);对于肿瘤≤2 cm、低分化为主、无溃疡、无脉管浸润的混合型黏膜内癌,淋巴结转移率高达20%(4/20);对于肿瘤≤3 cm、中分化为主、无溃疡、无脉管浸润的混合型黏膜下癌,淋巴结转移率为16.7%(4/24)。见表3。

表3　淋巴结转移率与肿瘤大小、分化程度的相关性[%(*n*)]

	黏膜内癌(溃疡-;脉管浸润-)			黏膜下癌(溃疡-;脉管浸润-)		
	≤2 cm	>2 且≤3 cm	>3 cm	≤2 cm	>2 且≤3 cm	>3 cm
中分化为主型	2.6(1/39)	0.0(0/10)	40.0(2/5)	7.1(1/14)	30.0(3/10)	35.3(6/17)
中-低均等型	8.0(1/12)	50.0(1/2)	0.0(0/0)	28.6(4/14)	0.0(0/2)	50.0(1/2)
低分化为主型	20.0(4/20)	66.7(2/3)	0.0(0/1)	27.6(8/29)	11.1(1/9)	25.0(1/4)

3　讨论

淋巴结转移对于早期胃癌患者手术方式的选择及预后至关重要,因此,术前需准确评估其淋巴结转移风险。研究表明,混合型早期胃癌淋巴结转移率为11.1%~36.5%[7,10-11],本研究表明,中-低分化混合型早期胃癌的淋巴结转移率为24.6%,既往此类研究的组织学分类包括各种类型的分化型和未分化型癌组织,而本研究则选择中分化和低分化腺癌组成的最常见的混合型早期胃癌[11]进行淋巴结转移分析,目前,单独针对此类混合型早期胃癌的研究鲜有报道。

Hwang 等[12]对248例混合型早期胃癌进行回顾性分析,结果显示低分化为主型较中分化为主型淋巴结转移率明显升高(21.4% *vs.* 12.2%),本研究结果与之基本相同,提示混合型胃癌淋巴结转移的风险随着低分化成分的增加而增大。近期研究显示[4,13],未分化型早期胃癌淋巴结转移率为4.2%~23.8%,本研究结果表明,低分化为主的混合型早期胃癌淋巴结转移率可高达32.8%,提示其淋巴结转移风险较未分化型早期胃癌明显增高,因此,未分化型早期胃癌ESD治疗的适应证,可能不适用于以低分化为主的混合型早期胃癌。

一项纳入5265例早期胃癌的多中心回顾性研究显示[4],肿瘤>3 cm、有淋巴脉管侵犯、黏膜下癌与淋巴结转移有明显的相关性,本研究结果与之基本一致。笔者认为,肿瘤体积越大,则其负荷越大,从而使肿瘤细胞更易穿透黏膜层进入富含淋巴管和血管的黏膜固有层,进而导致淋巴结转移;此外,肿瘤细胞浸润越深,则越接近固有层的淋巴管和血管,淋巴结转移的可能性则越大。Hu 等[14]研究发现混合型印戒细胞癌年龄越小,越容易发生淋巴结转移,而本研究结果显示,中-低分化混合型胃癌淋巴结转

移风险与年龄无关,考虑可能与两者的生物学特性不同有关。Akamatsu 等[15]研究指出,溃疡可使肿瘤细胞更易浸润至黏膜下层,从而使淋巴结转移的几率更大,而本研究结果表明,溃疡与淋巴结转移无明显相关性。目前,溃疡是 ESD 的相对禁忌证,对于溃疡与淋巴结转移是否有关,有待于进一步研究证实。本研究多因素回归分析表明,脉管浸润是淋巴结转移最危险的独立影响因素,因此,对于 ESD 术后病理提示脉管侵犯的早期胃癌,建议追加外科手术。

为明确淋巴结转移风险可忽略不计的混合型早期胃癌类型,我们对淋巴结转移进行亚组分析,结果表明,以中分化型为主、肿瘤≤3 cm、无溃疡和脉管浸润的混合型黏膜内癌,其淋巴结转移率为 2.0%(1/49),ESD 可作为首选治疗方案,无需外科手术治疗,这与 Takizawa 等[16]对混合型胃癌进行的多中心回顾性研究的结果基本一致,而对于其他类型的中-低分化型早期胃癌,尤其是低分化为主型,其淋巴结转移风险高,不推荐行 ESD 治疗。

综上所述,以中分化为主、肿瘤≤3 cm、无溃疡和脉管浸润的中-低分化混合型黏膜内癌可行 ESD 治疗;然而对于其他类型的中-低分化混合型早期胃癌,由于有较高的淋巴结转移风险,其治疗策略的选择有待于大样本的生存和预后研究进一步证实。

【参考文献】

[1] LINDSEY A TORRE, FREDDIE BRAY, REBECCA L SIEGEL, *et al*. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Japanese gastric cancer association. Japanese gastric cancer treatment guidelines. 2014 (ver. 4) [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 1-19.

[3] KIM YI, KIM YW, CHOI IJ, *et al*. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers [J]. Endoscopy, 2015, 47(4): 293-301.

[4] GOTODA T, YANAGISAWA A, SASAKO M, *et al*. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers [J]. Gastric Cancer, 2000, 3(4): 219-225.

[5] Japanese gastric cancer association. Japanese classification of gastric carcinoma [M]. 14th ed. Tokyo: Kanehara, 2010.

[6] WHO. WHO classification of tumors of the digestive system [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010.

[7] HANAOKA N, TANABE S, MIKAMI T, *et al*. Mixed histologic-type submucosal invasive gastric cancer as a risk factor for lymph node metastasis: feasibility of endoscopic submucosal dissection [J]. Endoscopy, 2009, 41(5): 427-432.

[8] MIN BH, KIM KM, PARK CK, *et al*. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for differentiated type early gastric cancer with histological heterogeneity [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(3): 618-626.

[9] Participants in the Paris workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: november 30 to December 1, 2002 [J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(6 Suppl): S3-43.

[10] MIKAMI K, HIRANO Y, FUTAMI K, *et al*. Expansion of lymph node metastasis in mixed-type submucosal invasive gastric cancer [J]. Asian J Surg, 2018, 41(5): 462-466.

[11] TAKIZAWA K, ONO H, KAKUSHIMA N, *et al*. Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: how to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection [J]. Gastric Cancer, 2013, 16(4): 531-536.

[12] HWANG CS, AHN S, LEE BE, *et al*. Risk of lymph node metastasis in mixed-type early gastric cancer determined by the extent of the poorly differentiated component [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(15): 4020-4026.

[13] HIRASAWA T, GOTODA T, MIYATA S, *et al*. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2009, 12(3): 148-152.

[14] HU Q, DEKUSAAH R, CAO S, *et al*. Risk factors of lymph node metastasis in patients with early pure and mixed signet ring cell gastric carcinomas [J]. J Cancer, 2019, 10(5): 1124-1131.

[15] AKAMATSU T, KATSUYAMA T. Histochemical demonstration of mucins in the intramucosal laminated structure of human gastric signet ring cell carcinoma and its relation to submucosal invasion [J]. Histochem J, 1990, 22(8): 416-425.

[16] TAKIZAWA K, ONO H, YAMAMOTO Y, *et al*. Incidence of lymph node metastasis in intramucosal gastric cancer measuring 30 mm or less, with ulceration; mixed, predominantly differentiated-type histology; and no lymphovascular invasion: a multicenter retrospective study [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(4): 1144-1148.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0242-04

甲磺酸阿帕替尼三线及以上治疗晚期恶性肿瘤52例疗效观察

刘宏杰,张　宁,李凌云,解　华
(宣城市人民医院　肿瘤科,安徽　宣城　242000)

【摘　要】目的:探讨甲磺酸阿帕替尼对接受过二线或二线以上治疗失败的晚期恶性肿瘤患者的疗效及安全性。**方法**:选取宣城市人民医院2016年1月~2018年9月收治的二线或二线以上治疗失败的晚期恶性肿瘤患者52例作为研究对象,给予甲磺酸阿帕替尼,500 mg(2片),每日1次,餐后30 min口服,连续服用4周为1周期,若出现Ⅲ级不良反应,则停药待恢复至Ⅱ级后继续原剂量用药(停药时间不超过30 d);出现Ⅳ级不良反应,则调整剂量为:250 mg(1片),每日1次,餐后30 min口服,直至患者无法耐受则永久停药。随访并观察患者用药后的临床疗效及不良反应。**结果**:患者随访1年,总体客观缓解率为11.5%,总体疾病控制率为48.1%。所有患者的中位总生存期约为7个月(95% *CI*:6.23~7.77)。所有患者的中位无进展生存期约为7个月(95% *CI*:6.26~7.74)。用药期间骨髓抑制发生率为26.9%,高血压发生率为36.5%,蛋白尿发生率为28.8%,肝肾功能异常发生率为23.1%,手足综合征发生率为19.2%,胃肠道反应发生率为46.2%。总体的卡氏评分由65.53(95% *CI*:63.03~68.03)上升至74.21(95% *CI*:70.42~78.01)。研究发现,胃癌组与非胃癌组的客观缓解率、总体控制率、中位总生存期、中位无进展生存期、不良反应发生率及卡氏评分的差异无统计学意义。**结论**:甲磺酸阿帕替尼对接受过二线或二线以上治疗失败的晚期恶性肿瘤患者有良好的疗效,胃癌组与非胃癌组的疗效与不良反应差异无统计学意义,不良反应主要为胃肠道反应、高血压、蛋白尿及骨髓抑制。

【关键词】恶性肿瘤;阿帕替尼;临床疗效;不良反应
【中图号】R 730.5;R 979.1　　**【文献标志码】**A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.010

Therapeutic effect of apatinib mesylate as third-line or later treatment for patients with advanced malignant tumor: report of 52 cases

LIU Hongjie, ZHANG Ning, LI Lingyun, XIE Hua
Department of Oncology, The People's Hospital of Xuancheng City, Xuancheng 242000, China

【Abstract】*Objective*: To investigate the efficacy and safety of apatinib mesylate in patients of advanced malignant tumors with failed second-line or beyond chemotherapy. ***Methods***: A total of 52 patients of advanced malignant tumors with failed second-line or later therapy, admitted to and treated in our hospital, were included from January 2016 to September 2018. The therapy regimen consisted of apatinib mesylate in daily oral dosage of 500 mg (2 tablets, 30 min after meal) in one cycle(4 consecutive weeks). In case grade Ⅲ adverse reaction occurred, the drug was withdrawn and resumed till level Ⅱ with previous dose maintained (drug withdrawal was limited less than 30 days). For patients with adverse reactions, the dosage was adjusted to 250 mg (1 tablet) as the protocol aforementioned, and for those with intolerance, the drug was permanently discontinued. Clinical efficacy and side effects were observed through follow-up after medication. ***Results***: One year follow-up showed that overall objective response rate was 11.5%, and overall disease control rate was 48.1%. Median progression free survival(mPFS) was 7 months(95% *CI*:6.23-7.77), and median overall survival time (mOS) was 7 months(95% *CI*:6.26-7.74). The incidence of bone marrow suppression during the treatment, hypertension, proteinuria, liver and kidney dysfunction, hand-foot syndrome and gastrointestinal reactions was 26.9%, 36.5%, 28.8%, 23.1%, 19.2% and 46.2%, respectively. The overall Karst scoring was increased from 65.53 (95% *CI*:63.03-68.03) to 74.21 (95% *CI*:70.42-78.01). The findings indicated no statistical difference in objective response rate, overall control rate, median overall survival, median progression-free survival, adverse reaction rate and Karst score between the gastric cancer group and the non-gastric cancer group. ***Conclusion***: Apatinib mesylate may lead to better effect in the treatment of patients of advanced malignant tumors with failed second-line or beyond therapy. There is no significant difference in treatment effect and adverse reactions between gastric cancer group and non-gastric cancer group. The major adverse response includes gastrointestinal reactions, hypertension, proteinuria and bone marrow suppression.

【Key words】malignant tumor; apatinib; clinical efficacy; adverse reactions

基金项目:白求恩·医学科学研究基金(B19059E7)
收稿日期:2019-09-25
作者简介:刘宏杰(1984-),男,主治医师,(电话)15256302191,(电子信箱)lhj133024@163.com。

恶性肿瘤的治疗是世界范围内的难题,目前主要的治疗手段包括手术、化疗、放射治疗以及靶向治疗等,纵使治疗手段丰富,绝大部分恶性肿瘤患者,在得到全面的综合治疗后仍然出现复发且进展迅速,最终导致死亡。晚期恶性肿瘤患者无法得到根治,患者常常经过数十个周期的一线,二线化疗、靶向等治疗,出现一系列副作用或耐药,失去治疗机会[1]。因此,寻找毒副反应较小且疗效良好的治疗晚期恶性肿瘤药物是临床及科研工作者目前的主要课题之一。本研究使用的甲磺酸阿帕替尼是国产原研药,属于血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKIs),VEGFR-TKIs 可以通过结合肿瘤新生血管内皮表面的酪氨酸受体靶向抑制血管生成,阻断肿瘤血供,从而发挥抗肿瘤作用[2]。甲磺酸阿帕替尼临床获批适应证为既往接受过 2 种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者。本研究以宣城市人民医院 2016 年 1 月 ~ 2018 年 9 月收治的二线或二线以上治疗失败的晚期恶性肿瘤患者 52 例为研究对象,分析该药的临床效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 1 月 ~2018 年 9 月宣城市人民医院收治的二线或二线以上治疗失败的晚期恶性肿瘤(包括局部晚期及远处转移)患者 52 例,所有病例均经病理学检查确诊,且具有可以测量的病灶(CT 扫描≥10 mm,满足 RECIST 标准),其中男性 29 例,女性 23 例;年龄<65 岁 36 例,≥65 岁 16 例,平均年龄(49.5±7.5)岁;疾病种类:胃癌 24 例,肺癌 7 例,原发性肝癌 5 例,结直肠癌 5 例,腮腺癌 3 例,胆管癌 2 例,胰腺癌 2 例,鼻咽癌 2 例,胆囊癌 1 例,宫颈癌 1 例;无远处转移 16 例,有远处转移 36 例。所有纳入患者年龄均>20 岁,KPS 评分≥60 分,预计生存期>6 个月。本研究经医院伦理委员会批准通过,纳入对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 研究对象均给予甲磺酸阿帕替尼(厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司;批号:国字准药 H201401013;规格:250 mg/片),用法用量:500 mg(2 片),每日 1 次,餐后 30 min 口服,连续服用 4 周为 1 周期,若出现Ⅲ级不良反应,则停药待恢复至Ⅱ级后继续原剂量用药(停药时间不超过 30 d);出现Ⅳ级不良反应,则调整剂量为 250 mg(1 片),每日 1 次,餐后 30 min 口服,直至患者无法耐受则永久停药。若疾病进展后,没有发生Ⅲ级以上副作用,则询问患者是否自愿继续服用至不耐受或者其他终止事件(失访或死亡)。

1.2.2 数据收集 用药期间,第 1 ~3 周期,每周至少检测 3 次血压,每 2 周进行疗效评价、生活质量评分和不良反应检测;第 4 周期及以后,每周至少检查两次血压,每 4 周进行疗效评价、生活质量评分和不良反应检测。一般检查项目为:体格检查、血常规、尿常规、肝肾功能、心电图、肿瘤标记物、血凝等。所有患者均根据个体情况每隔 3 个月接受腹部 B 超、头胸腹部 CT 或 MRI 等影像学检查以确定实体瘤大小。用药结束后,每 8 周随访 1 次并进行肿瘤评估,每 1 个月电话随访患者记录生存期,随访共 1 年。对不良反应事件进行跟踪随访,随访期为 30 d。

1.2.3 疗效判定 本研究各项指标遵循实体瘤疗效判定标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)[3],疾病是否进展的指标包括:完全缓解(全部病灶消失且维持 4 周,complete response,CR)、部分缓解(基线病灶直径缩小 30% 及以上且维持 4 周,partial response,PR)、进展(基线病灶直径总和增加 20% 及以上或者出现一个或者多个新病灶,progressive disease,PD)、稳定(基线病灶直径介于 PR 与 PD 之间,stable disease,SD)。疗效评价指标包括:无疾病进展期(开始用药直至 PD、失访或死亡的时间,progression free survival,PFS);总生存期(开始用药直至失访或死亡的时间,overall survival time,OS);客观缓解率[(CR+PR)/总例数×100%,objective response rate,ORR];疾病控制率[(CR+PR+SD)/总例数×100%,disease control rate,DCR]。用药期间不良反应包括:骨髓抑制(外周血三系减少)、高血压、蛋白尿、肝肾功能异常、手足综合征、腹泻等;不良反应等级分级参考 NCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)第 4 版[4]。所有发生Ⅲ级不良反应的患者均持续用药至无法耐受或其他终点事件。生活质量评分(QoL)依据采用 Karnofsky(卡氏,KPS)[5]功能状态评分标准进行评价,治疗前后 4 周评估生活质量,生活质量 KPS 评分提高>10 分为改善,<10 分为稳定,减少>10 分为降低。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。两组中位生存期和中位无进展生存期采用中位数表示,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 log-rank 法比较两组生存差异;两组 KPS 评分采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验和配对 t 检验。两组 ORR 和 DCR 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　患者情况　2016 年 1 月 ~2018 年 9 月宣城市人民医院收治的二线或二线以上治疗失败的晚期恶性肿瘤患者 52 例,评估阿帕替尼治疗该类型患者的安全性,PFS,总生存期及生活质量,所有患者对阿帕替尼治疗的中位持续时间为 176 d(119 ~294 d)。

2.2　治疗效果　52 例患者中,用药 1 ~2 周期 8 例,3 ~6 周期 19 例,7 ~12 周期 11 例,1 例在服药 1 周后因重度不良反应(Ⅳ级骨髓抑制及蛋白尿)减量至 250 mg(1 片),每日 1 次,继续服用 14 d 后停药。治疗期间至结束治疗后 4 周,完善相关检查胃癌组 CR 0 例,PR 4 例,SD 9 例,PD 11 例,其他肿瘤组 CR 0 例,PR 2 例,SD 10 例,PD 16 例,胃癌组 ORR(16.7%)与非胃癌组(7.1%)比较差异无统计学意义(χ^2 = 0.405, P = 0.525);胃癌组 DCR(54.2%)与非胃癌组(42.9%)比较差异无统计学意义(χ^2 =0.662,P=0.416)。见表 1。

表 1　两组恶性肿瘤疗效比较

组别	CR	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%
胃癌组(n=24)	0	4	9	11	16.7	54.2
非胃癌组(n=28)	0	2	10	16	7.1	42.9
合计(n=52)	0	6	19	27	11.5	48.1

2.3　随访结果　52 例患者中,中位总生存期(median overall survival time,mOS)为 7 个月(95% *CI*:6.23 ~ 7.77);其中胃癌组 mOS 为 7 个月(95% *CI*:5.41 ~ 8.60);非胃癌组 mOS 为 6 个月(95% *CI*:5.04 ~ 6.96)(见图 1),两组生存差异无统计学意义(χ^2 =1.375,P=0.241)。中位无进展生存期(median progression free survival,mPFS)为 7 个月(95% *CI*:6.26 ~ 7.74);其中胃癌组 mPFS 为 7 个月(95% *CI*:5.89 ~ 8.12);非胃癌组为 6 个月(95% *CI*:5.04 ~ 6.96),两组无进展生存差异无统计学意义(χ^2 = 0.656,P=0.418)(见图 2)。

2.4　不良反应发生情况　用药期间骨髓抑制发生率为 26.9%(14/52),高血压发生率为 36.5%(19/52),蛋白尿发生率为 28.8%(15/52),肝肾功能异常发生率为 23.1%(12/52),手足综合征发生率为 19.2%(10/52),胃肠道反应发生率为 46.2%(24/52)。胃癌组与非胃癌组各种不良反应发生情况差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

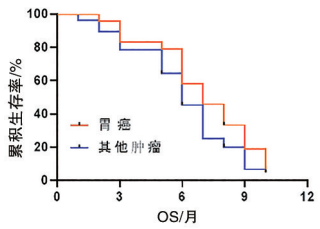


图 1　52 例患者 OS 生存曲线

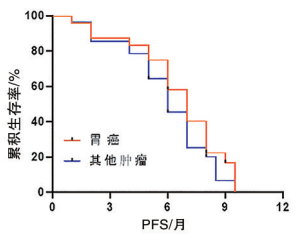


图 2　52 例患者 PFS 生存曲线

表 2　不良反应发生情况

不良反应	胃癌组(n=24)	非胃癌组(n=28)	χ^2	P
骨髓抑制	7	7	0.114	0.736
高血压	9	10	0.018	0.894
蛋白尿	7	8	0.002	0.962
肝肾功能异常	6	6	0.093	0.761
手足综合征	4	6	0.007	0.935
胃肠道反应	13	11	1.152	0.283

2.5　生活质量评分　胃癌组和非胃癌组治疗后 KPS 评分均较治疗前提高(P<0.05);但胃癌组治疗前后 KPS 评分与非胃癌组间差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 3　52 例患者治疗前后 KPS 评分($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{配对}$	P
胃癌组(n=24)	66.25±7.11	73.75±8.75	7.50±7.37	-4.984	0.000
非胃癌组(n=28)	65.71±7.90	74.29±12.89	8.57±10.08	-4.500	0.000
t	0.255		-0.431		
P	0.800		0.668		

3　讨论

新生血管的生成在恶性肿瘤的生长和转移中起重要作用,自从 Folkman 等在 20 世纪 70 年代提出抗血管生成治疗的概念以来[6],该抗癌治疗策略已被全世界广泛接受。抗血管生成疗法主要针对 VEGF 家族或其受体 VEGFR,VEGF 家族包括 VEGF-A 至 E 和胎盘生长因子 1 和 2,而 VEGFR 家族包括 VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR / Flk-1)、

VEGFR-3(Flt-4)[7]。VEGF 与 VEGFR 结合后,可通过一系列细胞内反应激活 PI3K-AKT-mTOR 和 RaS-Raf-MEK-ERK 信号通路,导致血管细胞增殖,促进血管生成[8]。阿帕替尼属于 VEGFR-2 抑制剂,是一种新型的口服抗血管生成药物,它于 2014 年作为晚期胃癌(AGC)患者的后续治疗方案在我国批准上市,一项Ⅲ期研究纳入 273 名晚期胃恶性肿瘤患者,以 2∶1 为比例随机分配到口服阿帕替尼 850 mg,qd(4 周治疗周期)组或安慰剂组,实验结果显示,患者接受阿帕替尼治疗延长了 mOS(195 d *vs.* 140 d,$P<0.016$)和 mPFS(78 d *vs.* 53 d,$P<0.0001$),阿帕替尼组和安慰剂组的 ORR 分别为 2.84 和 0.00%,显示出其良好的治疗效果[9]。甲磺酸阿帕替尼在临床上并不仅限于治疗胃癌,对其他实体瘤如肺癌、肝癌、结直肠癌也被证实具有疗效[2]。多数研究推荐甲磺酸阿帕替尼用药起始剂量为 850 mg,qd,但在我科的实际临床应用中,特别是二线或二线以上治疗失败的晚期恶性肿瘤的治疗中,大部分患者无法耐受 850 mg,qd 的起始剂量,本次研究得到的结果是,500 mg,qd 的起始剂量即导致一部分患者发生不良反应。因此,我们建议在甲磺酸阿帕替尼治疗晚期恶性肿瘤时,特别是身体状况较差的患者,应从较小剂量如 500 mg,qd 开始,用药后根据病人身体耐受情况,酌情更改后续的使用剂量。本研究结果显示,在晚期肿瘤患者用药后,阿帕替尼对该类患者的疾病控制率为 48.1%,随访 1 年后得到 mPFS 为 7 个月(95% *CI*:6.26 ~ 7.74),mOS 为 7 个月(95% *CI*:6.23 ~ 7.77)。该药不良反应发生率在 10% ~ 30%,未出现Ⅳ级致死性不良反应,不良反应多分布在Ⅱ级以内,处于可控范围,另外,大部分患者生活质量在治疗后有所提升。值得临床及科研工作者在癌症研究靶向治疗中注意的是靶向药的耐药性,临床上常发生阿帕替尼耐药的情况,这对于二线或二线以上治疗失败的患者尤其重要,因为一旦出现耐药,疾病将进展迅速。许多关于抗血管生成药物耐药性的研究表明,耐药性主要与细胞表面蛋白如 P-糖蛋白或其他生长相关信号通路的激活有关[10-11],这意味着通过对这些通路进行调节可能解决这些问题。其次,由于贝伐单抗作为治疗胃癌一线药物未能改善生存期[12],研究人员对于一线治疗运用抗 VEGF / VEGFR 的策略并不乐观。当前阿帕替尼在肺[13]、乳腺[14]和肝脏[15]癌症中的临床研究主要是单药治疗,其联合化疗、联合 TKI 能否提高疗效,尤其对早期恶性肿瘤能否进行根治是未来需要研究的课题之一。

【参考文献】

[1] CHABNER BA. Timeline: chemotherapy and the war on cancer [J]. Nature Reviews Cancer, 2005, 5(1): 65-72.

[2] HAIJUN ZHANG. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2015, 9: 6075-6081.

[3] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTSJ, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 11) [J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[4] LIU YJ, ZHU GP. Comparison of the NCI-CTCAE version 40 and version 30 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncology, 2012, 48(6): 554-559.

[5] YATES JW, CHALMERB. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status [J]. Cancer, 1980, 45(8): 2220-2224.

[6] FOLKMAN J, MERLER E, ABERNATHY C, *et al*. Isolation of a tumor factor responsiblefor angiogenesis [J]. J Exp Med, 1971, 133: 275-288.

[7] HICKLIN DJ, ELLIS LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 1011-1027.

[8] COOK KM. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects [J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2010, 60(4): 222-243.

[9] QIN S. Phase Ⅲ study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15suppl): a4003.

[10] JAHANGIRI A, AGHI MK, CARBONELL WS. b1 integrin: critical path to antiangiogenic therapy resistance and beyond [J]. Cancer Res, 2014, 74: 3-7.

[11] SODA Y, MYSKIW C, ROMMEL A, *et al*. Mechanisms of neovascularization and resistance to anti-angiogenic therapies in glioblastoma multiforme [J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91: 439-448.

[12] OHTSU A, SHAH MA, VAN CUTSEME, *et al*. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 3968-3976.

[13] SONG Z, YU X, LOU G, *et al*. Salvage treatment with apatinib for advanced non-small-cell lung cancer [J]. OncoTargets and Therapy, 2017, 10: 1821-1825.

[14] HU X, ZHANG J, XU B, *et al*. Multicenter phase Ⅱ study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. Int J Cancer, 2014, 135: 1961-1969.

[15] QIN S. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase II randomized, open-label trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15 Suppl): 4019.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0246-04

食管癌二线化疗的疗效观察

王　艳[1],梅新宇[2],刘友如[1]
(1.亳州市人民医院　肿瘤科三病区,安徽　亳州　236800;2.中国科学技术大学第一附属医院　胸外科,安徽　合肥　230000)

【摘　要】**目的**:观察食管癌二线化疗疗效,并探究疗效相关因素。**方法**:回顾性分析2016年7月~2018年7月在亳州市人民医院接受二线化疗的76例晚期或复发食管癌患者的疗效。采用Kaplan-Meier法对无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)进行计算,并进行单因素及多因素分析,生存曲线用Log-rank进行检验。**结果**:①二线化疗中位PFS为4.25月,中位OS为9.00月。单因素分析显示,患者PS评分、NLR、SCCAg、VEGF、LDH、二线进展后治疗为OS相关因素($P<0.05$);PS评分、性别、病情进展类型、既往手术史、一线治疗时间、NLR、SCCAg、LDH为PFS相关因素($P<0.05$)。②多因素Cox回归分析显示,患者PS评分为2分($HR=4.747$,95% CI:2.017~11.173)以及SCCAg>2.5/(ng/mL)($HR=2.437$,95% CI:1.061~5.609)是影响食管癌患者二线治疗OS的独立危险因素;患者PS评分为2分($HR=5.576$,95% CI:2.262~13.746)、一线治疗时间≤12月($HR=2.740$,95% CI:1.344~5.587)、有既往手术史($HR=2.764$,95% CI:1.536~4.976)是影响食管癌患者二线治疗PFS的独立因素。**结论**:对于晚期或复发食管癌患者,二线化疗显示一定疗效,尤其对有较好临床预后特征的患者。

【关键词】食管癌;二线化疗;影响因素;预后
【中图号】R 735.1　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.011

Clinical observation of the efficacy of second-line chemotherapy for esophageal cancer

WANG Yan, MEI Xinyu, LIU Youru
Department of Oncology, People's Hospital of Bozhou City, Bozhou 236800, China

【**Abstract**】***objective***: To observe the efficacies of second-line chemotherapy in patients with esophageal cancer, and analyze the influencing factors. ***Methods***: Clinical data were reviewed in 76 cases of advanced or recurrent esophageal cancer undergone second-line chemotherapy in our hospital between July 2016 and 2018, and estimated using Kaplan-Meier method regarding the progress-free survival(PFS) and overall survival(OS) as well as by single and multivariate factor analysis. The survival curve was tested by log-rank method. ***Results***: ①The median PFS was 4.25 months, and the median OS 9 months. Single factor analysis showed that the scoring of PS, levels of NLR, SCCAg, VEGF and LDH were factors affecting OS in patients following second-line chemotherapy($P<0.05$), and PS scores, gender, types of disease progression, previous surgical treatment, time of first-line chemotherapy, levels of NLR, SCCAg and LDH were factors involved in PFS($P<0.05$); ② Multivariate Cox regression analysis demonstrated that PS scoring being equal to 2($HR=4.747$, 95% CI: 2.017-11.173) and SCCAG>2.5($HR=2.437$, 95% CI: 1.061-5.609) were independent factors affecting OS in patients after second-line chemotherapy, and PS scoring being equal to 2($HR=5.576$, 95% CI: 2.262-13.746), first-line chemotherapy being less than 12 months($HR=2.740$, 95% CI: 1.344-5.587) and previous surgical treatment history ($HR=2.764$, 95% CI: 1.536-4.976) were independent factors of influencing PFS in esophageal cancer patients ($P<0.05$). ***Conclusion***: Second-line chemotherapy can be effective in patients with advance or recurrent esophageal cancer, particularly in patients with better estimated prognosis.

【**Key words**】esophageal cancer; second-line chemotherapy; risk factors; prognosis

1　资料与方法

1.1　临床资料　收集2016年7月~2018年7月在亳州市人民医院接受二线化疗的76例食管癌患者,其中单药化疗40人,方案有替吉奥、紫杉醇、雷替曲塞、伊立替康等;双药化疗36人,方案有替吉奥+奥沙利铂、雷替曲塞+奈达铂、多西他赛+奈达铂、伊立替康+洛铂等。收集患者临床相关资料,包括患者基本信息、既往治疗方式,血红蛋白、NLR、SCCAg、VEGF、LDH和D-D并随访收集患者无进展生存期(progress-free survival,PFS)及总生存期(overall

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.2730.1899)
收稿日期:2019-10-30
作者简介:王　艳(1983-),女,主治医师,(电话)13856840032,(电子信箱)1148006755@qq.com。

survival,OS)。

纳入与排除标准:①纳入患者的资料均完整,能够获得研究所需的基本信息;②所有患者病理确诊为食管鳞癌且均为一线方案化疗后复发或转移;③排除患有严重其他器官疾病或其他恶性肿瘤的患者。

1.2 随访资料 采用电话或门诊随访,随访日期截止至 2019 年 7 月 1 日,其中 PFS 为二线化疗开始日期到进展或截止日期,二线 OS 为二线化疗开始至患者死亡的随访截止日期。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。采用 Kaplan-Meier 法对 PFS 及 OS 进行计算,并进行单因素分析,生存曲线用 Log-rank 进行检验;在单因素分析基础上进行多因素 COX 回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 患者一般资料

临床资料	n	OS 中位生存时间/月	Z/χ^2	P	PFS 中位生存时间/月	Z/χ^2	P
年龄/岁							
≤70	42	9.0(4.75,13.25)	-0.420	0.675	4.5(2.0,9.75)	-0.379	0.705
>70	34	9.0(6,15.25)			4.0(2,9)		
性别							
男	52	8.5(5,12)	-1.157	0.116	4.0(2,8)	-2.208	0.027
女	24	10.0(5.75,23.75)			8.00(2.25,15.75)		
PS 评分							
1	46	12.0(9,23)	-5.381	0.000	8.0(4.5,15)	-6.043	0.000
2	30	5.0(4,8)			2.0(1,3)		
进展类型							
局部进展	40	9.5(5.25,20.5)	-1.129	0.259	7.5(3.25,14.25)	-2.853	0.004
远处转移	36	8(4,14.00)			2(2,7.00)		
既往放疗							
是	64	9(6,14.75)	-1.088	0.277	4.75(2,9.0)	-1.178	0.239
否	12	6(4,13)			2(1.8,12)		
既往手术史							
是	34	8(4.75,12)	-1.154	0.248	3(1.95,7.25)	-2.359	0.018
否	42	9(6,16)			5(2,12.75)		
一线治疗时间/月							
≤12	36	8(4.5,11.75)	-1.800	0.072	2.5(2.0,4.88)	-3.546	0.000
>12	40	9.5(5.5,21)			8(2.25,14.25)		
二线进展后治疗							
有	42	11(7,23.25)	-2.792	0.005	7(2,10.5)	-0.527	0.598
无	34	8(4,10.75)			4(2,9)		
Hb/(g/L)							
<120	32	9.5(5.25,14.75)	-0.846	0.398	3.5(1.85,10.25)	-0.764	0.445
≥120	44	9(4,13)			4.75(2,9)		
SCCAg/(ng/mL)							
≤2.5	64	9.5(6.25,15.75)	-3.263	0.001	6(2,9)	-2.872	0.004
>2.5	12	4(4,8)			1.9(1.8,3)		
VEGF/(pg/mL)							
≤160	20	12.5(9,15)	-2.726	0.006	8.5(2,12)	-1.784	0.074
>160	56	8(4.25,12)			4(2,8)		
NLR/%							
≤3.26	24	12.5(5.75,33)	-2.832	0.003	10(3.25,22.00)	-1.921	0.038
3.26~5.67	28	8.5(7,12)			2.5(2,9)		
>5.67	24	7.5(4.25,11.5)			4(2,6.5)		
LDH/(IU/L)							
≤200	48	11(7.25,16)	-3.505	0.000	7(2,14.25)	-2.540	0.011
>200	28	6.5(4,9)			2.5(2,7)		
D-D/(μg/mL)							
≤0.48	26	9(6.25,12)	-0.387	0.692	7(2,8.25)	-0.785	0.541
0.48~1.05	26	10(5.75,18)			4.5(2,12.75)		
>1.05	24	8.0(4.25,15.75)			3.5(2,9.5)		

2　结果

2.1　患者一般资料情况　共收集 76 例患者,随访时间为 5 ~ 48 个月,男 52 例,女 24 例,平均年龄(64.14±8.57)岁,二线化疗中位 PFS 为 4.25(95% *CI*:2 ~ 9)个月,中位 OS 为 9.00(95% *CI*:5 ~ 14)个月。单因素分析显示,PS 评分、NLR、SCCAg、VEGF、LDH、二线进展后治疗对患者 OS 影响差异有统计学意义(*P*<0.05);PS 评分、性别、病情进展类型、既往手术史、一线治疗时间、NLR、SCCAg、LDH 对患者 PFS 影响差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2　食管癌患者二线治疗 OS、PFS 影响因素的多因素 COX 回归分析　在单因素分析基础上,进行多因素 COX 回归分析($\alpha_{纳入}=0.05$,$\beta_{排除}=0.10$)。结果显示,患者 PS 评分为 2 分(*HR*=4.747,95% *CI*:2.017 ~ 11.173)以及 SCCAg>2.5(*HR*=2.437,95% *CI*:1.061 ~ 5.609)是影响食管癌患者二线治疗 OS 的独立危险因素;患者 PS 评分为 2 分(*HR*=5.576,95% *CI*:2.262 ~ 13.746)、一线治疗时间≤12 月(*HR*=2.740,95% *CI*:1.344 ~ 5.587)、有既往手术史(*HR*=2.764,95% *CI*:1.536 ~ 4.976)是影响食管癌患者二线治疗 PFS 的独立因素。见表 2 ~ 3,图 1 ~ 2。

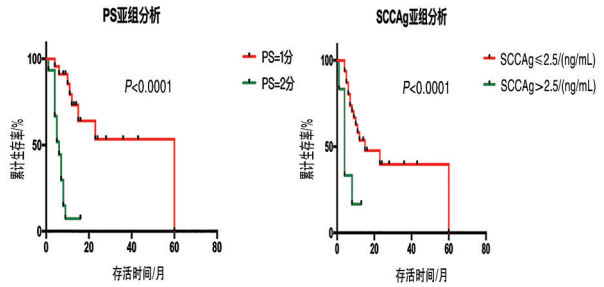


图 1　二线化疗 OS 生存曲线

表 2　二线化疗 OS 的多因素 COX 回归模型

临床资料	*β*	*S. E.*	*Wald*	*P*	*HR*	95% *CI*
PS 评分(2 *vs.* 1)	1.558	0.437	12.271	0.000	4.747	2.017 ~ 11.173
SCCAg(>2.5 *vs.* ≤2.5)	0.892	0.425	4.405	0.036	2.437	1.061 ~ 5.609

表 3　二线化疗 PFS 的多因素 COX 回归模型

临床资料	*β*	*S. E.*	*Wald*	*P*	*HR*	95% *CI*
PS 评分(2 *vs.* 1)	1.718	0.460	13.935	0.000	5.576	2.262 ~ 13.746
一线治疗时间(≤12 月 *vs.* >12 月)	1.009	0.364	7.688	0.006	2.740	1.344 ~ 5.587
既往手术史(有 *vs.* 无)	1.017	0.300	11.498	0.001	2.764	1.536 ~ 4.976

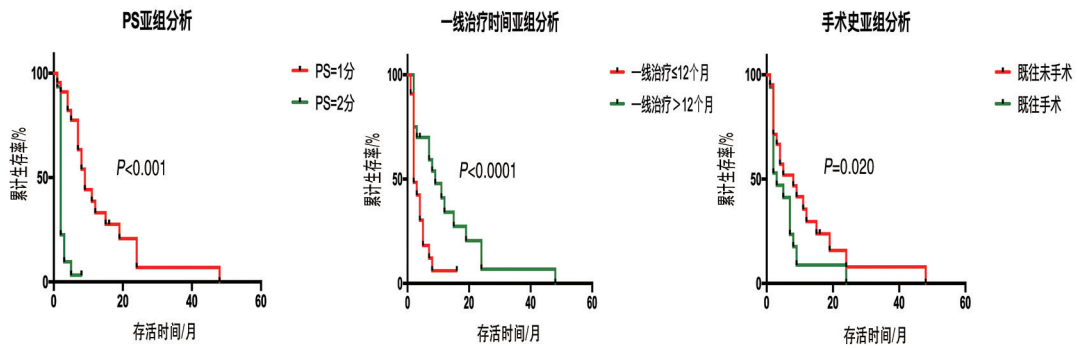


图 2　二线化疗 PFS 生存曲线

3　讨论

食管癌是发病率和病死率较高的肿瘤之一,2018 年全球有约 57 000 例食管癌新发病例,50 000 余例因食管癌导致死亡病例[1-2]。我国是食管癌发病率和病死率最高的国家之一,其中超过 90% 的食管癌为鳞状细胞癌,最新数据显示食管癌发病率排国内恶性肿瘤第 6 位,病死率排第 4 位[3-4]。对于早期能行手术治疗的患者,手术切除仍是食管癌主要的治疗方法,但由于早期临床症状缺乏特异性,约 50% 的食管癌患者在诊断时已处于晚期或存在明显的转移,只能采取姑息性治疗,而化疗是姑息性治疗的主要手段。姑息性的化疗可以缓解吞咽困难、癌性疼痛等症状,提高无症状生存时间。氟尿嘧啶联合铂类被视为晚期食管癌的标准一线化疗方案,但有效率仅为 40% ~60%[5]。一线化疗失败后的患者中位生存期(median overall surnrival,mOS)仅为 5 ~

10 个月,预后不佳。对于一线治疗失败且体力状况较好的患者需要进行二线治疗,据文献报道,约有40%的患者在一线治疗失败后行二线化疗。二线治疗通常选择一线治疗中未使用过或有一定作用且未产生耐药的药物[6]。目前尚无标准的二线治疗方案,且关于二线化疗后患者预后影响因素的研究减少,本研究发现 PS 为 2 分、SCCAg>2.5 ng/mL 为食管癌二线化疗 OS 的独立危险因素;PS 为 2 分、一线治疗时间≤12 月以及既往有手术史为食管癌二线化疗 PFS 的独立危险因素。

SCCAg 是一种肿瘤细胞相关抗原,可作为很多种鳞状细胞癌的血清学及组织学标记。研究发现,SCCAg 阳性不仅是诊断鳞状细胞癌的无创检测手段,还是反映恶性程度的重要因素,并且与治疗效果存在一定相关性,根据分子生物标志物的检测结果能从一定程度上预测患者生存率,动态评估治疗效果,以便于调整并制定更加合理的治疗方案[7]。Cao 等[8]研究发现 SCCAg 与临床病理分期具有相关性,反映肿瘤恶性程度,SCCAg 阳性患者的中位 OS 时间较阳性者明显缩短(63.7 *vs.* 89.7 个月),吴澄等[9]研究发现食管鳞癌中 SCCAg 的表达与淋巴结转移呈正相关,而与患者术后生存率呈负相关。另有研究[10]发现 SCCAg 阳性与食管癌术后血行复发有关。纵隔淋巴结切除术后标记阳性的游离癌细胞的存在可能表明,有游离癌细胞的肿瘤具有较高的血行转移潜能。本研究发现接受二线化疗患者 SCCAg 阳性中位生存时间仅为 4 个月,而阴性患者为 9.5 月,较既往研究有 OS 时间缩短,考虑可能与本研究纳入人群均为晚期食道癌患者相关。

PS 评分是影响食管癌患者预后的独立因素,PS 评分较高的患者在治疗时通常面临着化疗耐受性低、生存时间短、生活质量差等问题。研究表明 PS ≥2 分与 PS 为 0~1 分患者中位 OS 分别为 4.8 与 9.4 月,证明了 PS 评分高是晚期食管癌患者预后的独立因素,Rades 等[11]研究发现 PS≥2 分患者 6 个月生存率为 0%,而 PS 为 1 分患者 6 个月存活率为 88%。本研究发现 PS 评分为 1 分患者中位 OS 为 12 个月,2 分患者中位 OS 为 5 个月,与既往研究一致。

既往鲜有关于一线化疗时间与预后相关性研究,本研究发现一线治疗时间少于 12 个月为食管癌二线化疗 PFS 相对危险因素,考虑可能与未进行正规一线化疗或者是肿瘤恶性程度高、迅速进展相关。

综上所述,SCCAg>2.5 ng/mL、PS 为 2 分、一线治疗时间≤12 月、既往手术史是影响食管癌患者二线化疗生存预后的重要因素。但本研究系回顾性研究,入组样本较少且食管癌患者预后与多种因素交错相关,以上均可能导致结论的偏移,后期大样本前瞻性研究需要逐渐展开,以获得影响预后更精准资料。

【参考文献】

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] SCHOUTEN LJ, STEEVENS J, HUYSENTRUYT CJ, *et al*. Total cancer incidence and overall mortality are not increased among patients with Barrett's esophagus [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(9): 754-761.

