

疑难病杂志

Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases

月刊 2002年6月创刊 每月18日出版 第18卷第9期 2019年9月18日



主管
中华人民共和国国家
卫生健康委员会

主办
中国医师协会

协办
河北以岭医药研究院

编辑
疑难病杂志编辑委员会

顾问
吴咸中 陈可冀 王正国 王永炎
张运 李春岩 张伯礼 邱蔚六
郭应禄 葛均波 李恩 于金明

总编辑
吴以岭

社长 主编
马智

出版
疑难病杂志社
050035 石家庄市天山大街238号
电话(传真):(0311)85901735
E-mail: ynbzz@163.com
网址: http://www.ynbzz.com

印刷
石家庄市汇昌印刷有限公司

发行范围

国内外公开发行
国内: 河北省报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易集团
有限公司
(北京399信箱, 100044)
代号: DK 13017

订购
全国各地邮电局
邮发代号: 18-187
网址: http://bk.11185.cn

零售
疑难病杂志编辑部

广告发布登记号
石高新 13010120190001号

定价
每期12.00元 全年144.00元

中国标准连续出版物号
ISSN 1671-6450
CN 13-1316/R

2019年版权归疑难病杂志社所有

本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点, 除非特别声明; 未经本刊编辑部许可, 不得任意转载和摘编; 本刊如有印刷问题, 请向本社调换

热烈庆祝中华人民共和国成立70周年



中华人民共和国成立70周年
The 70th Anniversary of the Founding of
The People's Republic of China

目次

卫生健康事业发展70年巡礼

新中国标志性医学成就之一: 创立“中西医结合医学”新学科
..... 陈士奎 865

糖尿病专题

体质量指数、空腹血糖联合糖基化终末产物肽
在2型糖尿病筛查中的应用价值分析
..... 木尼拉·阿不都乃依木 吉米兰木·麦麦提明
沙依拉·海米提 哈尼克孜·阿不都艾尼 868

α -硫辛酸联合达格列净对2型糖尿病患者糖脂代谢
和氧化应激的影响 李明 门敏 李楠 王丽萍 872

替米沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平治疗单纯空腹血糖受损
高血压患者的疗效比较
..... 王小凤 张红斌 赵明 赵征 刘飞 张巍 877

达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗2型糖尿病患者
对糖脂代谢和肠道菌群的影响
..... 吴玉文 邓浩华 孙家忠 陈小奇 李新 孙力 882

胰岛素及二甲双胍联合乌梅汤对2型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响
..... 陆翠荣 董得刚 戴生喜 赵园园 沈剑 887

论著·临床

心脏康复运动联合帕罗西汀对老年冠心病伴心力衰竭患者心功能
及焦虑抑郁的影响
..... 沈芳 李玮 梁珍玲 谢晓华 彭卫平 891

亚低温治疗对心肺复苏患者心脑功能和血乳酸水平
及电解质代谢的影响 汤旭惠 谢姝 陈文龙 陈运和 895

重度颅脑外伤患者颅内血肿清除术后急性肾功能不全的危险因素分析	李方 木塔里甫·买合木提 麦麦提依明·托合提 李育	900
不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响	王卫星 付淑芳 陈凤仪 余静	904
多模式组合透析对慢性肾功能衰竭患者铁调素、骨硬化蛋白、N末端脑钠肽前体的影响	牛文明 薛兰芬 康希 张珊珊 刘娜	910
胃癌患者血浆 miR-216a 表达及其对胃癌细胞恶性生物学行为的调控作用	任娟 余青龙 卞西杰 张帮柱 曾安贵	915
游离脂肪酸受体 FFAR4/GPR120 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义	郭文静 伍春梅 居琦 李金平	919
计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板技术在骨盆骨折诊断及治疗中的应用	阿吉木·克热木 祖丽菲亚·买买提艾力 梁志林 艾克白尔·吐逊	923
胫骨高位截骨联合韧带重建治疗膝内翻畸形合并前交叉韧带损伤	刘文斌 王磊 王文波 杨振国	928
NOG 基因突变致近端指间关节融合综合征家系报道 1 例及文献复习	张朕杰 马明圣 张梦奇 袁裕衡 吴戊辰 邱正庆	932
PECAM-1 和 VCAM-1 在侵入性胎盘患者血清及胎盘组织中的表达及意义	宋学薇 刘亚梅 孙佳 胡鑫 纪江海	936
论著·基础		
异补骨脂素对氧化应激介导骨质疏松大鼠模型的作用及机制	王军 王剑 鲁敏 牧亭亭 耿亚会	940
荟萃分析		
富马酸替诺福韦酯与恩替卡韦改善乙型肝炎终点事件和远期疗效的 Meta 分析	周荃 彭忠田 刘鑫阔	945
罕见病例		
以晕厥为首表现的可逆性胼胝体压部病变综合征 1 例并文献复习	周仪铨 李华钢	951
反复心肌损伤的扩张型心肌病 1 例并文献复习	张阿莲 韩婉琳 殷兆芳 卞玲 孙婷 胡靖超	953
睾丸支持细胞瘤 1 例	李哲铭 刘冬冬 陈攀 孙发 唐开发	955
综述		
凝血相关参数对社区获得性肺炎进展为脓毒症的预测价值研究进展	潘萌萌 廖明喻 焦光宇	956
二甲双胍与多发性骨髓瘤相关研究进展	张彩霞 张国君	959
间充质干细胞治疗肾纤维化作用的研究进展	喻希 刘修恒	963
程序性死亡配体 1 与甲状腺癌相关性研究进展	马炜柯 丁国楠 周迪 张弘	967
“卫生健康事业发展 70 年巡礼”专栏征稿启事		867
作者·编者·读者		886,890,927

期刊基本参数: CN13 - 1316/R * 2002 * m * A4 * 112 * zh * P * ¥12.00 * 7 000 * 26 * 2019-09

本期责任编辑: 赵建逸 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 18, Number 9 18 September, 2019

Responsible Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

Co-organizer

Hebei Yiling Medical Academy

Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult
and Complicated Cases

Adviser

WU Xianzhong CHEN Keji WANG Zhengguo
WANG Yongyan ZHANG Yun LI Chunyan
ZHANG Boli QIU Weiliu GUO Yinglu
GE Junbo LI En YU Jinming

Editor-in-Chief

WU Yiling

Managing Director

MA Zhi

Publishing

Publishing House of Chinese Journal of
Difficult and Complicated Cases
238 Tianshan Street, Shijiazhuang
050035, China
Tel (Fax) : (0311) 85901735
E-mail: ynbzz@163.com
http://www.ynbzz.com

Printing

Shijiazhuang Huichang Printing House

Overseas Distributor

China International Book
Trading Corporation
P. O. Box 399, Beijing 100044, China
Code No. DK 13017

Overseas Price

\$ 12.00 per issue; \$ 144.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2019 by Publishing House of Chinese
Journal of Difficult and Complicated Cases

All articles published represent the opinions of the
authors, do not reflect the official policy of the editori-
al board, unless clearly specified.

CONTENTS

DIABETE MELLITUS

Value of body mass index, fasting plasma glucose and glycation end product peptide in screening for type 2 diabetes mellitus

..... *MUNILA Abudunaiyimu, JIMILANMU Maimaitiming, SHAYILA Haimiti, et al* 868

Effects of alpha-lipoic acid combined with dapagliflozin on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus

..... *LI Ming, MEN Min, LI Nan, et al* 872

Effect of telmisartan and levamlodipine besylate on insulin resistance and related blood biochemical indicators in hypertensive patients with simple impaired fasting glucose

..... *WANG Xiaofeng, ZHANG Hongbin, ZHAO Ming, et al* 877

Effect of dapagliflozin combined with bifidobacterium triple viable capsule on the glycolipid metabolism and intestinal flora in patients with type 2 diabetes mellitus

..... *WU Yuwen, DENG Haohua, SUN Jiazhong, et al* 882

Effect of *Wumei* decoction combined with insulin and metformin on insulin resistance in type 2 diabetic patients

..... *LU Cuirong, DONG Degang, DAI Shengxi, et al* 887

Original Article: Clinical Research

Effects of cardiac rehabilitation exercise combined with paroxetine on cardiac function, anxiety and depression in elderly patients with coronary heart disease and heart failure

..... *SHEN Fang, LI Wei, LIANG Zhenling, et al* 891

Effects of mild hypothermia on cardio-cerebral function, blood lactic acid level and electrolyte metabolism in patients with cardiopulmonary resuscitation

..... *TANG Xuhui, XIE Shu, CHEN Wenlong, et al* 895

Risk factors of acute renal insufficiency after removal of intracranial hematoma in patients with severe craniocerebral trauma

..... *LI Fang, MUTALIFU · Maihemuti, MAIMAITIYIMING Tuoheti, et al* 900

Effects of different types of antiepileptic drugs on attention network impairment and epileptiform discharge of electroencephalogram in children with benign epilepsy accompanied by central temporal spikes	WANG Weixing, FU Shufang, CHEN Fengyi, et al	904
Effects of multimodal combined dialysis on serum ferritin, osteosclerosis protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic renal failure	NIU Wenming, XUE Lanfen, KANG Xi, et al	910
Expression of plasma microRNA-216a in patients with gastric cancer and its regulation on malignant biological behavior of gastric cancer cells	REN Juan, YU Qinglong, BIAN Xijie, et al	915
Expression and clinical significance of free fatty acid receptor FFAR4/GPR120 in breast cancer	GUO Wenjing, WU Chunmei, JU Qi, et al	919
Application of computer aided digital model and 3D printing guide plate in diagnosis and treatment of pelvic fracture	AJIMU Keremu, ZULIFEIYA Maimaitaili, LIANG Zhilin, et al	923
Treatment of genu varus deformity with anterior cruciate ligament injury by high tibial osteotomy combined with ligament reconstruction	LIU Wenbin, WANG Lei, WANG Wenbo, et al	928
Family report of proximal symphalangism syndrome caused by NOG gene mutation: a case report and literature review	ZHANG Zhenjie, MA Mingsheng, ZHANG Mengqi, et al	932
Expression and significance of PECAM-1 and VCAM-1 in serum and placenta of invasive placenta patients	SONG Xuewei, LIU Yamei, SUN Jia, et al	936
Original Article: Basic Research			
Effect and mechanism of isoprosalen on oxidative stress-mediated osteoporosis in rats	WANG Jun, WANG Jian, LU Min, et al	940
Meta Analysis			
Meta-analysis of tenofovir fumarate and entecavir in improving end-point events and long-term efficacy of hepatitis B	ZHOU Quan, PENG Zhongtian, LIU Xinkuo	945
Rare Case Report			
Syncope as an initial presentation of reversible splenic lesion syndrome: a case report and literature review	ZHOU Yicheng, LI Huagang	951
Dilated cardiomyopathy with repeated myocardial injury: a case report and literature review	ZHANG Alian, HAN Wanlin, YIN Zhaofang, et al	953
Sertoli cell tumor: a case report	LI Zheming, LIU Dongdong, CHEN Pan, et al	955
Review			
Advances in predictive value of coagulation-related parameters for progression from community-acquired pneumonia to sepsis	PAN Mengmeng, LIAO Mingyu, JIAO Guangyu	956
Advances in research on metformin and multiple myeloma	Zhang Caixia, Zhang Guojun	959
The research progress of the treatment of renal fibrosis by mesenchymal stem cell	Xi Yu, Xiuheng Liu	963
Research progress of correlation between PD-L1 and thyroid cancer	Ma Weike, Ding Guonan, Zhou Di, et al	967

编者按 为迎接中华人民共和国成立 70 周年,本刊开辟“卫生健康事业发展 70 年巡礼”专栏,特邀请中国中医科学院陈士奎教授撰写了“新中国标志性医学成就之一:创立‘中西医结合医学’新学科”。新中国三大标志性医学成就,一是我国西学中老前辈屠呦呦先生荣获了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖,成为人类历史上最伟大科学家之一;二是颁布实施《中华人民共和国中医药法》,使中医药及中西医结合均得到法律保障;三是首创了中西医结合医学新学科,是新中国开创中西医结合医学研究发展的历史性突破。在新时代,有《中医药法》的保驾护航,牢记毛泽东主席 1956 年就提出的:“把中医中药的知识和西医西药的知识结合起来,创造我国统一的新医学、新药学”初心和使命,定会促进中西医结合医学自主创新,不断稳步、健康发展。

新中国标志性医学成就之一:创立“中西医结合医学”新学科

陈士奎

作者单位:100700 北京,中国中医科学院

【关键词】 中西医结合医学;医学成就;新学科

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.001

在欢庆中华人民共和国成立 70 周年的日子里,回顾新中国成立以来医药卫生界取得的辉煌成就和对人民健康的巨大贡献,其中最为国争光、令国人骄傲、世界瞩目的标志性成就和贡献:一是我国西学中老前辈屠呦呦先生荣获了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖,成为人类历史上最伟大科学家之一。从传统中药青蒿提取青蒿素治疗疟疾的研究成功,不仅是研究出抗疟新药青蒿素,挽救了全球数百万人的生命,以及“解释世界”——精准研究出传统中药青蒿治疗疟疾的有效成分——青蒿素及其提取方法、杀灭疟原虫的机制等,确凿证明和阐释了中国医药学真正是伟大宝库;而且“改变了世界”——“打破了认为抗疟药必须具有含氮杂环的传统看法”,彰显了毛泽东主席 1958 年在“关于西学中班批示”提出的“中国医药学是一个伟大的宝库,应当努力发掘,加以提高”科学论断的英明,改变了世界对中国医药学的认识!为全世界树立了中西医结合科研典范。二是颁布实施《中华人民共和国中医药法》(简称《中医药法》),使中医药及中西医结合均得到法律保障。它们将在中医药法保驾护航下,勇往直前,“八仙过海,各显其能”,驶向为健康中国建设、全人类健康服务及人类医学发展的前沿。三是首创了中西医结合医学新学科,纳入《中华人民共和国国家标准·学科分类与代码》,是新中国开创中西医结合医学研究发展的历史性突破。中西医结合及中西

医结合医学,不但是新中国成立 70 周年来在世界上首创的为数不多的医学创新学科之一,而且成为中国首创学科中最有生命力的新兴交叉学科之一,是中华民族的光荣,彰显了新中国学科建设自主创新能力。

1 确立中西医结合医学新学科的标志

“中西医结合医学”的定义:“中西医结合医学是综合运用中、西医药学理论与方法,以及中、西医药学互相交叉综合研究、运用中产生的新理论、新方法,研究人体系统结构与功能、人体系统与环境系统(自然与社会)关系等,探索并解决人类健康、疾病及生命问题的科学”^[1]。该定义是在《中医药现代研究》所载的定义基础上几经修订而成^[2]。这一定义,在中国工程院院士丛斌为《中国中西医结合开拓者》一书写的“序”中被引用,他在其“序”开篇明义:“中西医结合医学在我国已被确立为一门独立学科”^[3]。

1.1 国务院学位委员会首先建立中西医结合学位制度 1978 年我国恢复研究生招生制度时,国务院学位委员会即分别设置了中医及中西医结合研究生教育制度,并开始招收中医及中西医结合研究生。1983 年国务院学位委员会把“中西医结合”设置为一级学科,下设中西医结合基础及中西医结合临床两个二级学科^[4],陆续招收培养中西医结合硕士及博士研究生。历年来,中西医结合学位授权单位及学科不断增加。目前,国务院学位委员会已批准 90 个中西医结合硕士

学位授权单位,设 55 个学科;32 个中西医结合博士学位授权单位,设 28 个学科,还设有 6 个中西医结合博士后流动站。从 1998 年开始,又设置了中西医结合(临床医学)硕士和博士研究生教育等。

教育部在全国确立了 6 个重点中西医结合学科:

(1) 中西医结合基础(北京中医药大学、复旦大学上海医学院、河北医科大学)。(2) 中西医结合临床(天津医科大学、复旦大学华山医院、海军医科大学长海医院)。

1.2 国家技术监督局确立“中西医结合医学”学科代码 1992 年,国家技术监督局发布的《GB 13745 学科分类与代码》确立了“中西医结合医学”学科(中医类二级学科),即把“中西医结合医学”列为一个独立学科,标志着“中西医结合医学”学科的诞生与确立。成为教育体制设立中西医结合专业的根据。

2 中西医结合医学已形成相对独立的知识体系

2.1 概念体系 中医学有阴阳、气血、脏腑、藏象、经络、正气、邪气、辨证论治等概念和概念体系;现代医学有细菌、病毒、器官、组织、细胞、神经、内分泌、免疫等概念和概念体系;中西医结合医学有宏观辨证、微观辨证、宏观辨证与微观辨证相结合、潜隐证、病证结合诊断、病证结合治疗、中西医结合治疗、菌毒并治、针刺麻醉等概念和概念体系。它们分别构成相对独立的知识体系,反映出中医学、西医学、中西医结合医学不同的思维方式和科学认识。

2.2 诊疗体系 中西医结合诊断学,已形成中西医结合“病证结合”诊断理论与方法,其不同于中医“病证结合”诊断模式。首先,要运用西医理论思维与方法,明确诊断西医“病”的诊断;然后,以病为纲,以证为目,强调病—证内在相关性前提下,运用中医理论思维和方法,进行中医辨证,包括宏观辨证与微观辨证,以及主证、兼证、潜隐证等辨证诊断;最后,形成中西医结合的“病证结合诊断”。

中西医结合治疗学,则形成了辨病论治与辨证论治相结合的病证同治、证因同治、疾病不同阶段的分期辨证论治、疾病不同病理分型的辨证论治、辨病论治与专方、专药相结合、针药(中药或西药)结合、推拿按摩与针药(中药或西药)结合等中西医结合治疗体系。

目前已形成多种疾病的中西医结合诊疗标准、指南、专家共识等,如《冠心病血瘀证诊断标准》《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》等^[5-7]。

中西医结合医学学科的创立,是我国中西医结合科研、临床、教育、管理等领域不断深化与医学科学发

展的标志性进展,是中西医结合医学研究为实现毛泽东主席早在 1956 年就提出的“创造中国统一的新医学、新药学”的一座里程碑。新中国创建的中西医结合医院、学院、研究院、研究所等,不仅已成为社会需要,而且是构成中西医结合学科建设的要素。它们持之以恒地加强中西医结合研究,传承与发展中西医结合,绘制着中西医结合宏伟蓝图;每一项中西医结合研究成果的诞生,都包含着西学中、中学西、中西医团结合作,共同开展中西医结合研究的美丽动人故事,谱写着中西医结合新篇章;表达着中西医结合的优越性、创新性、可能性、必然性的思考;闪烁着中华和合文化及中国中西医结合科技工作者的智慧之光!令全世界对我国开创的中西医结合医学充满愿景和希望!

然而,目前的“中西医结合”或“中西医结合医学”学科,只是通向未来“新医学、新药学”的一个“过渡型”医学形态或过渡性医学概念。中西医结合医学的学科建设,将是一个漫长的研究、探索与建设发展历程。特别是按照习近平主席指出的:“我们要继承好、发展好、利用好传统医学,用开放包容的心态,促进传统医学和现代医学的更好融合”“促进中西医结合及中医药在海外发展”等历史性任务,更是任重道远。

3 充分认识中医药学与中西医结合医学的关系

中医药学是中华民族在 2000 多年前即创立了完整理论体系的医学,是中华民族的原创,是中华和合文化哺育的结果。从古至今,中医药学就是一门开放性医学体系,与时俱进地不断吸纳外来暨其他民族的医药学知识,不断丰富和创新发展。

中西医结合医学是中华人民共和国成立后,新中国的医药科技工作者,特别是“西学中”人员,继承发扬中医药学并吸收当代外来医学(西医)——现代医学之长,运用中西医结合思路与方法,经过长期中西医结合研究和实践而创立。中医药学与中西医结合医学都应当受到珍惜和爱护,并为它们提供可持续发展的良好条件。

60 多年的实践证明,中医药学的现代化发展,是中西医结合医学研究的前提和基础;在传承与创新发展中中医药学上,中西医结合研究是有效方法和重要途径之一。二者是密切关联、相依为命,应当互相学习、互相帮助、相互借鉴、相互促进、和谐发展。

在防治疾病、保护和增进人类健康事业上,既要充分发挥西医药学(现代医学)优势,更要充分发挥中医药学的优势,而中西医结合医学,正是研究如何发挥中、西医药学在防治疾病、保护和增进人类健康的各自优势,以及其科学应用和方法、原理等,有助于更科学

地发挥中、西医药 2 个学科的优势。因人、因时、因地、因病、因证而异,择善而从。

4 《中医药法》为中西医结合学科发展提供了法律保障

《中医药法》的颁布和实施,是中国中医药发展史上重大里程碑,标志着中国中医药事业走向法制化,在《中医药法》的保驾护航下,中国的中医药事业将更加蓬勃发展。特别是《中医药法》有关中西医结合的条款,如:(1)第一章总则、第三条第三款“国家鼓励中医西医相互学习,相互补充,协调发展,发挥各自优势,促进中西医结合”。(2)第四章第三十六条第二款“国家发展中西医结合教育,培养高层次的中西医结合人才”。(3)第五章第三十八条“国家鼓励科研机构、高等学校、医疗机构和药品生产企业等,运用现代科学技术和传统中医药研究方法,开展中医药科学研究,加强中西医结合研究,促进中医药理论和技术方法的继承和创新。”这 3 项条款,不仅为中西医结合事业发展提供了法律保障,标志着“中西医结合”成为法定概念,在《中医药法》重新修订之前,不能轻易用“中西医融合”“中西医汇聚”“中西医配合”等替代,把“中西医结合”边缘化。更表明“促进中西医结合”“国家发展中西医结合教育,培养高层次的中西医结合人才”“加强中西医结合研究”等成为国家意志,反映了人民意愿,为中西医结合学科建设发展提供了法律保障和支撑。

相信,在新时代,有《中医药法》的保驾护航,牢记毛泽东主席 1956 年就提出的:“把中医中药的知识和西医西药的知识结合起来,创造我国统一的新医学、新药学”初心和使命,立足学科建设^[1],加强中西医结合

学科认识职能建设(中西医结合理论、方法论等建设)、科学实践职能建设(为中西医结合医疗、预防、应急、康复、保健、护理、实验等解决医学问题的能力和提供新理论、新方法的能力等建设)、知识生产与创新职能建设(“生产知识”包括创造知识,即从无到有的原创知识,以及创新知识,即对原有知识的更新、改造、修正、完善等“推陈出新”的知识。创造和创新是学科发展的永恒动力)、科学预测职能建设(善于总结过去和现在,展望和科学预测学科发展的未来等),定会促进中西医结合医学自主创新,不断稳步、健康发展。希望新时代、新征程上的中西医结合科技工作者,努力为中西医结合医学学科建设与发展贡献智慧和力量。

参考文献

- [1] 陈士奎. 中西医结合医学导论[M]. 北京:中国中医药出版社, 2005:73,348-351.
- [2] 陈士奎,陈维养. 中医药现代研究[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994:20.
- [3] 吴咸中,李恩,陈士奎. 中国中西医结合开拓者[M]. 北京:中国中医药出版社,2018:1.
- [4] 国务院学位委员会,国家教育委员会研究生司. 学位与研究生工作文件选编[M]. 北京:北京航空航天大学出版社,1988:93.
- [5] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 冠心病血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(10):1162. DOI:10.7661/CJIM.2016.10.1162.
- [6] 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(9):1029-1033. DOI:10.7661/CJIM.2015.09.1029.
- [7] 中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(4):389-395. DOI:10.7661/CJIM.2014.04.0389.

(收稿日期:2019-08-20)

“卫生健康事业发展 70 年巡礼”专栏征稿启事

根据国家卫生健康委员会宣传司“关于 2019 年委管报刊卫生健康主题宣传实施方案的函”的要求,《疑难病杂志》将在中华人民共和国成立 70 周年之际,开辟“卫生健康事业发展 70 年巡礼”专栏,特向广大医药卫生科技工作者征稿。

征稿内容:聚焦新中国成立以来在疑难病研究领域中的进展;聚焦新中国成立以来中医、西医、中西医结合在学科发展建设中作出的卓越贡献;聚焦新中国成立以来医药卫生事业发展中取得的伟大成就。

文稿要求:文章体裁以综述、评论为主,字数 4 000 字左右。稿件一经审核通过,即于本专栏刊登。稿费从优。

欢迎广大医药卫生科技工作者踊跃投稿。

联系地址:050035 石家庄市天山大街 238 号。电话:0311-85901735/85901278。E-mail:ynbzz@163.com

体质量指数、空腹血糖联合糖基化终末产物肽在 2 型糖尿病筛查中的应用价值分析

木尼拉·阿不都乃依木, 吉米兰木·麦麦提明, 沙依拉·海米提, 哈尼克孜·阿不都艾尼

基金项目: 新疆维吾尔自治区科学技术厅新疆少数民族科技人才特殊培养计划科研项目(2017D03012)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科

通信作者: 木尼拉·阿不都乃依木, E-mail: munila88@163.com

【摘要】目的 分析体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)联合糖基化终末产物肽(AGE-P)在 2 型糖尿病(T2DM)筛查中的应用价值,为 2 型糖尿病的临床筛查提供参考。**方法** 选择 2018 年 1 月—2019 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院健康体检者 850 例作为研究对象,以口服葡萄糖耐量试验(OGTT)将受试者分为 T2DM 组($n=93$)、T2DM 前期组(糖耐量减低、空腹血糖受损及二者均异常, $n=126$)以及糖耐量正常组($n=631$),并测定 FPG、血清 AGE-P 以及 BMI。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 BMI、FPG 联合 AGE-P 在 T2DM 筛查中的应用价值。**结果** T2DM 组、T2DM 前期组、糖耐量正常组比较,其 BMI、FPG 以及血清 AGE-P 水平均呈现降低趋势,差异均有统计学意义($F/P=3.950/<0.001, 3.610/0.010, 3.793/0.001$)。血清 AGE-P 诊断 T2DM 的 cut-off 值为 12.21 mg/L, AUC 为 0.901, Youden 指数为 0.729, 敏感度和特异度分别为 82.69%、90.21%; BMI 和 FPG 联合诊断 T2DM 的 cut-off 值分别为 26.10 kg/m² 和 7.10 mmol/L, AUC 为 0.865, Youden 指数为 0.593, 敏感度和特异度分别为 71.65%、87.69%; 而 BMI + FPG + AGE-P 联合诊断 T2DM 的 AUC 为 0.950, Youden 指数为 0.907, 诊断价值均明显高于 AGE-P 和 BMI + FPG 2 种方法。血清 AGE-P 水平与 BMI 和 FPG 均呈现正相关($r/P=0.684/0.015, 0.781/0.005$)。**结论** BMI、FPG 联合 AGE-P 在 T2DM 筛查中具有较高的敏感度和特异度,漏诊率较低,具有重要的临床应用价值。

【关键词】 体质量指数;空腹血糖;糖基化终末产物肽;2 型糖尿病;筛查

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.002

Value of body mass index, fasting plasma glucose and glycation end product peptide in screening for type 2 diabetes mellitus MUNILA Abudunaiyimu, JIMILANMU Maimaitiming, SHAYILA Haimiti, HANIKEZI Abuduaini. Department of Endocrinology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

Corresponding author: MUNILA Abudunaiyimu, E-mail: munila88@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the application value of body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG) and glycation end product peptide (AGEP) in the screening of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide a reference for clinical screening of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Eight hundred and fifty healthy examinees from January 2018 to January 2019 in the Department of Endocrinology of the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region were selected as subjects. The subjects were divided into T2DM group ($n=93$), pre-T2DM group (including impaired glucose tolerance, impaired fasting blood sugar, and both abnormal, $n=126$) and oral glucose tolerance test (OGTT). FPG, serum AGE-P and BMI were measured in normal glucose tolerance group ($n=631$). The application value of BMI, FPG and AGE-P in screening for T2DM was analyzed by ROC. **Results** The BMI, FPG and serum AGE-P levels in the T2DM group, pre-T2DM group and the normal glucose tolerance group showed a decreasing trend, and the differences were statistically significant ($F/P=3.950/<0.001, 3.610/0.010, 3.793/0.001$). The cutoff value of serum AGE-P in the diagnosis of T2DM was 12.21 mg/L, AUC was 0.901, Youden index was 0.729, sensitivity and specificity were 82.69% and 90.21% respectively. The cutoff values of BMI and FPG in the diagnosis of T2DM were 26.10 kg/m² and 7.10 mmol/L, AUC was 0.865, Youden index was 0.593, sensitivity and specificity were 71.65% and 87.69%, respectively. The AUC and Youden index of BMI + FPG + AGE-P in the diagnosis of T2DM were 0.950 and 0.907 respectively. The diagnostic value was significantly higher than that of AGE-P and BMI + FPG. Serum AGE-P level was positively correlated with BMI and FPG ($r/P=0.684/0.015, 0.781/0.005$). **Conclusion** BMI and FPG combined with AGE-P have high sensitivity and specificity in screening for T2DM. The

rate of missed diagnosis is low and the screening effect is good. It has an important clinical application value.

【Key words】 Body mass index; Fasting plasma glucose; Glycosylation end product peptide; Type 2 diabetes mellitus;

Screening

糖尿病(DM)是由胰岛素分泌缺陷或者胰岛素作用障碍引起的一种慢性代谢性疾病,以高血糖为主要临床特征^[1]。其中 2 型糖尿病(T2DM)是临床上发病率最高的一种^[2]。对糖尿病进行筛查,早期发现糖尿病并给予及时有效地治疗,可降低糖尿病所致的危害^[3-4]。研究显示,单纯应用空腹血糖(FPG)对糖尿病进行筛查,漏诊情况较为严重^[5]。经流行病学研究显示,肥胖会一定程度增加糖尿病发生的风险,可以作为糖尿病筛查的补充指标^[6]。糖基化终产物(AGE)与糖尿病血管并发症关系密切^[7],且临床报道较少。本研究对体质量指数(BMI)、FPG 联合糖基化终末产物肽(AGE-P)在 T2DM 筛查中的应用价值进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 1 月—2019 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院健康体检者 850 例作为研究对象,根据口服葡萄糖耐量试验(OGTT)结果分为 T2DM 组($n=93$)、T2DM 前期组(糖耐量减低、空腹血糖受损及二者均异常, $n=126$)以及糖耐量正常组($n=631$)。T2DM 组:男 45 例,女 48 例,平均年龄(57.63 ± 3.15)岁;T2DM 前期组:男 61 例,女 65 例,平均年龄(56.89 ± 3.14)岁;糖耐量正常组:男 314 例,女 317 例,平均年龄(57.51 ± 3.43)岁。3 组受试者在性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;所有体检者受检前均未行 OGTT 试验,未给予降糖药物治疗以及饮食控制,无急性感染等应激情况。所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)糖尿病诊断标准^[8]:患者空腹血糖(8 h 内无热量摄入) > 7.0 mmol/L,伴有典型的高血糖以及高血糖危象症状,随机血糖 > 11 mmol/L,2 h 耐糖试验血糖 > 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白 $> 6.5\%$;糖耐量减低^[9],餐后 2 h 血糖 $7.8 \sim 11.1$ mmol/L, FPG < 7.0 mmol/L;空腹血糖受损,餐后 2 h 血糖 < 7.8 mmol/L, FPG $6.1 \sim 7.0$ mmol/L;空腹血糖受损和糖耐量减低均为糖调节受损。(2)排除标准:自身免疫性疾病、血液疾病、心脑血管疾病、甲状腺功能异常、肝肾疾病、结缔组织疾病及各种代谢性疾病者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 BMI 测定:由专人对体检者体质量、身高进行测定,并计算 $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。

1.3.2 OGTT 试验^[10]:所有体检者受检前 3 d,每天摄入碳水化合物 > 200 g,且停用降压药、钙拮抗剂等影响血糖测量的药物。试验前 1 d 避免高脂高糖食物的摄入,禁食 10 h 后,于次日清晨抽取受检者空腹静脉血 5 ml,离心分离血清,冰箱 -75°C 条件下保存待测。以己糖激酶法测定 FPG,试剂盒购自长春迪瑞医疗科技股份有限公司。将 50% 葡萄糖 150 ml 稀释至 200 ml,采血后 5 min 内喝完,自第一口起计时,每隔一定时间测定血糖,对糖尿病进行确诊。

1.3.3 血清 AGE-P 水平测定^[11]:取装有三氯乙酸(TCA)480 μl 的 EP 管 1 支,向其中加入上述血清 20 μl ,再加入氯仿 100 μl ,之后在涡旋器上震荡用于沉淀血清中的蛋白质;取上层清液,加入有机溶剂萃取脂质,离心、抽取上层清液至液相小瓶中,采用高效液相色谱仪(安捷伦公司生产,1260 型)进行测定。色谱条件:波长 440 nm,荧光检测激发波长 370 nm,流速 0.5 ml/min,流动相为水。采用标准曲线法进行血清 AGE-P 水平测定。标准曲线绘制,配制 0.01、0.10、5.00、10.00、20.00、40.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的标准 AGE-P 溶液,以峰面积为纵坐标,以溶液浓度为横坐标,绘制标准曲线,得出回归方程,计算血清 AGE-P 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.00 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)对比研究体质量指数、空腹血糖联合 AGE-P 在 T2DM 筛查中的应用价值,相关性采用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 BMI、FPG、AGE-P 指标比较 T2DM 组、T2DM 前期组、糖耐量正常组比较,其 BMI、FPG 以及血清 AGE-P 水平均呈现降低趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组受试者 BMI、FPG、AGE-P 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI(kg/m^2)	FPG(mmol/L)	AGE-P(mg/L)
T2DM 组	93	27.25 ± 2.31	8.05 ± 0.65	18.69 ± 10.25
T2DM 前期组	126	25.12 ± 2.26	6.01 ± 0.52	10.21 ± 3.62
糖耐量正常组	631	23.69 ± 2.53	5.02 ± 0.36	6.89 ± 1.37
F 值		3.950	3.610	3.793
P 值		< 0.001	0.010	0.001

2.2 不同筛选方法对 2 型糖尿病的诊断价值比较
 血清 AGE-P 诊断 T2DM 的 AUC 为 0.901, cut-off 值为 12.21 mg/L, 敏感度和特异度分别为 82.69%、90.21%, Youden 指数为 0.729; BMI 和 FPG 联合诊断 T2DM 的 AUC 为 0.865, cut-off 值分别为 26.10 kg/m² 和 7.10 mmol/L, 敏感度和特异度分别为 71.65% 和 87.69%, Youden 指数为 0.593; 而 BMI + FPG + AGE-P 联合诊断的 AUC 为 0.950, Youden 指数为 0.907, 诊断价值均明显高于 AGE-P 和 BMI + FPG 2 种方法, 见表 2 和图 1。

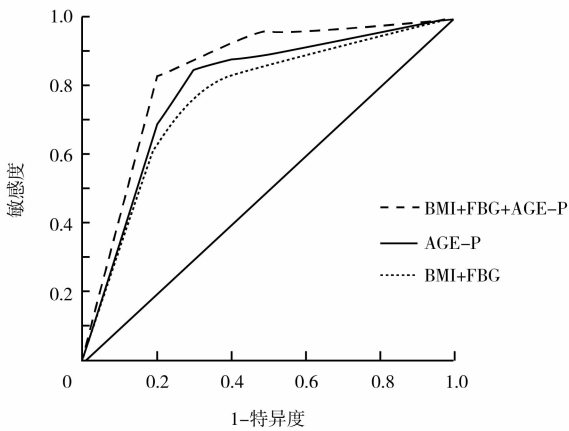


图 1 不同筛选方法对 2 型糖尿病诊断价值的 ROC 比较

2.3 相关性分析 血清 AGE-P 水平与 BMI 和 FPG 均呈正相关($r/P=0.684/0.015, 0.781/0.005$)。

3 讨论

随着我国城市化进程的加快、人口基数的不断增加、饮食结构及习惯的不断变化等因素的影响,我国 T2DM 的发病率逐年增加,同时发病率增长速度也位于世界首位^[12]。故而提前做好 T2DM 的早期筛查,并及时给予相关防治措施,避免 T2DM 的进一步恶化,具有十分重要的临床意义。Madendag 等^[13]采用 OGTT 对糖尿病患者进行筛选诊断,敏感度和特异度较高,漏诊率较低。迄今为止 OGTT 已被作为临床上诊断糖尿病的金标准,但是对于大范围的糖尿病筛查却不是很有适用^[14]。这是因为其检测过程需要多次抽血,且期间需要严格遵循医嘱,工作量较大,检测结果具有较大的变异系数,重复性相对较低^[15]。社区人群、医院体检

人群的大规模常规体检普查过程中,多次大量抽血,受检者的依从性也会相对降低,很难进行糖尿病筛查的大规模推广^[16]。Khan 等^[17]研究显示 BMI 是糖尿病发病的重要危险因素,且 BMI 计算较为简单,具有一定的糖尿病诊断价值。研究显示,空腹血糖水平是糖尿病诊断的重要指标,但是由于其水平高低受外界影响较大,单独使用,漏诊率较高^[18]。故而寻找一种操作简单,敏感度高,重复性好的糖尿病诊断方法显得尤为重要。研究显示,血清 AGE-P 是由 AGE 经过蛋白酶降解而得,两者具有较好的相关性,而临床上采用流动注射分析技术对血清 AGE-P 水平进行测定,测定方法变异系数低、重复性良好、费用低廉以及操作简单,对 T2DM 的筛查具有重要临床应用价值^[19-20]。

美国糖尿病协会(ADA)于 1997 年推荐 FPG > 7.0 mmol/L 作为糖尿病的诊断标准^[21],本研究中 FPG 的诊断临界点 7.10 mmol/L 与其相对应。但是 Birech 等^[22]研究显示,空腹血糖用于 2 型糖尿病的筛选具有相对较低的敏感度和特异度。Riaz 等^[23]研究显示单独使用 FPG 对糖尿病进行筛查,会漏诊一部分糖负荷后 2 h PG 水平 > 11.1 mmol/L 者。本结果显示,单独使用 AGE-P 进行 T2DM 筛选价值高于 BMI 联合 FPG,这可能是由于 FPG 只能反映检测当时的血糖水平,如果受检者体检前有一定的运动锻炼或者节食情况,会一定程度降低血糖值,抗干扰能力较弱,不利于临床确诊^[24]。单独使用血清 AGE-P 筛选 T2DM 敏感度高达 82.69%,高于 BMI + FPG,特异度为 90.21%,表明仍有 9.79% 的患者被漏诊。而 BMI + FPG + AGE-P 的特异度为 96.35%,漏诊率明显降低,对于 T2DM 的大规模筛选临床价值较高。血清 AGE-P 水平主要取决于机体肾脏清除效率以及糖基化程度,与血糖水平关系密切,同时也受机体 BMI 指数水平的影响^[25],与本结果一致。

综上所述,BMI、FPG 联合 AGE-P 在 T2DM 筛查中具有较高的敏感度和特异度,漏诊率较低,筛查效果较好,具有重要的临床应用价值。

利益冲突:无

作者贡献声明

木尼拉·阿不都乃依木:撰写论文,论文修改;吉米兰木·

表 2 不同筛选方法对 2 型糖尿病的诊断价值比较

指标	cut-off 值(a)	AUC	阳性预测值	阴性预测值	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数	95% 可信区间
AGE-P	12.21	0.901	0.638	0.952	82.69	90.21	0.729	0.872 ~ 0.933
BMI + FPG	26.10/7.10	0.865	0.611	0.953	71.65	87.69	0.593	0.841 ~ 0.901
BMI + FPG + AGE-P	26.10/7.10/12.21	0.950	0.730	0.941	94.32	96.35	0.907	0.928 ~ 0.975

注:a. 单位,AGE-P 为 mg/L, BMI 为 kg/m², FPG 为 mmol/L

麦提明,整理资料,分析数据;沙依拉·海米提;参考书籍查找;哈尼克孜·阿不都艾尼;收集整理资料

参考文献

- [1] Simmons RK, Griffin SJ, Lauritzen T, et al. Effect of screening for type 2 diabetes on risk of cardiovascular disease and mortality: a controlled trial among 139 075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009 [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(11):2192-2199. DOI: 10.1007/s00125-017-4299-y.
- [2] Lin Y, Chen Z, Guo X, et al. Discussion of EZSCAN parameters for diabetes screening in Chinese[J]. *Med Clin*, 2017, 148(10):444-448. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.11.037.
- [3] 彭海林,金梅,钱锦,等. HbA_{1c}在住院患者隐性糖尿病筛查中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(14):2386-2388. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.14.035.
- [4] 王闻博,徐岩,陆小平,等. 体质指数对 2 型糖尿病一级亲属进行糖尿病筛查的预测价值[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(8):1275-1277. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.08.001.
- [5] Simmons RK, Griffin SJ, Witte DR, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on mortality rate and cardiovascular events: a controlled trial among 1 912 392 Danish adults[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(11):2183-2191. DOI: 10.1007/s00125-017-4323-2.
- [6] Mao F, Liu S, Qiao X, et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2017, 8(3):363-368. DOI: 10.1111/jdi.12575.
- [7] 叶山东,章秋,王长江,等. 皮肤糖基化终产物无创检测筛查 2 型糖尿病的临床应用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(9):827-830. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.09.013.
- [8] 刘佳,肖焕波,袁作雄,等. 中国成年人糖尿病筛查肥胖相关身体测量指标分布特征及其适宜切入点[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(2):173-176. DOI:10.11847/zgggws2017-33-02-01.
- [9] 王祺. EZSCAN 无创筛查技术对糖尿病及糖耐量异常的临床应用价值[J]. *重庆医学*, 2017, 46(3):362-365. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.03.024.
- [10] 徐岩,陆小平,龚雄辉,等. 筛查 2 型糖尿病一级亲属的腹型肥胖测量指标适宜切入点分析[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(3):284-288. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.03.013.
- [11] 谢作玲,张林,王艳萍,等. 血清糖基化终产物一肽在社区糖尿病高危人群中的筛查价值[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(40):2843-2846. DOI:10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2012.40.011.
- [12] Koivunen S, Torkki A, Bloigu A, et al. Towards national comprehensive gestational diabetes screening-consequences for neonatal outcome and care[J]. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 2017, 96(1):106-113. DOI: 10.1111/aogs.13030.
- [13] Madendag Y, Sahin E, Col MI, et al. The effect of hyperemesis gravidarum on the 75 g oral glucose tolerance test screening and gestational diabetes mellitus [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 31(15):1989-1992. DOI: 10.1080/14767058.2017.1333100.
- [14] Adam S, Rheeder P. Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors[J]. *South African Medical Journal*, 2017, 107(6):523-527. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i6.12043.
- [15] Kim MS, Lee DY. Urinary Glucose Screening for Early Detection of Asymptomatic Type 2 Diabetes in Jeonbuk Province Korean Schoolchildren[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2017, 32(6):985-991. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.6.985.
- [16] Mehta S, Mocarski M, Wisniewski T, et al. Primary care physicians' utilization of type 2 diabetes screening guidelines and referrals to behavioral interventions: a survey-linked retrospective study [J]. *Bmj Open Diabetes Research & Care*, 2017, 5(1):e000406. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000406.
- [17] Khan MM. Validity of Indian Diabetes Risk Score and its association with body mass index and glycosylated hemoglobin for screening of diabetes in and around areas of Lucknow [J]. *Journal of Family Medicine & Primary Care*, 2017, 6(2):366-373. DOI:10.4103/2249-4863.220010.
- [18] Storey HL, Van MP, Bun S, et al. Diagnostic accuracy of self-administered urine glucose test strips as a diabetes screening tool in a low-resource setting in Cambodia [J]. *Bmj Open*, 2018, 8(3):e019924. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019924.
- [19] Kufeldt J, Kovarova M, Adolph M, et al. Prevalence and Distribution of Diabetes Mellitus in a Maximum Care Hospital: Urgent Need for HbA_{1c}-Screening [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(2):123-129. DOI: 10.1055/s-0043-112653.
- [20] Feldman AL, Griffin SJ, Fharm E, et al. Screening for type 2 diabetes: do screen-detected cases fare better [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(11):2200-2209. DOI: 10.1007/s00125-017-4402-4.
- [21] Pastakia SD, Njuguna B, Onyango BA, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus based on various screening strategies in western Kenya: a prospective comparison of point of care diagnostic methods[J]. *Bmc Pregnancy & Childbirth*, 2017, 17(1):226. DOI: 10.1186/s12884-017-1415-4.
- [22] Birech Z, Mwangi PW, Bukachi F, et al. Application of Raman spectroscopy in type 2 diabetes screening in blood using leucine and isoleucine amino-acids as biomarkers and in comparative anti-diabetic drugs efficacy studies[J]. *PloS One*, 2017, 12(9):e0185130. DOI: 10.1371/journal.pone.0185130.
- [23] Riaz SH, Khan MS, Jawa A, et al. Lack of uniformity in screening, diagnosis and management of gestational diabetes mellitus among health practitioners across major cities of Pakistan [J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2018, 34(2):300-304. DOI: 10.12669/pjms.342.12213.
- [24] Lake AJ, Browne JL, Rees G, et al. What factors influence uptake of retinal screening among young adults with type 2 diabetes A qualitative study informed by the theoretical domains framework [J]. *Journal of Diabetes & Its Complications*, 2017, 31(6):997-1006. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.02.020.
- [25] Vinknes KJ, Nurk E, Tell GS, et al. The relation of CUN-BAE index and BMI with body fat, cardiovascular events and diabetes during a 6-year follow-up: the Hordaland Health Study [J]. *Clinical Epidemiology*, 2017, 9:555-566. DOI: 10.2147/CLEP.S145130.

α -硫辛酸联合达格列净对 2 型糖尿病患者糖脂代谢和氧化应激的影响

李明, 门敏, 李楠, 王丽萍

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划项目(2014JQ2160)

作者单位: 710001 西安市中心医院内分泌科

通信作者: 门敏, E-mail: mmin920@163.com

【摘要】目的 观察 α -硫辛酸联合达格列净对 2 型糖尿病(T2DM)胰岛素治疗患者糖脂代谢和氧化应激的影响。**方法** 选取 2017 年 12 月—2018 年 12 月西安市中心医院内分泌科收治的 T2DM 患者 123 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组($n=61$)和研究组($n=62$),对照组给予常规胰岛素治疗,研究组在对照组基础上给予 α -硫辛酸联合达格列净治疗,治疗 12 周后比较 2 组患者临床疗效、糖脂代谢指标、氧化应激指标、24 h 尿量、24 h 尿微量白蛋白、体质量指数(BMI)及不良反应。**结果** 治疗 12 周后,研究组临床总有效率为 77.42% (48/62),高于对照组 59.01% (36/61),差异有统计学意义($\chi^2=4.813, P=0.028$)。治疗 12 周后研究组丙二醛(MDA)水平低于对照组、超氧化物歧化酶(SOD)水平高于对照组($t=7.297, 13.428, P$ 均 = 0.000),2 组谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、维生素 E(Vit-E)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);研究组糖化血红蛋白(HbA_{1c})、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均低于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平高于对照组($t/P=2.125/0.036, 5.313/0.000, 5.999/0.000, 11.909/0.000, 2.085/0.039$)。2 组患者治疗 12 周后 24 h 尿量、24 h 尿微量白蛋白、BMI 均降低,且研究组低于对照组($t=10.792, 9.718, 17.169, P$ 均 = 0.000)。2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** α -硫辛酸联合达格列净治疗 T2DM,疗效确切,可有效改善患者氧化应激反应及糖脂代谢,减少肥胖、肾损伤的发生风险。

【关键词】 α -硫辛酸;达格列净;2 型糖尿病;胰岛素;糖脂代谢;氧化应激

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.003

Effects of alpha-lipoic acid combined with dapagliflozin on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus LI Ming, MEN Min, LI Nan, WANG Liping. Department of Endocrinology, Xi'an Central Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710001, China

Correspondence author: MEN Min, E-mail: mmin920@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of alpha-lipoic acid combined with Dapagliflozin on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with insulin. **Methods** One hundred and twenty three patients with type 2 diabetes admitted to the Department of Endocrinology of Xi'an Central Hospital from December 2017 to December 2018 were selected as the study subjects. They were divided into a control group ($n=61$) and research group ($n=62$) according to the random number table method. The control group was given routine insulin treatment, while the research group was given alpha-lipoic acid combined with Dapagliflozin treatment on the basis of the control group. After 12 weeks of treatment, the clinical efficacy, glycolipid metabolism, oxidative stress, 24-hour urine volume, 24-hour urinary microalbumin, body mass index (BMI) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 12 weeks treatment, the total clinical effective rate of the study group was 77.42% (48/62), higher than 59.01% (36/61) of the control group ($\chi^2=4.813, P=0.028$). After 12 weeks of treatment, the level of malondialdehyde (MDA) in the study group was lower than that in the control group, and the level of superoxide dismutase (SOD) was higher than that in the control group ($t=7.297, 13.428, P$ = 0.000). There was no significant difference in the levels of glutathione peroxidase (GSH-PX) and vitamin E (Vit-E) between the two groups ($P>0.05$). The levels of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the study group were lower than those in the control group, and the levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were higher than those in the control group

($t/P=2.125/0.036, 5.313/0.000, 5.999/0.000, 11.909/0.000, 2.085/0.039$). After 12 weeks of treatment, 24 hours urine volume, 24 hours urinary microalbumin and BMI of the two groups decreased, and those of the study group were lower than those of the control group ($t=10.792, 9.718, 17.169, P=0.000$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Alpha-lipoic acid combined with Dapagliflozin is effective in the treatment of T2DM. It can effectively improve oxidative stress response and glycolipid metabolism, and reduce the risk of obesity and kidney injury.