[3] XU Y, WANG L, HE B, *et al*. Development and validation of a risk prediction model for radiotherapy-related esophageal fistula in esophageal cancer[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 181.

[4] HE Y, LI D, SHAN B, *et al*. Incidence and mortality of esophagus cancer in China, 2008-2012 [J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(3): 426-434.

[5] KU GY. Systemic therapy for esophageal cancer: chemotherapy [J]. Chin Clin Oncol, 2017, 6(5): 49.

[6] JUNG SH, GOMBOJAV B, PARK EC, *et al*. Population based study of the association between binge drinking and mortality from cancer of oropharynx and esophagus in Korean men: the Kangwha cohort study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8): 3675-3679.

[7] ŁUKASZEWICZ-ZAJĄC M, KULCZYŃSKA-PRZYBIK A, MUSZYŃSKI P, *et al*. Serum concentrations of receptor for interleukin 8 in patients with esophageal cancer[J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(11): 854-861.

[8] CAO X, ZHANG L, FENG GR, *et al*. Preoperative Cyfra21-1 and SCC-Ag serum titers predict survival in patients with stage II esophageal squamous cell carcinoma [J]. Journal of Translational Medicine, 2012, 10: 197.

[9] 吴澄,钟小梅,钟丰文. 鳞状细胞癌抗原在食管癌中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2017, 38(Z1): 147-148.

[10] SUGIMURA K, MIYATA H, MOTOORI M, *et al*. The Significance of SCC and CEA mRNA in the pleural cavity after lymphadenectomy in esophageal cancer patients who underwent preoperative treatment[J]. World J Surg, 2018, 42(3): 749-757.

[11] RADES D, DZIGGEL L, BARTSCHT T, *et al*. Predicting overall survival in patients with brain metastases from esophageal cancer [J]. Anticancer Res, 2014, 34(11): 6763-6765.

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0250-03

常规心电图、动态心电散点图对患者窦性心律不齐及房早检出率的比较

周向华[1],冯雪虹[2]
(1. 如皋市人民医院　心电图室,江苏　如皋　226500;2. 无锡市第二人民医院　心功能室,江苏　无锡　214000)

【摘　要】**目的**:比较常规心电图、动态心电散点图在窦性心律不齐及房早检出率中的差异。**方法**:选择2016年3月~2019年3月在如皋市人民医院治疗的疑似房早患者94例,同期在本院治疗的疑似窦性心律不齐患者98例。两组患者均接受常规心电图和动态心电散点图检测。记录窦性心律不齐、房早的实际患病人数,对比常规心电图与动态心电散点图对房早、窦性心律不齐检测的灵敏度、特异度和准确率。**结果**:常规心电图检测房早准确率为81.91%,特异度为77.78%,灵敏度为82.89%。动态心电散点图检测房早准确率为94.68%,特异度为88.89%,灵敏度为96.05%。动态心电散点图诊断房早的灵敏度和准确率均高于常规心电图,差异具有统计学意义($P<0.05$);常规心电图检测窦性心律不齐准确率为78.57%,特异度为71.42%,灵敏度为80.52%。动态心电散点图检测窦性心律不齐准确率为93.88%,特异度为85.71%,灵敏度为96.10%。动态心电散点图诊断窦性心律不齐的灵敏度和准确率均高于常规心电图,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:动态心电散点图对窦性心律不齐及房早诊断的灵敏度和准确率均高于常规心电图,具有较高的临床应用价值。

【关键词】心电散点图;窦性心律不齐;房早;诊断
【中图号】R 541.7;R 540.41　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.012

Comparison of routine electrocardiography and dynamic electrocardiogram scatter plot in detecting sinus arrhythmia and atrial premature beats

ZHOU Xianghua, *FENG Xuehong*
Electrocardiographic Room, People's Hospital of Rugao City, Rugao 226500, China

【**Abstract**】***Objective***: To compare the detection rate of routine electrocardiography and dynamic electrocardiogram scatter plot in sinus arrhythmia and atrial premature beats. ***Methods***: Ninety-four patients with suspected atrial premature beats, and another 98 with suspected sinus arrhythmia treated in our hospital between March of 2016 and 2019 were included, and underwent examination by routine electrocardiography and dynamic electrocardiogram scatter plot. The actual number of patients with sinus arrhythmia and premature atrial beats were recorded, and the sensitivity, specificity and accuracy were compared regarding the detected sinus arrhythmia and premature atrial beats by conventional electrocardiography and dynamic electrocardiogram scatter plot. ***Results***: The accuracy, specificity and sensitivity were 81.91%, 77.78% and 82.89% by routine electrocardiography, and 94.68%, 88.89% and 96.05% by electrocardiogram scatter plot, respectively, for detecting atrial premature beats. The sensitivity and accuracy were higher in dynamic electrocardiogram scatter plot than in routine electrocardiography ($P<0.05$). The accuracy, specificity and sensitivity by routine electrocardiography were 78.57%, 71.42% and 80.52%, and by dynamic electrocardiogram scatter plot were 93.88%, 85.71% and 96.10%, respectively for diagnosis of sinus arrhythmia. The sensitivity and accuracy were higher in dynamic electrocardiogram scatter plot than in routine electrocardiography ($P<0.05$). ***Conclusion***: Dynamic electrocardiogram scatter plot can be more sensitive and accurate than routine electrocardiography in the diagnosis of sinus arrhythmia and atrial premature beats.

【**Key words**】electrocardiogram scatter plot; sinus arrhythmia; atrial premature beats; diagnosis

房早即房性期前收缩,起源于心房异位提前的心脏搏动,是一种常见的心律失常[1]。少部分房早可引起身体出现心悸、头晕、乏力等不适。约60%的成年人发生过房早,疲劳、焦虑、吸烟、应用洋地黄等多种因素都可能引发房早[2]。健康人群发生房早多不需特殊治疗,部分因甲状腺功能亢进、电解质紊乱等原始疾病导致房早的患者需进行对症治疗,当原始疾病好转时,房早可减少或消失[3]。窦性心

基金项目:无锡市青年医学重点人才培养项目(QNRC064)
收稿日期:2019-08-02
作者简介:周向华(1977-),女,主治医师,(电话)13584635789,(电子信箱)awhdjd8@163.com。

律不齐是指同一导联上 P-P 间期差异大于 0.12 s,多与其他心律不齐合并存在,病因较为复杂[4]。临床上,心律失常严重时可引发心脏衰竭,准确诊断心律失常对患者来说至关重要。常规心电图对心律失常的自动识别功能有限,极大地依赖有经验的医生对心电图进行人工识别。动态心电散点图是对大量心电数据进行非线性分析,对诊断心率失常具有较大的优势[5]。基于此,本研究探讨了常规心电图、动态心电散点图与窦性心律不齐及房早患者疾病检出情况,为临床诊断窦性心律不齐及房早提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月 ~2019 年 3 月在如皋市人民医院治疗的疑似房早患者 94 例,其中男 54 例,女 40 例;年龄 35.5 ~ 61 岁,平均(48.2±5.07)岁;病程 2.5 ~ 14 个月,平均(8.26±2.32)个月。选择同期在本院治疗的疑似窦性心律不齐患者 98 例,其中男 55 例,女 43 例;年龄 36 ~ 61.5 岁,平均(48.6±5.06)岁;病程 2.6 ~ 14 个月,平均(8.32±2.23)个月。

纳入标准:①所有患者均符合疑似房早或者疑似窦性心律不齐的诊断[6];②认知功能正常;③知情同意;④病历资料完整。排除标准:①伴有严重心肝肾功能不全患者;②糖尿病患者;③精神疾病或认知功能障碍患者;④病历资料缺失。

1.2 检测方法 所有患者均接受常规心电图和动态心电散点图检测。采用 12 通道动态心电图记录盒连续记录患者的心电信号,得出 24 h 心电散点图。心电散点图以前个 R-R 间期作为横坐标,后个 R-R 间期作为纵坐标,坐标单位为 ms。以前个 R-R 间期为心电散点的横坐标,以后个 R-R 间期为心电散点的纵坐标,单位为 ms,依照时间顺序追踪而成。

1.3 观察指标 ①记录窦性心律不齐、房早的实际患病人数。②分析常规心电图与动态心电散点图对房早检测的灵敏度、特异度和准确率。③分析常规心电图与动态心电散点图对窦性心律不齐的灵敏度、特异度和准确率。

1.4 统计学方法 本研究所有数据均采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果 经金标准诊断窦性心律不齐患者 77 例,房早患者 76 例。

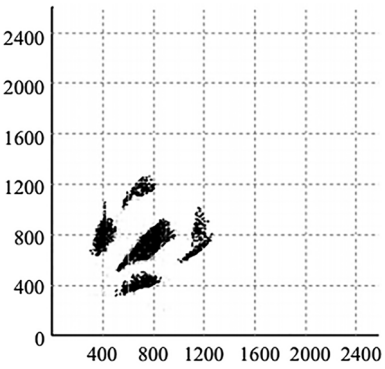


图 1 典型房早患者动态心电散点图

2.2 常规心电图、动态心电散点图对房早的诊出情况分析 常规心电图检测房早准确率为 81.91%(77/94),特异度为 77.78%(14/18),灵敏度为 82.89%(63/76)。动态心电散点图准确率为 94.68%(89/94),特异度为 88.89%(16/18),灵敏度为 96.05%(73/76)。如表 1、2 所示,动态心电散点图诊断房早的灵敏度和准确率均高于常规心电图,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两种方法对房早的诊断结果

金标准	n	常规心电图		动态心电散点图	
		阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	76	63	13	73	3
阴性	18	4	14	2	16

表 2 两种方法诊断房早的比较

方法	灵敏度/%	特异度/%	准确率/%
常规心电图	82.89	77.78	81.91
动态心电散点图	96.05	88.89	94.68
χ^2	6.985		7.413
P	0.008	0.658*	0.006

注:* Fisher 确切概率法。

2.3 常规心电图、动态心电散点图对窦性心律不齐的诊出情况分析 常规心电图准确率为 78.57%(77/98),特异度为 71.42%(15/21),灵敏度为 80.52%(62/77)。动态心电散点图准确率为 93.88%(92/98),特异度为 85.71%(18/21),灵敏度为 96.10%(74/77)。如表 3、4 所示,动态心电散点图诊断窦性心律不齐的灵敏度和准确率均高于常规心电图,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两种方法对窦性心律不齐的诊断结果

金标准	n	常规心电图		动态心电散点图	
		阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	77	62	15	74	3
阴性	21	6	15	3	18

表4　两种方法诊断窦性心律不齐的比较

方法	灵敏度/%	特异度/%	准确率/%
常规心电图	80.52	71.42	78.57
动态心电散点图	96.10	85.71	93.88
χ^2	9.059	0.566	9.665
P	0.003	0.452	0.002

3　讨论

起源于窦房结的心律称为窦性心律,窦性心律不齐指的是窦房结不规则发出激动而引起的心律改变[7]。房性期前收缩的起源点为心房异位,是最常见的心律失常之一[8]。严重的窦性心律不齐可导致患者出现血液循环失常,心排血量下降,甚至发生猝死。房性期前收缩的发生率随年龄增长和器质性心脏病的出现而增加,在心房扑动和心房颤动前常有房性早搏。患者的主要临床表现为心悸,严重时可出现晕厥或者休克。及时诊断窦性心律不齐和房性期前收缩是心内科重点研究的问题。常规心电图鉴别窦性心律不齐与房性期前收缩存在一定的困难。临床上通常依据 P-P 间期提前、P 波形态发生变化来诊断房性期前收缩。窦性心律不齐 P 波形态也可能发生变化,因此常规心电图存在将其误诊为房性期前收缩的可能性[9]。普通心电图诊断自动检测准确率较低,需要临床工作者进行校对,耗费时间较长[10]。动态心电散点图是计算机借助动态心电图自动绘出散点图,在诊断心律失常方面具有较高的准确率[11-12]。在此背景下,本研究分别探讨常规心电图、动态心电散点图与窦性心律不齐及房早患者疾病的临床价值。

本研究结果表明,动态心电散点图诊断窦性心律不齐、房早的灵敏度和准确率均高于常规心电图,差异具有统计学意义($P<0.05$)。可看出动态心电散点图较常规心电图能够更为准确地对窦性心律不齐和房早进行诊断,其原因分析如下:动态心电散点图自动绘制患者 R-R 间期的心电散点图,能够按照时间顺序追踪患者 R-R 间期的心率,最大限度了解患者的心率变化,同时心电散点图对瞬时变化较为敏感,有助于提高诊断的准确性[13]。动态心电散点图操作便捷、无需临床医生再次进行人工校对,可以让临床医师得到准确率较高的结果[14]。刘孟春等[15]研究表明,心电散点图可以对患者的病情进行独立、准确的判断,与本次研究结果相一致。

房早的心电散点图表现为图形多为 4 ~ 8 分布,散点集和坐标轴有一定斜率。房早是一种病理变化,而窦性心律不齐多为生理变化[16]。常规心电图在诊断晚发房早时可因为窦性心律不齐间期相近将其误诊为窦性心律不齐,心电散点图有助于提高房早的诊断正确率。当常规心电图在诊断房早和窦性心律不齐存在困难时,建议联合使用常规心电图和心电散点图以做出准确诊断。

综合上述分析,可以得出结论,动态心电散点图对窦性心律不齐及房早诊断的灵敏度和准确率均高于常规心电图,具有较高的临床应用价值。

【参考文献】

[1] KIM,IN-SOO,YANG,*et al*. Clinical significance of additional ablation of atrial premature beats after catheter ablation for atrial fibrillation [J]. Yonsei Medical Journal,2016,57(1):72-80.

[2] 张勇,王继东,李立华,等. 丹松生脉饮治疗房性期前收缩的临床研究——高才达运用丹松生脉饮治疗气阴两虚型心悸经验[J]. 世界中医药,2016,11(4):622-625.

[3] GUASCH E,MONT L,SITGES M. Mechanisms of atrial fibrillation in athletes:what we know and what we do not know [J]. Netherlands Heart Journal,2018,26(3):133-145.

[4] 冷莉华,郑智捷. 窦性心律失常心电序列的可视化研究[J]. 计算机科学,2016,43(s2):183-185.

[5] 高华. 心电散点图辅助动态心电图诊断病态窦房结综合征的价值[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(1):22-23.

[6] 方丕华. ACC/AHA/ESC 关于诊治室上性心律失常的指南(下)[J]. 中国医刊,2004,39(3):44-47.

[7] 郝金凤. 交感型颈椎病所致频发房性早搏经颈椎病治疗后疗效观察[J]. 河北医学,2017,23(10):1685-1687.

[8] 朱庆军. 黄连温胆汤加味联合胺碘酮治疗频发室性早搏的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(13):1526-1527.

[9] 叶茂,罗贵全,何小君,等. 射频导管消融术对不同起源频发室性早搏患者左心房功能的影响[J]. 解放军医药杂志,2018,30(12):68-72.

[10] 王璇,杜荣增. 频发室性早搏患者 91 例的临床症状及心电图特征分析[J]. 江苏医药,2016,42(20):2221-2223.

[11] 吴肇贵,向晋涛,黄从新. 成对室性早搏的心电散点图特征分析及鉴别[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(2):129.

[12] 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.

[13] 陈芸. Lorenz 散点图的临床应用进展[J]. 心血管病学进展,2017,38(4):477-481.

[14] 王建勇,陈元禄. Lorenz-RR 散点图在心律失常诊断中的独特优势[J]. 中国心血管杂志,2018,23(4):343-346.

[15] 刘孟春,陈秀英,何慧,等. 动态心电图中散点图诊断室上性心律失常的应用价值[J]. 四川医学,2017,38(10):1192-1194.

[16] 马梅芳. 心电散点图在晚发房性早搏诊断中的应用价值[J]. 中国全科医学,2018,21(z1):135-136.

·临床医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0253-04

腹腔镜经腹腹膜前疝修补术治疗成人腹股沟疝疗效观察

魏寇准[1],余 磊[1],张卫东[2],王小明[2]
(1.芜湖市第五人民医院 普外科,安徽 芜湖 241000;2.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肝胆外科,安徽 芜湖 241001)

【摘 要】**目的**:研究腹腔镜经腹腹膜前疝修补术(TAPP)治疗成人腹股沟疝的临床效果。**方法**:选取2017年1月~2019年10月芜湖市第五人民医院收治的57例成人腹股沟疝患者为研究对象。根据术式分为观察组(27例)与对照组(30例)。观察组采取TAPP治疗,对照组实施开放网塞填充式无张力疝修补术。分析两组的疗效以及术后并发症情况。**结果**:观察组术中出血量(11.44±4.50)mL、术后下床时间(7.65±1.36)h、住院时间(5.93±1.84)d、术后疼痛评分(3.48±1.25)均低于对照组[(20.83±5.10)mL、(12.65±2.99)h、(10.07±2.95)d和(6.03±1.22)],差异有统计学意义($P<0.05$),而观察组手术时间(75.63±10.81)min长于对照组(54.43±11.00)min,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组术后并发症发生率(11.11%)低于对照组(33.33%),差异有统计学意义($P<0.05$);随访3个月~3年均无复发。**结论**:TAPP治疗成人腹股沟疝效果较为理想,具有创伤小、术后康复快、住院时间短、并发症少等优点。

【关键词】腹腔镜;经腹腹膜前疝修补术;成人;腹股沟疝
【中图号】R 656.21 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.013

Outcomes of laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair in adult inguinal hernia

WEI Kouzhun, YU Lei, ZHANG Weidong, WANG Xiaoming
Department of General Surgery, The Fifth People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To observe the clinical outcomes of laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair (TAPP) in the treatment of adult inguinal hernia. ***Methods***: Fifty-seven adult patients of inguinal hernia admitted to and treated in the Fifth People's Hospital of Wuhu were included between January of 2017 and October of 2019, and divided into observational group ($n=27$) and control group ($n=30$) according to the different surgical modality. Patients in the observational group were treated with TAPP, while those in the control group underwent open tension-free mesh repair. The curative effect and postoperative complications were analyzed and compared between the two groups. ***Results***: The volume of intraoperative bleeding, the time for out-of-bed after operation, postoperative hospital stay and pain scoring were lower in the observational group than in the control group[(11.44±4.50)mL; (7.65±1.36), (5.93±1.84) d, (3.48±1.25) *vs.* (20.83±5.10)mL, (12.65±2.99)h, (10.07±2.95) d, (6.03±1.22)] ($P<0.05$). The operative time was longer in the observational group than in the control group [(75.63±10.81) min *vs.* (54.43±11.00) min] ($P<0.05$), yet the incidence of postoperative complications was lower in the observational group(11.11% *vs.* 33.33%, $P<0.05$). Follow-up in 3 months to 3 years indicated no relapse. ***Conclusion***: TAPP is an ideal technique in the treatment of inguinal hernia in adults. This surgery has the advantages of less surgery injury, earlier postoperative recovery, shorted hospitalization and reduced postoperative complications.

【**Key Words**】laparoscopy; transabdominal preperitoneal hernia repair; adult; inguinal hernia

腹外疝是普外科最常见的疾病之一,也是引起急性机械性肠梗阻的重要原因之一,疝修补术后的不适和复发影响着病人的生活和工作[1]。自1984年采用无张力技术,特别是Lichtenstein应用人工合成网片进行无张力疝修补术以来,复发率较张力技术下降了50%~75%[2]。随着微创理念的深入和腹腔镜技术的进步,腹腔镜腹股沟疝修补术作为一种全新的术式逐渐在世界范围内开展。腹腔镜经腹腹膜前疝修补术(transabdominal preperitoneal hernia repair, TAPP)由Arregui于1991年首次实施,因

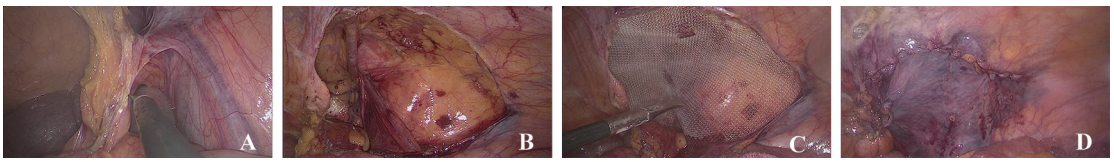
基金项目:安徽省科技计划项目(1501041156)
收稿日期:2020-01-14
作者简介:魏寇准(1980-),男,主治医师,硕士,(电话)17775278387,(电子信箱)272034368@qq.com;
王小明,男,主任医师,教授,硕士生导师,(电子信箱)wxm690@aliyun.com,通信作者。

TAPP 可同时检查和治疗双侧腹股沟疝,尤其对复发性腹股沟疝可避免原入路引起神经损伤和缺血性睾丸炎等并发症发生,且术后疼痛少,恢复时间短,出院时间早,成为临床医生优选的治疗方法[3]。

1　资料与方法

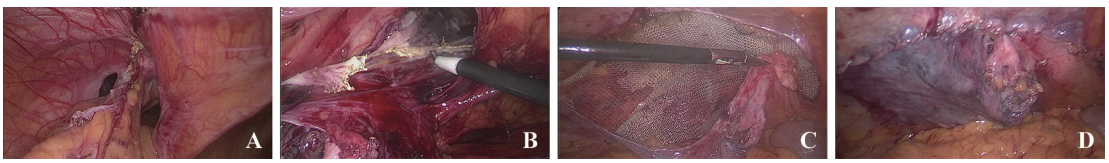
1.1　一般资料　选取 2017 年 1 月 ~2019 年 10 月在芜湖市第五人民医院治疗的 57 例成人腹股沟疝患者作为研究对象,按手术方式分为观察组 27 例和对照组 30 例。观察组:年龄 26 ~83(58.26±12.12)岁,其中男性 23 人,女性 4 人,单侧斜疝、单侧直疝分别为 22 例、3 例,双侧斜疝和双侧直疝各 1 例。对照组:年龄 25 ~ 80(61.03±13.36)岁,其中男性 26 人,女性 4 人,单侧斜疝、单侧直疝分别为 23 例、5 例,双侧斜疝 2 例。两组基本资料具有可比性(P>0.05)。纳入标准:①年龄>18 周岁;②已确诊为腹股沟疝,且无腹腔镜禁忌证者;③排除有心脏病、肺部感染、肝硬化、腹水等疾病者;④排除疝气嵌顿须急诊手术者。

1.2　方法　观察组采取 TAPP 治疗。全麻成功后,患者取头低脚高 15 ~ 20°平卧位,患侧稍抬高。维持气腹压 13 mmHg,选用脐孔 10 mm 为观察孔,在平脐水平左右腹直肌外缘各打一 5 mm 操作孔。进入腹腔后仔细探查,如有腹腔粘连,小心分离避免损伤肠管(图 1A)。确认腹壁下动脉,明确疝的类型,疝环大小以及有无对侧的“隐匿疝”。在疝块缺损上方 2 cm 处用电刀自脐内侧韧带至髂前上棘切开腹膜(可牵拉腹膜使腹膜气化,便于操作,减少副损伤),分离腹膜前间隙,范围为外达髂前上棘,内至耻骨梳韧带,上至联合肌腱以上 2 ~3 cm,外下至精索成分腹壁化(图 1B)。充分游离疝囊,小的疝囊完全剥离,大的疝囊行横断术,远端边缘确切止血后旷置(图 2B)。取国产聚丙烯补片(10 cm×15 cm)修剪适当大小,卷曲成长条状自操作孔送入腹腔,展平使之覆盖于 Retzius 间隙和 Bogros 间隙内(图 1C),内侧缝合固定至耻骨梳韧带上,上缘和联合肌腱缝合,连续缝合关闭腹膜(图 1D)。



A. 分离腹腔粘连;B. 分离出 Retzius 间隙和 Bogros 间隙,精索成分腹壁化;C. 补片展平置入 Retzius 间隙和 Bogros 间隙内;D. 连续缝合关闭腹膜。

图 1　右侧腹股沟斜疝行 TAPP 手术



A. 腹腔脏器与疝内环有粘连;B. 疝囊较大,横断后远端旷置;C. 补片平展置入腹膜前间隙,周围缝合固定;D. 关闭腹膜。

图 2　左侧腹股沟斜疝行 TAPP 手术

对照组行开放网塞填充式无张力疝修补术。硬膜外麻醉下取腹股沟斜切口,长约 5 cm,依次切开皮肤、皮下组织、腹外斜肌腱膜。游离精索,高位分离疝囊至腹膜外脂肪处,若疝囊较大,可横断结扎,网塞尖端与疝囊底或横断结扎线固定,填入疝环内,网塞边缘间断缝合固定在腹横筋膜上,把网片平铺在腹股沟管后壁,边缘固定于耻骨结节、联合腱及腹股沟韧带上,关闭各层组织。

1.3　观察指标　两组患者手术时间、术后下床时间、住院时间、术后疼痛评分、切口感染、切口异物感、阴囊水肿及复发情况。

1.4　统计学处理　采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者手术时间、术中出血量、术后下床时间、住院时间及术后疼痛评分比较　结果显示,观察组术中出血量、术后下床时间、住院时间及术后疼痛评分均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),而观察组手术时间长于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表1 两组患者手术时间、术中出血量、术后下床时间、住院时间及VAS评分比较

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	术后下床时间/h	住院时间/d	术后24 hVAS评分
观察组	75.63±10.81	11.44±4.50	7.65±1.36	5.93±1.84	3.48±1.25
对照组	54.43±11.00	20.83±5.10	12.65±2.99	10.07±2.95	6.03±1.22
t	7.323	7.334	7.793	6.281	7.798
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者术后并发症与复发情况比较 结果显示,观察组患者术后并发症发生率(11.11%)低于对照组(33.33%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后均无复发。见表2。

表2 两组患者术后并发症比较

组别	n	切口感染	阴囊水肿	切口异物感	发生率[n(%)]
观察组	27	0	2	1	3(11.11)
对照组	30	2	3	5	10(33.33)
χ^2					3.986
P					0.046

3 讨论

腹股沟疝修补术是普外科最常见的手术之一。全世界每年大约进行2000万例疝修补术[4]。开放无张力疝修补因手术切口大、创伤大、术后恢复慢、老年人机体功能衰退以及感染等因素,术后容易复发[5]。TAPP能通过单一通道修补双侧疝,及时发现和修补对侧的隐匿疝,并且在腹膜前间隙放置补片使修补缺损更可靠,具有微创和快速康复等优势[6]。它能让年轻患者快速返回工作岗位,对在身体和职业上有活跃需求的群体是理想的选择。对复发疝而言,经腹股沟原路切口再次手术,很难剥离粘连的纤维组织,会增加术中出血、术后血肿或血清肿,增加皮神经以及精索损伤的风险。腹腔镜方法可直观地识别出疝内环口缺损大小和程度,在腹腔内腹膜前分离和操作,避免分离瘢痕增生和纤粘组织,避免了原入路带来的手术风险。

评价手术质量的一个指标为术后疼痛[7]。本研究采用视觉模拟评分法[8]的得分情况分析两组术后疼痛程度。TAPP组术后24 h疼痛评分明显低于开放网塞组,说明术后疼痛轻。腹腔镜疝修补术中一个特有的解剖概念称为疼痛三角,位于精索血管外侧和髂耻束的下方,有腰丛神经的分支包括股外侧皮神经、生殖股神经的生殖支和股支以及股神经穿过,术中需保护此区域内神经,避免疝钉或缝合损伤[9]。本研究均采用可吸收缝线缝合固定补片,需要注意缝合不可过深过密,原则上以不会使补片卷曲即可,打结不可过紧,以减少神经压迫损伤。大量Meta分析表明,腹腔镜下修补术的创伤小,可操作空间大,清晰直观,能有效避开和保护疼痛三角内的神经,保留了腹股沟区正常解剖结构,避免了开放手术中腹股沟区的张力、牵拉和神经受压损伤等,从而降低了术后疼痛发生率[10]。

本研究中,TAPP组发生2例术后血清肿,即阴囊水肿。术中腹膜前层广泛剥离,网片引起的腹股沟区炎症反应和巨大的疝囊残留是形成血清肿的主要原因[11]。为避免或减少术后血清肿的发生,需要主刀医生拥有较高的手术操作技术,对周围解剖标志精准识别,并将补片平整地放在最适当位置。血清肿在大多数情况下会自然消退,范围较大的在无菌原则下穿刺处理多可痊愈。国际疝气协会指出,在斜疝修补术中,完全切除疝囊可以消除慢性浆液肿的发生;将直疝患者松弛的腹横筋膜拉紧缝合至cooper韧带上,血清肿发生率亦可显著降低[12]。本研究中对照组切口异物感比较明显,主要因为术中改变了腹股沟区正常解剖结构,内环处网塞填充,以及精索后方置入补片等;而TAPP组仅在腹膜前间隙放置一块适当大小的网片,故异物感较轻。

TAPP也能有效降低术后复发率[13]。Fitzgibbons等对腹腔镜疝复发原因描述为主刀医生缺乏手术经验、解剖不充分、补片尺寸不足、疝缺损补片覆盖无效、补片卷曲或固定失败以及局部血肿形成[14]。为减少术后疝气复发,应注意如下几点:①积极治疗引起患者腹内压增高的因素,如前列腺肥大、严重腹水、慢性咳嗽和便秘等;②斜疝疝囊应与精索血管、输精管充分游离至“精索腹壁化”,以保证补片平铺在精索成份上而不会发生卷曲;对于女性患者,子宫圆韧带与腹膜粘连致密,可将补片剪一开口,使子宫圆韧带穿过后再缝合开口;③补片的内侧应覆盖整个耻骨结节并缝合固定在耻骨梳韧带上,以免直疝复发;④双侧疝时应游离耻骨膀胱间隙使两侧相通,便于补片的内侧交叉重叠。

综上所述,TAPP技术用于治疗成人腹股沟疝具有疗效确切、创伤小、住院时间短、康复快、术后疼痛轻以及并发症发生率低等优点,尤其适合治疗双侧疝及复发疝,对术中诊断对侧“隐匿疝”具有独特的价值,是腹股沟疝修补的理想术式。

(下转第259页)

· 临床医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0256-04

微创治疗老年骨质疏松性 Neer Ⅱ型肱骨近端骨折的临床疗效

蒋　伟,樊新甫,张　军,杨礼跃,金孝艺
(芜湖市中医医院　骨科,安徽　芜湖　241000)

【摘　要】**目的**:探讨微创治疗老年骨质疏松性 Neer Ⅱ型肱骨近端骨折的临床效果。**方法**:选取本院 2016 年 1 月 ~2018 年 12 月共 40 例 Neer Ⅱ型肱骨近端骨折合并骨质疏松老年患者进行回顾性分析,分别采取非手术治疗或经皮微创内固定技术(MIPO)治疗方案,并观察两组患者治疗前(入院时)和末次随访时 Constant-Murley 肩关节评分、视觉模拟评分(VAS)和健康指数评分(EQ-5D),以及骨折愈合时间等情况。**结果**:两组患者末次随访时的 Constant-Murley 评分、VAS 评分、EQ-5D 评分均优于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);且微创组末次随访时 Constant-Murley 评分优于非手术组($P<0.05$),但两组患者在骨折愈合时间、VAS 评分、EQ-5D 评分方面无统计学差异($P>0.05$)。**结论**:针对老年骨质疏松性 Neer Ⅱ型肱骨近端骨折,MIPO 手术方式可以有效改善患者伤后早期关节功能及生活质量。

【关键词】肱骨近端骨折;微创;经皮微创内固定技术
【中图号】R 687.3;R 591.1　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.014

Clinical study on minimally invasive treatment of osteoporotic Neer Ⅱ proximal humeral fractures in the elderly

JIANG Wei, *FAN Xinfu*, *ZHANG Jun*, *YANG Liyue*, *JIN Xiaoyi*
Department of Orthopedics, Wuhu Hospital of TCM, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To evaluate the clinical efficacy of minimally invasive treatment of Neer type Ⅱ proximal humeral fractures from osteoporosis in elderly patients. ***Methods***: Retrospective analysis was performed in 40 elderly cases of Neer type Ⅱ proximal humeral fractures concomitant with osteoporosis treated in our hospital between January 2016 and December 2018. The patients underwent either expectant treatment or minimally invasive percutaneous osteosynthesis(MIPO) technique using locking compression plate. The clinical indexes, including the shoulder joint scoring on Constant-Murley scale on admission and final follow-up, visual analogue scale (VAS) and health-related quality of life scores (EQ-5D) as well as fracture healing time, were maintained and analyzed. ***Results***: The scoring on Constant-Murley scale, VAS and EQ-5D was greatly improved in the two groups by the final follow-up($P<0.05$), and the scoring on Constant-Murley scale was better in patients treated with MIPO than those by expectant treatment ($P<0.05$). However, the difference remained insignificant in both groups regarding duration of fracture healing, and scoring on VAS and EQ-5D ($P>0.05$). ***Conclusion***: MIPO technique using internal plate fixation can be effective for Neer Ⅱ proximal humeral fractures from osteoporosis in the elderly, and better improve their joint function and quality of life following surgery.

【**Key words**】proximal humeral fracture; minimal invasion; minimally in vasive percutaneous osteosynthesis

肱骨近端骨折是一种常见骨折,多由中高能量创伤引起,在老年人群中,其发病率仅次于桡骨远端骨折及髋部骨折[1]。肱骨近端处皮质骨与松质骨过渡移行区的应力承载薄弱,尤其骨质疏松的老年患者该处应力承载能力则进一步降低,低能量损伤该处即可发生骨质损伤。针对该类骨折,目前尚无一个公认的治疗指南,临床上多采取手法复位、夹板或石膏固定等非手术方案,治疗骨折相对稳定、骨折移位不明显患者,但往往存在压疮、固定时间长、肩关节功能受限等并发症。近年来有学者通过三角肌经皮微创内固定技术(minimally in vasive percutaneous osteosynthesis,MIPO)治疗肱骨近端骨折可获得良好的临床疗效[2-4]。本研究通过回顾性分析本院 2016 年 1 月 ~2018 年 12 月共 40 例 Neer Ⅱ型肱骨

基金项目:芜湖市科技计划项目(2018cg26)
收稿日期:2019-09-13
作者简介:蒋　伟(1982-),男,主治医师,(电话)13955371024,(电子信箱)649969802@qq.com。

近端骨折合并有骨质疏松老年患者,其中19例采取保守治疗,21例采取MIPO内固定手术方式,比较两组患者临床疗效,具体汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2016年1月~2018年12月共40例Neer Ⅱ型肱骨近端骨折合并有骨质疏松老年患者。非手术组19例,女12例,男7例,年龄39~88岁,平均年龄(60.89±12.59)岁;微创组21例,女15例,男6例,年龄38~76岁,平均年龄(55.29±10.75)岁;两组病例性别、年龄差异无统计学意义($\chi^2=0.311$, $P=0.577$; $t=-1.517$, $P=0.138$),两组患者均获得6~12个月随访。

1.2 纳入标准 ①临床诊断为Neer Ⅱ型肱骨近端骨折,合并有骨质疏松症;②伤后2周内非手术者外固定牢靠,手术者完成手术;③同一组医师对患者进行诊断、评估、治疗;④患者均对治疗知情同意,且不存在排除标准者。

1.3 排除标准 ①开放性骨折、病理性骨折,或合并其他部位骨折;②皮肤外伤或者感染;③合并有其他系统严重基础疾病;④惧怕或拒绝进行相关检查与治疗者;⑤非手术治疗失败,转为手术治疗者;⑥手术治疗者再次受伤、再骨折等并发症,无法完成整个诊疗随访过程者。

1.4 治疗方法

1.4.1 非手术组 患者处卧位,助手置于患肢对侧行对抗牵引,患肢屈肘90°,上臂伸展轴向持续牵引,缓慢持续牵拉,挤压、提拉、反折复位骨折、矫正成角。患肘屈肘90°夹板固定(上臂前、后、外侧3块夹板)。每周复查X线,持续固定4周,期间发现移位及时调整,复查X线位置良好拆除夹板,开始锻炼肩关节。

1.4.2 微创组 采用沿胸大肌三角肌间沟微创入路手术治疗,取肩关节外侧肩峰下方约3~4 cm处纵行切口,沿三角肌肌纤维钝性分离并暴露骨折断端,术中被动活动肩关节辅助器械复位骨折,术中X线透视下分别于锁定钢板近远端置入螺钉固定,术中注意避免肩峰撞击症及肌腱卡压。术后予常规预防伤口感染处理,定期换药。术后即可开始分阶段进行功能锻炼。

1.5 临床疗效评价 ①疼痛采用视觉模拟量表(VAS):0,表示无痛;10,表示剧痛;1~9依次表示不同程度疼痛。②采用Constant-Murley肩关节评分标准评估肩关节功能[7]。满分为100分,其中疼痛情况(15分)、日常生活水平(20分)、肌力(25分)和肩关节活动范围(40分),最后肩关节功能与分值成正比。③采用EQ-5D健康指数评分评估肩关节活动与日常生活健康相关情况。④骨折愈合标准。治愈:骨折愈合完全,对线对位满意,外形与功能均恢复正常;好转:骨折基本愈合,对线对位理想或骨折复位欠佳,一定程度的功能恢复;无效:骨折未愈合或存在畸形,肩部疼痛感伴有一定程度的功能障碍。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 应用SPSS 18.0分析软件进行数据处理。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验;计数资料采用例数或百分数表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗有效率的比较 微创组总有效率(95.2%)与非手术组总有效率(89.5%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.008$, $P=0.928$)。见表1。

表1 两组治疗有效率比较

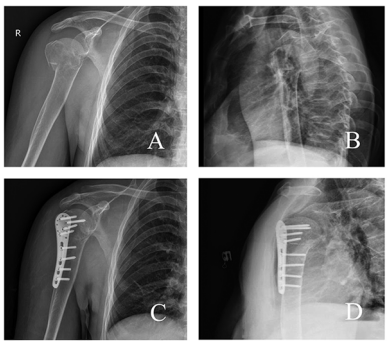
组别	n	治愈	好转	无效	总有效例数	总有效率/%
非手术组	19	11	6	2	17	89.5
微创组	21	13	7	1	20	95.2

2.2 两组患者临床疗效比较 微创组患者术后骨折愈合时间(15.212±3.134)周与非手术组(13.713±2.912)周间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前Constant-Murley评分、VAS评分、EQ-5D评分差异均无统计学意义($P>0.05$),两组患者末次随访时Constant-Murley评分、VAS评分、EQ-5D评分均分别优于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);微创组Constant-Murley评分优于非手术组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间VAS评分、EQ-5D评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 典型病例 病例1:患者,65岁,男性,以“摔伤致右肩肿痛伴活动受限2 h”入院。查体:右肩部肿胀明显,局部压痛、轴向叩击痛,右肩部活动受限,右上臂近端可扪及明显骨擦感,患肢末梢血运及皮肤感觉良好。依据临床症状体征及影像学资料,诊断为Neer Ⅱ型肱骨近端骨折,骨密度提示存在骨质疏松(部位:髋部、腰椎)。经患者及其家属同意后于伤后3 d在麻醉下行MIPO内固定术,术后常规处理。伤后3个月及1年患者VAS评分5.16、1.48,Constant-Murley评分61.9、75.5,EQ-5D评分0.62、0.88,肩关节活动受限及疼痛症状较伤时明显好转。详见图1。

表 2　两组患者临床疗效对比

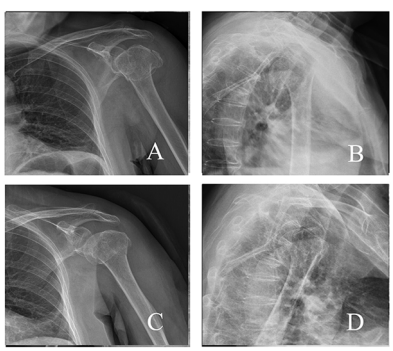
指标	组别	治疗前(入院时)	末次随访	$\bar{d}\pm s_d$	$t_{配对}$	$P_{配对}$
VAS 评分	微创组	5.571±0.598	1.333±1.197	−4.238±1.261	15.400	0.001
	非手术组	5.421±0.507	1.684±1.157	−3.737±1.195	13.636	0.001
	t	0.853		1.286		
	P	0.399		0.206		
Constant-Murley 评分	微创组	61.762±4.449	80.502±2.214	18.741±4.648	18.479	0.001
	非手术组	61.684±1.493	75.053±3.504	13.368±3.975	14.659	0.001
	t	0.072		3.908		
	P	0.943		0.000		
EQ-5D 评分	微创组	0.580±0.212	0.847±0.215	0.267±0.109	11.196	0.001
	非手术组	0.628±0.230	0.886±0.231	0.257±0.075	14.920	0.001
	t	0.693		0.334		
	P	0.493		0.740		



A、B 为术前患肩正、侧位片;C、D 为术后患肩正、侧位片。

图 1　患者手术前、后 X 线片

病例 2:患者,70 岁,女性,以“摔伤致左肩肿痛伴活动受限 8 h”入院。查体:左肩部肿胀明显,局部压痛、轴向叩击痛,左肩部活动受限,左上臂近端可扪及明显骨擦感,患肢末梢血运及皮肤感觉良好。依据临床症状体征及影像学治疗,诊断为 Neer Ⅱ型肱骨近端骨折,骨密度提示存在骨质疏松(部位:髋部、腰椎)。经患者及家属同意后于伤后 1 d 行手法整复、夹板固定术,术后常规处理。伤后 3 个月及 1 年患者 VAS 评分 5.71、1.92,Constant-Murley 评分 64.9、76.4,EQ-5D 评分 0.44,0.78,肩关节活动受限及疼痛症状较伤时明显好转。详见图 2。



A、B 为整复前患肩正、侧位片;C、D 为整复后患肩正、侧位片。

图 2　患者整复前、后 X 线片

3　讨论

肱骨近端骨折是临床常见骨折,约有三分之二为老年患者。肱骨近端解剖特点以及老年性骨质疏松,导致局部骨质应力载荷能力下降,低能量损伤即可发生骨折。近年来有学者提出针对老年骨质疏松性 Neer Ⅱ、Ⅲ型骨折,采用手法复位、外固定联合抗骨质疏松治疗可以获得较好的临床疗效,但长期固定引起的关节僵硬、后期功能恢复不良、局部压疮等并发症降低了治疗效果。也有研究表明[5-6],通过手术治疗可以获得较好的骨折解剖复位,避免因骨折对位对线不良造成的远期创伤性关节炎、骨化性肌炎等远期并发症,同时可以较早开始功能锻炼,促进关节功能恢复。传统手术内固定手术切口长、暴露范围较大、软组织干扰多且有损伤肩袖的担心对存在骨质疏松的老年患者,普通螺钉固定抓持力的逐步降低,常常造成内固定失效;解剖型锁定钢板不仅可以提供符合解剖形态的稳定固定,锁定螺钉也可以避免骨质疏松骨折导致远期退钉、松动等情况发生;肱骨髓内钉装置虽然可以有效恢复内侧柱力学稳定,但其仅适用于肱骨近端二、三部分骨折,而对涉及肱骨头颈等肱骨近端骨折存在局限性[7-8]。

随着肱骨近端解剖学及固定装置发展,通过三角肌微创入路技术(MIPO)解剖锁定钢板内固定治疗肱骨近端骨折,不仅避免传统内固定装置稳定性不牢靠,也减少手术过程针对骨折处次级损伤,从而获得可靠的固定、早期的活动,缩短骨折愈合时间,减少并发症的发生[9-11]。本研究通过选取本院 2016 年 1 月 ~2018 年 12 月共 40 例 Neer Ⅱ型肱骨近端骨折合并有骨质疏松老年患者进行回顾性分析,并依据治疗方式不同分为非手术组与微创组。通过观察两组患者治疗前及末次随访时 Constant-

Murley 肩关节评分、VAS 评分和 EQ-5D 评分,以及骨折愈合时间等情况。我们发现微创组与非手术组末次随访患者的 EQ-5D 评分、VAS 评分无明显差异;但微创组的末次随访 Constant-Murley 评分优于非手术组。针对老年性 Neer Ⅱ 型骨质疏松性骨折远期疗效,手术治疗可以获得远期更好的肩关节功能,但在 EQ-5D 评分中却无统计学差异,这可能与老年骨质疏松患者对肩关节功能生活需求相对偏低有关,且两者骨折愈合时间也无统计学差异。

综上所述,老年患者伴骨质疏松发生 Neer Ⅱ型肱骨近端骨折时采取 MIPO 术,通过解剖锁定钢板内固定治疗可以获得可靠的固定、尽早的锻炼,减少并发症的发生。

【参考文献】

[1] BURKHART KJ, DIETZ SO, BASTIAN L, *et al*. The treatment of proximal humeral fracture in adults [J]. Dtsch Arztebl Int, 2013, 110(35-36):591-597.

[2] 武进华. 治疗肱骨外科颈合并大结节骨折两种手术入路的比较观察[J]. 实用骨科杂志, 2018, 24(3):256-259.

[3] 陈琦, 安智全, 罗轶, 等. 2 种入路手术治疗肱骨近端骨折的比较研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(11):1163-1166.

[4] 陈福扬, 徐晓明, 周斌, 等. 经三角肌双间隙入路与传统入路手术治疗肱骨近端骨折的疗效比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(3):294-295.

[5] 邹义源. NeerⅡ部分肱骨外科颈骨折微创治疗:Phlios 钢板与 Multiloc 髓内钉对比[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(19):2981-2987.

[6] 林浩东, 周军. 老年肱骨近端骨折的最佳治疗方案选择[J]. 中国骨与关节杂志, 2018, 7(11):801-803.

[7] 吴晓明, 吴剑宏, 王秋根. 肱骨近端骨折髓内钉治疗的老概念与新方法——第三代肱骨近端髓内钉的设计理念和临床实践[J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(10):915-920.

[8] 王艳华, 张晓萌, 付中国, 等. 肱骨髓内钉治疗肱骨近端骨折的疗效与体会[J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2017, 5(2):113-118.

[9] 李锐, 施永彦, 刘世杰. 经三角肌入路 MIPO 技术对老年肱骨近端骨折的肩关节功能及生活质量的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(21):3007-3009.

[10] 秦为. 老年骨质疏松症患者肱骨近端骨折应用微创钢板接骨技术的效果[J]. 中外医学研究, 2018, 16(31):164-165.

[11] 顾鸿程, 陈文锦, 王兴征, 等. MIPO 技术结合 PHILOS 钢板治疗肱骨近端骨折[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(1):49-51, 54.

(上接第 255 页)

【参考文献】

[1] 王桐生, 丁磊, 赵爱民, 等. 腹腔镜下全腹膜外腹股沟疝修补术与经正中线切口腹膜前腹股沟疝修补术的比较研究[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(2):118-121.

[2] SCHJOTH-IVERSEN L, REFSUM A, BRUDVIK K. Factors associated with hernia recurrence after laparo-scopic total extraperitoneal repair for inguinal hernia: a 2 year prospective cohort study [J]. Hernia, 2017, 21(5):729-735.

[3] MISEREZ M, PEETERS E, AUFENACKER T, *et al*. Update with level 1 studies of the European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients [J]. Hernia, 2014, 18(2):151-163.

[4] SUGUITA FY, ESSU FF, OLIVEIRA LT, *et al*. Learning curve takes 65 repetition of totally extraperitoneal laparoscopy on inguinal hernias for reduction of operating time and complications [J]. Surg Endosc, 2017, 31(10):3939-3945.

[5] 梁永辉, 磨鹏诗, 廖伟明, 等. 腹腔镜下修补术与开放式无张力修补术在老年腹股沟疝的疗效比较[J/CD]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2018, 12(1):34-37.

[6] FELIU X, CLAVERIA R, BESORA P, *et al*. Bilateral inguinal hernia repair: laparoscopic or open approach [J]? Hernia, 2011, 15(1):15-18.

[7] WRIGHT R, BORN DE, D'SOUZA N, *et al*. Why do inguinal hernia patients have pain? Histology points to compression neu-ropathy [J]. Am J Surg, 2017, 213(5):975-982.

[8] 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12):144-146.

[9] 王辉, 孙杰, 陈先志, 等. 腹腔镜下经腹腹膜前疝修补术与疝环充填式无张力疝修补术治疗腹股沟疝的疗效比较[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(2):271-274.

[10] 赵健, 郭天康. 腹腔镜与开放式无张力疝修补术治疗成人复发性腹股沟疝疗效 Meta 分析[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 9(1):86-93.

[11] 严聪, 何龙娟, 严冰, 等. 腹腔镜腹股沟疝修补术后血清肿的成因分析及防治体会 [J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2018, 12(6):422-425.

[12] BITTNER R, ARREGUI E, BISGAARD T, *et al*. Guidelines for lap-aroscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia [International Endohernia Society (IEHS)][J]. Surgical Endoscopy, 2011, 25(9):2773-2843.

[13] REINPOLD W. Risk factors of chronic pain after inguinal hernia repair: a systematic review [J]. Innov Surg Sci, 2017, 2(2):61-68.

[14] FITZGIBBONS RJ JR, PURI V. Laparoscopic inguinal hernia repair [J]. Am Surg, 2006, 72:197-206.

· 麻醉医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0260-04

纳布啡复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞强化剖宫产术后镇痛

韩苗华,牛居辉,易　红,杨　光,程戌春,童　彬
(芜湖市第一人民医院　麻醉科,安徽　芜湖　241000)

【摘　要】**目的**:探讨纳布啡复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞用于剖宫产术后镇痛效果。**方法**:将 60 例在腰硬联合麻醉下剖宫产的经产妇分为两组,行腹横肌平面(TAP)阻滞:0.25% 罗哌卡因(R 组 30 例)和 0.25% 罗哌卡因+40 mg 纳布啡(RN 组 30 例)。术毕所有患者超声引导下双侧腹横肌平面阻滞,并连接静脉镇痛泵(PCIA)。记录两组术后 2、6、12、24、48 h 的静息及咳嗽疼痛评分(VAS 评分)、Ramsay 镇静评分;记录两组术后 24 h PCIA 舒芬太尼总消耗量及术后 PCIA 首次按压时间、术后肛门排气时间、拔除导尿管后首次排尿时间;记录不良反应发生情况及镇痛满意度评分情况。**结果**:RN 组与 R 组比较,术后 2、6、12 h 时静息 VAS 评分较低($P<0.05$);术后 2、6、12、24 h 时咳嗽 VAS 评分较低,Ramsay 镇静评分较高(P 均<0.05)。RN 组术后 24 h 与 R 组比较,PCIA 中舒芬太尼总消耗量减少,距离手术结束首次按压 PCIA 时间延长,术后通气时间、拔出导尿管后首次排尿时间缩短(P 均<0.05)。RN 组术后 48 h 与 R 组比较,恶心呕吐及寒颤反应发生率降低,镇痛满意度评分升高(P 均<0.05);两组均未见与腹横肌平面阻滞操作引起的血肿、感染等不良反应。**结论**:与单纯罗哌卡因相比,纳布啡复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞能强化剖宫产术后的镇痛效果,提高患者满意度。

【关键词】罗哌卡因;腹横肌平面阻滞;纳布啡;剖宫产;术后镇痛
【中图号】R 614;R 719.8　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.015

Nabuphine plus ropivacaine in transversus abdominis plane block for analgesia in women following cesarean section

HAN Miaohua, NIU Juhui, YI Hong, YANG Guang, CHENG Xuchun, TONG Bin
Department of Anesthesiology, Wuhu No. 1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the analgesia effect of nalbuphine as an adjuvant to ropivacaine in transversus abdominis plane (TAP) block in women following cesarean section. ***Methods***: Sixty pluripara undergoing elective cesarean delivery by combined spinal and epidural anesthesia were recruited and randomized into two groups. Women in group R($n=30$) underwent post-operative TAP block using single 0.25% ropivacaine, and those in group RN($n=30$) were given 0.25% ropivacaine plus 40 mg nalbuphine. After cesarean delivery, all patients received ultrasound guided bilateral TAP block, and patient-controlled intravenous analgesia(PCIA). The indicators, including pain scoring on VAS at resting and coughing as well as Ramsay sedation scoring at 2, 6, 12, 24 and 48h after surgery, total dose of sulfentanil, time to the initial use of PCIA, anal exhaust after surgery, the first autonomic micturition after removal of the catheter, incidence of adverse reactions and patient satisfaction, were maintained and compared between the two groups. ***Results***: Women in the group RN had significantly lowered VAS scoring at resting at 2, 6, and 12 h, and at cough at 2, 6, 12, and 24 h following operation, yet higher scoring for Ramsay sedation(all $P<0.05$). Reduced total dose of sufentanil and delayed initiation of PCIA, earlier postoperative anal exhaust, removal of the catheter and automatic micturition were observed at 24 h after surgery, and significantly decreased adverse response including nausea, vomiting and chilly yet higher satisfaction rate with the analgesia were recorded at 48 h following surgery in group RN(all $P<0.05$). No complications such as hematomas and infections related to TAP block occurred in both groups. ***Conclusion***: Combined use of nalpuphine with ropivacaine can lead to better analgesia effect than single dose of ropivacaine and higher satisfaction in women undergone cesarean section.

【**Key words**】ropivacaine; transversus abdominis plane block; nalbuphine; cesarean section; postoperative analgesia

剖宫产手术的术后急性疼痛有手术切口疼痛和子宫收缩疼痛,剧烈的子宫收缩疼痛有时使用椎管内麻醉镇痛或阿片类药物都不能减轻[1]。吴功名[2]报道纳布啡静脉注射对剖宫产术后的镇痛效

基金项目:芜湖市科技计划项目(2016hm15)
收稿日期:2020-01-13
作者简介:韩苗华(1970-),男,副主任医师,(电话)13956180992,(电子信箱)1204725880@qq.com。

果比舒芬太尼强,不仅能降低产妇产后的抑郁风险,还能减少疼痛因子分泌,乳汁中麻醉药物含量更低。Abdelhamid 等[3]报道纳布啡复合局麻药用于超声引导下臂丛神经阻滞,能延长感觉和运动阻滞时间。本研究拟探讨纳布啡复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞用于剖宫产术后镇痛的强化效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选择经产妇60例,单胎,足月(孕37~42周),年龄20~30岁,体质量50~80 kg,ASA Ⅰ~Ⅱ级,无椎管内麻醉禁忌,无妊娠合并症,无研究药物过敏史,无慢性疼痛史,无慢性胃肠溃疡史,术前凝血功能正常,腹壁皮肤无感染及破损,初产为腹壁皮肤横切口,接受术后PCIA。随机数字表法将产妇分为0.25%罗哌卡因(R组)和0.25%罗哌卡因+40 mg纳布啡(RN组),每组30例,均在腰硬联合麻醉下行子宫下段横式切口剖宫产术。本研究经芜湖市第一人民医院伦理委员会批准,并和经产妇及其家属签署知情同意书。

1.2 麻醉和术后镇痛方法 患者常规术前禁食禁饮,无术前用药。入室后开放静脉,常规监护吸氧,先输注乳酸钠林格注射液10 mL/kg。所有患者选择L3~4间隙行腰硬联合穿刺,蛛网膜下腔注入重比重0.5%布比卡因2.2 mL,硬膜外腔导管留置长度为4 cm向头侧置管,调整麻醉阻滞平面至T6。如果麻醉平面低于T6,予硬膜外腔导管回抽无血液或脑脊液后推注2%利多卡因5 mL。所有患者新生儿取出后10 min给予阿扎司琼(批号为1909191,南京正大天晴制药有限公司)10 mg加氟比洛芬酯(批号为3E189H,北京泰德制药股份有限公司)50 mg静滴。本研究中所有患者均采用耻骨上横式切口。术前或术中收缩压<90 mmHg或下降超过基础值的30%时,床左倾10~15°处理或麻黄碱10 mg静脉推注,并加快输液速度。术毕拔出硬膜外导管,接PCIA泵。PCIA配方药为舒芬太尼(批号为91A09051,宜昌人福药业有限公司)100 μg加阿扎司琼10 mg总容量为100 mL,背景剂量2 mL/h,单次按压2 mL,锁定时间20 min。

1.3 腹横肌平面阻滞方法 手术结束后,所有患者均采用超声引导后路法腹横肌平面阻滞。患者取侧卧位,使用便携式超声仪将超声探头垂直于皮肤置于腋中线水平。看到清晰腹部各层结构后,逐渐将超声探头向腰椎方向后移,直至看到脊柱边缘的腰方肌时,用记号笔标记。消毒标记点及周围皮肤并铺巾,然后用无菌手套包裹涂抹耦合剂的探头,使用一次性18 G静脉穿刺针(规格1.3×48 mm,美国BD公司),采用平面内技术进针,将针尖置于腰方肌和腹横肌之间,回抽无血无气,注入2 mL生理盐水。当看见生理盐水在腰方肌和腹横肌之间筋膜扩散时,R组注射0.25%罗哌卡因(批号:21190901,成都天台山制药有限公司公司)30 mL;RN组注射0.25%罗哌卡因+40 mg纳布啡(批号:91J08011,宜昌人福药业有限公司)混合液30 mL。每组患者对侧同样操作注入相同药液30 mL,所有腹横肌平面阻滞均由一名高年资麻醉医生操作,术后由一名不知情的麻醉医生随访并记录。

1.4 观察指标 记录两组术中出血量及手术时间;记录两组术后2、6、12、24、48 h的静息及咳嗽疼痛VAS评分(0分为无痛;1~3分为轻度疼痛;4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛;10分为无法忍受的剧痛)。术后48 h内VAS≥4分时,首先静脉按压一次PCIA泵自控按钮。如果5 min内疼痛评分仍然≥4分时,静脉注射曲马多(批号:H20091072,Grunenthal GmbH公司,德国)100 mg进行镇痛。Ramsay镇静评分(1分,焦虑、躁动不安;2分,清醒、安静合作;3分,嗜睡、对指令有反应;4分,嗜睡、对刺激反应敏捷;5分,嗜睡、对刺激反应迟钝;6分,嗜睡、对刺激无任何反应);记录术后两组24 h内PCIA舒芬太尼使用总量及首次按压时间;术后肛门排气时间,拔除导尿管后首次排尿时间;记录阻滞穿刺部位血肿、感染、恶心、呕吐、皮肤瘙痒等不良反应的发生及对术后镇痛满意度评分。

1.5 统计学分析 采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料采用例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇基本情况的比较 两组产妇年龄、身高、体质量及术中出血量和手术时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组产妇术后48 h VAS评分及Ramsay镇静评分的比较 与R组比较,RN组静息VAS评分在术后2、6、12 h时较低($P<0.05$);咳嗽VAS评分在术后2、6、12、24 h时较低($P<0.05$);Ramsay镇静评分在术后2、6、12、24 h时较高($P<0.05$)。见表2。

表1　两组产妇年龄、体质量等基本情况比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

组别	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	ASA 分级Ⅰ/Ⅱ级	术中失血量/mL	手术时间/min
R 组	32.2±4.5	160.5±4.3	70.9±7.3	12/18	383±32	40.1±5.3
RN 组	31.7±4.1	161.2±4.0	71.5±6.9	11/19	372±36	42.2±5.5
t/χ^2	0.450	0.653	0.327	0.071	1.251	1.506
P	0.654	0.516	0.745	0.791	0.216	0.138

表2　两组产妇术后 48 h VAS 评分及 Ramsay 镇静评分的比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

观察指标	组别	n	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
静息时 VAS 评分	R 组	30	2.13±0.73	4.37±0.81	4.00±0.83	3.10±0.61	2.20±0.41
	RN 组	30	1.50±0.68[a]	2.57±0.68[a]	2.53±0.73[a]	2.97±0.67	2.13±0.43
		$F_{时间}$	69.554	$F_{组别}$	108.251	$F_{组别\times时间}$	20.579
		$P_{时间}$	0.000	$P_{组别}$	0.000	$P_{组别\times时间}$	0.000
咳嗽时 VAS 评分	R 组	30	1.97±0.61	4.23±0.77	5.10±0.61	3.93±0.69	2.43±0.50
	RN 组	30	1.33±0.55[a]	2.57±0.73[a]	3.03±0.61[a]	2.43±0.57[a]	2.17±0.65
		$F_{时间}$	133.755	$F_{组别}$	286.748	$F_{组别\times时间}$	20.808
		$P_{时间}$	0.000	$P_{组别}$	0.000	$P_{组别\times时间}$	0.000
Ramsay 镇静评分	R 组	30	1.40±0.62	1.47±0.57	1.67±0.55	1.67±0.61	1.97±0.67
	RN 组	30	1.93±0.69[a]	1.90±0.71[a]	2.17±0.70[a]	2.23±0.68[a]	2.20±0.66
		$F_{时间}$	4.464	$F_{组别}$	43.173	$F_{组别\times时间}$	0.604
		$P_{时间}$	0.002	$P_{组别}$	0.000	$P_{组别\times时间}$	0.660

注:与 R 组比较,a$P<0.05$。

2.3　术后 24 h 两组舒芬太尼总用量、首次按压镇痛泵、术后通气及首次排尿时间比较　与 R 组比较,RN 组术后 24 h PCIA 中舒芬太尼总消耗量减少,距离手术结束首次按压 PCIA 时间延长,术后通气时间、拔出导尿管后首次排尿时间缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者均未使用曲马多补救镇痛。见表3。

表3　两组术后 24 h 舒芬太尼总用量等相关指标比较($n=30,\bar{x}\pm s$)

组别	n	舒芬太尼总用量/μg	首次按压 PCIA 时间/h	术后通气时间/h	拔出导尿管后首次排尿时间/h
R 组	30	63.4±7.4	8.5±3.4	23.6±4.4	20.5±3.9
RN 组	30	54.3±4.1	16.5±6.7	18.6±5.1	16.3±4.1
t		5.892	5.832	7.303	4.065
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4　术后 48 h 两组产妇术后不良反应及满意度的比较　RN 组恶心呕吐及寒颤反应发生率低于 R 组($P<0.05$);两组均未见与腹横肌平面阻滞操作引起的血肿、感染等不良反应。RN 组的镇痛满意度评分高于 R 组($P<0.05$)。见表4。

表4　两组术后 48 h 产妇不良反应及满意度比较[n(%)]

组别	n	头晕	恶心呕吐	皮肤瘙痒	寒颤	满意度/%
R 组	30	1(3.3)	6(20.0)	1(3.3)	6(20.0)	87.2±7.1
RN 组	30	1(3.3)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	93.3±4.9
t/χ^2		0.000	4.630	0.000	4.630	3.873
P		1.000	0.031	1.000	0.031	0.000

3　讨论

后路法 TAP 阻滞是把药液注射在腹横筋膜与腰方肌之间,从而使药液往后扩散到达椎旁间隙,逐渐在 T4～L1 之间扩散[4]。梁晶晶等[5]研究报道后路法 TAP 阻滞比侧路法 TAP 阻滞可以为剖宫产患者提供更好的术后镇痛,可降低术后镇痛药的需求。因此本研究采用后路法 TAP 阻滞进行术后镇痛。

本研究结果发现,40 mg 纳布啡复合 0.25% 罗哌卡因用于腹横肌平面阻滞能强化剖宫产术后的镇痛效果,比单独使用罗哌卡因镇痛效果好。这与 Abdelhamid 等[3]的研究结果一致。也有文献报道纳布啡复合局麻药用于蛛网膜下腔阻滞[6]和硬膜外阻滞[7-8],都能增强镇痛效果。

(下转第 266 页)

·麻醉医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0263-04

超声测量舌厚度在鼾症手术患者困难气道的预测价值

周玉梅[1],袁益民[1],姚卫东[1],李元海[2]

(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科,安徽 芜湖 241001;2.安徽医科大学第一附属医院 麻醉科,安徽 合肥 230022)

【摘 要】**目的**:探讨超声测量舌厚度与鼾症手术患者困难喉镜显露的关系。**方法**:全麻气管插管的择期鼾症手术患者,采用超声测量舌厚度。插管前进行气道评估,包括张口度(IID)、甲颏距离(TMD)、改良 Mallampati 分级(MMT)。根据 Cormack-Lehane(CL)喉镜分级,患者被分为非困难(1 级和 2 级)和困难(3 级和 4 级)喉镜显露组。对比困难喉镜显露与非困难喉镜显露的舌厚度差异,并采用相关性分析和回归分析舌厚度对困难喉镜显露的预测。**结果**:纳入鼾症患者 73 例,困难喉镜显露(DL)22 例(30%),气管插管困难者 5 例(6.8%),无气管插管失败患者。鼾症患者 DL 组舌厚度数值大于非 DL 组($P<0.05$),而鼾症患者 DL 组 IID、TMD 小于非 DL 组($P<0.05$)。DL 与舌厚度($r_s=0.507$)呈正相关($P<0.05$),与 IID($r_s=-0.438$)、TMD($r_s=-0.327$)呈负相关($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,舌体厚度的数值增加($OR=24.077$)和 TMD 的数值减少($OR=2.604$)是 DL 的危险因素。**结论**:超声准确测量舌厚度和甲颏距离的测量有助于鼾症患者困难气道的预测,舌厚度与鼾症患者的困难喉镜显露相关性更高。

【关键词】B 超;鼾症;舌体厚度

【中图号】R 445.1;R 766.4 【文献标志码】A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.016

Predicting value for difficult laryngoscopy in patients with osahs by measuring tongue thickness with ultrasonography

ZHOU Yumei, YUAN Yimin, YAO Weidong, LI Yuanhai

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

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the relationship between tongue thickness measured by ultrasound and the difficult laryngoscope in patients with osahs. ***Methods***: All patients with osahs included in current study underwent airway sonography for measuring the tongue thickness and airway assessment before operation. The airway assessment consisted of inter-incisor distance(IID), thyromental distance(TMD) and modified Mallampati test(MMT). Then the patients were allocated to easy(CL 1 and 2) or difficult(CL 3 and 4) laryngoscopy during general anesthesia with endotracheal intubation on Cormack-Lehane laryngoscopic grading basis to compare easy and difficult laryngoscopy and tongue thickness. Correlation and logistic regression analysis were used to define the predicting value for tongue thickness and difficult laryngoscopy. ***Results***: In the 73 patients with osahs included, difficult visualization of the larynx(DL) occurred in 22(30%), and difficult endotracheal intubation in 5(6.8%). No failure of endotracheal intubation occurred. Index of tongue thickness by DL was greater in patients with osahs than in those without DL($P<0.05$), yet the values of IID and TMD were lower in DL group than in non-DL group($P<0.05$). DL was positively related to tongue thickness($r_s=0.507$), and negatively to IID($r_s=-0.438$) and TMD($r_s=-0.327$)($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that increased tongue thickness($OR=24.077$) and decreased TMD($OR=2.604$) were the risk factors for difficult laryngoscopy. ***Conclusion***: Accurate measurement of the tongue thickness by sonography and the thyromental distance are helpful to predict difficult laryngoscopy, and the correlation is much higher between tongue thickness and difficult laryngoscopy in patients with osahs.

【**Key words**】B-mode ultrasonography; osahs; tongue thickness

上呼吸道阻塞在鼾症患者中很常见,更多的患者需要手术来改善睡眠质量[1]。鼾症患者在麻醉期间通常会出现困难气道,因为舌体厚度增加,这会影响喉镜检查的结果并增加困难气道的风险[2]。

基金项目:安徽省教育厅自然科学研究重点项目(KJ2015A149)

收稿日期:2019-12-09

作者简介:周玉梅(1980-),女,主治医师,博士,(电话)13955327150,(电子信箱)13955327150@163.com;

李元海,男,主任医师,(电子信箱)liyuanhaili123@163.com,通信作者。

虽然困难插管较为罕见,但可能会导致严重缺氧,甚至危及生命。准确的气道评估可以减少非预期的困难插管[3-4]。基于现有的证据,CT 和 MRI 被认为是鼾症患者的有效上呼吸气道成像技术[5-6],它们可以提供高精度的气道和周围组织的三维评估。然而,上述两种技术存在缺点,CT 技术的缺点是使用电离辐射,MRI 由于零电离辐射而更安全,但价格更贵。因而还没有一种简单、安全、准确和可用的成像测量方法。气道超声检查是一种床旁简便的无创诊断工具,它能够可视化和测量预测困难气道管理相关的参数[7]。越来越多的麻醉医师在日常气道评估中使用超声检查。舌厚度在预测鼾症气道困难中的应用尚不明确。在本研究中,我们假设从颏下角度测量舌厚度,可以有效评估鼾症患者的气道条件。

1　资料与方法

1.1　研究对象　本研究于 2014 年 1 月 1 日 ~2019 年 11 月 30 日在弋矶山医院进行,纳入需要进行气管插管全身麻醉的鼾症手术患者 73 例,年龄 18 周岁以上。本研究得到所有患者的书面知情同意并获得弋矶山医院伦理委员会批准。参与本研究的成员均为工作 5 年以上主治医师。根据 Cormack-Lehane 水平的喉镜检查标准,将其分为非困难喉镜显露(CL1、CL2)和困难喉镜显露(CL3、CL4)两组。纳入标准:①年龄>18 岁的鼾症患者;②ASA 分为Ⅰ~Ⅲ级;③全身麻醉并需气管插管者。排除标准:①退出研究的患者;②改变麻醉方案或取消气管插管者;③缺少患者特征或研究变量(年龄、BMI、性别和改良的 mallampati 分级);④根据病史预测困难插管者;⑤存在大体解剖畸形、外伤、肿瘤和声门下气道狭窄者;⑥无法进行标准筛查试验(颈椎不能活动或无法张口直接喉镜检查)者。

1.2　气道评估　采用低频凸阵超声探头(S8;SonoScape Corp LP,深圳)进行气道超声测量舌厚度。所有患者均在麻醉前进行气道超声和气道评估,两名医生在气道超声专家的指导下进行舌厚度超声测量。所有入选患者均处于仰卧位,颈部最大伸展,超声探头置于矢状面下颏部,以获得最佳可能的视野。患者闭嘴,舌尖轻触门牙,放松不发声,整个舌轮廓清晰可见并保存。舌厚度从舌面到颏下皮肤测量的最大尺寸。在术前一天进行无创性检查的气道评估,包括张口度(inter-incisor distance ,IID)、甲颏距离(thyromental distance,TMD)、改良 Mallampati 分级(modified Mallampati test,MMT)。

1.3　麻醉方法　患者进入手术室后,需进行血压、心电图、血氧饱和度、呼气末二氧化碳等常规检查,通过面罩通气给氧。全身麻醉诱导为咪唑安定(0.02 ~ 0.04 mg/kg)、舒芬太尼(0.0006 mg/kg)、异丙酚(1 ~2 mg/kg)或者依托咪脂(0.2 ~0.3 mg/kg)、神经肌肉阻滞剂选择维库溴铵(0.1 mg/kg)、罗库溴铵(0.6 mg/kg)或顺阿曲库铵(0.15 mg/kg)任意一种。其中一位主治麻醉医师在肌松药物完全起效后进行喉镜检查,使用 Macintosh 3 号或 4 号喉镜片,按压环状软骨可以改善声门的视野。气管导管的型号和类型由操作者根据患者及手术情况而定。

1.4　观察指标　记录患者性别、年龄、身高、体质量、BMI,并进行气道评估,包括 IID、MMT、TMD,超声测量舌厚度。插管前测定 Cormack-Lehane 喉镜分级。

1.5　统计分析　采用 SPSS 18.0 进行数据统计分析。计量资料以均数和标准差表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。困难喉镜显露与气道评估指标的相关性采用 Spearman 相关分析,并采用多因素 logistic 回归分析困难喉镜显露的预测因子。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料　共有 73 例患者(男性 52 例,女性 21 例)被纳入研究。困难喉镜显露者 22 例(30%),气管插管困难者 5 例(6.8%),无气管插管失败者。困难喉镜显露组舌厚度大于非困难喉镜显露组($P<0.05$),困难喉镜显露组 IID 和 TMD 小于非困难喉镜显露组($P<0.05$),困难喉镜显露组与非困难喉镜显露组在年龄、性别、BMI、MMT 分级上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　患者一般资料

组别	年龄/岁	性别/(男/女)	BMI/(kg/m^2)	舌厚度/cm	IID/cm	TMD/cm	MMT >2 级(是/否)
困难喉镜显露组(n=22)	36.77±5.94	18/4	29.44±2.83	6.42±0.47	4.00±0.20	6.84±0.76	16/6
非困难喉镜显露组(n=51)	36.35±4.94	34/17	28.51±1.47	5.83±0.43	4.26±0.38	7.33±0.72	35/16
t/χ^2	0.313	1.722	1.848	5.231	3.025	2.624	0.123
P	0.755	0.189	0.069	0.000	0.003	0.011	0.726

2.2 困难喉镜显露与气道评估指标的 Spearman 相关系数 结果显示,困难喉镜显露与舌厚度(r_s=0.507)呈正相关(P<0.05),与 IID(r_s=-0.438)、TMD(r_s=-0.327)呈负相关(P<0.05),而与年龄(r_s=-0.054)、性别(r_s=0.154)、BMI(r_s=0.052)、MMT(r_s=0.144)相关性无统计学意义(P>0.05)。见表2。

2.3 与喉镜显露相关的预测因子 根据单因素分析结果,按照纳入与排除标准,共有4个变量(BMI、舌厚度、IID 和 TMD)进入多因素 logistic 回归分析。结果显示,舌体厚度增加(OR=24.077)和 TMD 减少(OR=2.604)是喉镜显露的危险因素。见表3。

表2 困难喉镜显露与气道评估指标的相关系数

指标	r_s	P
年龄/岁	-0.054	0.652
性别	0.154	0.195
BMI/(kg/m^2)	0.052	0.659
舌厚度/cm	0.507	0.000
IID/cm	-0.438	0.000
TMD /cm	-0.327	0.005
MMT	0.144	0.225

表3 预测困难喉镜显露检查的有效性参数

变量名	β	*S. E.*	*Wald*	P	OR	95% *CI*
常数项	-13.584	5.967	5.183	0.023		
舌厚度/cm	3.181	0.894	12.675	0.000	24.077	4.322~105.377
TMD /cm	0.956	0.447	4.581	0.032	2.604	1.083~6.250

3 讨论

对于外科医生和麻醉医师来说,非预期的鼾症气道困难是最大的挑战[8]。本研究证实了困难喉镜显露与超声测量的舌厚度之间的联系。它可能有助于鉴别鼾症麻醉患者的困难气道。我们发现,在有困难喉镜显露的受试者中,超声测量的舌厚度比非困难喉镜显露的受试者要高。Spearman 相关系数分析显示舌厚度与困难喉镜显露有相关性,高于 IID 和 TMD,与姚卫东等[9]的研究结果一致。有证据表明,高 BMI 是导致鼾症的一个随机因素[10]。然而,本研究显示 BMI 与困难喉镜检查相关性较低,高 BMI 不是困难喉镜显露的危险因素。我们的研究结果支持高 BMI 是困难和失败气管插管的弱预测因子的观点[11]。BMI 高,舌头不厚的病人也容易插管,这可以解释为较厚的舌头可能比高 BMI 与困难的喉镜显露有更直接的关系。我们观察到舌厚度和高 BMI 之间有显著的相关性,这可以解释为高 BMI 会导致舌头变厚,影响气管插管。在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中,舌厚度比肥胖更能预测困难喉镜显露。先前的研究[12]揭示了 Mallampati 分级和超声测量之间的显著相关性。一般认为舌厚度的增加会影响改良 Mallampati 试验。但舌厚度与改良 Mallampati 试验之间的低相关系数并不完全支持这一观点。这可以解释在鼾症中舌厚度可能是比 Mallampati 分级更稳定的测量方法。Spearman 相关系数分析表明,IID 与困难喉镜检查有相关性,这一发现与之前的研究一致[12]。本研究的局限性:①样本量较小,有待今后进一步的多中心大样本研究证实;②本研究未列入鼾症患儿在喉镜检查困难的情况下舌厚度,下一步将进行包括所有年龄组的系统研究。

【参考文献】

[1] MILLER SC,NGUYEN SA,ONG AA,*et al*. Transoral robotic base of tongue reduction for obstructive sleep apnea:a systematic review and meta-analysis [J]. Laryngoscope,2017,127(1):258-265.