【Key words】 α -lipoic acid; Dapagliflozin; Type 2 diabetes mellitus; Insulin; Glucose and lipid metabolism; Oxidative stress

糖尿病根据胰岛素功能状况分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病 (T2DM), 约有 90% 的患者为 T2DM, 并且 T2DM 患者胰岛功能处于逐步损伤过程^[1]。T2DM 治疗的最终目的为控制血糖, 目前治疗方案多为餐前短效胰岛素、睡前注射长效胰岛素, 尽管如此, 仍有不少患者存在血糖波动过大的情况。达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-glucose synergistic transporter-2, SGLT-2) 抑制剂, 其可通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 进而促使尿糖排泄, 降低机体血糖水平。既往报道显示, 在常规胰岛素治疗的基础上联用达格列净, 可获得一定的降糖效果^[2]。 α -硫辛酸是一种较强的抗氧化剂, 可促进机体抗氧化能力的再生, 既往临床常用于治疗糖尿病合并周围神经病变类疾病^[3]。临床有关 α -硫辛酸联合达格列净治疗 T2DM 的相关报道尚不多见, 现观察两者联合治疗对 T2DM 患者糖脂代谢和氧化应激的影响, 以期为临床治疗 T2DM 提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 12 月—2018 年 12 月西安市中心医院内分泌科收治的 T2DM 患者 123 例作为研究对象, 按照随机数字表法将患者分为对照组 ($n=61$) 和研究组 ($n=62$)。对照组: 男 36 例, 女 25 例, 年龄 34~68 (52.74 ± 5.53) 岁; 病程 2~16 (5.43 ± 1.06) 年; 诱因, 饮食不当 28 例, 肥胖 17 例, 体力活动少 13 例, 其他 3 例; 症状, 多饮 14 例, 多尿 16 例, 多食 15 例, 消瘦、疲乏无力 16 例; 基础疾病, 高血压 9 例; 有吸烟史 15 例, 有酗酒史 19 例, 有阳性家族史 7 例。研究组: 男 39 例, 女 23 例, 年龄 35~66 (52.63 ± 6.10) 岁; 病程 2~15 (5.39 ± 1.27) 年; 诱因, 饮食不当 26 例, 肥胖 18 例, 体力活动少 14 例, 其他 4 例; 症状, 多饮 13 例, 多尿 15 例, 多食 16 例, 消瘦、疲乏无力 18 例; 基础疾病: 高血压 11 例; 有吸烟史 17 例, 有酗酒史 18 例, 有阳性家族史 6 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已获医院医学伦理委员会批准, 患者及家属知情同意并

签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准: ①均符合“中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)”^[4] 中的相关诊断标准; ②糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) $> 7.5\%$; ③体质量指数 (BMI) $24 \sim 40 \text{ kg/m}^2$; ④入组前 30 d 采用稳定剂量的胰岛素治疗; ⑤经常规胰岛素治疗后血糖仍不稳定者。(2) 排除标准: ①妊娠或哺乳期妇女; ②对本研究所用药物过敏者; ③治疗前 1 个月内服用调脂药物者; ④合并肝肾功能异常、甲状腺功能亢进、胰腺炎病史、血液疾病及恶性肿瘤者。(3) 退出标准: ①治疗过程中出现酸中毒、严重低血糖 ($\leq 2.8 \text{ mmol/L}$)、电解质紊乱、氮质血症、心血管疾病等; ②未能完成本次研究治疗或不配合复查, 中途退出者。

1.3 治疗方法 患者入组后均给予相关健康教育, 包括运动、饮食、自我血糖监测等。在此基础上, 对照组给予常规胰岛素: 3 餐前给予门冬胰岛素 [诺和诺德 (中国) 制药有限公司生产]、睡前给予甘精胰岛素 [赛诺非 (北京) 制药有限公司生产] 治疗, 根据患者 BMI 计算患者胰岛素用量 $0.4 \sim 0.8 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 同时根据血糖监测结果调整胰岛素基础量和追加量。研究组在对照组基础上给予 α -硫辛酸 [山德士 (中国) 制药有限公司生产] 200 mg /次, 早餐前口服, 3 次/d, 达格列净 (阿斯利康制药有限公司生产) $5 \sim 10 \text{ mg}$ /次, 早餐前口服, 1 次/d。2 组患者疗程均为 12 周。当患者治疗失败、症状反复时, 应及时根据实际情况调整治疗方案。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 临床疗效判定标准^[5]: 显效, 血糖、血脂、氧化应激各项指标均显著改善; 有效, 血糖、血脂、氧化应激等指标均有所改善; 无效, 血糖、血脂、氧化应激等未见明显改善甚至加重。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.4.2 氧化应激指标检测: 于治疗前、治疗 12 周后采集 2 组患者清晨空腹肘静脉血 8 ml , 离心取血清置于 -20°C 冰箱中备用。采用比色法检测丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)、维生素 E (Vitamin E, Vit-E), 严格按照试剂盒

(上海基免实业有限公司)说明书进行操作。

1.4.3 糖脂代谢指标检测:上述血清采用 CX8 型全自动生化分析仪(美国 BECKMAN 公司生产)检测 HbA_{1c}水平以及总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.4.4 尿量、尿微量白蛋白、BMI 检测:于治疗前、治疗 12 周后留取并记录 24 h 尿量,检测 24 h 尿微量白蛋白(收集第 1 次尿液后即加入甲苯 10 ml 用于防腐,混匀后离心取下层尿液 1~2 ml);收集患者的身高和体质量,计算 BMI = 体质量(kg)/身高(m)²。

1.4.5 记录不良反应:记录 2 组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学处理。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,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 2 组临床疗效比较 研究组临床总有效率为 77.42% (48/62), 高于对照组的 59.01% (36/61) ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 2 组氧化应激指标比较 治疗前 2 组患者 MDA、SOD、GSH-PX、Vit-E 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗 12 周后对照组各指标水平变化不明显($P > 0.05$);而研究组仅 MDA

水平降低、SOD 水平升高($P < 0.01$),且变化幅度大于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 1 2 组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	61	12(19.67)	24(39.34)	25(40.98)	59.01
研究组	62	17(27.42)	31(50.00)	14(22.58)	77.42
U/χ^2 值			$U = 7.964$		$\chi^2 = 4.813$
<i>P</i> 值			0.037		0.028

2.3 2 组糖脂代谢指标比较 治疗前 2 组患者 HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,治疗 12 周后 2 组患者 HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C 水平降低、HDL-C 水平升高($P < 0.05$),且研究组各指标变化幅度大于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 2 组尿量、尿微量白蛋白、BMI 比较 治疗前 2 组患者 24 h 尿量、24 h 尿微量白蛋白、BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,治疗 12 周后 2 组患者 24 h 尿量、24 h 尿微量白蛋白、BMI 均降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 2 组不良反应发生率比较 治疗期间,对照组发生恶心 2 例,头痛 1 例,呕吐 2 例,低血糖 4 例,不良反应发生率为 14.75% (9/61);研究组发生恶心 3 例,头痛 2 例,呕吐 1 例,低血糖 5 例,不良反应发生率为 17.74% (11/62),2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.202, P = 0.653$)。

表 2 2 组患者治疗前后氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD(U/ml)	GSH-PX(U/ml)	Vit-E(mg/L)
对照组 (<i>n</i> = 61)	治疗前	4.62 ± 0.91	31.34 ± 4.39	187.86 ± 23.65	1.61 ± 0.42
	治疗 12 周后	4.53 ± 1.16	31.47 ± 5.25	185.80 ± 21.67	1.63 ± 0.33
研究组 (<i>n</i> = 62)	治疗前	4.59 ± 0.87	31.21 ± 5.26	186.67 ± 22.49	1.59 ± 0.38
	治疗 12 周后	3.21 ± 0.82	43.93 ± 5.04	184.34 ± 23.19	1.64 ± 0.47
t/P 对照组内值		0.477/0.634	0.148/0.882	0.502/0.617	0.292/0.770
t/P 研究组内值		9.089/0.000	13.749/0.000	0.568/0.571	0.651/0.516
t/P 治疗后组间值		7.297/0.000	13.428/0.000	0.361/0.719	0.136/0.892

表 3 2 组患者治疗前后糖脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HbA _{1c} (%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组 (<i>n</i> = 61)	治疗前	8.52 ± 1.01	6.58 ± 0.91	4.07 ± 0.84	5.14 ± 0.42	1.24 ± 0.31
	治疗 12 周后	6.51 ± 1.15	5.21 ± 0.59	1.94 ± 0.51	3.27 ± 0.49	1.49 ± 0.53
研究组 (<i>n</i> = 62)	治疗前	8.69 ± 1.16	6.62 ± 0.84	4.02 ± 0.73	5.18 ± 0.36	1.27 ± 0.39
	治疗 12 周后	6.09 ± 1.04	4.63 ± 0.62	1.42 ± 0.45	2.26 ± 0.45	1.68 ± 0.67
t/P 对照组内值		10.257/0.000	9.866/0.000	16.926/0.000	22.631/0.000	3.180/0.002
t/P 研究组内值		13.034/0.000	14.887/0.000	23.680/0.000	39.574/0.000	4.131/0.000
t/P 治疗后组间值		2.125/0.036	5.313/0.000	5.999/0.000	11.909/0.000	2.085/0.039

表 4 2 组患者治疗前后 24 h 尿量、24 h 尿微量白蛋白、BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	24 h 尿量 (ml)	24 h 尿微量白蛋白 (mg/24 h)	BMI (kg/m ²)
对照组 (n=61)	治疗前	2 182.07 ± 212.44	59.80 ± 9.28	35.86 ± 2.41
	治疗 12 周后	1 961.17 ± 149.51	47.62 ± 8.34	28.41 ± 1.16
研究组 (n=62)	治疗前	2 175.26 ± 203.08	59.74 ± 10.34	35.92 ± 2.67
	治疗 12 周后	1 652.23 ± 167.33	32.17 ± 9.26	25.03 ± 1.02
t/P 对照组内值		6.641/0.000	7.624/0.000	21.755/0.000
t/P 研究组内值		15.651/0.000	15.640/0.000	30.001/0.000
t/P 治疗后组间值		10.792/0.000	9.718/0.000	17.169/0.000

3 讨论

T2DM 患者伴随着疾病的进展,不同阶段可能需要不同形式的胰岛素治疗,如初诊时胰岛素短期强化治疗,口服降糖药无法达到理想血糖浓度后给予基础胰岛素和混胰岛素类的补充治疗,晚期胰岛素替代治疗等^[6]。然而长期大量的胰岛素治疗易导致中心性肥胖加重、低血糖以及药源性高胰岛素所致的高血压等并发症的风险增加。由于高血压、肥胖均可对人体心、脑、肾等重要器官产生损害或加重组织损伤,对患者的生命健康构成巨大威胁^[7]。因此,寻找积极有效且并发症少的 T2DM 治疗方案一直是临床的研究热点。T2DM 的发病机制复杂,是由遗传因素和环境因素共同作用形成的多基因遗传性疾病,目前不少研究表明^[8-9], 糖脂代谢紊乱、氧化应激与 T2DM 疾病的发生、发展密切相关。T2DM 患者持续的高血糖可抑制一氧化氮自由基的同种异构体形成,同时还可促进由活性氧自由基所介导的葡萄糖和脂质的氧化反应,而抗氧化剂可与血液中的胰岛素共同作用,促进一氧化氮自由基的同种异构体形成,减少葡萄糖和脂质的氧化反应,当患者体内自由基的产生和抗氧化剂的含量失衡时,会导致氧化应激^[10]。糖脂代谢紊乱则可引起血管壁沉淀物增多,血管弹性降低,进而造成内皮功能损伤,促进基底膜增厚,增加 T2DM 并发症发生风险^[11]。由此可见,减轻氧化应激、改善糖脂代谢紊乱对于 T2DM 的治疗至关重要。

达格列净主要是通过选择性阻断 SGLT-2,减少近曲小管对葡萄糖的重吸收以降低血糖,这种降糖机制与现有降糖药机制完全不同,同时还不会对胰岛素的分泌及作用产生依赖,已成为近年来 T2DM 治疗药物的研究热点之一。郭彩虹等^[12] 研究表明,在常规胰岛素治疗的基础上,联合达格列净治疗可有效改善 T2DM 伴代谢综合征患者的代谢异常指标。但朱路等^[13] 研究亦报道,达格列净虽然是有前途的新降糖药物,但作为一个上市时间较短的新药,其单一或联合用药的安全性及有效性均需大样本量来验证。 α -硫辛酸是一种强效抗氧化剂,进入机体后可转化为还原性二

氢硫辛酸,发挥极强的抗氧化作用。据枫等^[14] 研究结果表明, α -硫辛酸联合其他药物治疗 T2DM,可有效抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗、氧化应激状态。目前临床有关 α -硫辛酸联合达格列净治疗 T2DM 的相关报道尚不多见,本研究就此展开分析,探讨该联合治疗对 T2DM 胰岛素治疗患者的疗效,以进一步探究更为高效的治疗方案。

本结果显示, α -硫辛酸联合达格列净治疗 T2DM 的总有效率显著高于常规胰岛素治疗。分析其原因,由于胰岛素 β 细胞功能的进行性下降推动了 T2DM 的病情进展,达格列净主要通过改善 β 细胞功能的各项参数,包括降低的胰岛素和 C 肽浓度、提高 β 细胞葡萄糖敏感性,进而保护胰岛功能,从而更好地调控血糖波动^[15]。 α -硫辛酸可帮助患者减少胰岛素用量和降低药物的依赖,同时还可针对自由基对 β 细胞的攻击产生直接的保护作用,有效提高治疗效果^[16-17]。本结果还显示, α -硫辛酸联合达格列净治疗 T2DM 在改善患者氧化应激方面的效果更为显著, α -硫辛酸在体内转化为还原型二氢硫辛酸后,可有效清除体内自由基,直接减少超氧化物的生成,有效保护血管内皮细胞、胰岛 β 细胞,同时还可增加营养血管血流量,改善机体能量消耗^[18]。有研究显示^[19-20], α -硫辛酸可清除自由基和活性氧,改善葡萄糖代谢,弱化氧化应激,对糖尿病并发症均有较好的预防和治疗作用。本研究结果还显示,2 组治疗后糖脂代谢指标均得到有效改善,且研究组改善效果更佳,可能是由于达格列净、 α -硫辛酸均具有较好的降糖、降脂效果所致。本结果提示 α -硫辛酸联合达格列净治疗 T2DM 可有效减少肥胖、肾损伤的发生风险,这可能与机体氧化应激得到有效控制,进而减少组织损伤有关^[21]。吴岚等^[22] 研究结果证实,糖尿病大鼠经抑制氧化应激和改善脂代谢类的药物干预治疗后,其肾损伤可得到显著缓解。另 2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义,表明联合治疗安全性较好。此外,受样本量及研究时间所限,本研究存在样本量小、未能观察患者远期预后的缺陷,后续将进一步深入分析。

综上所述,α-硫辛酸联合达格列净治疗 T2DM,可有效改善患者糖脂代谢、氧化应激反应,临床疗效较高,且安全可靠,减少肥胖、肾损伤的发生风险。

利益冲突:无

作者贡献声明

李明:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;门敏:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;李楠:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王丽萍:进行统计学分析

参考文献

- [1] Dutta P, Ma L, Ali Y, et al. Boolean network modeling of β-cell apoptosis and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Syst Biol, 2019, 13 (Suppl 2): 36. DOI:10. 1186/s12918-019-0692-0.
- [2] 李静,李楠,杨永歆,等. 2 型糖尿病患者胰岛素治疗加用达格列净的疗效及安全性[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(5): 289-292. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2018. 05. 001.
- [3] Jiang DQ, Xu LC, Jiang LL, et al. Fasudil combined with methylcobalamin or lipoic acid can improve the nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (27): e11390. DOI:10. 1097/MD. 00000000000011390.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 22(7): 447-498. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2014. 07. 004.
- [5] 王玲,徐定凯. 坎格列净治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(24): 3382-3385. DOI:10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2015. 24. 26.
- [6] Teke E, Kirzioglu FY, Korkmaz H, et al. Does metabolic control affect salivary adipokines in type 2 diabetes mellitus[J]. Dent Med Probl, 2019, 56(1): 11-20. DOI:10. 17219/dmp/103417.
- [7] 王爱平,陈琰,郑雪菲,等. 谷赖胰岛素与门冬胰岛素治疗胰岛 β 细胞功能衰竭 2 型糖尿病的疗效与安全性比较[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(21): 71-74. DOI:10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2017. 21. 013.
- [8] 卫静,吴巍,杨璐,等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动对体内氧化应激及炎症因子水平的影响及意义[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1081-1084, 1166. DOI:10. 13241/j. cnki. pmb. 2018. 06. 016.
- [9] Verma S, Alam R, Ahmad I, et al. Effect of glycemic control and disease duration on cardiac autonomic function and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Metab Disord, 2018, 17(2): 149-158. DOI:10. 1007/s40200-018-0354-6.
- [10] Hassan AB, Salih SF, Hassan II, et al. Circulating betatrophin in relation to metabolic, inflammatory parameters, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 458-463. DOI:10. 1016/j. dsx. 2018. 11. 016.
- [11] 诸帆. 孕期糖尿病与产后糖脂代谢紊乱及高血压的相关性研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(1): 29-33. DOI:10. 3969/j. issn. 1004-8189. 2018. 01. 007.
- [12] 郭彩虹,高秀莹. 达格列净对 2 型糖尿病伴代谢综合征患者代谢指标影响[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(5): 585-587. DOI:10. 16680/j. 1671-3826. 2018. 05. 20.
- [13] 朱路,李华荣. 达格列净:中国的首个 SGLT2 抑制剂[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1344-1347. DOI:10. 14053/j. cnki. pper. 201711030.
- [14] 琚枫,符茂雄,王巧凡,等. α-硫辛酸联合疏血通对 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(25): 3536-3538. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 25. 027.
- [15] 丁大法,万丽丽,张琳琳,等. 达格列净联合胰岛素对脆性糖尿病血糖波动影响的观察研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(10): 844-847. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2018. 10. 007.
- [16] 王露,韩梅,白桦,等. 前列地尔联合利拉鲁肽对 T2DM 患者肾功能、血管功能及血脂代谢水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(6): 559-562, 567. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 005.
- [17] 冷伟,刘春莹,冯露夷,等. 补阳还五汤辅治早期糖尿病肾病的疗效及对肾纤维化、氧化应激反应的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 155-158. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 02. 012.
- [18] Zhao M, Chen JY, Chu YD, et al. Efficacy of epalrestat plus α-lipoic acid combination therapy versus monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(6): 1087-1095. DOI:10. 4103/1673-5374. 233453.
- [19] 谷晓林,魏丽萍. 甲钴胺联合 α-硫辛酸治疗 2 型糖尿病周围神经病变的疗效及对神经传导速度和氧化应激的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(6): 426-429. DOI:10. 16386/j. cjpcd. issn. 1004-6194. 2018. 06. 007.
- [20] 王科新,王忠志,敖云菊,等. α-硫辛酸辅助治疗对糖尿病周围神经病变患者糖代谢、周围神经传导速度和氧化应激的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2491-2494, 2498. DOI:10. 13210/j. cnki. jhmu. 20170906. 021.
- [21] Wang X, Lin H, Xu S, et al. The clinical efficacy of epalrestat combined with α-lipoic acid in diabetic peripheral neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (6): e9828. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000009828.
- [22] 吴岚,包丽萍,李菊霜,等. 冬凌草甲素通过调节氧化应激和脂代谢减轻糖尿病大鼠肾损伤[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(11): 692-696. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2017. 11. 012.

(收稿日期:2019-05-21)

替米沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平治疗单纯空腹血糖受损高血压患者的疗效比较

王小凤, 张红斌, 赵明, 赵征, 刘飞, 张巍

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20150858)

作者单位: 061000 河北省沧州市中心医院心内科

通信作者: 张巍, E-mail: 9812066751@qq.com

【摘要】目的 观察替米沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平单独降压治疗单纯空腹血糖受损(i-IFG)高血压患者对胰岛素抵抗(IR)及相关生化指标的影响。**方法** 选取2015年9月—2017年1月河北省沧州市中心医院心内科收治的i-IFG高血压患者121例作为研究对象,采用随机数字表法将其分为A组($n=61$,替米沙坦治疗)和B组($n=60$,苯磺酸左旋氨氯地平治疗),比较2组患者治疗前及治疗12、24个月后血压、IR、糖脂代谢指标及不良反应发生情况。**结果** 治疗12、24个月后2组患者的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹胰岛素(FINS)、餐后2h胰岛素(2h INS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平均低于治疗前(A组 $F=327.203, 205.448, 52.121, 3.354, 30.339, 3.647$, P 均 <0.01 ;B组 $F=187.935, 210.062, 13.428, 3.209, 12.323, 3.871$, P 均 <0.01),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于治疗前($F=3.971, 3.720$, $P<0.01$),而空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2h PG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),且治疗12个月后,A组SBP、FINS、2h INS、HOMA-IR较B组改善更显著($P<0.05$),治疗24个月后,2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2组进展为糖尿病的发生率及不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替米沙坦和苯磺酸左旋氨氯地平均可有效降低i-IFG高血压患者血压,改善患者的IR,防止糖尿病的发生发展,且替米沙坦在短时间内改善患者SBP、IR的效果更显著。

【关键词】 替米沙坦;苯磺酸左旋氨氯地平;单纯空腹血糖受损;高血压;胰岛素抵抗;血压;糖代谢;脂代谢

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.004

Effect of telmisartan and levamlodipine besylate on insulin resistance and related blood biochemical indicators in hypertensive patients with simple impaired fasting glucose WANG Xiaofeng, ZHANG Hongbin, ZHAO Ming, ZHAO Zheng, LIU Fei, ZHANG Wei. Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital of Hebei Province, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: 9812066751@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of telmisartan and levamlodipine besylate alone on insulin resistance (IR) and related blood biochemical indexes in patients with simple impaired fasting blood glucose (i-IFG) hypertension. **Methods** One hundred and twenty-one patients with i-IFG hypertension admitted to the Department of Cardiology, Cangzhou Central Hospital of Hebei Province from September 2015 to January 2017 was selected as the study subjects. They were divided into group A ($n=61$, telmisartan treatment) and group B ($n=60$, Levamlodipine besylate treatment) by random number table method. The blood samples of the two groups were compared before treatment and 12, 24 months after treatment. Pressure, IR, glycolipid metabolism and adverse reactions. **Results** Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting insulin (FINS), 2 h postprandial insulin (2h INS), insulin resistance index (HOMA-IR), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels in the two groups after 12 and 24 months of treatment were lower than those before treatment (Group A: $F=327.203, 205.448, 52.121, 3.354, 30.339, 3.647, 5.430$, $P<0.01$; Group B: $F=187.935, 210.062, 13.428, 3.209, 12.323, 3.871, 9.782$, $P<0.01$), while the levels of fasting blood sugar (FPG), 2-hour postprandial blood sugar (2h PG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) had no significant difference before and after treatment ($P>0.05$). After 12 months, SBP, FINS, 2h INS and HOMA-IR in group A improved more significantly than those in group B ($P<0.05$). After 24 months of

treatment, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of diabetes mellitus and adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Both telmisartan and Levamlodipine besylate can effectively reduce blood pressure, improve IR and prevent diabetes mellitus in patients with I IFG hypertension, and telmisartan can improve SBP and IR in a short time.

【Key words】 Telmisartan; Levamlodipine besylate tablets; Isolated impaired fasting glucose; Hypertension; Insulin resistance; Blood pressure; Glucose metabolism; Lipid metabolism

空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)是预测糖尿病发生风险的独立危险因素,被认为是糖尿病前期状态,其发展为 2 型糖尿病的风险明显高于血糖正常者^[1]。IFG 合并高血压能增加心肌梗死、脑血管意外及末梢大血管病等心脑血管疾病的患病风险,加速视网膜病变及肾脏病变的发生与发展^[2]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是一种生理状态,细胞不能响应胰岛素的正常作用,与高血压的发生发展及其预后密切相关^[3]。单纯空腹血糖受损(isolated impaired fasting glucose, i-IFG)伴高血压患者中 IR 现象明显,对 i-IFG 高血压患者进行干预治疗可能有助于改善 IFG 及延缓糖尿病的发生和发展,减少心脑血管疾病发生。现观察比较替米沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平降压治疗 i-IFG 高血压患者对 IR 及相关血生化指标的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 9 月—2017 年 1 月河北省沧州市中心医院心内科收治的 i-IFG 高血压患者 121 例作为研究对象,采用随机数字表法将其分为 A 组($n=61$)和 B 组($n=60$)。A 组:男 39 例,女 22 例,年龄 37~69 (64.02 ± 3.78)岁;高血压病程 1~10 (5.37 ± 1.27)年;体质指数(BMI) 21~30 (27.35 ± 4.17) kg/m^2 ;高血压 1 级 25 例,2 级 24 例,3 级 12 例;合并冠心病 21 例,高脂血症 16 例;吸烟史 26 例,饮酒史 21 例,高血压家族史 14 例。B 组:男 39 例,女 21 例,年龄 35~68 (63.21 ± 3.52)岁,高血压病程 1~12 (5.69 ± 1.59)年; BMI 22~31 (28.13 ± 4.52) kg/m^2 ;高血压 1 级 22 例,2 级 26 例,3 级 12 例;合并冠心病 17 例;高脂血症 17 例,吸烟史 22 例,饮酒史 19 例,高血压家族史 9 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)诊断标准^[4]:符合 IFG 诊断标准, $6.1 \text{ mmol}/\text{L} \leq$ 空腹血糖(FPG) $< 7.0 \text{ mmol}/\text{L}$ 且口服葡萄糖耐量试验餐后 2 h 血糖(2 hPG) $< 7.8 \text{ mmol}/\text{L}$ 。符合《中国高血压防治指南》中有关高血压诊断标准^[5],3 次测量平均值舒张压(DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$ 和/或

收缩压(SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$ 为高血压。(2)纳入标准:①患者年龄 18~70 岁;②患者 6 个月内未使用过钙离子拮抗剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)类药物;③近 4 周内未使用过抗凝药物、调脂药和胰岛素增敏剂;④患者自愿参加本研究,且依从性好。(3)排除标准:①继发性高血压患者;②伴有严重心脏、脑、肝脏、肾脏疾病,恶性肿瘤及血液系统疾病者;③伴有全身或尿路感染者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤对替米沙坦和苯磺酸左旋氨氯地平过敏者;⑥中途退出治疗者。

1.3 治疗方法 2 组患者均给予健康生活方式指导:饮食控制与适量运动。A 组患者口服替米沙坦(江苏万邦生化集团有限责任公司生产)40~80 mg/次,1 次/d。B 组口服苯磺酸左旋氨氯地平(施慧达药业集团吉林有限公司生产)2.5~5.0 mg/次,1 次/d,均于每日早餐时服用。若降压效果不佳,则适当调整药物剂量,疗程为 24 个月。分别于治疗 12 个月、24 个月后评估效果。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血压水平测量:应用台式水银血压计于治疗前及治疗 12、24 个月后测量患者血压。以患者坐位右臂血压为基准,检测早晨血压取平均数。

1.4.2 血糖及 IR 检测:于治疗前,治疗 12、24 个月后采集 2 组患者空腹肘静脉血 8~10 ml,抗凝、离心取上清液,置于 -70°C 冰箱中待测。应用 TBA-120FR 全自动生化分析仪(日本东芝公司生产)检测 FPG、2 h PG、糖化血红蛋白(HbA_{1c}),放射免疫方法检测空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 胰岛素(2 h INS),计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[6]: $\text{HOMA-IR} = [\text{FPG}(\text{mmol}/\text{L}) \times \text{FINS}(\text{mU}/\text{L})] / 22.5$ 。

1.4.3 血脂检测:取上述血清,以 TBA-120FR 全自动生化分析仪(日本东芝公司生产)检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.4.4 记录不良反应:记录患者神经系统、消化系统不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件分析数

据。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内多时点数据比较行单因素方差分析,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/率(%)表示,比较应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血压比较 与治疗前比较,2 组治疗后 12、24 个月血压均降低($P < 0.01$);治疗 12 个月后,A 组 SBP 低于 B 组($P < 0.01$),2 组 DBP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 24 个月后,2 组血压比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后血压比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	时间	SBP	DBP
A 组 (n=61)	治疗前	162.45 ± 13.19	103.52 ± 10.48
	治疗 12 个月	108.23 ± 10.28	77.86 ± 7.24
	治疗 24 个月	126.01 ± 12.15	78.16 ± 6.86
B 组 (n=60)	治疗前	163.17 ± 14.16	104.75 ± 10.73
	治疗 12 个月	123.50 ± 11.68	76.18 ± 6.90
	治疗 24 个月	125.36 ± 11.96	77.95 ± 7.54
F/P A 组内值		327.203/0.000	189.675/0.000
F/P B 组内值		187.935/0.000	210.062/0.000
t/P 治疗 12 个月组间值		7.637/0.000	1.306/0.194
t/P 治疗 24 个月组间值		0.297/0.767	0.160/0.872

2.2 2 组胰岛素、IR 及血糖比较 与治疗前比较,2 组治疗 12、24 个月后 FINS、2 h INS、HOMA-IR、HbA_{1c} 水平降低($P < 0.01$),且治疗 12 个月后 A 组 FINS、2 h INS、HOMA-IR 低于 B 组($P < 0.05$),2 组患者治疗 24 个月后 FINS、2 h INS、HOMA-IR、FPG、2 hPG、HbA_{1c} 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 2 组血脂指标比较 与治疗前比较,2 组患者治疗 12、24 个月后 HDL-C 水平升高($P < 0.05$),2 组患者治疗前,治疗 12、24 个月后 TG、TC、LDL-C 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 2 组不良反应比较 A 组出现眩晕 2 例,消化不良 2 例,不良反应发生率为 6.56% (4/61);B 组出现头晕乏力 2 例,失眠 1 例,不良反应发生率为 5.00% (3/60),2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.001, P = 0.982$)。A 组进展为糖尿病 1 例(1.64%),B 组进展为糖尿病 2 例(3.33%),2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 0.988$)。

3 讨论

高血压合并糖尿病加重了对患者靶器官的损害程度,提高了患者的病死率,具有较大的危害^[7-8]。抗高血压药物治疗是最具有成本效益的方法之一,有效的

表 2 2 组患者治疗前后胰岛素、IR 及血糖比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FINS (mU/L)	2 h INS (mIU/L)	HOMA-IR	FPG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
A 组 (n=61)	治疗前	14.76 ± 3.71	76.84 ± 10.28	4.15 ± 1.21	6.32 ± 0.13	6.73 ± 0.81	6.46 ± 1.31
	治疗 12 个月	9.37 ± 2.39	72.62 ± 9.84	2.64 ± 0.86	6.36 ± 0.11	6.77 ± 0.87	5.95 ± 1.23
	治疗 24 个月	11.58 ± 2.51	72.86 ± 10.20	3.25 ± 1.13	6.32 ± 0.14	6.61 ± 0.74	5.92 ± 1.18
B 组 (n=60)	治疗前	15.42 ± 3.85	77.18 ± 11.38	4.37 ± 1.28	6.38 ± 0.09	6.65 ± 0.82	6.62 ± 1.45
	治疗 24 个月	14.03 ± 3.62	75.61 ± 10.84	4.06 ± 0.97	6.36 ± 0.12	6.88 ± 0.93	6.07 ± 1.26
	治疗 24 个月	11.97 ± 3.53	72.29 ± 10.13	3.38 ± 1.08	6.36 ± 0.16	6.82 ± 0.86	6.02 ± 1.21
F/P A 组内值		52.121/0.000	3.354/0.037	30.339/0.000	2.008/0.137	0.647/0.525	3.647/0.028
F/P B 组内值		13.428/0.000	3.209/0.043	12.323/0.000	0.405/0.668	1.042/0.355	3.871/0.023
t/P 治疗 12 个月组间值		8.342/0.000	2.547/0.042	8.524/0.000	0.000/1.000	0.672/0.503	0.530/0.597
t/P 治疗 24 个月组间值		0.699/0.486	0.308/0.759	0.647/0.519	1.464/0.146	1.335/0.184	0.460/0.646

表 3 2 组患者治疗前后血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	时间	TG	TC	HDL-C	LDL-C
A 组 (n=61)	治疗前	2.13 ± 0.56	4.54 ± 0.67	1.42 ± 0.29	2.89 ± 0.73
	治疗 12 个月	2.03 ± 0.39	4.56 ± 0.73	1.49 ± 0.24	2.87 ± 0.68
	治疗 24 个月	2.01 ± 0.42	4.52 ± 0.71	1.56 ± 0.29	2.84 ± 0.65
B 组 (n=60)	治疗前	2.15 ± 0.48	4.63 ± 0.75	1.49 ± 0.35	2.83 ± 0.71
	治疗 12 个月	2.09 ± 0.45	4.47 ± 1.28	1.56 ± 0.34	2.78 ± 0.64
	治疗 24 个月	2.06 ± 0.44	4.49 ± 1.31	1.65 ± 0.28	2.82 ± 0.73
F/P A 组内值		1.178/0.310	0.049/0.952	3.970/0.021	0.082/0.921
F/P B 组内值		0.603/0.548	0.349/0.706	3.720/0.026	0.087/0.917
t/P 治疗 12 个月组间值		0.784/0.435	0.474/0.635	1.314/0.191	0.749/0.455
t/P 治疗 24 个月组间值		0.639/0.524	0.156/0.876	1.744/0.084	0.159/0.874

血压控制可减少靶器官损伤,减少大动脉弹性,有利于延缓心脑血管疾病进展,改善患者生活质量^[9]。苯磺酸左旋氨氯地平为钙离子拮抗剂,在苯磺酸氨氯地平的消旋体分子中去掉没有降压作用的右旋体,保留有降压作用的左旋体,有效地抑制钙离子跨膜进入血管平滑肌与心肌组织中,与受体结合位点结合、分解,降低交感神经活性和去甲肾上腺素水平,选择性改善心肌与平滑肌收缩情况,降低外周血管阻力,发挥降压效果,改善临床症状^[10-12]。具有长效、高效和不良反应少等优点,故在高血压病的治疗中应用广泛。

替米沙坦是新型的 ARB 类药物,通过阻断血管紧张素(angiotensin, Ang) I 的转化过程而抑制 Ang II 的合成,降低血浆醛固酮,从而起到降血压作用。通过替代 Ang II 与 AT1R 高亲和性结合而发挥药理作用,具有强效、长效、安全等特点^[13-15]。研究显示,替米沙坦治疗 4~8 周后降压效果最显著,并且在之后的治疗中能继续维持^[16]。我国高血压合理用药指南将钙离子通道拮抗剂(苯磺酸左旋氨氯地平)和 Ang II 受体拮抗剂(替米沙坦)作为一线的降压药物^[17]。IR 与高血压的发生和发展密切相关,高血压患者常发生肾素-血管紧张素系统及交感神经的异常,最终导致 IR 的产生,增加糖尿病和心血管疾病发病的风险^[18-20]。改善高血压患者 IR 是缓解病情发展、减少并发症发生、提高患者生活质量的关键。

本结果表明 2 种降压药均能有效调控患者的血压、糖脂代谢,改善患者的 IR 及胰岛功能,阻止新发糖尿病,有研究显示替米沙坦在独立于降压之外有改善 IR 的作用^[21],替米沙坦通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体促进体内葡萄糖的分解,增加胰岛素敏感性,而对坎地沙坦、氯沙坦等其他 Ang II 受体拮抗的研究中未发现改善 IR 的效果,与其他 Ang II 受体拮抗药物相比,替米沙坦更适用于高血压并发 IR 的患者^[22]。杨志等^[23]研究认为替米沙坦能有效改善单纯收缩期高血压患者血压、胰岛素敏感性及血脂。既往研究认为苯磺酸左旋氨氯地平不影响血糖、血脂及 IR,随着对苯磺酸左旋氨氯地平研究的深入,发现该药在有效控制血压的同时,增加骨骼肌血流量及 I 型肌纤维与胰岛素的接触,减少胰岛素分泌,降低血胰岛素,改善周围组织对葡萄糖的利用,减轻 IR,从而提高机体对胰岛素的敏感性^[24-26]。目前联合用药的治疗方案也逐渐开始兴起,姜秀凤等^[27]研究证明,替米沙坦和苯磺酸左旋氨氯地平片联用治疗高血压合并 2 型糖尿病患者,既能很好地控制血压,又能有效地改善血糖血脂。徐醇芳等^[28]研究认为,相比于苯磺酸左旋氨

氯地平,氯沙坦对改善患者 IR 更有效,与本研究结果有所差异,可能是由于本研究样本量偏少,导致结果有所不同。在本研究中,2 组患者在治疗 12 个月后,A 组 SBP 低于 B 组患者,FIN、2 h INS、HOMA-IR 低于 B 组患者,但在治疗 24 个月后,2 组患者的 SBP、FIN、2 h INS、HOMA-IR 差异无统计学意义。替米沙坦在短期内降压效果更显著,改善 IR 及胰岛功能改善更快速,但随着时间的推移,2 组患者血压控制稳定,胰岛功能改善无明显差异,并且 2 组患者进展为糖尿病的比例差异无统计学意义,推测有可能是由于 i-IFG 高血压患者 IR 及胰岛功能改善来源于降压效应,因此,i-IFG 高血压患者治疗兼顾血压控制和改善代谢紊乱,最终可达到改善预后的目的^[29],但具体机制尚不清楚。对于 i-IFG 高血压患者而言,替米沙坦和苯磺酸左旋氨氯地平单独治疗对 IR 及胰岛功能的影响并不十分显著,长期的血压控制达标是主要的的治疗原则,医生可根据患者的病情、经济状况制订治疗方案。2 组药物治疗期间不良反应少且轻微,表明安全性较为可靠。

综上所述,替米沙坦和苯磺酸左旋氨氯地平单独降压治疗对 i-IFG 高血压患者疗效确切,血压控制在正常范围可改善患者的 IR,防止糖尿病的发生发展,但替米沙坦在短时间内改善 i-IFG 高血压患者 SBP、FINS、HOMA-IR 的效果更显著,长期的血压控制达标有助改善 i-IFG 高血压患者的 IR,但具体机制尚不清楚,还需要大规模、前瞻性的试验支持本论点。

利益冲突:无

作者贡献声明

王小凤、张红斌:设计研究方案,实施研究过程,课题设计,论文撰写和修改;赵明、张巍:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;赵征:实施研究过程,资料搜集整理;刘飞:进行统计学分析

参考文献

- [1] Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care [J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2018, 14(4): 289-297. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-289.
- [2] 薛庆, 归国平, 季文, 等. 空腹血糖受损及高血压对心脑血管病的影响[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(11): 928-932. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.11.011.
- [3] 热娜古丽·斯迪克, 阿丽娅·吉力力, 张春雪, 等. 2 型糖尿病患者血清 Irisin 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(9): 1703-1706. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.027.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344. DOI:10.19538/j.nk2018040108.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2018

- 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-43. DOI:10.3969/j. issn. 1672-5301. 2019. 01. 001.
- [6] ORIGIN trial investigators, Gilbert RE, Mann JF, et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(7): 1325-1331. DOI: 10.1007/s00125-014-3238-4.
- [7] Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, et al. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(4): 31. DOI:10.1007/s11906-016-0642-9.
- [8] Kotsis V. Treatment of Hypertension Induced Target Organ Damage [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(37): 4377. DOI: 10.2174/138161282437190227103636.
- [9] McCallum L. Hypertension-state of the art 2017 [J]. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17(4): 338-340. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-4-338.
- [10] 张静, 刘英. 苯磺酸氨氯地平用于高血压合并糖耐量减低患者疗效观察[J]. *山东医药*, 2011, 51(19): 79-80. DOI:10.3969/j. issn. 1002-266X. 2011. 19. 046.
- [11] 唐厚梅, 董波, 张敏莉, 等. 老年高血压患者并发脑梗死与血清脂肪因子 visfatin、vWF 及脉压的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(5): 450-454. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 05. 005.
- [12] 葛广礼, 刘永梅, 王全胜, 等. 早期缬沙坦降压治疗对老年继发性慢性肾脏病患者肾脏替代效果的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(3): 261-264, 274. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 03. 011.
- [13] 龚洪涛, 杜风和, 陈步星. 替米沙坦降压疗效与血管紧张素原启动子区基因多态性关系研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(3): 302-305. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-9572. 2017. 00. 156.
- [14] 胡慧, 苏雨江, 钟江华, 等. β 受体阻滞剂治疗高血压性心脏病患者效果及对血清 FGF-21、NF-proBNP 和 QTd 的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(1): 19-22, 26. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 01. 005.
- [15] 曹阳, 张平. 氨氯地平联合瑞伐他汀对高血压合并高血脂患者疗效评价[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2019, 5(2): 156-160. DOI:10.19418/j. cnki. issn2096-0646. 2019. 02. 015.
- [16] Coleman AE, Brown SA, Traas AM, et al. Safety and efficacy of orally administered telmisartan for the treatment of systemic hypertension in cats; Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial [J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(2): 478-488. DOI:10.1111/jvim.15429.
- [17] 徐波. 利拉鲁肽联合替米沙坦对高血压并糖尿病患者血清成纤维细胞生长因子 21、脂联素的影响[J]. *医学临床研究*, 2018, 35(6): 1208-1209. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-7171. 2018. 06. 061.
- [18] 傅敏, 杨彬. 替米沙坦对早期糖尿病肾病患者肾脏保护作用的临床研究[J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(11): 768-769. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-9057. 2016. 11. 014.
- [19] 程显枝, 吕恒娟. 阿托伐他汀对高血压患者 Hs-CRP、NO 和血管内皮功能的影响[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2019, 5(3): 232-235. DOI:10.19418/j. cnki. issn2096-0646. 2019. 03. 011.
- [20] 屈丰雪, 曾荣, 于静, 等. 原发性高血压患者尿酸水平与升主动脉内径的相关性研究[J]. *中国医药*, 2019, 14(5): 669-672. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 05. 007.
- [21] Shang P, Liu T, Liu W, et al. Telmisartan improves vascular remodeling through ameliorating prooxidant and profibrotic mechanisms in hypertension via the involvement of transforming growth factor- β 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4537-4544. DOI:10.3892/mmr.2017.7177.
- [22] 顾平, 陈岷, 李晋奇, 等. 替米沙坦对比氨氯地平治疗高血压合并糖尿病的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(4): 203-206. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-1678. 2016. 04. 64.
- [23] 杨志, 迟强, 栾中山, 等. 缬沙坦与替米沙坦治疗单纯收缩期高血压的临床疗效及其对胰岛素抵抗影响的比较[J]. *实用心脑血管肺血管病杂志*, 2015, 23(9): 42-44. DOI:10.3969/j. issn. 1008-5971. 2015. 09. 012.
- [24] Xiao WY, Ning N, Tan MH, et al. Effects of antihypertensive drugs losartan and levamlodipine besylate on insulin resistance in patients with essential hypertension combined with isolated impaired fasting glucose [J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(5): 321-326. DOI:10.1038/hr.2015.155.
- [25] 魏景美, 马玉花. 苯磺酸左旋氨氯地平联合降压益肾颗粒对原发性高血压患者的临床疗效观察[J]. *中国医药*, 2018, 13(5): 660-663. DOI:10.3760/j. issn. 1673-4777. 2018. 05. 006.
- [26] 杨亚勇, 牟静. 呋达帕胺联合左旋氨氯地平治疗高血压合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床效果及对血脂水平和免疫功能的影响[J]. *中国医药*, 2017, 12(5): 682-685. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1673-4777. 2017. 05. 010.
- [27] 姜秀凤, 姜德华. 替米沙坦和苯磺酸氨氯地平联用对高血压合并 2 型糖尿病患者血糖血脂的影响[J]. *中国药物经济学*, 2016, 10(1): 56-59. DOI: 10.12010/j. issn. 1673-5846. 2016. 01. 027.
- [28] 徐醇芳, 程淑琴. 氯沙坦钾片和苯磺酸左旋氨氯地平片对高血压患者合并空腹血糖异常者的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(1): 83-85.
- [29] Salazar MR, Espeche WG, Stavile RN, et al. Nocturnal but not Diurnal Hypertension Is Associated to Insulin Resistance Markers in Subjects With Normal or Mildly Elevated Office Blood Pressure [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(10): 1032-1038. DOI:10.1093/ajh/hpx096.

(收稿日期:2019-04-22)

达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 2 型糖尿病患者对糖脂代谢和肠道菌群的影响

吴玉文, 邓浩华, 孙家忠, 陈小奇, 李新, 孙力

基金项目: 湖北省卫生计生委科研立项项目(WJ2015MB334)

作者单位: 430071 武汉大学中南医院内分泌科

通信作者: 邓浩华, E-mail: guyu2019@sina.com

【摘要】目的 观察达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 2 型糖尿病(T2DM)患者对糖脂代谢和肠道菌群的影响。**方法** 选择 2017 年 1 月—2018 年 12 月武汉大学中南医院内分泌科收治的 T2DM 患者 103 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组 51 例和观察组 52 例。对照组给予二甲双胍治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,2 组均治疗 12 周。比较 2 组治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)及肠道双歧杆菌、革兰阳性杆菌(G⁺b)、革兰阴性杆菌(G⁻b)数量变化情况。观察 2 组患者治疗期间的不良反应。**结果** 观察组治疗后 FPG、2 h PG、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C 水平低于对照组($t/P = 10.446/0.000, 5.518/0.000, 7.501/0.000, 4.294/0.000, 5.814/0.000, 6.101/0.000$), HDL-C 水平高于对照组($t/P = 3.116/0.001$), 肠道双歧杆菌、G⁺b 及 G⁻b 数量多于对照组($t/P = 3.294/0.001, 5.416/0.000, 4.965/0.000$); 观察组治疗后 HOMA-β 高于对照组($t/P = 5.258/0.000$), HOMA-IR 低于对照组($t/P = 12.563/0.000$); 2 组患者治疗期间均未出现严重的不良反应。**结论** 达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 T2DM 患者,能够改善糖脂代谢功能,缓解胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性,还能够增加肠道双歧杆菌的数量。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 达格列净; 双歧杆菌三联活菌胶囊; 二甲双胍; 糖脂代谢; 肠道菌群

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.005

Effect of dapagliflozin combined with bifidobacterium triple viable capsule on the glycolipid metabolism and intestinal flora in patients with type 2 diabetes mellitus WU Yuwen, DENG Haohua, SUN Jiazhong, CHEN Xiaoqi, LI Xin, SUN

Li. Department of Endocrinology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430071, China

Corresponding author: DENG Haohua, E-mail: guyu2019@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of dapagliflozin combined with Bifidobacterium triple viable Capsule on the glycolipid metabolism and intestinal flora in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** One hundred and three patients with T2DM admitted to the Department of Endocrinology, Zhongnan Hospital, Wuhan University from January 2017 to December 2018 were selected as the study subjects. 51 patients in the control group and 52 patients in the observation group were divided into two groups according to the random number table method. The control group was treated with metformin, while the observation group was treated with dapagliflozin combined with Bifidobacterium triple viable Capsule on the basis of the control group. Both groups were treated for 12 weeks. The fasting blood glucose (FPG), postprandial blood glucose (2h PG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), insulin resistance index (HOMA-IR) and islet beta-cell function index were compared between the two groups before and after treatment. Number (HOMA-beta) and changes of intestinal bifidobacterium, Gram-positive bacilli (G⁺b) and gram-negative bacilli (G⁻b). Adverse reactions during treatment were observed in both groups. **Results** After treatment, the levels of FPG, 2h PG, HbA_{1c}, TG, TC and LDL-C in the observation group were lower than those in the control group ($t/P = 10.446/0.000, 5.518/0.000, 7.501/0.000, 4.294/0.000, 5.814/0.000, 6.101/0.000$), HDL C was higher than those in the control group ($t/P = 3.116/0.001$), and the numbers of intestinal bifidobacteria, G⁺b and G⁻b were higher than those in the control group ($t/P = 3.294/0.001, 5.416/0.000, 4.965/0.000$); after treatment, HOMA-beta in the observation group was higher than that in the control group ($t/P = 5.258/0.000$), HOMA-IR was lower than that in the control group ($t/P = 12.563/0.000$); no serious adverse reactions were observed in both groups.

0.000), and HOMA-IR was lower than that in the control group ($t/P = 12.563/0.000$); there were no serious adverse reactions in both groups during treatment. **Conclusion** Dapagliflozin combined with Bifidobacterium triple viable capsule in the treatment of patients with T2DM can improve glycolipid metabolism, alleviate insulin resistance, improve insulin sensitivity, and increase the number of intestinal bifidobacteria.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Dapagliflozin; Bifidobacterium triple viable capsules; Metformin; Sugar and lipid metabolism; Intestinal flora

近几年,肠道菌群与糖尿病之间的相关研究已成为热点,在国内外一些对肠道微生态及肠道微生物研究中,逐渐揭示其作为环境因素会对免疫性及代谢性疾病的发生发展产生相应影响^[1-2]。有研究显示^[3],2型糖尿病(T2DM)患者与非糖尿病患者相比,其体内含有更高水平的乳杆菌属、拟杆菌、大肠埃希菌等,而梭菌属、双歧杆菌等益生菌含量明显减少,而且还观察到乳杆菌属与空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA_{1c})呈负相关,梭菌属则与脂联素、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈正相关,而与FPG和HbA_{1c}、胰岛素、C肽、三酰甘油(TG)呈负相关^[4]。另一项研究则观察到双歧杆菌及类杆菌数量减少与血糖水平的高低呈正相关,在T2DM的发生和发展中有重要作用^[5]。双歧杆菌三联活菌胶囊是临床上常见的微生态制剂,进入肠道后能够在结肠补充所需的双歧杆菌,从而平衡菌群,为肠道菌群的调节提供保障^[6]。达格列净属于钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂,能够选择性抑制SGLT-2从而减少近端肾小管重吸收滤过葡萄糖,降低葡萄糖的肾阈值,促进尿液中葡萄糖的排泄,发挥降低血糖的作用^[7]。二甲双胍是临床上治疗T2DM的一线用药,能够有效控制患者的FPG和餐后血糖^[8]。现观察达格列净和双歧杆菌三联活菌胶囊联合二甲双胍治疗T2DM患者对糖脂代谢和肠道菌群的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年1月—2018年12月武汉大学中南医院内分泌科收治的T2DM患者103例作为研究对象,按随机数字表法分为2组,对照组51例,观察组52例。对照组男29例,女22例,年龄35~68(52.80±10.34)岁;体质指数(BMI)23~26(24.51±1.25)kg/m²;病程1~3(1.55±0.42)年;并发症:高血压26例,高血脂18例;诱因:肥胖23例,体力活动过少15例,应激13例;吸烟史32例,阳性家族史11例。观察组男31例,女21例;年龄32~68(53.15±11.29)岁;BMI23~26(24.57±1.32)kg/m²;病程1~4(1.74±0.61)年;并发症:高血压24例,高血脂19例;诱因:肥胖22例,体力活动过少18例,应激12例;

吸烟史29例,阳性家族史13例。2组患者性别、年龄、BMI等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理委员会审核通过,患者和家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①符合“中国2型糖尿病防治指南”中有关T2DM的诊断标准^[9],试验前8h禁食水,先测定空腹葡萄糖耐量试验,再分别测定餐后1h、2h血糖,试验过程中禁吸烟、剧烈活动和其他饮食;②单用二甲双胍血糖控制不佳者;③配合本研究且资料完整患者。(2)排除标准:①1型糖尿病患者;②合并有炎症肠病、坏死性肠炎、肝硬化、肾病、心脏病、甲状腺功能亢进、库欣综合征、嗜铬细胞瘤、胰腺炎、肿瘤、自身免疫性疾病或急、慢性感染等疾病者;③近1个月内服用过微生态制剂、降糖药物或保健品、抗生素者;④伴有严重肝肾功能障碍性疾病者;⑤妊娠或哺乳期患者;⑥精神障碍或无法自主表达意愿者。

1.3 治疗方法 2组均给予常规治疗,包括饮食调整、适量运动等。对照组给予二甲双胍肠溶片(贵州天安药业股份有限公司生产)0.5g餐前口服,3次/d。观察组在对照组治疗的基础上给予达格列净(阿斯利康制药有限公司生产)10mg/次,早餐前口服,1次/d;双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司)630mg口服,2次/d。2组均治疗观察12周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血糖检测:于治疗前后早晨空腹状态(禁食8h)下行葡萄糖耐量试验,采集空腹和餐后2h血样5ml,以美国BECKMAN CX8型全自动生化分析仪测量FPG、餐后2h血糖(2h PG)、HbA_{1c}。

1.4.2 血脂指标检测:于治疗前后采集患者空腹肘静脉血5ml,离心分离血清,置于-80℃冰箱中备用,以美国BECKMAN CX8型全自动生化分析仪检测TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.4.3 胰岛素相关指标检测:于治疗前后采集患者空腹肘静脉血5ml,离心分离血清,置于-80℃冰箱中备用,采用放射免疫法检测空腹胰岛素(FINS)水平。计算空腹胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛β细胞功

能指数 (HOMA- β)。计算公式为: $HOMA-IR = FPG$ (mmol/L) \times $FINS$ (mIU/L)/22.5, $HOMA-\beta = 20 \times FINS$ (mIU/L)/[FPG (mmol/L) - 3.5]。

1.4.4 粪便细菌检测:于治疗前后早晨空腹状态(禁食 8 h)下收集患者粪便,置于粪便取样器中迅速封口,避免混入尿液,分装入 Micro tube(2 ml)中(250 ~ 350 mg/管)并标记,置于 -80°C 冰箱中备用,应用美国 Omega 公司的 DNA 提取试剂盒提取粪便 DNA,然后用实时荧光定量 PCR 法检测粪便中的双歧杆菌、革兰阳性杆菌(G⁺b)及革兰阴性杆菌(G⁻b)数量。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fishers 精确概率法;符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同一组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组糖代谢指标比较 治疗前,2 组 FPG、2 h PG 及 HbA_{1c} 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后 2 组 FPG、2 h PG 及 HbA_{1c} 水平低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 2 组脂代谢指标比较 治疗前,2 组 TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后 2 组 TG、TC、LDL-C 水平均低于治疗前,HDL-C 水平高于治疗前($P < 0.05$),且观察组降低/升高均优于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 2 组 HOMA- β 和 HOMA-IR 比较 治疗前,2 组

HOMA- β 、HOMA-IR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后 2 组 HOMA- β 高于治疗前,HOMA-IR 低于治疗前($P < 0.01$),且观察组治疗后 HOMA- β 高于对照组,HOMA-IR 低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 1 2 组治疗前后糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FPG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
对照组 (n=51)	治疗前	9.19 \pm 1.20	13.11 \pm 1.88	10.42 \pm 1.15
	治疗后	7.33 \pm 0.64	9.21 \pm 1.14	7.99 \pm 0.87
观察组 (n=52)	治疗前	9.17 \pm 1.24	13.08 \pm 1.70	10.39 \pm 1.08
	治疗后	6.14 \pm 0.51	8.07 \pm 0.95	6.85 \pm 0.66
t/P 对照组内值		9.767/0.000	12.668/0.000	12.034/0.000
t/P 观察组内值		16.296/0.000	18.551/0.000	20.169/0.000
t/P 治疗后组间值		10.446/0.000	5.518/0.000	7.501/0.000

表 3 2 组治疗前后 HOMA- β 和 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HOMA- β	HOMA-IR
对照组 (n=51)	治疗前	39.05 \pm 5.12	4.71 \pm 0.72
	治疗后	47.11 \pm 6.28	2.45 \pm 0.32
观察组 (n=52)	治疗前	39.11 \pm 5.40	4.67 \pm 0.81
	治疗后	54.07 \pm 7.12	1.80 \pm 0.19
t/P 对照组内值		7.104/0.000	20.484/0.000
t/P 观察组内值		12.072/0.000	24.875/0.000
t/P 治疗后组间值		5.258/0.000	12.563/0.000

2.4 2 组肠道菌群数量比较 治疗前,2 组肠道双歧杆菌、G⁺b 及 G⁻b 数量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后 2 组肠道双歧杆菌、G⁺b 及 G⁻b 数量多于治疗前,且观察组多于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 2 2 组治疗前后脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组 (n=51)	治疗前	1.90 \pm 0.51	4.94 \pm 0.85	4.47 \pm 0.65	0.80 \pm 0.22
	治疗后	1.69 \pm 0.40	4.63 \pm 0.50	3.55 \pm 0.51	0.93 \pm 0.31
观察组 (n=52)	治疗前	1.88 \pm 0.46	4.91 \pm 0.90	4.45 \pm 0.60	0.82 \pm 0.24
	治疗后	1.38 \pm 0.33	4.15 \pm 0.32	3.01 \pm 0.38	1.15 \pm 0.40
t/P 对照组内值		2.314/0.011	2.245/0.013	7.952/0.000	2.442/0.008
t/P 观察组内值		6.369/0.000	5.737/0.000	14.621/0.000	5.101/0.000
t/P 治疗后组间值		4.294/0.000	5.814/0.000	6.101/0.000	3.116/0.001

表 4 2 组治疗前后肠道菌群数量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	肠道双歧杆菌 (lg copies/g)	G ⁺ b (lg copies/500 g)	G ⁻ b (lg copies/500 g)
对照组 (n=51)	治疗前	6.24 \pm 0.61	66.50 \pm 5.33	150.43 \pm 10.51
	治疗后	7.03 \pm 0.76	76.49 \pm 7.28	169.17 \pm 13.60
观察组 (n=52)	治疗前	6.27 \pm 0.70	66.34 \pm 6.18	150.87 \pm 11.39
	治疗后	7.53 \pm 0.78	85.10 \pm 8.77	183.30 \pm 15.22
t/P 对照组内值		5.789/0.000	7.907/0.000	7.786/0.000
t/P 观察组内值		8.669/0.000	12.609/0.000	12.302/0.000
t/P 治疗后组间值		3.294/0.001	5.416/0.000	4.965/0.000

2.5 2 组不良反应比较 2 组患者治疗期间均未出现严重的不良反应。

3 讨论

T2DM 是一种由于胰岛 β 细胞功能受损和/或胰岛素抵抗引起的糖代谢紊乱导致的慢性代谢紊乱性疾病,占糖尿病的 90% 以上,不但有糖代谢紊乱,还伴有脂肪、蛋白质等一系列代谢紊乱^[10-11]。2017 年 IDF 网站所发表的糖尿病全球分布图中可观察到,中国以 1.14 亿的成人人群数量位居世界糖尿病患者首位,预计至 2045 年将增长到 1.2 亿^[12]。目前,临床治疗 T2DM 主要采用二甲双胍、葡萄糖苷酶抑制剂等药物,虽然都有一定的疗效,但是单独应用的疗效并不理想,因此需要多种药物综合治疗。二甲双胍是临床上的首选口服降糖药,通过促进外周组织对葡萄糖的摄取和利用来提高胰岛素的敏感性,减轻胰岛素抵抗,从而发挥疗效,具有明确的有效性和安全性。达格列净是一种新型的降糖药物,通过抑制肾小管重吸收葡萄糖来促进尿糖的排泄和血糖的降低,其作用机制不同于以往所有的降糖药物,与胰岛 β 细胞功能和组织对胰岛素的敏感性均无关联,能够联合二甲双胍来治疗 T2DM^[13-14]。已有文献报道^[15-17],对单用二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者,加用达格列净可减少出现低血糖的风险,且在体质量控制方面有明显优势。近年来,有研究发现 T2DM 患者体内的肠道菌群失调,表现为肠球菌数量增多,双歧杆菌和肠杆菌的数量减少^[18-20]。另外有研究报道^[21],肠道双歧杆菌数量减少与 T2DM 的发生和发展有直接联系。双歧杆菌三联活菌胶囊是一种口服的活菌制剂,成分为双歧杆菌、粪肠球菌及嗜酸乳杆菌,进入肠道后会在肠道表面形成一道微生物膜来阻断致病菌的黏附生长,纠正肠道菌群失调,重建微生态屏障^[22-23]。

本结果显示,观察组治疗后血糖和血脂指标均优于对照组,提示在二甲双胍的基础上,达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 T2DM 患者,能够改善糖脂代谢功能。二甲双胍是治疗 T2DM 的一线药物,能够明显降低血糖水平,另外其还有减肥作用,能够抑制肠壁细胞对葡萄糖的吸收,因此也有助于血脂水平的降低。达格列净能够通过选择性阻断钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 来抑制近曲小管对葡萄糖的重吸收,促进葡萄糖通过尿液排泄,具有降低血糖的作用。有文献报道^[24],双歧杆菌三联活菌胶囊能够在肠黏膜表面形成微生物环境,改善代谢性内毒素血症,降低血糖、血脂水平,与本研究结果相符。因此,观察组给予达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,与对照组比较,更有

助于改善患者糖脂代谢功能。本结果显示,观察组治疗后肠道双歧杆菌、 G^+b 及 G^-b 数量均多于对照组,双歧杆菌三联活菌胶囊进入结肠后能够形成一个持久的在不同条件下均能够快速生长的联合益生菌菌群,补充了肠道缺乏的双歧杆菌,为肠道菌群调节提供保障^[25-26]。另外,观察组治疗后 HOMA- β 高于对照组, HOMA-IR 高于对照组,提示达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 T2DM 患者,能够缓解胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。有文献报道^[27],双歧杆菌三联活菌胶囊一方面能够通过调节糖脂能量代谢来提高胰岛素的敏感性和葡萄糖耐量,另一方面能够促进胰岛细胞 Bcl-2 的表达,下调胰岛细胞 Bax 的表达,从而保护胰岛 β 细胞,避免胰岛 β 细胞的凋亡,抑制胰岛内的炎症反应,减轻胰岛的损伤,有助于胰岛功能的恢复。另外本研究结果显示,2 组患者治疗期间均未出现严重的不良反应,提示在二甲双胍的基础上,达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 T2DM 患者的安全性较好。这可能是由于达格列净与二甲双胍联合应用还能够降低低血糖的发生风险,而双歧杆菌三联活菌胶囊又是肠道菌群调节剂,三者对机体的不良反应均较小,因此联合应用的安全性较好。本研究尚未对二甲双胍、达格列净及双歧杆菌三联活菌胶囊三者联合治疗 T2DM 的相互作用机制进行深入的探讨,后续将开展进一步的研究。

综上所述,在二甲双胍的基础上,达格列净联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 T2DM 患者,能够改善糖脂代谢功能,缓解胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性,还能够增加肠道双歧杆菌的数量。

利益冲突:无

作者贡献声明

吴玉文:提出研究方向、研究思路,研究选题,撰写论文;邓浩华:设计论文框架,修订论文、论文终审;孙家忠、陈小奇:实施研究过程,数据收集,分析整理;李新、孙力:进行文献调研与整理

参考文献

- [1] Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3): 154-167. DOI: 10.1038/nrendo.2015.218.
- [2] 俞佼, 徐积兄. 肠道菌群的影响因素及其与糖尿病的关联 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6282-6286. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.24.116.
- [3] 热比亚·努力, 单骄宇, 张冰, 等. 维吾尔族新发 2 型糖尿病患者肠道乳杆菌属和多形拟杆菌的定量研究 [J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(6): 621-627. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201806001.
- [4] 陈璐, 孙伯欣. 糖化血红蛋白与血脂检测在 2 型糖尿病检测中

- 的临床评价[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(19): 4856-4857. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2013. 19. 093.
- [5] 宋丹丹, 刘煜. 肠道菌群变化在 2 型糖尿病诊疗中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(1): 184-187. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2017. 01. 067.
- [6] 石永强, 赵向阳, 王小平, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗伴有焦虑抑郁的幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2380-2383. DOI: 10.6039/j. issn. 1001-0408. 2017. 17. 21.
- [7] Garnock-Jones KP. Saxagliptin/Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Drugs, 2017, 77(3): 319-330. DOI: 10.1007/s40265-017-0697-1.
- [8] 李雨鹏, 王应娜. 利格列汀联合银杏叶提取物对早期二甲双胍单药治疗不佳的 2 型糖尿病患者肺功能的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(6): 634-639. DOI: 10.14053/j. cnki. pper. 201706007.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245. DOI: 10.3321/j. issn:0376-2491. 2008. 18. 002.
- [10] Bharti A, Chawla SPS, Kumar S, et al. Asymptomatic bacteriuria among the patients of type 2 diabetes mellitus[J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(2): 539-543. DOI: 10.4103/jfmpc. jfmpc_403_18.
- [11] 卫静, 吴巍, 杨璐, 等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动对体内氧化应激及炎症因子水平的影响及意义[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1081-1084, 1166. DOI: 10.13241/j. cnki. pmb. 2018. 06. 016.
- [12] 黄玉梅, 曾丽苑. 糖尿病前期人群社区综合干预两年的效果评价[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(4): 275-276. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-9057. 2018. 04. 019.
- [13] 严兆丹, 胡菊萍, 陶冬青, 等. 维格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的效果及安全性[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(2): 156-158. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2014. 02. 016.
- [14] Melmer A, Kempf P, Lunger L, et al. Short-term effects of dapagliflozin on insulin sensitivity, postprandial glucose excursion and ketogenesis in type 1 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled, double blind, cross-over pilot study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(11): 2685-2689. DOI: 10.1111/dom. 13439.
- [15] 韦佳琛, 李嫚, 张渭涛, 等. 达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1486-1489. DOI: 10.7501/j. issn. 1674-6376. 2018. 08. 023.
- [16] 王露, 韩梅, 白桦, 等. 前列地尔联合利拉鲁肽对 T2DM 患者肾功能、血管功能及血脂代谢水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(6): 559-562, 567. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 005.
- [17] 杨茂, 贾静, 王岩, 等. 伊伐布雷定对糖尿病合并慢性心力衰竭患者心功能及心率变异性的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(4): 325-328. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 04. 001.
- [18] 蒋岚, 陈果, 高陈林, 等. 益生菌对 T2DM 患者肠道菌群和脂联素的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(11): 84-87. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-8982. 2018. 011. 016.
- [19] 杨俊, 杨建明, 刘燕群, 等. 西格列汀联合阿卡波糖对 2 型糖尿病患者肠道相关激素、血脂及葡萄糖转运蛋白 4 的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11): 1225-1228. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2018. 11. 010.
- [20] 吴金婵, 陈娟, 冯光球. 二甲双胍联合西格列汀或瑞格列奈治疗肥胖 2 型糖尿病患者的效果比较[J]. 中国医药, 2019, 14(5): 719-722. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 05. 019.
- [21] 朱寅荣, 李郑芳. 双歧杆菌与 2 型糖尿病的关系[J]. 医学综述, 2015, 21(17): 3186-3188. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-2084. 2015. 17. 042.
- [22] 毛立新, 郭元春, 钱剑, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(36): 5095-5096. DOI: 10.6039/j. issn. 1001-0408. 2015. 36. 19.
- [23] 张艳梅, 宋晓平, 黄莺. 补充维生素 D 对妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗程度的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(2): 249-252. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 02. 023.
- [24] 谢茂高, 陈平. 双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗对新诊断 2 型糖尿病患者 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(4): 454-456. DOI: 10.13381/j. cnki. cjm. 201704019.
- [25] 张燕, 黄小刚. 口服双歧杆菌三联活菌胶囊制剂对 2 型糖尿病患者的辅助治疗作用[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(6): 690-692. DOI: 10.13381/j. cnki. cjm. 201806016.
- [26] Zheng J, Li H, Zhang X, et al. Prebiotic Mannan-Oligosaccharides Augment the Hypoglycemic Effects of Metformin in Correlation with Modulating Gut Microbiota [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(23): 5821-5831. DOI: 10.1021/acs. jafc. 8b00829.
- [27] 叶小爱, 刘少敏. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 江西医药, 2015, 50(4): 336-338. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-2238. 2015. 04. 021.