[2] FERNANDEZ-BUSTAMANTE A,BARTELS K,CLAVIJO C,*et al*. Preoperatively screened obstructive sleep apnea is associated with worse postoperative outcomes than previously diagnosed obstructive sleep apnea [J]. Anesth Analg,2017,125(2):593-602.

[3] 王斌,吴昊,金孝岠,等. 改良 Mallampati 分级和甲颏距离的不同联合方法预测困难气道[J]. 皖南医学院学报,2016,35(5):492-495.

[4] 姚卫东,李元海,吴昊,等. 张口度的实测方法与手指估测方法在预测困难气道中的价值比较[J]. 皖南医学院学报,2015,34(5):489-492.

[5] BUCHANAN A,Cohen R,LOONEY S,*et al*. Cone-beam CT analysis of patients with obstructive sleep apnea compared to normal controls [J]. Imaging Sci Dent, 2016,46(1):9-16.

[6] AVCI S,LAKADMYALI H,AYDIN E,*et al*. Relationships among retropalatal airway, pharyngeal length, and craniofacial structures determined by magnetic resonance imaging in patients with obstructive sleep apnea [J]. Sleep Breath. 2019,23(1):103-115.

[7] CHEN JW,HUANG CC,WENG CK,*et al*. Simultaneous recording of ultrasound and polysomnography during natural sleep in patients with obstructive sleep apnea:a pilot study [J]. J Sleep Res,2017,26(4):481-486.

[8] STIERER TL. Obstructive sleep apnea,sleep disorders,and perioperative considerations [J]. Anesthesiol Clin,2015,33(2):305

-314.
[9] WEIDONG Y, BIN W. Can tongue thickness measured by ultrasonography predict difficult tracheal intubation [J]? British Journal of Anaesthesia, 2016, 118(6): 601-609.
[10] PEPPARD PE, HAGEN EW. The Last 25 years of obstructive sleep apnea epidemiology-and the next 25 [J]? Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(3): 310-312.
[11] LUNDSTROM LH, MOLLER AM, ROSENSTOCK C, *et al*. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish Anesthesia Data Base [J]. Anesthesiology, 2009, 110(2): 266-274.
[12] ADHIKARI S, ZEGER W, SCMIER C, *et al*. Pilostudy to determine the utility of point-of-care ultrasound in the assessment of difficult laryngoscopy [J]. Acad Emerg Med, 2011, 18(7): 754-758.

(上接第 262 页)

纳布啡为 14-氢氧根吗啡衍生物,是阿片受体 κ 激动-μ 拮抗剂。纳布啡的镇痛效能和吗啡相似,有镇静作用,但是因为其对呼吸抑制有天花板效应,皮肤瘙痒发生率更低,心血管副作用更小,现在越来越多地应用于临床[9]。

有文献报道[10]肌肉或静脉注射纳布啡对剖宫产术后进行镇痛,发现母乳和婴儿中纳布啡含量极低,因此可安全用于母乳喂养。Harold 等[11]曾报道纳布啡 10 mg 静推,3 min 后能缓解吗啡 15 mg 静推所引起的奥狄括约肌痉挛。Sheila 等[12]报道静脉注射 10mg 纳布啡能逆转硬膜外吗啡所引起的膀胱逼尿肌松弛产生的尿潴留。本研究发现纳布啡复合罗哌卡因组患者术后肛门排气时间及排尿时间早于单纯罗哌卡因组,这样有利于术后经产妇的早日快速康复。纳布啡复合罗哌卡因局部注射的强化作用,除了药物吸收后的全身作用外,是否有增强局部阻滞作用,还有待进一步研究。

综上所述,40 mg 纳布啡复合 0.25% 罗哌卡因用于腹横肌平面阻滞能强化经产妇剖宫产术后的镇痛效果,提高患者满意度。

【参考文献】

[1] 徐一刚,孙正英,孙杰,等. 帕瑞昔布在经产妇剖宫产术后减轻子宫收缩痛观察[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(9):885-887.
[2] 吴功名. 盐酸纳布啡对剖宫产术后产妇的镇痛效果和产后抑郁的预防效果[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(12):76-77.
[3] ABDELHAMID BM, OMAR H. Nalbuphine as an adjuvant to 0.25% levobupivacaine in ultrasoundguided supraclavicular block provided prolonged sensory block and similar motor block durations (RCT) [J]. Journal of Anesthesia, 2018, 32(4): 551-557.
[4] FINNERTY O, MCDONNELL JG. Transversus abdominis plane block [J]. Current Opinion in Anesthesiology, 2012, 25(5): 610-614.
[5] 梁晶晶,罗燕,何华英. 后路法和侧路法腹横肌平面阻滞对剖宫产术后镇痛效果的比较[J]. 四川医学,2019,40(9):943-946.
[6] JYOTHI B, GOWDA S, SHAIKH SI. A comparison of analgesic effect of different doses of intrathecal nalbuphine hydrochloride with bupivacaine and bupivacaine alone for lower abdominal and orthopedic surgeries [J]. Indian Journal of Pain, 2014, 28(1): 18-23.
[7] BABU S, GUPTA BK, GAUTAM GK. A comparative study for post operative analgesia in the emergency laparotomies: thoracic epidural ropivacaine with nalbuphine and ropivacaine with butorphanol [J]. Anesthesia, Essays and Researches, 2017, 11(1): 155-159.
[8] CHATRATH V, ATTRI JP, BALA A, *et al*. Epidural nalbuphine for postoperative analgesia in orthopedic surgery [J]. Anesthesia, Essays and Researches, 2015, 9(3): 326-330.
[9] ZENG Z, LU J, SHU C, *et al*. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 10927.
[10] JACQZ-AIGRAIN E, SERREAU R, BOISSINOT C, *et al*. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery [J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2007, 29(6): 815-818.
[11] HAROLD K, HUMPHREYS HK, FLEMING NW. Opioid-induced spasm of the sphincter of Oddi apparently reversed by nalbuphine [J]. Anesthesia & Analgesia, 1992, 74(2): 308-310.
[12] SHEILA E. COHEN SE, RATNER EF, KREITZMAN TR, *et al*. Nalbuphine is better than naloxone for treatment of side effects after epidural morphine [J]. Anesthesia and Analgesia, 1992, 75(5): 747-752.

·影像医学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0267-03

3D-STI 在急性前壁心肌梗死评估中的应用价值

邵芸青[1],李 骥[1],冯雪虹[2]
(1.如皋市人民医院 超声科,江苏 如皋 226500;2.无锡市第二人民医院 心功能室,江苏 无锡 214000)

【摘 要】**目的**:分析 3D-STI 测量左心室径向应变(RS)、纵向应变(LS)在评价急性前壁心肌梗死左心功能及再灌注中的应用价值。**方法**:选取 2016 年 1 月~2017 年 4 月间如皋市人民医院收治的 100 例急性前壁心肌梗死患者作为观察组,并同期选择 100 例健康体检者作为对照组;采用 3D-STI 技术检查患者 RS、LS;以随访结果作为金标准,分析 RS、LS 在评价急性前壁心肌梗死左心功能及再灌注中的应用价值。**结果**:观察组 3D-STI 测量 LS 及 RS 的绝对值均高于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 LVEF、LAD 水平均低于对照组($P<0.05$),且观察组 LVESV 及 LVEDV 均高于对照组;3D-STI 检测 RS 指标预测左心功能良好共 53 例,LS 预测良好 56 例;3D-STI 检测 RS 指标预测心肌再灌注阳性共 48 例,LS 预测阳性 49 例;3D-STI 检测 LS、RS 预测左心功能及心肌再灌注的灵敏度及特异度均高于 85%,且 ROC 曲线下面积均>0.85。**结论**:3D-STI 测量左心室 LS、RS 可有效评价并预测急性前壁心肌梗死左心功能及再灌注,其灵敏度及特异度均较高,具有较高的临床应用价值。

【关键词】3D-STI;左心室纵向应变;径向应变;急性前壁心肌梗死;左心功能;再灌注
【中图号】R 542.2 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.017

Value of 3D-STI in evaluation of acute anterior myocardial infarction

SHAO Yunqing, LI Ji, FENG Xuehong
Department of Ultrasound, Rugao People's Hospital, Rugao 226500, China

【**Abstracts**】***Objective***: To assess the value of left ventricular radial strain (RS) and longitudinal strain (LS) measured by three-dimensional speckle tracking imaging (3D-STI) in evaluating left ventricular function and reperfusion in patients with acute anterior myocardial infarction. ***Methods***: One hundred patients with acute anterior myocardial infarction, admitted to and treated in Rugao People's Hospital, were included From January 2016 to April 2017 in observational group, and another 100 healthy subjects undergoing health examination in the corresponding period were recruited as controls. 3D-STI technique was used to measure the RS and LS, and the follow-up results were used as gold standard to analyze the role of RS and LS in evaluating left ventricular function and reperfusion of acute anterior myocardial infarction. ***Results***: The absolute values of LS and RS measured by 3D-STI in the observational group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) and left anterior descending artery (LAD) levels were significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$), yet left ventricular end-systolic volume (LVESV) and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) were higher in the observational group than in the control group. Good left ventricular function predicted by 3D-STI was seen in 53 subjects, and good LS in 56. Positive reperfusion as RS and LS predicted by 3D-STI was found in 48 and 49 cases, respectively. The sensitivity and specificity of 3D-STI in predicting left ventricular function and myocardial reperfusion wereover 85%, and the area under ROC curve was greater than 0.85%. ***Conclusion***: Measurement of left ventricular longitudinal strain and radial strain by 3D-STI can effectively evaluate and predict left ventricular function and reperfusion in patients with acute anterior myocardial infarction, suggesting that this technique has clinical value due to its higher sensitivity and specificity.

【**Key words**】3D-STI; left ventricular longitudinal strain; radial strain; acute anterior myocardial infarction; left ventricular function; reperfusion

随着人们生活水平的提高及社会的发展,心血管疾病的临床发病率呈现明显的逐年升高趋势,且具有较高的病死率及致残率,对人们的健康产生严重威胁,已成为导致城乡居民死亡原因之一[1]。急性前壁心肌梗死是在患者冠状动脉病变基础上由斑块破裂、出血、血栓而引起的冠状动脉堵塞,进而导致患者血供减少或中断,造成心肌急性缺血性坏死,并可能导致患者出现死亡[2]。目前,临床上在对急

基金项目:无锡市卫生计划生育委员会科研项目(QNRC064)
收稿日期:2019-09-12
作者简介:邵芸青(1985-),女,住院医师,(电话)13862735198,(电子信箱)sll198510011001@163.com。

性前壁心肌梗死患者进行治疗时常重建心外膜冠脉血供,并恢复心肌血流灌注[3]。但有学者指出,由于心肌内小血管常无法有效灌注,因而心肌坏死病灶修复困难,缺血再灌注易出现急性心力衰竭、心脏破裂并导致患者死亡[4]。因此,现阶段临床中急需有效、简单评价急性前壁心肌梗死再灌注后风险的检测手段[5]。临床中三维斑点追踪成像技术(3D-STI)逐渐推广应用,相对于传统的二维斑点追踪成像技术,采用3D-STI技术干预可有效分析患者心肌纵向、面积、周边应变等信息,可准确、简单反映心肌应变分布情况[6]。但3D-STI在评估急性前壁心肌梗死患者再灌注及左心功能的应用仍鲜有报道,笔者收集了如皋市人民医院收治的急性前壁心肌梗死患者的临床资料,分析3D-STI测量左心室纵向应变、径向应变在评价急性前壁心肌梗死左心功能及再灌注中的应用价值。

1　资料与方法

1.1　入组及排除标准　入组标准:①患者发病后12 h内行PCI手术方案进行治疗;②患者采用溶栓治疗;③无严重心律失常;④未出现昏迷;⑤对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:①心源性休克或急性心衰患者;②肺纤维化、严重肺气肿及换气功能不良者;③尿毒症患者;④明显酸中毒患者;⑤严重出血倾向患者;⑥主动申请退出本研究者。

1.2　一般资料　经如皋市人民医院伦理委员会批准,选取2016年1月~2017年4月间如皋市人民医院收治的100例急性前壁心肌梗死患者作为本研究观察组,并同期选择100例健康体检者作为对照组。观察组中男58例、女42例,年龄20~73(46.82±10.21)岁,高血压58例、高血脂42例、高血糖39例,吸烟史37例、饮酒史43例;对照组中男54例、女46例,年龄21~74(47.12±9.89)岁,高血压61例、高血脂41例、高血糖40例,吸烟史38例、饮酒史45例。两组患者性别、年龄等一般临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3　方法　本研究采用3D-STI技术对受试者进行检查,主要包括左心室径向应变(radial strain,RS)、纵向应变(longitudinal strain,LS)。采用VIVI E9彩色多普勒超声诊断仪(GE),探头为4V-D 4D,频率1.6~3.5 MHz,采集受试者三维图像,在检测时患者取左侧卧位,保证患者情绪稳定后开始检测。

1.4　随访　对患者随访1年,每3个月进行一次电话随访,治疗3 d后首次采集患者3D-STI图像及检测结果。记录两组患者终点事件[7]:包括术后严重心律失常、术后心梗、术后再次心衰、死亡。入院时记录入组者临床资料及随访结果。

1.5　统计学方法　本组研究中使用SPSS 18.0软件包行统计学分析,采用均值±标准差表示计量资料,组间比较采用t检验;百分率(%)表示计数资料,以随访预后质量结果及心功能调查结果作为金标准,灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%,特异度=真阴性/(真阴性+假阳性)×100%,绘制ROC曲线分析各指标诊断价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　急性前壁心肌梗死3D-STI测量结果　结果显示,观察组患者3D-STI测量LS及RS均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表1。

表1　急性前壁心肌梗死3D-STI测量结果

组别	n	RS	LS
观察组	100	-12.43±2.18	34.28±7.38
对照组	100	-8.93±.14	25.83±8.12
t		9.156	7.701
P		0.000	0.000

2.2　左心功能检查结果　结果显示,观察组患者LVEF、LAD水平均低于对照组($P<0.05$),而观察组患者LVESV、LVEDV均高于对照组($P<0.05$)。详见表2。

表2　左心功能检查结果

组别	n	LVEF	LVESV	LVEDV	LAD
观察组	100	58.38±5.93	76.38±10.28	134.28±10.93	36.38±2.83
对照组	100	62.58±6.12	66.21±7.91	108.31±9.84	40.18±3.72
t		4.929	7.841	17.658	8.130
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3　3D-STI预测左心功能及再灌注价值　结果显示,观察组患者3D-STI检测RS指标预测左心功能良好49例,LS预测良好51例;观察组患者3D-STI检测RS指标预测心肌再灌注阳性44例,LS预测阳性43例。3D-STI检测LS、RS预测左心功能及心肌再灌注的灵敏度及特异度均高于85%,且ROC曲线下面积均>0.85,详见表3。

表3 3D-STI预测左心功能及再灌注价值

预后	指标	预测结果	金标准检查结果 阳性	金标准检查结果 阴性	灵敏度/%	特异度/%	曲线下面积
左心功能	RS	阳性	49	4	90.74	91.30	0.929
		阴性	5	42			
	LS	阳性	51	5	94.44	89.13	0.944
		阴性	3	41			
心肌再灌注	RS	阳性	44	4	91.67	91.31	0.952
		阴性	4	48			
	LS	阳性	43	6	89.58	88.46	0.897
		阴性	5	46			

3 讨论

急性前壁心肌梗死是临床中较为常见的由冠脉持续急性缺血导致的心肌坏死,患者多表现剧烈胸痛,休息或服药后尚无法完全缓解,若不及时进行治疗则可能危及患者生命安全[8-9]。一般情况下,在对急性前壁心肌梗死患者进行治疗时,再灌注是现阶段临床中的主要治疗措施,若发病12 h内进行治疗,可缩小心肌梗死面积,恢复血流供应,降低病死率[10-11]。但有研究指出,采用再灌注方案治疗虽可预防梗死扩大,挽救心肌梗死,维持患者心脏功能,但包括梗死范围、侧支循环情况、治疗时间等因素均对患者治疗恢复情况造成影响[12]。目前临床中常采用二维超声心动图测量患者心肌运动状态,但仅着眼于后翼切面无法全面测量心肌梗死患者心肌运动变迁情况[13]。近年来,随着医疗技术的发展,3D-STI技术可通过整体分析患者心肌应变情况,评估患者心肌舒张及收缩功能。

近年来,大量研究结果显示,急性前壁心肌梗死常导致心肌能量供应不足,导致心肌弹性及顺应性下降,心脏出现异常节段性运动,其心肌应变降低[14-15]。本组研究结果显示,相较于健康对照组,观察组患者RS及LS高于对照,结果提示采用3D-STI对急性前壁心肌梗死患者进行检查,可作为预测患者预后质量的指标。以患者随访结果作为金标准,绘制ROC曲线分析3D-STI测量LS、RS预测急性前壁心肌梗死左心功能及再灌注价值。本组研究结果显示,3D-STI测量LS、RS在预测急性前壁心肌梗死左心功能及再灌注时,其预测的灵敏度及特异度均高于85%,且ROC曲线下面积均>0.85。结果提示,3D-STI测量LS、RS指标均有较高的预测能力,且预测能力相近。3D-STI测量LS及RS指标可有效预估患者心肌功能,有效评价心室壁运动,其具有无创、操作简单的优点,其预测结果更为准确,在临床中具有较广的应用前景。

综上所述,3D-STI测量左心室LS、RS可有效评价并预测急性前壁心肌梗死左心功能及再灌注,其灵敏度及特异度均较高,具有较高的临床应用价值。

【参考文献】

[1] HUANG J, YAN ZN, FAN L, *et al*. Left ventricular longitudinal function assessment in rabbits after acute occlusion of left anterior descending coronary artery by two-dimensional speckle tracking imaging:[J]. Bmc Cardiovascular Disorders, 2017, 17(1):219.

[2] 范成辉,庄少伟. 急性冠状动脉综合征相关易损斑块的研究现状[J]. 上海医学,2016,39(3):184-186.

[3] SUN HL, LEE J, KIM I, *et al*. Global longitudinal strain predicts heart failure in patients with acute anterior wall st-segment elevation myocardial infarction [J]. Journal of Cardiac Failure, 2016, 22(8):S51-S52.

[4] LIU C, LI J, REN M, *et al*. Multilayer longitudinal strain at rest may help to predict significant stenosis of the left anterior descending coronary artery in patients with suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. International Journal of Cardiovascular Imaging, 2016, 32(12):1-11.

[5] 李纪松. 心肌桥致急性前壁心肌梗死的临床风险分析[J]. 中国保健营养,2016,26(9):345.

[6] DAABOUL Y, KORJIAN S, WEAVER WD, *et al*. Relation of left ventricular mass and infarct size in anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the EMBRACE STEMI clinical trial)[J]. American Journal of Cardiology, 2016, 118(5):625-631.

[7] 曾元杰,黄桂锋,陈泽海,等. 心电图RV1SI波型预测CRT治疗植入BiV起搏器术后心衰患者不良心血管事件的临床价值[J]. 医学临床研究,2017,34(6):1166-1168.

[8] HARBORD M, ANNESE V, VAVRICKA SR, *et al*. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. [J]. Journal of Crohns & Colitis, 2016, 10(3):239-254.

[9] JOHNSTON C, GOTTLIEB SL, WALDA. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus prepared for WHO PD-VAC [J]. Vaccine, 2016, 34(26):2948-2952.

[10] PARATI G, BILO G, FAINI A, *et al*. Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure:a randomized clinical trial [J]. European Heart Journal, 2016, 35(44):3113.

[11] 庞延友. 不同时间窗对急性前壁心梗急诊冠脉介入治疗的疗效探析[J]. 中国实用医药,2018,13(15):43-44.

[12] SHAMEER K, BADGELEY MA, MIOTTO R, *et al*. Translational bioinformatics in the era of real-time biomedical, health care and wellness data streams [J]. Briefings in Bioinformatics, 2017, 18(1):105-124.

[13] BAILLEUX C, FALK AT, CHAND-FOUCHE ME, *et al*. Concomitant cervical and transperineal parametrial high-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced cervical cancer [J]. Journal of Contemporary Brachytherapy, 2016, 8(1):23-31.

[14] 李希,吴超群,路甲鹏,等. 2001-2011年我国东部城市地区急性心肌梗死患者住院时长分析[J]. 中国综合临床,2017,33(3):193-200.

[15] DOUGHERTY CM, GLENNY RW, BURR RL, *et al*. A Prospective randomized trial of moderately strenuous aerobic exercise after an implantable cardioverter defibrillator (ICD) [J]. Circulation, 2016, 131(21):1835-1842.

· 心理学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0270-04

大学生熬夜与考试焦虑及学业自我效能感的相关性

王　钰,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**:探讨大学生熬夜与考试焦虑、学业自我效能感之间的关系,为改善大学生的熬夜情况,提高工作学习效率提供依据。**方法**:采用自编一般情况调查问卷、考试焦虑量表(TAI)和学业自我效能感量表调查 605 名在校大学生。**结果**:检出大学生熬夜发生率为 92.2%,熬夜的大学生与不熬夜的大学生相比,TAI 得分高,而学业自我效能感量表得分低($P<0.01$);大学生熬夜程度、熬夜频率与 TAI 得分均呈正相关($r=0.417$,$r=0.219$,$P<0.01$);与学业自我效能感量表得分均呈负相关($r=-0.389$,$r=-0.246$,$P<0.01$)。TAI 得分对大学生熬夜行为有正向预测作用,学业自我效能感量表得分对大学生熬夜行为有负向预测作用($P<0.05$)。**结论**:大学生熬夜与考试焦虑之间存在正相关,与学业自我效能感之间存在负相关。

【关键词】大学生;熬夜;考试焦虑;学业自我效能感
【中图号】R 749.72;G 444　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.018

Staying-up-late and test anxiety or academic self-efficacy in college students

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

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the relationship between staying-up-late and test anxiety or academic self-efficacy in college students for evidence to improve the staying-up-late and work/study efficiency. ***Methods***: Totally, 605 college students received survey self-programmed general informative questionnaire, test anxiety scale (TAI) and academic self-efficacy scale. ***Results***: Incidence of staying-up-late was 92.2% for the college students, and students with habit of staying-up-late had higher scoring on TAI, yet lower scores on academic self-efficacy than those with regular sleeping (both $P<0.01$). The severity and frequency were positively correlated with TAI scores ($r=0.417$, $r=0.219$, $P<0.01$), yet negatively with academic self-efficacy ($r=-0.389$, $r=-0.246$, $P<0.01$) in all subjects surveyed. The scoring on TAI had positive predictive effect, whereas the scoring of academic self-efficacy scale had negative predictive effect on the behavior of staying-up-late (both $P<0.05$). ***Conclusion***: Our findings suggest that staying-up-late can positively relate to test anxiety, yet negatively to academic self-efficacy in college students.

【**Key words**】college students; staying-up-late; test anxiety; academic self-efficacy

考试是学生所面临的重大生活事件之一,考试焦虑是一种心理应激现象,是个体在考试前或考试过程中产生的紧张、恐惧等负性情绪,往往伴随心跳加速、出汗等生理变化[1-3]。已有研究表明,睡眠质量与焦虑、抑郁之间存在明显的相关性[4]。睡眠剥夺会导致睡眠质量的显著下降,并伴随着一些情绪方面的恶化、自我效能感下降的情况,而自我效能感在学习层面是通过学业自我效能感来表现的[5]。随着现代社会的发展,由于工作和学习等各方面的压力,熬夜现象成为不同年龄、不同工作领域的人们生活中的一部分,对在校大学生而言,熬夜现象更是普遍存在。如果长期的熬夜,大学生不仅没有充足的睡眠时间,造成作息紊乱,使得其学习效率低下,继而考试来临时容易产生焦虑情绪;更会影响生理、心理健康。因而,引导大学生规范作息时间,改善大学生熬夜问题具有重要的现实意义。

1　对象和方法

1.1　研究对象　采用分层整群随机抽样对两所高校内的本科生进行了调查研究。共发放 670 份问

基金项目:国家自然科学基金项目(31271155)
收稿日期:2019-08-25
作者简介:王　钰(1993-),女,2017 级硕士研究生,(电话)18505628300,(电子信箱)976770614@qq.com;
汪萌芽,男,教授,硕士生导师,博士,(电子信箱)wangmy@wnmc.edu.cn,通信作者。

卷,收回有效问卷605份,有效率为90.30%。

1.2　研究工具

1.2.1　大学生一般情况调查表　大学生概况自编调查表,包含性别、年级、专业、入睡时间、熬夜频率等。

1.2.2　考试焦虑量表(test anxiety inventory,TAI)[6]　由美国心理学家Spielberger编制、王才康修订,该量表分成两个不同的维度,分别是忧虑性和情绪性,按照"从不"、"有时"、"经常"、"总是"依次计1~4分,共20项。

1.2.3　学业自我效能感量表[7]　由华东师范大学梁宇颂、周宗奎编制,该量表有22项,分为两个维度,分别是学习能力自我效能感和学习行为自我效能感,等级按1~5级打分。

1.3　统计学分析　采用SPSS 18.0统计软件对所收集的数据进行整理、录入和分析,计量资料采用均数±标准差表示,两组间采用独立样本t检验;计数资料采用率或构成比表示;相关分析采用直线相关,采用多因素Logistic回归方法分析各变量的作用,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　大学生熬夜现状　605名大学生中,检出大学生熬夜发生率为92.2%(558/605,表1)。上午1时之后入睡的学生中,女生少于男生;理工类专业多于其他3个专业类别;高年级学生所占比重高于低年级,尤其大四年级,占其自身年级人数的14.4%(17/118,表1)。

表1　不同性别、专业、年级大学生熬夜时间构成[n(%)]

		熬夜晚睡时间				合计
		23时之前	23~24时	0~1时	1时之后	
性别	男	21(7.3)	119(41.5)	116(40.4)	31(10.8)	287
	女	26(8.2)	197(61.9)	73(23.0)	22(6.9)	318
专业	医学类	14(6.5)	129(59.7)	60(27.8)	13(6.0)	216
	理工类	14(6.0)	110(46.8)	82(34.9)	29(12.3)	235
	文史类	14(13.0)	53(49.1)	33(30.6)	8(7.4)	108
	其他	5(10.9)	24(52.2)	14(30.4)	3(6.5)	46
年级	大一	17(7.8)	114(52.1)	72(32.9)	16(7.3)	219
	大二	6(4.1)	89(60.1)	47(31.8)	6(4.1)	148
	大三	9(7.5)	67(55.8)	30(25.0)	14(11.7)	120
	大四	15(12.7)	46(39.0)	40(33.9)	17(14.4)	118

平均每周熬夜3次以上的学生占总人数的82.7%(500/605,表2)。平均每周熬夜3次以上的学生中,男、女生差异不大;医学类和理工类学生居多,均占其自身专业总人数的85.1%;大二学生居多,占其自身年级人数的87.8%。

表2　不同性别、专业、年级大学生熬夜频率构成[n(%)]

		熬夜次数/周				合计
		0次	1~2次	3~4次	5次以上	
性别	男	5(1.7)	38(13.2)	58(20.2)	186(64.8)	287
	女	5(1.6)	57(17.9)	67(21.1)	189(59.4)	318
专业	医学类	2(0.9)	30(13.9)	50(23.1)	134(62.0)	216
	理工类	5(2.1)	30(12.8)	44(18.7)	156(66.4)	235
	文史类	2(1.9)	25(23.1)	22(20.4)	59(54.6)	108
	其他	1(2.2)	10(21.7)	9(19.6)	26(56.6)	46
年级	大一	2(0.9)	30(13.7)	45(20.5)	142(64.8)	219
	大二	4(2.7)	14(9.5)	29(19.6)	101(68.2)	148
	大三	1(0.8)	25(20.8)	27(22.5)	67(55.8)	120
	大四	3(2.5)	26(22.0)	24(20.3)	65(55.1)	118

大学生熬夜通常受看小说或看视频(57.9%)、习惯晚睡(47.3%)、玩游戏(33.7%)等主要因素影响(表3)。从性别角度看,男、女生熬夜原因差别不大;从专业角度看,医学类专业学生会出现因学习工作所致因素而熬夜,占总数的13.1%;从年级角度看,大四年级学生较其他三个年级学生而言,会因学习工作所致因素而出现熬夜,占总数的7.4%。

2.2　大学生有无熬夜情况的考试焦虑及学业自我效能感评分比较　所调查的605名大学生中,检出有熬夜情况的学生共558人(表4)。有熬夜情况大学生的TAI得分高于不熬夜的大学生($P<0.01$),且在该量表两个不同维度的差异也有统计学意义($P<0.01$);而学业自我效能感得分低于不熬夜的大学生($P<0.01$),且在量表的两个维度的差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3　大学生熬夜行为与考试焦虑、学业自我效能感的相关分析　表5结果显示,大学生熬夜程度与TAI得分、各个维度得分呈正相关($P<0.01$);与学业自我效能感得分及其两个维度的得分呈负相关($P<0.01$)。TAI得分及其两个维度的得分与大学生熬夜频率呈正相关($P<0.01$);学业自我效能感总分及各个维度得分与大学生熬夜频率呈负相关($P<0.01$)。

2.4　大学生熬夜行为影响因素的分析　按照$\alpha=0.05$的检验水准,将熬夜行为(否=0,是=1)作为因变量,将TAI、学业自我效能感得分作为自变量,进行Logistic回归分析(表6)。考试焦虑量表得分对大学生熬夜行为有正向预测作用($OR=1.049$,$P<0.05$),学业自我效能感量表得分对大学生熬夜行为有负向预测作用($OR=0.934$,$P<0.01$)。

表3　不同性别、专业、年级大学生熬夜原因构成[n(%)]

		熬夜原因							
		习惯晚睡	学习工作所致	失眠	玩游戏	网络聊天、打电话等	看小说、视频等	受室友影响	其他
性别	男	139(23.0)	92(15.2)	62(10.2)	127(21.0)	57(9.4)	154(25.5)	65(10.7)	52(8.6)
	女	147(24.3)	89(14.7)	62(10.2)	77(12.7)	101(16.7)	196(32.4)	71(11.7)	56(9.3)
专业	医学类	97(16.0)	79(13.1)	44(7.3)	68(11.2)	50(8.3)	126(20.8)	47(7.8)	32(5.3)
	理工类	114(18.8)	70(11.6)	51(8.4)	87(14.4)	55(9.1)	131(21.7)	55(9.1)	49(8.1)
	文史类	55(9.1)	21(3.5)	21(3.5)	27(4.5)	40(6.6)	65(10.7)	26(4.3)	19(3.1)
	其他	20(3.3)	11(1.8)	8(1.3)	22(3.6)	13(2.1)	28(4.6)	8(1.3)	8(1.3)
年级	大一	112(18.5)	59(9.8)	39(6.4)	76(12.6)	66(10.9)	134(22.1)	52(8.6)	46(7.6)
	大二	72(11.9)	43(7.1)	32(5.3)	56(9.3)	30(5.0)	71(11.7)	39(6.4)	31(5.1)
	大三	53(8.8)	34(5.6)	25(4.1)	37(6.1)	36(6.0)	73(12.1)	25(4.1)	12(2.0)
	大四	49(8.1)	45(7.4)	28(4.6)	35(5.8)	26(4.3)	72(11.9)	20(3.3)	19(3.1)
合计	计数	286(47.3)	181(29.9)	124(20.5)	204(33.7)	158(26.1)	350(57.9)	136(22.5)	108(17.9)

表4　大学生有无熬夜情况的考试焦虑及学业自我效能感评分比较

	n	TAI	忧虑性	情绪性	学业自我效能感	学习能力	学习行为
不熬夜	47	34.13±9.49	12.91±4.39	13.87±4.08	72.60±6.66	36.45±4.06	36.15±3.74
熬夜	558	41.06±10.24	15.58±4.50	16.62±4.51	66.85±8.03	32.94±4.94	33.91±4.30
t		4.479	3.903	-4.038	5.586	5.578	3.463
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

表5　大学生熬夜行为与考试焦虑、学业自我效能感的直线相关分析

	学业自我效能感	学习能力	学习行为	晚睡时间	熬夜次数
晚睡时间	-0.389**	-0.386**	-0.285**	-	-
熬夜次数	-0.246**	-0.234**	-0.192**	0.518**	-
TAI	-0.534**	-0.524**	-0.398**	0.417**	0.219**
忧虑性	-0.476**	-0.447**	-0.378**	0.411**	0.178**
情绪性	-0.502**	-0.501**	-0.365**	0.388**	0.211**

注：**P<0.01

表6　大学生熬夜行为影响因素的 Logistic 回归分析

	β	*S. E.*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	95% *CI*	
						Lower	Upper
TAI	0.048	0.020	5.545	0.019	1.049	1.008	1.092
学业自我效能感	-0.068	0.026	7.004	0.008	0.934	0.888	0.983

3　讨论

3.1　大学生熬夜现状　黄小靖等[8]将熬夜的概念界定为在23时后因具体事务(工作、学习、游戏等)、自愿或非自愿的情况下仍未进入睡眠状态的现象。而从内分泌角度讲,熬夜是指到晚上十一时还不睡或一夜不睡的现象,因为从23时到上午5时,人类的身体处于器官的修复状态[9]。本研究结合学校23时断网的规定,将23时之后因受一些因素影响而无法进入睡眠的情况界定为熬夜。此次研究中,23时之后入睡的大学生占总人数的92.2%,平均每周熬夜3次以上的学生占总人数的82.7%,可见大学生熬夜现象比较普遍,大学生一般熬夜通常受看小说或看视频(57.9%)、习惯晚睡(47.3%)、玩游戏(33.7%)等主要因素影响。

与以往研究结果类似[10],男生熬夜现象较女生

严重。调查发现,男生熬夜通常以打游戏为主,而女生则是看小说、追影视剧为主,就生理特点而言,男生精力较女生充沛,故男生熬夜程度、熬夜频率要高于女生。

医学类和理工类专业学生的熬夜现象较其他两个专业类别学生普遍。调查发现,医学生会因学习工作所致因素而出现熬夜,可能与医学生自身所学专业有关,能够更清楚认识熬夜的危害。

高年级学生较低年级学生而言,熬夜程度更深,晚睡情况严重。这点可能与学校作息时间有关,低年级课程紧、课业多,早课要多于其他年级,还要做早操,尤其体现在大一年级;调查发现,大四年级学生因学习工作所致熬夜明显高于其他年级,可能和大四年级伴随着毕业找工作、考研以及所面临的考试也较多有关。

3.2 大学生熬夜行为与考试焦虑、学业自我效能感的相关关系 本研究发现,与不熬夜的大学生相比,有熬夜行为的大学生在 TAI 及两个维度上的得分高,而在学业自我效能感量表及两个维度上的得分低。与过去研究类似[11],本研究提示有熬夜行为的大学生更容易有考试焦虑的倾向,出现忧虑、焦急等不良情绪,熬夜的同时伴随着在学习领域自我效能感的下降,主要表现为学习能力和学习行为的下降。

大学生熬夜程度、熬夜频率与 TAI 及两个维度得分均呈正相关,与学业自我效能感量表及两个维度得分均呈负相关,且熬夜程度与熬夜频率也呈正相关,提示有熬夜行为的大学生,其熬夜程度越深,熬夜越频繁,可能会养成习惯性晚睡的习惯;而在本研究中,习惯性晚睡是大学生发生熬夜行为的主要影响因素之一。同时熬夜程度越深,熬夜次数越频繁,对考试焦虑的程度也越深,对学业自我效能感的影响也越明显,可能与大学生工作、学习、生活等方面带来的压力有关,通常为了应付这种状况,大多数学生会选择牺牲睡眠时间,来完成课业工作、甚至于通过娱乐来缓解压力,尤其处于期末考试月期间,有的学生甚至会通宵背书复习备考,以达到完成考试的目的。

目前大学生要面对生活、学习各个方面的压力及考验,出现如此普遍的熬夜现象是值得关注的,长期熬夜,牺牲休息、睡眠时间学习,不仅易使学生学习疲劳过度,脑细胞活力减弱或丧失,大脑由兴奋状态转向抑制状态,难以集中注意力、心情抑郁、烦躁、思维迟钝、记忆力减退、学习成绩下降,更会对大学生身心健康造成慢性的危害,导致各种大学生体质健康问题,形成亚健康体质[12-13]。

综上所述,大学生应合理安排作息时间,避免熬夜晚睡的行为。只有良好的睡眠习惯,才能保证充足的睡眠时间、规律的生活作息,能够减少焦虑等情绪的出现,进而提高面对考试的适应能力,提高自身的学习效率。

【参考文献】

[1] 延艳娜,孙丽君,冯克曼. 大学生时间管理倾向在疲劳与考试焦虑间的中介作用[J]. 中国健康心理学杂志,2018,26(12):1867-1870.