(收稿日期: 2019-04-24)

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况, 我刊为此郑重声明如下: (1) 疑难病杂志社地址设在石家庄, 我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动。(2) 根据原国家新闻出版广电总局的有关规定, 一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部, 其他任何冒用本刊名义, 在网上进行征稿及组稿的活动, 均属非法行为。(3) 作者来稿, 请直接通过本刊网站或邮箱发至本刊编辑部, 本刊将尽快给予处理, 谨防上当受骗。

电话: 0311-85901735

E-mail: ynbzz@163.com

网址: http://www.ynbzz.com

胰岛素及二甲双胍联合乌梅汤对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响

陆翠荣,董得刚,戴生喜,赵园园,沈剑

作者单位: 223800 江苏省宿迁市中西医结合医院内科

通信作者: 陆翠荣, E-mail: scqrmyyLCR@163.com

【摘要】目的 分析胰岛素、二甲双胍联合乌梅汤加减治疗 2 型糖尿病临床的效果及对胰岛素抵抗的影响。**方法** 选择 2016 年 1 月—2019 年 3 月江苏省宿迁市中西医结合医院收治的 2 型糖尿病患者 60 例,采用随机数字表法分为 2 组各 30 例。对照组给予胰岛素和二甲双胍治疗,研究组在对照组基础上加用乌梅汤加减治疗,均治疗 8 周。比较 2 组临床疗效,并观察中医症状积分、糖代谢因子水平(FPG、2hPG、HbA_{1c})、胰岛功能指标(HOMA-IR、HOMA-β)的变化。**结果** 治疗 8 周后,研究组治疗总有效率为 96.67%,显著高于对照组的 76.67%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.192, P < 0.05$)。治疗后 2 组中医症状积分均显著下降($t = 11.719, 17.280, P$ 均 < 0.001),且研究组中医症状积分显著低于对照组[(9.58 ± 1.27)分 vs. (12.63 ± 2.19)分, $t = 6.599, P < 0.001$]。治疗后 2 组患者 FPG、2hPG、HbA_{1c} 及 HOMA-IR 水平均低于治疗前,而 HOMA-β 高于治疗前($P < 0.001$),且研究组 FPG、2hPG、HbA_{1c} 及 HOMA-IR 显著低于对照组($t = 2.708, 2.798, 2.879, 6.532, P$ 均 < 0.001),而 HOMA-β 显著高于对照组($t = 3.111, P < 0.001$)。**结论** 胰岛素、二甲双胍联合乌梅汤加减治疗 2 型糖尿病可显著缓解中医症状及胰岛素抵抗,改善糖代谢及胰岛功能,并提高临床疗效。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 乌梅汤; 胰岛功能; 二甲双胍; 胰岛素抵抗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.006

Effect of Wumei decoction combined with insulin and metformin on insulin resistance in type 2 diabetic patients LU

Cuirong, DONG Degang, DAI Shengxi, ZHAO Yuanyuan, SHEN Jian. Department of Internal Medicine, Suqian Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Jiangsu Province, Suqian 223800, China

Corresponding author: LU Cuirong, E-mail: scqrmyyLCR@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of insulin, metformin and Wumei decoction on type 2 diabetes mellitus and its effect on insulin resistance. **Methods** 60 patients with type 2 diabetes admitted to Suqian Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine from January 2016 to March 2019 were randomly divided into two groups with 30 cases in each group. The control group was treated with insulin and metformin, while the study group was treated with Wumei decoction for 8 weeks. The clinical effects of the two groups were compared, and the changes of TCM symptom score, glycometabolic factors (FPG, 2HPG, HbA_{1c}) and islet function index (HOMA-IR, HOMA-β) were observed. **Results** After 8 weeks of treatment, the total effective rate of the study group was 96.67%, which was significantly higher than 76.67% of the control group ($\chi^2 = 5.192, P < 0.05$). After treatment, the scores of TCM symptoms in both groups decreased significantly ($t = 11.719, 17.280, P < 0.001$), and the scores of TCM symptoms in the study group were significantly lower than those in the control group [(9.58 ± 1.27) vs. (12.63 ± 2.19), $t = 6.599, P < 0.001$]. After treatment, the levels of FPG, 2HPG, HbA_{1c} and HOMA-IR in the two groups were lower than those before treatment, while HOMA-β was higher than that before treatment ($P < 0.001$), and the levels of FPG, 2hPG, HbA_{1c} and HOMA-IR in the study group were lower than those in the control group ($t = 2.708, 2.798, 2.879, 6.532, P < 0.001$), while HOMA-β was higher than that in the control group ($t = 3.111, P < 0.001$). **Conclusion** Insulin, metformin and Wumei Decoction can significantly alleviate the symptoms of traditional Chinese medicine and insulin resistance, improve glucose metabolism and islet function, and improve the clinical efficacy of type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Diabetes, type 2; Wumei decoction; Pancreas islet function; Metformin; Insulin resistance

2 型糖尿病是内分泌代谢紊乱性疾病,胰岛素抵抗被认为是该病的始动因素,贯穿整个病程,且可造成脂代谢紊乱等。另有资料显示,该病的发展与胰岛 β 细胞功能减弱密切相关^[1]。因此,改善胰岛素抵抗、提高胰岛功能成为 2 型糖尿病的治疗切入点。目前,西医常采用西格列汀、二甲双胍、胰岛素等药物治疗该病,但心血管风险、胃肠道反应等限制了其应用。而现代药理学研究表明中药汤剂对胰岛素抵抗具有改善作用^[2]。乌梅汤出自《奇效良方》,主治五心烦躁、津液不通、口干烦渴。有关研究表明,黄芪乌梅汤治疗 2 型糖尿病可提高单纯西医治疗效果^[3]。本研究则根据该病病症,探讨胰岛素、二甲双胍联合乌梅汤加减治疗 2 型糖尿病的效果及对胰岛素抵抗的影响,以期为临床治疗提供参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 1 月—2019 年 3 月江苏省宿迁市中西医结合医院内科诊治的 2 型糖尿病患者 60 例。全部患者参照《中国 2 型糖尿病防治指南》^[4] 中相关诊断标准确诊。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 中气阴两虚诊断标准,主症:倦怠乏力,口咽干燥;次症:烦渴喜饮,气短懒言,消谷善饥,五心烦热,失眠多梦,心悸怔忡;舌脉:舌红少津,苔薄,脉细数或细弦。满足主症及 2 项以上次症,结合舌脉即可诊断。60 例患者按照随机数字表法分为 2 组,各 30 例。研究组男 17 例,女 13 例,年龄 40~74(51.29 ± 7.46)岁;体质指数(BMI)20~28(24.87 ± 4.36) kg/m²;病程 3~32(13.63 ± 1.37)个月。对照组男 16 例,女 14 例,年龄 41~75(50.96 ± 7.38)岁;BMI 21~29(24.69 ± 4.31) kg/m²;病程 4~34(13.26 ± 1.32)个月。2 组患者性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,全部患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)符合上述 2 型糖尿病中医、西医诊断;(2)年龄 40~75 岁;(3)同意参与本研究,且依从性良好。排除标准:(1)严重心脑血管疾病和肝肾功能障碍;(2)血液系统疾病;(3)合并恶性肿瘤;(4)精神疾病;(5)妊娠、哺乳期妇女;(6)近 1 月内有急性代谢紊乱;(7)近 1 个月服用糖皮质激素等影响研究结果的药物;(8)合并自身免疫性疾病、其他内分泌疾病;(9)伴严重糖尿病并发症(糖尿病足、视网膜病变等);(10)对本研究药物禁忌。

1.3 治疗方法 全部患者均在专业医师指导下进行运动疗法、饮食控制等基础干预。对照组给予胰岛素

和二甲双胍治疗:重组甘精胰岛素注射液(甘李药业股份有限公司生产)皮下注射,起始剂量 0.2U · kg⁻¹ · d⁻¹,1 次/d。二甲双胍缓释片(中美上海施贵宝制药有限公司生产)口服,起始剂量 0.5 g/次,1 次/d。根据血糖值变化调整剂量至血糖控制满意。研究组在对照组基础上加以乌梅汤加减治疗,组方:乌梅 15 g,连翘 15 g,苍术 15 g,黄连 15 g,黄芩 15 g,白芍 15 g,玄参 10 g,鬼箭羽 15 g,细辛 3 g,太子参 15 g,知母 10 g,山萸肉 20 g,干姜 6 g,生山楂 15 g。每日 1 剂,水煎 400 ml,分早晚 2 次温服(200 ml/次)。2 组均连续治疗 8 周。

1.4 观察指标与方法 (1)糖代谢因子水平及胰岛功能:治疗前后分别采集清晨空腹肘静脉血 3 ml,测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)水平(罗氏公司 Modular DP 全自动生化分析仪),并采用爱科来 HA-8160 型全自动糖化血红蛋白分析仪测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。另采集餐后 2 h 静脉血 2 ml,测定餐后 2 h 血糖(2hPG)水平。(2)计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β):HOMA-IR = (FPG × FINS)/22.5;HOMA- β = 20 × FINS/(FPG - 3.5)^[6]。

1.5 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 标准拟定,中医症候积分按“无、轻度、中度、重度”对 2 项主症(分别 0、2、4、6 分)、6 项次症(分别 0、1、2、3 分)进行计分,舌脉不计分。显效:症状、体征显著改善,证候积分降低 ≥ 70%;有效:症状、体征有好转,30% ≤ 证候积分降低 < 70%;无效:症状、体征无改变,证候积分降低 < 30%。总有效率 = (显效 + 有效)/总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组中医证候疗效比较 治疗 8 周后,研究组治疗总有效率为 96.67%,显著高于对照组的 76.67%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	30	10(33.34)	13(43.33)	7(23.33)	76.67
研究组	30	16(53.34)	13(43.33)	1(3.33)	96.67
Z/ χ^2 值			Z = -2.087		$\chi^2 = 5.192$
P 值			0.037		0.023

2.2 2 组中医症候积分比较 治疗前,2 组患者中医症候积分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组积分均较治疗前显著降低,且研究组积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组患者中医症候积分变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	21.94 ± 3.76	12.63 ± 2.19	11.719	<0.001
研究组	30	22.37 ± 3.85	9.58 ± 1.27	17.280	<0.001
t 值		0.438	6.599		
P 值		0.663	<0.001		

2.3 2 组患者糖代谢因子水平比较 治疗前,2 组患者糖代谢因子水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组 FPG、2hPG、HbA_{1c} 水平均较治疗前降低,且研究组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 2 组患者治疗前后胰岛功能比较 治疗前,2 组患者胰岛功能指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者 HOMA-IR 均降低、HOMA-β 均提高,且研究组 HOMA-IR 低于对照组、HOMA-β 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后胰岛功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HOMA-IR	HOMA-β
对照组 (n = 30)	治疗前	4.19 ± 0.52	34.83 ± 5.47
	治疗后	3.06 ± 0.35	44.17 ± 6.32
研究组 (n = 30)	治疗前	4.31 ± 0.45	35.14 ± 5.62
	治疗后	2.54 ± 0.26	49.46 ± 6.84
t/P 对照组内值		9.874/ <0.001	6.120/ <0.001
t/P 研究组内值		18.654/ <0.001	8.860/ <0.001
t/P 治疗后组间值		6.532/ <0.001	3.111/0.003

3 讨论

2 型糖尿病类属中医“消渴”“消瘴”等范畴。中医认为,该病病因有体虚、禀赋不足、情志失调、饮食失节等,但常见为摄入过量肥甘厚腻,滋生内热,耗气伤

阴,致脾失健运、气虚无力、湿浊内蕴,而郁热化燥,胃热伤津,亦加剧气阴两虚,消渴遂生^[7-8]。《医贯·消渴论》也道:“脾胃既虚,则不能敷布津液故渴”。因此,治疗应以健脾和胃、益气养阴为原则。本研究对 2 型糖尿病患者予以乌梅汤加减治疗,其中乌梅生津,配伍山楂和白芍行气、健脾胃、补体虚;连翘散结,配伍黄芩、黄连可强清热燥湿之功;苍术燥湿健脾;玄参滋阴、清热凉血;鬼箭羽归肝、脾经,行血通经;细辛温肺化饮;知母滋阴润燥、清热泻火,配伍山萸肉滋肾阴、固下焦;太子参生津养肺,配伍干姜益气健脾。全方共奏健脾和胃、益气养阴之功。现代药理研究表明,知母皂苷可通过提高外周组织对胰岛素的敏感度达到降糖目的;太子参、苍术、细辛、山萸肉等可降糖、降脂并缓解胰岛素抵抗;鬼箭羽可改善受损的胰岛 β 细胞;黄芩苷可提高抗氧化酶基因表达,抑制高血糖介导的氧化应激,保护机体微循环^[9-11];乌梅中富含的有机酸可经三羧酸循环机制调节血糖;黄连碱可促肝糖原合成及葡萄糖转运,调节糖代谢^[12-14]。

二甲双胍可抑制肝糖原异生,减少葡萄糖在肠道吸收,增加外周组织对葡萄糖的摄取与利用,进而降低血糖,调节胰岛素敏感性,缓解胰岛素抵抗,并可纠正机体脂代谢异常^[15]。甘精胰岛素在中性 pH 液中溶解度低,注射后由于酸性溶液被中和形成的微细沉积物可维持释放胰岛素,长时间、平稳地调节机体糖代谢^[16-17]。本研究结果显示,治疗后,研究组中医症候积分、HOMA-IR 及 FPG、2hPG、HbA_{1c} 水平低于治疗前和对照组,HOMA-β 高于治疗前和对照组,且研究组治疗总有效率(96.67%)高于对照组(76.67%),差异均有统计学意义。提示胰岛素、二甲双胍联合乌梅汤加减治疗 2 型糖尿病可显著缓解中医症状及胰岛素抵抗,改善糖代谢及胰岛功能,并提高临床疗效。分析其原因,中医基于整体观念全面调节机体微循环及脏腑功能,为疾病治疗提供了良好基础;乌梅汤加减组方中各中药的协同作用可强化对胰岛素抵抗的改善作用,

表 3 2 组患者治疗前后糖代谢因子水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
对照组 (n = 30)	治疗前	9.29 ± 1.37	11.74 ± 2.08	8.20 ± 1.28
	治疗后	7.59 ± 1.14	9.23 ± 1.51	7.55 ± 1.06
研究组 (n = 30)	治疗前	9.36 ± 1.42	11.98 ± 2.16	8.26 ± 1.31
	治疗后	6.85 ± 0.97	8.42 ± 1.34	6.92 ± 0.99
t/P 对照组内值		5.224/ <0.001	5.349/ <0.001	2.142/0.036
t/P 研究组内值		7.994/ <0.001	7.671/ <0.001	4.470/ <0.001
t/P 治疗后组内值		2.708/0.009	2.798/0.032	2.879/0.021

提高胰岛 β 细胞功能,达到胰岛素双向调节效果^[18];与西药联用可增强降糖力度,减少不良反应及对效果的影响^[19]。中西药物功能互补,标本兼顾,因而对疗效提高大有裨益。

综上所述,胰岛素、二甲双胍联合乌梅汤加减可提高 2 型糖尿病治疗效果,颇具临床应用价值;但鉴于本研究样本量限制、观察时间不长,今后还有待进一步行大样本、长期随访的临床研究来证实。

利益冲突:无

作者贡献声明

陆翠荣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;董得刚:设计研究思路,分析试验数据,论文审核;戴生喜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;赵园园、沈剑:课题设计,统计学分析,论文撰写

参考文献

- [1] Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology[J]. Journal of Clinical Investigation, 2017, 127(1):14-23.
- [2] 王金梅,郭俊杰. 中医药治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(11):588-589.
- [3] 许云肖. 黄芪乌梅汤治疗气阴两虚型 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 世界中医药, 2017, 12(21):292-293.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:155-168.
- [6] 徐鑫. 地特胰岛素联合二甲双胍对老年新发 2 型糖尿病的治疗效果分析[J]. 河北医学, 2018, 24(10):1684-1688.
- [7] 宁改君,李明霞,任卫东,等. 银丹心脑通软胶囊对 2 型糖尿病合并冠心病病人氧化应激及血管内皮功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(11):1472-1475.
- [8] 朱玲,钱雅玉. 益气养阴法治疗 2 型糖尿病及对胰岛素抵抗作

- 用机制的研究进展[J]. 陕西中医, 2017, 38(9):1313-1314.
- [9] 冷伟,刘春莹,冯露夷,等. 补阳还五汤辅治早期糖尿病肾病的治疗及对肾纤维化、氧化应激反应的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2):155-158. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.012.
- [10] 徐波,冯云华,张瑛,等. 津力达颗粒联合通心络胶囊治疗早期糖尿病肾病对微炎症状态及肾功能保护的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(9):936-939. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.09.017.
- [11] 李晓琳,高怀林,李彬,等. 通心络联合干细胞移植对糖尿病足大鼠促血管新生的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(3):272-276. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.03.014.
- [12] 周玉刚,田大虎,门超. 干姜黄芩黄连人参汤治疗气阴两虚 2 型糖尿病临床观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(5):568-569.
- [13] 王涛,刘宏祥,王颖,等. 清热化痰解毒汤对缺血性脑卒中大鼠脑组织含水量、血-脑脊液屏障通透性及神经功能缺损评分的影响[J]. 医学研究与教育, 2018, 35(1):13-18.
- [14] 贺清珍,刘平侠,程艳荣,等. 益气养阴方对气阴两虚证 2 型糖尿病患者血脂、糖代谢指标的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(2):265-267.
- [15] 赵菁,薛玉喜. GLP-1 类似物联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的临床疗效及预后[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7):43-46.
- [16] 白立炜,王迪,尹清风,等. 甘精胰岛素治疗罗格列酮与二甲双胍降糖不佳的 2 型糖尿病患者的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(35):4960-4962.
- [17] 刘媛. 瑞格列奈联合甘精胰岛素对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及血清葡萄糖转运蛋白 4 的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(6):81-84.
- [18] 郑利星. 加减乌梅汤联合盐酸二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(23):2835-2837.
- [19] 吕萍,陈璐,毕宁娜. 玉液汤治疗气阴两虚型 2 型糖尿病临床研究[J]. 中医学报, 2018, 33(7):103-106.

(收稿日期:2019-06-25)

作者·编者·读者

《疑难病杂志》参考文献引用技巧

本刊参考文献是按照 GB/T 15835-2015《信息与文献 参考文献著录规则》规定的格式进行著录,除传统的项目外,文献末还要求加注数字对象唯一标识码(DOI)信息,近来有作者反映查找文章的 DOI 信息困难,造成著录格式不完整、不规范,为帮助作者更好地引用文献,撰写论文,本刊编辑部总结了文献检索的小技巧:登录万方数据网站 <http://www.wanfangdata.com.cn>,检索出想要参考引用的文献,出现该文献相关信息界面,点击文题下方的“□”导出按钮,出现“导出文献列表”,点击其下方的“参考文献格式”,即出现该文献的规范著录格式,包括作者、文题、刊名、年份、卷(期)、起止页码、DOI 等完整信息,即可加以引用。

心脏康复运动联合帕罗西汀对老年冠心病伴心力衰竭患者心功能及焦虑抑郁的影响

沈芳, 李玮, 梁珍玲, 谢晓华, 彭卫平

基金项目: 湖南省卫生计生委科研项目(A2016009)

作者单位: 410000 湖南省长沙市第三医院老年医学科

通信作者: 彭卫平, E-mail: 13707314054@163.com

【摘要】目的 观察心脏康复运动联合帕罗西汀治疗对老年冠心病合并心力衰竭患者心功能及焦虑抑郁情绪的影响。**方法** 选取 2015 年 4 月—2018 年 12 月长沙市第三医院老年医学科诊治老年冠心病伴心力衰竭患者 104 例作为研究对象, 根据不同处理方案分为观察组($n=54$)和对照组($n=50$)。对照组采用帕罗西汀治疗, 观察组在对照组治疗基础上加用心脏康复运动, 2 组患者均连续治疗 3 个月。观察 2 组患者心功能指标、NYHA 分级情况、血清 NT-proBNP、cTn-I、H-FABP 水平、焦虑抑郁评分及不良反应发生情况。**结果** 治疗 3 个月后, 2 组患者 LVEDD、LVESD 降低, LVEF、6MWT 升高, 且观察组改善程度优于对照组($t/P=8.354/0.000, 8.870/0.000, 9.541/0.000, 17.933/0.000$); 2 组患者 NYHA 分级程度均降低, 且观察组低于对照组($Z=2.965, P<0.01$); 血清 NT-proBNP、cTn-I、H-FABP 水平观察组低于对照组($t/P=15.590/0.000, 13.044/0.000, 16.129/0.000$); 观察组 SAS、SDS 评分均显著低于对照组($t/P=9.006/0.000, 6.969/0.000$)。2 组患者均未出现严重不良反应($\chi^2=0.104, P=0.746$)。**结论** 心脏康复运动联合帕罗西汀对老年冠心病伴心力衰竭患者疗效显著, 可显著改善心功能, 缓解焦虑抑郁情绪, 安全有效, 临床上可推广使用。

【关键词】 心脏康复运动; 帕罗西汀; 冠心病; 心力衰竭; 心功能; 焦虑抑郁

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.007

Effects of cardiac rehabilitation exercise combined with paroxetine on cardiac function, anxiety and depression in elderly patients with coronary heart disease and heart failure SHEN Fang, LI Wei, LIANG Zhenling, XIE Xiaohua, PENG Weiping. Department of Geriatrics, Changsha Third Hospital, Hunan Province, Changsha 517160, China
Corresponding author: PENG Weiping, E-mail: 13707314054@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of cardiac rehabilitation exercise combined with paroxetine on cardiac function, anxiety, and depression in elderly patients with coronary heart disease and heart failure. **Methods** One hundred and four elderly patients with coronary heart disease and heart failure were selected from the Department of Geriatrics, the Third Hospital of Changsha City from April 2015 to December 2018. According to different treatment schemes, they were divided into an observation group ($n=54$) and control group ($n=50$). The control group was treated with paroxetine, while the observation group was treated with cardiac rehabilitation exercise on the basis of the control group. Both groups were treated for 3 months. Cardiac function indexes, NYHA classification, serum NT-proBNP, cTn-I, H-FABP, anxiety and depression scores, and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** After treatment, the levels of LVEDD and LVESD in the two groups decreased, while the levels of LVEF and 6MWT increased, and the improvement degree in the observation group was better than that in the control group ($t/P=8.354/0.000, 8.870/0.000, 9.541/0.000, 17.933/0.000$). The NYHA grading of the two groups decreased, and the observation group was lower than the control group ($Z=2.965, P<0.01$). The serum levels of NT-proBNP, cTn-I and H-FABP in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=15.590/0.000, 13.044/0.000, 16.129/0.000$). SAS and SDS scores in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=9.006/0.000, 6.969/0.000$). There were no serious adverse reactions in both groups ($\chi^2=0.104, P=0.746$). **Conclusion** Cardiac rehabilitation exercise combined with paroxetine has a significant effect on elderly patients with coronary heart disease and heart failure. It can significantly improve cardiac function, alleviate anxiety and depression, and is safe and effective. It can be widely used in the clinic.

[Key words] Cardiac rehabilitation exercise; Paroxetine; Coronary heart disease; Heart failure; Heart function; Anxiety and depression

心力衰竭是心内科常见的疾病,是多种心脏病发展的终末状态,其病死率较高。临床治疗常用强心、利尿、扩血管等方案进行治疗,延缓心肌细胞的损伤,但上述方案只能进行对症治疗,无法从根源上解决问题,患者长期用药,容易出现心理负性情绪加重心力衰竭程度,导致生活质量下降^[1-3]。基于上述背景,维持性治疗时期改善心力衰竭患者的心功能和负性情绪是临床工作者关注的重点。心脏康复运动早期由DunnSusan等^[4]通过心内科患者心脏康复方案总结而提出,近年来通过技术优化,多用于心脏手术后的康复治疗,研究表明其可显著降低患者术后并发症,改善心脏功能,操作简单且安全性较高。帕罗西汀是临床常用的抗抑郁药物,有助于患者缓解不良精神情绪,减轻因情绪导致的心力衰竭^[5-6]。心脏康复运动联合帕罗西汀在冠心病合并心力衰竭患者中的临床报道较少,因此本研究以 104 例老年冠心病伴心力衰竭患者作为研究对象,观察其心功能及焦虑抑郁情绪变化,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 4 月—2018 年 12 月长沙市第三医院老年医学科诊治老年冠心病伴心力衰竭患者 104 例作为研究对象,根据不同处理方案分为观察组($n=54$)和对照组($n=50$)。观察组男 31 例,女 23 例,年龄 65~84(71.4 ± 4.6)岁;病程 3~8(5.4 ± 1.2)年;NYHA 分级:Ⅲ级 23 例,Ⅳ级 31 例。对照组男 28 例,女 22 例,年龄 65~85(70.6 ± 4.4)岁;病程 3~7(5.1 ± 1.3)年;NYHA 分级:Ⅲ级 21 例,Ⅳ级 29 例。2 组患者均有高血压基础疾病,无其他合并症,无家族遗传病史,近 3 个月无相关疾病治疗史。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核并通过,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①符合 2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭指南解读中冠心病伴心力衰竭的诊断标准^[7];②NYHA 分级均为Ⅲ/Ⅳ级;③有明显呼吸困难、咳嗽咯血、虚弱乏力中至少 1 项症状。(2)排除标准:①伴有严重的代谢性疾病;②合并恶性肿瘤;③合并神经、精神系统疾病,沟通障碍;④对使用药物过敏。

1.3 治疗方法 2 组患者入院后均采用抗心力衰竭治疗,根据患者具体情况使用强心药、ACEI 受体拮抗剂、

利尿剂、 β 受体阻断剂等药物;同时给予相关心理护理。对照组给予盐酸帕罗西汀(浙江华海药业股份有限公司,20 mg)口服,初始剂量 20 mg/d,每 2 周评估患者状态,递增 10 mg,单日剂量不超过 50 mg/d,连续服用 3 个月。观察组在对照组治疗基础上加用心脏康复运动,参照文献^[8]中改良心脏康复运动,具体如下:治疗开始前进行运动风险评估,以评估结果作为基础,制定 3 个月康复运动计划,包括频率、强度、时间等。第 1 周起以低强度、小幅度肢体活动为主,如蹬车、行走、弹力带等,时间 20~30 min/次,3~4 次/周,在进行运动前进行 5~10 min 热身运动,如热力操。第 2 周起在控制血压、心率的基础上增加运动量,进行有氧训练结合阻抗训练 3~4 次/周,时间 20~30 min/次,持续 3 个月。运动期间由专业医护人员陪护指导,如在心脏康复运动中出现疲劳、乏力等症状,降低运动强度。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 心功能指标检测:采用飞利浦 iU Elite 型超声诊断仪检测 2 组患者治疗前和治疗后心功能指标,左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),记录 6 min 步行试验距离(6MWT)。

1.4.2 NYHA 分级程度评估^[9]:Ⅰ级,可进行日常活动,未出现过度疲劳、心悸、心绞痛等症状;Ⅱ级,体力活动轻度受限,一般体力活动下出现过度疲劳、心悸、心绞痛等症状;Ⅲ级,体力活动明显受限,低于一般体力活动出现过度疲劳、心悸、心绞痛等症状;Ⅳ级,不能进行体力活动,休息状态下出现心力衰竭症状。分级越高表示心力衰竭程度越严重。

1.4.3 血清心肌损伤指标检测:分别在治疗前和治疗 3 个月后取患者清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心取上层血清送检,采用 ELISA 法检测氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白 I(troponin I, cTn-I)、心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP),试剂盒均购自梅里埃公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.4 焦虑、抑郁评分^[10]:采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)进行焦虑、抑郁情绪检测。SAS

量表共 20 个项目,以患者近 1 周实际情况进行测试,每个项目 1~4 分,焦虑越频繁分值越高,其中 15 个项目正向计分,5 个项目负向计分,总分 >40 分则表明出现焦虑状态,分数与患者焦虑程度呈正比,分值越高,患者焦虑越严重。SDS 量表共 20 个项目,每个项目 1~4 分,抑郁越频繁分值越高,其中 10 个项目为正向计分,10 个项目为负向计分,总分 >41 分则表明出现抑郁状态,分数与患者抑郁程度呈正比,分值越高,患者抑郁程度越严重。

1.4.5 记录不良反应:观察 2 组患者治疗期间不良反应情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验 (*Z*)。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者心功能指标比较 治疗前 2 组患者 LVEDD、LVESD、LVEF、6MWT 比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05),治疗 3 个月后 2 组 LVEDD、LVESD 均降低,LVEF、6MWT 均升高,且观察组改善程度大于对照组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.01),见表 1。

2.2 2 组患者 NYHA 分级比较 治疗前 2 组 NYHA 分级比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05);与治疗前比较,治疗后 2 组 NYHA 分级均好转,且观察组优于对照组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.01),见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 NYHA 分级比较 [例(%)]

组别	时间	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组 (<i>n</i> = 50)	治疗前	0	0	21(42.0)	29(58.0)
	治疗后	10(20.0)	9(18.0)	19(38.0)	12(24.0)
观察组 (<i>n</i> = 54)	治疗前	0	0	23(42.6)	31(57.4)
	治疗后	20(37.1)	18(33.3)	10(18.5)	6(11.1)
<i>Z/P</i> 对照组内值		4.627/0.000			
<i>Z/P</i> 观察组内值		7.122/0.000			
<i>Z/P</i> 治后组间值		2.965/0.003			

2.3 2 组患者血清心肌损伤指标比较 治疗前 2 组血清 NT-proBNP、cTn-I、H-FABP 水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05);治疗 3 个月后均下降,且观察组低于对照组 (*P* < 0.01),见表 3。

2.4 2 组患者焦虑、抑郁评分比较 治疗前 2 组患者 SAS、SDS 评分比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05),治疗 3 个月后 SAS、SDS 均下降,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.01),见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后焦虑抑郁评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	SAS 评分	SDS 评分
对照组 (<i>n</i> = 50)	治疗前	62.8 ± 5.6	66.1 ± 6.1
	治疗后	58.6 ± 4.7	59.3 ± 5.9
观察组 (<i>n</i> = 54)	治疗前	63.1 ± 5.8	66.3 ± 6.4
	治疗后	50.2 ± 4.8	51.3 ± 5.8
<i>t/P</i> 对照组内值		4.062/0.000	5.665/0.000
<i>t/P</i> 观察组内值		12.591/0.000	12.762/0.000
<i>t/P</i> 治后组间值		9.006/0.000	6.969/0.000

表 1 2 组患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)	6MWT(m)
对照组 (<i>n</i> = 50)	治疗前	56.4 ± 3.6	58.4 ± 4.4	32.7 ± 3.6	316.6 ± 11.3
	治疗后	50.8 ± 3.7	49.3 ± 3.9	39.8 ± 3.9	347.4 ± 12.5
观察组 (<i>n</i> = 54)	治疗前	57.5 ± 3.3	59.3 ± 4.2	31.3 ± 3.8	320.4 ± 10.4
	治疗后	45.3 ± 3.0	42.6 ± 3.8	47.4 ± 4.2	394.6 ± 14.2
<i>t/P</i> 对照组内值		7.670/0.000	10.944/0.000	9.459/0.000	12.924/0.000
<i>t/P</i> 观察组内值		20.102/0.000	21.666/0.000	20.888/0.000	30.978/0.000
<i>t/P</i> 治后组间值		8.354/0.000	8.870/0.000	9.541/0.000	17.933/0.000

表 3 2 组患者治疗前后血清心肌损伤指标检测水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NT-proBNP(ng/L)	cTn-I(μg/L)	H-FABP(μg/L)
对照组 (<i>n</i> = 50)	治疗前	4 003.2 ± 187.4	1.3 ± 0.2	238.4 ± 18.7
	治疗后	2 477.3 ± 94.9	1.0 ± 0.2	161.4 ± 17.6
观察组 (<i>n</i> = 54)	治疗前	4 028.4 ± 198.5	1.4 ± 0.2	242.3 ± 19.7
	治疗后	1 321.7 ± 86.8	0.6 ± 0.1	102.4 ± 15.8
<i>t/P</i> 对照组内值		29.178/0.000	7.500/0.000	21.202/0.000
<i>t/P</i> 观察组内值		40.208/0.000	26.290/0.000	40.709/0.000
<i>t/P</i> 治后组间值		15.590/0.000	13.044/0.000	16.129/0.000

2.5 不良反应比较 观察组患者出现难治性便秘 1 例,皮疹 1 例;对照组出现便秘 2 例,难治性咳嗽 1 例,均经对症治疗后症状消失,2 组不良反应比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.104, P = 0.746$)。

3 讨论

慢性心力衰竭患者因病程较长、长期使用抗心力衰竭药物、治疗费用偏高等原因,容易出现焦虑抑郁等负性情绪^[11]。同时因心脏功能较差,日常活动时间、范围受限,生活质量受到影响^[12]。在慢性心力衰竭进展过程中,以心肌细胞死亡和神经内分泌系统过度表达为关键点^[13-14]。因此在临床抗心力衰竭治疗中抑制心力衰竭的进展、缓解负性情绪具有重要临床意义^[15-17]。

心脏康复运动是一种无氧阈值内的运动,现已转变为一种新的治疗方式,可预防患者出现心肌缺血及梗死等不良反应。DunnSusan 等^[4]研究表明,心脏康复运动可调节肾素—血管紧张素—醛固酮系统和交感神经活性,促进血管内皮细胞修复,提高心脏的代谢水平。在 Clinton 等^[18]研究中,心肌康复运动具有抑制炎症因子过表达的功能,可增加骨骼肌和心肌的有氧代谢,减少心肌血管阻力,并可减小冠心病患者出现心绞痛的阈值。帕罗西汀作为苯基哌啶衍生物,可选择性抑制 5-羟色胺转运体,延长作用时间起到抗抑郁的功效,该药老年人半衰期较长,可分布于全身器官、组织,最后大部分经肾脏代谢,相比传统的抗抑郁药物,帕罗西汀不良反应较少,生物利用度高,且不受食物和其他抗酸性药物的影响,在控制焦虑、抑郁等不良情绪上具有显著作用^[19-22]。基于此心脏康复运动联合帕罗西汀理论上可改善心力衰竭患者心功能并在一定程度上改善情绪,本研究中心心脏舒张、收缩功能,每搏输出量、心脏耐受能力均得到显著改善,与以往研究基本一致。NYHA 分级是临床常用的评估心功能的指标之一^[23],观察组心功能改善水平高于对照组,再次证明心脏康复运动联合帕罗西汀使用对冠心病合并心力衰竭患者心功能改善较好。有研究表明血清 NT-proBNP 水平受神经内分泌系统控制,与心脏舒缩功能具有相关性,同时可预测多种心脏疾病的预后,也是心肌损伤的标志物。cTn-I 是诊断心肌梗死的金标准,含量越高表示心肌梗死越严重。H-FABP 存在于心肌细胞中,当心肌细胞出现损伤时血清含量出现升高^[24]。心脏康复运动联合帕罗西汀治疗后 NT-proBNP、cTn-I、H-FABP 均显著下降,原因在于心脏舒缩功能得到改善,心肌细胞负担减轻,血清释放量减少。心脏康复运动联合帕罗西汀可有效改善 SAS、SDS 评分,主要原因是帕罗西汀抗焦虑、抑郁作用,同时心脏康复运动可缓解

患者情绪,促进康复。2 组治疗期间出现轻微并发症,但通过治疗后症状缓解并无后遗症,表明安全性较高。

综上所述,心脏康复运动、帕罗西汀联合治疗可有效改善老年冠心病合并心力衰竭患者心脏功能,调节神经内分泌系统,改善焦虑、抑郁情绪,安全有效,临床上可推广使用。

利益冲突:无

作者贡献声明

沈芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李玮:课题设计,论文撰写;梁珍玲:进行统计学分析;谢晓华:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;彭卫平:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 张倩,尹玉洁,贾振华.慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(18):4683-4685. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.18.117.
- [2] Singh A, Mehta Y. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Implications for the anesthesiologists[J]. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2018, 34(2):161-165. DOI:10.4103/joacp.JOACP_352_16.
- [3] 周琦,孙刚,王劲红,等.心力衰竭患者血清胱抑素-C、血管细胞间黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1 水平的表达及意义[J].中国老年学杂志,2017,37(10):2430-2432. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.10.035.
- [4] DunnSusan L, Dunn LM, DeVonHolli A, et al. Home- and Hospital-Based Cardiac Rehabilitation Exercise[J]. Western Journal of Nursing Research, 2017, 39(2):214-233. DOI:10.1177/0193945916668326.
- [5] 曹焱,张国松,严轶东,等.盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的研制及体内外评价[J].中国医药工业杂志,2017,48(6):861-868. DOI:10.16522/j.cnki.cjph.2017.06.014.
- [6] Fuglsang S, Heiberg J, Hjortdal VE, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in surgically treated type-A aortic dissection patients[J]. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2017, 51(2):99-105. DOI:10.1080/14017431.2016.1257149.
- [7] 边圆,王甲莉,程凯,等.2016 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭指南解读[J].中华急诊医学杂志,2016,25(7):849-853. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.001.
- [8] 姜芳荣,刘达瑾,孔永梅.有关心脏康复运动在慢性心力衰竭患者中作用研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2018,27(6):716-720. DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2018.06.25.
- [9] 许艳梅,冯玉宝,苏平,等.运动康复对经皮冠状动脉介入治疗后冠心病患者心功能的影响[J].中国循环杂志,2017,32(4):326-330. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.04.005.
- [10] 陈黎明,刘晶,张婧,等.慢性心力衰竭患者认知情绪调节、生活质量与焦虑抑郁的研究[J].中国循环杂志,2017,32(10):956-959. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.10.006.
- [11] Mahnaz R, Leyla A, Zahra M, et al. Complications of Heart Rhythm Management Devices After Cardiac Rehabilitation Program[J]. Clinical Nurse Specialist, 2017, 31(3):E1-E6. DOI:10.1097/NUR.000000000000293.

亚低温治疗对心肺复苏患者心脑功能和血乳酸水平及电解质代谢的影响

汤旭惠, 谢姝, 陈文龙, 陈运和

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划项目(20183647)

作者单位: 330006 南昌, 江西省人民医院急诊科

通信作者: 陈运和, E-mail: 2045780179@qq.com

【摘要】目的 探究亚低温治疗对心肺复苏患者心脑功能和血乳酸水平及电解质代谢的影响。**方法** 选取 2015 年 11 月—2018 年 11 月江西省人民医院急诊科收治的心跳呼吸暂停后行心肺复苏治疗的 64 例患者为研究对象,按随机数字表法分为对照组及观察组,每组 32 例。对照组接受心肺复苏治疗,观察组在对照组基础上联合亚低温治疗。比较 2 组患者心肺复苏后各时间点血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分,血乳酸水平及血 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 及 Ca^{2+} 含量。**结果** 2 组心肺复苏后 6~72 h 各时段 cTnI、CK 及 CK-MB 含量均是先升高后降低(P 均 < 0.01),心肺复苏后各时点观察组 cTnI、CK 及 CK-MB 含量均低于对照组(P 均 < 0.01);心肺复苏 10 d 后,观察组 GCS 评分明显高于对照组($t = 15.280, P < 0.01$)。治疗后第 3、5、7、10 天,观察组血乳酸水平均低于对照组($t = 2.216, 5.116, 8.885, 8.966, P$ 均 < 0.05),心肺复苏后第 1 天及第 10 天 2 组患者血 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 及 Ca^{2+} 含量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 亚低温治疗心肺复苏患者能有效改善其心脑功能,降低血乳酸水平,对其电解质代谢不产生明显影响,对脑复苏治疗具有十分重要的临床意义。

【关键词】 亚低温治疗;心肺复苏;心脑功能;血乳酸水平;电解质代谢

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.008

Effects of mild hypothermia on cardio-cerebral function, blood lactic acid level and electrolyte metabolism in patients with cardiopulmonary resuscitation TANG Xuhui, XIE Shu, CHEN Wenlong, CHEN Yunhe. Jiangxi Provincial People's Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: CHEN Yunhe, E-mail: 2045780179@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of mild hypothermia on cardio-cerebral function, blood lactate level and electrolyte metabolism in patients with cardiopulmonary resuscitation. **Methods** Sixty-four patients with cardiopulmonary resuscitation after cardiopulmonary resuscitation (CPR) in emergency department of Jiangxi People's Hospital from November 2015 to November 2018 were selected as study subjects. They were divided into control group and observation group according to random number table method, 32 cases in each group. The control group received cardiopulmonary resuscitation treatment, while the observation group received mild hypothermia treatment on the basis of the control group. The levels of serum cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), Glasgow coma scale (GCS), blood lactate level and blood K^+ , Na^+ , Cl^- and Ca^{2+} levels were compared between the two groups at different time points after cardiopulmonary resuscitation. **Results** The contents of cTnI, CK and CK-MB in the control group and the observation group increased first and then decreased 1 to 72 h after resuscitation ($P < 0.01$). The levels of cTnI, CK and CK-MB in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After 10 days of cardiopulmonary resuscitation, the GCS score of the observation group was significantly higher than that of the control group ($t = 15.280, P < 0.01$). On the 3rd, 5th, 7th and 10th day after treatment, the blood lactate level in the observation group was lower than that in the control group ($t = 2.216, t = 5.116, t = 8.885, t = 8.966, P < 0.05$), and the first after cardiopulmonary resuscitation There were no significant differences in blood K^+ , Na^+ , Cl^- and Ca^{2+} between the two groups on day 10 and day 10 ($P > 0.05$). **Conclusion** Mild hypothermia can effectively improve the cardio-cerebral function and reduce the level of blood lactic acid in patients with cardiopulmonary resuscitation. It has no significant effect on electrolyte metabolism. It has very important clinical significance for the treatment of cerebral resuscitation.

【Key words】 Mild hypothermia therapy; Cardiopulmonary resuscitation; Cardiac cerebral function; Blood lactate level; Electrolyte metabolism

心搏骤停时心脏失去射血功能而终止有效的血液循环,导致全身组织器官缺血缺氧而坏死,如果不予以及时治疗将直接导致患者死亡^[1]。随着心肺复苏及生命支持技术的不断发展,各种原因导致的心搏骤停患者自主循环恢复率在不断提升,但研究显示此类患者的病死率依然较高,整体预后不理想,给患者及其家庭带来沉重负担,因此如何提高脑恢复的成功率已成为现代急救的关键所在^[2]。心肺复苏是对心搏骤停患者进行抢救的重要手段,通过心肺复苏能有效恢复自主呼吸及心率^[3]。临床研究认为,心搏骤停患者苏醒成功不仅在于循环以及自主呼吸的恢复,还需要达到脑恢复这一目的^[4]。亚低温(32~34℃)治疗在脑保护方面的效果逐步被临床试验所证实,已广泛应用于脑外伤及脑出血等脑血管意外患者的救治,并取得一定疗效^[5]。由于心肺复苏后患者通常会会出现心律失常、肺功能损伤、血流动力学不稳定及凝血功能障碍等临床病症,大多数研究者对亚低温治疗用于心肺复苏患者进行脑保护仍存在顾虑。既往有研究显示,亚低温治疗有助于改善心搏骤停后昏迷患者的预后,但鲜见有关亚低温治疗对心肺复苏患者预后的影响^[6]。本研究对收集的心肺复苏患者行亚低温治疗,探究亚低温治疗对心肺复苏患者心脑功能、血乳酸水平及电解质代谢的影响,旨在为临床采用亚低温治疗心肺复苏患者提供理论参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 11 月—2018 年 11 月江西省人民医院急诊科收治的心跳呼吸暂停后行心肺复苏治疗的 64 例患者为研究对象,按随机数字表法分为对照组及观察组,每组 32 例。对照组男 21 例,女 11 例,年龄 26~72(54.26±10.13)岁;心跳骤停时间 3~8(6.16±1.67)min;致病原因:车祸 9 例,呼吸衰竭 11 例,溺水 2 例,内科系统病变 6 例,其他 4 例;格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)评分(6.96±3.12)分。观察组男 20 例,女 12 例,年龄 25~74(55.12±11.10)岁;心跳骤停时间 3~8(6.23±1.41)min;致病原因:车祸 7 例,呼吸衰竭 10 例,溺水 2 例,内科系统病变 7 例,其他 6 例;GCS 评分(6.87±3.25)分。2 组患者性别、年龄、心跳骤停时间、致病原因及 GCS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准实施,所有患者家属均知情并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①心脏骤停时间 <10 min;②经心肺复苏后心脏恢复自主心律,动脉压 >60 mmHg。(2)排除标准:①合并全身状态衰竭者;②合并心、肾功能不全者;③失血性休克、低血压者;④心包填塞或胸廓存在明显畸形者;⑤中重度脑卒中患者;⑥晚期肿瘤患者或脓毒血症患者。

1.3 治疗方法 对照组患者仅接受心肺复苏治疗,患者在发生心跳呼吸骤停后尽快进行胸外按压,对于尚未建立人工气道者立即进行气管插管;维护呼吸及循环稳定,在常温下立即予以降颅压、营养脑细胞、改善循环、脱水、抗惊厥、改善脑代谢、预防脑感染、维持水电解质平衡,预防并发症等相关治疗。观察组在对照组治疗方式的基础上联合亚低温治疗,对患者进行常规心肺复苏治疗后持续静脉滴注冬眠合剂(氯丙嗪 100 mg + 异丙嗪 100 mg + 生理盐水 500 ml),待患者进入冬眠状态时,立即予以电脑降温毯、冰帽进行全身降温,使中心温度降低至 32~34℃,并维持 24 h。然后停止亚低温治疗,进行自然复温。心肺复苏成功标准:心搏恢复后有效循环建立,血压 $\geq 90/60$ mmHg 或平均动脉压 ≥ 60 mmHg,维持时间超过 24 h。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 心肌标志物检测:心肺复苏后第 6、12、24、72 h 抽取患者外周静脉血 3 ml,离心分离血清,采用全自动生化分析仪检测血清心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。

1.4.2 GCS 评分:心肺复苏后第 1、3、5、7、10 d 时评估患者脑复苏情况。GCS 共包含睁眼反应、语言反应及肢体运动 3 个方面的评分,总分为各项得分之和。最高 15 分为意识清醒;12~14 分为轻度意识障碍;9~11 分为中度意识障碍; <8 分为昏迷,分数越低表示意识障碍越严重。

1.4.3 乳酸及电解质检测:心肺复苏后第 1、3、5、7、10 d 测定 2 组患者血乳酸水平,并于第 1、10 d 检测 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 及 Ca^{2+} 含量。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,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 2 组血清 cTnI、CK 及 CK-MB 含量比较 2 组患者心肺复苏 6 h 后血清 cTnI、CK 及 CK-MB 均不同程

度地上升, 12 h 后呈下降趋势。在相同时间点, 观察组血清 cTnI、CK 及 CK-MB 低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 2 组 GCS 评分比较 心肺复苏治疗后第 1 天, 2 组患者 GCS 评分比较无明显差异 ($P > 0.05$); 治疗后第 3、5、7、10 d, GCS 评分观察组均高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 2 组血乳酸水平比较 心肺复苏治疗后第 1 天, 2 组患者血乳酸水平比较无明显差异 ($P > 0.05$); 治疗

后第 3、5、7、10 d, 血乳酸水平观察组均显著低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 2 组电解质比较 心肺复苏治疗后第 1 天及第 10 天, 2 组患者血液中 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 及 Ca^{2+} 含量比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

心搏骤停是最为严重而紧急的临床病症, 如果不予以及时治疗将直接导致患者死亡^[7]。对于发生心搏骤停后早期接受心肺复苏的患者可以恢复其自主心

表 1 2 组患者血清 cTnI、CK 及 CK-MB 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	cTnI (ng/L)	CK (U/L)	CK-MB (IU/L)
对照组 (n = 32)	复苏后 6 h	19.43 ± 1.42	907.25 ± 34.26	48.98 ± 5.12
	复苏后 12 h	18.35 ± 5.32	887.59 ± 45.32	47.28 ± 5.03
	复苏后 24 h	17.28 ± 3.65	869.36 ± 43.15	46.23 ± 6.08
	复苏后 72 h	16.65 ± 1.23	657.33 ± 23.32	43.36 ± 6.25
观察组 (n = 32)	复苏后 6 h	10.09 ± 2.24	648.59 ± 34.41	30.84 ± 6.15
	复苏后 12 h	9.45 ± 3.03	593.26 ± 32.44	29.36 ± 3.85
	复苏后 24 h	9.06 ± 2.13	617.26 ± 24.65	30.72 ± 5.33
	复苏后 72 h	8.32 ± 1.33	423.45 ± 33.45	27.53 ± 5.54
F/P 对照组内值		121.936/0.000	2 078.798/0.000	146.824/0.000
F/P 观察组内值		25.732/0.000	1 137.137/0.000	31.297/0.000
t/P 复苏 6 h 后组间值		19.921/0.000	30.134/0.000	12.823/0.000
t/P 复苏 12 h 后组间值		8.223/0.000	29.874/0.000	16.003/0.000
t/P 复苏 24 h 后组间值		11.003/0.000	27.733/0.000	10.851/0.000
t/P 复苏 72 h 后组间值		26.011/0.000	32.446/0.000	10.902/0.000

表 2 2 组患者 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d
对照组	32	5.32 ± 0.45	6.12 ± 0.65	6.33 ± 0.87	7.13 ± 0.77	7.94 ± 0.56
观察组	32	5.56 ± 0.59	7.54 ± 0.78	9.56 ± 0.64	10.13 ± 0.85	10.49 ± 0.76
t 值		1.830	7.911	16.917	14.797	15.280
P 值		0.072	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 2 组患者血乳酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d
对照组	32	3.25 ± 1.71	3.02 ± 1.25	2.26 ± 1.20	1.55 ± 0.58	0.94 ± 0.33
观察组	32	3.12 ± 1.43	2.36 ± 1.13	1.03 ± 0.64	0.57 ± 0.23	0.32 ± 0.21
t 值		0.330	2.216	5.116	8.885	8.966
P 值		0.743	0.030	0.000	0.000	0.000

表 4 2 组患者心肺复苏后第 1、10 天血电解质含量比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别		K^+	Na^+	Cl^-	Ca^{2+}
对照组 (n = 32)	第 1 天	3.69 ± 0.97	137.26 ± 5.03	102.33 ± 9.12	2.09 ± 0.26
	第 10 天	4.13 ± 0.56	140.32 ± 8.26	105.23 ± 13.34	2.20 ± 0.38
观察组 (n = 32)	第 1 天	3.90 ± 0.92	136.89 ± 5.44	103.25 ± 6.54	2.04 ± 0.27
	第 10 天	4.29 ± 0.67	140.26 ± 8.78	107.59 ± 12.87	2.18 ± 0.32
t/P 对照组内值		0.323/0.748	1.790/0.078	1.015/0.314	1.351/0.182
t/P 观察组内值		1.938/0.057	1.846/0.070	1.701/0.094	1.892/0.063
t/P 组间第 1 天值		0.889/0.378	0.282/0.779	0.464/0.645	0.755/0.453
t/P 组间第 10 天值		1.037/0.304	0.028/0.978	0.720/0.474	0.228/0.821

律和呼吸,但是临床研究显示,即使患者恢复了自主循环,仍然会因为一系列的并发症或者再次出现心跳呼吸骤停而死亡,使心肺复苏后患者的存活率依然很低^[8]。近年来,随着医疗技术的不断发展,心搏骤停患者心肺复苏的成功率得到逐步提升,但脑复苏的成功率依然很低^[9]。因此,提升心肺复苏后脑恢复的成功率,对改善心搏骤停后心肺复苏患者的预后具有十分重要的意义。心肺复苏后脑保护的方法有亚低温治疗、抗凋亡药物治疗、溶栓治疗等^[10]。其中亚低温治疗被认为是最为有效的治疗方法之一,其主要是通过降低机体的温度及脑组织局部温度,从而降低大脑氧代谢,减轻脑细胞能量消耗,抑制炎症反应介质和细胞因子的产生,发挥对神经元和神经胶质细胞的保护作用^[11]。本结果显示,观察组患者复苏期 GCS 评分明显高于对照组,说明亚低温治疗可以有效减少心跳呼吸骤停后缺血缺氧对脑组织造成的损伤,从而改善患者的神经功能,实现脑保护作用,与文献报道结果一致^[12]。

国内外大量研究说明,在心肺复苏过程中,反复使用肾上腺素、阿托品等药物会激活 β -肾上腺能受体,导致机体处于高肾上腺素状态,使血管收缩血压升高,从而导致心肌耗氧量明显升高,造成心功能不全^[13-16]。当心肌细胞受损时,游离的 cTnI、CK 及 CK-MB 则迅速透过细胞膜浸入血液,使血清 cTnI、CK 及 CK-MB 水平显著升高,其中 cTnI 可较早出现在血清中,并持续较长时间^[17-19],因此,在心肺复苏治疗后改善患者心功能至关重要。本研究发现,亚低温治疗可明显改善心肺复苏患者 cTnI、CK 及 CK-MB 水平,其效果明显优于对照组,提示亚低温治疗能显著抑制心搏骤停患者心肺复苏治疗后出现的炎症反应,改善其微循环,提升心肌对缺血缺氧的耐受性,降低心肌缺血在灌注损伤几率,对心肌功能起到很好的保护作用。张前燕等^[20]亦通过对比研究证实亚低温治疗可明显降低心肺复苏患者炎症反应,并有效改善患者体微循环障碍及心肌对缺血缺氧的耐受性,与本研究结果相符。研究指出,心跳骤停后缺血缺氧使脑细胞通过糖酵解作用获取生命活动所需的能量,而在这一过程中脑细胞将产生大量乳酸,对脑细胞产生毒性^[21]。本结果显示观察组患者血乳酸水平低于对照组,提示亚低温治疗能有效减轻乳酸对机体的毒性。这是因为低温可以暂时抑制脑细胞的活动,降低脑细胞所需的能量,从而降低糖酵解产生的乳酸,降低其对大脑的损伤作用^[22]。有学者认为,亚低温治疗会导致尿量增多,造成体液丧失,血液中 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 及 Ca^{2+} 等电解质含

量下降,容易出现低钾血症等并发症的发生。而在本研究中,虽然在心肺复苏后 1 d 观察组患者血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 及 Ca^{2+} 含量略低于对照组,但是总体趋势比较两者无论是在心肺复苏后第 1 d 还是第 10 d 均无明显差异,说明对心肺复苏患者采用亚低温治疗不会造成患者电解质代谢紊乱,与 Ha 等^[23]研究结果一致。

综上所述,对心搏骤停患者实施心肺复苏治疗后采用亚低温治疗能有效改善患者心脑功能,减轻缺血缺氧对脑组织的损伤,促进神经功能恢复,同时对电解质代谢影响甚小,对脑复苏治疗具有十分重要的临床意义。

利益冲突:无

作者贡献声明

汤旭惠、陈运和:提出研究方向、研究思路,设计研究方案、研究流程,修订论文,论文终审;谢姝:实施研究过程,设计论文框架,撰写论文;陈文龙:数据收集,分析整理,进行文献调研与整理实施

参考文献

- [1] Shinozaki K, Nonogi H, Nagao K, et al. Strategies to Improve Cardiac Arrest Survival: A Time to Act [J]. *Acute Medicine & Surgery*, 2016, 3(2): 61-64. DOI:10.1002/ams2.192.
- [2] Lee JW, Ahn HJ, Yoo YH, et al. Extracorporeal CPR and intra-aortic balloon pumping in tachycardia-induced cardiomyopathy complicating cardiac arrest [J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2017, 35(8): 1208. DOI:10.1016/j.ajem.2017.03.055.
- [3] 贾耀红. 心脏骤停病人急诊心肺复苏术成功的相关因素分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(20): 2423-2425. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2016.20.029.
- [4] 李壮丽, 邵敏, 李跃东. 亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏后患者脑保护作用的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24(1): 101-103. DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.
- [5] Rabinstein AA. How Cool It Is: Targeted Temperature Management for Brain Protection Post-Cardiac Arrest [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(1): 34-41. DOI:10.1055/s-0035-1570357.
- [6] Tommasi E, Lazzeri C, Bernardo P, et al. Cooling techniques in mild hypothermia after cardiac arrest [J]. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2016, 18(7): 459-466. DOI:10.2459/JCM.000000000000130.
- [7] Hopster K, Tüensmeyer J, Kästner SBR. Resuscitation attempts in a foal with sudden cardiac arrest in the early recovery period [J]. *Equine Veterinary Education*, 2016, 28(5): 241-244. DOI:10.1111/eve.12143.
- [8] 陈亮, 余震, 梅爱红, 等. 经心肺复苏后自主循环恢复的心搏骤停患者预后危险因素及对策 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(7): 1268-1270. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.07.053.
- [9] 谢盈亭, 王健, 毛思中. 心肺复苏后大脑血流动力学维持策略的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(3): 534-537. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.03.034.