[2] 谢念湘,佟玉英. 生物反馈疗法对大学生考试焦虑的治疗作用[J]. 心理科学,2012,35(4):1009-1012.

[3] GUO X,DONG Y,ZHAO X,*et al*. Investigation students'test anxiety in medical college [J]. China Journal of Health Psychology,2016,24(2):1877-1880.

[4] 张凤梅,陈建文,杜风芹,等. 大学生睡眠质量与焦虑抑郁状况及其相关性研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2013,21(5):574-575.

[5] 胡敦蓉. 睡眠剥夺对夜班护士睡眠质量、情绪状态及自我效能感的影响[J]. 中国疗养医学,2017,26(3):312-314.

[6] 王宇中. 心理评定量表手册(1999-2010)[S]. 郑州:郑州大学出版社,2011:65-67.

[7] 方芳. 大学生学业成绩的生态心理学研究[D]. 南昌:江西师范大学,2009.

[8] 黄小靖,许禄华,李婷,等. 医药院校学生熬夜行为与其危害认知的相关性调查研究[J]. 中国民族民间医药,2015,24(20):135-138.

[9] 杨富民. 高中生熬夜的原因、伤害及应对策略[J]. 中国卫生产业杂志,2015,3:49-50.

[10] 杜成林,丁楚杰,余洋,等. 山东省医学科学院学生熬夜的心理分析及应对策略[J]. 新校园,2016(1):171-172.

[11] 周来杨,徐玥,侯坤鹏,等. 大学生熬夜与焦虑状况相关性的调查[J]. 医学理论与实践,2017,30(17):2635-2637.

[12] 周旭,王宙云,刘佳,等. 南昌市医科类大学生亚健康现状研究[J]. 南昌大学学报(医学版),2013,53(6):80.

[13] 齐小强,王华,汪英,等. 高中生睡眠与心理健康状况研究[J]. 临床身心疾病杂志,2004,10(3):189-191.

· 心理学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0274-04

专业认同视角下精神医学专业学生学习投入的研究

沐林林,王立金,朱　琳,王文娟
(蚌埠医学院　精神卫生学院,安徽　蚌埠　233030)

【摘　要】**目的**:以专业认同为切入点,调查精神医学专业学生专业认同、学习投入的现状,探讨其影响因素及相关关系。**方法**:抽取安徽省某医学院精神医学(271 名)和临床医学专业(219 名)在校生为研究对象,采用大学生专业认同问卷和学习投入量表等测定其专业认同和学习投入情况,分析其相关性。**结果**:精神医学专业学生的专业认同总分及认知、情感因子和学习投入总分及奉献因子得分均低于临床医学专业学生($P<0.05$),适切因子得分高于临床医学专业学生($P<0.05$)。认为专业学习条件较好的学生在专业认同总分及情感、行为、适切因子和学习投入总分及其各因子得分上均高于认为学习条件一般的学生($P<0.05$),认为学习条件一般的学生在其各总分及因子上得分亦高于认为学习条件较差的学生($P<0.05$)。学习成绩较好和中等的学生在专业认同总分上均高于学习成绩较差的学生($P<0.05$),成绩较好的学生在行为因子得分上高于学习成绩中等的学生($P<0.05$),学习成绩中等的学生在其因子得分上亦高于学习成绩较差的学生($P<0.05$)。学习成绩较好的学生在学习投入总分及各因子得分上均高于学习成绩中等和较差的学生($P<0.05$)。精神医学专业学生专业认同与学习投入存在相关性($P<0.05$),回归分析显示,专业认同的行为和适切因子对学习投入有明显的预测作用,可以解释总变异量的 43.9%。**结论**:精神医学专业学生的专业认同和学习投入有较大的提升空间;改善学习条件和提高专业认同是增加学习投入的有效途径。

【关键词】精神医学;专业认同;学习投入
【中图号】R 74;B 844.2　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.019

On the learning input of students majoring in psychiatry from the perspective of professional identity

MU Linlin, *WANG Lijin*, *ZHU Lin*, *WANG Wenjuan*
School of Mental Health, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the current professional identity and learning input of students majoring in psychiatry as well as the influencing factors and the interrelationship affecting the professional identity and learning input. ***Methods***: 271 students majoring in psychiatry and 219 majoring in clinical medicine were respectively recruited from a college in Anhui province as study subjects, and received survey on their professional identity and learning input using professional identity questionnaire and learning input scale for college students. Then the correlation with the influencing factors was analyzed. ***Results***: Students majoring in psychiatry had lower total scoring on their professional identity and school input, components on cognition, affective factors and dedication factors, yet higher scoring on appropriate factors than those majoring clinical medicine (both $P<0.05$). Students who believed that they had better learning conditions had higher total scoring on professional identity, school input, emotion, behavior and appropriate factors than their counterparts ($P<0.05$). Students considering themselves to have normal learning conditions also scored higher in their all total scores and factors than those rated with poor learning conditions ($P<0.05$). Students majoring in psychiatry with different academic performance showed statistical differences in scoring on behavioral dimensions of professional identity, learning input and total scores ($P<0.05$), whereas the total scoring on professional identity, behavioral factors and individual factors was higher in students with good and medium academic performance than those with moderate or poor academic performance (all $P<0.05$). Positive correlation was noted in students majoring in psychiatry regarding professional identity and learning input ($P<0.05$). Regression analysis showed that behavior, appropriateness of professional identity had significantly predictive effects on learning input, which could explain 43.9% of the total variance. ***Conclusion***: The professional identity and learning input of students majoring in psychiatry need to be improved, and updated

基金项目:安徽省教育厅教学研究项目(2017jyxm0249,2018jyxm1178);安徽省教育厅专业综合改革试点项目(2014jyxm208);安徽省高校人文社会科学研究重点项目(SK2015A114)
收稿日期:2019-12-12
作者简介:沐林林(1982-),女,讲师,(电话)13855282895,(电子信箱)sophia820521@163.com。

professional identity and learning conditions are effective ways to increase learning input.

【Key words】psychiatry;professional identity;learning input

《全国精神卫生工作规划(2015-2020 年)》提出精神医学专业人才目前属于社会急需紧缺人才。学习投入是与学习相关的积极、充实的精神状态,是一种情感、态度和认识的移入过程,是保障学生培养质量的重要因素。学生对所学专业不能有效认同影响了学生的学习兴趣、学习态度和心理健康[1],进而影响学习投入和职业决策困难[2]。因社会急需的精神医学本科人才在就业时却出现一定的流失[3],所以迫切需要探讨精神医学专业学生的学习投入现状及影响因素,为通过学习条件和专业认同等角度提高学习投入水平、提高精神医学专业学生的培养质量提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究在安徽某医学院整群随机抽取精神医学专业在校生 271 名作为研究组,其中男生 99 人(36.5%),女生 172 人(63.5%);同时整群随机抽取临床医学专业在校生 219 名作为对照组,其中男生 95 人(43.4%),女生 124 人(56.6%)。两组间性别构成上差异无统计学意义($\chi^2=2.375$,$P=0.123$)。

1.2 方法

1.2.1 研究工具 ①一般情况调查表,内容包括学生的年龄、性别、专业、专业学习条件、学业成绩等。②大学生专业认同问卷,采用秦攀博(2009)编制[4]的大学生专业认同问卷,从认知、情感、行为和适切 4 个角度调查专业认同情况。问卷采用正向 5 点计分,分数越高代表专业认同感越高。在本研究中问卷的 Cronbach α 系数为 0.918。③大学生学习投入量表,采用 Schaufeli[5] 编制的学习投入量表,测量学生学习的活力、奉献和专注情况。量表采用 7 级正向计分。在本研究中问卷的 Cronbach α 系数为 0.953。

1.2.2 材料收集 问卷调查由专业人员统一指导语,统一发放、回收及数据录入。发放问卷 499 份,有效问卷 490 份,有效率为 98.2%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据录入及分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间的比较采用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK 法。计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。专业认同与学习投入的关系采用相关分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组学生专业认同及学习投入状况 结果显示,学生的专业认同总分及认知、情感因子和学习投入总分及奉献因子得分均低于对照组学生($P<0.05$),适切因子得分高于对照组学生($P<0.05$)。其他详见表 1。

表 1 两组学生专业认同和学习投入情况比较

专业	研究组($n=271$)	对照组($n=219$)	t	P
认知	3.62±0.63	3.93±0.48	-6.077	0.000
情感	3.86±0.78	4.13±0.59	-4.320	0.000
行为	3.62±0.63	3.72±0.64	-1.770	0.077
适切	3.51±0.77	3.28±0.75	3.226	0.001
专业认同总分	3.65±0.54	3.77±0.48	-2.464	0.014
活力	25.29±5.59	25.32±5.40	-0.054	0.957
奉献	19.36±4.18	20.80±3.19	-4.223	0.000
专注	25.90±6.66	26.68±5.45	-1.403	0.161
学习投入总分	70.55±13.07	72.80±11.82	-1.973	0.049

2.2 研究组专业认同和学习投入的影响因素

2.2.1 研究组专业学习条件的主观认定对专业认同及学习投入的影响 将专业学习条件分为较好、一般、较差,学生对专业学习条件进行主观认定。研究发现,认为专业学习条件较好的学生在专业认同总分及情感、行为、适切因子和学习投入总分及其各因子得分上均高于认为学习条件一般的学生($P<0.05$),认为学习条件一般的学生在其各总分及因子上得分亦高于认为学习条件较差的学生($P<0.05$)。其他详见表 2。

2.2.2 研究组不同学习成绩的学生专业认同和学习投入的比较 将学生学业成绩按照最近一学期总成绩排名前 15%、后 15% 划分为较好和较差,其余为中等。本组不同学习成绩的学生专业认同和学习投入的比较显示,学习成绩较好和中等的学生在专业认同总分上均高于学习成绩较差的学生($P<0.05$),成绩较好的学生在行为因子得分上高于学习成绩中等的学生($P<0.05$),学习成绩中等的学生在其因子得分上亦高于学习成绩较差的学生($P<0.05$)。学习成绩较好的学生在学习投入总分及各因子得分上均高于学习成绩中等和较差的学生($P<0.05$)。其他详见表 3。

表2　专业学习条件的主观认定与专业认同和学习投入关系($\bar{x}\pm s$)

类别	较好(n=107)	一般(n=146)	较差(n=18)	F	P
认知	3.67±0.67	3.57±0.60	3.69±0.60	0.863	0.423
情感	4.07±0.77 *△	3.78±0.74△	3.22±0.66	11.844	0.000
行为	3.79±0.66 *△	3.53±0.56△	3.25±0.64	8.770	0.000
适切	4.78±0.88 *△	4.38±0.82△	3.92±0.78	11.866	0.000
专业认同总分	4.03±0.61 *△	3.78±0.50△	3.45±0.51	11.997	0.000
活力	26.80±5.87 *△	24.68±4.87△	21.17±6.61	10.331	0.000
奉献	23.93±5.12 *△	22.04±4.83△	19.50±6.20	7.981	0.000
专注	27.56±6.93 *△	25.30±5.87△	20.83±7.94	9.715	0.000
学习投入总分	78.29±16.90 *△	72.03±14.13△	61.50±19.72	10.865	0.000

注:与较差比较,△P<0.05;与一般比较,*P<0.05。

表3　学生学业成绩与专业认同和学习投入关系($\bar{x}\pm s$)

类别	较好(n=33)	中等(n=200)	较差(n=38)	F	P
认知	3.71±0.92	3.63±1.58	3.48±0.58	1.288	0.227
情感	3.85±1.02	3.88±0.73	3.73±0.76	0.595	0.552
行为	3.95±0.79 *△	3.62±0.57△	3.30±0.62	9.920	0.000
适切	4.70±1.1	4.50±0.81	4.31±0.96	2.797	0.063
专业认同总分	4.01±0.77△	3.87±0.53△	3.67±0.55	3.354	0.036
活力	29.73±6.02 *△	24.87±4.72	23.63±7.46	13.815	0.000
奉献	26.36±5.66 *△	22.38±4.55	20.66±4.55	12.597	0.000
专注	30.67±7.12 *△	25.53±5.82	23.68±8.47	11.728	0.000
学习投入总分	86.76±17.97 *△	72.77±13.73	67.97±20.97	14.713	0.000

注:与较差比较,△P<0.05;与中等比较,*P<0.05。

2.3　研究组学生专业认同与学习投入的关系　相关分析显示,研究组学生专业认同及各维度与学习投入各维度均存在正相关(P<0.05)。详见表4。

学习投入为因变量、专业认同为预测变量回归分析显示,专业认同对学习投入有正预测作用,可以解释总变异量的19.2%。学习投入为因变量、专业认同各维度为预测变量逐步回归分析显示,专业认同的行为和适切情感2个因子对学习投入有预测作用,可以解释总变异量的43.9%。

表4　学生专业认同与学习投入的相关关系

	认知	情感	行为	适切	专业认同总分
活力	0.168**	0.208**	0.509**	0.439**	0.401**
奉献	0.165**	0.274**	0.466**	0.460**	0.425**
专注	0.136*	0.256**	0.466**	0.433**	0.401**
学习投入总分	0.166**	0.264**	0.515**	0.475**	0.438**

注:*P<0.05,**P<0.01。

表5　学习投入对专业认同的回归分析表

	变量名称	R^2	非标准化回归系数		标准化回归系数β	t	P
			B	$S.E.$			
效标变量	学习投入	0.192					
预测变量	专业认同		12.460	1.561	0.438	7.982	0.000
效标变量	学习投入	0.439					
预测变量	行为		9.104	0.832	0.463	10.944	0.000
	适切		4.478	0.685	0.277	6.535	0.000

3 讨论

3.1 精神医学专业学生专业认同与学习投入的现状 本研究显示,精神医学专业学生的专业认同总分及认知、情感因子和学习投入总分及奉献因子得分均低于临床医学专业学生,适切因子得分高于临床医学专业学生。可能是因为在医学院校内临床医学专业一般为优势专业,专业发展及资源占有状况要优于其他专业,同时社会对精神医学专业仍然存在一定的误解和歧视,使得精神医学专业学生在专业认同认知、情感及学习投入上低于临床医学专业学生。但精神医学专业开设的心理学课程较多,能够一定程度上实现积极的自我调整,同时就业情况相对临床医学具有优势[6],故专业认同的适切性水平高于临床医学专业学生。所以在专业认同的教育过程中要强化专业的自身优势,注意加强学生学习兴趣等的培养[7]。

3.2 精神医学专业学生专业认同与学习投入的影响因素 本研究显示,学生主观认定的专业学习条件与专业认同(除认知维度外)和学习投入各维度及总分存在显著的组间差异,对专业学习条件越满意的同学专业认同的总分及行为、情感、适切和学习投入总分及各维度得分就越高。提示当学生认为所在专业拥有或者可以提供充沛的、优质的学习条件,即"好"的学习条件时,会对所学专业有更积极的情感、更多的认可,同时对专业学习会投入更多的精力。学生的学习成绩与专业认同的行为存在组间差异,成绩越好,产生的专业认同的行为越多,同时学习成绩较好的学生在学习投入的总分及各维度上均高于成绩一般和较差的学生,成绩水平与学习投入度和更多的专业认同行为有关,提示,学生想要取得优异学业成绩就需要对学业大量的投入。因此,不断优化专业学习条件,并使学生了解本专业资源优势,学会合理利用学习资源,提高学生主观上对学习条件的满意度有利于提高学生的专业认同和学习投入,进而提高学业成绩。

3.3 精神医学专业学生专业认同与学习投入的关系 精神医学专业学生专业认同与学习投入各维度之间均存在相关性。经回归分析显示,专业认同的行为、情感和适切因子对学习投入有预测作用。以上研究结果提示:增加专业认同的具体行为和提高对学习专业与自身条件的匹配是增加学习投入的有效途径。这与张萌等的研究结果一致[8]。所以通过提升专业认同来增加学生的学习投入使学生取得好的学业成绩,获得更好的发展,是学生发展的一种积极状态。

目前精神医学专业学生的专业认同度还有较大的提升空间,所以针对精神医学目前专业现状,加强专业教育,使学生充分的了解所学专业、了解本专业的学习资源、了解专业发展情景及专业优势,可以产生更多的自主学习[9],同时学生辅导员和专业课教师在教育的全过程对于学生出现的困惑和无助要积极给与指导,不断提升学生自身条件与专业的匹配性[10],对于精神医学专业学生的发展具有积极的推动作用。

【参考文献】

[1] 李志,王琪琪,齐丙春. 当代大学生专业认同度的现状及对策研究[J]. 高教探索,2011,27(2):131-136.

[2] 韩贝佳,陈夏冬,韩贝妮,等. 新医改背景下医学生专业认同度及影响因素分析[J]. 中国高等医学教育,2017(5):61-62.

[3] 吴涛,王立金. 精神医学专业学生就业调查与分析——以某医学院精神医学专业为例[J]. 法制与社会,2015(23):182-183.

[4] 贾文文. 大学生专业认同问卷的初步修订[J]. 华中师范大学研究生学报,2014,21(1):142-145.

[5] 方来坛,时勘,张风华. 中文版学习投入量表的信效度研究[J]. 中国临床心理学杂志,2008,16(6):618-620.

[6] 曹茹,盛彤彤,孙敏,等. 精神医学专业学生专业满意度调查与分析[J]. 管理观察,2017(27):113-115.

[7] 孔维恒. 大学生学习自我效能感在专业认同和学习倦怠关系中的中介作用研究[D]. 上海:上海师范大学,2019.

[8] 张萌,李若兰. 大学生专业认同对学习投入的影响研究:学校归属感的中介作用[J]. 黑龙江高教研究,2018(3):94-99.

[9] 宝景春. 医学生专业认同与自主学习的关系研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2018.

[10] 王平,孙继红,吉峰. 医学院校大学生学习投入与专业认同的关系研究[J]. 中国高等医学教育,2015(9):39-40.

· 预防医学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0278-03

体检人群尿酸水平升高与冠心病的关系及影响因素分析

周银燕[1],吕　坤[2]
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　1.健康管理中心;2.科技处,安徽　芜湖　241001)

【摘　要】**目的**:研究体检人群尿酸(UA)水平升高与冠心病的关系及影响因素。**方法**:选取2018年10月7日~2019年10月31日于我院接受体检的具有冠心病史的体检者148例(冠心病组),选取同期非冠心病体检者164例(对照组),对比两组体检者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史和饮酒史、收缩压、舒张压、空腹血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、尿酸(UA)、肌酐(Cre)等指标;并采用多因素Logistic回归模型分析冠心病发生的影响因素。**结果**:冠心病与非冠心病组在性别构成、舒张压和TG指标上差异无统计学意义($P>0.05$);冠心病组在年龄、BMI、收缩压、GLU、UA、Cre指标上均高于非冠心病组($P<0.05$);冠心病组吸烟、饮酒情况、TC、HDLC、LDL指标均低于非冠心病组($P<0.05$)。多因素分析显示,年龄增大($OR=1.189$,95% CI:1.142~1.237)、收缩压增高($OR=1.024$,95% CI:1.004~1.045)、GLU增高($OR=1.483$,95% CI:1.072~2.050)和UA增高($OR=1.006$,95% CI:1.002~1.011)是冠心病发生的危险因素。**结论**:老年人为冠心病的高发群体,降低收缩压、GLU和UA可以一定程度上避免冠心病的发生。

【关键词】冠心病;尿酸;肌酐;甘油三酯
【中图号】R 541.4;R 589.7　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.020

Analysis on the increased serum uric acid level and coronary heart disease in physical examination population

ZHOU Yinyan, *LÜ Kun*
Health Management Center, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the influencing factors between increased level of serum uric acid (SUA) and coronary heart disease (CHD) in population undergoing physical examination. ***Methods***: One hundred and forty-eight CHD patients undergone physical examination were included from October 7, 2018 to October 31, 2019 in CHD group, and another 164 subjects without CHD undergone physical examination in corresponding period were recruited as controls(Control group). The indexes, including gender, age, body mass index (BMI), smoking and drinking history, levels of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting glucose (GLU), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein-cholesterol (HDLC), low-density lipoprotein-cholesterol (LDLC), uric acid (UA) and creatinine (Cre), were obtained and analyzed to compare the factors affecting incidence of CHD between groups using logistic regression model. ***Results***: The difference was insignificant in gender distribution, DBP and TG level between CHD group and control group ($P>0.05$). The age and levels of BMI, SBP, GLU, UA and Cre were higher in CHD group than in the controls($P<0.05$), yet the indexes including history of smoking and drinking, levels of TC, HDLC and LDL, were lower in the CHD group than in the control group ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that advanced age ($OR=1.189$, 95% CI: 1.142-1.237), elevated SBP($OR=1.024$, 95% CI: 1.004-1.045), increased GLU($OR=1.483$, 95% CI: 1.072-2.050) and UA level($OR=1.006$, 95% CI: 1.002-1.011) risks affecting CHD incidence. ***Conclusion***: The elderly are the high-risk group of CHD, yet decreasing SBP, GLU and UA level may prevent CHD to a certain extent.
【**Key words**】coronary heart disease; uric acid; creatinine; triglyceride

随着生活水平的提高,人们的生活习惯的改变及人口的老龄化,冠心病等心血管疾病的发病率逐年增长[1]。冠心病会导致心功能异常和严重心律失常,严重危害人们健康及生活质量[2]。尿酸(uric acid,UA)是目前冠心病患者需要检查的项目之一,其升高与体内嘌呤代谢异常和肾脏排泄减少相关[3]。研究表明,高UA常与代谢性心血管危险因素如高血压、高血脂、肥胖、吸烟等情况伴发[4]。UA

基金项目:国家自然科学基金项目(81772180)
收稿日期:2019-12-10
作者简介:周银燕(1968-),女,主管护师,(电话)13966021812,(电子信箱)1620131254@qq.com。

水平升高会促进低密度脂蛋白的氧化和脂质的过氧化,使得氧自由基增多从而加速动脉粥样硬化的形成和冠心病的发生[5]。研究表明:UA 与心血管疾病,例如冠心病关系较为密切,由于男性和女性的生理区别,其 UA 也不尽相同,UA 是否能成为冠心病的独立危险因素存在一定的争议[6]。本研究观察了体检者性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史和饮酒史、收缩压、舒张压、空腹血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、UA、肌酐(Cre)等指标,并分析影响冠心病发生的独立危险因素,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 10 月 7 日 ~2019 年 10 月 31 日在我院接受体检的具有冠心病史的体检者 148 例(冠心病组),选取非冠心病者 164 例为对照组。冠心病组纳入标准:①所有患者均符合《冠心病防治指南》[7] 中冠心病的诊断标准;②近期未使用噻嗪类利尿剂者;③病理及临床资料完整者。排除标准:①存在血液系统疾病者;②原发性或继发性肾病者;③存在恶性肿瘤者;④甲状腺疾病者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有入选者检测前 12 h 空腹,采取肘正中静脉血 4 mL,立刻使用 7600 Series 全自动生化分析仪(日本日立公司生产)检测体检者 TC、HDLC、LDLC、TG、UA、Cre 等含量水平;使用血压测量计测量收缩压、舒张压;测量身高体质量,计算 BMI。

1.3 观察及评价指标 分别收集两组吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、BMI、GLU、TC、TG、HDLC、LDLC、UA、Cre 水平。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。计数资料用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。影响因素分析采用行多因素 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况及吸烟、饮酒行为比较 结果显示,冠心病与非冠心病组在性别构成上差异无统计学意义($P>0.05$);冠心病组年龄、BMI 均高于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组吸烟及饮酒比例均低于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 冠心病与非冠心病组一般情况及吸烟、饮酒行为比较

	性别(男/女)	年龄/岁	BMI/(kg/m²)	吸烟		饮酒	
				是	否	是	否
非冠心病组(n=164)	101/63	53.90±8.03	24.07±2.85	32(19.5)	132(80.5)	36(22.0)	128(78.0)
冠心病组(n=148)	84/64	68.24±8.81	24.95±3.13	13(8.8)	135(91.2)	17(11.5)	131(88.5)
χ^2/t	0.751	15.038	2.606		7.254		6.041
P	0.386	0.000	0.010		0.007		0.014

2.2 两组血压及各血清学指标比较 结果显示,冠心病组在收缩压、GLU、UA、Cre 指标上均高于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组在 TC、HDLC、LDL 指标上均低于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组在舒张压和 TG 指标上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 冠心病与非冠心病组血压及各血清学指标比较

组别	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	GLU/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDLC/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	UA/(μmol/L)	Cre/(μmol/L)
非冠心病组(n=164)	129.83±14.83	79.00±10.33	5.12±0.91	4.89±0.88	1.56±1.13	1.62±0.32	2.59±0.71	312.48±72.15	61.89±12.75
冠心病组(n=148)	141.32±17.63	76.91±10.12	5.89±1.44	4.19±1.05	1.58±0.95	1.44±0.34	1.95±0.80	347.97±79.29	75.09±34.42
t	6.251	1.800	5.648	6.455	0.176	4.911	7.539	4.140	4.574
P	0.000	0.073	0.000	0.000	0.860	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 冠心病影响因素的多因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析结果,按照纳入($\alpha=0.05$)与排除($\beta=0.10$)标准,年龄、BMI、吸烟、饮酒、收缩压、舒张压及 GLU 等 12 个变量进行多因素 Logistic 回归分析(向前法)。结果显示,年龄增大($OR=1.189$,95% CI:1.142 ~ 1.237)、收缩压增高($OR=1.024$,

95% *CI*:1.004 ~ 1.045)、GLU 增高(*OR* = 1.483,95% *CI*:1.072 ~ 2.050)和 UA 增高(*OR* = 1.006,95% *CI*:1.002 ~ 1.011)是冠心病发生的危险因素。见表 3。

表 3　冠心病影响因素的 Logistic 回归分析

变量	*B*	*S. E.*	*Wald*	*P*	*OR*	*OR* 95% *CI*
年龄	0.173	0.020	73.072	0.000	1.189	1.142 ~ 1.237
收缩压	0.024	0.010	5.339	0.021	1.024	1.004 ~ 1.045
GLU	0.394	0.165	5.678	0.017	1.483	1.072 ~ 2.050
UA	0.006	0.002	6.983	0.008	1.006	1.002 ~ 1.011
Constant	−18.026	2.158	69.779	0.000		

3　讨论

冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞、和(或)冠状动脉痉挛,导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病,统称为冠状动脉粥样硬化性心脏病,亦称缺血性心脏病[8]。导致冠心病的因素较多,其中 UA 就是重要因素之一。UA 是嘌呤代谢的产物,研究表明,高尿酸血症与冠心病危险因素间具有相关性,且 UA 水平会随着校正吸烟、饮酒、BMI、糖尿病、肾小球滤过率和其他相关因素后仍独立存在[9]。但 UA 水平与这些导致冠心病的独立危险因素的关系仍较为复杂。UA 是影响冠心病的重要因素,研究显示 UA 每增加 60 μmol/ L,发生高血压及冠心病的概率平均增加 5% 以上[10],这是因为 UA 在血液中的溶解度较低,容易析出,附着于血管壁上,不仅会诱发粥样斑块损伤血管内膜,同时会促进血小板黏附、聚集,在血栓形成早期促使血小板血栓形成导致冠心病的发生。但 UA 的升高与发生冠心病的其他独立危险因素是否有着相关性,目前研究结论尚不完全统一。

随着 UA 的升高,血脂通常会发生异常,直接导致高 TG 血症,使得高密度脂蛋白降低、低密度脂蛋白升高,升高心脑血管的发病概率[11]。肌酐是体内肌肉代谢以后生成物之一,肌酐数值是评价肾脏功能的一个指标,当人体肾脏功能减退后,血肌酐和尿肌酐会显著升高,使得体内毒素无法有效排除导致机体受损[12-13]。本研究发现,冠心病与非冠心病组在性别构成、舒张压和 TG 指标上差异无统计学意义;冠心病组在年龄、BMI、收缩压、GLU、UA、Cre 指标上均高于非冠心病组;冠心病组吸烟、饮酒情况、TC、HDLC、LDL 指标均低于非冠心病组;收缩压增高、GLU 增高和 Cre 增高是冠心病发生的危险因素。收缩压增高、GLU 增高是冠心病发生的危险因素,可能是因为血清中的 GLU 含量增加会促进氧自由基生成增加,过多的氧自由基可使 LDL-C 过氧化损伤内皮细胞、促进血管平滑肌及内膜增生、内皮细胞脱落和血小板黏附,导致收缩压增高和冠状动脉粥样硬化,间接导致冠心病的发生与发展。刘淑梅等[14]研究表明:HDLC 是影响冠心病的独立危险因素,与本研究结论一致。

综上所述,老年人为冠心病的高发群体,降低收缩压、GLU 和 UA 可以一定程度上避免冠心病的发生。

【参考文献】

[1] 彭丽,韩素霞. 血小板参数在冠心病中的研究进展[J]. 检验医学与临床,2017,14(Z1):384-386.

[2] 章明勇,詹石斐,陈晓,等. 心脏康复干预对冠心病 PCI 术后患者生活质量及心功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2019,41(2):130-132.

[3] 李晨怡,陈佳,施向凡. 不同性别血尿酸水平与冠心病的相关性[J]. 中国医学科学院学报,2018,40(3):338-343.

[4] 陈海梅,符二妹,符春女,等. 2186 例老年高血压患者心血管事件的危险因素分析[J]. 解放军医学院学报,2018,39(7):570-573,601.

[5] 陆荣荣,呼小龙,吾麦尔江·克力木,等. 高尿酸血症对冠状动脉粥样硬化性心脏病大鼠炎性指标及氧化型低密度脂蛋白与凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平的影响[J]. 中国医药,2017,12(10):1487-1490.

[6] 谷臣锋,刘剑雄,郑庆昆,等. 中老年冠心病患者冠状动脉药物洗脱支架置入术后支架内再狭窄的相关因素分析[J]. 四川医学,2017,38(7):797-801.

[7] 龚洁. 冠心病防治指南[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2012:15-16.

[8] 李桂凤. 生活方式和康复运动干预对冠心病合并非酒精性脂肪性肝病患者的影响[J]. 肝脏,2017,22(12):1159-1161.

[9] 刘丹丹,崔雯霞,冯艳伟,等. 中老年血清尿酸水平与估算肾小球滤过率的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(5):137-138.

[10] 彭勃,晏沐阳. 血尿酸水平与冠心病危险因素的分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2008,10(2):90-92.

[11] 安宁,邹德玲. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与高密度脂蛋白胆固醇比值与急性冠状动脉综合征的相关性研究[J]. 中国医师进修杂志,2018,41(12):1080.

[12] 史武奇,张芝亚,李冰,等. 血肌酐与胱抑素 C 在慢性肾脏病诊断及评估肾功能损伤程度中的应用[J]. 解放军医药杂志,2017,29(5):89-92.

[13] 刘春,凌明英,李雪辉,等. 外源性磷酸肌酸对行择期经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者的肾脏保护作用研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2019,27(4):1-7

[14] 刘淑梅,官明德,李萍. 血清补体 C3、C4 及高密度脂蛋白胆固醇与冠心病的关系研究[J]. 中国心血管病研究,2018,5(10):921-915.

·医学教育研究·

文章编号:1002-0217(2020)03-0281-04

翻转课堂教学模式在住院医师规范化培训心电图教学中的应用

王德国[1],邢 文[1],王劲风[2],张永军[3]
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1.老年医学科;2.心血管内科;3.心功能室,安徽 芜湖 241001)

【摘 要】**目的**:探索翻转课堂教学法在住院医师规范化培训(简称住培)心电图教学中的应用价值。**方法**:60名我院参加住培的学生随机分成两组(每组30人):翻转课堂组和传统课堂组。分别于课程结束后1周和6个月考核学生的心电图读图技能,并问卷调查学生对翻转课堂的满意度及其心电图学习投入时间。**结果**:传统课堂组和翻转课堂组6个月测试时学生得分均低于1周测试时($P<0.05$),但传统课堂组学生得分下降幅度高于翻转课堂组($P<0.05$)。翻转课堂组学生课前预习阶段、课后远期学习花费时间均长于传统课堂组学生($P<0.05$),而课后1周内两组学生复习时间差异无统计学意义($P>0.05$),与传统课堂教学比较,翻转课堂教学并不提高课程后1周成绩,却显著减少了6月后的成绩的下降度,显著延长了课前预习和课程后远期学习时间。学生对翻转课堂教学方法持积极正面态度。**结论**:翻转课堂可以提高住培医师远期的心电图判读技能,促进学生自我学习心电图的兴趣和积极性。

【关键词】翻转课堂;传统课堂教学;心电图
【中图号】R 540.41;G 642.4 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.021

Application of flipped classroom instruction to electrocardiography in residents receiving standardized clinical training

WANG Deguo, *XING Wen*, *WANG Jingfeng*, *ZHANG Yongjun*
Department of Gerontology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To evaluate the value of flipped classroom modality in instructing residents receiving standardized clinical training in their learning electrocardiography. ***Methods***: Sixty residents undergoing standardized clinical training in our hospital were randomly allocated to flipped classroom instruction group and conventional classroom teaching group ($n=30$ for each), and evaluated regarding the skills in interpretation of the electrocardiogram respectively by the end of one week and six months after course completion. Questionnaire was used to survey the residents in their satisfaction with the different teaching and the time on which they spent learning the skills. ***Results***: The scoring on the test was lower in the 6th month than in the 1st week after completion of the course for both groups ($P<0.05$), yet the scoring was declined much in residents taught by conventional classroom modality ($P<0.05$). Residents receiving flipped classroom teaching spent more time in preview and review following course than their counterparts ($P<0.05$), whereas the difference was insignificant in one week time in reviewing the course ($P>0.05$). Compared to the conventional classroom teaching, flipped classroom instruction did not improve the skills in interpretation of the electrocardiogram in one week time after course learning, yet significantly prevented the decline of skills in six months due to efforts in preview persisted learning following course. Additionally, residents took positive attitudes towards the flipped classroom instruction modality. ***Conclusions***: Flipped classroom teaching can improve the residents in their skills in interpretation of electrocardiogram in long-term fashion, and boost their interest in learning based on self-plan.

【**Key words**】flipped classroom; conventional classroom teaching; electrocardiogram

心电图教学是医学教育中的重点内容,如何提高学生的心电图读图技能是临床教学的难点之一。以教师课堂讲座为基础的传统课堂教学是最常用的教学模式,能够集中系统全面讲授心电图知识。信息化和互联网时代促进了心电图教学发展,多种教学方式均可以促进学生心电图技能迅速提高[1],但该技能的长期维持仍是临床教学的困境。

翻转课堂这一新教学模式,是对传统教学模式的补充。它强调课前利用网络资源充分自主学习,课间互动讨论及知识答疑,与传统教学中课堂学习

基金项目:国家自然科学基金项目(81670301);安徽省高等学校省级质量工程项目(2018zhkt125)
收稿日期:2020-01-05
作者简介:王德国(1977-),男,副主任医师,副教授,博士,(电话)18226726360,(电子信箱) wangdeguo@medmail.com.cn。

课后讨论相反,实现课堂的翻转[2]。本研究以规范化培训的住院医师(以下简称住培)为对象,观察翻转课堂教学能否提高教学效果,并调查学生和老师对新方法的态度,从而探索其可行性和应用价值。

1　方法

1.1　研究设计　选取 2017 年新进我院住培医师 60 名参与本项研究,随机分为两组,每组 30 名。一组接受翻转课堂教学,另一组为传统课堂教学。分组后调取学生《诊断学》和《内科学》理论考试课的考试成绩,比较学生基线成绩。

1.2　教学方法　两组学生接受相同的教材、教学大纲和实践指导,两组间教师、教学时间表和测试形式完全相同。而在临床心电图教学中则分别采用翻转课堂教学和传统课堂讲授教学,为期 4 周。具体如下:①传统课堂教学法。传统课堂教学组在课前分发阅读材料并指定相应的教科书和参考书,补充的心电图图谱及习题。上课时由教师采用传统课堂教学方法讲授 8 个学时(每周 2 学时),心电图基础知识和正常心电图(2 学时)、心肌缺血和心肌梗死(2 学时)、心律失常(4 学时)。学生在课间自由向教师提问,并可以在课后拷贝教学 PPT,用于辅助自学。②翻转课堂教学法。教师授课前 2 周准备心电图相关教学资料,心电图、教学视频、指定的相关专业参考书籍和辅导材料,推荐互联网心电图学习网站。让学生在 2 周内自主学习,并且分成 3 个学习小组各自讨论,在自学和讨论中发现不理解的问题。后 2 周学生与教师面对面讨论分析问题,归纳总结心电图教学的知识要点,挑选不同心电图在课堂上让各组学生讨论并竞争答题。课后学生可以根据知识掌握情况和理解能力进行复习,教师提供后续再讨论及知识答疑。

1.3　教学评价　教学效果评价包括短期(1 周)和长期效果(6 月)分析,测评形式为定时心电图判读。主要考察学生分析和诊断典型心电图病变的能力。测试包括 10 个心电图及其简要病历背景,要求学生做出全面准确的 ECG 诊断。两组的心电图问题相同,但出题顺序不同,考试时间均为 30 分钟。

设计问卷评价学生对翻转课堂教学的体验,内容包括学生对教学方法的态度、教学效果及学习负担等方面的满意度,并让每个学生填写心电图学习中所花费的时间。对教师体验度采用对话访谈,主要信息包括教师的备课时间、教学时间、课后答疑时间以及教师对新教学方法的态度。

1.4　统计分析　使用 SPSS 18.0 统计软件包对实验结果进行分析。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验,计数数据以例数或百分数表示,组间比较行 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组学生的基线特征　考虑到学生的《诊断学》和《内科学》成绩对心电图考核得分有潜在影响,分组后对两组成绩进行基线分析。如表 1 所示,两组组间年龄、性别、《诊断学》和《内科学》成绩差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1　两组学生基线特征($n=30$)

	传统课堂组	翻转课堂组	t/χ^2	P
年龄/岁	24.60±1.07	24.60±0.93	0.000	>0.05
性别(男/女)	13/17	14/16	0.067	>0.05
《诊断学》成绩/分	77.16±12.41	77.97±11.08	0.263	>0.05
《内科学》成绩/分	74.03±8.44	74.50±10.34	0.191	>0.05

2.2　两组学生 ECG 考试成绩　如表 2 所示,所有学生分别在教学后 1 周和 6 个月进行 ECG 读图测试。传统课堂组和翻转课堂组 1 周测试时学生得分差异无统计学意义($P>0.05$),两组 6 个月测试时学生得分均低于 1 周测试时,差异有统计学意义($P<0.05$);但传统课堂组学生得分下降幅度高于翻转课堂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3　学生对翻转课堂的态度　30 份翻转课堂组问卷显示,多数学生对传统课堂教学和翻转课堂的教学方法都积极支持。翻转课堂组学生都认为新方法激发了学习兴趣,有助于自主学习、在重点讲授、老师学生互动讨论、疑难问题答疑中获益。但都认为翻转课堂中知识点零散、而且学习时间投入量增加。

2.4　两组学生在心电图学习中的投入　如表 3 所见,课前预习阶段,翻转课堂组花费时间更长,差异有统计学意义($P<0.05$);课后 1 周内两组复习时间差异无统计学意义($P>0.05$);课后 6 个月内翻转课堂组投入更多的复习时间,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5　教师在心电图教学中投入时间和教师的态度

通过对教师的访谈,翻转课堂制备视频中花费时间明显增加,不考虑后期的处理时间可达到 60 小时,课前备课需要 10 小时以上。尽管课间时间并不多,但课后答疑时间也长达 10 小时。然而,教师认为翻转课堂的教学氛围好,学生兴趣及课堂参与度高。另外,教师认为利用公共学习平台的教学视频,和学生一起参与观看视频并共同讨论将是翻转课堂的有效教学方法。

表2 两组学生心电图测试得分比较(n=30)

组别	1周成绩	6月成绩	$d \pm s_d$	$t_{配对}$	$P_{配对}$
传统课堂组	8.70±1.02	5.57±1.07	3.13±1.07	15.976	0.000
翻转课堂组	8.63±0.89	7.53±1.14	1.10±0.92	6.528	0.000
t	0.269		7.864		
P	0.789		0.000		

表3 两组学生心电图学习中的投入情况(n=30)

	传统课堂组	翻转课堂组	t	P
课前预习时间/min	38.20±11.09	77.90±18.20	10.202	0.000
课后1周复习时间/min	77.40±14.97	74.00±15.44	0.866	0.390
课后6月复习时间/h	6.10±2.62	15.03±6.93	6.609	0.000

3 讨论

心电图判读是住培医师必须掌握的技能,本研究表明传统课堂教学和翻转课堂教学均可在短期内提高学生的读图能力。然而,翻转课堂组技能的长期维持更有效。另外,尽管学生和教师在翻转课堂学习和教学中花费的精力更大,但对新方法的态度是积极正面的,认为可以激发学习兴趣和自学习惯。

与传统课堂教学相比,翻转课堂将学习前置到课堂外,而把问题讨论和任务解决放在课内。这一新教学模式强调学生与教师的互动以及学生的个体特征,强化学生的自我探索过程。医学教学中尝试使用翻转课堂,但结果不尽相同,有认为促进学生的认知和协作学习,且随着时间推移而显现教育效果[3],当然也有相反的结果报道[4]。

目前关于翻转课堂在心电图教学中的应用,从心电图考核角度看有潜在可行性。例如,心电图判读可以直接在课堂进行,可组间讨论以及个案解读。有报道指出翻转课堂在心电图教学中的应用价值,尤其在提高自学能力和积极性上效果显著[5-8]。本研究显示传统课堂和翻转课堂都能够显著提高学生短期读图能力。新方法并没有显示出更好的教学效果,其原因可能在于我院的住培教育较为完善,心电图实践及课堂教学已经很大程度地短期提高学生的判读能力;另外,参与翻转课堂的学生自学习惯和个体能力差异很大,对新教学方法的适应度也不同,短期内显现不出优势。

然而,6个月后ECG考核显示两组成绩均有明显下滑,但翻转课堂组成绩下降幅度更小。这一结果表明翻转课堂教学效果更持久,其原因可能与学生学习兴趣及自学能力提高有关。翻转课堂组在后期仍花费较长的时间学习心电图也间接表明了这一点。这对住培医师特别重要,在其未来的医疗工作中长期保持自学习惯将是医疗技术不断进步的最重要因素。

当然,运用翻转课堂教学也有其潜在的困难。首先,由于心电图教学内容多,知识点复杂,学生基于互联网的自学过程耗时长。其次,部分学生在自学时未必能发现自身弱点,在课堂互动阶段也难以系统掌握所有知识点。再次,翻转课堂高度依赖学生自学能力,如果基础或自学能力不足将难以适应。有学者认为翻转课堂与其他教学方法结合才能显现出效果[6]。我们的调查也表明翻转课堂中存在知识点零散和学习负担增加的问题。最后,翻转课堂教学模式花费教师更多的时间和精力,尤其是在教学视频制作及后期处理上,而慕课课件制备能力对专业知识外的电脑技能要求高。所幸的是基于网络的公共学习平台可提供非常专业的教学视频,学生与教师共同收看并在课间讨论有可能解决这一技术问题。

总之,在住培阶段运用翻转课堂模式教授心电图实践是可行的。这一方法可提高学生的自学能力和学习兴趣,有利于其心电图判读技能的长期维持,有助于他们进入临床岗位后仍能保持学习兴趣。因此,这一新的教学方法值得不断探索改进,从而适应大多数临床医学学生。

【参考文献】

[1] VILJOEN CA, SCOTT MILLAR R, ENGEL ME, *et al*. Is computer-assisted instruction more effective than other educational methods in achieving ECG competence amongst medical students and residents? A systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2019, 9: e028800.

[2] WAKABAYASHI N. Flipped classroom as a strategy to enhance active learning [J]. The Journal of the Stomatological Society, 2015, 81(3): 1-7.

[3] GORRES-MARTENS BK, SEGOVIA AR, PFEFER MT. Positive outcomes increase over time with the implementation of asemi-flipped teaching model [J]. Advances in Physiology Education, 2016, 40(1): 32-37.

[4] VAN VLIET EA, WINNIPS JC, BROUWER N. Flipped-class pedagogy enhances student metacognition and collaborative-learning strategies in higher education but effect does not persist [J]. CBE Life Sciences Education, 2015, 14(3): 1-10.

· 医学教育研究 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0284-03

结合 EBM 思维的 PBL 教学法在内科学专业学位硕士研究生内分泌科临床教学中的应用

孔　祥[1a],华　强[1a],赵咏莉[1a],费小芸[1a],姚新明[1a],孟祥健[1a],邢春燕[1a],翟　清[1a],陶香香[2],刘晓云[1b]

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院　a. 内分泌科;b. 教育处,安徽　芜湖　241001;2. 皖南医学院　临床医学院,安徽　芜湖　241002)

【摘　要】**目的**:探讨结合循证医学(EBM)思维的基于问题学习法(PBL)教学法在内科学专业学位硕士研究生内分泌科临床教学中的应用效果。**方法**:将 2016 年 8 月 ~2019 年 10 月在皖南医学院弋矶山医院内分泌科轮转的 52 位内科学专业学位硕士研究生分为对照组(n=26)和观察组(n=26),分别采用传统教学法和结合 EBM 思维的 PBL 教学法,应用理论考试联合问卷调查进行效果评价。**结果**:观察组在临床病例分析方面成绩优于对照组(P<0.05),而两组在基础理论成绩方面差异无统计学意义(P>0.05)。观察组在文献阅读及检索能力、医学英语水平、学习积极性和临床思维能力方面提升优于对照组(P<0.05),而两组在论文写作能力及文献评价能力方面的提升差异无统计学意义(P>0.05)。**结论**:结合 EBM 思维的 PBL 教学法能提高内科学专业学位硕士研究生的教学效果及质量。

【关键词】循证医学;基于问题学习法;研究生教育

【中图号】G 642.4;R 58　　【文献标志码】A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.022

Appying problem-based learning with evidence-based medicine to clinical instruction of endocrinology for postgraduates majoring in internal medicine

KONG Xiang, HUA Qiang, ZHAO Yongli, FEI Xiaoyun, YAO Xinming, MENG Xiangjian, XING Chunyan, ZHAI Qing, TAO Xiangxiang, LIU Xiaoyun

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

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the effect of problem-based learning (PBL) combined with evidence-based medicine (EBM) on the clinical instruction of endocrinology for postgraduates majoring in internal medicine. ***Methods***: Fifty-two postgraduates studying in the Endocrine Department between August 2016 and October 2019 were assigned to control group (n=26, taught by traditional teaching modality), and observational group (n=26, instructed by PBL plus EBM). The teaching effect was evaluated on examination scores and questionnaire survey basis. ***Results***: Postgraduates in the observational group had higher performance in case analysis than those in the control group(P<0.05), yet the difference was insignificant in achievement of academic test between groups (P>0.05). Questionnaire showed that the ability of literature reading and retrieval, command of medical English, enthusiasm for learning and capacity in clinical thinking were greatly improved in postgraduates in the observational group(P<0.05), whereas difference remained insignificant between the groups in improvement of competency in academic paper writing and literature evaluation. ***Conclusion***: PBL combined with EBM could improve the teaching effect and quality of postgraduates majoring in internal medicine.

【**Key words**】evidence based medicine; problem-based learning; postgraduate education

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2015sjjd014);全国医学专业学位研究生教育指导委员会研究课题(B2-YX20190201-05)

收稿日期:2020-02-18

作者简介:孔　祥(1982-),男,副主任医师,副教授,硕士生导师,博士,(电话)13855355876,(电子信箱)wnmcyaolikx@sina.com;刘晓云,女,助理研究员,硕士,(电子信箱)liuxiaoyun200911@163.com,通信作者。

[5] 王红芹. 翻转教学法在心电图临床教学中的应用[J]. 循证医学,2016,16(4):242-243.

[6] 张红珊,韩雪,孙林,等. "翻转课堂"在心电图教学中的应用[J]. 临床心电学杂志,2018,27(3):184-187.

[7] 关旭,左天明,田蕾,等. 基于移动学习的翻转课堂在心电图教学中的应用[J]. 中国高等医学教育,2017,14(3):14-15.

[8] ZENG R, XIANG LR, YUE RZ, *et al*. Friend or foe? Flipped classroom for undergraduate electrocardiogram learning: a randomized controlled study [J]. BMC Medical Education, 2017, 17:53.

随着医学教育模式的变革,为适应国家对医学高层次专业人才的需求,自2015年起,各医学院校执行了教育部等六部门下发的《关于医教协同深化临床医学人才培养改革的意见》,所有新招收的临床医学硕士专业学位硕士研究生,同时也是参加住院医师规范化培训的住院医师,具有“双重身份”,考核合格者可获得四证:《执业医师资格证》《住院医师规范化培训合格证书》《硕士研究生毕业证》和《硕士学位证》。这是我国医学教育模式的重大变革,也是尽快培养更多、更高质量医学高层次专业人才的重大举措[1-2]。但是在医学专业学位硕士研究生培养过程中也产生了诸多问题:如学校课程和临床轮转培训冲突、临床师资带教不足及师资水平不一、临床能力培养与科研能力培养矛盾、临床和科研的双重压力等一系列问题[3]。如何有效解决以上问题,我们尝试在内科学专业学位硕士研究生内分泌科临床教学中应用结合循证医学(evidence based medicine,EBM)思维的基于问题学习法(problem based learning,PBL)教学法[4-5],以期更好地培养医学生以患者正确诊疗为核心的思维能力,提高其合理应用知识的能力,逐渐成长为一名合格的临床医师。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年8月~2019年10月在皖南医学院弋矶山医院内分泌科轮转的52位内科学专业学位硕士研究生为研究对象。2016年8月~2018年2月轮转的研究生为对照组($n=26$,男生13人,女生13人),2018年3月~2019年10月轮转的研究生为观察组($n=26$,男生12人,女生14人),分别采用传统教学法以及应用结合EBM思维的PBL教学法。

1.2 教学模式 对照组采用传统教学法,研究生参与日常临床工作,在带教教师指导下,分析病史、临床症状、辅助检查结果等,为糖尿病患者制定治疗方案;并进行相关病例讨论,包括糖尿病诊断、鉴别诊断及治疗效果。根据研究生培养计划及教学大纲,带教教师定期进行讲座及教学查房带教。

观察组在传统教学基础上,应用结合EBM思维的PBL教学法。研究生轮转入内分泌科1周后,由带教教师提出与糖尿病诊治密切相关的8个问题(①强化降糖方案的选择;②糖尿病肾病患者的合理治疗策略;③糖尿病周围神经病变患者的用药策略;④糖尿病视网膜病变患者的治疗策略;⑤胰岛素类似物优点及合理应用;⑥糖尿病伴高血压患者降压药物的合理选用;⑦新型降糖药物的临床应用;⑧糖尿病患者的综合管理)。教会同学应用Pubmed、Medline、CNKI、维普、万方等数据库查询相关文献的方法;要求同学自行查阅相关文献资料,结合具体患者制定治疗方案。带教教师评价所查阅文献质量,评价文献推荐程度及临床价值,对学生所提出的治疗方案结合循证研究结论进行讨论和修改,为患者制定最佳治疗方案。

1.3 教学模式 轮转结束后同样进行理论考试联合问卷调查。理论考试包括内分泌科相关基础知识(50分)和临床病例分析(50分),由带教教师按照统一标准评分。考试结束后填写调查问卷,包括文献阅读及检索能力,医学英语水平,学习积极性,临床思维能力,论文写作能力,文献评价能力。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0软件进行统计分析,采用$\bar{x}\pm s$表示计量资料,两组间比较运用t检验;采用例数或百分数表示计数资料,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 理论考试成绩 观察组在临床病例分析方面成绩优于对照组($P<0.05$),而两组在基础理论成绩方面差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组理论考试成绩比较

组别	n	基础理论成绩	临床病例分析
对照组	26	41.69±4.02	39.19±4.20
观察组	26	42.31±3.38	43.15±4.00
t		0.602	3.481
P		0.550	0.001

2.2 教学效果的问卷调查结果 观察组在文献阅读及检索能力、医学英语水平、学习积极性和临床思维能力方面提升优于对照组($P<0.05$),而两组在论文写作能力及文献评价能力方面的提升差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

3 讨论

EBM是上世纪90年代开始发展的一门强调“以人为主”的新兴临床科学,以解决临床实际问题为出发点,强调以当前最可靠的研究结论,结合医师的临床经验及技能,给予患者最适当的治疗[6]。PBL教学法是美国教授Barrows于1969年提出的以问题为导向的教学方法,已经在国内众多高校的本科及研究生教学中应用[7]。本研究结果初步表明,结合EBM思维的PBL教学能够提高内科学专业学

位硕士研究生文献阅读及检索能力、医学英语水平、学习积极性和临床思维能力,有助于提高研究生教学的效果和质量。

表2　两组教学效果比较[n(%)]

项目	组别	有提高	无提高	χ^2	P
文献阅读及	对照组	12(46.15)	14(53.85)	5.200	0.023
检索能力	观察组	20(76.92)	6(23.08)		
医学英语水平	对照组	15(57.70)	11(42.30)	4.591	0.032
	观察组	22(84.62)	4(15.38)		
学习积极性	对照组	17(65.40)	9(34.60)	5.650	0.017
	观察组	24(92.31)	2(7.69)		
临床思维能力	对照组	14(53.85)	12(46.15)	5.778	0.016
	观察组	22(84.62)	4(15.38)		
论文写作能力	对照组	8(30.77)	18(69.23)	0.746	0.388
	观察组	11(42.31)	15(57.69)		
文献评价能力	对照组	10(38.46)	16(61.54)	1.238	0.266
	观察组	14(53.85)	12(46.15)		

PBL是以学生为中心,按照提出问题并引导学生解决问题的方式进行教学。EBM核心是发现问题,查找证据,评估证据,并应用最佳证据来合理解决问题。因此,EBM和PBL的内涵相似,都是以问题为导向[8]。医学PBL教学是实践EBM理念的最佳途径,而EBM思维能促进PBL教学更好的实施。我们选择内科学专业学位硕士研究生进行结合EBM思维的PBL教学,是因为他们已经具有一定医学理论基础,具备一定分析、评估文献结论或他人研究成果的能力。在教学具体实施过程中,带教教师设定严格的方法学标准,帮助学生获取证据级别最优的文献,获取最可靠的结论;并通过教师的言传身教,清晰勾勒出疾病诊治的临床思维,让学生能够更好的参考、借鉴,进而形成自己的思维方式。通过运用上述教学法,我们感觉到研究生们可以在较短的时间内掌握糖尿病诊疗的相关知识,尤其是糖尿病并发症诊治进展,能够在日常查房工作中以及系列讲座的讨论中体现出来,并显著提高文献阅读及检索能力、医学英语水平、学习积极性和临床思维能力。

结合EBM思维的PBL教学法对学校的教学、科研资源和带教教师的自身素质提出了更高的要求[9]。例如,需要购买国外文献数据库,需要大量针对性强的病例,需要教师具备良好的专业素养和综合能力,必须投入更多的时间和精力去更新相关专业知识,以及学生轮转时间较短、自身水平和积极性差异等。这些都是在实际应用此教学法过程中需要充分考虑的方面[10]。

综上所述,结合EBM思维的PBL教学法有利于激发学生的学习兴趣,培养学生寻找证据,分析和解决问题的实际能力,提高教学效果和质量。

【参考文献】

[1] 唐志伟,李伟,段丽萍,等.临床医学专业学位研究生培养模式的探索与实践[J].中华医学教育杂志,2013,33(2):268-270.

[2] 鲁建云,窦建华,向亚平,等.临床医学专业学位研究生培养模式探讨[J].医学研究杂志,2018,47(10):190-192.

[3] 赵江霞,帕尔哈提·克里木,李桂红.临床医学专业学位研究生培养的实践与思考[J].新疆医科大学学报,2005,34(5):490-491.

[4] 李想,洪毅,张军卫,等.结合循证的PBL法在脊髓损伤康复专业研究生临床教学中的应用[J].中国康复理论与实践,2014,20(11):1094-1097.

[5] KOH GC,KHOO HE,WONG ML,*et al*. The effects of problem-based learning during medical school on physician competency:a systematic review [J]. CMAJ,2008,178(1):34-41.

[6] 蔡兆根,李楠.EBM理念结合PBL教学法在法医病理学教学中的应用探讨[J].基础医学教育,2017(5):28-30.

[7] FINKEL ML,BROWN HA,GERBER LM,*et al*. Teaching evidence-based medicine to medical students [J]. Academic Emergency Medicine,2004,11(12):202-207.

[8] GHALI WA,SAITZ R,ESKEW AH,*et al*. Successful teaching in evidence-based medicine [J]. Medical Education,2010,34(1):18-22.

[9] 蒋佳志,毕娅琼,黄静宇,等.结合循证医学思维的PBL教学模式在研究生教育教学中应用的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):919-923.

[10] 马晓聪,宁桂兰,郑景辉,等.循证医学结合PBL教学法对临床医学生教学效果评价的研究[J].中医临床研究,2019,11(14):133-136.

·护理学·

文章编号:1002-0217(2020)03-0287-04

参与式可读性护理模式在乳腺癌改良根治术后功能锻炼中的应用

叶同梅,任俊玲,周映红,陶慧洁,徐　栋
(皖南医学院第二附属医院　普外科,安徽　芜湖　241000)

【摘　要】**目的**:探讨参与式可读性护理模式指导乳腺癌改良根治术后患者功能锻炼的效果。**方法**:选取乳腺癌改良根治术后患者79例为研究对象,采用口头指导护理模式指导功能锻炼的40例患者设为对照组,采取参与式可读性护理模式指导功能锻炼的39例患者设为观察组。比较两组患者术后15 d功能锻炼的依从性、患侧上肢肩关节活动能力和生活自理能力。**结果**:观察组患者功能锻炼的依从性、患侧上肢肩关节活动能力和生活自理能力优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:护士运用参与式可读性护理模式指导乳腺癌改良根治术后患者功能锻炼,充分调动患者功能锻炼的主动性和积极性,有效地提高其功能锻炼的依从性,有利于患侧上肢肩关节活动能力和生活自理能力的恢复。

【关键词】参与式可读性;乳腺癌改良根治术;功能锻炼;护理模式
【中图号】R 473.73　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.023

Applying prescribed participatory nursing model to functional exercise in patients following modified radical mastectomy

YE Tongmei, REN Junling, ZHOU Yinghong, TAO Huijie, XU Dong
Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the effect of prescribed participatory nursing model to the functional exercise in patients after modified radical mastectomy. ***Methods***: Forty patients were included in control group by giving oral instructions to the functional exercise, and another 39 were recruited as observational subjects by providing with prescribed participatory nursing model. Then the two groups were compared regarding the patients' compliance with exercise, joint activity of the involved shoulder, initiative and motivation to exercise 15 days after surgery. ***Results***: Patients received prescribed participatory nursing model had better compliance with the exercise, activity of the involved extremity and self-care ability than those in the control group($P<0.05$). ***Conclusion***: Prescribed participatory nursing model can improve the compliance with exercise, and initiative and motivation to exercise in patients following mastectomy, for such exercise may benefit the patients in restoring joint activity of the involved limb and self-care ability.

【**Key words**】prescribed participatory nursing model; modified radical mastectomy; functional exercise; nursing model

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,有文献报道[1]发病率呈明显的上升和年轻化趋势。乳腺癌改良根治术是乳腺癌的标准术式[2],切除整个病侧乳房组织+腋窝淋巴结清扫和腋窝脂肪组织部分切除等[3]。手术创面大,缺失组织多,易发生瘢痕增生;腋窝淋巴结清扫可以提高患者的生存率,但也对臂丛神经、腋静脉造成一定影响[4]。患侧上肢出现的麻木、紧缩及肩关节僵硬等不适[2],是药物及其他方法难以控制,被称为肋间臂神经(ICBN)综合征[5],不利于淋巴回流[6]。忽视功能锻炼的患者其淋巴水肿和肩关节活动受阻的发生率高[6],导致其生活质量下降。因此,积极的科学的功能锻炼是乳腺癌改良根治术后患者康复的重要内容。国内目前多采取口头指导患者术后功能锻炼,患者功能锻炼依从性低,生活自理能力下降。我科自2018年3月以来采取参与式可读性护理模式指导患者功能锻炼并取得一定成效,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选取皖南医学院第二附属医院普外科79例乳腺癌改良根治术后患者为研究对象,其中2016年1月~2018年2月40例为对照组,2018

基金项目:皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2018ZF16)
收稿日期:2019-12-06
作者简介:叶同梅(1973-),女,主管护师,(电话)13909637257,(电子信箱)13909637257@163.com。

年3月~2019年3月39例为观察组。入选标准:①病理诊断为乳腺癌,首次行乳腺癌改良根治术;②语言沟通能力、听力和认知正常,入院时生活完全自理;③患者和陪护知情同意且至少有一人识字。排除标准:①复发、双侧乳腺癌或愈后较差的晚期乳腺癌;②合并心肺等严重疾病;③术后有急性并发症:如切口出血、切口裂开等。观察组患者年龄32~85(56.5±11.1)岁,对照组患者年龄39~77(53.8±10.5)岁;两组患者和陪护中至少有一人能独立阅读"乳腺癌患者术后功能锻炼健康处方"(以下简称健康处方)并完成调查。两组手术医生均为三甲医院副高及以上的医师;其功能锻炼的指导人员为普外科工作三年及以上的护士,并通过功能锻炼培训考核。

1.2　研究方法　本研究为单中心回顾性病例对照研究,观察组采用口头指导功能锻炼,对照组采用参与式可读性的护理模式指导患者进行功能锻炼,术后15 d通过观察或询问方式评估并记录其功能锻炼的依从性、患侧上肢肩关节活动能力和生活自理能力。本研究获得患者知情同意并通过我院伦理委员会审核批准。

1.3　干预方法　对照组责任护士术后向患者示范功能锻炼操、口头告知功能锻炼的意义、注意事项;之后由患者自行锻炼。责任护士晨查房时检查患者功能锻炼情况并予指导纠正,并在患者及陪护主动求助时予以解答。

观察组责任护士采取参与式可读性护理模式指导患者功能锻炼,具体操作为术前:向患者及陪护示教手指和腕部功能锻炼。术后:①手术当天发放"健康处方",由责任护士帮助患者和陪护理解掌握处方内容;②要求患者每次功能锻炼前熟知锻炼内容;③每日两次检查、评价功能锻炼进度与效果,鼓励患者和陪护主动与医护沟通。

健康处方内容包括两部分:功能锻炼进程表和注意事项,由医护共同查阅文献商讨制定完成。

1.3.1　功能锻炼进程表　主要参考2018年安徽省护理学会举办的"乳腺癌术后康复锻炼操比赛"使用的"乳腺癌术后全套患肢侧上功能锻炼操作评分标准",具体如下:①麻醉代谢期,患侧上肢垫枕抬高同或略高胸壁、手握软球、伸指捏拳旋腕运动;②术后24 h,捏手旋腕运动;③术后2~3 d,患侧上肢肘关节曲伸运动;④术后3~7 d,患侧上臂内收、以肩关节为轴心行耸肩、放下、向前、向后绕圈运功;⑤术后8~14 d,患侧上臂外展,以肩关节为轴心上臂行绕圈、向外运动;⑥术后15 d至终身,患侧上肢行全套功能锻炼操。

1.3.2　注意事项　①术后7 d内上臂内收不打开;②锻炼过程中如出现引流液量突然增多或颜色变红等停止锻炼,并立即联系医护;③每一个新动作在前一个动作的基础上进行,循序渐进;每天3~5次,每次10~25 min,以运动后微微出汗、呼吸心跳轻度加快为宜;④患侧上肢终身不测血压、不行静脉输液、皮下注射、不拭水温、不近距离接触热源等;⑤提倡终身锻炼,以主动锻炼为主;体力允许者结合有氧运动,如慢跑、快走、瑜伽、骑自行车等。

1.4　观察指标　术后15 d现场观察或电话咨询评估并记录,比较两组患者功能锻炼的依从性、患侧上肢肩关节活动能力与生活自理能力。

1.4.1　功能锻炼的依从性　评定标准[7]分为3类:完全依从、部分依从、非依从。依从率=(完全依从+部分依从)患者人数/所有患者人数×100%。

1.4.2　患侧上肢肩关节活动能力　参考功能锻炼进程表,术后15 d评价患侧肩关节活动能力,分为3个等级。优:完成全部动作;良:完成术后7 d的全部动作;差:完成术后7 d的部分动作或更少;合格率 = 优+良。

1.4.3　生活自理能力(ADL)　日常生活自理能力评定采用Barthel指数评定量表[8],累计十项评分总和,将患者生活自理能力分为3个度。

重度依赖:总分≤40分,全部需要他人照护;中度依赖:总分41~60分,大部分需要他人照护;轻度依赖:总分61~99分,小部分需要他人照护;无需依赖:总分100分,无需他人照护。

1.5　统计学方法　采用软件SPSS 18.0对数据进行分析。对收集的数据进行处理,计量资料采用均值±标准差表示,组间比较行t检验;分类资料采用例数(百分数)表示,组间比较行χ^2检验或秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　术后15 d两组患者功能锻炼依从性比较　观察组依从率(94.86%)优于对照组(77.50%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1　术后15 d两组患者功能锻炼依从性比较[n(%)]

组别	n	完全依从	部分依从	非依从	依从率/%
观察组	39	30(76.92)	7(17.94)	2(5.13)	94.86
对照组	40	21(52.50)	10(25.00)	9(22.50)	77.50
χ^2					4.972
P					0.026

2.2　术后15 d两组患者患侧上肢肩关节活动能力

比较　观察组合格率(92.31%)优于对照组(75.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2　术后15 d两组患者患侧上肢肩关节活动能力比较[n(%)]

组别	n	优	良	差	合格率/%
观察组	39	29(74.36)	7(17.95)	3(7.69)	92.31
对照组	40	18(45.00)	12(30.00)	10(25.00)	75.00
χ^2					4.303
P					0.038

2.3　术后15 d两组患者生活自理能力比较　观察组依赖程度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3　术后15 d两组患者生活自理能力比较[n(%)]

组别	n	重度依赖	中度依赖	轻度依赖	无需依赖
观察组	39	0(0.00)	6(15.38)	33(84.62)	0(0.00)
对照组	40	0(0.00)	15(37.50)	25(62.50)	0(0.00)
Z			2.210		
P			0.027		

3　讨论

乳腺癌改良根治术比传统的乳腺癌术式创伤小,但因其淋巴结的清扫,患者术侧上肢的精细动作及灵活性受到影响,生活自理能力下降,严重影响其生活质量。随着女性对乳腺癌认知的不断提高,切除病灶、延长生命已经不是唯一的目的,术后恢复患侧上肢功能提高生活质量的需求越来越强烈,这也是医学模式改变的目标[7]。科学合理的功能锻炼对避免或降低术后肢体功能障碍或淋巴水肿,恢复生活自理能力和工作能力均有十分重要的作用[8-10]。

本研究中对照组的口头指导和动作示范是术后功能锻炼的主要形式,有一定的指导作用,但形式较单一,缺乏趣味性,患者容易忘记锻炼内容[11-12];还有部分患者性格内向,羞于咨询医护人员,导致锻炼的积极性和依从性降低,锻炼效果差。本研究采取的参与式可读性护理模式指导乳腺癌患者术后功能锻炼有效地克服了对照组功能锻炼中的不足。

3.1　参与式可读性护理模式利于提高患者功能锻炼的依从性　手握软球增加患者功能锻炼时的趣味性;功能锻炼由“指、手、腕、肘、肩”循序渐进地进行,逐渐增加活动幅度,符合人体的生理机能;制作的“功能锻炼进程表”文字通俗易懂,易于患者和家属理解接受;注意事项可有效帮助患者进行科学合理的功能锻炼,保护患侧上肢;护士、陪护的参与,建立了良好的社会支持系统[13],增加了患者康复的信心,大幅度提高了患者功能锻炼的依从性,这与相关文献报道相符[14-15]。

3.2　参与式可读性护理模式有效恢复患侧上肢肩关节活动能力　参与式可读性护理模式,护士、患者、陪护共同阅读处方,帮助患者理解掌握功能锻炼操动作要领和注意事项;功能锻炼是终身的,纸质处方利于保存,有助于其随时查阅,确保其锻炼精准有序进行,患侧上肢肩关节活动能力得到有效的恢复[6]。

3.3　参与式可读性护理模式有利于患者生活自理能力恢复　参与式可读性护理模式以知识的可读性为基础,护士、患者、陪护互动,准确把握患者的需求及心理感受,充分体现了以患者为主导的理念,让其倍感尊重、关心,激发了其锻炼的兴趣和积极主动性。这既促进患侧上肢淋巴回流,降低积血、积液及水肿等并发症,更重要的是帮助患者恢复上肢功能及重建自理能力,从而改善其生活质量,使患者真正相信“科学的功能锻炼是提高我们生活质量的重要举措之一”。

综上所述,参与式可读性护理模式指导患者功能锻炼可有效提高其功能锻炼的依从性,改善其患侧上肢肩关节的活动能力及其术后生活质量,值得临床推广。在后续研究中需进一步完善护理流程和体系,如录制功能锻炼操视频发微信群,供患者和陪护需要时观摩,确保患者功能锻炼效果。

【参考文献】

[1] 程锦珍,卢小虎,李格宁,等.自理能力评判对乳腺癌患者术后康复的影响[J].中华现代护理杂志,2015,21(11):1290-1293.

[2] 张彦收,刘运江.乳腺癌手术治疗回顾和进展[J].现代肿瘤医学,2015,23(5):719-722.

[3] FREDERICK WA,AMES S,DOWNING SR,*et al*.Surgical treatment for women with breast cancer:do randomized clinical trials represent current medical practices [J].Am Surg,2010,76(6):630 -636.

[4] 黄向华,王健,李兴慧,等.乳腺癌改良根治术中保留肋间臂神经的临床效果评价[J].南通大学学报(医学版),2019,39(2):158-158.

[5] VETCH CJ,VANDER BRAND HJ,WAJER OJM.Pose auxiliary dissection pain in breast cancer due to lesion of the intercoetobrachial nerve [J].Pain,1989,38(2):171.

[6] 王玲,周丽华,王营营,等.乳腺癌患者腋窝淋巴清扫术后上肢自我感觉症状分布特点及症状群研究[J].护理学杂志,2016,31(12):20-23.

[7] 邵显清,吴鑫华,张紫阳,等.家属同步健康教育对乳腺癌患者术后自我效能和功能锻炼依从性的影响[J].癌症进展,2017,15(2):208-210,214.

[8] LI DD,XU HX,GUO LH,*et al*.Combination of two-dimensional shear wave elastography with ultrasound breast imaging reporting and data system in the diagnosis of breast lesions:a new method to increase the diagnostic performance [J].European Radiology,2016,26(9):3290-3300.

· 护理学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0290-04

超声引导下的腹横肌平面阻滞麻醉配合与护理干预

李　芳[1],牛居辉[2],韩苗华[2],易　红[2],杨泽文[2],殷　娜[1]
(芜湖市第一人民医院　1.手术室;2.麻醉科,安徽　芜湖　241000)

【摘　要】**目的**:对超声引导下腹横肌平面阻滞的患者护理干预以及麻醉配合的状况进行分析。**方法**:60例患者在全身麻醉手术时行超声引导下腹横肌平面(TAP)阻滞,应用随机数字表法分为两组,每组30例,对照组采用常规护理,干预组采用综合护理干预;观察2组护理干预后患者焦虑情况(APAIS量表)、TAP阻滞操作时间及并发症发生情况、患者舒适度(GCQ)和满意度的差异。**结果**:护理干预后,干预组APAIS量表评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);干预组TAP阻滞操作时间及并发症发生率少于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);干预组舒适度生理、心理、社会、环境、总分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);干预组服务态度、健康宣教、责任心、操作水平、心理护理评分均高于对照组,除护理操作水平外差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:综合护理干预能够提高TAP阻滞效率,有效降低病人的焦虑情绪,患者舒适度和满意度得到提高,并能降低并发症的发生率。

【关键词】超声引导;腹横肌平面阻滞;麻醉配合;护理干预
【中图号】R 473.6　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.024

Nursing cooperation and intervention in patients undergoing transversus abdominis plane block guided by ultrasound

LI Fang, NIU Juhui, HAN Miaohua, YI Hong, YANG Zewen, YIN Na
Operating Room, Wuhu No. 1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To assess the cooperation from three parties (anesthetist, nurse and patient) and nursing intervention of patients undergoing transversus abdominis plane block (TAP) guided by ultrasound. ***Methods***: Sixty patients undergoing general anesthesia by TAP were equally divided into two group by random digital table. Patients in the control group received conventional care, whereas those in the observational group were comprehensively nursed. Then the two groups were observed and compared on anxiety state using Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS), time to block, complications, patient's comfort (by general comfort questionaire, GCQ) and satisfaction. ***Results***: After intervention, patients in the observational group had lower scoring on APAIS, shortened block time, reduced complications, higher total scoring on components of comfort, including physiology, psychology, society and environment, and scoring on nursing service, patient's education, implemented nursing responsibility, professional levels and mental nursing compared to control group (all $P<0.05$), yet the nursing procedure remained insignificant between groups. ***Conclusion***: Comprehensive nursing intervention can improve the efficiency of TAP, reduce anxiety, burst comfort and satisfaction, and bring down the incidence of adverse reactions in patients undergoing TAP guided by ultrasound.

【**Key words**】ultrasonic guidance; transversus abdominis plane block; anesthesia, cooperation; nursing intervention

基金项目:芜湖市科技计划项目(2016hm15)
收稿日期:2019-11-04
作者简介:李　芳(1977-),女,主管护师,(电话)13855352229,(电子信箱)984303482@qq.com。

[9] 张丽英,曲丽莹,翟旭杰.早期护理干预对乳腺癌根治术后患者上肢水肿恢复的影响[J].吉林医学,2010,31(20):3325-3326.
[10] 孙晶波,李静龙.术后早期功能锻炼指导对乳腺癌改良根治手术患者患侧上肢功能恢复的护理效果观察[J].中国医药科技,2014,4(6):62-64,90.
[11] 张巧芬.乳腺癌改良根治术后心理及患肢功能康复的护理[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(49):220-221.
[12] 丁晓彤,李惠萍,杨娅娟,等.乳腺癌患者术后早期功能锻炼的研究进展[J].中国康复,2018,33(3):257-260.
[13] 靳锁翠,武姗姗.综合社会支持对乳腺癌术后病人生存质量的影响[J].护理研究,2017,31(23):2928-2931.
[14] 张艳秋,戴丽娟,范钰.护理干预对低收入癌症患者治疗依从性的影响[J].实用临床医药杂志,2011,15(2):7-8.
[15] 徐小峰,林彩霞,白红云,等.家属参与健康教育对胰腺癌患者癌痛及生活质量的影响[J].当代护士,2019,26(14):144-146.