- [10] 杨旻, 王敏, 李惠, 等. 2017 年 AAN 减轻心肺复苏后脑损伤临床实践指南的解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 125-129. DOI:10.7507/1672-2531.201711030.
- [11] Li LR, You C, Chaudhary B. Intraoperative mild hypothermia for postoperative neurological deficits in people with intracranial aneurysm [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 3(12): CD008445. DOI:10.1002/14651858.CD008445.pub3.
- [12] Chen Y, Wang L, Zhang Y, et al. The Effect of Therapeutic Mild Hypothermia on Brain Microvascular Endothelial Cells During Ischemia-Reperfusion Injury [J]. Neurocritical Care, 2018, 28(3): 379-387. DOI:10.1007/s12028-017-0486-4.
- [13] 邓海霞, 王政林, 赵海涛, 等. 生脉注射液治疗心肺复苏后心功能不全(气阴两虚证)的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1646-1648. DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.045.
- [14] 李强, 李逢佳, 姜宗飞, 等. 亚低温治疗对高血压脑出血微创血肿清除术后患者血清炎症因子及血管活性物质的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(8): 780-783. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.08.007.
- [15] 石茂静. 乳酸清除率指导在急危重症复苏治疗中的意义 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4): 429-432. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.04.029.
- [16] 谢思远, 王晓蓉, 张立新, 等. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病研究进展 [J]. 中国医药, 2017, 12(6): 942-946. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.06.036.
- [17] Fei L, Zhang J, Niu H, et al. Effects of Rosuvastatin and MiR-126 on Myocardial Injury Induced by Acute Myocardial Infarction in Rats; Role of Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) [J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2016, 22(4): 2324-2334. DOI:10.12659/MSM.896983.
- [18] 王峰, 岳丽萍. 面罩联合插管对老年心肺复苏患者急诊抢救的效果及对抢救结局的影响 [J]. 中国保健营养, 2019, 29(1): 111. DOI:10.3969/j.issn.1004-7484.2019.01.136.
- [19] 李国吾, 武玉荣, 邹俊, 等. 亚低温治疗对心肺复苏术后脑复苏的影响 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(2): 193-194. DOI:10.3969/j.issn.1673-6966.2019.02.033.
- [20] 张前燕, 朱滨, 李美清. 亚低温治疗对心肺复苏后缺血再灌注损伤的保护作用观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(20): 2603-2605. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2017.20.028.
- [21] 沙鑫, 张思森, 汪宏伟, 等. 腹部加压 CPR 对心搏骤停患者氧代谢及预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(12): 1117-1121. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.013.
- [22] 徐杰丰, 叶森, 王茉莉, 等. 肢体缺血后处理单用或联合亚低温对心肺复苏后机体炎症反应和肺损伤的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(12): 1123-1128. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.012.
- [23] Ha TS, Yang JH, Cho YH, et al. Clinical outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest [J]. Emergency Medicine Journal, 2017, 34(2): 107-111. DOI:10.1136/emered-2015-204817.

(收稿日期:2019-03-05)

(上接 894 页)

- [12] Taylor C Tsakirides C, Moxon J, et al. Exercise dose and all-cause mortality within extended cardiac rehabilitation: a cohort study [J]. Open Heart, 2017, 4(2): e000623. DOI:10.1136/openhrt-2017-000623.
- [13] Diann EG, Patrick DS, Jason LR. Patient Characteristics Predictive of Cardiac Rehabilitation Adherence [J]. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 2017, 37(2): 103-110. DOI:10.1097/HCR.0000000000000225.
- [14] 徐洁, 骆小梅, 张颖. 慢性心力衰竭患者血清脂联素水平与心功能及左室重构的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 91-93. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.01.039.
- [15] 徐丽丽, 王云甫, 王娜, 等. 丙戊酸镁缓释片联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁的临床效果 [J]. 中国医药, 2017, 12(5): 746-749. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.05.026.
- [16] 王建刚, 席建堂, 赵小奎, 等. 老年心肌桥患者合并焦虑抑郁的状况及影响因素分析 [J]. 中国医药, 2019, 14(7): 973-976. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.07.004.
- [17] 周洪丹, 马涵英, 邹晓昭, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经皮冠状动脉介入术后共患焦虑抑郁的研究进展 [J]. 中国医药, 2019, 14(3): 453-456. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.03.035.
- [18] Clinton AB, Daniel G, Jonathan KE. Association Between Phase 3 Cardiac Rehabilitation and Clinical Events [J]. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 2017, 37(2): 111-118. DOI:10.1097/HCR.0000000000000201.
- [19] 熊锋, 赵世洲, 陈飞, 等. 帕罗西汀树脂复合物的制备、表征、体外释放及掩味效果的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(21): 1930-1936. DOI:10.11669/cpj.2017.21.014.
- [20] 官春梅, 艾宏亮, 施翔. 最佳运动耐量训练对慢性心衰病人临床疗效及预后的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(16): 2022-2025. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2017.16.021.
- [21] 林荫, 罗海东, 刘向来, 等. 卒中后抑郁患者血清 BDNF 水平变化的临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 39-43. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.010.
- [22] 梁秀利, 任丽, 寇慧娟, 等. 比索洛尔对慢性心力衰竭伴左室功能降低患者心肌和肺功能的保护作用 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 109-113, 118. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.001.
- [23] 宋韵, 闫伟, 任骞. 心脏康复运动对慢性心力衰竭患者预后的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(2): 241-242. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2017.02.043.
- [24] 沈玉芹. 心肺运动试验: 心衰康复中的应用 [J]. 临床心电学杂志, 2017, 26(5): 325-327. DOI:10.3969/j.issn.1005-0272.2017.05.003.

(收稿日期:2019-05-17)

重度颅脑外伤患者颅内血肿清除术后急性肾功能不全的危险因素分析

李方, 木塔里甫·买合木提, 麦麦提依明·托合提, 李育

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C146)

作者单位: 830000 新疆维吾尔自治区人民医院神经外科(李方、麦麦提依明·托合提、李育), 重症医学二科(木塔里甫·买合木提)

通信作者: 李育, E-mail: 39356006@qq.com

【摘要】目的 探讨重度颅脑外伤患者颅内血肿清除术后出现急性肾功能不全的危险因素及相关预防措施, 为重度颅脑外伤患者的临床治疗提供参考。**方法** 选择 2015 年 5 月—2018 年 6 月新疆维吾尔自治区人民医院神经外科收治的行颅内血肿清除术的重度颅脑外伤患者 266 例作为研究对象, 根据患者术后是否并发急性肾功能不全, 将其分为对照组(非急性肾功能不全)216 例和观察组(急性肾功能不全)50 例 2 组, 通过单因素 Logistic 分析患者术后出现急性肾功能不全的影响因素, 多因素 Logistic 分析患者术后出现急性肾功能不全的独立危险因素, 并对其独立危险因素的预测价值进行分析。**结果** 经单因素分析, 重度颅脑外伤患者颅内血肿清除术后出现急性肾功能不全的影响因素有性别、年龄、血浆凝血酶时间、低血压、格拉斯哥昏迷评分(GCS)以及甘露醇治疗; 再经多因素 Logistic 分析显示性别、年龄、低血压、甘露醇治疗及 GCS 评分是颅内血肿清除术后出现急性肾功能不全的独立危险因素($P < 0.05$)。GCS 评分的 ROC 曲线下面积(AUC)最大。**结论** 性别、年龄、低血压、甘露醇治疗以及 GCS 评分是重度颅脑外伤患者颅内血肿清除术后出现急性肾功能不全的独立危险因素。术后应根据患者情况进行营养、脱水剂以及护肾治疗, 改善交感神经兴奋状态, 减轻肾功能的损伤。

【关键词】 颅脑外伤; 重度; 颅内血肿清除术; 肾功能不全, 急性; 危险因素

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.009

Risk factors of acute renal insufficiency after removal of intracranial hematoma in patients with severe craniocerebral trauma Li Fang*, MUTALIFU·Maihemuti, MAIMAITIYIMING Tuoheti, Li Yu.* Department of Neurosurgery, the Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Li Yu, E-mail: 39356006@qq.com

【Abstract】Objective To explore the risk factors and preventive measures of acute renal insufficiency in patients with severe craniocerebral trauma after removal of intracranial hematoma, so as to provide reference for clinical treatment of patients with severe craniocerebral trauma. **Methods** From May 2015 to June 2018, 266 patients with severe craniocerebral trauma treated by neurosurgery in Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital were selected as the study subjects. According to whether the patients were complicated with acute renal insufficiency after operation, the patients were divided into control group (216 cases of non-acute renal insufficiency) and observation group (acute renal insufficiency of 50 cases). Univariate Logistic analysis was used to analyze the influencing factors of acute renal insufficiency after operation, and multivariate Logistic analysis was used to analyze the independent risk factors of acute renal insufficiency after operation, and to analyze the predictive value of the independent risk factors. **Results** After single factor analysis, the factors affecting acute renal insufficiency after intracranial hematoma evacuation in patients with severe craniocerebral trauma were gender, age, plasma thrombin time, hypotension, Glasgow Coma Scale (GCS) and mannitol treatment; Multivariate logistic analysis showed that gender, age, hypotension, mannitol treatment and GCS score were independent risk factors for acute renal insufficiency after intracranial hematoma evacuation ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of the GCS score is the largest. **Conclusion** Gender, age, hypotension, mannitol therapy and GCS score were independent risk factors for acute renal insufficiency after removal of intracranial hematoma in patients with severe craniocerebral trauma. Nutrition, dehydration and kidney protection should be given according to the patient's condition after operation to improve sympathetic nerve excitation and alleviate the

damage of renal function.

【Key words】 Craniocerebral trauma, severe; Intracranial hematoma elimination; Renal insufficiency, acute; Risk factors

随着我国社会经济的快速发展,汽车等交通工具的广泛使用,我国车祸等相关交通事故的发生率逐年增加,颅脑外伤的发生率也逐渐增加^[1]。位居全身性创伤的第二位,致死率却位及首位,对现代中青年人群的生命健康造成严重的影响^[2]。原发性损伤包括原发性弥漫性轴索损伤、原发性脑干损伤以及原发性颅脑损伤,其中颅脑损伤是由于患者遭受外力以后,直接造成脑挫裂伤以及颅骨骨折等,是不可逆转的损伤^[3]。人体脑组织在正常的条件下,具有精密调节自身血流的功能,但是患者颅脑外伤后会造细胞毒性以及血管性水肿,增加颅内压,加重脑组织缺血缺氧,进一步促使水肿的形成^[4]。故对于重度颅外伤患者发生颅内血肿,临床上通常采用血肿清除术进行治疗,能取得一定的疗效。但是术后会有一定的并发症产生,其中急性肾功能不全是其术后常见的并发症,其一定程度增加终末期肾病以及慢性肾病的发病率,严重影响患者的预后^[5]。故本研究探讨重度颅脑外伤患者颅内血肿清除术后出现急性肾功能不全的危险因素以及相关预防措施,为重度颅脑外伤患者的临床治疗提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 5 月—2018 年 6 月新疆维吾尔自治区人民医院神经外科收治的施行颅内血肿清除术的 266 例重度颅脑外伤患者作为研究对象,根据患者术后是否并发急性肾功能不全,将其分为对照组(非急性肾功能不全)216 例和观察组(急性肾功能不全)50 例。致伤原因:打击伤 18 例,高空坠落伤 25 例,交通意外伤 223 例。血肿类型:脑内血肿 76 例,硬膜外血肿 83 例,硬膜下血肿 107 例,所有患者均行颅内血肿清除术。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 重度颅脑损伤诊断标准^[6]:(1)患者具有明确的脑外伤史,并经脑部 CT 证实;(2)具有明显的神经系统阳性体征;(3)深昏迷、昏迷时间 ≥ 12 h,意识障碍逐渐加重或再次出现昏迷;(4)患者脉搏、血压、呼吸以及体温发生较为明显的改变。

1.2.2 急性肾功能不全诊断标准^[7]:(1)患者每日的血肌酐增加量 $> 44.2 \mu\text{mol/L}$;(2)血尿素氮升高或少尿者为肾前性氮质血症;(3)间断无尿或者突然少尿

为肾后性氮质血症;(4)排除慢性肾功能衰竭。

1.2.3 格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)^[8]:共包括运动、语言、睁眼等 3 项内容。(1)运动,无反应为 1 分;异常伸展为 2 分;异常屈曲为 3 分;对疼痛刺激屈曲反应为 4 分;对疼痛刺激定位反应为 5 分;按吩咐动作作为 6 分。(2)语言,无发音为 1 分;只能发音为 2 分;只能说单词为 3 分;言语错乱为 4 分;正常交谈为 5 分。(3)睁眼,无睁眼为 1 分;疼痛刺激睁眼为 2 分;语言吩咐睁眼为 3 分;自发睁眼为 4 分。总分为上述 3 项相加,患者分数越低,昏迷程度越严重,正常人的昏迷评分为 15 分。其中 3~8 分为重度昏迷;9~12 分为中度昏迷;13~14 分为轻度昏迷。

1.3 选择标准 (1)纳入标准:① GCS 评分 < 8 分,符合上述脑损伤的诊断标准者;②观察组患者符合上述急性肾功能不全诊断标准者。(2)排除标准:①患者入院时酒精性昏迷以及脑死亡者;②入院 24 h 内死亡者;③患者肺部、胸部损伤需要进行闭式引流以及手术治疗;④腹部外伤需要手术治疗者;⑤骨盆等相关部位发生骨折,需要复杂性治疗;⑥脑外伤前存在一定程度的肾功能损伤者;⑦脊髓损伤;⑧依从性差,中途退出者。

1.4 观察指标与方法 (1)一般指标:记录患者的性别、年龄、住院时间;(2)颅脑损伤情况:包括 GCS 评分、出血部位;(3)并发症情况:观察记录低血压、急性呼吸衰竭、心力衰竭发生情况;(4)凝血功能:检测血清纤维蛋白原、血浆凝血酶原时间、血浆凝血酶时间;(5)治疗情况:机械通气时间、甘露醇应用。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.00 统计软件进行分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用频数/率(%)表示,采用 χ^2 检验;采用单因素 Logistic 分析法进行影响因素分析,对具有统计学意义($P < 0.05$)影响因素进行多因素 Logistic 回归分析,求得患者并发急性肾功能不全的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 观察组患者性别、年龄、机械通气时间、住院时间、血小板、纤维蛋白原、血浆凝血酶时间、GCS 评分以及低血压、心力衰竭、急性呼吸衰竭、甘露醇应用情况与对照组比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 颅脑外伤患者术后急性肾功能不全的单因素 Logistic 分析 经分析重度颅外伤患者颅内血肿清除术后出现急性肾功能不全的影响因素有性别、年龄、血浆凝血酶时间、低血压、GCS 评分以及甘露醇治疗 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 颅脑外伤患者术后急性肾功能不全的单因素

Logistic 分析				
项目	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
男/女(例)	15.475	0.000	6.521	1.875 ~ 6.521
平均年龄(岁)	4.178	0.040	2.412	1.031 ~ 5.662
机械通气时间(d)	3.521	0.074	1.956	0.985 ~ 3.965
住院时间(h)	0.542	0.416	0.956	0.958 ~ 1.005
血小板($\times 10^9/L$)	0.054	0.745	1.002	0.953 ~ 1.045
纤维蛋白原(g/L)	0.358	0.625	0.869	0.924 ~ 1.005
血浆凝血酶原时间(s)	4.758	0.086	1.386	0.957 ~ 2.562
血浆凝血酶时间(s)	10.978	0.001	0.453	0.258 ~ 0.746
低血压(例)	10.025	0.001	0.857	0.769 ~ 0.985
急性呼吸衰竭(例)	0.758	0.325	1.005	0.952 ~ 1.023
心力衰竭(例)	5.024	0.214	1.025	1.001 ~ 1.057
GCS 评分(分)	10.156	0.001	0.425	0.257 ~ 0.734
甘露醇治疗(例)	17.323	0.000	0.857	0.745 ~ 0.925

2.3 颅脑外伤患者术后急性肾功能不全影响因素的多因素 Logistic 分析 对上述单因素分析结果中 $P < 0.05$ 影响因素进行多因素 Logistic 分析, 显示性别、年龄、低血压、甘露醇治疗以及 GCS 评分是患者术后出现急性肾功能不全的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 重度颅脑外伤患者术后出现急性肾功能不全危险因素预测价值的 ROC 曲线下面积(AUC)分析 GCS 评分的 AUC 最大, 其次是甘露醇治疗、低血压, 年龄的 AUC 最小, 见表 4。

表 4 重度颅脑外伤患者术后出现急性肾功能不全危险因素预测价值的 AUC 分析

项目	AUC	β 值	P 值	95% CI
年龄	0.632	0.075	0.031	0.627 ~ 0.864
低血压	0.756	0.071	0.025	0.726 ~ 0.921
甘露醇治疗	0.886	0.062	0.001	0.536 ~ 0.802
GCS 评分	0.897	0.051	0.000	0.521 ~ 0.789

3 讨论

研究显示, 颅内各个部位发生损伤均可以一定程

表 1 2 组患者临床资料比较

项目	对照组($n=216$)	观察组($n=50$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女, 例)	109/107	42/8	18.607	<0.001
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	38.96 \pm 3.25	66.78 \pm 4.57	50.182	<0.001
机械通气时间(d)	4.35 \pm 1.21	7.54 \pm 0.43	16.212	<0.001
住院时间(h)	16.11 \pm 0.88	23.38 \pm 1.28	38.256	<0.001
血肿类型[例(%)]			3.529	0.171
脑内血肿	57(26.39)	19(38.00)		
硬膜外血肿	67(31.02)	16(32.00)		
硬膜下血肿	92(42.59)	15(30.00)		
血小板($\times 10^9/L$)	168.35 \pm 45.24	143.21 \pm 39.52	3.621	0.000
纤维蛋白原(g/L)	2.54 \pm 0.83	1.67 \pm 0.64	6.945	<0.001
血浆凝血酶原时间(s)	13.21 \pm 2.54	13.58 \pm 2.65	0.921	0.179
血浆凝血酶时间(s)	18.65 \pm 3.52	20.87 \pm 3.21	4.083	<0.001
GCS 评分(分)	7.65 \pm 0.23	5.14 \pm 0.38	60.501	<0.001
并发症[例(%)]				
低血压	10(4.63)	11(22.00)	14.534	0.000
急性呼吸衰竭	6(2.78)	14(28.00)	33.606	<0.001
心力衰竭	4(1.85)	15(30.00)	44.350	<0.001
甘露醇治疗[例(%)]	9(4.17)	13(26.00)	22.715	<0.001

表 3 颅脑外伤患者术后急性肾功能不全危险因素的多因素 Logistic 分析

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
性别	1.025	0.206	4.416	0.018	1.499	0.920 ~ 1.336
年龄	1.254	0.225	4.441	0.013	1.521	0.831 ~ 0.986
低血压	1.036	0.204	4.432	0.021	1.457	1.105 ~ 1.468
甘露醇治疗	1.035	0.115	4.425	0.005	1.358	2.147 ~ 8.364
GCS 评分	1.024	0.103	4.251	0.018	1.364	0.857 ~ 1.368

度造成肾功能的改变。其中当对患者丘脑下部产生损伤时,会对患者脊髓—脑干产生影响,进而对肾皮质产生损伤。另外,患者颅脑外伤后,会引起其肾上腺髓质—垂体—下丘脑轴兴奋,增加儿茶酚胺的分泌量,从而收缩患者全身的血管,造成神经源性心脏以及肾脏损害,同时患者肾部的血管也会发生收缩,血流量减少,引发急性肾功能不全^[9]。交感神经异常兴奋时,也会诱导肺部毛细血管发生痉挛,从而减少肺部相关组织的血液灌注,发生阻塞性通气障碍,形成低氧血症,其可以进一步诱导患者肾血管的收缩,减少肾血流量,造成肾损伤^[10]。当患者全身血管收缩以后,减少心脏血液供给,会产生心肌抑制因子和乳酸,从而促使患者心力衰竭或者心肌收缩乏力等症状,进而引发休克、心脏骤停以及严重的低血压,降低患者肾小球滤过率,减少肾血流量,引发肾皮质坏死,造成急性肾功能不全^[11-12]。另外,由于颅脑外伤通常会引起出血量过多、长时间休克、严重脱水、中枢性高热以及第三间隙液体聚集引发体液发生蒸发,减少血液循环量,致使肾小管坏死以及肾部缺血^[13-14]。又由于颅脑外伤患者通常会并发颅内水肿,临床常用颅内血肿清除术进行治疗,效果显著,但是对于术后并发肾功能不全效果欠佳。

术后发生急性肾功能不全的危险因素分析显示,GCS 评分是其独立危险因素,且预测价值也最高。可能是由于颅脑外伤会引发患者本身产生较为强烈的应激反应,从而过度兴奋交感神经—肾上腺髓质系统,升高血液中儿茶酚胺的水平,肾组织缺血严重,造成肾组织损伤,形成肾功能不全。虽然颅脑外伤后及时给予患者行血肿清除术,但其也是一种创伤性手术,改善颅内环境的同时,也会对其产生一定程度的损伤^[15-16]。另外,低血压症也会对肾部血管产生收缩作用,加重肾部缺血性损伤。对于高龄颅脑外伤患者,由于其器官功能减退,免疫力差,对创伤性手术的耐受性较差,肾脏的储备能力相对较低,术后容易发生肾脏退行性病变,引发肾功能不全的形成^[17]。甘露醇由于其物理特性,常被作为一种重度颅内外伤患者抢救的脱水剂,人体不具有对其分解代谢的能力,有不低于 90% 的剂量会通过肾脏排除,用量过多时,肾脏负荷较大,会堵塞肾小管,引起组织水肿,造成肾功能损伤^[18]。经过血肿清除术后,会对其症状具有一定的改善作用,但是由于肾脏对于甘露醇的这种反应是机体的一种自我保护机制,甘露醇服用量增加时,同样会引起肾功能损害,引发肾功能不全,危及患者的健康^[19]。因此,笔者结合本研究,总结出以下预防措施:(1)对于老年人患者

需要对其营养状态监测调理,纠正酸碱平衡以及水电解质紊乱,提高机体免疫力,预防术后感染;(2)术后应积极给予护肾治疗,尽量避免使用肾毒性药物,减轻肾损伤;(3)对于术后颅内压力较高患者进行降低颅内压,改善交感神经兴奋状态,增加肾血流量,减轻肾缺血性损伤;(4)根据患者药物动力学以及肾小球滤过率的变化,进行脱水剂用量调整,一旦用量过多,必要时应给予速尿、利尿剂冲击治疗。

综上所述,年龄、低血压、甘露醇治疗以及 GCS 评分是重度颅脑外伤患者颅内血肿清除术后出现急性肾功能不全的独立危险因素。术后应根据患者情况进行营养、脱水剂以及护肾治疗,改善交感神经兴奋状态,减轻肾功能的损伤。

利益冲突:无

作者贡献声明

李方:整理、分析资料,撰写论文;木塔里甫·买合木提:收集整理资料,分析数据,图表设计;麦麦提依明·托合提:收集整理资料,查找参考文献;李育:修改总指导

参考文献

- [1] 俞银燕,胡达聪,华芳.重症颅脑外伤合并多发伤患者血糖指标与预后的关系[J].浙江医学,2018,40(8):863-864. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.40.8.2017-1550.
- [2] Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(25):2403-2412. DOI:10.4103/2348-0548.173250.
- [3] Warren M, McCarthy MS, Roberts PR. Practical Application of the Revised Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: A Case Study Approach[J]. Nutrition in Clinical Practice Official Publication of the American Society for Parenteral & Enteral Nutrition, 2016, 31(3):334-341. DOI:10.1177/0884533616640451.
- [4] Stein MB, Kessler RC, Heeringa SG, et al. Prospective Longitudinal Evaluation of the Effect of Deployment-Acquired Traumatic Brain Injury on Posttraumatic Stress and Related Disorders: Results From the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS) [J]. American Journal of Psychiatry, 2015, 172(11):1101-1111. DOI:10.1176/appi.ajp.2015.14121572.
- [5] Hamishhekar H, Sanaie S, Fattahi V, et al. The Effect of Furosemide on the Level of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in Critically Hospitalized Patients with Acute Kidney Injury [J]. Indian Journal of Critical Care Medicine, 2017, 21(7):442-447. DOI:10.4103/ijccm. IJCCM_93_17.
- [6] Ahmed M, Sriganesh K, Vinay B, et al. Acute kidney injury in survivors of surgery for severe traumatic brain injury: Incidence, risk factors, and outcome from a tertiary neuroscience center in India [J]. British Journal of Neurosurgery, 2015, 29(4):544-548. DOI:10.3109/02688697.2015.1016892.

不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响

王卫星,付淑芳,陈凤仪,余静

作者单位: 443000 湖北省宜昌市第一人民医院儿科

通信作者: 付淑芳, E-mail: dehnu5665@126.com

【摘要】目的 观察不同类型抗癫痫药物(AED)对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫(BECT)注意网络损害和脑电图(EEG)痫样放电的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月—2018 年 6 月湖北省宜昌市第一人民医院儿科诊治 BECT 患儿 235 例的临床资料,根据 AED 类型不同分为丙戊酸(VPA)、奥卡西平(OXC)及左乙拉西坦(LEV)3 组,比较治疗 6 个月时 3 组患儿癫痫控制效果、EEG 痫样放电改善情况、注意网络功能、认知功能及药物不良反应等指标。**结果** 3 组患儿临床治疗总有效率比较差异均无统计学意义($\chi^2/P=1.234/0.540$);VPA 组 EEG 痫样放电改善总有效率明显低于 OXC 组和 LEV 组($\chi^2/P=7.253/0.027$);3 组患儿治疗后 6 个月警觉网络、定向网络及正确率明显升高,平均反应时间(RT)明显降低($P<0.01$),且 VPA 组和 LEV 组警觉网络、定向网络及正确率低于 OXC 组($F/P=5.376/0.005, 5.979/0.003, 13.676/<0.001$),平均 RT 高于 OXC 组($F/P=5.694/0.004$);3 组认知功能 VIQ、PIQ 及 FIQ 均明显升高($P<0.01$),且 OXC 组和 LEV 组均高于 VPA 组,差异有统计学意义($F/P=14.084/<0.001, 3.955/0.020, 3.560/0.030$);3 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2/P=3.165/0.075$)。**结论** VPA、OXC 和 LEV 治疗 BECT 患儿可有效控制癫痫发作并减少脑电图异常放电,其中 OXC 对注意网络损害改善效果优于 VPA 和 LEV, OXC 和 LEV 对脑电图和认知功能改善效果优于 VPA。

【关键词】 儿童良性癫痫伴中央颞区棘波;抗癫痫药物;脑电图痫样放电;注意网络;认知功能

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.010

Effects of different types of antiepileptic drugs on attention network impairment and epileptiform discharge of electroencephalogram in children with benign epilepsy accompanied by central temporal spikes WANG Weixing, FU Shufang, CHEN Fengyi, YU Jing. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Yichang City, Hubei Province, Yichang 443000, China

Corresponding author: FU Shufang, E-mail: dehnu5665@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of different types of antiepileptic drugs (AED) on attention network impairment and electroencephalogram epileptiform discharges in children with benign epilepsy (BECT) accompanied by central temporal spikes. **Methods** The clinical data of 235 children with BECT were retrospectively analyzed from June 2015 to June 2018 in the Department of Pediatrics, Yichang First People's Hospital, Hubei Province. According to the types of AED, they were divided into three groups: VPA, OXC, and LEV. The control effect of epilepsy and EEG epilepsy were compared among the three groups at 6 months of treatment. The improvement of discharge pattern, attention network function, cognitive function, and adverse drug reactions were also evaluated. **Results** There was no significant difference in the total effective rate of clinical treatment among the three groups ($\chi^2/P=1.234/0.540$). The total effective rate of EEG epileptiform discharge improvement in the VPA group was significantly lower than that in the OXC group and LEV group ($\chi^2/P=7.253/0.027$). Six months after treatment, the alert network, directional network and correct rate of the three groups increased significantly, and the average reaction time (RT) decreased significantly. The alert network, directional network and correct rate of VPA group and LEV group were lower than those of the OXC group ($F/P=5.376/0.005, 5.979/0.003, 13.676/<0.001$). The average RT was higher in the OXC group than in the OXC group ($F/P=5.694/0.004$). VIQ, PIQ, and FIQ of cognitive function in three groups were significantly increased ($P<0.01$), and OXC group and LEV group were higher than VPA group ($F/P=14.084/<0.001, 3.955/0.020, 3.560/0.030$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($\chi^2/P=3.165/0.075$). **Conclusion** The VPA, OXC, and LEV can effectively control epileptic

seizures and reduce abnormal EEG discharges in children with BECT. OXC is better than VPA and LEV in improving attention network impairment. OXC and LEV are better than VPA in improving EEG and cognitive function.

【Key words】 Benign epilepsy in children with central temporal spikes; Antiepileptic drugs; Electroencephalogram epileptiform discharge; Attention network; Cognitive function

癫痫(epilepsia)是以脑神经元异常放电所致短暂脑功能失调为主要症状的慢性脑部疾病,其典型特征为反复发作和年龄依赖性,儿童和青少年发病率较高,尤其好发于1岁以内婴幼儿,伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫(benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BECT)是小儿最常见的良性癫痫,年龄<15岁儿童中发病率为15%~24%(7/10万~21/10万),其中约50%以上患儿可出现癫痫发作,需要长期服用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AED)控制发作^[1-3]。研究表明, BECT 患儿癫痫发作可随年龄增长逐渐停止,但由于脑电活动过程中频繁痫样放电,可有较高风险导致认知、思维、记忆及行为等神经功能障碍,对患儿生长发育和身心健康造成严重损害^[4]。注意网络理论由 Posner 等^[5]在神经解剖和生化机制基础上提出,可以较好地解释 BECT 患儿注意功能损害机制,并且已在临床获得证实。本研究观察不同类型抗癫痫药物对 BECT 患儿注意网络损害和脑电图痫样放电的影响,为提升儿童癫痫治疗水平提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 6 月—2018 年 6 月湖北省宜昌市第一人民医院儿科诊治 BECT 患儿 235 例的临床资料,根据所用 AED 类型不同分为丙戊酸(VPA)、奥卡西平(OXC)及左乙拉西坦(LEV)3组。VPA 组 74 例,男 39 例,女 35 例,年龄 6~14(8.71±2.03)岁;病程 1~52(24.65±5.29)个月;发作频率 2~6(2.39±0.51)次/月;其中伴热性惊厥病史 10 例,伴癫痫家族史 18 例;发作位置左脑 28 例,右脑 25 例,双侧 21 例。OXC 组 103 例,男 56 例,女 47 例,年龄 6~14(8.47±2.16)岁;病程 1~49(25.08±5.42)个月;发作次数 2~7(2.43±0.49)次/月;其中伴热性惊厥病史 14 例,伴癫痫家族史 21 例;发作位置左脑 41 例,右脑 34 例,双侧 28 例。LEV 组 58 例,男 32 例,女 26 例,年龄 6~14(8.92±2.07)岁;病程 2~54(24.35±5.06)个月;发作次数 2~6(2.31±0.54)次/月;其中伴热性惊厥病史 7 例,伴癫痫家族史 12 例;发作位置左脑 19 例,右脑 23 例,双侧 16 例。3 组患儿临床基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 选择标准

(1)纳入标准:①符合国际抗癫痫联

盟(international league against epilepsy, ILAE)关于 BECT 诊断和分类标准^[6];②经头部 CT 或 MR 检查未见器质性病变或损伤且患儿智力发育正常;③年龄 6~14 岁;④伴明确癫痫发作病史且此前 6 个月内发作次数 ≥ 2 次;⑤此前未服用 AED 进行治疗。(2)排除标准:①不典型 BECT 患儿;②代谢异常、中毒等其他原因所致癫痫;③伴其他严重疾病影响治疗效果评估者;④治疗期间服用其他 AED 或未遵医嘱用药者;⑤临床资料不完整或中途失访病例。

1.3 治疗方法

VPA 组采用丙戊酸(江苏恒瑞医药股份有限公司生产)起始剂量 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服,2 次/d,每周增加 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹直至达到理想效果,最高剂量 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹;OXC 组患儿给予奥卡西平(北京四环制药有限公司生产)起始剂量为 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服,2 次/d,每隔 1 周增加剂量 5~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,维持剂量 20~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最高剂量 ≤ 900 mg/d;LEV 组服用左乙拉西坦(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司生产)初始剂量 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,2 次/d,每 2 周增加剂量 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最终维持治疗剂量 30~40 mg·kg⁻¹·d⁻¹。3 组患儿自服药起随访 6 个月,其中加量期每 2 周复查 1 次,维持期每个月复查 1 次,随访内容包括复查血常规、尿常规、血生化及肝肾功能等,并评估 3 组患儿临床疗效,脑电图(EEG)变化。治疗期间嘱患儿清淡饮食,忌油腻和辛辣食物,注意网络效率及不良反应发生情况。

1.4 临床疗效判定标准

根据患儿治疗前和治疗 6 个月时症状变化和癫痫发作频率减少百分率进行评估。控制:患儿临床症状完全消失,发作控制率 100%;显效:患儿症状显著改善,癫痫发作频率减少 $> 75\%$;有效:患儿症状好转,癫痫发作频率减少 50%~75%;无效:患儿症状无明显变化,癫痫发作频率减少 $< 50\%$ 。总有效率=(控制+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观测指标与方法

1.5.1 EEG 痫样放电改善

采用康泰 CMS 4000 型 16 导 EEG 仪监测患儿治疗前和随访 6 个月时清醒—睡眠 EEG,按国际 10/20 系统安放电极,采用多导组合方式描记 EEG 并进行分析,以癫痫样放电指数评价 EEG

改善效果^[7]。控制,无痫样放电;好转,放电指数减少 $\geq 50\%$;无效,放电指数减少 $< 50\%$ 。总有效率 = (控制 + 好转)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5.2 注意网络测试(ANT):采用 ANT 测试软件包和同一台计算机对患儿治疗前和治疗 6 个月时注意网络进行检测,根据电脑系统收集的注意网络各项参数评估患儿反应时间(RT)和正确率,其中警觉网络效率 = 无提示条件 RT - 有提示条件 RT;定向网络效率 = 中心提示条件 RT - 空间提示条件 RT;执行控制网络效率 = 双朝向目标 RT - 方向一致目标 RT。

1.5.3 认知功能:分别于治疗前和治疗 6 个月时采用韦氏儿童智力量表中国修订版(WISC-CR)^[8]进行评估,内容包括 6 项语言测验和 5 项操作测验,共 11 项,其中前 6 项积分之和为语言智商(VIQ),后 5 项积分之和为操作智商(PIQ),所有项目积分之和为总智商(FIQ),得分越高,患儿智力水平越高。

1.5.4 记录不良反应:比较 2 组治疗期间 AED 所致不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,等级资料用 *U* 检验;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较 治疗 6 个月时,3 组患儿临床治疗总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 3 组 EEG 改善情况比较 治疗 6 个月时,VPA

组 EEG 痫样放电改善总有效率明显低于 OXC 组和 LEV 组($P < 0.05$),OXC 组和 LEV 组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 3 组治疗前后注意网络变化比较 治疗 6 个月时,3 组警觉网络、定向网络及正确率明显升高($P < 0.01$),平均 RT 明显降低($P < 0.01$),且 VPA 组和 LEV 组警觉网络、定向网络及正确率低于 OXC 组,平均 RT 高于 OXC 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);VPA 组与 LEV 组各指标变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组执行控制比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 3 组治疗前后认知功能变化比较 治疗 6 个月时,3 组 VIQ、PIQ 及 FIQ 均明显升高($P < 0.05$),且 OXC 组和 LEV 组 VIQ、PIQ 及 FIQ 均高于 VPA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),OXC 组与 LEV 组各指标变化差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.5 3 组不良反应比较 随访 6 个月时,3 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.165, P = 0.075$),见表 5。

3 讨论

AED 是癫痫治疗首选方案,可通过阻滞钠、钙等电解质离子通道或增强 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等神经递质活动达到控制癫痫发作的目的,目前常用 AED 类型较多且均可获得良好疗效。叶建林等^[9]研究表明长期应用 AED 可能导致患儿认知、思维或行为等功能障碍,因此,近年来临床选择 AED 时除考虑癫痫控制效果外,对患儿注意网络和脑电图等神经功能损害指标重视程度逐渐增加。

VPA、OXC 和 LEV 是 BECT 一线用药,循证医学

表 1 3 组患儿临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
VPA 组	74	51(68.92)	10(13.51)	7(9.46)	6(8.11)	91.89
OXC 组	103	76(73.79)	12(11.65)	8(7.76)	7(6.80)	93.20
LEV 组	58	43(74.14)	8(13.79)	5(8.62)	2(3.45)	96.55
<i>U</i> / χ^2 值				<i>U</i> = 0.760		$\chi^2 = 1.234$
<i>P</i> 值				0.684		0.540

表 2 3 组患儿 EEG 改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	控制	好转	无效	总有效率(%)
VPA 组	74	43(58.11)	17(22.97)	14(18.92)	81.08
OXC 组	103	61(59.22)	33(32.04)	9(8.74)	91.26
LEV 组	58	39(67.24)	16(27.59)	3(5.17)	94.83
<i>U</i> / χ^2 值			<i>U</i> = 2.379		$\chi^2 = 7.253$
<i>P</i> 值			0.304		0.027

表 3 3 组患儿治疗前后注意网络变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	警觉网络(ms)	定向网络(ms)	执行控制(ms)	平均 RT(ms)	正确率(%)
VPA 组 (n=74)	治疗前	32.01 ± 10.28	24.34 ± 13.85	70.84 ± 15.06	950.23 ± 149.84	92.75 ± 4.83
	治疗后 6 个月	35.16 ± 11.73	31.25 ± 15.24	71.62 ± 15.27	867.46 ± 143.62	96.49 ± 2.16
OXC 组 (n=103)	治疗前	31.92 ± 10.45	23.47 ± 14.53	71.71 ± 14.68	952.16 ± 148.37	93.28 ± 4.96
	治疗后 6 个月	41.36 ± 13.52	39.26 ± 16.05	72.34 ± 15.49	798.45 ± 127.24	98.04 ± 1.87
LEV 组 (n=58)	治疗前	31.49 ± 10.75	23.71 ± 14.08	71.46 ± 14.87	946.38 ± 152.65	93.14 ± 5.08
	治疗后 6 个月	36.24 ± 12.63	32.12 ± 16.43	72.13 ± 15.39	853.72 ± 135.26	96.75 ± 1.92
t/P VPA 组内值		7.973/ <0.001	3.882/ <0.001	0.442/0.659	13.620/ <0.001	15.333/ <0.001
t/P OXC 组内值		7.941/ <0.001	3.281/0.002	0.424/0.673	17.625/ <0.001	17.943/ <0.001
t/P LEV 组内值		6.464/ <0.001	3.021/0.004	0.337/0.737	12.224/ <0.001	13.594/ <0.001
F/P 治疗后组间值		5.376/0.005	5.979/0.003	0.045/0.956	5.694/0.004	13.676/ <0.001

表 4 3 组患儿治疗前后认知功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	VIQ	PIQ	FIQ
VPA 组 (n=74)	治疗前	94.52 ± 3.74	98.34 ± 5.41	95.86 ± 4.93
	治疗 6 个月	98.46 ± 4.06	102.57 ± 6.15	100.78 ± 5.84
OXC 组 (n=103)	治疗前	94.37 ± 3.86	98.04 ± 5.28	96.13 ± 4.75
	治疗 6 个月	101.23 ± 4.15	104.62 ± 6.53	102.34 ± 5.29
LEV 组 (n=58)	治疗前	94.18 ± 3.92	98.67 ± 5.49	96.28 ± 5.04
	治疗 6 个月	101.72 ± 4.23	105.38 ± 6.72	103.12 ± 5.63
t/P VPA 组内值		15.234/ <0.001	14.706/ <0.001	14.673/ <0.001
t/P OXC 组内值		17.434/ <0.001	14.358/ <0.001	14.607/ <0.001
t/P LEV 组内值		14.657/ <0.001	14.301/ <0.001	14.435/ <0.001
F/P 治疗后组间值		14.084/ <0.001	3.955/0.020	3.560/0.030

表 5 3 组随访期间不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	头痛头晕	嗜睡	皮疹	胃肠不适	肝功能损害	情绪异常	血小板减少	总发生率
VPA 组	74	0	2(2.70)	1(1.35)	4(5.41)	3(4.05)	0	2(2.70)	12(16.22)
OXC 组	103	1(0.97)	3(2.91)	2(1.94)	1(0.97)	0	0	1(0.97)	8(7.77)
LEV 组	58	1(1.72)	1(1.72)	0	2(3.45)	0	2(3.45)	0	6(10.34)

证据显示 3 种药物均可有效控制 BECT 患儿癫痫发作,临床疗效已获得广泛肯定,其中 VPA 是传统 AED 代表药物,其抗癫痫机制包括提高脑内 GABA 水平、抑制 T 通道 Ca²⁺ 内流及提升氨基酸——甘氨酸脑内浓度 3 个方面,从而可维持神经膜稳定,减少神经元异常放电和癫痫发作;OXC 为卡马西平酮基衍生物,其抗癫痫机制尚不清楚,推测可能通过阻断电压依赖性钠通道降低神经细胞膜兴奋性和突触兴奋传递能力,抑制神经元反复放电;LEV 抗癫痫药理机制较为独特,其作用效果与神经递质及 Na⁺、Ca²⁺ 电流无明显关系,有学者推测可能与脑内突触囊泡蛋白 SV2A 结合后调节囊泡功能并抑制痫性放电有关,此外还可能与抑制海马 CA1 区 N 型 Ca²⁺ 通道和解除负性变构剂对 GABA 及氨基酸能神经元抑制效果等紧密相关^[10-12]。本研究结果显示,治疗 6 个月时 VPA、OXC 和 LEV 对 BECT 患儿癫痫发作控制效果无明显差异,与相关报道较为一致^[13]。有研究表明,BECT 患儿癫痫未发作

时也常持续存在中央颞区棘波等脑电图异常放电,可导致患儿反应时间延长或反应缺失,造成认知功能损害,对患儿生长发育极为不利^[14-16]。本研究中治疗 6 个月时 OXC 和 LEV 对患儿 EEG 痫样放电改善效果明显优于 VPA,提示 OXC 和 LEV 除可有效控制癫痫发作外,还能更有好地抑制或减少痫性放电,对改善患儿认知功能具有重要意义。

BECT 又称良性 Rolandic 癫痫,随着神经影像学不断发展,研究认为 BECT 患儿神经解剖结构和神经递质系统均存在明显异常,可能是导致患儿 Rolandic 区痫样放电和注意网络功能损害的结构基础,目前 BECT 患儿注意网络损害已获得证实,其中以定向及警觉网络功能受损较为严重,主要表现为测试过程中反应时间延长和正确率降低^[17-19]。本研究中治疗 6 个月时,3 组患儿警觉网络效率、定向网络效率及平均正确率均明显升高,平均 RT 明显降低,且 OXC 组警觉网络效率、定向网络效率及正确率明显高于 VPA 组

和 LEV 组,平均 RT 明显低于 VPA 组和 LEV 组,表明 VPA、OXC 和 LEV 治疗 BECT 患儿均可有效减轻注意网络功能损害程度,但 OXC 对患儿注意网络保护效果更好,分析其机制可能为警觉网络系统主要神经递质为去甲肾上腺素,定向网络系统与胆碱能神经递质作用有关,执行控制网络系统则主要由多巴胺调节,而 VPA 药理作用为提升脑内 GABA 水平,因而对注意网络改善作用较低;LEV 控制癫痫和减少 EEG 痫样放电与去甲肾上腺素、乙酰胆碱等神经递质均无明显关系,因而对注意网络改善作用效果也较为有限,OXC 可调节 Na^+ 、 Ca^{2+} 电流,减少谷氨酸等兴奋性神经递质释放,与去甲肾上腺素结合 $\alpha 2A$ 受体为同向作用,因而能改善警觉网络功能,进而对定向网络功能产生积极影响。Kim 等^[20]报道显示脑电图检查可用于判断 BECT 患儿预后,VPA、OXC 和 LEV 治疗 BECT 对患儿预后的影响可能存在一定差异,但具体结果尚需更多研究进行证实。

BECT 患儿认知功能损害机制较为复杂,与中央颞区痫样放电、注意网络损害、AED 不良反应及社会心理因素等均可能紧密相关,其中 AED 相关作用主要与 AED 选用关系紧密,是可有效控制的因素^[21]。Teixeira 等^[22]通过一项回顾性研究显示 BECT 可对患儿语言功能造成明显不利影响,主要表现为语义、语态及语音障碍。本研究采用 WISC-CR 量表对患儿认知功能水平进行评估,结果显示治疗 6 个月时,3 组患儿 VIQ、PIQ 及 FIQ 较治疗前均明显提升,且 OXC 组和 LEV 组提升幅度高于 VPA 组,表明 OXC 和 LEV 治疗 BECT 更有利于改善患儿认知功能,其原因一方面可能为 VPA 血药浓度偏高对患儿认知功能造成损害,另一方面则可能与 OXC 和 LEV 均可有效改善 EEG 痫样放电,减少神经元损伤并减轻认知功能损害有关,但其具体机制尚需更多基础和临床研究进行探讨。随访 3 组患儿治疗期间不良反应发生情况未见明显差异,表明 VPA、OXC 和 LEV 用于治疗 BECT 患儿均具有良好安全性。

综上所述,VPA、OXC 和 LEV 治疗 BECT 患儿可有效控制癫痫发作并减少脑电图异常放电,其中 OXC 对注意网络损害改善效果优于 VPA 和 LEV,OXC 和 LEV 对脑电图和认知功能改善效果优于 VPA。

利益冲突:无

作者贡献声明

王卫星:提出研究思路,设计研究方案,搜集整理资料,论文起草及修订;付淑芳:提出研究思路,设计研究方案,论文修订;陈凤仪:资料收集整理,辅助论文修订;余静:负责资料搜集

整理,辅助论文修订

参考文献

- [1] 陈薇,岳建兰,林志春. 颞叶癫痫大脑网络研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(9):965-968. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.09.020.
- [2] 秦炯,王华,杨艳玲,等. 左卡尼汀在儿童癫痫治疗中的应用专家共识(2018年制定)[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(8):561-565. DOI:10.19538/j.ek2018080601.
- [3] 王静,陈永香,黄杰. 左乙拉西坦与丙戊酸钠治疗伴中央颞区棘波儿童良性癫痫的疗效[J]. 江苏医药,2018,44(4):413-415. DOI:10.19460/j.cnki.0253-3685.2018.04.018.
- [4] 陈倩,程大志,郑彤,等. 新诊断良性癫痫伴中央颞区棘波儿童的认知特征[J]. 中华儿科杂志,2015,53(10):754-759. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.10.010.
- [5] Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain [J]. Annu Rev Neurosci,2012,13(1):25-42. DOI:10.1146/annurev-neuro-062111-150525.
- [6] Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology [J]. Epilepsia,2001,42(6):796-803. DOI:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x.
- [7] 燕鑫鑫,毓青,邵玉婷,等. 长程视频脑电结合静息态功能磁共振成像在儿童良性癫痫伴中央颞区棘波患者认知功能检测中的应用[J]. 中华医学杂志,2017,97(19):1474-1478. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.19.010.
- [8] 马小云,李昭,王雪君,等. 左乙拉西坦添加治疗学龄期难治性癫痫患儿认知功能与生活质量的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(11):671-675. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2016.11.006.
- [9] 叶建林,徐晓华,洪荣,等. 不同发育阶段儿童癫痫的用药特点及不良反应研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(2):155-157. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.02.023.
- [10] 储小曼,郭岑,张丽芳. 丙戊酸的代谢特征与其肝毒性的相关性[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(19):1611-1614. DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp-pharm.2013.19.025.
- [11] 李志斌,江慧敏,肖华. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性[J]. 实用医学杂志,2016,32(16):2734-2736. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2016.16.041.
- [12] 李立敏,王宁,胡海鹏,等. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫疗效观察[J]. 山东医药,2016,56(2):80-81. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.02.035.
- [13] Xiao F, An D, Deng H, et al. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) [J]. Seizure,2014,23(9):756-761. DOI:10.1016/j.seizure.2014.06.006.
- [14] 靳洪波,韩枫,王元朔,等. 大鼠癫痫持续状态性脑水肿后脑水通道蛋白-4 表达及其与脑水肿的关系[J]. 疑难病杂志,2018,17(11):1261-1265. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.11.018.
- [15] 吴瑞,李海军,王柳毅,等. 左乙拉西坦治疗难治性癫痫效果及其对细胞免疫水平的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(5):465-468. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.05.009.

- [16] 吕海生,蒋晓媛,周一明,等.奥卡西平对病毒性脑炎后癫痫患儿脑电图特征及炎症因子水平的影响[J].疑难病杂志,2017,16(3):275-278. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.03.015.
- [17] Tortellafeliu M, Morillasromero A, Balle M, et al. Attentional control, attentional network functioning, and emotion regulation styles [J]. *Cogn Emot*, 2014, 28 (5): 769-780. DOI: 10.1080/02699931.2013.860889.
- [18] 汪晓翠,杨斌,沈丽伟,等.伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫患者注意网络研究[J].中华神经科杂志,2015,48(5):406-410. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.05.012.
- [19] 张晓青,孙素真,唐洪侠,等.托吡酯大剂量冲击疗法治疗小儿癫痫的效果及安全性评价[J].中国医药,2019,14(1):61-64. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.01.016.
- [20] Kim H, Yoo IH, Lim BC, et al. Averaged EEG spike dipole analysis may predict atypical outcome in Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes (BCECTS) [J]. *Brain Dev*, 2016, 38 (10): 903-908. DOI:10.1016/j.braindev.2016.06.001.
- [21] 杨湘峰,尹飞.六岁以下癫痫患儿认知功能损害的影响因素探讨[J].中国医师进修杂志,2016,39(8):721-723. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2016.08.014.
- [22] Teixeira J, Santos ME. Language skills in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: A systematic review [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 84 (29): 15-21. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.04.002.