预防性镇痛可以缓解患者术后的疼痛,促进早期活动及快速康复[1]。近年来有大量研究表明[2-4],在妇科腹腔镜手术、小儿腹腔镜手术、老年腹股沟疝修补术及阑尾手术中应用全身麻醉复合腹横肌平面(transversus abdominis plane,TAP)阻滞比单纯采用全身麻醉的术后镇痛效果明显,可以减少麻醉药用量,降低苏醒期躁动的发生率,降低术后追加镇痛药物的发生率。本文主要对超声引导下的TAP阻滞麻醉配合与护理干预进行探究,以期规范应用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 征得芜湖市第一人民医院医学伦理委员会同意,选取2018年3~7月行全麻联合超声引导下TAP阻滞的手术患者60例,根据数字表法分为两组,每组30例,如表1所示。

表1 两组研究对象基本资料比较

		对照组(n=30)	干预组(n=30)	t/χ^2	P
性别(男/女)		9/21	11/19	0.300	0.584
身高/cm		162.20±5.79	161.33±6.27	0.557	0.580
年龄/岁		56.97±13.77	58.67±12.25	0.505	0.615
体质量指数/(kg/m^2)		22.58±3.11	23.46±3.32	1.063	0.292
科室分布	妇科	14	12		
	外科	12	16	1.392	0.4986*
	泌尿	4	2		

注:*Fisher确切概率法。

两组性别比、年龄、手术科室分布、麻醉方法、体质量指数等方面比较,差异无统计学意义(P>0.05)。同时对照组与干预组纳入标准与排除标准一致。纳入标准:①均为择期手术患者;②符合各疾病的手术适应证;③患者沟通、表达能力良好;④患者和(或)家属均知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①对局麻药及术中所用其他药物有过敏史;②注射部位有感染;③有中枢神经系统疾病,精神疾病;④术前1周内使用阿片类药物;⑤有凝血功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 两组麻醉方法均在穿刺前使用彩色多谱勒超声诊断仪(SONOSITE公司,美国),超声探头采用6~13 MHz的线阵探头,在髂嵴与第12肋之间的腋前线水平区域扫描患者腹壁,获得清晰的TAP图像。使用0.8 mm×100 mm的神经刺激针于超声探头一侧进针,采用平面内技术,在超声图像引导下可见穿刺针突破腹外斜肌和腹内斜肌后到达TAP,注入之前配好的神经阻滞药液,并观察药液的扩散和渗透情况,对侧同样方法进行神经阻滞。

1.2.2 护理干预 ①对照组行TAP阻滞时采用常规的护理方法,即进行术前访视告知患者注意事项;准备用品与药品;术中对患者生命体征、氧饱和度等指标进行监测;术后与病房护士进行交接。干预组在对照组基础上采用综合护理干预措施。②术前护理干预:了解患者的基本状况,沟通时态度温和诚恳,使用微笑等肢体语言,让家属共同参与,讲解麻醉流程及可能出现的麻醉不良反应、指导患者与家属如何使用镇痛泵,同时使用图片与短视频,告知如若镇痛效果不满意及时与医生联系,勿抓挠腹壁穿刺点。同时,注意观察患者的情绪,一旦发现患者存在紧张、焦虑等情绪,需对患者实施同理心、认知行为心理干预,使患者的不良情绪得到缓解[5]。③术中护理干预:播放舒缓的减压音乐,热情迎接患者并简单介绍手术室环境,在准备间提前开通静脉,节约麻醉前的准备时间。调高手术室内的温度,协助患者采取舒适体位,暴露患者腹部区域,并在操作区域以外的身体部位覆盖保温毯,防止患者受凉及发生低体温。协助麻醉医生消毒铺巾,穿无菌手术衣、戴无菌手套;将神经刺激针,超声探头无菌保护套、注射器等相关物品置于无菌台上;护士手持注射器保证神经刺激针有一段合适的移动长度,配合医生移动,在麻醉医生的指令下调节B超显影,寻找获得清晰的TAP图像;观察神经刺激针到腹横肌位置后护士回抽观察有无回血,如无回血后注入阻滞药物。④术后护理干预:手术结束后,协助麻醉医生妥善固定镇痛泵,检查仪器工作情况,防止管道脱落、折断及堵塞[6]。观察患者情况,将患者送回病房,并向责任护士详细交接患者的手术麻醉情况,协助测量患者生命体征及血氧饱和度,告知家属做好陪伴的同时注意防止患者翻身等活动时镇痛泵脱落,再次交代镇痛泵及麻醉后注意事项。术后24 h到病房

对患者进行访视,观察疗效,询问有无不适感,观察患者有无恶心、穿刺部位出血、红肿等并发症的发生,对患者的饮食、用药、预防并发症等方面进行解答与干预,并祝患者早日康复。

1.3　评价指标

1.3.1　焦虑情绪采用国际通用的 APAIS 量表进行评估[7]。其为自评量表,包含 2 个分量表,焦虑量表和信息需要量表,采用 5 级评分,得分与手术病人焦虑水平、信息需求量成正比。测量两组患者在访视前与准备间的焦虑指数,对测得的评分进行对比。

1.3.2　记录两组患者 TAP 阻滞操作时间及操作并发症发生情况。术中、术后观察、询问患者有无恶心、穿刺部位出血、红肿等并发症的发生。

1.3.3　患者舒适度评价　两组患者根据舒适状况量表(GCQ)进行评价,包括生理、心理、精神、社会文化和环境 4 个维度,共计 28 题,采用 1 ~4 Likert Scale 评分法,1 表示非常不同意,4 表示非常同意。

1.3.4　满意度评价　出院前调查患者对护理工作的满意度。内容根据护理工作实际制定问卷,包含服务态度、健康教育、责任心、操作水平、心理护理水平共 5 个项目,每个项目分为非常满意、满意、较满意、不满意、很不满意,分别计 5 ~1 分。

1.4　统计学方法　本研究使用 SAS 8.0 统计软件进行统计分析。涉及计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;分类资料采用例数表示,两组间比较使用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　干预前后两组患者 APAIS 量表得分的比较　两组患者术前焦虑程度、需求量表得分及 APAIS 量表总评分差异均无统计学意义($P>0.05$),干预组焦虑程度、需求量表得分及 APAIS 量表总评分均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　干预后两组患者焦虑程度、需求量表得分及 APAIS 评分的比较

组别	焦虑					需求				
	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	t	P	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	t	P
对照组	9.07±4.65	8.50±3.19	0.57±4.01	0.773	0.446	4.97±2.41	4.63±2.09	0.33±2.28	0.801	0.430
干预组	9.77±4.26	6.87±2.71	2.90±2.63	6.038	0.000	5.07±2.15	3.57±1.48	1.50±1.33	6.161	0.000
t	0.608		2.633			0.169		2.420		
P	0.546		0.010			0.866		0.019		

组别	APAIS 总评				
	干预前	干预后	$\bar{d}\pm s_d$	t	P
对照组	14.03±6.93	13.13±5.00	0.90±5.98	0.824	0.417
干预组	14.83±6.29	10.43±4.14	4.40±3.83	6.294	0.000
t	0.468		2.698		
P	0.641		0.000		

2.2　干预后两组患者 TAP 阻滞操作时间及并发症情况比较　干预组患者 TAP 阻滞操作时间及并发症情况少于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3　干预后两组患者 TAP 阻滞操作时间及操作并发症发生情况比较

组别	阻滞操作时间	穿刺点发红	皮肤瘙痒	血管损伤	恶心症状	并发症[n(%)]
对照组	21.6±6.1	1	3	1	1	6(20.0)
干预组	10.6±3.7	0	0	0	0	0(0.0)
t	8.445					4.630
P	0.000					0.031

2.3　干预后两组患者舒适度比较　干预组舒适度总分及生理、心理、社会、环境各维度评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4　两组护理干预后舒适度比较

组别	生理	心理	社会	环境	总分
对照组	8.0±1.0	24.0±1.8	13.0±1.3	12.2±1.0	57.3±3.2
干预组	12.8±1.4	28.1±2.0	14.9±0.8	16.2±1.1	72.0±4.1
t	15.281	8.346	6.818	14.738	15.481
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4　干预后两组患者满意度比较　干预组服务态度、健康教育、责任心、心理护理水平评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组护理操作水平评分与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表5 两组护理干预后患者满意度比较

组别	服务态度	健康教育	责任心	操作水平	心理护理水平
对照组	4.6±0.5	4.3±0.7	4.5±0.5	4.6±0.5	3.9±0.5
干预组	4.9±0.3	4.7±0.5	4.8±0.4	4.8±0.4	4.6±0.5
t	2.818	2.547	2.566	1.711	5.422
P	0.007	0.014	0.013	0.092	0.000

3 讨论

疼痛是继心率、脉搏、呼吸、血压后第五大生命体征。疼痛会引起血压升高、心率增快等生理反应[8]。术后疼痛可引起患者胃肠道功能恢复缓慢、发生睡眠障碍、产生负面情绪,严重影响了患者术后康复速度。TAP阻滞是将局麻药注入腹内斜肌和腹横肌之间的一种区域神经阻滞技术,可为前腹壁皮肤、肌肉和壁层腹膜提供有效的镇痛,减轻腹部手术患者的疼痛,促进患者术后快速康复[9]。最初,TAP阻滞是经盲探法进行,因技术落后和护理配合不到位从而引起了一系列相关并发症,如 Farooq 等报道[10],全子宫切除的1例患者,因行盲探法腹横肌平面阻滞造成了肝脏损伤。目前随着超声技术的广泛应用及临床护理条件的提高,超声引导下辅以护理配合,TAP阻滞的操作成功率显著提升,相关并发症的发生也大幅减少[5]。本研究发现护理干预能够缩短TAP阻滞的操作时间,有效降低患者恶心、皮肤瘙痒等不适感,避免了因操作并发症的发生而影响其舒适度,延迟患者的康复。干预组因TAP阻滞的操作时间缩短及未发生并发症,患者的舒适度评分也明显增加。由于手术患者的生理以及心理都比较脆弱,对其进行护理干预,可以让患者从生理、心理上主动配合治疗,这对于手术治疗的顺利开展有着一定的影响,本研究发现,通过护理干预措施的实施能够让患者的心理压力得以减轻。通过护理人员的主动交流与沟通,患者的满意度也有所提高。

综上可见,全面护理干预在超声引导下TAP阻滞中具有重要作用。要做到高质量的优质护理,手术室护士应全面加强理论与操作水平,了解超声影像学的知识,熟练掌握B超的使用步骤及神经阻滞的操作步骤。术前评估患者,进行麻醉知识健康宣教,改善患者情绪;术中准备好相关的麻醉药品、物品,严格执行无菌技术操作;术后向责任护士进行交接,并做好随访工作。

【参考文献】

[1] 郝一鸣. 预防性镇痛对结肠癌手术患者快速康复的影响[D]. 西安:第四军医大学西京消化病医院,2016:1-68.

[2] 杜鹃,陈伟,亢留玉,等. 超声引导下腹横肌平面阻滞在小儿腹腔镜下腹股沟疝手术中的应用[J]. 安徽医药,2018,22(4):729-731.

[3] 周春莲,杨燕青,汪小丹. 超声引导下腹横肌平面阻滞对于妇科腹腔镜手术患者预防性镇痛的效果[J]. 中国内镜杂志,2018,24(3):75-79.

[4] 付群,阮加萍,李青. 超声引导下腹横肌平面阻滞联合喉罩全麻在老年患者下腹部手术中的应用[J]. 临床麻醉学,2015,31(8):747-749.

[5] 刁小琳. 护理配合对提高超声引导下神经阻滞麻醉效果的影响[J]. 内蒙古中医药,2017,4(7):138-139.

[6] 孙晔,陈晨,蔡靓羽. 高龄患者在超声引导下行股神经阻滞的麻醉配合与护理干预[J]. 长春中医药大学学报,2017,33(5):793-795.

[7] CELIK F, EDIPOGLU IS. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score [J]. Eur J Med Res, 2018, 23(1):41.

[8] 范婷婷,张先翠,姜翠凤. MEWS联合NRS评分在急诊分级分诊中的应用[J]. 皖南医学院学报,2019,38(4):399-402.

[9] TIHAN D, TOTOZ T, TOKOCIN M, *et al*. Efficacy of laparoscopic transversus abdominis plane block for elective laparoscopic cholecystectomy in elderly patients [J]. Bosn J of Basic Med Sci, 2016, 16(2):139-144.

[10] FAROOQ M, CAREY M. A case of liver trauma with a blunt regional anesthesia needle while performing transversus abdominis plane block [J]. Req Anesth Pain Med, 2008, 33:274-275.

· 护理学 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0294-04

以卒中护士为主导的护理模式在急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗中的探讨

王　莹[1],程　燕[1],钟　平[2]
(1.六安市人民医院　神经内科,安徽　六安　237005;2.宿州市立医院　神经内科,安徽　宿州　234000)

【摘　要】**目的**:探讨以卒中护士为主导的护理模式在急性缺血性脑卒中(AIS)患者静脉溶栓治疗中是否对缩短患者静脉溶栓用药时间及增加静脉溶栓依从率,改善预后有积极作用。**方法**:采用历史对照的方法,对干预前(2017 年 4 月 ~2018 年 3 月)、实验期(2018 年 4 月 ~2018 年 6 月)、干预后(2018 年 7 月 ~2019 年 6 月)静脉溶栓治疗的 AIS 患者进行分析。评估以卒中护士为主导的护理模式建立前后 rt-PA(阿替普酶)到达医院急诊至静脉溶栓用药时间(DNT)和对应患者比例,并确定 DNT 的潜在改善是否与临床结果的改善相关。**结果**:建立以卒中护士为主导的护理模式后,患者 DNT 由干预前的(79.66±14.11) min 缩短到(50.92±10.57)min(P<0.001)。发病到溶栓时间(ONT)从(217.25±34.64)min 缩短到(209.57±31.37)min(P<0.05)。DNT≤60 min 患者比例由 15.9% 上升到 84.6%(P<0.001),而 DNT≤45 min 患者比例由 2.3% 上升到 28.8%(P<0.001)。溶栓的依从性从(14/88)15.9% 上升至(88/104)84.6%。3 组患者在 7 d 后安全性如症状性颅内出血,mRs 评分等方面差异无统计学意义(P>0.05),而 ADL 评分提示预后好转(P<0.05)。**结论**:建立以卒中护士为主导的护理模式是缩短静脉溶栓用药时间、减少医院延迟,提高静脉溶栓依从率和改善预后的有效措施。

【关键词】卒中护士;阿替普酶;急性缺血性脑卒中静脉溶栓;急诊-静脉溶栓用药时间
【中图号】R 473.74　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.025

Study on the nursing mode of stroke-led nurses in intravenous thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke

WANG Ying, *CHENG Yan*, *ZHONG Ping*
Department of Neurology, Lu'an People's Hospital, Lu'an 237005, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate whether the nurse-led nursing mode has a positive effect on shortening the length of intravenous thrombolytic therapy, increasing the compliance rate of intravenous thrombolysis and improving the prognosis in patients with acute ischemic stroke. ***Methods***: The historical control data were obtained and analyzed in patients with acute ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis before intervention (April 2017 to March 2018), during the trial period (April 2018 to June 2018), and after intervention (July 2018 to June 2019). The door-to-needle-time (DNT) and administration of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA, alteplase) as well as the ratio were evaluated before and after initiation of the stroke-led nursing model, and the potential improvement in DNT and clinical outcomes were examined. ***Results***: After initiation of a stroke nurse-led nursing model, the DNT and onset-to-needle time (ONT) were shortened from (79.66±14.11) min to (50.92±10.57) min, and (217.25 ± 34.64) min to (209.57 ± 31.37) min, respectively, (both P<0.05). The proportion of patients with DNT ≤60 min and ≤45 min was increased from 15.9% to 84.6%, and 2.3% to 28.8%, respectively (both P<0.001). Thrombolytic compliance was increased from 15.9% (14/88) to 84.6% (88/104). There was no significant difference in safety, such as symptomatic intracranial hemorrhage, andscores by Modified Rankin Scale (MRS) among the three groups of patients after 7 days of thrombolysis (P>0.05). Scoring by activities of daily living (ADL) indicated better prognosis in all patients (P<0.05). ***Conclusion***: Establishing a nursing model dominated by stroke nurses is an effective measure to shorten the time of intravenous thrombolytic therapy, reduce the delay in hospitals, improve the compliance rate of intravenous thrombolysis and prognosis of patients with acute ischemic stroke.

【**Key words**】stroke nurse; alteplase; acute ischernic stroke intravenous thrombolysis; door-to-needle-time

基金项目:安徽省 2018 年度重点研究与开发计划项目(1804h08020258)
收稿日期:2019-10-25
作者简介:王　莹(1982-),女,主管护师,(电话)15855255818,(电子信箱)tiramisu5818@163.com。

根据最新的中国死亡病因流行病学调查[1]分析:1990~2017年中国34个省份(包括港澳台)居民的死亡原因,中风占据首位,而目前最有效的治疗方法是使用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)进行静脉溶栓治疗。但是rt-PA在急性缺血性卒中(acute ischemic stroke,AIS)患者中的益处是时间依赖性的[2],AHA/ASA的2018卒中指南推荐,应将患者到达医院急诊至静脉溶栓用药时间(door-to-needle-time,DNT)控制在60 min以内[3]。然而研究发现大多数国内医院的DNT显著超过标准,人为因素被认为是最重要的限速因素[4],本文通过记录静脉溶栓治疗各节点时间的变化,发现新的护理模式的建立对AIS患者到达我院后缩短DNT产生了积极的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2017年4月~2019年6月在六安市人民医院治疗的AIS患者217例。分组为干预前期88例,其中男46例,女42例,平均(64.4±9.8)岁;实验期25例,男13例,女12例,平均(64.2±9.9)岁;干预后期104例,男49例,女55例,平均(64.6±9.9)岁。所有患者均符合以下标准:年龄≥18岁;符合急性缺血性卒中指南[5]的诊断标准;中风发作时间<4.5 h并接受头颅CT诊断;出院后3个月完成电话随访。住院期间缺失数据(时间点,功能评分)的卒中患者被排除在外。本研究经六安市人民医院伦理委员会批准,且所有参与者均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 对符合静脉溶栓的患者,医生和卒中护士告知患者及家属溶栓相关知识,获得知情同意后进行溶栓治疗。在rt-PA治疗前完成相关检查,同时每位AIS患者建立电子档案,包括:人口统计学,脑血管病危险因素,入院和出院时美国国立卫生研究院卒中患者神经功能缺损评分(NIHSS),日常生活能力评分(ADL),卒中比例(接受溶栓治疗的患者在卒中诊断中比例),脑出血率和3个月改良Rankin评分(mRS),记录所有时间节点。

1.2.2 护理改善措施 设立卒中护士[6],接受学习培训,开展实景演练,定期考核,掌握早期识别卒中的FAST原则[7],缩短初始筛查时间,熟练应用标准化卒中急救护理流程,具备良好沟通及心理护理技能。①患者到达医院,卒中护士迅速进行预检识别,对发病时间<4.5 h患者立刻开启卒中绿色通道,为其开放静脉通道,采集静脉血标本送检(包括血常规,凝血常规,血液生化,肌钙蛋白),完成床边心电图。②卒中护士与医生共同护送患者进行无等待头颅CT检查,转运过程中完成NIHSS评分、静脉溶栓相关知识宣教。③无需等待纸质报告结果,卒中护士联系检验科及影像科,查阅电脑,记录重要检查数据,提交医生,遵医嘱予rt-PA静脉溶栓,做好病情观察及护理记录。④卒中护士每周对上周急诊救治的AIS患者进行个案回顾分析,查找院内静脉溶栓各时间节点是否存在延误,并向整个卒中小组成员汇报结果,查找原因,不断优化。

1.2.3 评估指标 该研究的主要评估指标是前面描述的3个研究期间的DNT结果;其他次要结果指标包括DNT≤60 min,DNT≤45 min,溶栓依从率,发病至溶栓时间(onset-to-needle time,ONT),急诊到CT时间,急诊到实验室结果时间,90 d mRS>2的比例,颅内出血率,7 d后NIHSS评分,7 d后ADL评分。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,多组间比较采用单因素方差分析(LSD-t法);计数资料采用例数或百分数表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者一般基线特征 3组患者一般基线特征差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 3组患者一般基线特征[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

基线特征	干预前(n=88)	实验期(n=25)	干预后(n=104)	F/χ^2	P
年龄/岁	64.4±9.8	64.2±9.9	64.6±9.9	0.201	0.980
男性	46(52.3)	13(52.0)	49(47.1)	0.563	0.755
糖尿病	26(29.5)	8(32.0)	33(31.7)	0.123	0.940
冠心病	14(15.9)	3(12.0)	11(10.6)	1.226	0.542
心房纤颤	17(19.3)	4(16.0)	14(13.5)	1.209	0.546
高脂血症	23(26.1)	6(24.0)	27(26.0)	0.049	0.976
吸烟	44(50.0)	11(44.0)	44(42.3)	1.167	0.558
既往服用阿司匹林	11(12.5)	2(8.0)	16(15.4)	1.045	0.593
NIHSS评分	10.2±2.9	10.4±3.0	10.3±3.0	0.056	0.946
高血压	52(59.1)	14(56.0)	71(68.3)	2.343	0.310

2.2 溶栓宣教相关内容对干预后期溶栓依从率影响对比 干预后期溶栓患者与未溶栓患者溶栓宣教相关内容“向你说明您是第n个溶栓的获益患者,减轻对并发症的担忧情绪”对比差异有统计学意义($P<0.05$),其他内容差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2　干预后期溶栓人群问卷调查分析

溶栓宣教相关内容	溶栓患者(n=81)	未溶栓患者(n=23)	χ^2	P
是否了解卒中的致残、致死等特点	35	10	0.001	0.982
是否了解溶栓的意义	36	9	0.206	0.650
是否了解溶栓的费用政策	55	15	0.059	0.809
向您说明您是第 n 个溶栓获益患者减轻对并发症的担忧情绪	60	10	7.621	0.006
是否认为有医护人员全程陪同能缓解紧张焦虑情绪	43	14	0.438	0.508

2.3　3 组患者各个时期指标比较　干预前期与后期比较,DNT 从(79.66±14.11)min 缩短到(50.92±10.57)min(P<0.05);DNT≤60 min 的百分比从 15.9% 增加到 84.6%(P<0.05),DNT≤45 min 从 2.3% 增加到 28.8%(P<0.05),急诊到 CT 时间、急诊到检验时间缩短(P<0.05);在预后指标颅内出血,mRs 和 NIHSS 方面差异无统计学意义(P>0.05),7 d 后 ADL 评分升高(P<0.05)。实验期与干预后期比较,DNT 从(71.41±14.88)min 缩短到(50.92±10.57)min(P<0.05);DNT≤60 min 的百分比从 24.0% 增加到 84.6%(P<0.05),DNT≤45 min 从 4.0% 增加到 28.8%(P<0.05);其他各指标两组差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表3　3 组患者各个时期指标比较[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

时间指标	干预前期(n=88)	实验期(n=25)	干预后期(n=104)	F/χ^2	P
DNT	79.66±14.11[a]	71.41±14.88[a]	50.92±10.57	127.053	0.000
DNT≤60 min	14(15.9)[a]	6(24.0)[a]	88(84.6)	97.513	0.000
DNT≤45 min	2(2.3)[a]	1(4.0)[a]	30(28.8)	28.856	0.000
急诊到 CT 时间/min	26.23±7.50[a]	23.44±7.04	21.94±7.13	8.322	0.000
急诊到检验时间/min	45.59±8.13[a]	35.96±8.12	34.60±7.54	49.171	0.000
发病到溶栓时间/min	217.25±34.64	199.76±30.35	209.57±31.37	3.167	0.044
预后指标					
mRs>2 分	56(63.6)	13(52.0)	60(57.7)	1.349	0.510
颅内出血	7(8.0)	2(8.0)	7(6.7)	0.121	0.941
7 d 后 NIHSS/分	5.27±3.29	5.12±3.37	5.19±3.28	0.026	0.974
7 d 后 ADL/分	68.80±10.77[a]	73.64±10.43	72.27±11.57	3.101	0.047

注:与干预后期比较,a P<0.05。

3　讨论

rt-PA 是治疗中风的有效方法,但我国登记卒中溶栓治疗只有 4%~7%[8],这既有患者因素,但更多是 DNT 的延误。

经验告诉我们减少 DNT 是通过连续改进反馈再改进达到目标[9],在我们实施护理模式不断改进反馈后,DNT 数值、AIS 患者静脉溶栓的 CT 时间和实验室结果获得时间明显缩短,特别是在干预后期。84.6% 的 AIS 患者在入院 1 h 内接受了溶栓治疗。我们同时观察到在实验后期缩短 DNT 后,溶栓的依从率从 15.9%(14/88)上升至 84.6%(88/104)。这说明问卷调查形式的健康教育方法快速简单地帮助患者或家属理解认识,其中问题 4 对溶栓依从率的影响(P<0.05),也向我们提供了更加有效的问卷思路。另外研究发现虽然溶栓患者的比例增加了,但预后指标的 ADL 好转,溶栓的安全性依然有保障,因为颅脑出血和 mRs 结果差异无统计学意义。

本研究特别强调作为整个护理模块的核心部分[10],专职卒中护士在溶栓过程中担任重要角色,她们本身具有丰富的神经内科相关知识,较高的沟通和协调能力,在实验后期完全做到标准化流程,并保持时间一直稳定,从而避免院内时间延误。

本研究存在一定的局限性。首先,我们的数据来自单中心,有地域特点,样本数量较少。其次,为了避免医疗纠纷,我们必须在 rt-PA 使用之前签署知情同意书,因此不能实现如提前配置 rt-PA 等[11]。今后我们可进一步在其他医院探索方案的可重复性,更进一步优化流程。相信院内的 DNT≤30 min 常态化也会尽快实现实施,从而让更多的 AIS 患者受益。

(下转第 300 页)

· 护理学 ·

文章编号:1002-0217(2020)03-0297-04

集束化护理对女性抑郁症患者抑郁情绪和负性认知的影响

鲍丽萍[1],沈槭华[1],吴秀梅[2],丁 宁[3],汪 琳[4],程万良[5],黄书才[1],梁可美[1],沈 曦[1]
(芜湖市第四人民医院 1.门诊部;2.护理部;3.十二病区;4.十一病区;5.七病区,安徽 芜湖 241000)

【摘 要】**目的**:探讨集束化护理对女性抑郁症患者抑郁情绪和负性认知的影响。**方法**:选取2017年4月~2018年2月收治的33例女性抑郁症患者为常规组,2018年3月~2019年5月收治的32例女性抑郁症患者为观察组。常规组采用精神科常规护理,观察组在此基础上给予集束化护理措施,采用病人健康问卷-9(PHQ-9)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24项)进行评定,比较两组女性抑郁症患者抑郁情绪及负性认知。**结果**:观察组和常规组入院时、3周后、6周后PHQ-9总评分均依次下降($P<0.05$);实施集束化护理3周、6周后观察组PHQ-9总评分低于常规组($P<0.05$)。观察组和常规组入院时、3周后、6周后PHQ-9抑郁程度均呈下降趋势($\chi^2_{趋势}=86.802$ 和 $\chi^2_{趋势}=80.609$,$P=0.000$);实施集束化护理3周、6周后观察组PHQ-9抑郁程度低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组和常规组入院时、3周后、6周后HAMD-24项总评分及各维度评分均依次下降($P<0.05$);且实施集束化护理3周、6周后观察组HAMD-24项总评分及各维度评分低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:集束化护理能够有效改善女性抑郁症患者的抑郁情绪及负性认知。

【关键词】集束化护理;女性抑郁症;抑郁情绪;负性认知
【中图号】R 473.74 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.026

Bundle of care improves the mood and negative cognition of female patients with depressive disorder

BAO Liping, SHEN Yuhua, WU Xiumei, DING Ning, WANG Lin, CHENG Wanliang, HUANG Shucai, LIANG Kemei, SHEN Xi
Nursing Department, The Fourth People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the effects of bundle care on improving the mood and negative cognition of female patients with depression. ***Methods***: Thirty-three female patients with depression, admitted to and treated in the Fourth People's Hospital of Wuhu between April 2017 and February 2018, were included in control group, and another 32 treated in the same institution from March 2018 to May 2019 were recruited into observational group. Patients in control group received conventional psychiatric care, on which basis the patients in observational group were given bundle of care. Status of depression and negative cognition was evaluated and compared in all patients using the PHQ-9 scale and the Hamilton Depression Scale (HAMD-24). ***Results***: Total scoring on PHQ-9 was subsequently decreased in both groups upon admission, and by the end of the 3rd and 6th week of treatment ($P<0.05$), and significantly lower in observational group than in control group at week 3 and 6 ($P<0.05$). The depression rated by PHQ-9 showed a downward trend in both groups upon admission, at week 3 and 6 following medication ($\chi^2_{trend}=86.802$; $\chi^2_{trend}=80.609$; $P=0.000$), and better relief in the observational group than in control group by the 3rd and 6th week ($P<0.05$). The total scores and scoring for each dimension on HAMD-24 were subsequently fallen in both groups upon admission, by the end of the 3rd and 6th week of therapy ($P<0.05$), and the decrease was more evident in observational group at week 3 and 6 ($P<0.05$). ***Conclusion***: Bundles of care may effectively contribute to improvement of the depressed mood and negative cognition in female patients with depressive disorder.

【**Key words**】bundle of care; depression in female; depressed mood; negative cognition

抑郁症是一种常见的精神障碍,全球有超过3亿病患,是全球疾病负担的重大因素。患病女性多于男性[1]。其核心的临床症状主要表现为心境低落,并伴有不同程度的认知和行为改变。严重的患者常伴有消极自杀观念和行为。女性患者内心尤为脆弱敏感,情感细腻且情绪相对不稳,存在较多心理社会问题及不良认知[2]。集束化护理是一种针对某特定问题所制定的联合护理措施,并具有循证依

基金项目:芜湖市科技成果转化项目(2018cg11)
收稿日期:2020-01-06
作者简介:鲍丽萍(1977-),女,副主任护师,(电话)18909630770,(电子信箱)1605518192@qq.com。

据[3]。本研究以集束化护理对芜湖市第四人民医院收治的32例女抑郁症患者抑郁情绪和负性认知进行研究,显示该护理措施具有良好的临床效果,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　对象　选取2017年4月~2019年5月在芜湖市第四人民医院开放式管理病房的女性抑郁症患者。入组标准:①符合《精神与行为障碍分类》(ICD-10)的抑郁症诊断标准[4];②抑郁程度为中度以上(汉密尔顿抑郁量表HAMD-24项首次评分>30分);③年龄18~60岁;④具有小学以上的文化程度;⑤住院天数≥42 d;⑥取得患者及家属的知情同意。排除标准:①患有脑器质性疾病;②伴有严重躯体疾病;③精神发育迟滞患者;④有物质滥用史者;⑤不愿意参与本研究的患者。2017年4月~2018年2月收治的33例女性抑郁症患者为常规组,2018年3月~2019年5月收治的32例女性抑郁症患者为观察组。常规组平均年龄(39.2±13.8)岁;文化程度:小学12例,初中10例,高中及以上11例。观察组平均年龄(38.7±13.1)岁;文化程度:小学9例,初中9例,高中及以上14例。两组患者的年龄、文化程度、住院时间等一般资料差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2　方法　项目前期对病区护士进行培训,内容包括:研究意义、疾病知识、量表评定标准、集束化心理护理干预措施等。由高年资护士在患者入院时、住院3周、住院6周进行HAMD-24项、病人健康问卷-9(PHQ-9)量表测评。

1.2.1　常规组和观察组均给予饮食、睡眠、安全、日常生活、健康宣教、支持性心理护理等精神科常规护理。

1.2.2　观察组实施集束化护理干预措施

1.2.2.1　心理认知护理　①建立良好的护患关系,了解患者内心的真实感受,对其进行科学的心理疏导。②鼓励患者正确面对自身疾病,详细讲解抑郁症的病因、治疗方式及护理措施。③帮助患者对既往日常生活事件中歪曲的认知模式进行分析,建立正确的认知模式。

1.2.2.2　共情护理　①认真倾听,不对患者进行价值判断,不提忠告,不打断;②换位思考,设身处地感受患者的内心痛苦;③用语言和非语言行为对患者情感和意图进行理解;④观察患者动作、言语及表情等,留意反馈信息,让其感到自己被理解。

1.2.2.3　放松训练　①让患者舒适、放松地靠在沙发上,双臂自然下垂或搁置在沙发扶手上,两腿稍分开,双目轻闭;②护士用轻柔的声调引导患者依次放松前臂、头面部、颈、肩、背、胸、腹及下肢;③慢而深的吸气-自然舒适屏气-舒畅自然的深呼气。训练时间:每天上下午各1次,每次10~15 min。

1.2.2.4　建立社会支持系统　①鼓励患者亲属、朋友、同事等来院探望;②让患者与不能陪伴的依恋亲属建立微信联系,协助患者录制在医院治疗过程中积极进步表现的视频,通过微信平台发送给亲属,患者亲属在微信平台给予积极回复;③鼓励患者和亲属在相互空闲的情况下,进行微信视频聊天。

1.2.3　评价工具　①PHQ-9量表[5]:评估研究对象过去2周内的情况,共有9个条目,由9个抑郁症状组成,采用4级评分,从"完全不会"到"几乎每天"分别计分为0~3分,总分27分。PHQ-9得分5、10、15、20分及以上分别代表轻度、中度、中重度和重度抑郁。②HAMD-24项[6]:用于评定抑郁症严重程度,共24项,采用0~4分及0~2分的评分法。总分<8分:没有抑郁症状;总分>20分:可能是轻度或中度抑郁;总分>35分:可能为严重抑郁。它可归纳为7个因子分:焦虑/躯体化、体质量、认知障碍、日夜变化、迟缓、睡眠障碍和绝望感;其中焦虑/躯体化、认知障碍、迟缓及绝望感因子分对抑郁症患者的抑郁情绪及认知功能有很好的评价作用。

1.2.4　统计方法　所有数据采用SSPS 18.0统计软件进行分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,多组间比较采用重复测量的方差分析,多组间两两比较采用q检验;等级资料采用秩和检验,趋势分析采用趋势χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者的PHQ-9评分比较　结果显示,入院时两组患者的PHQ-9总评分差异无统计学意义(P>0.05),观察组和常规组入院时、3周、6周PHQ-9总评分均依次下降(P<0.05);且实施集束化护理3周、6周后观察组PHQ-9总评分低于常规组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1　两组PHQ-9评分比较

组别	n	入院时	3周	6周
观察组	32	22.66±3.62	6.50±2.45*a	0.25±0.80*ab
常规组	33	22.73±3.37	13.27±3.17a	5.09±2.28ab
	$F_{分组}$=29.845;$F_{时间}$=1226.154;$F_{时间\times分组}$=35.441			
	$P_{分组}$=0.000;$P_{时间}$=0.000;$P_{时间\times分组}$=0.000			

注:与常规组比较,*P<0.05;与入院时比较,a P<0.05;与3周比较,b P<0.05。

2.2 两组患者的 PHQ-9 抑郁程度评分比较 结果显示,入院时两组患者的 PHQ-9 抑郁程度差异无统计学意义($P>0.05$),观察组和常规组入院时、3 周、6 周 PHQ-9 抑郁程度均呈下降趋势($\chi^2_{趋势}=86.802$ 和 $\chi^2_{趋势}=80.609$,$P=0.000$);且实施集束化护理 3 周、6 周后观察组 PHQ-9 抑郁程度低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 PHQ-9 抑郁程度评分比较

时间	组别	n	无	轻度	中度	中重度	重度
入院时	观察组	32	0	0	0	7	25
	常规组	33	0	0	0	7	26
	Z				0.064		
	P				0.949		
3 周	观察组	32	4	25	3	0	0
	常规组	33	0	2	20	10	1
	Z				6.531		
	P				0.000		
6 周	观察组	32	32	0	0	0	0
	常规组	33	9	22	1	1	0
	Z				5.978		
	P				0.000		

2.3 两组患者的 HAMD-24 项评分比较 结果显示,入院时两组患者的 HAMD-24 项总评分及各维度评分差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组和常规组入院时、3 周、6 周 HAMD-24 项总评分及各维度评分均依次下降($P<0.05$);且实施集束化护理 3 周、6 周后观察组 HAMD-24 项总评分及各维度评分低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

现代女性因受事业和家庭的双重压力,易诱发抑郁症。谭菜军等研究证明,对抑郁症患者实施认知行为护理,可有效减轻其焦虑、抑郁情绪,使患者以积极心态应对疾病,减少自伤自杀风险[7]。王娟、李华英等通过对共情护理模式研究表明,可有效减轻患者抑郁情绪,提高睡眠质量[8-10]。褚洪伟等通过对抑郁症患者放松训练,使患者有意识地控制自身的心理生理活动,降低紧张焦虑情绪和躯体症状,从而减轻抑郁症状[11]。杨大梅等研究认为良好家庭功能是重要支持力量,能缓冲患者的压力[12]。

集束化干预中的每项护理都是经过临床实践证明能更好改善病人结局的干预措施[13]。本研究结果显示,对抑郁症患者采用集束化护理 3 周、6 周后,观察组 PHQ-9 的评分及抑郁程度均低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者抑郁情绪改善明显,自伤自杀念头减轻或消失,饮食、睡眠好转,对未来充满信心,积极参与病区组织的工娱疗活动。研究还显示,对抑郁症患者采用集束化护理 3 周、6 周后,观察组的 HAMD-24 项评分低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者焦虑/躯体化症状、绝望感和自卑感明显减轻,抑郁情绪缓解显著。自罪感、自杀、激越及偏执等纬度的症状评分改善显著,表明集束化护理能有效改善患者认知功能,使之从被动治疗及护理模式转变为积极主动模式;学会放松训练,能进行自我调节,自我减压,减轻焦虑抑郁情绪,使患者以积极心态应对疾病;社会支持系统也能使患者得到爱与归属感,有效缓解抑郁情绪,降低自杀风险,提高生活质量[7-12]。

表 3 两组 HAMD-24 项评分比较

指标	分组	入院时	3 周	6 周
总分	观察组	39.38±2.89	14.56±1.88^{*a}	1.91±1.30^{*ab}
	常规组	39.88±2.36	26.67±3.10^{a}	14.48±3.02^{ab}
	$F_{分组}=296.042$;$F_{时间}=4383.408$;$F_{时间\times分组}=204.499$			
	$P_{分组}=0.000$;$P_{时间}=0.000$;$P_{时间\times分组}=0.000$			
焦虑/躯体化	观察组	10.78±2.18	3.91±1.73^{*a}	1.03±0.90^{*ab}
	常规组	11.00±2.05	6.70±1.63^{a}	3.67±1.29^{ab}
	$F_{分组}=33.208$;$F_{时间}=733.458$;$F_{时间\times分组}=20.265$			
	$P_{分组}=0.000$;$P_{时间}=0.000$;$P_{时间\times分组}=0.000$			
认知障碍	观察组	6.97±1.31	1.28±0.63^{*a}	0.28±0.46^{*ab}
	常规组	7.09±1.35	5.30±1.24^{a}	3.36±0.65^{ab}
	$F_{分组}=133.609$;$F_{时间}=985.341$;$F_{时间\times分组}=141.559$			
	$P_{分组}=0.000$;$P_{时间}=0.000$;$P_{时间\times分组}=0.000$			
迟缓	观察组	13.06±0.84	5.53±0.92^{*a}	0.34±0.48^{*ab}
	常规组	13.27±0.80	8.91±1.16^{a}	4.18±1.51^{ab}
	$F_{分组}=189.720$;$F_{时间}=2651.027$;$F_{时间\times分组}=86.731$			
	$P_{分组}=0.000$;$P_{时间}=0.000$;$P_{时间\times分组}=0.000$			
绝望感	观察组	8.56±0.56	3.84±0.45^{*a}	0.25±0.44^{*a}
	常规组	8.52±0.51	5.76±0.90^{a}	3.27±0.52^{ab}
	$F_{分组}=411.886$;$F_{时间}=2090.310$;$F_{时间\times分组}=109.596$			
	$P_{分组}=0.000$;$P_{时间}=0.000$;$P_{时间\times分组}=0.000$			

注:与常规组比较,$*P<0.05$;与入院时比较,a $P<0.05$;与 3 周比较,b $P<0.05$。

综上所述,对住院女性抑郁症患者在精神科常规护理基础上给予集束化护理等强化措施,能帮助其树立正确认知,释缓情绪压力,提高应对生活中不良事件的能力,从而有效改善患者的抑郁情绪及负性认知,促进其精神康复。

【参考文献】

[1] World Health Organization. Depression and other common mental disorder global health estimates [M]. Geneva: World Health Organization, 2017: 6-24.