(收稿日期:2018-10-16)

(上接 903 页)

- [7] Park CY, Choi HY, You NK, et al. Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Renal Failure in Patients with Traumatic Brain Injury [J]. *Korean Journal of Neurotrauma*, 2016, 12 (2): 89-93. DOI: 10.13004/kjnt.2016.12.2.89.
- [8] 张建辉,蔡新汝,李鹏,等.血清 IL-18、MMP-9 水平与高血压脑出血脑损伤关系的研究[J].河北医科大学学报,2018,39(9):1021-1025. DOI:10.3969/j.issn.1007-3205.2018.09.007.
- [9] Wu GY, Zhuang K, Liu Y, et al. Value of urinary liver fatty acid-binding protein in assessing severity of brain trauma and predicting acute kidney injury [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2016, 36 (11): 1527-1530. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.11.13.
- [10] Dias C, Gaio AR, Monteiro E, et al. Kidney-Brain Link in Traumatic Brain Injury Patients A preliminary report [J]. *Neurocritical Care*, 2015, 22 (2): 192-201. DOI: 10.1007/s12028-014-0045-1.
- [11] Souza MC, Silva JD, Pádua TA, et al. Mesenchymal stromal cell therapy attenuated lung and kidney injury but not brain damage in experimental cerebral malaria [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2015, 6 (1): 102-108. DOI: 10.1186/s13287-015-0093-2.
- [12] 朱峰,陈雪飞,张春良,等.老年慢性硬膜下血肿术后血肿残留患者应用云南红药胶囊联合阿托伐他汀治疗的效果观察[J].中国医药,2018,13(3):392-396. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.03.018.
- [13] Kovalčíková A, Gyurászová M, Vavrincová-Yaghi D, et al. Oxidative stress in the brain caused by acute kidney injury [J]. *Metabolic Brain Disease*, 2018, 33 (3): 1-7. DOI: 10.1007/s11011-018-0204-8.
- [14] 陈状,温锦崇,江澈,等.乌司他丁联合微创血肿清除术对高血压脑出血患者神经功能、氧化应激反应的影响[J].疑难病杂志,2018,17(9):884-887. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.09.005.
- [15] Wang K, Li HL, Chen LL, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with contrast-induced acute kidney injury and long-term mortality in patients with heart failure and mid-range ejection fraction: An observation study [J]. *Medicine*, 2017, 96 (10): e6259-e6267. DOI: 10.1097/MD.0000000000006259.
- [16] 朱建国,韩敬哲,曹端华,等.微创血肿清除术对高血压性脑出血患者锥体束急性华勒变性的影响[J].疑难病杂志,2018,17(5):433-436,441. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.05.001.
- [17] Benck U, Schnuelle P, Krüger B, et al. Excellent graft and patient survival after renal transplantation from donors after brain death with acute kidney injury: a case-control study [J]. *International Urology & Nephrology*, 2015, 47 (12): 2039-2046. DOI: 10.1007/s11255-015-1127-5.
- [18] 符雄,王鹏,包文娟,等.海南陵水黎族自治县高龄自发性脑出血患者的预后生存分析[J].河北医科大学学报,2018,39(8):898-902. DOI:10.3969/j.issn.1007-3205.2018.08.008.
- [19] Park CY, Choi HY, You NK, et al. Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Renal Failure in Patients with Traumatic Brain Injury [J]. *Korean Journal of Neurotrauma*, 2016, 12 (2): 89-93. DOI: 10.13004/kjnt.2016.12.2.89.

(收稿日期:2019-02-28)

多模式组合透析对慢性肾功能衰竭患者铁调素、骨硬化蛋白、N 末端脑钠肽前体的影响

牛文明, 薛兰芬, 康希, 张珊珊, 刘娜

基金项目: 河北省重点研发计划自筹项目(172777219)

作者单位: 050021 石家庄市第一医院肾内科

通信作者: 薛兰芬, E-mail: xlf123007@sina.com

【摘要】目的 观察多模式组合透析对慢性肾功能衰竭患者铁调素、骨硬化蛋白、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的影响。**方法** 2016 年 5 月—2018 年 4 月石家庄市第一医院肾内科维持性血液透析治疗慢性肾功能衰竭患者 210 例,按照透析方法不同分为血液透析组(HD)、HD + 血液过滤组(HF)、HD + HF + 血液灌流组(HP),每组 70 例。治疗前及治疗 12 个月后,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平,并观察比较肾功能(BUN、SCr、24 h UP)、血液指标(Alb、Hb、RBC)水平变化情况。**结果** 治疗后,3 组患者血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平均明显降低(P 均 < 0.01),且降低幅度 HD 组 $<$ HD + HF 组 $<$ HD + HF + HP 组($F/P = 44.010/ < 0.001, 101.570/ < 0.001, 3 022.69/ < 0.001$);3 组患者肾功能指标 BUN、SCr、24 h UP 较治疗前均明显降低(P 均 < 0.01),且降低幅度 HD 组 $<$ HD + HF 组 $<$ HD + HF + HP 组($F/P = 9.640/ < 0.001, 8.090/ < 0.001, 65.080/ < 0.001$);3 组血清 Alb 水平均降低,Hb、RBC 水平均明显升高(P 均 < 0.01),降低/升高幅度 HD 组 $<$ HD + HF 组 $<$ HD + HF + HP 组($F/P = 66.830/ < 0.001, 19.250/ < 0.001, 28.960/ < 0.001$);1 年生存率 HD 组与 HD + HF 组患者均为 97.14%、HD + HF + HP 组为 98.57%,3 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);并发症发生率 HD 组为 15.71%、HD + HF 组为 8.57%、HD + HF + HP 组为 2.85%,3 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.060, P = 0.029$)。**结论** 接受维持性血液透析的慢性肾功能衰竭患者应用多模式组合透析能够明显使患者体内血清铁调素、NT-proBNP、骨硬化蛋白水平降低,有效改善患者肾功能、血液指标水平,促进患者康复。

【关键词】 多模式组合透析;肾功能衰竭,慢性;铁调素;骨硬化蛋白;N 末端脑钠肽前体

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.011

Effects of multimodal combined dialysis on serum ferritin, osteosclerosis protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic renal failure NIU Wenming, XUE Lanfen, KANG Xi, ZHANG Shanshan, LIU Na. Department of Nephrology, First Hospital of Shijiazhuang, Hebei Province, Shijiazhuang 050021, China

Corresponding author: XUE Lanfen, E-mail: xlf123007@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of multimodal combined dialysis on serum ferritin, osteosclerosis protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic renal failure. **Methods** From May 2016 to April 2018, 210 patients with chronic renal failure were divided into hemodialysis group (HD), HD + hemofiltration group (HF), HD + HF + hemoperfusion group (HP) according to different dialysis methods, with 70 cases in each group. Before treatment and 12 months after treatment, serum levels of ferritin, osteosclerosis protein, and NT proBNP were detected by ELISA, and changes of renal function (BUN, SCr, 24 h UP), blood parameters (Alb, Hb, RBC) were observed and compared. **Results** After treatment, the levels of serum ferritin, osteosclerosis protein and NT proBNP in the three groups were significantly decreased (all $P < 0.01$), and the extent of reduction in HD group $<$ HD + HF group $<$ HD + HF + HP group ($F/P = 44.010/ < 0.001, 101.570/ < 0.001, 3 022.69/ < 0.001$); the renal function indexes BUN, SCr and 24 h UP in the three groups were significantly decreased (all $P < 0.01$). The levels of serum Alb and Hb and RBC in the three groups decreased significantly ($P < 0.01$), while the levels of serum Alb and RBC in the three groups increased significantly ($P < 0.01$). The range of decrease/increase in the HD group $<$ HD + HF group $<$ HD + HF + HP group $<$ HD group $<$ HD + HF group $<$ HD + HP group ($F/P = 66.830/ < 0.001, 19.250/ < 0.001, 28.960/ < 0.001$) was lower than that in the HD + HF group ($F/P = 66.830/ < 0.001, 19.250/ < 0.001, 28.960/ < 0.001$). The incidence of

complications was 15.71% in the HD group, 8.57% in HD + HF group and 2.85% in HD + HF + HP group. There was a significant difference between the three groups ($\chi^2 = 7.060, P = 0.029$). **Conclusion** Multimodal combined dialysis can significantly reduce the levels of serum ferritin, NT-proBNP and osteosclerosis protein in patients with chronic renal failure receiving maintenance hemodialysis, effectively improve the renal function and blood index level of patients, and promote the rehabilitation of patients.

【Key words】 Multimodal combined dialysis; Chronic; Renal failure; Hepcidin; Sclerostin; NT-proBNP

近年以来,随着我国医疗技术不断发展,对于慢性肾功能衰竭患者治疗方式多采取维持性血液透析,虽能够有效地改善临床症状,但仍有患者由于各种并发症的发生而死亡^[1]。因此,及时控制患者的危险因素,是降低病死率的重要措施^[2]。铁调素是铁代谢的一种关键调节因子,能够调节铁的吸收与释放,可导致患者出现肾性贫血,因此,铁调素水平变化能够反映患者的贫血状态^[3]。骨硬化蛋白对于调节血管钙化与钙磷代谢等方面有着重要作用,能够反映出患者骨钙化严重程度^[4]。BNP 具有排钠、利尿以及扩血管等临床作用^[5],并有研究表明,N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平能够评估维持性血液透析患者死亡风险、判断患者的预后情况^[6]。基于此,现观察多模式组合透析对慢性肾功能衰竭患者铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2016 年 5 月—2018 年 4 月石家庄市第一医院肾内科维持性血液透析治疗慢性肾功能衰竭患者 210 例,按照透析方法不同分为血液透析组(HD)、HD + 血液过滤组(HF)、HD + HF + 血液灌流(HP)组,每组 70 例。3 组患者的性别、年龄、体质量、透析月龄以及 BMI、病程、病因及分期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本次研究已获得医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 纳入标准:(1)符合慢性肾功能衰竭的诊断标准^[7];(2)进行维持性血液透析超过 3 个月者;(3)25 岁 < 年龄 < 72 岁。排除标准:(1)合并其他严重疾病者,急慢性感染者;(2)严重肝肾功能不全

者、肿瘤疾病者;(3)透析时间 < 3 个月者;(4)既往精神病史者;(5)在透析过程中进行其他贫血治疗。剔除标准:研究期间死亡、放弃治疗者。

1.3 血液净化方法 在治疗前对患者进行股静脉或颈静脉穿刺建立血液通路。HD 组:采用由德国费森尤斯 4008s 型透析机、FX80 型透析器(超滤系数为 $44 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$,膜面积 1.8 m^2)进行血液透析,透析液为碳酸盐,每个月 12 次普通血液透析。HD + HF 组:采用德国费森尤斯 5008s 血滤机、FX800 聚砜膜透析器(超滤系数 $63 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$,膜面积 1.8 m^2)进行血液滤过、流量 3 L/h ,血流量设定为 $180 \sim 200 \text{ ml/min}$,并同步均匀输入碳酸氢钠,根据患者的出液入液平衡情况设定超滤量,采用普通肝素 20 mg/h 抗凝,每个月 10 次普通血液透析并联合 2 次血液滤过。HD + HF + HP 组:采用爱尔 YTS100 活性炭灌流器进行血液灌流,容量为 65 ml ,面积为 $1\ 000 \sim 1\ 500 \text{ m}^2$,每个月 9 次普通 HD、2 次 HF 以及 1 次 HP。一般 1 次透析时间为 4 h,HP 2 h 后去除灌流器,继续常规透析 2 h。

1.4 观察指标与方法 于治疗前以及治疗后 12 个月时抽取患者肘静脉血 5 ml ,离心取上清,置于 -20°C 冰箱内保存备用。(1)血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒分别为美国 R&D、Cloud-Clone 公司、上海沪宇生物科技有限公司产品;(2)肾功能指标:尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、24 小时尿蛋白(24 h UP);(3)血液指标:白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)。采用 7600 型全自动生化分析仪进行检查,试剂盒由武汉自伊莱瑞特生物公司生产。

表 1 3 组患者临床资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体质量 (kg)	BMI (kg/m^2)	肾功能 衰竭病程 (年)	透析龄 (月)	病因(糖尿病 肾病/慢性肾炎)	肾功能分期 (失代偿期/ 衰竭期)
HD 组	70	37/33	44.25 ± 16.62	61.54 ± 11.25	20.36 ± 3.36	1.25 ± 0.47	43.50 ± 35.21	32/38	35/35
HD + HF 组	70	34/36	46.41 ± 15.64	62.41 ± 11.41	21.25 ± 4.01	1.30 ± 0.55	44.52 ± 35.64	34/36	33/37
HD + HF + HP 组	70	35/35	45.54 ± 15.62	63.47 ± 10.54	20.14 ± 3.85	1.35 ± 0.60	45.12 ± 34.25	30/40	36/34
F/χ^2 值		0.267	0.320	0.530	1.721	0.590	0.040	0.461	0.267
P 值		0.875	0.723	0.587	0.182	0.553	0.963	0.794	0.875

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,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 组血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平比较 治疗前,3 组血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 12 个月,3 组患者血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平均明显降低(P 均 < 0.01),且降低幅度 HD 组 $<$ HD + HF 组 $<$ HD + HF + HP 组(P 均 < 0.01),见表 2。

2.2 3 组肾功能指标比较 治疗前,3 组 BUN、SCr、24 h UP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 12 个月,3 组患者肾功能指标 BUN、SCr、24 h UP 均明显降低(P 均 < 0.01),且降低幅度 HD 组 $<$ HD + HF 组 $<$ HD + HF + HP 组(P 均 < 0.01),见表 3。

2.3 3 组血液 Alb、Hb、RBC 比较 治疗前,3 组血液 Alb、Hb、RBC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 12 个月,3 组血清 Alb 水平均降低,血清 Hb、RBC

水平均明显升高(P 均 < 0.01),Alb 降低、Hb 及 RBC 升高幅度 HD 组 $<$ HD + HF 组 $<$ HD + HF + HP 组(P 均 < 0.01),见表 4。

2.4 3 组 1 年生存率、并发症发生率比较 HD 组、HD + HF 组患者 1 年生存率均为 97.14%,HD + HF + HP 组为 98.57%,3 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.410, P = 0.815$);并发症发生率 HD 组为 15.71%、HD + HF 组为 8.57%、HD + HF + HP 组为 2.85%,3 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.060, P = 0.029$),其中 HD 组并发症发生率明显高于 HD + HF + HP 组($\chi^2 = 6.869, P = 0.009$)。

3 讨论

慢性肾功能衰竭是由于各种原因而造成慢性进行性肾实质损害,而出现肾脏萎缩,不能维持基本功能,从而出现水、电解质平衡紊乱以及全身系统受累为主要表现的临床综合征^[8]。目前主要的病因是由于原发性的肾小球肾炎、高血压肾小动脉硬化等因素^[9],其主要临床表现为恶心呕吐、上消化道出血、贫血、感染、高血压、心功能衰竭等症状,严重威胁到患者的生命安全^[10]。慢性肾功能衰竭主要是由于体内聚集较多的代谢产物,包括大、中、小分子毒素物质,能够导致

表 2 3 组患者治疗前后各时间点血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	铁调素(mg/L)	骨硬化蛋白(pg/ml)	NT-proBNP(pg/ml)
HD 组	70	治疗前	20.36 ± 6.87	462.36 ± 86.25	1 765.66 ± 31.36
	68	治疗后 12 个月 ^a	12.58 ± 5.21	300.40 ± 85.01	1 324.22 ± 32.36
HD + HF 组	70	治疗前	20.21 ± 6.68	466.21 ± 86.21	1 758.47 ± 31.41
	68	治疗后 12 个月 ^a	8.79 ± 3.32	198.58 ± 72.44	1 125.36 ± 32.59
HD + HF + HP 组	70	治疗前	20.36 ± 7.21	461.01 ± 86.28	1 741.28 ± 31.58
	69	治疗后 12 个月 ^a	6.51 ± 2.41	121.25 ± 62.23	894.85 ± 32.11
<i>t/P</i> HD 组内值			7.480/ <0.001	11.109/ <0.001	81.834/ <0.001
<i>t/P</i> HD + HF 组内值			12.659/ <0.001	19.716/ <0.001	116.146/ <0.001
<i>t/P</i> HD + HF + HP 组内值			15.044/ <0.001	26.466/ <0.001	156.118/ <0.001
<i>F/P</i> 治疗后组间值			44.010/ <0.001	101.570/ <0.001	3 022.690/ <0.001

注:^a表示治疗 12 个月时 HD 组、HD + HF 组患者各 2 例死亡,HD + HF + HP 组患者 1 例死亡,下同

表 3 3 组患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	24 h UP(g/24 h)
HD 组	70	治疗前	21.01 ± 7.62	579.21 ± 80.62	5.85 ± 1.58
	68	治疗后 12 个月	17.62 ± 6.52	386.14 ± 70.14	3.34 ± 1.30
HD + HF 组	70	治疗前	22.12 ± 6.57	589.62 ± 80.14	5.96 ± 1.47
	68	治疗后 12 个月	15.98 ± 4.25	365.24 ± 67.58	2.64 ± 1.01
HD + HF + HP 组	70	治疗前	21.58 ± 7.54	580.14 ± 79.58	6.01 ± 2.05
	69	治疗后 12 个月	14.01 ± 3.25	340.20 ± 65.14	1.42 ± 0.58
<i>t/P</i> HD 组内值			8.524/ <0.001	12.321/ <0.001	22.214/ <0.001
<i>t/P</i> HD + HF 组内值			13.254/ <0.001	18.624/ <0.001	28.321/ <0.001
<i>t/P</i> HD + HF + HP 组内值			16.241/ <0.001	20.145/ <0.001	33.621/ <0.001
<i>F/P</i> 治疗后组间值			9.640/ <0.001	8.090/ <0.001	65.080/ <0.001

表 4 3 组患者治疗前后血液指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Alb(g/L)	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)
HD 组	70	治疗前	36.69 \pm 5.47	75.62 \pm 11.14	242.14 \pm 57.47
	68	治疗后 12 个月	32.14 \pm 4.01	82.47 \pm 12.65	310.32 \pm 60.41
HD + HF 组	70	治疗前	36.41 \pm 5.66	75.96 \pm 11.62	243.52 \pm 56.54
	68	治疗后 12 个月	28.69 \pm 3.45	88.62 \pm 13.24	358.44 \pm 61.20
HD + HF + HP	70	治疗前	37.62 \pm 6.01	74.52 \pm 11.02	243.25 \pm 57.14
	69	治疗后 12 个月	25.41 \pm 3.25	96.51 \pm 14.32	388.47 \pm 62.24
t/P HD 组内值			15.623/ <0.001	13.254/ <0.001	11.324/ <0.001
t/P HD + HF 组内值			18.624/ <0.001	16.256/ <0.001	14.624/ <0.001
t/P HD + HF + HP 组内值			22.324/ <0.001	19.524/ <0.001	17.624/ <0.001
F/P 治疗后组间值			66.830/ <0.001	19.250/ <0.001	28.960/ <0.001

患者出现皮肤瘙痒以及免疫反应变化等临床特征。既往临床上对于慢性肾功能衰竭患者治疗多采用常规血液透析(HD)为主,虽能够清除患者体内的小分子物质,但对于中分子物质清除效果较差。随着血液透析滤过(HDF)技术的应用,虽能够有效地清除患者体内的中分子物质,但同时由于患者的蛋白结合清除率较低,不能够缓解患者的临床症状。而近年来,血液灌流(HP)在临床中应用较为广泛,具有较高的吸附作用,能够有效地清除中、大分子毒素^[11-12]。因此,选择合适的血液净化方式对清除患者体内有害物质,降低患者并发症发生率是非常重要的。

慢性肾功能衰竭患者广泛存在血管中膜钙化,造成动脉僵硬增加,顺应性下降,从而增加左心室负荷,导致左心室肥厚。慢性肾功能衰竭患者死亡的主要原因包括心血管疾病、脑血管疾病、感染等,其中心血管疾病并发症占 50%,其发生率为非肾功能衰竭人群的 10~20 倍^[13]。铁调素是一种由肝脏合成并分泌的富含半胱氨酸的抗菌多肽,能够参与机体免疫反应,对于调节体内铁平衡有着重要的调节作用^[14]。在慢性病贫血的发生机制中,最主要的是铁调素水平的升高导致铁释放异常,并与其细胞受体膜铁转运蛋白相结合,从而阻断铁从巨噬细胞及空肠细胞中释放,引起红系骨髓的铁转运不足,导致缺铁性红细胞生成,最终形成功能性或相对性铁缺乏^[15]。同时有相关研究发现,低骨密度增加能够提高慢性肾功能衰竭患者病死率^[16]。骨硬化蛋白是一种骨形成的负调控因子,为“胱氨酸结”结构的分泌型糖蛋白,并有较高的组织特异性,能够反映骨细胞活性^[17],有研究表明,维持性血液透析患者的骨硬化蛋白对于预测患者的血管钙化程度有着重要的作用^[18]。并有研究发现,慢性肾功能衰竭能够导致患者 BNP 水平升高^[19-21]。NT-proBNP 主要是通过肾脏进行代谢,其半衰期较长,稳定性较好,同时作为心力衰竭的标志物,能够反映心功能指标与

体内 BNP 水平,同时对于评估心血管疾病的预后有着重要作用^[22]。

而本研究显示,患者血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平与治疗前比较均明显降低,且 HD 组 > HD + HF 组 > HD + HF + HP 组,其中 HD + HF + HP 组血清铁调素、骨硬化蛋白、NT-proBNP 水平降低更加明显,可能是由于铁调素为中分子物质,骨硬化蛋白随着疾病恶化,导致体内水平逐渐增加,而临床中的单纯血液透析清除效果较差,无法有效地清除,而 HD + HF + HP 透析方式效果明显优于其他治疗方式。并且经过治疗后,患者肾功能指标(BUN、SCr、24 h UP)以及血液指标(Alb、Hb、RBC)均明显得到改善,并且 HD + HF + HP 组改善结果更加明显,HD 组并发症发生率为 15.71%,HD + HF 组并发症发生率为 8.57%,HD + HF + HP 组并发症发生率为 2.85%,3 组患者并发症发生率比较有明显差异($P < 0.05$),可能是由于常规的血液透析能够导致患者血细胞黏附在透析管道中,导致血细胞改善不明显,而 HD + HF + HP 透析方式吸附效果更好,因此对于维持血管稳定以及保护肾脏方面更具有优势,同时能够降低不良反应发生。

综上所述,接受维持性血液透析的慢性肾功能衰竭患者应用多模式组合透析能够明显降低患者体内血清铁调素、NT-proBNP、骨硬化蛋白水平,有效改善患者肾功能、血液指标水平,并有利于患者康复。但由于本研究时间短、样本不足,更多结果需进一步研究。

利益冲突:无

作者贡献声明

牛文明:整理资料,分析资料,撰写论文;薛兰芬:修改总指导;康希:收集整理资料,分析数据,图表设计;张珊珊:收集整理资料,参考书籍查找;刘娜:收集资料

参考文献

[1] 颜怀荣, 东阳, 程悦. 血液透析联合血液灌流治疗对慢性肾衰竭患者微炎症状态的影响[J]. 西部医学, 2015, 27(2):218-220.

- DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2015.02.018.
- [2] 王栗莉, 栗印军. 维持性血液透析患者不良心血管事件危险因素研究现状[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(21):59-63. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2016.Z1.124.
- [3] Yuksel IO, Koklu E, Kurtoglu E, et al. The Association between Serum Ferritin Level, Tissue Doppler Echocardiography, Cardiac T2 * MRI, and Heart Rate Recovery in Patients with Beta Thalassemia Major[J]. Acta Cardiologica Sinica, 2016, 32(2):231-238. DOI:10.6515/ACS20150824A.
- [4] 王喆, 魏芳, 于海波, 等. 骨硬化蛋白与维持性血液透析患者冠状动脉钙化的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(1):24-29. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.01.004.
- [5] 徐笑飞, 丁志坚, 蒋建光, 等. 静脉应用重组人脑利钠肽对急性心肌梗死直接 PCI 治疗后患者血浆 NT—pro—BNP 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(24):120-121. DOI:10.7619/jcmp.201324046.
- [6] 陈海燕, 姜埃利, 魏芳, 等. NT-proBNP 与维持性血液透析患者预后的相关性研究[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2015, 2(4):36-41. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2015.04.009.
- [7] 蒋振兴, 邢兆宇, 陈杰, 等. 磁敏感加权成像评价慢性肾功能损伤的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(8):597-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.08.008
- [8] Lucchi L, Bergamini S, Iannone A, et al. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress in chronic renal failure patients under different substitutive treatments [J]. Artif Organs, 2015, 29(1):67-72. DOI:10.1111/j.1525-1594.2004.29011.x.
- [9] 成栋, 周华虹, 郎旭军, 等. 慢性肾衰竭血液透析患者泌尿系感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5):1007-1010. DOI:10.11816/cn.ni.2016-163068.
- [10] 张亚丽, 邢广群. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎患者在慢性肾功能衰竭期复发因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(9):1019-1022. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.09.016.
- [11] 单剑萍, 季刚. 不同血液净化方式对慢性肾功能衰竭尿毒症患者血管活性物质的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(5):481-483. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2015.05.024.
- [12] 梁新华, 芝敏, 张蕾. 两种不同血液净化方式对慢性肾衰竭尿毒症患者体内毒素清除效果比较[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(7):819-821. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2015.07.016.
- [13] 黄云霞, 陈雪亮, 朱晓峰, 等. 维持性血液透析患者再入院相关因素分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(12):2179-2181. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.12.052.
- [14] 冯志红, 周晓玲, 陈孟华. 腹膜透析患者血清铁调素与残余肾功能及微炎症反应状态的相关关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(10):739-743. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.10.003.
- [15] 李雯妮, 张春炳, 王俊琳, 等. 通脉养心丸对冠状动脉粥样硬化性心脏病伴慢性病贫血患者铁调素水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24):63-66. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.24.012.
- [16] West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease[J]. Journal of Bone & Mineral Research USA, 2015, 30(5):913-919. DOI:10.1002/jbmr.2406.
- [17] 李怀鱼, 杨军, 王振兴, 等. 血液透析患者血清中骨硬化蛋白和 DKK1 蛋白表达与腹主动脉钙化程度的相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(1):79-81. DOI:10.11655/zgywylc2017.01.028.
- [18] 吴雪莹, 张琢, 徐天华, 等. 维持性血液透析患者血清 Sclerostin 与血管钙化相关性分析[J]. 中国血液净化, 2017, 16(12):793-797. DOI:10.3969/j.issn.1671-4091.2017.012.001.
- [19] Ibrahim NE, Gaggin HK, Rabideau DJ, et al. Worsening Renal Function during Management for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results From the Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study[J]. J Card Fail, 2017, 23(2):121-130. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.07.440.
- [20] 戴晓勇, 陈永珍, 杨晓英, 等. 不同早期肠内营养策略对脓毒症合并急性肾功能衰竭 CRRT 治疗患者营养状态及免疫功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4):378-381, 386. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.04.013.
- [21] 刘付敬樟, 江康伟, 文丽斯, 等. 腹膜透析治疗慢性肾功能衰竭患者的疗效及其对血清 BUN, SCr, 细胞因子水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(12):1240-1243. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.12.014.
- [22] Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3):295-300. DOI:10.1016/j.ejheart.2003.12.009.

(收稿日期:2019-05-05)

欢迎投稿 欢迎订阅

网址: <http://www.ynbzz.com>

E-mail: ynbzz@163.com

胃癌患者血浆 miR-216a 表达及其对胃癌细胞恶性生物学行为的调控作用

任娟, 余青龙, 卞西杰, 张帮柱, 曾安贵

基金项目: 四川省卫生厅科研课题(170478)

作者单位: 617000 攀枝花学院附属医院检验科(任娟、余青龙、卞西杰), 普外科(张帮柱、曾安贵)

通信作者: 曾安贵, E-mail: lvjj80@163.com

【摘要】目的 观察胃癌患者血浆 miR-216a 的表达及其对胃癌细胞恶性生物学行为的调控作用。**方法** 选择 2016 年 3 月—2018 年 12 月攀枝花学院附属医院普外科诊治的胃癌患者 38 例(胃癌组)和同期于医院体检健康志愿者 50 例(健康组)作为研究对象,采集 2 组人员血浆后检测 miR-216a 的表达水平。培养胃癌细胞株 SGC-7901,分为转染 miR-216a 模拟物的 miR-216a 组、转染阴性对照模拟物的 NC 组,检测细胞增殖活力、增殖基因及增殖信号通路的表达水平。**结果** 胃癌组血浆 miR-216a 的表达水平明显低于健康组($t/P = 11.703/0.000$)。转染模拟物后 6、12、18、24 h, miR-216a 组的细胞增殖活力值明显低于 NC 组($t/P = 2.812/0.023, 2.419/0.042, 2.625/0.030, 2.890/0.020$);转染模拟物后 24 h, miR-216a 组胃癌细胞中 CyclinD1、Ki-67、Bcl-2、Gli-1、c-myc 的 mRNA 表达水平及 PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK1/2 的蛋白表达水平均明显低于 NC 组($t/P = 3.829/0.005, 5.475/0.001, 3.950/0.004, 7.354/0.000, 4.503/0.002, 5.333/0.001, 3.196/0.013, 5.547/0.001, 5.963/0.001, 4.353/0.002$)。**结论** 胃癌患者血浆 miR-216a 的表达缺失,增加 miR-216a 表达能够抑制胃癌细胞的增殖。

【关键词】 胃癌;miR-216a;增殖活力;信号通路

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.012

Expression of plasma microRNA-216a in patients with gastric cancer and its regulation on malignant biological behavior of gastric cancer cells REN Juan*, YU Qinglong, BIAN Xijie, ZHANG Bangzhu, ZENG Angui. *Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Panzhihua College, Sichuan Province, Panzhihua 617000, China

Corresponding author: ZENG Angui, E-mail: lvjj80@163.com

【Abstract】 Objective To observe the expression of plasma microRNA-216a in patients with gastric cancer and its regulation on the malignant biological behavior of gastric cancer cells. **Methods** Thirty-eight patients with gastric cancer (gastric cancer group) and 50 healthy volunteers (healthy group) were selected as the subjects from March 2016 to December 2018 in the general surgery department of the Affiliated Hospital of Panzhihua University. The expression of microRNA-216a was detected after collecting the plasma of two groups. Cultured gastric cancer cell line SGC 7901 was divided into microRNA-216a group transfected with microRNA-216a mimic and NC group transfected with negative control mimic. Cell proliferation activity, expression of proliferation genes and proliferation signaling pathways were detected. **Results** The expression level of plasma microRNA-216a in the gastric cancer group was significantly lower than that in the healthy group ($t/P = 11.703/0.000$). At 6, 12, 18 and 24 hours after transfection, the cell proliferation activity of microRNA-216a group was significantly lower than that of NC group ($t/P = 2.812/0.023, 2.419/0.042, 2.625/0.030, 2.890/0.020$). At 24 hours after transfection, the expression levels of CyclinD1, Ki-67, Bcl-2, Gli-1, c-myc and PI3K, AKT, mTOR, MEK and ERK1/2 in gastric cancer cells of Mi-216a group were significantly lower than those of NC group ($t/P = 3.829/0.005, 5.475/0.001, 3.950/0.004, 7.354/0.000, 4.503/0.002, 5.333/0.001, 3.196/0.013, 5.547/0.001, 5.963/0.001, 4.353/0.002$). **Conclusion** The expression of microRNA-216a in plasma of patients with gastric cancer is absent. Increasing the expression of microRNA-216a can inhibit the proliferation of gastric cancer cells.

【Key words】 Gastric cancer; MicroRNA-216a; Proliferation; Gene; Signaling pathway

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,手术治疗、放疗化疗等用于胃癌的治疗使患者的预后得到了一定改善,但受到局部肿瘤复发、淋巴结转移、远处器官转移等因素的影响,胃癌患者的整体生存情况并不乐观^[1-2]。目前,胃癌的发病机制仍未阐明,进而也限制了靶向治疗药物的研发。微小 RNA(miRs)是一种在转录后水平调节基因表达的小分子 RNA,通过调节靶基因的表达来介导相应的生物学作用。miR-216a 是具有抑癌特性的 miR,在多项细胞研究中被证实能够抑制肺癌细胞、肾癌细胞、骨肉瘤细胞等恶性肿瘤细胞的增殖^[3-5]。有研究报道胃癌病灶内 miR-216a 的表达明显下调^[6],提示 miR-216a 可能在胃癌的发生发展中起到抑癌作用。本研究首先分析了胃癌患者血浆 miR-216 表达的变化,进一步以胃癌细胞为实验对象分析了 miR-216a 对胃癌细胞恶性生物学行为的调控作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2016 年 3 月—2018 年 12 月攀枝花学院附属医院普外科诊治的胃癌患者和同期于医院体检健康志愿者。胃癌患者均经病理学诊断且确诊时均接受过放疗化疗、生物治疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗,既往无其他恶性肿瘤病史。胃癌患者 38 例(胃癌组):男 22 例,女 16 例,年龄 39~61(45.67±8.23)岁;健康志愿者(健康组)50 例:男 31 例,女 19 例,年龄 35~58(44.85±8.51)岁。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,全部受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 血浆 miR-216a 测定 采集空腹肘静脉血 3 ml,以天根公司的 miRcute miRNA 提取分离试剂盒和 miRcute 增强型 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒分离血浆 miR 并反转录合成 cDNA,采用 miRcute 增强型 miRNA 荧光定量检测试剂盒对 cDNA 中的 miR-216a 进行扩增,根据扩增曲线计算 miR-216a 的表达水平^[7]。

1.3 胃癌细胞增殖活力、信号通路测定

1.3.1 材料:胃癌细胞株 SGC-7901 购自 Sigma 公司,细胞培养所用 DMEM、胎牛血清(FBS)、0.125%胰蛋白酶购自 Hyclone 公司,细胞增殖 MTS 检测试剂盒购自 Promega 公司,蛋白裂解液购自 Roche 公司,miR-216a 表达检测所用试剂盒购自北京天根公司,基因 mRNA 表达检测所用试剂盒购自北京康为世纪公司,PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK1/2 的单克隆抗体及相应的第二抗体购自 SantaCruz 公司。

1.3.2 细胞培养及分组:胃癌细胞株 SGC-7901 用含

有 10% FBS 的 DMEM 处理,细胞融合至 80% 后用 0.125% 胰蛋白酶进行消化和传代,传代后的细胞分为 miR-216a 组(转染 miR-216a 的模拟物)和阴性对照组(转染 NC 的模拟物)。

1.3.3 细胞增殖活力检测:转染模拟物后 6、12、18、24 h,向培养基中加入 MTS 试剂盒中的检测液,继续培养 4 h,而后将培养板放置在酶标仪上,读取 450 nm 波长处的吸光值,以此作为增殖活力值。

1.3.4 增殖基因 mRNA 表达检测:转染模拟物后 24 h,采用康为世纪公司的超纯 RNA 提取试剂盒和 SuperRT cDNA 第一链合成试剂盒分离细胞中的 RNA 并合成 cDNA,采用 UltraSYBR Mixture 试剂盒对 cDNA 中的 CyclinD1、Ki-67、Bcl-2、Gli-1、c-myc 基因进行扩增,根据扩增曲线计算基因的 mRNA 表达水平。

1.3.5 信号通路分子蛋白表达检测:转染模拟物后 24 h,采用蛋白裂解液分离提取细胞中的总蛋白,高温变性后将蛋白样本加入聚丙烯酰胺分离凝胶中,电泳分离蛋白后进行电转膜,将分离凝胶中的蛋白样本电转移至 NC 膜后用 5% 脱脂牛奶对 NC 膜进行封闭,2 h 后用 PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK1/2 的第一抗体对 NC 膜进行孵育,4℃ 过夜后取出,孵育第 2 抗体 2 h。最后用 ECL 显影系统显示得到 PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK1/2 的蛋白条带,根据条带灰度值计算蛋白表达水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血浆 miR-216a 表达比较 胃癌组血浆 miR-216a 表达为(0.64±0.10),健康组为(1.02±0.18),2 组比较差异有统计学意义($t=11.703$, $P=0.000$)。

2.2 2 组胃癌细胞增殖活力值比较 转染模拟物后 6、12、18、24 h,miR-216a 组的细胞增殖活力值明显低于阴性对照组($P<0.05$),见表 1。

2.3 2 组转染模拟物对胃癌细胞中增殖基因表达比较 转染模拟物后 24 h,miR-216a 组胃癌细胞中 CyclinD1、Ki-67、Bcl-2、Gli-1、c-myc 的 mRNA 表达水平均明显低于阴性对照组($P<0.01$),见表 2。

2.4 2 组转染模拟物对胃癌细胞中增殖信号通路蛋白表达比较 转染模拟物后 24 h,miR-216a 组胃癌细胞中 PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK1/2 的蛋白表达水平均明显低于阴性对照组($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

胃癌发病机制及靶向治疗手段一直是消化道肿瘤领域的研究热点。miR-216a 是具有抑癌特性的 miR, 在多种恶性肿瘤细胞中均被证实能够起到抑制细胞增殖、侵袭的作用, 但关于 miR-216a 在胃癌中表达的变化及价值并未明确。为了明确 miR-216a 在胃癌发生发展中所起的作用, 本研究首先对胃癌患者血浆中 miR-216a 表达的变化进行了分析, 胃癌患者血浆中 miR-216a 的表达水平明显低于健康志愿者, 提示 miR-216a 的低表达与胃癌的发生有关, 增加 miR-216a 可能是治疗胃癌的潜在靶点。在此基础上, 本研究进一步以离体培养的 SGC-7901 胃癌细胞株为实验对象, 通过转染 miR-216a 的模拟物来增加细胞内 miR-216a 的表达, 进而探究 miR-216a 对胃癌细胞增殖的调节及增加 miR-216a 对胃癌的潜在治疗价值。转染模拟物 6、12、18、24 h 后, miR-216a 模拟物均能使胃癌细胞的增殖活力明显下降, 提示 miR-216a 在胃癌发生发展过程中具有抑癌作用, 增加 miR-216a 可能起到治疗胃癌的作用。

miRs 发挥生物学作用的方式是在转录后水平调节基因表达, 通过基因表达的改变产生生物学效应。miR-216a 作为具有抑癌特性的 miR, 能够靶向抑制多种增殖基因的表达使增殖基因介导的促增殖作用减弱, 进而发挥其抑癌作用。在胃癌发生发展过程中, CyclinD1、Ki-67、Bcl-2、Gli-1、c-myc 是已知的重要增殖

基因。CyclinD1 编码的产物直接参与细胞周期进程的调控, 能够加速细胞周期、促进细胞有丝分裂^[8]; Ki-67 的编码产物是一类核增殖抗原, 在细胞核内参与 DNA 的复制并与细胞的增殖活力直接相关^[9]; Bcl-2 的编码产物对线粒体内细胞色素 C 的释放具有阻碍作用, 通过阻碍细胞色素 C 释放来增强细胞的增殖活力^[10-11]; Gli1 和 c-myc 是 2 种原癌基因, 能够通过多途径诱导细胞恶变、促进细胞增殖^[12-13]。本研究在转染模拟物后 24 h 检测了细胞中上述增殖基因表达的变化, miR-216a 组胃癌细胞中 CyclinD1、Ki-67、Bcl-2、Gli-1、c-myc 的 mRNA 表达水平均明显低于阴性对照组, 表明 miR-216a 对胃癌细胞中多种增殖基因的表达具有抑制作用, 进而提示靶向抑制增殖基因表达可能是 miR-216a 降低胃癌细胞增殖活力的分子途径。

在癌细胞增殖过程中, 增殖基因高表达后表达产物引起细胞增殖活力的改变涉及复杂的生物信号转导。PI3K/AKT/mTOR 信号通路和 MEK/ERK1/2 信号通路是与多种恶性肿瘤细胞增殖密切相关的通路。在 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活过程中, PI3K 和 AKT 依次发生磷酸化并活化, 进而引起 mTOR 发生磷酸化并启动下游多种增殖基因的表达^[14-15]。在 MEK/ERK1/2 信号通路的激活过程中, MEK 首先发生磷酸化活化, 引起下游 MAPK 家族中的多个成员发生磷酸化后进一步造成 ERK1/2 磷酸化活化, 活化的 ERK1/2 能够进入细胞核调节多种增殖基因的表达^[16-17]。本

表 1 阴性对照组和 miR-216a 组细胞增殖活力值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	6 h	12 h	18 h	24 h
阴性对照组	5	0.82 ± 0.15	1.01 ± 0.16	1.18 ± 0.21	1.35 ± 0.17
miR-216a 组	5	0.60 ± 0.09	0.78 ± 0.14	0.89 ± 0.13	1.03 ± 0.18
t 值		2.812	2.419	2.625	2.890
P 值		0.023	0.042	0.030	0.020

表 2 阴性对照组和 miR-216a 组细胞中增殖基因表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CyclinD1	Ki-67	Bcl-2	Gli-1	c-myc
阴性对照组	5	1.03 ± 0.19	1.01 ± 0.17	1.04 ± 0.18	0.97 ± 0.15	1.02 ± 0.16
miR-216a 组	5	0.67 ± 0.09	0.55 ± 0.08	0.71 ± 0.05	0.45 ± 0.05	0.64 ± 0.10
t 值		3.829	5.475	3.950	7.354	4.503
P 值		0.005	0.001	0.004	0.000	0.002

表 3 阴性对照组和 miR-216a 组细胞中增殖信号通路蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PI3K	AKT	mTOR	MEK	ERK1/2
阴性对照组	5	1.03 ± 0.18	0.97 ± 0.15	1.01 ± 0.14	1.05 ± 0.19	1.02 ± 0.17
miR-216a 组	5	0.55 ± 0.09	0.72 ± 0.09	0.61 ± 0.08	0.51 ± 0.07	0.68 ± 0.04
t 值		5.333	3.196	5.547	5.963	4.353
P 值		0.001	0.013	0.001	0.001	0.002

研究在转染模拟物后 24 h 检测了细胞中上述信号通路分子磷酸化的程度, 结果发现 miR-216a 组胃癌细胞中 PI3K、AKT、mTOR、MEK、ERK1/2 的蛋白表达水平均明显低于阴性对照组, 提示 miR-216a 对胃癌细胞中介导增殖的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和 MEK/ERK1/2 信号通路具有抑制作用, 通过抑制信号通路的活化来起到抗癌作用。

综上所述, 胃癌患者血浆 miR-216a 的表达缺失, 且增加 miR-216a 表达能够抑制胃癌细胞的增殖, 具体表现为 miR-216a 能够靶向抑制多种增殖基因的表达及增殖信号通路的活化。

利益冲突: 无

作者贡献声明

任娟: 进行实验操作及论文撰写; 余青龙、张帮柱: 临床样本收集; 卞西杰: 数据统计; 曾安贵: 论文审核与修改

参考文献

- [1] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [2] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [3] Sun Y, Hu B, Wang Y, et al. miR-216a-5p inhibits malignant progression in small cell lung cancer: involvement of the Bcl-2 family proteins[J]. Cancer Manag Res, 2018, 18(10): 4735-4745. DOI: 10.2147/CMAR.S178380.
- [4] Chen P, Quan J, Jin L, et al. miR-216a-5p acts as an oncogene in renal cell carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 4039-4046. DOI: 10.3892/etm.2018.5881.
- [5] Ji Q, Xu X, Li L, et al. miR-216a inhibits osteosarcoma cell proliferation, invasion and metastasis by targeting CDK14[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3103. DOI: 10.1038/cddis.2017.499.
- [6] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C(T)}$ Method[J]. Methods, 2001, 25(4): 402-408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262.
- [7] 邵焕军, 赵振伶, 郝丽娜, 等. miR-216a-5p 靶向作用于 PAK2

对膀胱癌细胞增殖和凋亡影响的体外研究[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(6): 151-155. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.035.

- [8] 王军, 赵醒, 赵宇阳, 等. CyclinD1、细胞分裂周期蛋白 C25B 与胃癌的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1456-1458. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.06.073.
- [9] 韩璐, 孙吉瑞, 赵文明, 等. 胃癌组织中 CerbB-2、EGFR、bcl-2、P53、Ki-67 的表达及相关性[J]. 河北医学, 2018, 24(1): 159-162. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2018.01.042.
- [10] Soylemez F, Ay OI, Ay E, et al. Effect of EGF on Bax, Bcl-2 and Fas expression in ulcerous disease and N87 cell line[J]. Bratisl Lek Listy, 2017, 118(11): 695-701. DOI: 10.4149/BLL_2017_131.
- [11] Jin J, Xiong Y, Cen B. Bcl-2 and Bcl-xL mediate resistance to receptor tyrosine kinase-targeted therapy in lung and gastric cancer[J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(10): 1141-1149. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000561.
- [12] 杨冬野, 焦洋, 檀碧波, 等. Gli1 基因在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞生物学特性的影响[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(1): 63-67. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20180112.
- [13] Gurung SK, Dana S, Mandal K, et al. Downregulation of c-Myc and p21 expression and induction of S phase arrest by naphthalene diimide derivative in gastric adenocarcinoma cells[J]. Chem Biol Interact, 2019, 304: 106-123. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.02.010.
- [14] Bei S, Li F, Li H, et al. Inhibition of gastric cancer cell growth by a PI3K-mTOR dual inhibitor GSK1059615[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(1): 13-20. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.02.032.
- [15] Ge Y, Liu H, Qiu X, et al. Genetic variants in PI3K/Akt/mTOR pathway genes contribute to gastric cancer risk[J]. Gene, 2018, 670: 130-135. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.093.
- [16] Ahn S, Brant R, Sharpe A, et al. Correlation between MEK signature and Ras gene alteration in advanced gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(64): 107492-107499. DOI: 10.18632/oncotarget.18182.
- [17] Wang Y, Xiao H, Wu H, et al. G protein subunit α_q regulates gastric cancer growth via the p53/p21 and MEK/ERK pathways[J]. Oncol Rep, 2017, 37(4): 1998-2006. DOI: 10.3892/or.2017.5500.

(收稿日期: 2019-04-24)

游离脂肪酸受体 FFAR4/GPR120 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义

郭文静, 伍春梅, 居琦, 李金平

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81760482); 宁夏自然科学基金资助项目(NZ17138)

作者单位: 750004 银川, 宁夏医科大学总医院肿瘤医院肿瘤外一科[郭文静(现于山东省德州市第二人民医院乳腺二科工作)、李金平]; 750004 银川, 宁夏医科大学(伍春梅、居琦)

通信作者: 李金平, E-mail: 2634497264@qq.com

【摘要】目的 观察 GPR120 蛋白在乳腺癌患者癌组织与癌旁正常组织中的表达, 并分析其表达与临床病理特征之间的关系。**方法** 收集 2016 年 10 月—2017 年 10 月于宁夏医科大学总医院肿瘤医院肿瘤外一科行手术获取的乳腺癌石蜡标本 125 份及癌旁正常组织标本 63 份, 采用免疫组织化学染色方法检测 GPR120 蛋白在 2 种组织中的表达情况, 结合临床病理资料进行统计学分析。**结果** GPR120 在乳腺癌组织中呈高表达, 阳性率为 90.4%, 明显高于癌旁正常组织 31.7% ($\chi^2/P=69.629/0.000$); GPR120 蛋白在乳腺癌不同的分子分型中表达差异均无统计学意义 ($\chi^2/P=5.859/0.119$); GPR120 蛋白表达在浸润性小叶癌、浸润性导管癌及其他类型癌中的阳性表达率依次升高, 分别为 75.0%、93.7% 和 100%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2/P=8.186/0.017$); GPR120 蛋白表达与 Ki-67 表达呈正相关, 与 ER 的表达呈负相关 ($r/P=0.220/0.014$ 、 $-0.232/0.009$)。**结论** GPR120 蛋白在人乳腺癌组织中呈高表达且与 Ki-67 及 ER 的表达相关, 可能在乳腺癌的发展中起促癌作用。

【关键词】 FFAR4/GPR120; 乳腺癌; 免疫组化; 临床病理学

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.013

Expression and clinical significance of free fatty acid receptor FFAR4/GPR120 in breast cancer GUO Wenjing*, WU Chunmei, JU Qi, LI Jinping. * First Department of Oncology Surgery, Dezhou Second People's Hospital, Shandong Province, Dezhou 253000, China

Corresponding author: LI Jinping, E-mail: 2634497264@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the expression of GPR120 protein in breast cancer tissues and adjacent normal tissues, and to analyze the relationship between its expression and clinicopathological characteristics. **Methods** From October 2016 to October 2017, 125 paraffin specimens of breast cancer and 63 normal tissue specimens were collected from the Department of Surgery, Oncology Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of GPR120 protein in two tissues. Statistical analysis was performed with clinical and pathological data. **Results** The positive rate of GPR120 in breast cancer tissue was 90.4%, which was significantly higher than that in normal adjacent tissues (31.7%) ($\chi^2/P=69.629/0.000$). There was no significant difference in the expression of GPR120 protein in different molecular types of breast cancer ($\chi^2/P=5.859/0.119$); the positive expression rate of GPR120 protein in invasive lobular carcinoma, invasive ductal carcinoma and other types of cancer increased in turn, which was 75.0%, 93.7%, and 100%, respectively. The difference was statistically significant ($\chi^2/P=8.186/0.01$). GPR120 expression was positively correlated with Ki 67 expression and negatively correlated with ER expression ($r/P=0.220/0.014$, $-0.232/0.009$). **Conclusion** GPR120 protein is highly expressed in human breast cancer tissues and is associated with the expression of Ki 67 and ER, which may play a role in promoting the development of breast cancer.

【Key words】 FFAR4/GPR120; Breast neoplasms; Immunohistochemical; Clinicopathology

中国已成为乳腺癌发病率全球增长最快的国家之一, 乳腺癌发病率位居我国女性恶性肿瘤首位^[1]。目前对于乳腺癌的发病机制在分子领域中的研究发展迅

速, GPR120 近期被研究证实为长链脂肪酸受体, 属于进化高度保守的视紫红质家族孤儿受体, 链长度不同的长链脂肪酸(LCFAs)能够结合并活化 GPR120, 进而

激活不同的信号通路而发挥不同的生物学功效^[2]。作为 ω -3 脂肪酸的受体 GPR120, 大多数研究局限于肥胖和炎症反应等一些代谢性疾病的领域, 其中炎症反应可作为多种恶性肿瘤发生的危险因素, 因此, 近年来已有不少关于 GPR120 与恶性肿瘤组织发生发展的相关研究^[3]。目前 GPR120 与癌症进展相互关系的研究结果不一, 相关研究数据显示其在不同肿瘤中发挥着不同的生物学作用, 尤其是在乳腺癌发生发展中的作用尚不明确。本研究采用了免疫组织化学染色法检测 GPR120 在人乳腺癌组织和癌旁正常组织中的表达, 结合临床病理资料, 进而分析其与临床病理学特征的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2016 年 10 月—2017 年 10 月宁夏医科大学总医院肿瘤医院肿瘤外一科行手术获取的乳腺癌石蜡标本 125 份及癌旁正常组织标本 63 份, 所有病例术前均未接受放疗、化疗及其他抗肿瘤治疗, 排除合并其他恶性肿瘤和癌前病变者以及患有严重的心、肺等器质性病变或严重的肝肾功能损害者。所有纳入患者均为女性, 年龄 27 ~ 80 (49.62 ± 10.32) 岁, < 35 周岁 10 例, 35 ~ 55 岁 87 例, > 55 岁 28 例; 病理类型, 浸润性小叶癌 20 例, 浸润性导管癌 96 例, 其他特殊类型乳腺癌 9 例; 组织学分级, I 级 14 例, II 级 49 例, III 级 41 例; pTNM 分期 (根据 AJCC 乳腺癌 TNM 分期 2017 年版), I 期 43 例, II 期 56 例, III 期 26 例; 伴腋窝淋巴结转移 57 例, 无腋窝淋巴结转移 68 例。依据乳腺癌组织中雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 及细胞增殖核抗原 Ki-67 的表达情况, 可将其分为 4 种不同的乳腺癌分子亚型: Luminal A 型 (35 例)、B 型 (48 例)、HER-2 过表达型 (18 例) 与三阴性乳腺癌 (TNBC 型) (24 例); 不同分子分型的乳腺癌, 其疾病的进展、治疗的方式、治疗疗效、复发及转移都不尽相同^[4]。

1.2 观察指标与方法

本研究经脱蜡和水化、抗原修复、过氧化物封闭、一抗孵育 (以 PBS 缓冲液代替一抗为空白对照, 以已知阳性切片为阳性对照; 一抗兔抗人 GPR120 抗体的工作浓度为 1:150, 兔抗人 GPR120 抗体购自英国 ABCAM 公司)、二抗孵育 (二抗为快捷型酶标羊抗鼠/兔 IgG 聚合物, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司)、DAB 显色 (浓缩型 DAB 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司)、干燥封片等免疫组化染色 SP 法步骤, 其均在病理科实验专业技术人员的指导下严格按照试剂说明书进行。

1.2.1 GPR120 蛋白表达检测: GPR120 主要在细胞

膜呈阳性表达, 部分表达于细胞质, 以黄色、棕黄色着色为主, 最终运用双盲法进行结果观察, 由 2 位病理医师在显微镜下进行阅片, 采用半定量评估法进行结果判读^[5]。

1.2.2 ER、PR、雄激素受体 (AR)、HER-2 和 Ki-67 等指标: 直接从宁夏医科大学总医院病例信息系统中获取。

1.3 结果判断

采取半定量评估方法对 GPR120 在组织中的阳性表达情况进行结果判读: (1) 依据染色强度评分, 无色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 黄褐色为 3 分; (2) 依据阳性染色细胞百分率计分, < 10% 记作 0 分, 10% ~ 25% 记作 1 分, > 25% ~ 50% 记作 2 分, > 50% ~ 75% 记作 3 分, > 75% 记作 4 分; 最后将 (1) × (2) 的结果作为阳性指数 (0 ~ 12 分) 进行判定, < 4 分为阴性, ≥ 4 分为阳性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Spearman 相关性分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织及癌旁正常组织 GPR120 蛋白表达比较

GPR120 蛋白在细胞膜呈阳性表达为主, 部分于细胞质呈阳性表达, 以黄色、棕黄色着色为主 (图 1 见封 3); 乳腺癌组织 GPR120 蛋白阳性表达率为 90.4% (113/125) 高于癌旁正常组织的 31.7% (20/63) (P < 0.01), 见表 1。

表 1 乳腺癌组织及癌旁正常组织中 GPR120 蛋白表达比较 [例(%)]

组 织	n	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
乳腺癌组织	125	113 (90.4)	12 (9.6)	69.629	< 0.001
癌旁正常组织	63	20 (31.7)	43 (68.3)		

2.2 GPR120 蛋白在乳腺癌不同分子分型中的表达比较

在 HER-2 过表达型和 TNBC 型乳腺癌中 GPR120 蛋白的阳性表达率比 Luminal 型乳腺癌中的表达较高, 但是在这 4 种不同的乳腺癌分子分型中, GPR120 蛋白的阳性表达比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 2。

2.3 不同临床病理特征患者 GPR120 蛋白表达比较

GPR120 蛋白表达在乳腺癌不同病理类型中比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 而在不同年龄、绝经状

态、组织学分级、病理分期、肿瘤大小以及淋巴结转移等之间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 GPR120 蛋白在乳腺癌不同分子

分型中表达比较 [例(%)]

分子分型	例数	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
Luminal A 型	35	30(85.7)	5(14.3)	4.079	0.253
Luminal B 型	48	42(87.5)	6(12.5)		
HER-2 过表达型	18	18(100.0)	0		
TNBC 型	24	23(95.8)	1(4.2)		

表 3 乳腺癌患者不同临床病理特征

GPR120 蛋白表达比较 [例(%)]

临床病理特征	例数	GPR120 蛋白表达		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
年龄(岁)				0.268	0.875
<35	10	9(90.0)	1(10.0)	1.324	0.250
35~55	87	78(89.7)	9(10.3)		
>55	28	26(92.9)	2(7.1)		
绝经状态				0.119	0.942
绝经前	39	33(84.6)	6(15.4)		
绝经后	86	80(93)	6(7.0)	1.266	0.531
组织学分级					
I 级	14	13(92.9)	1(7.1)		
II 级	49	46(93.9)	3(6.1)	8.186	0.017
III 级	41	39(95.1)	2(4.9)		
病理分期					
I 期	43	40(93.0)	3(7.0)	1.445	0.486
II 期	56	51(91.1)	5(8.9)		
III 期	26	22(84.6)	4(15.4)		
病理类型				0.868	0.352
浸润性小叶癌	20	15(75.0)	5(25.0)		
浸润性导管癌	96	90(93.7)	6(6.3)		
其他类型癌	9	9(100.0)	0(0)	0.268	0.875
肿瘤大小					
T1	76	67(88.2)	9(11.8)		
T2	47	44(93.6)	3(6.4)	0.092	0.762
T3	2	2(100.0)	0(0)		
淋巴结转移					
阴性	68	63(92.6)	5(7.4)	0.092	0.762
阳性	57	50(87.7)	7(12.3)		

2.4 不同乳腺癌标记物表达患者中 GPR120 蛋白表达比较 GPR120 蛋白表达在不同 ER 和 Ki-67 表达患者中比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而在不同 PR、AR 及 HER-2 表达患者中比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.5 GPR120 蛋白表达与肿瘤标志物相关性分析 经进一步相关性分析,GPR120 蛋白表达与 Ki-67 的表达呈正相关($r = 0.220, P = 0.014$),与 ER 的表达呈负相关($r = -0.232, P = 0.009$),与病理类型无相关

性($r = -0.240, P = 0.07$)。

表 4 在乳腺癌常规检测分子标记物中

GPR120 蛋白表达比较 [例(%)]

分子指标	例数	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
ER				5.154	0.023
阴性	42	42(100.0)	0	1.405	0.236
阳性	83	71(85.5)	12(14.5)		
PR				0.962	0.327
阴性	62	58(93.5)	4(6.5)	4.540	0.033
阳性	63	55(87.3)	8(12.7)		
HER-2				0.092	0.762
阴性	95	84(88.4)	11(11.6)	0.092	0.762
阳性	30	29(96.7)	1(3.3)		
Ki-67				0.092	0.762
≤14%	41	35(81.4)	8(18.6)	0.092	0.762
>14%	83	77(95.1)	4(4.9)		
AR				0.092	0.762
阴性	35	33(94.3)	2(5.7)	0.092	0.762
阳性	85	77(90.6)	8(9.4)		

3 讨论

近年来已有不少关于 GPR120 与恶性肿瘤组织发生发展的相关研究。有学者先后研究了前列腺癌、乳腺癌及卵巢癌,研究数据证实 ω -3 脂肪酸对前列腺癌细胞的抑制作用可以由 FFAR 介导,且主要由 GPR120 介导,首次确定了卵巢癌细胞中 FFARs 的潜在抑制作用^[6-8]。

本研究采用免疫组织化学染色法证实了 GPR120 蛋白在人乳腺癌组织中表达,与之前多项研究 FFA4 在乳腺癌细胞株中表达的结果相一致^[9]。根据免疫组化染色的结果统计分析 GPR120 蛋白在人乳腺癌组织中及癌旁正常乳腺组织中表达的差异,本结果显示,在乳腺癌中 GPR120 蛋白的阳性表达率为 90.4%,明显高于癌旁正常组织,与 Zhu 等^[10]研究结果一致。这一结果提示在乳腺癌组织中 GPR120 可能起着促进肿瘤进展的作用,作为癌症治疗药物靶点的潜在作用,同时有助于实现个体化治疗。

常规的乳腺癌分子生物学指标不仅能够预测肿瘤对临床治疗的反应,还能够帮助临床判断肿瘤患者的预后。本研究依照 GPR120 蛋白的表达,对乳腺癌常规检测的分子指标之间的关系进行统计学分析结果显示,GPR120 在乳腺癌组织中的表达与 ER 以及 Ki-67 的表达具有相关性,且差异有统计学意义,与 PR、AR、HER-2 的表达无统计学意义;ER 的表达可作为一项判断乳腺癌患者预后是否良好的指标,ER 阴性的乳腺癌患者提示预后较差。Ki-67 作为增殖相关的核抗原,其表达率越高则提示着预后越差^[11]。本实验结果显

示 GPR120 蛋白的表达与 Ki-67 的表达呈正相关,且在 ER 阴性的乳腺癌组织中的表达明显高于 ER 阳性乳腺癌组织,由此可推测 GPR120 阳性乳腺癌患者的预后可能会较阴性患者的预后差,这预示着 GPR120 的表达与否可作为判断乳腺癌患者预后是否良好的指标。之前的研究报道显示乳腺浸润性小叶癌有更良好的生物学表型,如更多的 ER 阳性、Ki-67 的低表达^[12],本研究随后综合 GPR120 蛋白的表达情况,统计分析了其临床病理特征的相关性,分析结果显示 GPR120 蛋白的表达与乳腺癌的病理类型状态具有相关性,其在浸润性导管癌和其他类型乳腺癌中阳性表达较高,在浸润性小叶癌中的表达较低,该结果预示着 GPR120 在乳腺癌组织中可能存在促进作用,导致乳腺癌疾病的进展。

研究进一步分析了 GPR120 蛋白在不同分子分型乳腺癌之间的表达情况,数据显示 HER-2 过表达型和 TNBC 型较 Luminal 型的乳腺癌 GPR120 蛋白的阳性表达率高,但在 4 种不同的乳腺癌分子分型中,GPR120 蛋白的阳性表达差异无统计学意义,可能由于本次研究样本量相对较小,后续仍需要更多的研究去证实其在分子分型之间的意义。

综上,本研究发现,GPR120 蛋白在乳腺癌组织中的表达显著高于其在癌旁正常组织中的表达;相比以前的实验研究,本研究首次发现乳腺癌组织中的 GPR120 蛋白的表达与 Ki-67 的表达及 ER 的表达有相关性,这一结果表明 GPR120 或可作为乳腺癌患者不良预后的预测指标;另外数据显示 HER-2 过表达型和 TNBC 型较 Luminal 型的阳性率高,虽然差异无明显统计学意义,但可能由于不同分子分型样本量相对较小所致,后续仍需要更多的研究去证实其在分子分型之间的意义;另外研究纳入人群均为可手术乳腺癌患者的组织标本,对于病理 IV 期的乳腺癌患者中 GPR120 的表达仍待确定;其次,研究仅依据 GPR120 蛋白的表达与乳腺癌常规检测分子标记物之间的相互关系,大胆地推测 GPR120 的高表达或可作为乳腺癌患者不良预后的预测指标,但是并未对纳入患者进行后期的追踪随访,以探究其与患者的无病生存时间、五年生存率及总生存率的关系。

利益冲突:无

作者贡献声明

郭文静:设计研究方案,实施研究过程,分析整理数据以及论文撰写;伍春梅、居琦:参与文章的修改;李金平:提供研究方向、研究思路及研究选题,分析试验数据及论文审核

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(1):1-10. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01.
- [2] 赵乃倩, 荣青峰, 张鑫. GPR120 的结构特征、生物学功能及作用机制[J]. *生理科学进展*, 2013, 44(4):291-296. DOI:10.3969/j.issn.0559-7765.2013.04.010.
- [3] Talukdar S, Olefsky JM, Osborn O, et al. Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011, 32(9):543-550. DOI:10.1016/j.tips.2011.04.004.
- [4] 李双, 范红敏, 肖菲菲. 同分子分型及临床病理特征与乳腺癌术后患者预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(1):39-44. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2016.01.009.
- [5] 陶爽, 刘尧邦, 刘清媛, 等. 沉默信息调节因子 1 在人乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(7):779-782. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2016.07.013.
- [6] Liu Z, Hopkins MM, Zhang Z, et al. Omega-3 fatty acids and other FFA4 agonists inhibit growth factor signaling in human prostate cancer cells[J]. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2015, 352(2):380-394. DOI:10.1124/jpet.114.218974.
- [7] Hopkins MM, Zhang Z, Liu Z, et al. Eicosapentanoic Acid and Other Free Fatty Acid Receptor Agonists Inhibit Lysophosphatidic Acid- and Epidermal Growth Factor-Induced Proliferation of Human Breast Cancer Cells[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2016, 5(2):E16. DOI:10.3390/jcm5020016.
- [8] Hopkins MM, Meier KE. Free fatty acid receptor (FFAR) agonists inhibit proliferation of human ovarian cancer cells[J]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 2017, 122:24-29. DOI:10.1016/j.plefa.2017.06.013.
- [9] Chung H, Lee YS, Mayoral R, et al. Omega-3 fatty acids reduce obesity-induced tumor progression independent of GPR120 in a mouse model of postmenopausal breast cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(27):3504-3513. DOI:10.1038/onc.2014.283.
- [10] Zhu S, Jiang X, Jiang S, et al. GPR120 is not required for ω -3 PUFAs-induced cell growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells[J]. *Cell Biology International*, 2017, 42(2):180-186. DOI:10.1002/cbin.10883.
- [11] 周素娟, 郭华. Ki-67 在乳腺浸润性导管癌不同分子亚型中的表达及意义[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(36):2895-2897. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.36.012.
- [12] Weigelt B, Geyer FC, Natrajan R, et al. The molecular underpinning of lobular histological growth pattern: a genome-wide transcriptomic analysis of invasive lobular carcinomas and grade- and molecular subtype-matched invasive ductal carcinomas of no special type[J]. *Journal of Pathology*, 2010, 220(1):45-57. DOI:10.1002/path.2629.

(收稿日期:2019-01-30)

计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板技术在骨盆骨折诊断及治疗中的应用

阿吉木·克热木, 祖丽菲亚·买买提艾力, 梁志林, 艾克白尔·吐逊

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFB1304205); 新疆“天山创新团队计划”项目(2017D14015)

作者单位: 844000 新疆喀什地区第一人民医院创伤骨科

通信作者: 艾克白尔·吐逊, E-mail: akberks@163.com

【摘要】目的 探讨计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板技术在骨盆骨折诊断及治疗中的应用价值。**方法** 选择 2015 年 6 月—2018 年 4 月新疆喀什地区第一人民医院创伤骨科收治的骨盆骨折患者 96 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组各 48 例, 其中对照组给予传统骨科切开复位内固定手术治疗, 观察组给予计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板技术治疗, 比较 2 组患者手术相关指标, 观察 2 组患者术后骨折愈合、盆骨功能及并发症情况。**结果** 观察组手术时间、术中出血量、术中输血量及骨折愈合时间均明显短于/低于对照组 ($t/P = 47.082/0.000$ 、 $57.416/0.000$ 、 $48.682/0.000$ 、 $23.284/0.000$); 观察组患者的术后愈合优良率高于对照组, 术后并发症发生率低于对照组 ($\chi^2/P = 6.095/0.014$ 、 $5.031/0.025$); 随访 1 年, 观察组 Matta 功能评分满意率和 Majeed 骨盆骨折评分优良率均明显高于对照组 ($\chi^2/P = 8.317/0.004$ 、 $7.207/0.007$)。**结论** 利用计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板技术可提高骨盆骨折诊断的准确性, 还可提高手术效率, 缩短患者骨折愈合时间, 降低术后并发症发生率。

【关键词】 计算机辅助数字化模型; 3D 打印导板技术; 骨盆骨折; 盆骨功能; 并发症

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.014

Application of computer aided digital model and 3D printing guide plate in diagnosis and treatment of pelvic fracture

AJIMU Keremu, ZULIFEIYA Maimaitiaili, LIANG Zhilin, AIKEBAIER Tuxun. Department of Traumatic Orthopaedics, First People's Hospital of Kashgar District, Xinjiang Province, Kashgar 844000, China

Corresponding author: AIKEBAIER Tuxun, E-mail: akberks@163.com

【Abstract】 Objective To explore the application value of the computer-aided digital model and 3D printing guide plate in the diagnosis and treatment of the pelvic fracture. **Methods** Ninety-six patients with pelvic fracture were selected from the Department of Traumatic Orthopaedics, the First People's Hospital of Kashgar, Xinjiang, from June 2015 to April 2018. They were randomly divided into the control group and observation group, 48 cases in each group. The control group was treated with traditional open reduction and internal fixation, while the observation group was treated with computer-aided digital model and 3D printing. Induction plate technique was used to treat the fracture, pelvic function and complications of the two groups after the operation. Relevant indicators of operation were compared between the two groups. Fracture healing, pelvic function, and complications of the two groups were observed. **Results** The operation time, intraoperative bleeding volume, intraoperative blood transfusion volume and fracture healing time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($t/P = 47.082/0.000$, $57.416/0.000$, $48.682/0.000$, $23.284/0.000$); the excellent healing rate in the observation group was higher than that in the control group, and the incidence of postoperative complications was lower than that in the control group ($\chi^2/P = 6.095/0.014$, $5.031/0.025$). After 1-year follow-up, the satisfaction rate of Matta functional score and the excellent and good rate of Majeed pelvic fracture score in the observation group were significantly higher than those in the control group ($\chi^2/P = 8.317/0.004$, $7.207/0.007$). **Conclusion** Using computer-aided digital model and 3D printing guide plate technology can improve the accuracy of pelvic fracture diagnosis, improve the efficiency of surgery, shorten the time of fracture healing, and reduce the incidence of postoperative complications.

【Key words】 Computer aided digital model; 3D printing guide plate technology; Pelvic fracture; Pelvic function; Complications

骨盆骨折是骨科常见的高能量损伤,受盆骨解剖结构及伤情复杂等因素影响,患者的致残率及病死率均很高^[1]。盆骨骨折的治疗方法可分为保守治疗和手术治疗,其中保守治疗周期长,易导致肌肉萎缩,且难以准确理想的对骨折进行修复,因此临床上以手术治疗为主^[2-3]。传统的手术治疗,常因不稳定性骨折、手术时间长及复位不够稳定等因素影响,增加患者手术风险,并且手术计划制定主要通过影像片在医生脑中模拟,对手术的准确性造成影响^[4]。近些年计算机辅助技术在骨科临床被推广应用,通过计算机辅助数字化模型设计,可对骨盆骨折进行迅速且准确的诊断,并通过 3D 打印技术制作个性化的导板,从而在术前进行准确规划^[5]。目前关于计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板技术在骨盆骨折手术中的报道较少,因此笔者通过对盆骨骨折患者给予计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板治疗,以期对骨盆骨折的快速诊断及治疗提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 6 月—2018 年 4 月新疆喀什地区第一人民医院创伤骨科收治的 96 例骨盆骨折患者作为研究对象,入选者均符合盆骨骨折诊断标准^[6],经影像学检查确诊。排除标准:(1)合并有心肝肾功能障碍者;(2)手术禁忌证者;(3)长期使用非甾体类及糖皮质激素类药物者;(4)合并其他部位骨折者。采用随机数字表法分为对照组和观察组 2 组,各 48 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 组患者基线资料比较

项 目	对照组 ($n = 48$)	观察组 ($n = 48$)	t/χ^2 值	P 值
男/女(例)	23/25	22/26	0.194	0.662
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	36.73 \pm 6.42	36.58 \pm 6.38	0.389	0.349
受伤原因[例(%)]			0.046	0.832
交通伤	17(35.42)	16(33.33)		
坠落伤	14(29.17)	12(25.00)		
摔伤	17(35.42)	20(41.67)		
骨折部位[例(%)]			0.188	0.665
双侧	20(41.67)	17(35.42)		
左侧	18(37.50)	19(39.58)		
右侧	10(20.83)	12(25.00)		
骨折性质[例(%)]			0.047	0.829
复杂性	15(31.42)	17(35.42)		
单纯性	33(68.58)	31(64.58)		

1.2 手术方法 对照组采用传统的盆骨骨折修复手

术:消毒铺巾,气管插管全麻后,髂腹股沟入路切口进行盆骨复位,C 臂 X 线机引导下,取仰卧位,沿髂骨前嵴做髂腹股沟入路的第一窗口切口。切口向前延长至髂嵴的最上部,向下达髂前下棘,骨膜下分离髂肌,向内侧牵开髂肌和腹腔器官,暴露髌髂关节,将 2 个尖 Hohmann 拉钩插入髌骨翼,向内侧牵开腹腔器官,髌髂关节通过筋膜显露后,用髌嵴上的大骨钳复位半骨盆。复位后用 2 个多孔骨盆重建钢板和 3.5 mm 螺丝钉将髌髂关节固定,置引流后关闭软组织,生理盐水冲洗伤口,检查无异常后,缝合包扎。

观察组采用计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板治疗:术前在计算机系统上将骨盆骨折断层以 DICOM 数据的形式导入 Mimics 20.0 软件中,通过定义上下、左右、前后方向后显示出水平面、冠状面、矢状面进行 360° 旋转观察,建立三维模型,从而确立骨盆骨折的部位、诊断及分型。将三维模型数据转化为 STL 格式,输入 3D 打印机(杭州铭展网络科技有限公司)中,打印出与真实骨盆骨折形状大小一致的全方位、立体骨折模型,根据此模型设计手术导板三维模型,将三维导板数据转化为 STL 格式,输入 3D 打印机中,打印出个体化设计的手术导板(见图 1),模拟手术操作从而制定手术方案。

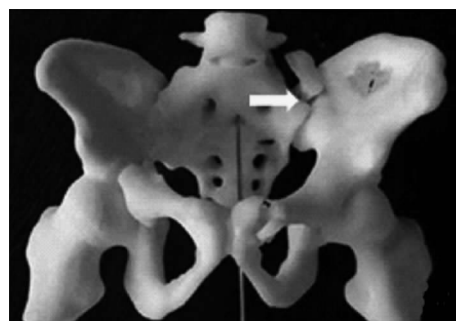


图 1 女性骨盆骨折患者计算机辅助数字化模型

实际操作:术前对手术导板进行消毒,患者气管插管全麻,仰卧于可透视手术台上,于腰骶椎下方垫一软枕,将患者稍抬高手术台。根据 3D 打印盆骨模型及 3D 打印导板,术前确定应使用的螺丝钉数目和位置。将 3D 打印导板与外固定支架匹配契合并贴合,根据耻骨支螺钉导向孔方向插入克氏针,从而确定皮肤穿入位置,做好切口,沿导板导向孔方向通过切口将导针钻入骨内,C 臂 X 线机确定好深度,然后松动导板连接处,沿导针的逆方向去下,沿导针拧入空心拉力钉,C 臂 X 线机透视骨盆正位、闭孔斜位、髌骨斜位确定螺钉位置合适,活动髌关节无异常后,缝合包扎。

2 组患者术后给予为期 5 d 的常规预防感染治疗, 并进行早期康复训练。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 手术效果情况: 对 2 组手术效果情况进行观察, 包括手术时间、术中出血量、术中输血量及骨折愈合时间。

1.3.2 骨折愈合及盆骨功能情况: (1) 术后 3 个月, 对骨折愈合情况进行评价^[7]。①优, 术后患者步态正常且无疼痛, 关节活动范围 >75%; (2) 良, 术后步态正常但有轻微疼痛, 关节活动范围在 50% ~ 75% 之间; ③及格, 术后患者轻度跛行伴中度疼痛, 关节活动范围 <50%; ④差, 术后患者跛行伴明显疼痛, 关节畸形。优良率 = (优 + 良) / 总例数 × 100%。(2) 骨折复位质量满意度评价^[8]。术后 6 个月, 采用 Matta 评分标准进行评价。①非常满意, 术后 X 线片显示, 移位 <1 mm; ②满意, 术后 X 线片显示, 移位 1 ~ 3 mm; ③不满意, 术后 X 线片显示, 移位 >3 mm。(3) 盆骨功能评估^[9]。随访 1 年, 根据 Majeed 骨盆骨折评分系统进行评估。①优, 评分 ≥ 85 分; ②良, 评分在 70 ~ 84 分之间; ③可, 评分在 55 ~ 69 分之间; ④差, 评分 <55 分。

1.3.3 术后并发症情况: 统计 2 组患者术后并发症发生率, 包括神经损伤、切口感染、骨折愈合不良、深静脉血栓等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件处理数据。符合正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,

组间采用 *t* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组手术相关指标的比较 观察组患者的手术时间、术中出血量、输血量及骨折愈合时间均明显短于/低于对照组 (*P* < 0.01), 见表 2。

2.2 2 组术后骨折愈合情况比较 观察组患者术后骨折愈合的优良率为 95.84% (46/48), 明显高于对照组患者的 79.17% (38/48), 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

2.3 2 组术后骨折复位质量满意度情况 随访 1 年, 术后观察组 Matta 功能评分满意度明显高于对照组 (*P* < 0.01), 见表 4。

表 4 2 组患者术后骨折复位质量满意度情况 [例(%)]

组别	例数	十分满意	满意	不满意	满意率 (%)
对照组	48	19(39.58)	19(39.58)	10(20.84)	79.16
观察组	48	28(58.34)	19(39.58)	1(2.08)	97.92
<i>U</i> / χ^2 值		<i>U</i> = 3.478			χ^2 = 8.317
<i>P</i> 值		<0.05			0.004

2.4 2 组术后盆骨功能情况比较 随访 1 年, 观察组 Majeed 骨盆骨折评分优良率均明显高于对照组 (*P* < 0.01), 见表 5。

2.5 2 组术后并发症情况比较 观察组患者术后并

表 2 2 组患者手术相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	术中出血量 (ml)	术中输血量 (ml)	愈合时间 (d)
对照组	48	249.26 ± 9.53	838.63 ± 98.57	754.14 ± 62.53	89.65 ± 9.44
观察组	48	151.37 ± 8.26	413.28 ± 25.46	306.28 ± 21.43	67.37 ± 8.25
<i>t</i> 值		47.082	57.416	48.682	23.284
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 2 组患者术后骨折愈合情况比较 [例(%)]

组别	例数	优	良	及格	差	优良率 (%)
对照组	48	20(41.67)	18(37.50)	6(12.50)	4(8.33)	79.17
观察组	48	30(62.50)	16(33.34)	1(2.08)	1(2.08)	95.84
<i>U</i> / χ^2 值		<i>U</i> = 3.126				χ^2 = 6.095
<i>P</i> 值		<0.05				0.014

表 5 2 组患者术后盆骨功能情况比较 [例(%)]

组别	例数	优	良	可	差	优良率 (%)
对照组	48	19(39.58)	18(37.50)	6(12.50)	5(10.42)	77.08
观察组	48	29(60.42)	17(35.42)	1(2.08)	1(2.08)	95.84
<i>U</i> / χ^2 值		<i>U</i> = 4.126				χ^2 = 7.207
<i>P</i> 值		<0.05				0.007

发病总发生率明显低于对照组 ($\chi^2 = 5.031, P = 0.025$), 见表 6。

3 讨论

盆骨骨折是临床常见的骨科损伤, 在全身骨折中可占到 3% 左右, 骨盆骨折常会合并多发损伤, 导致患者伤情严重, 具有较高的致残率和病死率^[10-11]。因盆骨形态不规则, 解剖结构复杂, 周围分布重要的神经和血管, 临床治疗难度大、风险高, 若处理不当会加重患者创伤, 导致畸形及神经损伤等并发症, 给患者生活质量带来严重影响, 因此盆骨骨折是骨科临床最棘手的问题之一, 盆骨骨折修复是骨科领域最具挑战性的手术^[12-13]。

随着计算机技术的不断发展, 计算机辅助骨科手术在骨科领域中被越来越广泛地应用, 并使骨科微创技术得到不断提高^[14]。通过结合医学影像数据, 利用快速成型技术制作的骨模型, 对骨科手术有极大的应用价值。3D 打印技术是一种新型的快速成型技术, 通过计算机软件进行三维数据重建, 逐层打印、叠加成型的方式将可黏合材料打印成目标物体^[15]。有研究表明^[16], 计算机辅助数字化模型及 3D 打印技术, 可对盆骨骨折进行准确的诊断, 明显高于传统的 CT 和 X 线诊断。

近些年 3D 打印技术在骨科被越来越多地应用, 包括术前计划、手术导板、手术置入物打印等方面, 其中 3D 打印导引板技术应用最广, 尤其对复杂的盆骨骨折的诊疗效果明显^[17-18]。本研究结果显示, 观察组患者的手术时间、术中出血量及输血量、骨折愈合时间均明显低于对照组 ($P < 0.01$), 这是因为通过计算机辅助数字化模型, 可对骨折部位进行全方位的模拟观察, 并可观察骨折部位骨质的详细情况, 而传统手术仅可通过术前 CT 三维重建结果观察盆骨骨折情况, 不能够实现任意角度的观察, 医师术前在脑中模拟手术, 然后制定手术计划, 从而严重影响手术的进程, 增加手术时间, 并增加术中出血量。通过计算机辅助数字化模型及 3D 打印技术可使医师触摸盆骨骨折线的走行方向, 充分了解骨折块的具体形态, 观察周围血管情况, 从而术前可对手术进行精确规划, 确保手术的顺利进行, 缩短手术时间, 减少术中出血量及术中输血, 利

于患者术后快速康复, 缩短骨折愈合时间^[19]。

本研究结果显示, 观察组患者的术后愈合优良率比对照组高, 且术后并发症发生率较低 ($P < 0.05$); 随访 1 年, 术后观察组 Matta 功能评分满意率和 Majeed 盆骨骨折评分优良率均明显高于对照组 ($P < 0.01$)。这是因为传统手术操作难度大, 为提高手术效果, 医师需要通过 C 臂 X 线机不断进行观察, 使得透视次数增多, 患者辐射损害也增加^[20]。传统手术创伤大, 对软组织的损伤更重; 盆骨解剖结构复杂, 螺钉置入较困难, 位置不当易造成严重并发症。而计算机辅助数字化模型及 3D 打印技术, 可通过 3D 打印出骨折模型, 使医师进行多次体外模拟手术, 可设计出最适用的手术入路, 减少创伤, 通过有效固定达到精准治疗的效果, 减少术中及术后并发症^[21]。通过 3D 打印导引板技术可避免传统手术中器械与患者个体差异, 导致匹配度低的情况, 从而使器械与患者骨折部位达到最佳匹配, 提高术后愈合率^[22]。通过骨折模型可有效对骨折进行诊断, 并向患者及家属介绍手术方案及操作的危险性, 提高患者依从性, 利于患者术后愈合。通过在模型上反复复位演练, 可取得良好的复位效果, 提高骨折复位满意度, 从而有利于患者术后盆骨功能的稳定恢复。

综上所述, 通过计算机辅助数字化模型及 3D 打印导板技术对盆骨骨折进行诊疗, 可使手术更精确, 缩短手术时间, 降低术后并发症发生率, 提高骨折复位满意度, 可获得较好的疗效。

利益冲突: 无

作者贡献声明

阿吉木·克热木: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 祖丽菲亚·买买提艾力: 分析数据, 资料搜集整理; 梁志林: 进行文献调研与整理; 艾克白尔·吐逊: 进行统计学分析, 论文撰写

参考文献

- [1] Zou Q, Zhou S, Zhang K, et al. The Immediate Management of Pelvic Fracture Urethral Injury-Endoscopic Realignment or Cystostomy [J]. Journal of Urology, 2017, 198(4): 869-874. DOI:10.1016/j.juro.2017.04.081.
- [2] Wang D, Wang Y, Wu S, et al. Customized a Ti6Al4V Bone Plate for Complex Pelvic Fracture by Selective Laser Melting[J]. Materials, 2017, 10(1): 1-14. DOI:10.3390/ma10010035.

表 6 2 组患者术后并发症情况比较 [例(%)]

组别	例数	骨折愈合不良	神经损伤	切口感染	深静脉血栓	发生率(%)
对照组	48	3(6.25)	2(4.17)	3(6.25)	1(2.08)	9(18.75)
观察组	48	0	1(2.08)	1(2.08)	0	2(4.17)

- [3] 段德胜, 陈开放, 郭晓东, 等. 前环钉-棒系统联合经皮骶髂螺钉微创治疗不稳定型骨盆骨折[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(29): 2346-2348. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 29. 014.
- [4] 刘华水, 段升军, 贾逢爽, 等. 机器人辅助经皮空心螺钉置入联合内置外架治疗不稳定型骨盆骨折一例报告[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(16): 1054-1056. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2352. 2017. 16. 013.
- [5] 陈龙, 汪国栋, 刘曦明, 等. 3D 导航辅助下经皮骶髂螺钉内固定联合逆行前柱螺钉内固定或前环外固定支架治疗 Tilt 骨盆骨折的疗效比较[J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(2): 145-151. DOI: 10. 3760/crtm. j. issn. 1001-8050. 2018. 02. 009.
- [6] 江利冰, 蒋守银, 赵小纲, 等. 世界急诊外科学会骨盆骨折分型及处理指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3): 268-269. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-8050. 2018. 02. 009.
- [7] 崔宝甲, 林辉, 胡英明, 等. 内固定治疗方案对复杂性骨盆骨折复位质量及肢体功能恢复的影响[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2017, 10(4): 317-320. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-9958. 2017. 04-10.
- [8] 章银灿, 潘旭伟, 陈之青, 等. 多功能充气式骨盆、髋关节创伤急救固定器在骨盆骨折损伤控制中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(13): 787-795. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2352. 2018. 13. 003.
- [9] 陈龙, 宋虎, 蔡贤华, 等. 三维数字规划结合导航与单纯导航下经皮骶髂关节螺钉内固定治疗骶髂关节复合体损伤的疗效比较[J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(6): 490-496. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-8050. 2018. 06. 003
- [10] Ikegami K, Yamagishi T, Tajima J, et al. Post-traumatic thrombotic microangiopathy following pelvic fracture treated with transcatheter arterial embolization: a case report[J]. Journal of Medical Case Reports, 2018, 12(1): 1-5. DOI: 10. 1186/s13256-018-1757-1.
- [11] 王钢. 骨盆与髋臼骨折的治疗进展及思考[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(3): 185-186. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7600. 2018. 03. 001.
- [12] Wang Q, Wang Q, Wang J. Treatment of type B pelvic fracture using anterior subcutaneous internal fixator with triple pedicle screws: a new surgical technique[J]. Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery, 2017, 137(7): 887-893. DOI: 10. 1007/s00402-017-2701-3.
- [13] Inokuchi K, Sawano M, Yamamoto K, et al. Early administration of fibrinogen concentrates improves the short - term outcomes of severe pelvic fracture patients[J]. Acute Medicine & Surgery, 2017, 4(3): 271-277. DOI: 10. 1002/ams2. 268.
- [14] 王军强, 樊瑜波. 计算机辅助骨科手术技术将改善股骨颈骨折治疗[J]. 中国骨伤, 2018, 31(2): 99-102. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-0034. 2018. 02. 001.
- [15] 陈康, 熊力, 郑砚文, 等. 3D 打印技术在肝脏外科应用现状及展望[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(1): 90-95. DOI: 10. 3978/j. issn. 1005-6947. 2017. 01. 015.
- [16] 曹波, 马创, 程新春, 等. 3D 打印技术在复杂创伤骨科教学中的应用[J]. 中国骨与关节杂志, 2017, 6(5): 345-347. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-252X. 2017. 05. 005.
- [17] 王鉴顺, 蔡乐益, 楼溢程, 等. 3D 打印技术辅助下空心螺钉微创固定治疗不稳定型骨盆骨折[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017, 19(3): 240-244. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7600. 2017. 03. 010.
- [18] 张伟, 王庆雷, 张铁良, 等. 3D 打印技术在移位髋臼骨折合并不稳定型骨盆后环损伤治疗中的应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017, 19(8): 696-702. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7600. 2017. 08. 010.
- [19] 陶星光, 周凯华. 基于外固定支架的 3D 打印导板在骨盆骨折中的应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(3): 235-241. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7600. 2018. 03. 010.
- [20] 譙波, 倪卫东, 高志强, 等. 髋腰固定治疗 Tile C 型垂直不稳定骨盆骨折伴复杂骶骨骨折[J]. 中华创伤杂志, 2017, 33(6): 510-515. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-8050. 2017. 06. 007.
- [21] 仇道迪, 周东生, 许澄澄, 等. 3D 打印技术在陈旧性骨盆髋臼骨折治疗中的应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017, 19(7): 624-629. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7600. 2017. 07. 012.
- [22] 刘曦明, 陈龙, 汪国栋, 等. 3D 导航下微创空心螺钉内固定治疗中老年 Tilt 骨盆骨折的疗效观察[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(3): 151-157. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2096-0263. 2018. 03. 006.

(收稿日期: 2019-05-17)

关于参考文献标注和著录的要求

本刊参考文献著录实施 GB/T7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》按照参考文献在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。正文指明原始文献作者姓名时, 序号标注于作者姓名右上角; 正文未指明作者或非原始文献作者时, 序号标注于句末右上角; 正文直接述及文献序号将之作为语句的组成部分时, 不用角码标注, 例如: 手术方法按参考文献[8]。图中引用参考文献, 按其在全文中出现的顺序编号, 在图的说明或注释中予以标注, 图中不应出现引文标注。表中引用参考文献, 按其在全文中出现的顺序编号依次标注; 或在表中单列一栏说明文献来源, 该栏应列出文献第一作者姓名, 在姓名右上角标注文献角码。

参考文献表应按正文引用先后顺序用阿拉伯数字加方括号排列于文后, 参考文献著录项目要齐全。同一文献作者不超过 3 位者全部著录; 超过 3 位者只列前 3 位, 后依文种加“等”的文字。文后参考文献表中, 中文期刊用全称; 外文期刊采用缩写形式, 以《Index Medicus》中的缩写式为准。

引用参考文献应是作者亲自审读过的、近 5 年内的国内外有影响力的期刊文献, 尽量少引图书著作; 每条参考文献应标注数据对象唯一标识符(DOI); 在引用参考文献要避免只引国内文献或只引国外文献的倾向。

胫骨高位截骨联合韧带重建治疗膝内翻畸形合并前交叉韧带损伤

刘文斌, 王磊, 王文波, 杨振国

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503594)

作者单位: 250001 济南, 山东中医药大学第二附属医院骨科

通信作者: 刘文斌, E-mail: 7214933@qq.com

【摘要】目的 探讨胫骨高位截骨联合关节镜下前交叉韧带重建治疗膝内翻畸形合并前交叉韧带损伤的临床疗效。**方法** 2015年6月—2018年2月山东中医药大学第二附属医院骨科收治的膝内翻畸形合并新鲜前交叉韧带损伤患者11例,均一期行胫骨高位截骨联合关节镜下韧带重建手术。术后3、6、12个月随访,观察记录术前和术后6、12个月膝关节HSS功能评分、Lysholm膝关节评分、VAS评分、胫骨后倾角(PTS)、胫骨近端内侧角(MPTA)的变化。**结果** 所有患者手术均顺利完成并获得随访,关节疼痛明显减轻、功能恢复良好,术后6、12个月HSS功能评分、Lysholm膝关节评分显著高于术前,VAS评分显著低于术前($F = 140.02, 223.26, 94.45, P$ 均 < 0.01);PTS及MPTA角度与术前比较差异有统计学意义($F = 16.55, 38.82, P$ 均 < 0.01)。**结论** 胫骨高位截骨联合关节镜手术治疗膝内翻畸形合并前交叉韧带损伤可有效缓解疼痛,恢复关节功能。

【关键词】 膝内翻畸形;前交叉韧带损伤;胫骨高位截骨;关节镜;韧带重建

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.015

Treatment of genu varus deformity with anterior cruciate ligament injury by high tibial osteotomy combined with ligament reconstruction LIU Wenbin, WANG Lei, WANG Wenbo, YANG Zhenguo. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

Corresponding author: LIU Wenbin, E-mail: 7214933@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical effect of high tibial osteotomy combined with arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction in the treatment of varus knee deformity with anterior cruciate ligament injury. **Methods** From June 2015 to February 2018, 11 patients with genu varus deformity and fresh anterior cruciate ligament injury were admitted to the orthopedic department of the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine. All patients underwent high tibial osteotomy combined with arthroscopic ligament reconstruction. The changes of HSS, Lysholm, VAS, PTS, and MPTA were observed and recorded before and 6 and 12 months after operation. **Results** All patients were successfully completed and followed up. Joint pain was relieved and function recovered well. HSS functional score and Lysholm knee joint score were significantly higher 6 and 12 months after the operation than before, and VAS score was significantly lower than before ($F = 140.02, 223.26, 94.45, P < 0.01$). Significance ($F = 16.55, 38.82, P < 0.01$). **Conclusion** High tibial osteotomy combined with arthroscopic surgery for genu varus deformity with anterior cruciate ligament injury can effectively relieve pain and restore joint function.

【Key words】 Varus deformity of knee; Anterior cruciate ligament injury; High tibial osteotomy; Arthroscopy; Ligament reconstruction

膝内翻畸形既是导致膝关节骨性关节炎(knee osteo arthritis, KOA)的重要原因,也是中晚期 KOA 患者的常见表现,多见于中老年人。KOA 患者的前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)损伤或功能不全临床亦不少见,超过 60 岁的患者常采用全膝关节置换手术(total knee arthroplasty, TKA),对于低龄 ACL 新鲜

损伤患者,现临床常采用的治疗方案是一期韧带重建,根据关节功能恢复情况二期进行截骨矫形或膝关节置换^[1],这种治疗方法延续时间长,2 次手术增加费用和 risk,关节置换虽能较快改善关节功能,但本体感觉的丧失和人工关节寿命的问题也不可忽视^[2]。

随着胫骨高位截骨术(high tibial osteotomy, HTO)

的快速发展和关节镜手术技术、器械的成熟,一期手术同时进行截骨矫正膝内翻,并利用同一切口进行自体韧带移植重建也成为一种新的治疗方案。笔者采用 HTO 截骨镜下韧带重建技术治疗膝内翻合并 ACL 损伤,效果良好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2015 年 6 月—2018 年 2 月山东中医药大学第二附属医院骨科收治的膝内翻畸形合并 ACL 损伤患者 11 例,均于关节镜下 ACL 重建的同时进行 HTO 截骨。其中男 3 例,女 8 例,年龄 4 ~ 57 (52.2 ± 5.4) 岁。KOA 膝内翻平均病程 (4.0 ± 1.7) 年。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

纳入标准:(1)病史、查体及影像学检查提示膝内翻畸形及 ACL 损伤诊断明确,膝关节退变主要位于内侧间室;(2)下肢力线 X 线片提示膝关节内翻力线异常原因为胫骨侧畸形或关节内畸形;(3)侧副韧带及后交叉韧带无损伤和明显功能障碍;(4) ACL 损伤史为 6 个月内的近期损伤;(5)年龄 < 60 岁。

排除标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)伴有严重骨质疏松;(3) ACL 损伤超过 6 个月,下肢肌肉萎缩明显,肌力 < 4 级;(4)合并侧副韧带和后交叉韧带损伤、松弛;(5) KOA 外侧间室退变超过 II 度,髌股关节关系异常;(6)膝关节活动屈曲 < 90° ,固定屈曲挛缩畸形 > 10° ;(7)膝内翻来源于股骨侧畸形;(8)类风湿关节炎,同侧髌、踝关节病变,脑血管或脊柱病变等患侧下肢存在功能障碍。

1.2 治疗方法

1.2.1 术前准备:除常规实验室检查外,需拍摄膝关节 MR、正侧位 X 线片、下肢负重全长 X 线片、髌骨轴位 X 线片,测量下肢机械轴、关节角(joint line convergence angle, JLCA)、股骨远端外侧角(lateral distal femur angle, LDFA)以及胫骨后倾角(posterior tibial slope, PTS)、胫骨近端内侧角(medial proximal tibial angle, MPTA),确定膝内翻由冠状面胫骨畸形引起,设定截骨合页点和目标力线,精确计算截骨角度。

患肢支具固定,使用药物和局部物理治疗改善肿痛症状,以便准确获得关节活动度等查体结果,在此期间如合并内科疾病则积极处理。术前 1 d 应用抗生素及氨甲环酸。

1.2.2 手术方法:采用硬膜外阻滞麻醉,平卧位,放置止血带,C 型臂透视下标记股骨头中心和踝关节中心以便术中测量力线。关节镜常规探查入路,观察 ACL 损伤及内、外侧间室软骨情况,如有必要进行关节内清

理、半月板成形或修复。于胫骨近端内侧做长约 12 cm 弧形切口,保护内侧副韧带和髌腱,显露胫骨近端内侧,切取自体股薄肌、半腱肌进行编织备移植。胫骨平台下方平行于关节面打入 1 枚 2.0 克氏针进行保护,于胫骨结节内侧上方打入 2 枚导针,指向胫腓上关节,C 型臂透视确定位置良好,测量截骨高度后沿导针打入截骨板进行截骨,保留对侧约 1 cm 骨皮质合页,再于胫骨前方外侧合页点垂直截骨,两截骨面夹角约 110° 。根据术前测量撑开截骨面,后侧应略高于前侧,将膝关节伸直外展,沿标记点放置力线杆进行透视,确定下肢力线满意,根据撑开间隙如有需要植骨,则修整同种异体骨块或自体髌骨块打入开放楔,Tomofix 锁定钢板固定。测量移植直径,于胫骨结节内侧截骨线下方约 1.5 cm 处钻孔制备胫骨骨道,常规股骨骨道钻孔,引入移植肌腱,股骨侧祥钢板固定,胫骨侧干预螺钉固定。冲洗后放置负压引流管,逐层关闭切口,伸膝位直位支具固定。

1.2.3 术后处置:术后常规抗凝、预防感染治疗,48 h 拔除引流管后进行无负重功能锻炼,术后 2 周膝关节屈伸 $0 \sim 90^\circ$,术后 4 周部分负重锻炼,术后 8 周拆除支具进行完全负重锻炼。

1.3 观察指标 疗效评估的内容包括术后截骨愈合情况;比较术前、术后的 HSS 评分及 Lysholm 膝关节评分,评价关节功能;比较术前、术后的 VAS 评分,评价主观疼痛程度;以 E-Ruler 软件测量术前、术后的 PTS、MPTA 角度评价矫形结果。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用“均数 \pm 标准差”表示,多时间点采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

本组 11 例患者手术均顺利完成,平均手术时间 (106.8 ± 11.8) min,术中出血量 (78.2 ± 12.5) ml,术后未出现感染、内固定失效等相关并发症。

所有患者均获得随访,随访时间 13 ~ 25 (15.4 ± 3.3) 个月。术后 3 个月复查 X 线片截骨线均达到骨性愈合(图 1)。术后 6、12 个月 HSS 功能评分、Lysholm 膝关节评分明显高于术前,VAS 评分明显低于术前($P < 0.01$),关节功能恢复良好,主观疼痛明显缓解;术后 12 个月复查时 2 例残留轴移试验(+),1 例残留 Lachman 试验(++),但关节活动功能满意;术后 6、12 个月测量 PTS 角减小,MPTA 角恢复至正常范围,与术前比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。术后 12 个月各项指标与术后 6 个月比较差异无统计学意

义($P>0.05$),见表 1。



注:A. MR 示 ACL 损伤、内侧间室退变; B. 测量 MPTA 示胫骨内侧内翻畸形; C. 术前测量力线; D. 术后测量力线

图 1 膝内翻畸形合并 ACL 损伤患者手术前后影像表现

表 1 11 例患者术前与术后 6、12 个月的 HSS 评分、Lysholm 评分、VAS 评分、PTS 角、MPTA 角比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	术前	术后 6 个月	术后 12 个月	F/P 值
HSS 评分(分)	43.2 ± 5.5	77.3 ± 6.4 ^a	82.1 ± 5.9 ^a	140.02/0.00
Lysholm 评分(分)	36.1 ± 5.2	72.3 ± 5.4 ^a	79.6 ± 4.9 ^a	223.26/0.00
VAS 评分(分)	7.3 ± 1.4	2.1 ± 0.8 ^a	1.7 ± 0.9 ^a	94.45/0.00
PTS 角(°)	7.5 ± 3.1	3.6 ± 0.5 ^a	3.6 ± 0.5 ^a	16.55/0.00
MPTA 角(°)	83.5 ± 2.9	93.2 ± 2.8 ^a	92.9 ± 3.1 ^a	38.82/0.00

注:与术前比较,^a $P<0.05$

3 讨论

膝内翻畸形是导致 KOA 的潜在原因,也是其进展的重要因素^[3]。膝内翻畸形的定义为股骨机械轴与胫骨机械轴向外侧成角超过 3°,或下肢力线轴向内侧偏移至胫骨平台髁间嵴内侧斜坡或更偏内的位置。HTO 即通过截骨将下肢力线从退变的膝关节内侧间室转移到正常的膝关节外侧间室,以减轻内侧压力,达到纠正膝内翻,延缓 KOA 进展,延长关节自然寿命的目的^[4]。随着手术技术和器械的改进,HTO 手术已逐渐广泛应用,手术并发症的几率较前极大降低,已成为治疗膝内翻畸形的主流术式^[5-6]。

复杂的膝关节运动包括多个旋转轴,正常步态下胫骨在摆动阶段发生内旋,在终止阶段发生外旋^[7]。矢状面上因 PTS 的存在,胫骨平台并不是水平的,膝关节轴向负荷时垂直剪切力将转化为水平方向的胫骨前移推力,此推力的大小与 PTS 角度正相关,PTS 增加 10°,即使 ACL 完整,推力使胫骨向前平移可达 6 mm^[8]。ACL 为阻止胫骨前移的一级稳定结构,PTS 过大将使 ACL 承受过量的张力,这种机械性的张力疲

劳引起 ACL 急性损伤的机会明显加大^[9]。冠状面膝关节的内翻状态会产生一个静态内收力矩,使得关节周围韧带平衡遭到破坏,导致负重时膝关节内侧间室负荷和外侧结构的张力加大,内侧半月板承受的压力和 ACL 所承受的张力也明显升高,因此内翻畸形的患者 ACL 损伤断裂的机会较正常人更高^[10]。单纯行韧带重建手术而未纠正关节角度畸形,重建的 ACL 仍将处于张力疲劳中,继而发生松弛和移植失败的几率增大^[11-12],难以获得满意的远期疗效。膝内翻畸形分为关节内畸形和关节外畸形 2 类。由于胫骨发育畸形而引起的膝内翻属于关节外畸形,此类患者通常更年轻,关节屈伸活动受限程度较低,通过 MR 及术中可观察到其内侧间室退变多属于 Kellgren—Lawrence 分级 I ~ II 级,这类膝内翻畸形患者是 HTO 截骨的最优适应证,若合并 ACL 损伤同时进行重建,术后关节功能恢复较快,KOA 进展可得到有效控制。关节内畸形为晚期 KOA 患者的常见并发症,内翻多由于内侧间室软骨和半月板磨损、胫骨平台内侧软骨下骨质塌陷等引起。此类患者除关节疼痛外,常伴有明显的活动受限,术前评估时需要更加谨慎,术中截骨时目标力线需更偏外一些,以接近胫骨平台外侧 62.5% 即 Fujisawa 点处效果更佳,可通过术中透视判断^[13]。

膝内翻病情发展缓慢,保守治疗常按照骨关节炎对症处理,前期治疗方案并不复杂,因此患者就诊频率较低,当因新鲜性 ACL 损伤就诊时,以前的关节功能评价可能已经滞后。ACL 损伤后急性期关节肿痛症状比较明显,查体难以确定评价关节功能,因此前期给予积极消肿治疗,鼓励进行下肢肌肉等功能锻炼,消肿后再进行关节检查可获得较准确数据。对于膝内翻合并陈旧性 ACL 损伤或缺失的患者,手术方式的选择仍需谨慎,长期的膝关节功能不全常导致严重的软骨和半月板损伤,术后出现关节僵硬和 KOA 快速进展的几率仍然很高^[14]。

国外学者报道^[15],胫骨近端穹顶样弧形截骨的同时进行 ACL 重建,使部分患者在术后 2 年内恢复到伤前运动水平,但该手术暴露区域过大,技术较为复杂且手术时间长,因截骨线外侧低于上胫腓联合水平,还需进行腓骨截骨以减少外侧支撑。胫骨上段外侧闭合截骨同样需腓骨截骨,同时还会抬高胫骨结节,并使外侧结构松弛^[8,16]。而内侧开放截骨的技术易于掌握,降低了胫、腓骨同时截骨的不稳定、腓总神经损伤等风险,不必额外切口即可完成自体腘绳肌取腱和胫骨侧通道的建立,截骨线靠近干骺端,增强稳定性和骨愈合的能力^[17]。国内学者报道^[18-19],采用 HTO 开放截骨

并关节镜下前交叉韧带重建术,单平面截骨,疗效满意,但尚缺乏远期随访。内侧开放式截骨后,胫骨结节后间隙必然增大,术中对应 PTS 角度和胫骨结节高度、胫骨远端外旋等改变难以精确把握,本组手术采用双平面截骨,有效改善矢状面单向截骨所引起的胫骨结节下移、髌韧带拉长、髌股关节面高压等并发症。随着运用计算机进行个体化导板和骨隧道设计以及术中导航机器人辅助操作技术的发展,截骨和韧带重建手术将更加精准和微创^[20]。

综上所述,针对膝内翻畸形合并急性 ACL 损伤的患者,采用一期 HTO 内侧双平面开放式截骨结合关节镜下自体腘绳肌腱移植重建手术,可明显缩短治疗周期,手术后膝关节疼痛症状缓解明显,功能恢复良好,下肢力线也能获得满意矫正。但本组病例随访时间较短,远期疗效仍有待进一步观察。

利益冲突:无

作者贡献声明

刘文斌:课题设计,实施研究,撰写论文;王磊:实施研究,数据收集,分析整理;王文波:数据收集,分析整理,统计分析;杨振国:文献调研与整理,论文审核修订

参考文献

[1] Arun GR, Kumaraswamy V, Rajan D, et al. Long-term follow up of single-stage anterior cruciate ligament reconstruction and high tibial osteotomy and it's relation with posterior tibial slope[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2016, 136(4):505-511. DOI:10.1007/s00402-015-2385-5.

[2] Cole KJ, Brand RA, Daley AB. The sensitivity of joint afferents to knee translation [J]. Sportverletz Sportschaden, 1996, 10(2):27-31. DOI:10.1055/s-2007-993393.

[3] Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis[J]. JAMA, 2001, 286(2):188-195. DOI: 10.1001/jama.286.2.188.

[4] Hantes ME, Natsaridis P, Koutalos AA, et al. Satisfactory functional and radiological outcomes can be expected in young patients under 45 years old after open wedge high tibial osteotomy in a long-term follow-up[J]. Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy, 2018, 26(11):3199-3205. DOI:10.1007/s00167-017-4816-z.

[5] Lee OS, Ahn S, Ahn JH, et al. Effectiveness of concurrent procedures during high tibial osteotomy for medial compartment osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2017, 138(2):227-236. DOI:10.1007/s00402-017-2826-4.

[6] Bastard C. Return to sports and quality of life after high tibial osteotomy in patients under 60 years of age[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2017, 103(8):1189-1191. DOI:10.1016/j.otsr.2017.08.013.

[7] Simon D, Mascarenhas R, Saltzman BM, et al. The Relationship between Anterior Cruciate Ligament Injury and Osteoarthritis of the Knee[J]. Advances in Orthopedics, 2015, 2015:928301. DOI: 10.1155/2015/928301.

[8] Sonnery-Cottet B, Mogos S, Thunat M, et al. Proximal Tibial Anterior Closing Wedge Osteotomy in Repeat Revision of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction[J]. The American Journal of Sports Medicine, 2014, 42(8):1873-1880. DOI:10.1177/0363546514534938.

[9] Southam BR, Colosimo AJ. Underappreciated Factors to Consider in Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Current Concepts Review[J]. Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2018, 6(1):2325967117751689. DOI:10.1177/2325967117751689.

[10] Herman BV, Giffin JR. High tibial osteotomy in the ACL-deficient knee with medial compartment osteoarthritis[J]. Orthop Traumatol, 2016, 17(3):277-285. DOI:10.1007/s10195-016-0413-z.

[11] Giffin JR, Vogrin TM, Zantop T, et al. Effects of increasing tibial slope on the biomechanics of the knee[J]. The American Journal of Sports Medicine, 2004, 32(2):376-382. DOI: 10.1177/0363546503258880.

[12] Lattermann C. High tibial osteotomy alone or combined with ligament reconstruction in anterior cruciate ligament-deficient knees[J]. Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy, 1996, 4(1):32-38. DOI: 10.1007/BF01565995.

[13] 骆巍, 马信龙, 黄竞敏. 高位胫骨截骨术研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(19):1786-1789. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2018.19.12.

[14] Jin C, Song EK, Jin QH, et al. Outcomes of simultaneous high tibial osteotomy and anterior cruciate ligament reconstruction in anterior cruciate ligament deficient knee with osteoarthritis[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2018, 19(1):228-233. DOI:10.1186/s12891-018-2161-0.

[15] Kumahashi N, Kuwata S, Takuwa H, et al. Simultaneous anterior cruciate ligament reconstruction and dome-shaped high tibial osteotomy for severe medial compartment osteoarthritis of the knee[J]. Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology, 2016, 6(1):7-12. DOI:10.1016/j.asmart.2016.08.001.

[16] Marom N, Nakamura N, Marx RG. Osteotomies in the Multiple Ligament Injured Knee: When Is It Necessary [J]. Clinics in Sports Medicine, 2019, 38(2):297-304. DOI:10.1016/j.csm.2018.11.003.

[17] Crawford MD, Diehl LH. Surgical Management and Treatment of the Anterior Cruciate Ligament-Deficient Knee with Malalignment[J]. Clinics in Sports Medicine, 2017, 36(1):119-133. DOI:10.1016/j.csm.2016.08.006.

[18] 沈骏, 宋元, 方浩. 关节镜联合胫骨高位截骨治疗膝内翻骨关节炎合并前交叉韧带损伤[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(14):1420-1422. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2017.14.02.

[19] 陶建峰, 王爱军, 张德新, 等. 膝内翻骨关节炎合并前交叉韧带损伤的微创治疗[J]. 中国骨与关节杂志, 2013, 2(12):666-669. DOI:10.3969/j.issn.2095-252X.2013.12.003.

[20] Han SB, Kim HJ. Effect of Computer Navigation on Accuracy and Reliability of Limb Alignment Correction following Open-Wedge High Tibial Osteotomy: A Meta-Analysis[J]. Biomed Research International, 2017, 2017:3803457. DOI:10.1155/2017/3803457.

NOG 基因突变致近端指间关节融合综合征 家系报道 1 例及文献复习

张朕杰, 马明圣, 张梦奇, 袁裕衡, 吴戊辰, 邱正庆

基金项目: 2016 年国家重点研发计划精准医学专项课题(2016YFC0905102)

作者单位: 100730 中国医学科学院北京协和医院儿科

通信作者: 邱正庆, E-mail: zhengqingqiu33@aliyun.com

【摘要】 位于 17q22 染色体上的 NOG 基因突变可导致多种常染色体显性遗传病。NOG 基因编码的 noggin 蛋白可干扰骨形成蛋白与其受体结合, 从而影响骨骼、关节发育。其中近端指间关节融合 1A 型(SYM1A)主要表现为近端指间关节融合, 可伴有听骨链小关节完全融合所致的传导性耳聋。少数伴有颈椎融合、掌骨缩短、特殊面容、远端指间关节融合。文章通过 NOG 基因分析确诊国内首例近端指间关节融合综合征一家系, 以提高对此罕见病的认识。

【关键词】 NOG 基因; 突变; 近端指间关节融合综合征; 染色体显性遗传病

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.016

Family report of proximal symphalangism syndrome caused by NOG gene mutation: a case report and literature review ZHANG Zhenjie, MA Mingsheng, ZHANG Mengqi, YUAN Yuheng, WU Wuchen, QIU Zhengqing. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: QIU Zhengqing, E-mail: zhengqingqiu33@aliyun.com

【Abstract】 The NOG gene mutation on chromosome 17q22 can lead to many autosomal dominant genetic diseases. The noggin protein encoded by the NOG gene can interfere with the binding of the bone morphogenetic protein to its receptor, thus affecting the development of bone and joint. Proximal Symphalangism type 1A (SYM1A) is mainly characterized by proximal interphalangeal joint fusion, accompanied by conductive deafness caused by complete ossicular chain facet joint fusion. A few cases were accompanied by cervical fusion, metacarpal shortening, special facial features, and distal interphalangeal joint fusion. The NOG gene analysis was used to diagnose the first proximal Symphalangism syndrome in a family in China in order to improve the understanding of this rare disease.