[2] 朱如芳,钟东明,肖云. 女性抑郁症患者的心理问题及心理护理[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(33):5114-5115.
[3] 丁静义. 集束化护理结合震动排痰对重型颅脑损伤患者呼吸机相关性肺炎的影响[J]. 护理实践与研究,2019,16(3):79-80.
[4] 范肖冬,汪向东,于欣,等. 精神与行为障碍分类 ICD-10 [M]. 北京:人民卫生出版社,1993:90-106.
[5] MARTIN A,RIEF W,KLAIBERG A,*et al*. Validity of the brief patient health questionnaire mood scale (PHQ-9) in the general population [J]. Gen Hosp Psychiatry,2006,28 (1):71-77.
[6] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 中国行为医学科学杂志社,2005:225-227.
[7] 谭菜军,黄美莲,苏利娣. 抑郁症患者实施认知行为护理疗法提高自我照护能力的作用分析[J]. 临床护理杂志,2018,17(3):33-34.
[8] 王娟,岳雅君. 共情护理对抑郁症患者的抑郁情绪及生活功能的 改善作用分析[J]. 智慧健康,2018,4(23):147-148.
[9] 李华英,武苏,汪宁. 共情护理对抑郁症患者的抑郁情绪与生活功能的影响[J]. 护理实践与研究,2018,15(15):142-143.
[10] 黄英姿. 共情护理对抑郁症患者抑郁情绪及睡眠质量的影响[J]. 世界睡眠医学杂志,2019,6(5):536-537.
[11] 褚洪伟,韩以华,刘先群,等. 放松训练改善住院抑郁症病人焦虑情绪效果调查[J]. 环球中医药,2013,6(S2):227-228.
[12] 杨大梅,闫玉秋. 自尊训练对抑郁症患者康复效果的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2014,20(5):109-110.
[13] 郭晓敏,张春苗,刘阳,等. 集束化护理应用研究进展[J]. 护理研究,2015,29(2):647-648.

(上接第 296 页)

【参考文献】

[1] ZHOU M,WANG H,ZENG X,*et al*. Mortality,morbidity,and risk factors in China and its provinces,1990-2017:a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. Lancet,2019,394(10201):1145-1158.
[2] GREGG C,FONAROW MD,XIN ZHAO,*et al*. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic,stroke before and after a quality improvement initiative [J]. JAMA,2014,311(16):1632-1640.
[3] WANG Y,WU D,ZHOU Y. Thrombolysis in the emergency department in china:results from an emergency department registry in 7 urban hospital [J]. Chin J Stroke,2009,4(1):23-28.
[4] WILLEMS LM,KURKA N,BOHMANN F,*et al*. Tools for your stroke team:adapting crew-resource management for acute stroke care [J]. Pract Neurol,2019,19(1):36-42.
[5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
[6] SHRADDHA MAINALI,SONIA STUTZMAN,SAMARPITA SEN-GUPTA,*et al*. Feasibility and efficacy of nurse-driven acute stroke care [J]. Stroke Cerebrovasc Dis,2017 26(5):987-991.
[7] OOSTEMA JA,CHASSEE T,BAER W,*et al*. Brief educational intervention improves emergency medical services stroke recognition [J]. Stroke,2019,50(5):1193-1200.
[8] WANG Y,LIAO X,ZHAO X,*et al*. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China:analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR) [J]. Stroke,2011,42(6):1658-1664.
[9] SINGLETARY EM,CHARLTON NP,EPSTEIN JL,*et al*. Part 15:first aid:2015 American Heart Association and American Red Cmoss Guidelines update for first aid [J]. Circulation,2015,132(18 suppl 2):s574-589.
[10] FOWLER SB,ROSADO CA,JONES J,*et al*. Novel use of a nurse-led telemedicine team in acute stroke:a retrospective review of the impact on a regional health care system [J]. Emerg Nurs,2019,45(3):242-248.
[11] 凌倚峰,程忻,方堃,等. 改进急诊流程,提高急性卒中静脉溶栓的成效[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(3):17-20.

· 短篇报道 ·

文章编号:1002-0217(2020)03-0301-04

单倍体造血干细胞移植一线治疗合并重症感染的儿童极重型再生障碍性贫血1例

严家炜,齐 晶,杨玉琼,韦中玲,黄来全,黄东平
(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液内科,安徽 芜湖 241001)

【摘 要】**目的**:研究单倍体造血干细胞移植(haplo-HSCT)一线治疗合并重症感染的儿童极重型再生障碍性贫血(VSAA)的可行性和疗效。**方法**:回顾性分析我科接受haplo-HSCT合并重症感染的1例儿童VSAA患者的临床资料。预处理方案:白消安+环磷酰胺+抗人T细胞兔免疫球蛋白。移植物抗宿主病(GVHD)预防:环孢素(CsA)+短程霉酚酸酯(MMF)+甲氨蝶呤(MTX)。移植物:骨髓+外周血造血干细胞+第三方脐血支持。**结果**:患者于移植后+18 d获得中性粒细胞植入,+41 d获得血小板植入。移植后+28 d骨髓嵌合体检测为100%单倍体供者植入。患者在获得中性粒细胞植入后肺部感染得到有效控制。**结论**:移植前合并感染并非异基因造血干细胞移植的禁忌证;缺乏全相合供者时,haplo-HSCT可以作为合并重症感染的VSAA患者的一种有效的治疗选择;对于VSAA患者,haplo-HSCT可尽快恢复造血,有助于控制感染,挽救患者生命。

【关键词】单倍体造血干细胞移植;儿童极重型再生障碍性贫血;重症感染
【中图号】R 725.5 【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.027

A case report of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation as a first-line therapy for very severe aplastic anemia pediatric patient with refractory infection

YAN Jiawei, QI Jing, YANG Yuqiong, WEI Zhongling, HUANG Laiquan, HUANG Dongping
Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【**Abstract**】***Objective***: To evaluate the feasibility and efficacy of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) for children of very severe aplastic anemia (VSAA) complicated with severe infection. ***Methods***: Clinical data were retrospectively analyzed in one pediatric case of VSAA complicated with severe infection undergone haplo-HSCT in our department. Conditioning regimen: Busulfan + cyclophosphamide + rabbit immune globuliagainst human T cells; Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis and management: short-term of combined regimen of cyclosporine (CsA), mycophenolateMofetil (MMF) and methotrexate (MTX); Grafts: mobilized bone marrow and peripheral blood stem cells, supported by cord blood from the third party. ***Results***: The neutrophil reconstitution was achieved on +18 d after transplantation, and the platelet engraftment time was +41 d. 100% donor-derived chimera was achieved on +28 d based on STR-PCR. And the refractory infection was effectively controlled after hematopoietic reconstitution. ***Conclusion***: Pre-transplant infection does not appear to be a contraindication to allo-HSCT. Haplo-HSCT can be effective treatment option for VSAA patients with severe infection in absence of fully matched donor, as well as facilitate earlier hematopoietic reconstitution and contribute to control infections.
【**Key words**】haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; very severe aplastic anemia in children; severe infection

重型/极重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA/very severe aplastic anemia, VSAA)是一种进展迅速的骨髓造血功能衰竭综合征,常因合并重症感染及出血而危及患者生命。异基因造血干细胞移植(allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗SAA/VSAA的有效手段。同胞全相合造血干细胞移植(matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation, MSD-HSCT)因具有良好的植入率及总体生存率(overall survival, OS)被推荐为一线治疗方法[1-3],但仅有不足30%的患者存在人类淋巴细胞抗原(human lymphocyte antigen, HLA)全相合同胞供者。单倍体造血干

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201904a07020036);皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2017ZF07)
收稿日期:2020-01-09
作者简介:严家炜(1990-),男,住院医师,硕士,(电话)18755368092,(电子信箱)yyyarsenal@163.com;
黄东平,男,主任医师,(电子信箱)hdp_9713@163.com,通信作者。

细胞移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation,haplo-HSCT)因具有供者获得简便,配型要求低的特点受到越来越多的关注,但目前多作为缺乏同胞及非血缘全相合供者且免疫抑制治疗(immunosuppressive therapy,IST)无效的 SAA/VSAA 患者的挽救性治疗手段。SAA/VSAA 患者由于造血功能衰竭、免疫功能低下,常合并难以控制的重症感染,无法行 IST。对于这一部分患者应该采取何种治疗方式一直是治疗的难点。因此,我们回顾性分析 1 例采用 haplo-HSCT 一线治疗合并重症感染的儿童 VSAA 患者的临床资料以初步探究 haplo-HSCT 治疗合并重症感染的 SAA/VSAA 的可行性及疗效。

1　病例与方法

1.1　患者资料　患者男性,4 岁,2017 年 9 月 9 日因“发热 1 周”入院。血常规示:白细胞 0.9×10^9/L,中性粒细胞 0×10^9/L,Hb 96 g/L,PLT 6×10^9/L,网织红细胞百分比 0.1%,网织红细胞绝对值 0.004×10^{12}/L。多部位骨髓形态学示:骨髓有核细胞增生低下,巨核细胞未见,血小板成簇未见,骨髓小粒内非造血细胞增多。骨髓活检病理示:造血组织容量 15%,骨髓组织增生低下。免疫分型示:淋巴细胞约占有核细胞的 96.5%,原始区域细胞约占有核细胞的 0.1%,$CD34^+$细胞约占 0.1%。遗传学及分子生物学检查未见明显异常。参照再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识[2]诊断为 VSAA。

1.2　移植前抗感染治疗　患儿持续粒细胞缺乏伴发热,体温峰值 40.2℃,胸部 CT 示:右肺上叶及左肺感染性病变,双侧胸腔积液。C 反应蛋白峰值 250.6 mg/L,降钙素原峰值 15.71 ng/mL,多次送检病原学检查无阳性结果,采用 16 S rDNA 高通量测序检测提示肺炎链球菌、鲁氏不动杆菌及洋葱伯克霍尔德菌感染。根据中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[4]及病原学特点,抗感染治疗 1 月余无效。移植前胸部 CT 提示肺部病变较前进展。

1.3　配型结果　患儿与其父亲 HLA 配型结果为 5/10 相合,经家属同意并签署知情同意书,伦理委员会批准后行 haplo-HSCT。

1.4　预处理方案　白消安:0.8 mg/ kg q 6h,-7 天至-6 天,环磷酰胺:50 mg/(kg·d),-5 天至-2 天,抗人 T 细胞兔免疫球蛋白:2.5 mg/ (kg·d),-5 天至-2 天。

1.5　移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)预防　采用环孢素(CsA)+短程霉酚酸酯(MMF)+甲氨蝶呤(MTX)预防 GVHD。

1.6　移植物来源　患儿单倍体供者粒细胞集落刺激因子动员后骨髓及外周血造血干细胞。骨髓造血干细胞输注前 4 h 输注一份 HLA 配型 5/6 相合的第三方脐血以促进植入。

2　结果

2.1　输注细胞数　输注单倍体供者骨髓造血干细胞总有核细胞(TNC)2.93×10^8/kg,$CD34^+$细胞 0.98×10^6/kg;外周血造血干细胞 TNC 7.57×10^8/kg,$CD34^+$细胞 4.09×10^6/kg;移植物总 TNC 10.50×10^8/kg,总 $CD34^+$细胞 5.07×10^6/kg。输注第三方脐血 TNC 8×10^7/kg,$CD34^+$细胞 4.4×10^5/kg。

2.2　造血重建情况　移植后+18 天患者获得中性粒细胞植入,+41 天获得血小板植入,+28 天骨髓细胞学提示骨髓造血功能重建,骨髓嵌合体检测为 100%单倍体供者。

2.3　感染控制情况　移植过程中未出现暴发性感染,自移植后+18 天患儿获得中性粒细胞植入后,体温高峰逐渐下降,C 反应蛋白及降钙素原水平逐渐减低,影像学提示肺部感染灶局限吸收,感染逐步得到有效控制。

2.4　移植后随访　移植后+240 天,患儿血常规:白细胞 5.1×10^9/L,中性粒细胞 2.6×10^9/L,Hb 110 g/L,PLT 156×10^9/L,无输血依赖,体能状况良好。

3　讨论

SAA/VSAA 起病急骤,进展迅速,病死率高,若不予以积极治疗,多数患者短期内因发生感染或出血并发症危及生命。SAA/VSAA 的治疗首选 MSD-HSCT,无全相合同胞供者的患者推荐 IST。由于 IST 需在无感染或感染控制后进行[3],且存在总的有效率较低、造血重建时间较长、复发率高及克隆演变的缺点[5-6],多来源的供体移植,如非血缘供者的移植(unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation, UD-HSCT)、脐血移植(unrelated cord blood transplantation,uCBT)和 haplo-HSCT 近年来也被应用于 SAA/VSAA 的临床治疗。

本例患者系独生子,缺少同胞供者,同时由于合并重症感染,虽经积极抗感染治疗但感染难以控制,无法接受 IST,需尽快恢复造血及免疫功能以期控制感染。由于 HLA 相合的非血缘供者配型及搜寻周期较长,中位时间约 3 个月,患儿在等待移植供者期间极大可能因感染进展及出血危及生命,因此 UD-HSCT 非本例患者的最佳选择。脐血造血干细

胞获得相对简便,配型成功率高,但目前关于 uCBT 治疗 SAA 的研究相对较少,多数研究认为 uCBT 治疗 SAA 疗效不甚理想[7-8]。

Haplo-HSCT 通常作为缺乏合适供者及 IST 治疗失败的 SAA 患者的挽救性治疗措施[1]。近年来随着 haplo-HSCT 技术体系的不断完善,其在治疗 SAA 方面取得了一定的进展。Zhang 等[9]对 18 例接受 haplo-HSCT 及 10 例接受 IST 的儿童 SAA 进行回顾性分析发现:两组患者 OS 比较差异无统计学意义,但在造血重建时间及重建率上 haplo-HSCT 明显优于 IST。haplo-HSCT 组患者中 15 例(83.3%)获得造血重建,中性粒细胞及血小板植入的中位时间分别为 16(12~26)d 和 20(17~35)d,IST 组患者仅有 3 例获得完全造血重建,造血重建中位时间为 132 d。Cheng 等[10]的研究发现,接受 haplo-HSCT 治疗的儿童 SAA 患者,其 OS 与接受 IST 者相当,但无失败生存率(FFS)明显优于 IST 组患者(89.3% *vs.* 52.6%)。该研究中 96.0% 的 haplo-HSCT 组患者恢复了正常的外周血象,而 IST 组患者中仅为 55.0%。

Haplo-HSCT 治疗 SAA 所面临的主要挑战在于植入失败和较高的 GVHD 发生率。多项研究表明 haplo-HSCT 疗效与 HLA 相合 allo-HSCT 相当[11-13]。Yang 等[11]对 79 例接受 allo-HSCT 一线治疗的儿童及青少年 SAA 进行研究,其中 MSD-HSCT 40 例,UD-HSCT 17 例,haplo-HSCT 22 例,研究显示除 haplo-HSCT 组在中性粒细胞植入时间上略有延长外,3 组患者血小板植入时间、累积植入率、感染累积发生率、aGVHD、慢性 GVHD(cGVHD)累积发生率、2 年 OS 的差异均无统计学意义。两项多中心研究分别将 haplo-HSCT 与 MSD-HSCT 治疗 SAA 进行疗效对比,均发现除 aGVHD 及 cGVHD 累积发生率在 haplo-HSCT 组患者中较高外,两组患者在植入时间、累积植入率、3 年的 OS 及无失败生存(failure-free survival,FFS)上差异均无统计学意义[12-13]。Xu 等[14]回顾性研究了 52 例接受 haplo-HSCT 的青少年 SAA 患者的疗效,发现Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 累积发生率为(39.2±0.5)%,Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 累积发生率为(13.7±0.2)%,均处于可接受范围内。

移植前合并感染曾被视为 allo-HSCT 的禁忌证,而 SAA/VSAA 患者粒细胞缺乏时间较长,极易并发重症感染,且抗感染治疗效果不佳,这部分患者是否适合进行 allo-HSCT 呢?欧洲血液和骨髓移植协作组(European Group for Blood and Marrow Transplantation,EBMT)和国际血液和骨髓移植研究中心(Center for International Blood and Marrow Transplant,CIBMTR)的两项大样本研究均表明移植前合并肺部真菌感染并非 allo-HSCT 的禁忌证[15-16],与移植前无感染的患者相比,感染组在 OS、aGVHD、cGVHD 累积发生率等移植疗效上差异均无统计学意义。目前关于 haplo-HSCT 一线治疗合并重症感染的 SAA/VSAA 患者仅有少数个案报道,且无儿童病例报道。成都军区总医院采用 haplo-HSCT 成功治疗了 2 例合并重症感染的 VSAA 患者,患者在中性粒细胞植入后感染均得到控制[17]。

综上所述,haplo-HSCT 治疗 SAA/VSAA 疗效与 MSD-HSCT 相当,在造血重建时间及 FFS 上明显优于 IST,缺乏全相合供者时,haplo-HSCT 可以作为合并重症感染的 SAA/VSAA 患者的一种有效的治疗选择;移植前合并重症感染并非 haplo-HSCT 的禁忌证;对于 SAA/VSAA 患者,haplo-HSCT 可尽快重建患者的造血系统,有助于控制感染,挽救患者生命。目前关于 haplo-HSCT 成功一线治疗合并重症感染的儿童 VSAA 的报道十分罕见,我们的研究为合并感染且缺少同胞供者的儿童 SAA/VSAA 提供了一种新的治疗思路,对于改善这一部分患者的预后有积极意义,但这仍需要更多的病例积累和进一步的临床及基础研究。haplo-HSCT 或可在 SAA/VSAA 的治疗中发挥更为重要的作用。

【参考文献】

[1] SAMARASINGHE S,VEYS P,VORA A,*et al*. Paediatric amendment to adult BSH guidelines for aplastic anaemia [J]. British Journal of Haematology,2017,180(2):201-205.

[2] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,38(1):1-5.

[3] 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2014,52(2):103-106.

[4] 中华医学会血液学分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,33(5):693-696.

[5] FRICKHOFEN N,HEIMPEL H,KALTWASSER JP,*et al*. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A:11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia [J]. Blood,2003,101(4):1236-1242.

[6] YOUNG NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2006,108(8):76-81.

· 短篇报道 ·　　文章编号:1002-0217(2020)03-0304-03

2 例线粒体脑肌病的影像学表现

何　君[1a],胡献祥[1a],孙继红[2],汪　骏[1a],李来喜[1b]
(1.广德市人民医院 弋矶山医院广德分院　a.医学影像科;b.神经内科,安徽　广德　242200;2.浙江大学医学院附属邵逸夫医院　放射科,浙江　杭州　310016)

【摘　要】**目的**:分析2 例线粒体脑肌病(ME)患者的临床及影像特点并复习相关文献资料。**方法**:对我院收治的2 例ME 患者行头颅CT、MRI 检查。**结果**:2 例ME 患者的临床表现及影像学改变均有一定特征性。**结论**:ME 具有一定的临床及影像学特点,需加深对此病的认识,以免误诊。

【关键词】线粒体脑肌病;临床;影像;线粒体脑肌病伴乳酸中毒和中风样发作
【中图号】R 445;R 746;R 742　　【文献标志码】A
【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2020.03.028

Image properties of mitochondrial encephalomyopathy:clinical reports in 2 cases

HE Jun,*HU Xianxiang*,*SUN Jihong*,*WANG Jun*,*LI Laixi*
Department of Radiology,Guangde People's Hospital,Guangde 242200,China

【**Abstract**】***Objective***:To analyze the clinical and imaging characteristics of mitochondrial encephalomyopathy(ME) in 2 cases. ***Methods***:Two patients with ME admitted to our hospital received cerebral CT and MRI examination,and related literatures were reviewed. ***Results***:ME presented certain specific clinical properties and imaging changes. ***Conclusion***:ME has special clinical and image characteristics. Understanding of this disease is necessary in order to avoid misdiagnosis.

【**Key words**】mitochondrial encephalomyopathy;clinical;image;MELAS

基金项目:国家重点研发计划(2016YFA0100902)
收稿日期:2020-01-06
作者简介:何　君(1974-),男,副主任医师,(电话)13956598226,(电子信箱)490688728@qq.com。

[7] YOSHIMI A,KOJIMA S,TANIGUCHI S,*et al*. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant,2008,14(9):1057-1063.
[8] 卢静,吴德沛,胡绍燕,等.不同方式异基因造血干细胞移植治疗63 例重型再生障碍性贫血患者的预后比较[J].中华血液学杂志,2015,36(8):633-636.
[9] ZHANG Y,GUO Z,LIU XD,*et al*. Comparison of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy for the treatment of acquired severe aplastic anemia in pediatric patients [J]. American Journal of Therapeutics,2016,24(2):e196-e201.
[10] CHENG Y,XU Z,ZHANG Y,*et al*. First-line choice for severe aplastic anemia in children:transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy [J]. Clinical Transplantation,2017(Suppl 1):e13179.
[11] 杨世伟,马荣军,赵娟娟,等.不同方式异基因造血干细胞移植一线治疗儿童及青少年重型再生障碍性贫血的比较[J].中华血液学杂志,2018,39(3):184-189.
[12] XU LP,JIN S,WANG SQ,*et al*. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia:registry-based comparison with matched related transplant [J]. Journal of Hematology & Oncology,2017,10(1):25.
[13] XU L,WANG S,WU D,*et al*. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. British Journal of Haematology,2016,175(2):265-274.
[14] XU LP,ZHANG XH,WANG FR,*et al*. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplantation,2016,52(3):381-387.
[15] PENACK O,TRIDELLO G,HOEK J,*et al*. Influence of pre-existing invasive aspergillosis on allo-HSCT outcome:a retrospective EBMT analysis by the infectious diseases and acute leukemia working parties [J]. Bone Marrow Transplantation,2015,51(3):1-6.
[16] MAZIARZ RT,BRAZAUSKAS R,CHEN M,*et al*. Pre-existing invasive fungal infection is not a contraindication for allogeneic HSCT for patients with hematologic malignancies:a CIBMTR ® study:[J]. Bone Marrow Transplant,2017,52(2):270-278.
[17] 何光翠,范方毅,苏毅,等.合并重症感染的极重型再生障碍性贫血单倍体造血干细胞移植2 例并文献复习[J].四川医学,2017,38(10):1195-1197.

线粒体脑肌病(mitochondrial encephalopathy,ME)是一组由于线粒体结构和(或)功能异常引起细胞能量代谢过程紊乱的多系统疾病,以脑和肌肉受累为主。ME 可分为多种类型,其中线粒体脑肌病伴乳酸中毒和中风样发作(mitochondrialencephalomyopathy,lactic acidosis and storke-like episodes,MELAS)较为常见,本文总结我院两例 MELAS 患者的临床及影像资料,结合文献,分析 MELAS 型线粒体脑肌病的影像表现。

1 资料与方法

1.1 临床资料 例 1,女,53 岁 因反复抽搐 2 年,再发半月入院。既往听力下降 20 余年,反复脑梗死发作史 8 年,有糖尿病病史 2 年,曾多次住院治疗。其兄弟姐妹 6 人,3 人有类似病史。患者母亲 30 岁左右出现类似病史,其父正常。查体:神清,听力差,视力差,对光反射迟钝,右上肢肌力Ⅰ级,右下肢肌力Ⅱ级,右下肢肌张力高,四肢腱反射减弱,右巴氏征(+)。辅助检查:血乳酸 5.09 mmol/L,外院基因检测提示线粒体 DNA m.3243A-G 改变。

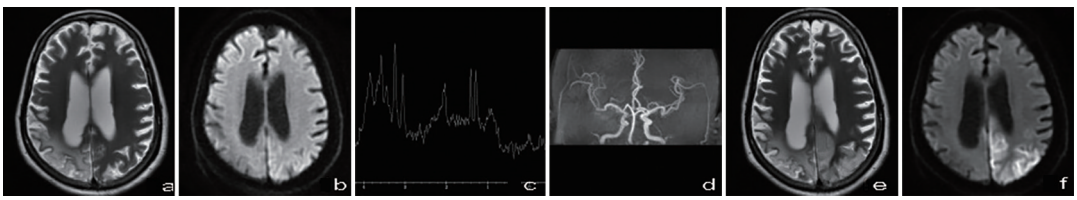
例 2,女,15 岁,因反复发作性肢体抽搐 3 月,发热半天入院。既往有胆总管囊肿手术史,无家族史。查体:神清,四肢肌力Ⅳ级,肌张力正常,无不自主运动,病理征阴性。辅助检查:血乳酸 3.23 mmol/L。肌电图提示神经源性损害合并肌源性损害。外院肌肉活检行 HE 染色及 MGT 染色,光镜下可见肌膜下出现不规则的不整红边纤维(RRF)和红色破碎纤维。

1.2 方法 两例患者均行 GE Brivo MR355 1.5 T 磁共振检查,常规头颅表面线圈。层厚 6 mm,层间距 2 mm,采集轴位 T1FLAIR 序列 T1、快速恢复自旋回波(FRFSE)序列 T2、扩散加权成像(DWI、b = 1000 s /mm^2)及冠状位 T2FLAIR 图像,增强扫描采用 0.1 mmol /kg 钆喷酸葡胺。MRA 采用 3D MRA 3 slab ASSET 序列,MRS 采用 PROBE-SV 序列。

例 2 患者头颅 CT 采用 SIEMENS Emotion 16 排螺旋 CT 检查,层厚 4.8 mm,层间距 4.8 mm。

2 结果

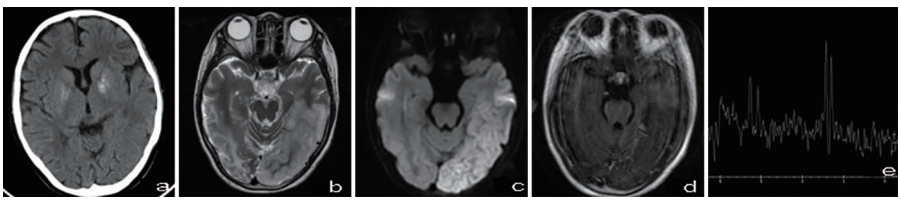
例 1 患者头颅 MRI 示,右侧颞顶枕叶大片稍长 T1、T2 信号,DWI 呈等信号,T2-FLAIR 呈高信号,脑室、脑池、脑沟增宽,脑萎缩以右侧颞顶枕叶明显。MRS 可见 1.3 ppm 高耸乳酸双峰。头颅 MRA 未见明显异常。1 个月后患者复查头颅 MR 可见左侧顶枕叶新发片状稍长 T1、T2 信号,DWI 呈高信号,T2-FLAIR 呈高信号,左侧顶枕叶脑回肿胀,右侧颞顶枕叶脑回萎缩(见图 1)。



a. T2WI 见右顶枕叶长 T2 信号;b. DWI 见右顶枕叶相应位置信号不高;c. 1H-MRS 右顶枕叶病灶可见高耸乳酸双峰;d. MRA 未见大血管异常;e. T2WI 及 f. DWI 为该患者 1 个月后复查图像,可见左侧顶枕叶新发病灶,局部脑回肿胀,T2WI 及 DWI 呈高信号。

图 1 例 1 患者头颅 MRI

例 2 患者头颅 CT 示,双侧基底节区斑片状钙化灶,轻度脑萎缩改变。2 个月后复查头颅 MRI:双侧颞顶枕叶大面积稍长 T1、T2 信号,DWI 左侧颞顶枕叶呈高信号,右侧颞顶枕叶呈等信号,T2-FLAIR 呈高信号,双侧颞顶枕叶脑回肿胀。双侧额叶脑沟及双侧侧裂池增宽。MRS 可见左颞叶病变区 1.3 ppm 高耸乳酸双峰。头颅 MRI 增强扫描未见明显异常强化。



a. 头颅 CT 可见双侧基底节区钙化,脑沟增宽;b ~ e 为 2 个月后头颅 MRI 复查图像:b. T2WI;c. DWI 可见左侧颞枕叶高信号,局部脑组织肿胀;d. T1WI C+增强扫描未见明显强化;e. 1H-MRS 可见高耸乳酸双峰。

图 2 例 2 患者头颅 CT

3　讨论

ME 是一组线粒体相关的代谢性疾病,主要由于 mtDNA 突变所致,由于精子不携带线粒体基因,因此该病可表现为母系遗传,主要累及脑、骨骼肌及心肌组织[1-2]。依据不同的临床表现及基因缺陷,可分为不同的临床综合征,其中以 MELAS 型较为多见。

MELAS 多为 40 岁前发病,临床主要表现为头痛、运动耐力差、高乳酸血症以及反复癫痫发作。根据病灶的不同部位,还可发生偏瘫、失语、偏盲、听力下降等症状[3]。该病容易误诊,成人患者常被反复误诊为脑梗死。本组 2 例 MELAS 患者在确诊前均有反复误诊经历。

回顾相关文献,MELAS 的病理改变主要累及各脑叶的脑回处,特别是多位于颞、顶及枕叶,但不按血管分布[4]。Willis 环和大脑前、中、后动脉主干一般无异常,仅可见皮层末梢小血管异常增多[5]。另一病理特点是铁质及钙盐沉积,以基底节区尤其是苍白球易发生,其次为丘脑、齿状核等[5-6]。

影像学上,回顾该组两例患者及其他相关文献可发现有以下几个特点[7-9]:①病灶位于大脑皮层灰质区,以颞顶枕叶为主。②病灶的分布与颅内动脉的分布没有一致性。③头颅血管检查常没有动脉主干的异常改变。④不同时间多次检查可发现病灶具有反复性、游走性以及非对称性。⑤增强扫描无强化或仅出现轻度脑回样强化。⑥出现与年龄不相符的全脑萎缩以及更加严重的局限性脑萎缩。⑦1H-MRS 可见乳酸双峰。⑧双侧基底节区与年龄不相符的对称性钙化。对于上述的影像学特点,完全符合 MELAS 的病理学特征。

由此可见 MELAS 的影像学改变比较有特征性,可对鉴别诊断带来帮助。如病灶分布与血管分布的不相关性可以与脑梗死鉴别。增强扫描无强化或轻度脑回样强化可以与脑肿瘤鉴别。

脑萎缩的改变以及 1H-MRS 的乳酸双峰更是反映了 MELAS 的发病机制。由于长期细胞能量代谢障碍,造成神经元普遍生长缓慢,因此出现与年龄不符的全脑萎缩,对于局部脑萎缩可能是由于病变反复发作造成局部脑组织软化导致[10]。在该病的慢性期,病灶可缩小或完全消失,此时病灶累及的脑叶出现萎缩。随着病情的反复发作,新老病灶可以交替出现。乳酸是葡萄糖无氧酵解的产物,是细胞能量代谢缺乏的指标。在 MELAS,由于线粒体能量代谢障碍,会导致无氧呼吸的增加,进而引起乳酸增加,因此 1H-MRS 谱线出现高和(或)双乳酸峰可作为 ME 的一个特征性表现[11-12]。

由此可见 MELAS 的影像学表现还是具有一定特征性的,在临床出现相应症状时,如果出现上述的影像学特征,应当想到 MELAS 的诊断,以免误诊。当然,最终的确诊仍需依靠肌肉组织活检病理学检查和基因检测。

【参考文献】

[1] 屈雪萍,白蓉. MELAS 的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2018,21(8):925-928.

[2] 白亚辉,任传成. 线粒体 DNA 突变与线粒体脑肌病[J]. 临床神经病学杂志,2008,21(6):471-472.

[3] EL-HATTAB AW, ADESINA AM, JONES J, *et al*. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options [J]. Mol Genet Metab, 2015, 116(1-2): 4-12.

[4] 黄光,赵建功,唐煜,等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作的临床、影像学及病理学特点(附 1 例报告)[J]. 临床神经病学杂志,2009,22(5):377-378.

[5] 窦海玲,李世泽,吕海东,等. MELAS 综合征的临床病理及影像学研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(4):97-99.

[6] GROPMAN AL. Neuroimaging in mitochondrial disorders [J]. Neurotherapeutics, 2013, 10(2): 273-285.

[7] 谢成娟,汪凯. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作综合征的临床、影像学及病理学特点[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(1):5-7.

[8] 杨波,黎桂平,刘梦雨,等. 线粒体脑肌的 MRI 表现特征及其诊断价值[J]. 放射学实践,2008,23(4):368-372.

[9] 王柳仙,席一斌,田萍,等. MELAS 综合征的 MRI 诊断[J]. 实用放射学杂志,2016,32(4):510-513.

[10] 马梦华,王海平,韩德昌,等. 线粒体脑肌病的 MRI 诊断价值[J]. 临床放射学杂志,2007,26(1):14-17.

[11] 朱雅馨,张思裕,杨笛,等. MELAS 综合征的随访 MRI 分析[J]. 温州医科大学学报,2016,46(7):503-506,512.

[12] 时雅辉,赵建华,宋金玲,等. MELAS 综合征的临床和功能 MRI 分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33(5):442-444.

投稿须知

1　本刊为综合性医学期刊，主要反映科研、教学、医疗新成果和新经验，促进院内外学术交流。辟有基础医学、临床医学、法医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、预防医学、护理学、短篇报道等栏目，欢迎院内外作者投稿。凡属国家级科研资助项目或获奖成果论文，经审稿通过将优先发表。

2　本刊已入编《中国科技论文统计源期刊》（中国科技核心期刊）、《中国期刊网》、“万方数据数字化期刊群”、《中国生物医学文献数据库》（SinoMed）、英国《国际农业与生物科学研究中心》（CABI）等，在第四届《中国学术期刊评价研究报告（武大版）（2015-2016）》中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊（A^-）。稿件一经录用，将同时被收录，如作者不同意收录，请予声明。文稿的著作权，除《著作权法》另有规定外，属于作者，文责自负。

3　来稿要求

3.1　文稿应具科学性、逻辑性，立意新颖，并有理论和实践意义。要求主题明确、病例真实、数据可靠、文句简练。

3.2　作者署名单行排序，应以主要参加工作并对本文有答辩能力者为限，协作人员可书写“致谢”列于文末。正文首页左下角列出作者单位、邮政编码、作者简介（通信作者亦请标明），有基金资助者请注明基金名称及编号，并附相应的批文复印件。

3.3　正文前请列出关键词 3～5 个，应有 200 字左右的中、英文摘要。中文摘要和关键词置于作者署名之后正文之前；英文题名、作者姓名（汉语拼音）和单位、摘要及关键词置中文摘要之后。中、英文摘要均采用结构式，即①目的（Objective）：需与正文前言相一致，与结论相呼应。②方法（Methods）：需包括文中所使用的主要方法的名称、病例（动物）数和必要的分组情况。③结果（Results）：与研究结论相关的主要结果及数据、统计学意义均应列出，并与文内核实无误。④结论（Conclusion）：需与研究目的相呼应。

3.4　文题应简明确切，一般不超过 20 字。英文题名与中文题名含义一致，一般不超过 10 个实词，首字母大写，其余均小写。文内标题力求简短，以 15 字为限，标题后不用标点符号。

3.5　正文的专业术语，应使用全国科学技术名词审定委员会公布的各学科名词（www. termonline. cn），且应全篇统一。统计学处理须写明假设检验的方法并列出统计量的具体数值，统计学符号应按 GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写（如 t 值、F 值、χ^2 值等）。文内所有英文字母（包括其他语种）的大小写、缩略词的上下角标，均应标注清楚。

3.6　图、表应有序号和中文标题，标题原则上不超过 15 字。表格采用三线式；所有图片均以图像文件格式单独作为附件发送，组织病理图片、免疫荧光染色图、免疫组化图片、电子显微镜图片应在左下方附注标尺。图的位置应在正文中标出，并注明图序号、图题和图注。

3.7　文末应列出 10 篇以上公开发行的参考文献，近 3～5 年内国内外文献不少于 50%。正文引用的文献按文中首次出现的先后次序在引用处用方括号注角码[ ]标于右上角。参考文献按《信息与文献参考文献著录规则》GB/T 7714-2015 中规定的“顺序编码”标注法著录，外文文献作者姓名全大写。

3.8　来稿请登录 http://xuebao. wnmc. edu. cn 进行在线投稿。需写明详细地址、邮政编码、电话和电子信箱。

3.9　文稿请自留底稿，如 3 个月后未接到修稿通知，可自行处理。

电话：0553-3932553，电子信箱：wnyxyxb@ vip. 163. com，

通信地址：皖南医学院学报编辑部（安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号），邮编：241002