【Key words】 NOG gene; Mutation; Proximal symphalangism syndrome; Autosomal dominant genetic disease

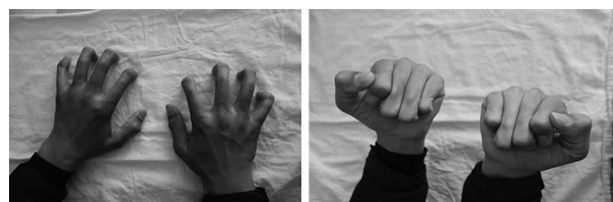
骨骼和关节发育异常是常见的先天性畸形之一。骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)在骨骼系统发育形成骨及关节的过程中发挥着重要作用。位于 17q22 染色体上的 NOG 基因(OMIM 602991)突变可导致多个常染色体显性遗传病。NOG 基因编码的 noggin 蛋白可干扰骨形成蛋白与其受体结合, 从而影响骨骼、关节发育。表现为骨骼发育异常、传导性耳聋^[1]。骨骼发育异常包括近端指间关节融合综合征 1A 型(OMIM 185800), 多发性骨性连接综合征 1 型(OMIM 186500), 跗骨、腕骨融合综合征(OMIM 186570), 短指症 B2 型(OMIM 611377), 锇骨僵硬伴宽拇指、脚趾(OMIM 184460)^[2]。其中近端指间关节融合综合征 1A 型(proximal symphalangism syndrome 1A, SYM1A)主要表现为近端指间关节僵硬, 近节指骨

变长, 中节指骨变短, 关节腔狭窄, 可伴有听骨链小关节完全融合所致的传导性耳聋。少数伴有颈椎融合、掌骨缩短、特殊面容、远端指间关节融合^[3]。其功能障碍主要表现在近端指间关节不能屈伸^[4]。本文通过 NOG 基因分析确诊国内首例近端指间关节融合综合征家系 1 例, 以提高对此罕见病的认识。

1 临床资料

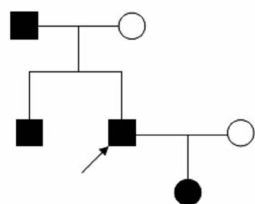
先证者, 男, 36 岁, 近端指间关节不能屈曲。查体: 长脸, 前额饱满, 发际高, 头发稀少, 眼裂窄, 眼距稍窄, 口鼻正常。双手近端指骨长, 中指骨短, 远指骨正常。近端指间关节屈曲不能, 余各关节正常(图 1)。双膝下胫骨突出。对其家系成员和家属进行调查, 先证者父亲, 60 岁, 右小指屈曲不能, 前额饱满。先证者弟弟, 29 岁, 双小指屈曲不能。先证者女儿, 12 岁, 双

手近端指间关节屈曲不能。家系图见图 2。



A. 手背面 B. 手掌面

图 1 先证者双手照片



注:○:正常女性,■:男性患者,
●:女性患者,↗:先证者

图 2 近端指间关节融合综合征家系图

辅助检查:(1)先证者双手正位 X 线片,双手第 2~5 中节指骨稍短,近节指骨与中节指骨关节间隙消失,骨性融合,具有连续的骨小梁,相当于指间关节处膨大,骨质密度减低(图 3)。右膝关节正侧位 X 线片,右膝关节胫骨前结节骨骺与胫骨部分融合(图 4)。(2)听性脑干反应正常。听力检查未见异常。

经医院伦理委员会审核,患者及家属知情同意并签署知情同意书情况下,抽取先证者及其父亲、母亲、弟弟、妻子、女儿静脉血各 2 ml,提取基因组 DNA,于

北京范德瑞尔遗传检测中心行 NOG 基因测序分析。NOG 基因扩增产物直接测序(NM_005450.4),结果发现一个已知致病错义突变:c.110C>G,p.P37R。家系中携带此突变的人员:先证者及其父亲、弟弟、女儿(图 5)。



图 3 先证者双手正位 X 线表现 图 4 先证者膝关节正侧位 X 线表现

2 讨论

SYM1A 是一种罕见的常染色体显性遗传病。其多种多样的临床表现给家系致病基因的研究带来一定的困难。第一例家系 1916 年由 Cushing 报道,受累个体表现为指关节融合导致的手指僵直,无法握拳,听力缺失^[5]。1965 年又对此家系进行了补充报道,除了手部骨融合外,距舟关节及跟骰关节融合,导致行走鸭步。1995 年 Polymempoulos 等^[6]通过对此家系进行基因连锁分析,将基因突变定位于 17q21~22 染色体, D17S579~D17S795。随后,通过对此家系及其他 5 个指关节融合家系的研究发现该病为 NOG 基因突变所致^[7]。

NOG 基因仅由一个外显子组成,编码多肽链

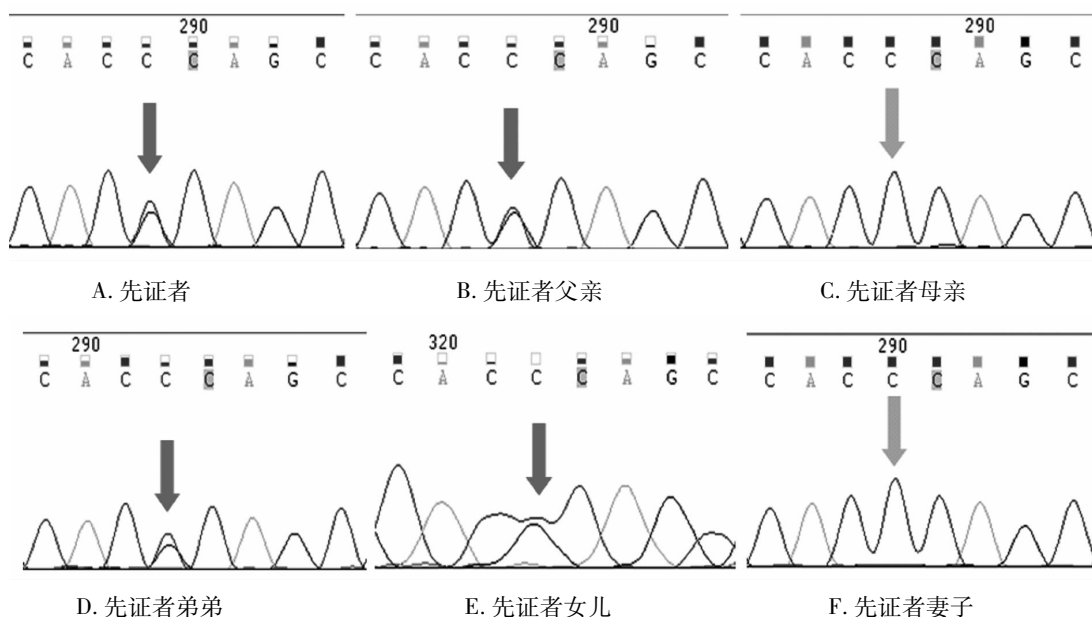


图 5 先证者及其家属 NOG 基因测序分析结果

noggin^[8]。据统计,目前已发现近 40 种 NOG 基因的突变类型^[9],大部分为错义突变,主要突变位于进化保守区内,由于此区为功能临界区,表明此区域与 NOG 蛋白存在功能相关性。NOG 基因的产物 noggin 是一种分泌蛋白,由 232 个氨基酸残基组成,能够促进软骨、关节的形成,以及神经管的生长^[10]。有研究将小鼠的 NOG 基因敲除,表现出严重的骨骼系统发育异常,即四肢关节融合^[11]。

Pang 等^[12]在一个 SYM1A 家系中发现了 NOG 的一个错义突变 p. W150C,通过 Western-blot 分析,发现 p. W150C 突变干扰 NOG 形成二聚体,其二聚体/单体比率较野生型 NOG 基因显著降低。带有 p. W150C 杂合突变的患者仅拥有正常人 noggin 含量的一半,影响了骨形态发生蛋白从而干扰了骨骼发育。

骨形态发生蛋白属于转移生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族。BMPs 在胚胎发育过程中的基本功能包括:背腹轴的建立,神经分化及形成,骨骼系统中骨及关节的形成。目前已知 BMPs 由 15 个成员组成(BMPs 1~15)。BMPs 与细胞表面上的 I 型及 II 型 BMPs 受体相结合,引发磷酸化反应,从而激活转录因子^[13]。BMPs 能够招募间充质细胞进入骨骼原基部位,促进间充质细胞增殖和分化为软骨细胞和成骨细胞,诱导关节部位的细胞凋亡^[14]。

有多种方式对 BMPs 的活性进行调节,如基因表达、蛋白加工、拮抗剂 noggin 的直接抑制作用。其中 noggin 的调节是通过其与 BMPs 在不同组织中结合不同,形成浓度梯度,从而发挥不同的功能。noggin 通过如下方式抑制 BMPs 信号通路,首先 noggin 与 BMPs 相结合,拮抗其与 BMPs 受体相互作用,noggin-BMP 复合物通过 noggin 的肝素结合位点,与硫酸乙酰肝素蛋白多糖相结合,然后硫酸酯酶分解细胞膜局部的 nog-

gin-BMP 复合物,使细胞膜附近的 BMPs 容易接触 BMPs 受体,从而增加 BMP 信号传导^[15-16]。若 noggin 缺乏会使得 BMPs 无法调节,处于发育阶段的关节中软骨细胞过度增生而无法凋亡,使得关节畸形。

本研究发现导致近端指间关节融合综合征的 NOG 基因中的一个错义突变, c. 110C > G, p. P37R。先证者的父亲、弟弟、女儿均携带此突变,印证了其常染色体显性遗传。本家系中患者临床表现为近端指间关节屈曲不能,前额饱满,与 SYM1A 的表现相一致。

既往研究表明 NOG 基因突变不存在基因—表型相关性,SYM1A 表型与突变位点及突变类型无关(表 1)^[1,4-5,9-10,12,17-18]。在其不同的表现度及基因多效型中可能存在外显不全。其他的基因或者相关蛋白也可能参与了临床表型的形成^[19]。

NOG 基因突变不存在基因—表型相关性,也表现在同样的基因突变可表现为不同的临床综合征。既往也有研究通过对 NOG 进行序列分析发现同样的基因突变 c. 110C > G, p. P37R,表现为跗骨、腕骨融合综合征。Debeer 等报道 1 例 6 岁男童(先证者),表现为低位耳,鼻梁发育不全,由于唇腭裂导致轻度听力损失,双腕、双踝屈曲程度减少,但指间关节屈曲正常。第 2、第 3 脚趾局部皮肤并指导致扁平足,X 线片显示左侧远端桡骨的青枝骨折,双侧头状骨、钩骨、三角骨融合。足部骰骨、楔状骨融合,舟骨、距骨融合。患儿母亲面容正常,第 5 根手指轻度缩短,扁平足,第 3、4、5 脚趾为槌状脚趾。其头状骨、钩骨融合,舟骨、距骨融合,骰骨、楔状骨融合。基因分析发现患儿及其母亲均有此突变,其父亲未携带^[20]。

研究认为将近端指间关节融合于功能位,或采用人工关节置换,有利于手部功能的发挥。但儿童骨骼

表 1 NOG 基因突变及其临床表现

参考文献	核苷酸改变	氨基酸改变	手部近端指间 关节融合	足部近端指间 关节融合	传导性耳聋	掌骨缩短	颈椎融合	手部远端指间 关节融合	特殊面容
[5]	未查	未查	+	-	-	-	-	-	-
[17]	未查	未查	+	-	+	-	-	-	斜视
[18]	c. 551G > A	p. C184Y	+	-	-	-	-	-	-
[18]	c. 386T > A	p. L129X	+	-	+	+	-	-	-
[12]	c. 450G > C	p. W150C	+	+	+	-	-	+	-
[9]	c. 137T > C	p. L46P	+	-	-	-	-	-	鼻尖裂
[10]	c. 559C > T	p. P187S	+	+	+	-	-	+	-
[4]	c. 499C > T	p. R167C	+	+	-	-	-	+	-
[1]	c. 391C > T	p. Q131X	+	+	+	-	-	-	前额饱满,远视
本例	c. 110C > G	p. P37R	+	-	-	-	-	-	前额饱满

处于发育阶段,若行关节手术可能导致骨骼发育异常、手指短缩等,可待成年后再进行治疗^[21]。软组织松解术可以用于 2~3 岁以内儿童。Baek 等^[22]的研究纳入了 17 例 1~10 岁关节融合的儿童,共计 36 个关节,使用背侧囊切开及侧韧带松解术,其关节活动度均得到提升,治疗效果良好,并认为手术年龄越早越好。

3 小结

(1)NOG 基因突变可致 SYM1A。(2)SYM1A 主要临床表现为近端指间关节僵硬,可伴有听骨链小关节完全融合所致的传导性耳聋。(3)本家系三代 4 例患者携带相同的致病突变,临床表现轻重不同,提示此病表型不仅和突变相关,其他因素对临床表现也有一定的作用。(4)SYM1A 治疗。将近指间关节融合于功能位,或采用人工关节置换,有利于手部功能的发挥。儿童骨骼处于发育阶段,不宜进行干扰,待成年后再进行治疗。

参考文献

[1] Thomeer HG, Admiraal RJ, Hoefsloot L, et al. Proximal symphalangism, hyperopia, conductive hearing impairment, and the NOG gene: 2 new mutations[J]. *Otol Neurotol*, 2011, 32(4): 632-638. DOI:10.1097/MAO.0b013e318211fada.

[2] Takano K, Ogasawara N, Matsunaga T, et al. A novel nonsense mutation in the NOG gene causes familial NOG-related symphalangism spectrum disorder[J]. *Human Genome Variation*, 2016, 3:16023. DOI:10.1038/hgv.2016.23.

[3] Bayat A, Fijalkowski I, Andersen T, et al. Further delineation of facioaudiosymphalangism syndrome: Description of a family with a novel INOG mutation and without hearing loss[J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016, 170(6): 1479-1484. DOI:10.1002/ajmg.a.37626.

[4] Liu F, Huang Y, Liu L, et al. Identification of a novel NOG mutation in a Chinese family with proximal symphalangism[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 429: 129-133. DOI:10.1016/j.cca.2013.12.004.

[5] Cushing H. Hereditary Anchylosis of the Proximal Phalan-Geal Joints (Symphalangism)[J]. *Genetics*, 1916, 1(1): 90-106.

[6] Polymeropoulos MH, Poush J, Rubenstein JR, et al. Localization of the gene (SYM1) for proximal symphalangism to human chromosome 17q21-q22[J]. *Genomics*, 1995, 27(2): 225-229. DOI:10.1006/geno.1995.1035.

[7] Gong Y, Krakow D, Marcelino J, et al. Heterozygous mutations in the gene encoding noggin affect human joint morphogenesis[J]. *Nat Genet*, 1999, 21(3): 302-304. DOI:10.1038/6821.

[8] Plett SK, Berdon WE, Cowles RA, et al. Cushing proximal symphalangism and the NOG and GDF5 genes[J]. *Pediatric Radiology*, 2008, 38(2): 209-215. DOI:10.1007/s00247-007-0675-y.

[9] Athanasakis E, Biarnés X, Bonati MT, et al. Identification of a New Mutation (L46P) in the Human NOG Gene in an Italian Patient with Symphalangism Syndrome [J]. *Molecular Syndromology*, 2012, 3

(1): 21-24. DOI:10.1159/000337928.

[10] Ganaha A, Kaname T, Akazawa Y, et al. Identification of two novel mutations in the NOG gene associated with congenital stapes ankylosis and symphalangism [J]. *J Hum Genet*, 2015, 60(1): 27-34. DOI:10.1038/jhg.2014.97.

[11] Brunet LJ, McMahon JA, McMahon AP, et al. Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton[J]. *Science*, 1998, 280(5368): 1455-1457. DOI:10.1126/science.280.5368.1455.

[12] Pang X, Wang Z, Chai Y, et al. A Novel Missense Mutation of NOG Interferes With the Dimerization of NOG and Causes Proximal Symphalangism Syndrome in a Chinese Family[J]. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 2015, 124(9): 745-751. DOI:10.1177/0003489415582257.

[13] Cho YD, Yoon WJ, Woo KM, et al. The canonical BMP signaling pathway plays a crucial part in stimulation of dentin sialoprophosphoprotein expression by BMP-2[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47): 36369-36376. DOI:10.1074/jbc.M110.103093.

[14] Baldrige D, Shchelochkov O, Kelley B, et al. Signaling pathways in human skeletal dysplasias[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2010, 11: 189-217. DOI:10.1146/annurev-genom-082908-150158.

[15] Masuda S, Namba K, Mutai H, et al. A mutation in the heparin-binding site of noggin as a novel mechanism of proximal symphalangism and conductive hearing loss[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 447(3): 496-502. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.04.015.

[16] Viviano BL, Paine-Saunders S, Gasiunas N, et al. Domain-specific modification of heparan sulfate by Qsulfl modulates the binding of the bone morphogenetic protein antagonist Noggin[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(7): 5604-5611. DOI:10.1074/jbc.M310691200.

[17] Vesell ES. Symphalangism, strabismus and hearing loss in mother and daughter[J]. *N Engl J Med*, 1960, 263: 839-842. DOI:10.1056/NEJM196010272631706.

[18] Takahashi T, Takahashi I, Komatsu M, et al. Mutations of the NOG gene in individuals with proximal symphalangism and multiple synostosis syndrome[J]. *Clin Genet*, 2001, 60(6): 447-451. DOI:10.1034/j.1399-0004.2001.600607.X.

[19] Usami S, Abe S, Nishio S, et al. Mutations in the NOG gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis[J]. *Clin Genet*, 2012, 82(6): 514-520. DOI:10.1111/j.1399-0004.2011.01831.x.

[20] Debeer P, Fryns JP, Devriendt K, et al. A novel NOG mutation Pro37Arg in a family with tarsal and carpal synostoses [J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 128A(4): 439-440. DOI:10.1002/ajmg.a.30152.

[21] 南国新, 曹豫江, 覃佳强, 等. 家族性近指间关节融合症一组[J]. *中华手外科杂志*, 2010, 26(2): 92. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-054X.2010.02.014.

[22] Baek GH, Lee HJ. Classification and surgical treatment of symphalangism in interphalangeal joints of the hand[J]. *Clin Orthop Surg*, 2012, 4(1): 58-65. DOI:10.4055/cios.2012.4.1.58.

PECAM-1 和 VCAM-1 在侵入性胎盘患者血清及胎盘组织中的表达及意义

宋学薇, 刘亚梅, 孙佳, 胡鑫, 纪江海

基金项目: 沧州市重点研发计划指导项目(172302029)

作者单位: 061000 河北省沧州市人民医院妇产科

通信作者: 宋学薇, E-mail: 394312441@qq.com

【摘要】目的 探讨血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)在侵入性胎盘患者血清及胎盘组织中的表达及其意义。**方法** 选取2009年2月—2016年12月沧州市人民医院妇产科单胎晚期妊娠分娩的产妇共276例为研究对象,根据有无侵入性胎盘组织分为正常胎盘组138例、侵入性胎盘组138例;实时荧光逆转录PCR法、免疫组织化学法、酶联免疫吸附法测定2组产妇血清及胎盘组织中PECAM-1、VCAM-1 mRNA及蛋白表达水平。**结果** 侵入性胎盘组胎盘组织中PECAM-1、VCAM-1 mRNA表达水平及蛋白表达评分高于正常胎盘组($t=43.685, 64.578, 77.448, 112.108, P<0.01$),侵入性胎盘组PECAM-1、VCAM-1蛋白表达阳性率高于正常胎盘组($\chi^2=49.125, 112.824, P<0.01$);侵入性胎盘组血清PECAM-1、VCAM-1 mRNA表达水平高于正常胎盘组($t=107.025, 59.866, P<0.01$),血清PECAM-1、VCAM-1蛋白表达水平高于正常胎盘组($t=110.430, 70.550, P<0.01$)。**结论** 侵入性胎盘患者血清及胎盘组织中PECAM-1和VCAM-1 mRNA、蛋白表达水平均升高,导致滋养细胞过度增殖,螺旋动脉血管损伤以及胎盘炎症反应,这与侵入性胎盘发病机制密切相关。

【关键词】 血小板内皮细胞黏附分子-1;血管细胞黏附分子-1;侵入性胎盘;表达;意义

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.017

Expression and significance of PECAM-1 and VCAM-1 in serum and placenta of invasive placenta patients SONG Xuwei, LIU Yamei, SUN Jia, HU Xin, JI Jianghai. Department of Obstetrics and Gynecology, Cangzhou People's Hospital, Hebei Province, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: SONG Xuwei, E-mail: 394312441@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and significance of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in serum and placenta of invasive placenta patients. **Methods**

A total of 276 parturients of single late pregnancy in Cangzhou People's Hospital from February 2009 to December 2016 were selected as the study subjects. According to the presence or absence of invasive placenta, 138 cases were divided into normal placenta group and invasive placenta group. Real-time fluorescent reverse transcription polymerase chain reaction, immunohistochemistry and enzyme-linked immunosorbent assay were used to detect the two groups. The expression of PECAM-1 and VCAM-1 in maternal serum and placenta. **Results** The expression levels of PECAM-1, VCAM-1 mRNA and protein in the placenta of the invasive placenta group were higher than those in the normal placenta group ($t=43.685, t=64.578, t=77.448, t=112.108, P<0.01$). The positive rate of PECAM-1 and VCAM-1 protein expression in the invasive placenta group was higher than that in the normal placenta group ($\chi^2=49.125, \chi^2=112.824, P<0.01$). The expression levels of serum PECAM-1 and VCAM-1 mRNA in the invasive placenta group were higher than those in the normal placenta group. The group ($t=107.025, t=59.866, P<0.01$), serum PECAM-1, VCAM-1 protein expression level was higher than the normal placenta group ($t=110.430, t=70.550, P<0.01$). **Conclusion** The expression of PECAM-1 and VCAM-1 in serum and placenta tissues of invasive placenta patients increased, which led to trophoblastic over-proliferation, spiral artery vascular injury and placental inflammatory response, which were closely related to the pathogenesis of invasive placenta.

【Key words】 Platelet endothelial cell adhesion molecule-1; vascular cell adhesion molecule-1; Invasive placenta; Expressive; Significance

从 2005 年到 2011 年,我国的侵入性胎盘(胎盘植入、增生和萎缩)的发病率增加了 30%。侵入性胎盘的临床危险因素包括前置胎盘和子宫手术史^[1-3]。目前,侵入性胎盘的诊断主要依靠产前超声诊断,尚无母体胎盘或血清标志物对侵袭性胎盘具有高度敏感性^[4-5]。侵入性胎盘即绒毛膜绒毛直接附着或侵入子宫肌层,在分娩中发生率为 1:2 500,并且在过去的 50 年中发病率增加了 10 倍。侵入性胎盘的病理学基础是蜕膜基底缺损。血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)是分泌的剪接变体,其可结合循环血管内皮生长因子(VEGF)和胎盘生长因子,导致其活性降低,被认为在先兆子痫的发病机制中起抑制作用^[6-7]。血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)属于细胞因子可诱导的免疫球蛋白样(Ig 样)超家族,是结合白细胞整联蛋白的受体样膜结合蛋白。巨噬细胞-1 抗原(Mac-1)和淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)是 VCAM-1 的配体,且晚期抗原激活-4 亦是 VCAM-1 配体。循环可溶性细胞黏附分子由 mRNA 的交替剪接或膜结合蛋白形式的蛋白水解产生^[8]。由于内皮激活,在患有感染、癌症和自身免疫疾病的患者中发现 VCAM-1 水平增加^[9-10]。因此,VCAM-1 浓度反映了内皮细胞炎症水平。本研究拟探讨 PECAM-1 和 VCAM-1 在侵入性胎盘组织中的表达及意义,为侵入性胎盘的早期诊断及治疗提供理论及临床依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2009 年 2 月—2016 年 12 月河北省沧州市人民医院妇产科单胎足月妊娠分娩并建立生产档案的产妇共 276 例,其中侵入性胎盘 138 例(植入性胎盘 68 例、粘连性胎盘 70 例)作为侵入性胎盘组,无侵入性胎盘 138 例作为正常胎盘组。正常胎盘组孕妇年龄 22~32(26.9±4.0)岁, BMI 20.1~27.2(23.7±3.1) kg/m², 孕次 1~3(1.3±0.4)次, 孕期 36~40(38.0±2.9)周; 侵入性胎盘组年龄 22~33(27.1±5.7)岁, BMI 20~26(23.8±3.9) kg/cm², 孕次 1~3(1.4±0.3)次, 孕期 36~41(38.3±3.0)周; 2 组年龄、BMI、孕次、妊娠周数等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究得到医院伦理委员会的批准, 所有入选对象均知情同意并签署知情同意书, 自愿提供胎盘组织和血清。

1.2 选择标准 纳入标准:(1)入组孕妇均未出现全身性疾病,不存在胎儿宫内发育迟缓。(2)侵入性胎盘均符合 Gielchinsky 2002 年提出的侵入性胎盘诊断标准^[11]。

排除标准:采用辅助生殖技术受孕者;近 3 个月有手术、创伤史;排除合并胎膜早破、围产期心肌病、妊娠期高血压、糖尿病等病史的产妇;早产胎膜破裂,前置胎盘或产前出血的妇女,有感染证据(胎盘的病理学检查),高血压疾病或母体合并症。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清及胎盘中 PECAM-1 和 VCAM-1 mRNA 表达水平的测定:使用 RNeasy mini 试剂盒(Qiagen, Valencia, CA)从血清及胎盘中提取 RNA,并使用 NanoDrop ND 1000 分光光度计(NanoDrop technologies Inc, Wilmington, DE)定量,根据制造商指南,使用 Superscript VILO cDNA 合成试剂盒(Life Technologies)将 0.2 μg RNA 转化为 cDNA。对 PECAM-1 和 VCAM-1 进行 taqman 基因表达测定。PECAM-1 的引物序列:正向引物 5'-GGAGGAGGAGATTGAGCACAACA-3', 反向引物 5'-AGCGGTACAGCTGCTTGAAC-3'。VCAM-1 的引物序列:正向引物 5'-CTCCTGCGAAACCTCACTG-3', 反向引物 5'-GACGATGGTGACGTTGATGT-3'。硝酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)引物序列:正向引物 5'-ACAATCAGAGGTGAGCACTGCAA-3', 反向引物 5'-TCCGAGCTGAAAGTTAGCAA-3'。使用 FAM 标记的 Taqman 通用 PCR mastermix(Life Technologies)在 CFX 384(BioRad, Hercules, CA)上进行 RT-PCR, 运行条件:50℃ 2 min; 95℃ 10 min, 95℃ 15 s, 60℃ 1 min(40 个循环)。反应体系为:正向引物 10 μl、反向引物 10 μl、RNA 模版 0.6 μl、超级酶混合物 0.2 μl、2×μByr。GAPDH 作为内部对照将所有数据标准化,并针对对照样品的平均 Ct 进行校准。利用 2^{-ΔΔCt} 公式计算 mRNA 表达量。

1.3.2 胎盘中 PECAM-1 和 VCAM-1 蛋白表达水平的测定:将胎盘组织样品用福尔马林固定并石蜡包埋。将切片以 5 μm 切割,脱蜡,在二甲苯中脱蜡,并通过一系列梯度醇再水合。将样品放入柠檬酸盐缓冲液(pH6.0)中,在微波炉中煮沸 20 min 以进行抗原修复。用 0.3% 氢过氧化物酶封闭内源性过氧化物酶 30 min,然后在 5% 山羊血清中孵育 60 min 以防止非特异性抗原。然后将载玻片与第一抗体在 4℃ 温育过夜。使用以下一抗和稀释液:用于 PECAM-1 的小鼠单克隆抗体(AF1086, 1:40; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), 用于 VCAM-1 的兔单克隆抗体(ab174838, 1:100; Abcam, Cambridge, UK)及用于 PECAM-1 和 VCAM-1 的小鼠单克隆二抗体(ab20034, 1:100; Abcam; CTS 008; R&D Systems)。用 Histofine SAB-PO(Nichirei)检测 PECAM-1、VCAM-1 二抗抗体结合。施

加与山羊抗小鼠免疫球蛋白缀合的第二过氧化物酶标记的聚合物 60 min。在 3,3-二氨基联苯胺中开发并用 Mayer 苏木精复染。每个载玻片通过梯度醇脱水并用盖玻片覆盖。阳性细胞的判定由病理科医师以盲法确定。PECAM-1、VCAM-1 表达主要位于细胞质中。染色强度评分:0 分,表示无染色;1 分,弱染色;2 分,中度染色;3 分,强染色。细胞染色细胞百分比评分:0 分,0~4% 细胞染色;1 分,5%~29% 细胞染色;2 分,30%~59% 细胞染色;3 分,60%~100%。将细胞染色数量和染色强度评分的值相乘,得到范围为 0~9 的结果。

1.3.3 血清中 PECAM-1 和 VCAM-1 蛋白表达水平检测:PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,ELISA 试剂盒购自武汉华美生物科技有限公司,严格按照 ELISA 试剂说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)描述,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组胎盘组织中 PECAM-1、VCAM-1 mRNA 表达水平的比较 侵入性胎盘组 PECAM-1 mRNA、VCAM-1 mRNA 表达水平高于正常胎盘组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 2 组胎盘组织中 PECAM-1、VCAM-1 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PECAM-1 mRNA	VCAM-1 mRNA
正常胎盘组	138	1.45 ± 0.38	0.65 ± 0.19
侵入性胎盘组	138	4.71 ± 0.79	4.32 ± 0.64
<i>t</i> 值		43.685	64.578
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 2 组胎盘组织中 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达评分比较 侵入性胎盘组 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达评分高于正常胎盘组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组胎盘组织中 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PECAM-1	VCAM-1
正常胎盘组	138	1.08 ± 0.50	0.94 ± 0.16
侵入性胎盘组	138	6.28 ± 0.61	5.95 ± 0.50
<i>t</i> 值		77.448	112.108
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.3 2 组胎盘组织中 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达阳性率比较 侵入性胎盘组 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达阳性率高于正常胎盘组($P < 0.01$),见表 3,图 1 见封 3。

表 3 2 组胎盘组织中 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达阳性率比较 [例(%)]

组别	例数	PECAM-1 阳性	VCAM-1 阳性
正常胎盘组	138	46(33.3)	20(14.5)
侵入性胎盘组	138	104(75.4)	108(78.3)
χ^2 值		49.125	112.824
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.4 2 组血清 PECAM-1、VCAM-1 mRNA 表达比较 侵入性胎盘组血清 PECAM-1、VCAM-1 mRNA 表达水平高于正常胎盘组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 2 组血清 PECAM-1、VCAM-1 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PECAM-1 mRNA	VCAM-1 mRNA
正常胎盘组	138	0.91 ± 0.29	0.91 ± 0.23
侵入性胎盘组	138	4.79 ± 0.26	4.52 ± 0.67
<i>t</i> 值		107.025	59.866
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.5 2 组血清 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达水平比较 侵入性胎盘组血清 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达水平高于正常胎盘组($P < 0.01$),见表 5。

表 5 2 组血清 PECAM-1、VCAM-1 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	例数	PECAM-1	VCAM-1
正常胎盘组	138	128.09 ± 34.43	190.32 ± 39.32
侵入性胎盘组	138	509.32 ± 21.43	540.32 ± 43.02
<i>t</i> 值		110.430	70.550
<i>P</i> 值		0.000	0.000

3 讨论

二维和三维彩色多普勒超声在侵入性胎盘患者的产前诊断中具有 82%~100% 的灵敏度和 92%~97% 的特异度。侵入性胎盘的超声特征包括在胎盘内存在不规则形状的胎盘腔隙,覆盖胎盘的子宫肌层变薄,失去双季节性“超声波线”,胎盘向膀胱凸出,增加子宫浆膜—膀胱界面的血管分布。在正常妊娠中,绒毛外滋养细胞侵入蜕膜,胎儿来源的内皮化滋养层代替母体螺旋小动脉血管内皮,导致螺旋动脉重塑为低阻力

血管,其通常对血管控制无反应。如果滋养细胞增殖过多,则易发生胎盘侵袭,通过蜕膜进入子宫肌层和邻近的盆腔器官,在某些情况下导致分娩时发生严重出血,威胁母体及胎儿生命。当胎盘植入子宫瘢痕血管部位时,尤易发生过度侵袭。虽然滋养细胞侵袭的分子机制复杂,但先前的细胞培养和免疫组织化学研究表明 PECAM-1 可抑制滋养细胞的侵袭。

PECAM-1 在先兆子痫中高表达。早发性先兆子痫与浅胎盘和胎盘低灌注有关,导致高 PECAM-1 表达,诱导胎盘缺氧和梗死,最终显现出蛋白尿和高血压的临床表型。相反,侵入性胎盘导致深度植入和过度灌注,同时促进局部 PECAM-1 表达^[9-10]。PECAM-1 是通过其与浸润的白细胞上存在的整联蛋白(晚期抗原-4)的相互作用参与炎症细胞的迁移和募集的黏附分子。研究发现环氧合酶-2(COX-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和诱导型 NO 合成酶(iNOS)在侵入性胎盘组织中的表达水平发生了改变,与对照胎盘组相比,侵入性胎盘中 COX-2 和 iNOS 水平明显增加,其可能通过减少胎儿血流和增加胎儿血液循环中流动阻力加重疾病的严重程度^[11-12]。本研究结果显示,侵入性胎盘患者血清及胎盘组织中 PECAM-1 mRNA、蛋白表达水平升高,这与上述研究符合,同时也提示,PECAM-1 水平升高导致滋养细胞过度增殖,这与侵入性胎盘发病机制密切相关。最新研究发现,血小板和中性粒细胞也通过促进母体胎盘血管损伤参与侵入性胎盘的病理生理学改变。并且这些细胞的募集可能是由细胞黏附分子介导的^[13-14]。免疫细胞进入绒毛被认为是由 PECAM-1 介导的,黏附分子在妊娠的正常发育中发挥作用,并且侵入性胎盘中黏附分子的分析将为澄清侵入性胎盘的病理生理学提供有用的信息。

VCAM-1 是一种有效的血管生成生长因子,可促进血管生成、一氧化氮和血管扩张性细胞因子的分泌。在正常妊娠中,VCAM-1 促使内皮健康和血管舒张、支持胎盘发育所必需的血管生成。VCAM-1 不可逆地与循环 VEGF 结合,阻止其与内皮细胞受体结合并表达其生理作用。VEGF 支持内皮健康和血压调节,能促进滋养细胞增殖生长。VCAM-1 是通过其与浸润的白细胞上存在的整联蛋白(晚期抗原-4)的相互作用参与炎症细胞的迁移和募集的黏附分子^[15]。用阻断 VCAM-1 的贝伐单抗作用于滋养细胞可有效地抑制其生长。VCAM-1 在啮齿动物中的低表达产生了先兆子痫模型,其特征在于高血压、蛋白尿和内皮细胞增生的特征性肾小球变化^[16-17]。受影响的动物可通过 VEGF 抑制剂治疗获救。研究报道,在先兆子痫妊娠中,

VCAM-1 在胎盘中呈明显低表达^[18-20]。虽然人类和动物研究支持 VCAM-1 在先兆子痫中的致病作用,但 VCAM-1 降低在侵入性胎盘中的作用尚不清楚。本次研究结果显示,侵入性胎盘患者血清及胎盘组织中 VCAM-1 mRNA、蛋白表达水平升高,导致螺旋动脉血管损伤以及胎盘炎性反应,其与侵入性胎盘发病机制密切相关。

综上所述,侵入性胎盘患者血清及胎盘组织中 PECAM-1 mRNA、蛋白表达水平,VCAM-1 mRNA、蛋白表达水平升高,导致滋养细胞过度增殖,螺旋动脉血管损伤以及胎盘炎性反应,这与侵入性胎盘发病机制密切相关。

利益冲突:无

作者贡献声明

宋学薇:设计研究方案,实施研究过程,进行统计学分析,论文撰写;刘亚梅:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;孙佳:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;胡鑫、纪江海:参与研究过程,数据收集,分析整理

参考文献

- [1] Pinto PF, Machado AP, Montenegro NA. Risk of hemorrhage in abnormally invasive placenta according to its management [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 30(18): 2139-2145. DOI: 10.1080/14767058.2016.1240163.
- [2] Su HW, Yi YC, Tseng JJ, et al. Maternal outcome after conservative management of abnormally invasive placenta [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 56(3): 353-357. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.04.016.
- [3] 刘艳. 侵入性胎盘的发病原因及病理学、分子生物学特征 [J]. 山东医药, 2015, 55(35): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.35.038.
- [4] Fan D, Li S, Wu S, et al. Prevalence of abnormally invasive placenta among deliveries in mainland China: A PRISMA-compliant systematic review and Meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96(16): e6636-e6642. DOI: 10.1097/MD.00000000000006636.
- [5] Matsubara S, Fujiwara H, Ohkuchi A, et al. Surgical management of abnormally invasive placenta: is decreased blood loss due to participation of gynecologic oncologists [J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2016, 95(1): 119. DOI: 10.1111/aogs.12787.
- [6] Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, et al. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) [J]. Current Opinion in Hematology, 2016, 23(3): 253-259. DOI: 10.1097/moh.0000000000000239.
- [7] Lertkiatmongkol P, Paddock C, Newman DK, et al. The role of sialylated glycans in human platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1)-mediated Trans homophilic interactions and endothelial cell barrier function [J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(50): 26216-26225. DOI: 10.1074/jbc.M116.756502.

(下转 950 页)

异补骨脂素对氧化应激介导骨质疏松大鼠模型的作用及机制

王军, 王剑, 鲁敏, 牧亭亭, 耿亚会

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (81560368)

作者单位: 010000 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院创伤骨科

通信作者: 王军, E-mail: 903044544@qq.com

【摘要】目的 探讨异补骨脂素对氧化应激介导骨质疏松的作用及机制。**方法** 2017年9月—2018年10月在内蒙古自治区人民医院动物实验室选择雌性大鼠40只,随机数字表法分为模型组及干预组各20只,模型组大鼠予醋酸泼尼松灌胃,干预组同时给予异补骨脂素,实验14周后,观察2组大鼠血清骨转换指标及氧化应激水平,采用Western-blot法检测FoxO3a、Axin2及 β -catenin蛋白表达。**结果** 与模型组相比,干预组大鼠的骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(OCN)、骨保护素(OPG)明显升高,可溶性核因子 κ B受体活化因子配体(sRANKL)和抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRAP5b)明显下降($t/P=7.026/0.000, 5.472/0.000, 17.238/0.000, 13.147/0.000, 5.742/0.000$);干预组过氧化氢酶(CAT)及超氧化物歧化酶(SOD)水平明显高于模型组,丙二醛(MDA)水平明显低于模型组($t/P=9.072/0.000, 26.795/0.000, 5.194/0.000$)。模型组大鼠股骨、骨盆、脊柱及全身骨密度值均低于干预组($t/P=6.126/0.000, 6.364/0.000, 5.187/0.000, 6.036/0.000$);三点弯曲检测结果显示,干预组大鼠的弹性载荷、弯曲能量、断裂载荷及刚性系数较模型组明显上升($t/P=16.257/0.000, 9.138/0.000, 11.426/0.000, 5.035/0.000$);Western-blot结果显示,实验14周后,与模型组大鼠相比,干预组FoxO3a和Axin2蛋白水平下调, β -catenin蛋白表达明显增加($t/P=8.547/0.000, 7.049/0.000, 5.815/0.000$)。**结论** 异补骨脂素可能通过下调FoxO3a信号通路,并激活Wnt信号通路,从而发挥抗骨质疏松作用,为骨质疏松防治起到参考。

【关键词】 异补骨脂素;氧化应激;骨质疏松;大鼠

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.018

Effect and mechanism of isopsoralen on oxidative stress-mediated osteoporosis in rats WANG Jun, WANG Jian, LU Min, MU Tingting, GENG Yahui. Department of Traumatic Orthopaedics, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, 010000 Hohhot, China

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: 903044544@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect and mechanism of isopsoralen on oxidative stress-mediated osteoporosis. **Methods** From September 2017 to October 2018, 40 female rats were selected in the Animal Laboratory of the People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region. They were randomly divided into a model group and intervention group with 20 rats in each group. Prednisone acetate was given to the model group and isopsoralen was given to the intervention group at the same time. After 14 weeks of the experiment, the serum bone turnover index and oxygen of the two groups were observed. Western blot was used to detect the expression of FoxO3a, Axin2 and beta-catenin proteins at the level of chemical stress. **Results** Compared with the model group, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), osteocalcin (OCN), and osteoprotegerin (OPG) were significantly elevated in the intervention group, and soluble nuclear factor-kappa B receptor activating factor ligand (sRANKL) and tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP5b) were significantly decreased ($t/P=7.026/0.000, 5.472/0.000, 17.238/0.000, 13.147/0.000, 5.742/0.000$); the intervention group catalase (CAT) and the level of superoxide dismutase (SOD) was significantly higher than that of the model group, and the level of malondialdehyde (MDA) was significantly lower than that of the model group ($t/P=9.072/0.000, 26.795/0.000, 5.194/0.000$). The femur, pelvis, spine and whole-body bone mineral density of the model group were lower than the intervention group ($t/P=6.126/0.000, 6.364/0.000, 5.187/0.000, 6.036/0.000$); the three-point bending test showed that the intervention group The elastic load, bending energy, breaking load and stiffness coefficient of the rats were significantly higher than those of the model group ($t/P=16.257/0.000, 9.138/0.000, 11.426/0.000, 5.035/0.000$); Western blot results showed that after 14

weeks of experiment Compared with the model group, the levels of FoxO3a and Axin2 in the intervention group were down-regulated, and the expression of β catenin protein was significantly increased ($t/P = 8.547/0.000, 7.049/0.000, 5.815/0.000$). **Conclusion** Isoporsoralen may play an anti-osteoporosis role by down-regulating FoxO3a signaling pathway and activating Wnt signaling pathway, thus providing a reference for the prevention and treatment of osteoporosis.

【Key words】 Isoporsoralen; Oxidative stress; Osteoporosis; Rats

骨质疏松(OP)是临床最常见的全身性骨骼疾病,目前已成为一个全球性的健康问题^[1]。OP可分为原发性和继发性2类,其中继发性占比较大,患者主要表现为骨量降低、骨组织微结构受损及骨脆性增加,易骨折,因此其致残率较高,给患者日常生活带来严重影响^[2-3]。不少研究证实,氧化应激(OS)是引发OP的根本原因之一,糖皮质激素会导致机体OS反应,使生理功能受阻,长期大剂量的糖皮质激素使用会诱发继发性OP^[4-5]。临床上治疗OP常采用抗骨吸收或促骨形成类药物,但其对OS介导的OP疗效并不理想,因此从抗OS方面寻求新型治疗OP的药物十分重要^[6]。异补骨脂素是一种从豆科植物中提取的香豆素类化合物,具有防治OP的作用^[7]。本研究通过动物实验,探讨异补骨脂素对OS介导的OP的治疗效果,以期为其防治提供新的思路,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物:健康大鼠[动物批准号:SCXK(京)2018-0013]40只,雌性,月龄8个月,体质量(210 ± 10)g,均购自北京华阜康生物科技股份有限公司,饲养于清洁级实验室中,所有大鼠自由摄食饮水。

1.1.2 试剂:骨钙素(OCN)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、骨保护素(OPG)、可溶性核因子 κ B受体活化因子配体(sRANKL)及抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRACP5b)试剂盒由英国IDS公司提供,过氧化氢酶(CAT)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)及脂质过氧化产物丙二醛(MDA)检测试剂盒均由宁波博泰生物技术有限公司提供, β -catenin抗体、FoxO3a抗体和Axin2抗体均由美国Santa Cruz公司提供,Trizol总RNA提取试剂购自北京康为世纪生物科技有限公司,Western-blot及凝胶电泳试剂均购自南京凯基生物有限公司,醋酸泼尼松购自浙江仙琚制药股份有限公司,异补骨脂素购自成都瑞芬思生物科技有限公司。

1.1.3 仪器设备:骨密度仪(XR-46型,美国NORLAND公司生产)、电子天平(AEL-40SM型,日本岛津公司生产)、半自动图像分析仪(BioDent/OsteoProbe型,美国OsteoMeasure公司生产)、全自动酶标仪(Read Max 1900Plus型,上海闪谱生物科技有限公司生产)、MTS材

料测试系统(858 Mini Bionix型,美国MTS公司生产)、显微镜(Olympus IX71型,日本OLYMPUS公司生产)、电泳仪(Bio-Rad型,美国Bio-Rad公司生产)、离心机(Allegra 64R型,美国贝克曼库尔特公司生产)。

1.2 造模与分组 2017年9月—2018年10月在内蒙古自治区人民医院动物实验室进行实验,健康大鼠40只随机数字表法分为模型组和干预组,各20只。醋酸泼尼松以0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配制成0.5 mg/ml浓度的药液,2组大鼠每日给予 $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,灌胃,连续14周。自造模之日起,干预组大鼠每日上午给予醋酸泼尼松,下午给予异补骨脂素混悬液 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每周停1天,连续治疗14周,期间密切观察各组大鼠的生理反应及生活情况。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清骨转换指标检测:14周时各组大鼠末次灌胃后,禁食24h,10%水合氯醛腹腔麻醉后,右心室彻底抽血处死,血标本离心取上清, -80°C 备存待测。ELISA法检测各组大鼠血清BAP、OCN、TRACP5b、sRANKL和OPG水平,严格按照说明书操作要求进行。

1.3.2 骨样本留取:大鼠处死后,取两侧股骨、两侧胫骨和第4腰椎体(L₄),剔除周围附着的肌肉及筋膜后,采用0.9%氯化钠溶液冲洗,医用纱布包裹,外面包裹一层锡纸, -80°C 备存待测。

1.3.3 骨组织氧化应激水平检测:将胫骨样本采用磷酸缓冲盐溶液(PBS)灌洗至骨干变白,收集灌洗液,离心后PBS重悬,调整骨髓细胞密度为 $2 \times 10^6/\text{ml}$,接种在6孔板中,无血清培养液 37°C 下培养箱内孵育30 min,采用DCFH-DA荧光探针进行氧化应激水平检测。

1.3.4 骨密度及骨组织形态计量学分析:(1)骨密度。采用骨密度仪对各组大鼠股骨、骨盆、脊柱及全身骨密度进行检测;(2)骨组织形态计量学分析。取右侧股骨样本解冻后,置于MTS试验机上采用三点弯曲法进行生物力学检测^[8],通过仪器记录弹性载荷、弯曲能量、断裂载荷,并计算刚性系数。

1.3.5 骨组织FoxO3a、Axin2及 β -catenin蛋白表达水平检测:取右侧股骨样本解冻后,碾碎倒入匀浆器,

加入裂解液混匀,按照 Trizol 总 RNA 提取试剂盒说明书进行操作,提取总蛋白, -80℃ 下冻存;将总蛋白溶于等体积的缓冲液中煮沸 10 min,经聚丙烯酰胺凝胶电泳进行分离蛋白,然后转印到 PVDF 膜上,置入封闭液中摇动 1 h,加入一抗 (PFoxO3a、 β -catenin 和 Axin2 抗体均为 1:500 稀释) 孵育,4℃ 下过夜。二抗孵育 (1:2 000 稀释) 2 h,免疫荧光增强法显色,采用 Western-blot 法检测骨组织 FoxO3a、Axin2 及 β -catenin 蛋白表达,以其与 GAPDH 的灰度比值表示。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件对数据进行处理分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组大鼠血清骨转换指标比较 与模型组比较,干预组大鼠 14 周后的 BAP、OCN、OPG 明显升高,sRANKL 和 TRAP5b 明显下降 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 2 组大鼠骨组织氧化应激水平比较 干预组大鼠 CAT 及 SOD 水平明显高于模型组,MDA 水平明显低于模型组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组大鼠骨组织氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CAT($\mu\text{mol/L}$)	MDA(nmol/L)	SOD(pg/ml)
模型组	20	23.45 \pm 3.13	8.97 \pm 0.97	69.76 \pm 3.38
干预组	20	30.69 \pm 3.26	5.43 \pm 0.86	98.43 \pm 3.57
<i>t</i> 值		9.072	5.194	26.795
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 2 组大鼠的骨密度情况比较 14 周后,干预组大鼠股骨、骨盆、脊柱及全身骨密度值均高于模型组 ($P < 0.01$),见表 3。

表 1 2 组大鼠血清骨转换指标比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	BAP	OCN	OPG	sRANKL	TRAP5b
模型组	20	5.32 \pm 0.37	0.53 \pm 0.03	874.57 \pm 32.18	114.43 \pm 8.07	2.53 \pm 0.03
干预组	20	7.14 \pm 0.38	0.65 \pm 0.04	967.84 \pm 37.65	96.52 \pm 6.26	1.92 \pm 0.02
<i>t</i> 值		7.026	5.472	17.238	13.147	5.742
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 2 组大鼠的骨密度比较 ($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$)

组别	<i>n</i>	股骨	骨盆	脊柱	全身
模型组	20	0.13 \pm 0.06	0.11 \pm 0.08	0.12 \pm 0.07	0.13 \pm 0.06
干预组	20	0.15 \pm 0.07	0.13 \pm 0.09	0.14 \pm 0.08	0.15 \pm 0.08
<i>t</i> 值		6.126	6.364	5.187	6.036
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 2 组大鼠骨生物力学性能比较 三点弯曲检测大鼠股骨干的生物力学参数,结果显示,干预组大鼠的弹性载荷、弯曲能量、断裂载荷及刚性系数较模型组明显上升 ($P < 0.01$),见表 4。

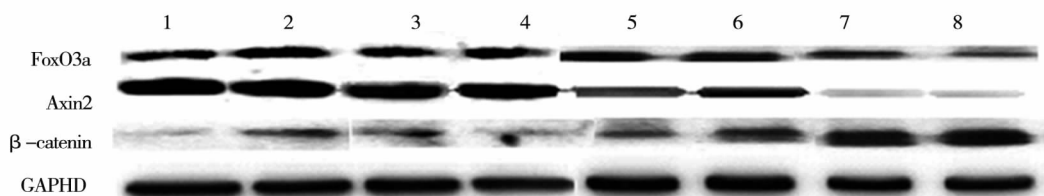
表 4 2 组大鼠骨生物力学性能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	弹性载荷 (N)	弯曲能量 (N·mm)	断裂载荷 (N)	刚性系数 ($10^3 \text{N} \cdot \text{mm}^2$)
模型组	20	109.47 \pm 6.38	8.24 \pm 1.05	160.37 \pm 6.14	3.62 \pm 0.17
干预组	20	134.56 \pm 7.05	13.64 \pm 1.58	175.64 \pm 6.23	4.15 \pm 0.19
<i>t</i> 值		16.257	9.138	11.426	5.035
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 2 组大鼠骨组织 FoxO3a、Axin2 及 β -catenin 蛋白表达比较 与模型组大鼠比较,干预组 FoxO3a 和 Axin2 蛋白水平下调, β -catenin 蛋白表达明显增加 ($P < 0.01$),见表 5、图 1。

表 5 2 组大鼠骨组织相关蛋白表达水平情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FoxO3a	Axin2	β -catenin
模型组	20	0.889 \pm 0.038	0.857 \pm 0.045	0.635 \pm 0.027
干预组	20	0.494 \pm 0.026	0.513 \pm 0.027	0.896 \pm 0.045
<i>t</i> 值		208.547	7.049	5.815
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000



注:1~4 为模型组,5~8 为干预组

图 1 Western-blot 检测骨组织 FoxO3a、Axin2 及 β -catenin 蛋白表达印迹图

3 讨论

OP 是在老年人群中发病率较高的一种全身性骨骼疾病,并给老年人生活质量带来严重影响。近些年衰老的“OS 理论”在肝病、肾病、心血管疾病及肿瘤等疾病的研究中被广泛应用,但在 OP 方面尚处于初步研究阶段^[9]。机体衰老时,代谢系统会产生较多的前氧化剂,从而对机体细胞产生氧化损伤,当其损伤积累到一定程度时,会发生 OS 反应,最终导致机体发生与衰老相关的退行性疾病。骨组织属于人体第三大最易衰老组织,OS 会对骨髓干细胞分化成骨细胞产生抑制,同时会促进破骨细胞的分化,从而诱导 OP 的发生^[10-11]。长期大量使用糖皮质激素会导致机体高 OS 状态,从而导致继发性 OP。大鼠是 OP 动物模型最常用的动物,其模型具有稳定性好、重复性高的优点,利于学者对 OP 的发生机制及防治进行探索。本研究通过醋酸泼尼松诱导建立 OS 介导 OP 大鼠模型进行实验研究,对研究人类 OS 介导 OP 有着积极的指导意义。

寻找和筛选中药中抗氧化及衰老的成分研究一直以来都是热点。天然抗氧化剂在植物中存在繁多的种类,在各种慢性病的防治方面有着重要作用^[12]。异补骨脂素是从豆类植物中提取的一种化学活性成分,具有温脾止泻及温补肾阳功效,现代药理研究认为,异补骨脂素可促进成骨细胞增殖,抑制骨吸收^[13]。OCN 是由成骨细胞分泌的一种功能性蛋白,可反映机体成骨细胞的活动状态^[14]。BAP 主要存在于机体肝脏和骨骼上,是成骨细胞的表型标志物之一^[15]。OPG 为破骨细胞分化因子的诱导受体,可减少破骨细胞的产生^[16]。本研究结果显示,干预组大鼠股骨、骨盆、脊柱及全身骨密度值均高于模型组,干预组大鼠的 BAP、OCN、OPG 明显升高,sRANKL 和 TRAP5b 明显下降($P < 0.01$)。这说明异补骨脂素可能发挥类似雌激素作用,促进雌激素受体阳性细胞增殖,调节成骨分化,从而维持骨密度,并促进成骨细胞产生,缓解 OP 症状。

骨折是 OP 的严重并发症,通过检测骨组织力学特征,可有效评价 OP 的严重程度^[17]。本研究通过股骨三点弯曲试验,结果显示,干预组大鼠的弹性载荷、弯曲能量、断裂载荷及刚性系数较模型组明显上升($P < 0.01$),说明经过异补骨脂素治疗,可抵消 OS 介导 OP 对骨生物力学的硬性,增强大鼠的骨组织抵抗变形能力,提高其骨生物性能,降低骨折的发生风险。机体在新陈代谢过程中会产生活性氧自由基(ROS),在正常状态时,机体内抗氧化剂和各种酶与 ROS 呈一个动态的平衡,当这种平衡被打破时,会发生 OS 反

应,从而使纤连蛋白和胶原降解,对成骨细胞的正常分化产生抑制,并加速机体衰老^[18]。SOD 是机体内可清除超氧阴离子的一种抗氧化酶,可起到抗氧化作用^[19]。CAT 是一种可催化过氧化氢,分解成氧和水的酶,是过氧化物酶体的标志酶,是其他巯基蛋白质的保护剂^[20]。MDA 是 ROS 与不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的一种代谢终产物,其可以反映机体受 ROS 攻击的严重程度^[21]。本研究结果显示,干预组 CAT 及 SOD 水平明显高于模型组,MDA 水平明显低于模型组($P < 0.01$)。这是因为异补骨脂素具有抗氧化作用,可有效清除机体内过多的 ROS,从而对维持细胞内环境稳定起到重要作用,逆转 OS 反应,减轻机体受氧化损伤的程度。

FoxO 是一种可调控 OS 的最重要蛋白,可包括 FoxO1、FoxO3a、FoxO4 及 FoxO6,其中 FoxO3a 在骨组织中广泛存在^[22]。Wnt 信号通路在成骨细胞分化和增殖中起重要作用, β -catenin 蛋白是 Wnt 信号通路的主要成分,可启动 Wnt 信号通路^[23]。Axin2 是一种可抑制 Wnt 信号通路激活的骨架蛋白^[24]。本研究显示,干预组 FoxO3a 和 Axin2 蛋白水平下调, β -catenin 蛋白表达明显增加($P < 0.01$)。这可能是因为 OS 会促进 FoxO3a 通路激活,并加重 OS,同时引起成骨组织细胞凋亡,抑制成骨分化功能,异补骨脂素通过抗氧化作用,可抑制 FoxO3a 信号通路激活;同时上调 β -catenin 蛋白表达,使其与 FoxO3a 结合,启动调节骨组织细胞凋亡及清除 ROS 的转录程序,促进成骨细胞的形成和骨形成,通过清除过多的 ROS,实现对 Axin2 的表达下调,抑制 Axin2/PPAR γ 信号通路参与脂质代谢,阻断 Axin2 对 Wnt 信号通路的抑制,起到防治 OP 的作用。

综上所述,OS 会引起并促进 OP 的病理进程,而异补骨脂素可通过抗氧化作用,调控 FoxO3a/Wnt 信号通路发挥 OS 介导 OP 的作用。

利益冲突:无

作者贡献声明

王军:整理资料,分析资料,撰写论文;王剑:修改总指导;鲁敏:收集整理资料,分析数据,图表设计;牧亭亭、耿亚会:参考书籍查找,收集资料

参考文献

- [1] Tumay S, Lale O, Nursel CB. An overview and management of osteoporosis[J]. *European Journal of Rheumatology*, 2017, 4(1):46-56. DOI:10.5152/eurjrheum.2016.048.
- [2] Ganguly P, Eljawhari JJ, Giannoudis PV, et al. Age-related Changes in Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells; A Potential Impact on Osteoporosis and Osteoarthritis Development [J]. *Cell Transplantation*, 2017, 26(9):1520-1529. DOI:10.1177/0963689717721201.
- [3] Verbovoy AF, Pashentseva AV, Sharonova LA. Osteoporosis: Cur-

- rent state of the art[J]. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2017, 89(5):90-97. DOI:10.17116/terarkh201789590-97.
- [4] Ahmadian F, Mozaffari-Khosravi H, Azaraein MH, et al. The effect of consumption of garlic tablet on proteins oxidation biomarkers in postmenopausal osteoporotic women; A randomized clinical trial[J]. *Electron Physician*, 2017, 9(11):5670-5675. DOI:10.19082/5670.
- [5] Ma CC, Xu SQ, Gong X, et al. Prevalence and risk factors associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Archives of Osteoporosis*, 2017, 12(1):33. DOI:10.1007/s11657-017-0329-0.
- [6] 郝振武, 吴斗, 高敏, 等. 骨质疏松性骨折的药物治疗策略与选择[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2018, 4(5):317-320. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2018.05.012.
- [7] 陈梦, 赵丕文, 赵笛, 等. 中药植物雌激素的药理作用研究进展[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(4):82-85. DOI:10.3969/j.issn.1672-397X.2017.04.032.
- [8] 王亚军, 张来举, 宋凯, 等. 电针对去卵巢大鼠骨密度及生物力学的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(5):22-26. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2018.05.004.
- [9] 闫文凤, 薛晶晶, 杨慧宇, 等. 血管紧张素-(1-7)对 Toll 样受体 4 介导的人脐静脉内皮细胞氧化应激的作用及机制[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(3):223-229. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.010.
- [10] Ren H, Sun R, Wang J. Relationship of melatonin level, oxidative stress and inflammatory status with osteoporosis in maintenance hemodialysis of chronic renal failure[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2018, 15(6):5183-5188. DOI:10.3892/etm.2018.5857.
- [11] Lu XZ, Yang ZH, Zhang HJ, et al. MiR-214 protects MC3T3-E1 osteoblasts against H₂O₂-induced apoptosis by suppressing oxidative stress and targeting ATF4[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21):4762-4770. DOI:10.3389/fphar.2017.00007.
- [12] 沈策英, 陈兰兰, 姜利斌, 等. 绿茶提取物表没食子儿茶素-3-没食子酸酯对慢性青光眼小鼠神经保护作用观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(1):68-71. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.01.019.
- [13] 刘俊岑, 刘海洋, 刘国良, 等. 异补骨脂素对紫外线诱导人真皮成纤维细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2018, 40(4):339-344. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2018.04.012.
- [14] El-Rifai O, Chow J, Lacombe J, et al. Proprotein convertase furin regulates osteocalcin and bone endocrine function[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(11):4104-4117. DOI:10.1172/JCI93437.
- [15] Nishimura T, Arima K, Abe Y, et al. Relationship between bone turnover markers and the heel stiffness index measured by quantitative ultrasound in middle-aged and elderly Japanese men[J]. *Medicine*, 2018, 97(8):e9962. DOI:10.1097/MD.0000000000009962.
- [16] He XF, Zhang L, Zhang CH, et al. Berberine alleviates oxidative stress in rats with osteoporosis through receptor activator of nuclear factor κ B/receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) pathway [J]. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2017, 17(4):295-301. DOI:10.17305/bjbm.2017.2596.
- [17] 唐宇星, 赵庆, 杨中萌, 等. 聚乳酸共聚物复合脂肪干细胞对骨质疏松性骨折愈合后生物力学的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(10):1577-1582. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.10.017.
- [18] Nakamura Y, Uchiyama S, Kamimura M, et al. Increased Serum 25 (OH)D₃ Levels in Post-Menopausal Japanese Women with Osteoporosis after 3-Year Bisphosphonate Treatment[J]. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2017, 242(3):241-246. DOI:10.1620/tjem.242.241.
- [19] Wang W, Zhang X, Deng F, et al. Genome-wide characterization and expression analyses of superoxide dismutase (SOD) genes in *Gossypium hirsutum*[J]. *Bmc Genomics*, 2017, 18(1):376. DOI:10.1186/s12864-017-3768-5.
- [20] Zhao H, Li W, Zhao X, et al. Cu/Zn superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) response to crude oil exposure in the polychaete *Perinereis aibuhitensis*[J]. *Environmental Science & Pollution Research*, 2017, 24(1):616-627. DOI:10.1007/s11356-016-7594-0.
- [21] 白慧媛, 俸珊. 五味子乙素对氯氮平致小鼠肝损伤的保护作用[J]. *药理学学报*, 2017, 52(3):390-396. DOI:10.16438/j.0513-4870.2016-0861.
- [22] 段志青, 李璐, 李岩. mmu-miR-30b 对鼠 FoxO3 mRNA 表达的影响[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2017, 37(8):580-585. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2017.08.004.
- [23] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.016.
- [24] Hulin A, Moore V, James JM, et al. Loss of Axin2 results in impaired heart valve maturation and subsequent myxomatous valve disease[J]. *Cardiovascular Research*, 2017, 113(1):40-51. DOI:10.1093/cvr/cvw229.

(收稿日期:2019-04-30)

富马酸替诺福韦酯与恩替卡韦改善乙型肝炎终点事件和远期疗效的 Meta 分析

周荃, 彭忠田, 刘鑫阔

作者单位: 421001 湖南省衡阳市, 南华大学附属第一医院感染科

通信作者: 彭忠田, E-mail: hncspzt@163.com

【摘要】目的 系统评价富马酸替诺福韦酯(TDF)、恩替卡韦(ETV)对于改善乙型肝炎终点事件和远期疗效的差异。**方法** 检索 2019 年 5 月前公开发表的有关治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床队列研究文献,并进行质量评价与 Meta 分析。**结果** 本研究共纳入 10 个临床队列研究,共计 57 003 例患者。Meta 分析显示 TDF 与 ETV 比较,肝细胞癌(HCC)发病率明显降低($P < 0.01$),肝功能失代偿率明显降低($P = 0.02$),病毒学应答率更高($P < 0.001$),丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率更高($P < 0.01$);而在降低肝脏相关病死率或肝移植率、e 抗原阴转率、食管胃底静脉曲张破裂出血率方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** TDF 与 ETV 比较,更能降低 HCC 发病率和肝功能失代偿率,病毒学应答率,ALT 复常率更高,而在降低肝脏相关病死率或肝移植率、e 抗原阴转率、食管胃底静脉曲张破裂出血率方面差异无统计学意义。

【关键词】 乙型肝炎,慢性;富马酸替诺福韦酯;恩替卡韦;肝细胞癌;Meta 分析

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.019

Meta-analysis of tenofovir fumarate and entecavir in improving end-point events and long-term efficacy of hepatitis B

ZHOU Quan, PENG Zhongtian, LIU Xinkuo. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hunan Province, Hengyang 421001, China

Corresponding author: PENG Zhongtian. E-mail: hncspzt@163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the difference between tenofovir fumarate (TDF) and entecavir (ETV) in improving end-point events and long-term efficacy of hepatitis B. **Methods** To retrieve the published clinical cohort studies on chronic hepatitis B (CHB) published before May 2019, and to conduct quality evaluation and meta-analysis.

Results A total of 57 003 patients was enrolled in 10 clinical cohort studies. Meta-analysis showed that compared with ETV, the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) was significantly lower ($P < 0.01$), the decompensation rate of liver function was significantly lower ($P = 0.02$), the virological response rate was higher ($P < 0.01$), and the normalization rate of alanine aminotransferase (ALT) was higher ($P < 0.01$), while the mortality of liver-related diseases, liver transplantation rate and e-resistance were decreased. There was no significant difference in the rate of negative conversion and bleeding from rupture of esophageal and gastric varices ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with ETV, TDF can reduce the incidence of HCC and the decompensation rate of liver function. Virological response rate and ALT normalization rate are higher, but there is no significant difference in reducing liver-related mortality or liver transplantation rate, e-antigen negative rate and bleeding rate of esophagogastric varices rupture.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Tenofovir; Entecavir; Hepatocellular carcinoma; Meta-analysis

根据世界卫生组织(WHO)的数据,全世界约有 20 亿人感染过 HBV^[1],世界上患有肝细胞癌(HCC)的患者中,由 HBV 感染所导致的 HCC 人数占全部 HCC 患者的 45%,而在中国 HCC 患者中,由 HBV 感染所导致的 HCC 人数占 80%^[2]。慢性乙型肝炎作为全球主要的健康问题,已对全世界人民健康造成重要威胁^[3],因此,探讨抗 HBV 方案一直是我国治疗慢性

乙型肝炎的热点。

目前,口服类抗 HBV 药物主要是核苷(酸)类似物(NAs),广泛应用的有拉米夫定(LAM)、恩替卡韦(ETV)、替比夫定(LdT)、阿德福韦酯(ADV)、富马酸替诺福韦酯(TDF)等^[4]。根据 2015 年中国“慢性乙型肝炎防治指南”,ETV 和 TDF 作为开始治疗的优先推荐^[5]。但二者对于改善终点事件和远期疗效的差异

尚不明确,因此本文通过收集临床队列研究(cohort study)数据进行 Meta 分析,进一步评估二者在 HCC 发病率、肝脏相关病死率或肝移植率、肝功能失代偿率、病毒学应答率、e 抗原阴转率、ALT 复常率、食管胃底静脉曲张破裂出血率方面的差异,以便为日后的临床工作提供更多的科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 选择标准 纳入标准:(1) CHB 患者,性别、年龄、国籍、种族不限,无论初治或经治;(2)国内外公开发表的临床队列研究;(3)试验组为 TDF(245 mg/d 或 300 mg/d),对照组为 ETV(0.5 mg/d),均为单药治疗;(4)语言限定为中文和英文。排除标准:(1)研究对象同时合并 HCV、HDV、HIV 感染;(2)其他原因造成 HCC 者(酒精性、脂肪性、药物性、胆汁淤积性、自身免疫性、遗传代谢性等);(3)中途停药、依从性差者;(4)联合用药者;(5)重复报道;(6)试验在进行中,结果未公布;(7)数据提取不全。

1.2 文献检索策略 通过计算机检索数据库,包括中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library,辅以手工检索。检索时间为数据库建立起至 2019 年 5 月,按纳入与排除标准筛选符合研究要求的临床队列研究。以“慢性乙型肝炎、富马酸替诺福韦酯、恩替卡韦、肝细胞癌”等中文检索词,“chronic hepatitis B、tenofovir、entecavir、hepatocellular carcinoma”等英文检索词检索相应数据库。

1.3 文献筛选和资料提取 文献检索和筛选由 2 名评价员根据纳入和排除标准独立进行,如遇到分歧协商解决,观点不一致时由第 3 名评价员统一意见。基本信息包括:文献发表时间、作者、样本量等;干预措施包括试验组措施、对照组措施、随访时间;结局指标包括 HCC 发病率、肝脏相关病死率或肝移植率、肝功能失代偿率、病毒学应答率、e 抗原阴转率、ALT 复常率、食管胃底静脉曲张破裂出血率。

1.4 文献质量评价 由 2 名评价员阅读各篇文献,独立进行数据提取和方法学质量评价并核对,意见不统一时由第 3 名评价员统一意见。偏倚风险评估采用 NOS 评价标准。

1.5 统计学方法 使用 RevMan 5.3 软件对被纳入定量分析的文献进行分析。采用卡方检验和 I^2 检验评估各项研究之间的异质性,当 $P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,说明各项研究之间异质性较小,采用固定效应模型进行数据合并分析;否则使用随机效应模型^[6]。敏感性分析方法采取依次去除单个研究,重新合并效应量,

再判断结果的可靠程度。本研究均为生存资料数据,分类变量采用 Peto 法比值比(Peto odds ratio, Peto OR),区间采用 95% 可信区间(confidence interval, CI),最后绘制相应图形。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价 共检索到文献 132 篇,去除重复文献、排除不符合本研究要求的文献后进行全文浏览与筛选,最终纳入文献 10 篇^[7-16],总计 57 003 例患者。纳入文献基本情况及质量评价见表 1。

2.2 HCC 发病率比较 HCC 发病率比较共纳入 9 项独立研究,异质性分析提示 $I^2 = 54\%$, $P = 0.03$,异质性较大,通过敏感性分析发现异质性来源于文献[15]。去除该文献后异质性分析提示 $I^2 = 37\%$, $P = 0.13$,异质性较小,采用固定效应模型合并效应量。结果显示 Peto OR = 2.49, 95% CI 1.57 ~ 3.95,合并效应量的检验 $P < 0.01$,说明 TDF 治疗后的 HCC 风险低于 ETV 治疗,见图 1。

2.3 肝脏相关病死率或肝移植率比较 肝脏相关病死率或肝移植率比较共纳入 4 个独立研究,异质性分析提示 $I^2 = 52\%$, $P = 0.10$,异质性较大,通过敏感性分析发现,异质性来源于文献[15]。去除该文献后异质性分析提示 $I^2 = 0\%$, $P = 0.72$,无异质性,采用固定效应模型合并效应量。结果显示 Peto OR = 2.28, 95% CI 1.00 ~ 5.17,合并效应量的检验 $P = 0.05$,说明 TDF 与 ETV 在降低肝脏相关病死率或肝移植率方面差异无统计学意义,见图 2。

2.4 肝功能失代偿率比较 肝功能失代偿率比较共纳入 2 个独立研究,异质性分析提示 $I^2 = 0\%$, $P = 0.98$,无异质性,采用固定效应模型合并效应量。结果显示 Peto OR = 7.45, 95% CI 1.29 ~ 42.99,合并效应量的检验 $P = 0.02$,说明 TDF 与 ETV 相比更能降低肝功能失代偿率,见图 3。

2.5 病毒学应答率比较 病毒学应答率共纳入 7 个独立研究,异质性分析提示 $I^2 = 47\%$, $P = 0.08$,异质性较小,采用固定效应模型合并效应量。结果显示 Peto OR = 1.40, 95% CI 1.24 ~ 1.58,合并效应量的检验 $P < 0.001$,说明 TDF 与 ETV 相比病毒学应答率更高,见图 4。

2.6 e 抗原阴转率比较 e 抗原阴转率比较共纳入 4 个独立研究,异质性分析提示 $I^2 = 0\%$, $P = 0.40$,无异质性,采用固定效应模型合并效应量。结果显示 Peto OR = 1.20, 95% CI 0.93 ~ 1.55,合并效应量的检验 $P = 0.15$,说明 TDF 与 ETV 在 e 抗原阴转率方面差异无统计学意义,见图 5。

表 1 各纳入研究的基本情况

作者	年份	样本量	性别(男/女,例)	年龄(岁)	干预方法	结局指标	质量评分(分)
Lee 等 ^[7]	2018	1 325	试验组:363/241 对照组:471/250	试验组:50 ± 11 对照组:52 ± 11	试验组:TDF(300 mg/d) 对照组:ETV(0.5 mg/d)	1,2,3,4	8
Wu 等 ^[8]	2017	419	试验组:74/32 对照组:230/83	试验组:47.1 ± 12.1 对照组:47.1 ± 12.3	试验组:TDF(300 mg/d) 对照组:ETV(0.5 mg/d)	1,4,5,6	7
Riveiro-Barciela 等 ^[9]	2017	611	试验组:305/119 对照组:139/48	试验组:50 ± 13 对照组:50 ± 13	试验组:TDF(245 mg/d) 对照组:ETV(0.5 mg/d)	1	8
Koklu 等 ^[10]	2013	149	试验组:54/18 对照组:60/17	试验组:54.2 ± 10.5 对照组:52.4 ± 11.2	试验组:TDF 对照组:ETV	1,2,4,5,6,7	7
Idilman 等 ^[11]	2014	355	249/106	46.2 ± 12.7	试验组:TDF(245 mg/d) 对照组:ETV(0.5 mg/d)	4,5	7
Tsai 等 ^[12]	2016	442	试验组:64/19 对照组:258/101	试验组:54.9 ± 10.9 对照组:57.8 ± 10.8	试验组:TDF(300 mg/d) 对照组:ETV(0.5 mg/d)	1	7
Kim 等 ^[13]	2019	303	试验组:70/42 对照组:116/75	试验组:59.3 ± 10.9 对照组:47.7 ± 12.3	试验组:TDF(300 mg/d) 对照组:ETV(0.5 mg/d)	1,4,7	7
雷子庆等 ^[14]	2016	120	试验组:40/22 对照组:34/24	试验组:48.4 对照组:49.6	试验组:TDF 对照组:ETV	1,2,3,4,5	7
Choi 等 ^[15]	2018	2 4156	15 120/9 036	试验组:48.6 ± 9.8 对照组:49.3 ± 9.8	试验组:TDF(300 mg/d) 对照组:ETV(0.5 mg/d)	1,2,4,6	7
Yip 等 ^[16]	2019	29 123	18 492/10 631	53.7 ± 13.3	试验组:TDF 对照组:ETV	1	7

注:1. HCC 发病率;2. 肝脏相关病死率或肝移植率;3. 肝功能失代偿率;4. 病毒学应答率;5. e 抗原阴转率;6. ALT 复常率;7. 食管胃底静脉曲张破裂出血率

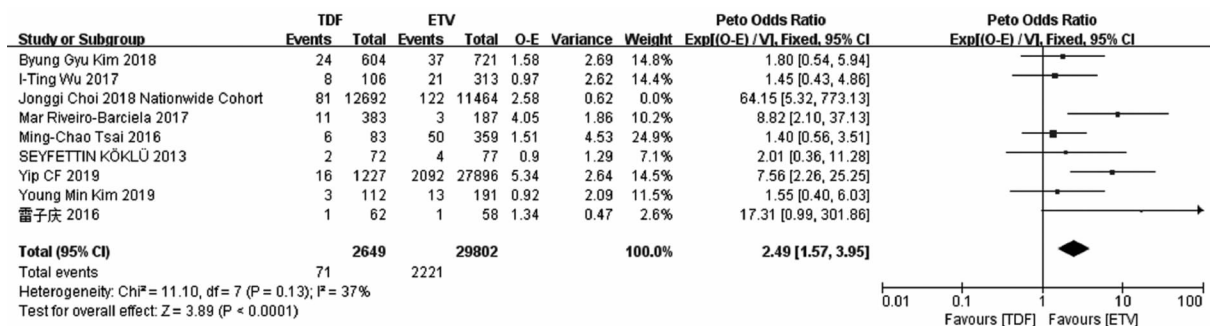


图 1 HCC 发病率比较

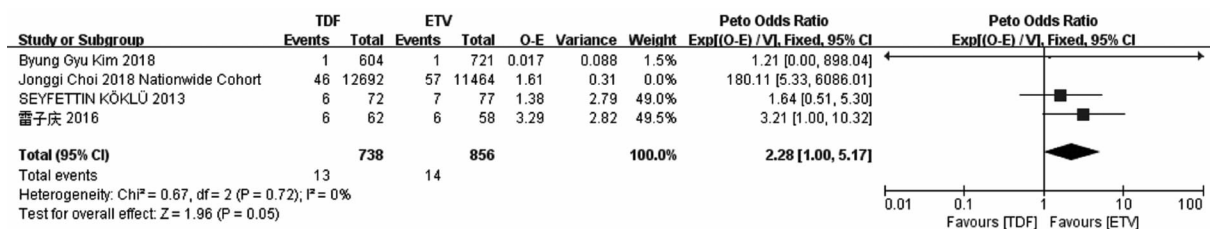


图 2 肝脏相关病死率或肝移植率比较

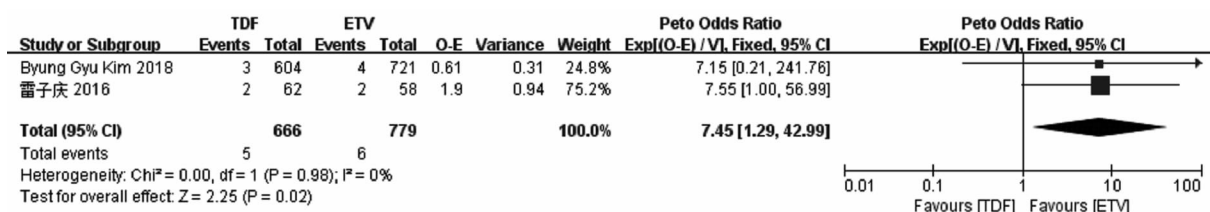


图 3 肝功能失代偿率比较

2.7 ALT 复常率比较 ALT 复常率比较共纳入 3 个独立研究, 异质性分析提示 $I^2 = 55\%$, $P = 0.11$, 异质性较大, 通过敏感性分析发现, 异质性来源于文献 [8], 去除该文献后异质性分析提示 $I^2 = 0\%$, $P = 0.61$, 无异质性, 采用固定效应模型合并效应量。结果显示 Peto $OR = 1.74$, 95% CI 1.33 ~ 2.29, 合并效应量的检验 $P < 0.01$, 说明 TDF 与 ETV 相比 ALT 复常率更高, 见图 6。

2.8 食管胃底静脉曲张破裂出血率比较 食管胃底静脉曲张破裂出血率比较共纳入 2 个独立研究, 异质性分析提示 $I^2 = 0\%$, $P = 0.73$, 无异质性, 采用固定效

应模型合并效应量。结果显示 Peto $OR = 1.83$, 95% CI 0.51 ~ 6.58, 合并效应量的检验 $P = 0.36$, 说明 TDF 与 ETV 在食管胃底静脉曲张破裂出血率方面差异无统计学意义, 见图 7。

2.9 发表偏倚分析 以 HCC 发病率做漏斗图分析, 漏斗图显示趋势大致对称, 可以认为存在发表偏倚的可能性较小, 结论可靠, 见图 8。

3 讨论

CHB 抗病毒治疗的总体目标是延缓和减少 HCC 及其相关并发症的发生^[17]。TDF 和 ETV 是目前治疗 HBV 的一线用药, 该推荐意见基于已发表的大量临床

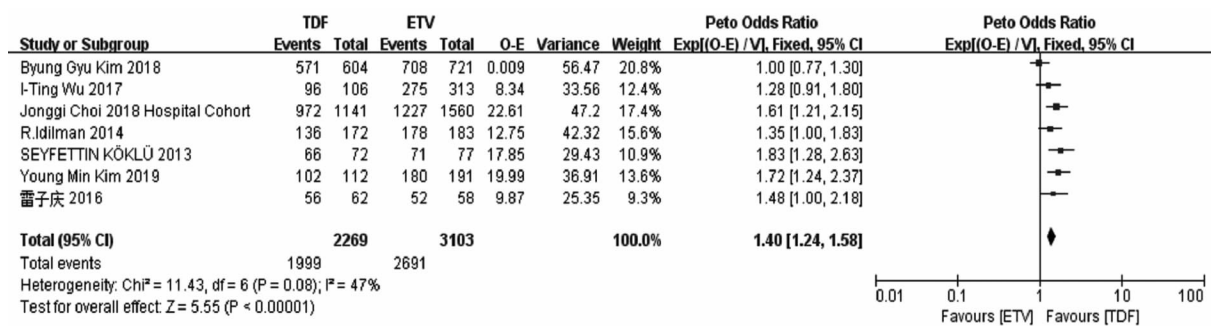


图 4 病毒学应答率比较

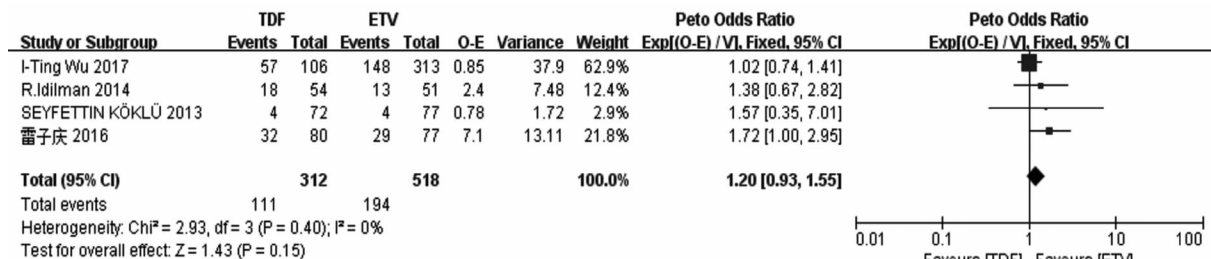


图 5 e 抗原阴转率比较

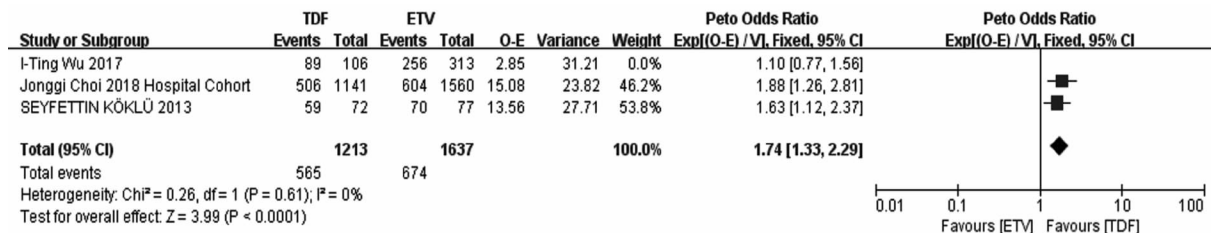


图 6 ALT 复常率比较

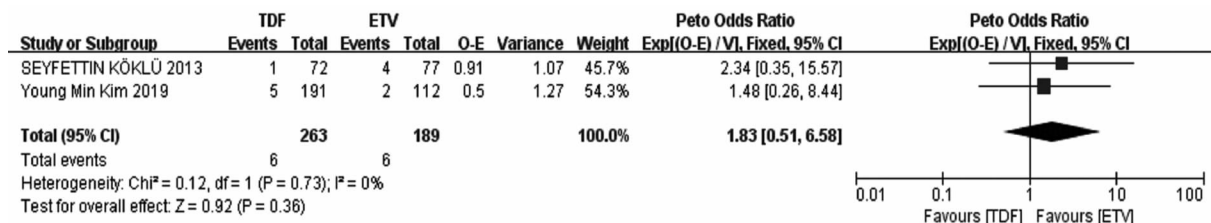


图 7 食管胃底静脉曲张破裂出血率比较

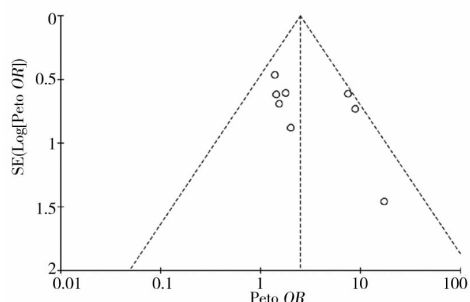


图 8 HCC 发病率漏斗图

研究。但目前为止关注不同抗乙肝病毒药物在改善终点事件和长期疗效的研究尚不多,本研究旨在分析 TDF 和 ETV 在 HCC 及相关并发症发病率和远期疗效的差异。

对纳入文献按照 NOS 条目进行偏倚风险评估,若得分 ≥ 6 分则为高质量,本研究纳入的文献均 ≥ 6 分。根据纳入标准,进入此次研究分析的文献均为队列研究,有固定的档案记录,资料可靠,不存在回忆偏倚。当异质性较大时通过敏感性分析筛除异质性大的文献,不纳入最终合并。本研究的数据为生存资料,采用 Peto OR 作为效应值,是传统方法 (Mantel-Haenszel) 的改进,对于小概率事件结局的结果进行汇总时更有效且偏倚更小。与既往研究比较,本研究进行的分析随访时间更长,更加专注到改善终点事件方面,所以本研究有一定优势存在。

此外,本研究仍然有一定的局限性。首先,肝功能失代偿率、ALT 复常率和食管胃底静脉曲张破裂出血率文献样本量较少,最终纳入的定量分析数据不多,可能需要国内外更多大样本研究证实结论。其次,由于文献中提供的数据有限,本研究没有纳入骨骼、肾脏方面的潜在风险作定量分析。

关于 TDF 与 ETV 在降低 HCC 发病率方面的差异,当前提出的一种解释是核苷酸类似物可诱导干扰素- $\lambda 3$ (IFN- $\lambda 3$) 的表达,而核苷类似物无此作用^[18]。IFN- λ 直接抑制 HBV 的复制并诱导干扰素刺激基因 (ISGs) 的产生,从而减少乙肝表面抗原的产生。这有助于抑制病毒 mRNA 的翻译,以及抑制 RNA 的降解和细胞系中的合成。

虽然此次研究没有纳入骨骼、肾脏方面的数据,但有报道称长期使用 TDF 会造成一定的不良反应^[19-21],因此需要注意合理用药。而 2017 年欧洲肝病研究协会 (ESAL) 乙肝临床实践指南中提到了 TDF 的前体药物“替诺福韦艾拉酚胺 (TAF)”在骨骼、肾脏方面更为安全^[22],但依然需要长期大量的真实世界数据支持。

HBV 的大量复制是 HCC 的促进因素,对于有抗病毒治疗指征的患者来说尽早选择有效、合适的抗病毒药物有利于减少肝硬化、肝细胞癌的发生。综上,对于 CHB 患者来说,在合理用药的基础上长期服用 TDF 更能降低 HCC 发病率、肝功能失代偿率,且病毒学应答率、ALT 复常率更高,值得临床推广以及应用。

利益冲突:无

作者贡献声明

周荃:选题、实施研究方法及过程、分析研究数据、撰写论文;彭忠田:提出研究思路、论文修改及终审;刘鑫阔:设计研究方法、论文审核

参考文献

- [1] 吴蓓,朱丽,段萌,等. 双重血浆分子吸附系统治疗乙肝慢加急性肝衰竭患者疗效及其对 T 淋巴细胞亚型的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15 (6): 584-587. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2016. 06. 009
- [2] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. Hepatology, 2014, 60 (6): 2099-2108. DOI: 10. 1002/hep. 27406.
- [3] 毛剑杰,王丽,胡蓉,等. 阿德福韦酯与恩替卡韦治疗低病毒载量代偿期乙肝肝硬化疗效比较[J]. 疑难病杂志, 2015, 14 (10): 1053-1055. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2015. 10. 019.
- [4] 李纯平,邓丽宁,侯宏波,等. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2011, 10 (3): 211-212. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2011. 03. 020.
- [5] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 泸州医学院学报, 2016(1): 1-20. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-2669. 2016. 01. 001.
- [6] 周思齐,李皓桓. 氨基葡萄糖联合关节腔内注射透明质酸钠治疗膝骨关节炎的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17 (10): 1156-1160. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2018. 10. 018.
- [7] Lee SB, Bang SJ, Shin JW, et al. Mortality, liver transplantation, and hepatic complications in patients with treatment-naive chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir [J]. 2018, 12 (2): S324-S325. DOI: 10. 1111/jvh. 12971.
- [8] Wu IT, Hu TH, Hung CH, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients with high viraemia; a retrospective cohort study [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23 (7): 464-469. DOI: 10. 1016/j. cmi. 2017. 02. 001.
- [9] Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, et al. Effectiveness and Safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Validation of the Page-B Score to Predict Hepatocellular Carcinoma [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62 (3): 784-793. DOI: 10. 1007/s10620-017-4448-7.
- [10] Koklu S, Tuna Y, Gulsen M T, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11 (1): 88-94. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2012. 10. 003.
- [11] Idilman R, Gunsar F, Koruk M, et al. Long-term entecavir or tenofovir disoproxil fumarate therapy in treatment-naive chronic hepatitis

- B patients in the real-world setting [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (5):504-510. DOI:10.1111/JVH.12358.
- [12] Tsai MC, Chen CH, Hu TH, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs [J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116 (7):512-521. DOI:10.1016/j.jfma.2016.08.006.
- [13] Kim YM, Shin HP, Lee JI, et al. Real-world single-center experience with entecavir and tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive and experienced patients with chronic hepatitis B [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24 (6):326-335. DOI:10.4103/sjg.SJG-49-18.
- [14] 雷子庆, 张鑫. 替诺福韦和恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效对比 [J]. *分子影像学杂志*, 2016, 39 (4):383-386. DOI:10.3969/j.issn.1674-4500.2016.04.12.
- [15] Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated With Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (1):30-36. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4070.
- [16] Yip CF, Wong WS, Tse YK, et al. Tenofovir treatment has lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B [J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70 (1):e128. DOI:10.1016/S0168-8278(19)30227-0.
- [17] 刘智泓, 樊蓉, 梁携儿, 等. 对“替诺福韦酯更能降低慢性乙型肝炎患者肝癌发生风险”一文的思考 [J]. *肝脏*, 2018, 23 (12):1063-1064. DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2018.12.005.
- [18] Murata K, Asano M, Matsumoto A, et al. Induction of IFN-lambda3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues; a new potential target for HBV infection [J]. *Gut*, 2018, 67 (2):362-371. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312653.
- [19] 李红艺, 朱倩钰, 任江波, 等. 长期应用替诺福韦酯治疗对慢性乙型肝炎患者肾功能的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17 (12):1257-1260. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2018.12.008.
- [20] 周红, 杨凤, 王容, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2 a 联合恩替卡韦治疗 CHB 的效果及对肝功能和肝纤维化的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (7):682-686. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.07.009.
- [21] 李雨萍, 闻名, 刘长明, 等. 恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗慢性乙型肝炎患者疗效及其对肝功能、肝纤维化和炎症反应的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (3):247-250. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.03.008.
- [22] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (2):370-398. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.021.

(收稿日期:2019-05-15)

(上接 939 页)

- [8] Lee IT, Wang JS, Lee WJ, et al. The synergistic effect of vascular cell adhesion molecule-1 and coronary artery disease on brain-derived neurotrophic factor [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2017, 466 (12):194-200. DOI:10.1016/j.cca.2017.01.026.
- [9] Lefere S, Van de VF, Devisscher L, et al. Serum vascular cell adhesion molecule-1 predicts significant liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Obes*, 2017, 8 (2):1207-1213. DOI:10.1038/ijo.2017.102.
- [10] Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasouliotis SJ, et al. Placenta accreta—summary of 10 years: A survey of 310 cases [J]. *Placenta*, 2002, 23 (2-3):210-214.
- [11] Laufer N, Simon A, Samueloff A, et al. Successful spontaneous pregnancies in women older than 45 years [J]. *Fertility & Sterility*, 2004, 81 (5):1328-1332. DOI:10.1016/j.fertnstert.2003.09.056.
- [12] Iovino F, Engelen-Lee JY, Brouwer M, et al. PlgR and pECAM-1 bind to pneumococcal adhesins RrgA and PspC mediating bacterial brain invasion [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214 (6):1619-1630. DOI:10.1084/jem.20161668.
- [13] 李素霞, 牡丹丽, 王立群, 等. 胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血的相关性及其危险因素分析 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (4):388-391. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.014.
- [14] 卢庆, 王彩珊, 黄建春, 等. 剖宫产术中超声定位在前壁前置胎盘子宫切口选择中的临床应用 [J]. *中国医药*, 2017, 12 (8):1251-1254. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.08.034.
- [15] Thakoordeen S, Moodley J, Naicker T. Serum levels of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR)-1 and -2 in HIV associated preeclampsia [J]. *Hypertension in Pregnancy*, 2017, 36 (2):168-173. DOI:10.1080/10641955.2017.1280049.
- [16] Cao Y, Zhao D, Li P, et al. MicroRNA-181a-5p impedes iL-17-Induced nonsmall cell lung cancer proliferation and migration through targeting vCAM-1 [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 24 (6):346-356. DOI:10.1159/000477389.
- [17] Huang TS, Wang KC, Quon S, et al. LINC00341 exerts an anti-inflammatory effect on endothelial cells by repressing VCAM1 [J]. *Physiological Genomics*, 2017, 49 (7):339-345. DOI:10.1152/physiolgenomics.00132.2016.
- [18] Labrousse-Arias D, Martínez-Alonso E, Corral-Escariz M, et al. VHL promotes immune response against renal cell carcinoma via NF- κ B-dependent regulation of VCAM-1 [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216 (3):835-847. DOI:10.1083/jcb.201608024.
- [19] Olivares-Silva F, Landaeta R, Aránguiz P, et al. Heparan sulfate potentiates leukocyte adhesion on cardiac fibroblast by enhancing VCAM-1 and ICAM-1 expression [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 24 (6):459-463. DOI:10.1016/j.bbdis.2017.12.002.
- [20] Scalici JM, Arapovic S, Saks EJ, et al. Mesothelium expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) is associated with an unfavorable prognosis in epithelial ovarian cancer (EOC) [J]. *Cancer*, 2017, 123 (6):977-984. DOI:10.1002/cncr.30415.

(收稿日期:2019-03-11)

以晕厥为首发表现的可逆性脾脏体压部病变综合征 1 例并文献复习

周仪斌, 李华钢

作者单位: 430071 武汉大学中南医院内分泌科(周仪斌), 神经内科(李华钢)

通信作者: 李华钢, E-mail: 14825104@qq.com

【关键词】 可逆性脾脏体压部病变综合征; 晕厥; 磁共振成像

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.020

1 病例简介

患者,女,41岁,因“意识丧失 2 min”于 2019 年 1 月 28 日入院。患者入院当天无明显诱因突发意识丧失,摔倒后头部着地,头皮外伤,小便失禁,无手足抽搐、口吐白沫,被家属扶起,约 2 min 左右后清醒,无特殊不适。遂就诊于我院急诊科,并以“晕厥待查”收住神经内科。既往患者 3 d 以来有咽痛、发热不适,当时考虑“感冒”,未行特殊处理;2017 年因巧克力囊肿行手术治疗。家族史无特殊。

入院查体:T 38℃,P 110 次/min,R 20 次/min,BP 130/80 mmHg。心率 110 次/min,律齐,心前区未闻及明显杂音;双肺呼吸音粗,右下肺可闻及少量湿性啰音。腹部检查无异常。神经系统检查:言语清晰,体检合作,认知正常,无阳性体征。实验室检查:血 WBC $4.92 \times 10^9/L$,N 78.1%;红细胞沉降率(ESR)22 mm/h;降钙素原(PCT)0.12 ng/ml;钠 135.4 mmol/L;抗核抗体反应阳性,ANA 滴度 1:100,ANA 核型为核颗粒型;脑脊液压力 120 mmH₂O,无色透明,蛋白 0.16 g/L,糖 4.12 mmol/L,氯化物 126.1 mmol/L,乳酸脱氢酶 16 U/L;未检出革兰染色、抗酸杆菌、新型隐球菌;脱落细胞学,有核细胞计数 3 个/ μ l,细胞分类 L 70%,M 30%。肝功能、肾功能、凝血功能、甲状腺功能及抗体、维生素、微量元素均正常。胸部 CT:右下肺炎性病变;头部 MR:平扫脾脏体压部(splenium of corpus callosum, SCC)见图 1,结节状稍长 T1 信号、T2 信号,T2FLAIR 呈稍高信号,边缘尚清;DWI 序列脾脏体压部结节呈高信号,ADC 图呈低信号;磁敏感成像未见异常信号。

入院诊断考虑:(1)晕厥待查:反射性晕厥?(2)脾脏体压部病变待查。入院后给予抗感染、抗病毒等对症支持治疗,患者入院第 2 天体温恢复正常,治疗 4 d 后出院。12 d 后(2019 年 2 月 13 日)复查头部 MR,异常信号消失,见图 2,最终诊断:可逆性脾脏体压部病变综合征。

2 讨论

可逆性脾脏体压部病变综合征(reversible splenic lesion syndrome, RESLES)是一种罕见的累及脾脏体压部可逆的临床影像综合征^[1],在 1999 年被首次报道。Kim 等^[2]报道 6 例接受抗癫痫药物治疗患者的 SCC 发生了可逆性的病变。后来发现,这种病变不但可出现在癫痫患者和使用癫痫药物治疗的患者身上,在少数由不同类型病毒引起的脑病或脑炎患者也可出

现,2004 年由 Tada 等报道了由感染引发的 15 例具有相同临床特点的脾脏体压部可逆性病变患者,并由此提出“伴脾脏体压部可逆性病变的轻度脑炎/脑病(mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion, MERS)”这一概念^[3],MERS 可以很好地解释儿童中发生的 SCC 可逆性病变,但对成人并不完全适用,越来越多不同类型病原体致脾脏体压部可逆性病变的病例被报道,磁共振的发展对该病的诊断及预后评估起着重要作用。2011 年,Garcia-Monco 等^[1]总结回顾分析先前的研究报道,将 SCC 这一暂时性病变称可逆性脾脏体压部病变综合征(RESLES)。

因对该病尚缺乏统一的认识,未制定明确的标准,我国对该病的病例报道鲜有系统性分析。因此在此报道相关病例 1 例,并附相关文献复习,进一步总结本病的最新知识,包括病因、发病机制、临床表现、影像学特征,以及目前的治疗和预后,以期临床对该病有更深入的认识,从而避免误诊误治,延误患者病情。

2.1 病因 有研究^[4]对 100 篇文献中 502 例患者的临床资料进行回顾性分析,发现其中 292 例(58%)RESLES 继发于感染后,123 例(25%)继发于不明原因,62 例(12%)是由癫痫或癫痫治疗引起的,药物滥用引发该病的有 10 例(2%),继发于自身免疫疾病的 9 例(2%),1% (6 例)发生于代谢紊乱,如低血糖^[5]、高血钠。由此可见,感染是该病的主要病因,该病常继发于各种病原体感染^[6],如流感病毒、轮状病毒、麻疹病毒、流感病毒、变应原病毒和大肠埃希菌。结合本例患者,患者发病前主要表现为发热、咽痛,N、ESR 及 PCT 上升,胸部 CT 提示右下肺炎,病因考虑感染,与文献相吻合,但未行微生物检查明确致病菌留有遗憾。

2.2 发病机制 关于 RESLES 发病机制尚不清楚,本例患者发病前因“感冒”并纳差,考虑与洗漱引发的迷走反射和容量不足有关,但是否与 SCC 有关,尚不清楚。目前研究认为有以下几种可能:(1)自身免疫,感染或自身免疫抗原诱导的抗体对脾脏体压部受体的特异性亲和力参与了发病过程^[3];(2)代谢相关,在代谢性疾病中,脾脏体压部对兴奋毒性损伤具有特异的易感性;(3)细胞毒性水肿,SCC 的髓鞘比周围组织含有更多水分,当电解质失衡时,该部分自我保护机制不充分,脾脏体压部比其他部位更容易发生细胞毒性水肿^[7];(4)血供特点,脾脏体

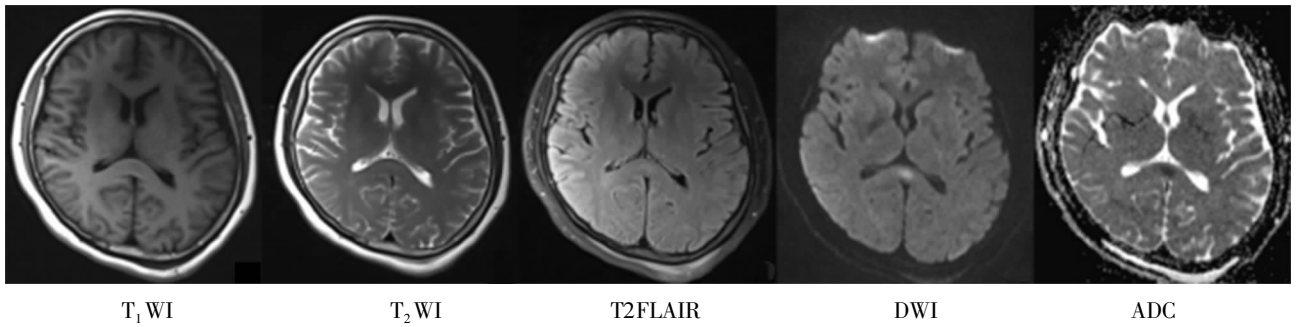


图 1 患者入院时 MR 检查影像表现

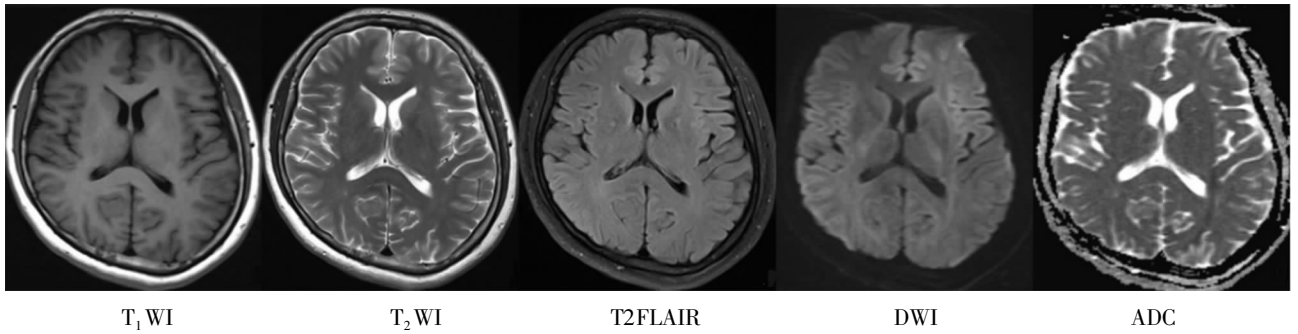


图 2 12 d 后复查 MR 检查影像表现

嘴、膝及手部主要由前循环供应,包括大脑前、前交通和胼胝体周围动脉,血供较 SCC 丰富;(5)遗传因素^[8]。

2.3 临床表现 因胼胝体是连接左右大脑半球的纽带,出现病变时临床表现多样。与感染相关的表现多样,意识障碍是神经系统最常见的症状,本例患者也以意识障碍为首发。此外还可出现行为异常、癫痫、易激惹、拒绝交谈和进食、幻视、警戒心理状态、构音障碍、精神迟钝、定向障碍、步态共济失调,并且还可以出现失语。

2.4 影像学特征 RESLES 的病灶在 T₁WI 呈均匀低信号, T₂WI、FLAIR 及 DWI 呈高信号,ADC 图呈限制性扩散^[4],通常呈椭圆形,边界清晰,无明显水肿和占位效应^[9]。本例患者符合 RESLES 表现,与既往报道一致。此外,扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可在胼胝体后部显示对称完整的纤维,是一种基于病变期纤维追踪很有前景的磁共振成像技术,它包括全自动定量分数各向异性分析,可以更进一步了解 RESLES 的病理生理学变化。RESLES 患者 DTI 表现为可逆的定向纤维组织丢失,提示有髓鞘病变。胼胝体的神经影像学改变应与其他病理改变如后部可逆性脑病综合征(PRS)、胼胝体梗死、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、多发性硬化症(MS)、Marchiafava-Bignami 病(MBD)、Susac 综合征、胼胝体损伤、肿瘤等相鉴别。

2.5 治疗及预后 对于该病的治疗尚无统一的标准,以抗感染、抗病毒、抗癫痫等对症支持治疗为主,1周~1月后 MR 上的临床表现和病变可自然消失,RESLES 大都预后良好。但是也有研究发现,临床特征有严重的意识障碍,额外的胼胝体损害

和脑电图发现弥漫性慢波的患者只能恢复部分神经功能,遗留中到重度的神经功能障碍,表现为严重的意识障碍和认知障碍,导致无法独立生活^[10]。

综上所述,RESLES 是一种可由多种因素触发、发病机制不明的临床影像综合征,目前对于该病的诊断及治疗没有统一标准,临床表现无特异性,因此需要临床医生加强对该病的认识,谨防误诊误治。而且,对于怀疑 RESLES 的患者,应当对感染源作相关检查分析,以期增加对该病的认识。

参考文献

- [1] Garcia-Monco JC, Cortina IE, Ferreira E, et al. Reversible splenial lesion syndrome (RESLES): what's in a name [J]. *J Neuroimaging*, 2011, 21(2): e1-e14. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00279.x.
- [2] Kim SS, Chang KH, Kim ST, et al. Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20(1): 125-129. DOI: 10.1097/00002093-199903000-00009.
- [3] Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [J]. *Neurology*, 2004, 63(10): 1854-1858. DOI: 10.1016/j.surneu.2004.08.098.
- [4] Li C, Wu X, Qi H, et al. Reversible splenial lesion syndrome associated with lobar pneumonia: Case report and review of literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(39): e4798. DOI: 10.1097/MD.0000000000004798.
- [5] 陈红梅,尹琳,姜永梅,等.低血糖引发可逆性胼胝体压部病变综合征 1 例 [J]. *大连医科大学学报*, 2017, 39(6): 615-616. DOI: 10.11724/jdmu.2017.06.23.
- [6] Le Guennec L, Schmidt M, Combes A, et al. Reversible splenial lesion

syndrome during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. Intensive Care Med, 2019, 45 (7) : 1019-1020. DOI: 10. 1007/ s00134-018-5394-3.

[7] 潘燕,朱静,丛丽娜,等.可逆性胼胝体压部病变综合征病例报道与文献复习[J].卒中与神经疾病,2018,25(1):90-91. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2018.01.024.

[8] Tahara J, Shinozuka J, Awaguni H, et al. Mild Encephalopathy with Reversible Lesions in the Splenium of Corpus Callosum and Bilateral Cerebral Deep White Matter in Identical Twins [J]. Pediatr Rep,

2016, 8(3):6615. DOI:10.4081/pr.2016.6615.

[9] 史向松,李洪亮,王守勇,等.可逆性胼胝体压部病变综合征的临床和神经影像特征[J].临床神经病学杂志,2018,31(6):433-435. DOI:10.3969/j.issn.1004-1648.2018.06.010.

[10] Zhang S, Ma Y, Feng J. Clinicoradiological spectrum of reversible splenial lesion syndrome (RESLES) in adults; a retrospective study of a rare entity[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(6):e512. DOI: 10.1097/MD.0000000000000512.

(收稿日期:2019-04-19)

罕见病病例

反复心肌损伤的扩张型心肌病 1 例并文献复习

张阿莲,韩婉琳,殷兆芳,卞玲,孙婷,胡靖超

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770505)

作者单位:200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科

通信作者:胡靖超, E-mail: yfynfmsl@163.com

【关键词】 扩张型心肌病;心力衰竭;慢性活动性心肌炎;抗心肌抗体

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.021

患者,男,34岁,因“阵发性胸闷气急1个月”于2015年2月26日入院。患者1个月余前感冒后出现胸闷气急,活动后加重,休息后缓解,伴双下肢浮肿。患者既往有高血压病史;否认其他慢性疾病及家族史。入院时气稍促,伴有双下肢轻度浮肿,余体格检查无明显异常。血常规提示白细胞、C反应蛋白明显升高;血肌酐偏高,肌钙蛋白 I 22.33 ng/ml,脑钠肽(BNP) 2 384 pg/ml。心电图示:窦性心动过速,II、III、aVF、V5、V6 导联 T 波倒置。心脏彩色超声示左室射血分数(LVEF) 34.1%,全心增大,左室收缩舒张功能明显减退。给予抗感染、利尿减轻心脏负荷、抗血小板聚集、扩张冠状动脉、调脂稳斑、控制心室率、降压、改善心肌重构、营养心肌等治疗。于3月3日行冠状动脉造影检查:右冠状动脉无明显狭窄,左主干正常,前降支近段 30% 狭窄,回旋支粗大,近段管壁不规则,TIMI 血流 3 级。经治疗患者病情好转,出院诊断:扩张型心肌病,心功能不全,心功能 II 级,原发性高血压 3 级。出院后给予血管紧张素转换酶抑制剂、β 受体阻滞剂、利尿剂及曲美他嗪治疗。患者出院后长期服用上述抗心力衰竭药物,并随访复查心脏彩色超声,提示左室射血分数逐渐提高、心功能改善,平素一般活动不受限。

2016 年 12 月 15 日患者因“咳嗽、咯痰伴胸闷气促 10 d”再次入院,入院后查肌钙蛋白 I 升高至 5.91 ng/ml, BNP 1 680.0 pg/ml,心电图较首次入院无动态变化;心脏彩色超声示 LVEF

24.6%,全心增大,左室收缩及舒张功能减低。入院后给予利尿、改善心肌重构、抗感染等治疗,病情好转后再次带血管紧张素转换酶抑制剂、β 受体阻滞剂、利尿剂及曲美他嗪出院后随访。随访期间患者射血分数逐步提高。

2018 年 11 月 5 日患者因“咳嗽、咯痰 10 d,伴活动后气促 1 周”第 3 次入院。病程与第 2 次入院相似,入院后查肌钙蛋白 I 由 0.43 ng/ml 升至 13.55 ng/ml,考虑伴有严重心肌损伤,复查心电图较前无明显动态变化。心脏彩色超声示 LVEF 24.2%,左房、左室增大,左室壁厚,左心功能明显降低。心脏 MR 检查示扩张型心肌病,左心功能减弱,二尖瓣三尖瓣关闭不全,心包积液。住院期间送院外查抗心肌抗体结果回报:抗肾上腺素能 β1 受体(β1AR)抗体阳性,其余抗体均阴性。经治疗后患者感染症状好转,一般情况可,予以出院,出院后调整药物给予沙库巴曲缬沙坦、β 受体阻滞剂、利尿剂及曲美他嗪等药物,建议门诊随访。

患者病程中 11 次心脏彩色超声结果 LVEF 24.4% ~ 50.6%,左室大小 57.0 ~ 68.2 mm,见表 1。3 次入院每次均伴有心肌损伤、LVEF 明显下降,随访期间心脏彩色超声检查 LVEF 逐步恢复。

讨论 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是临床引起心力衰竭的常见病因,其发病低龄化、预后差^[1-2]。

表 1 患者发病以来心脏彩色超声左室射血分数及左室大小变化情况

项目	2015.3	2015.9	2016.2	2016.9	2016.12	2016.12	2017.1	2017.9	2018.3	2018.11	2018.11
左室射血分数(%)	34.1	47.2	50.6	49.8	24.6	35.5	45	48	50.5	24.2	36.6
左室大小(mm)	63.7	58.5	58.1	57.0	65.0	58.9	68.2	63.7	60.8	61.4	57.6

扩张型心肌病分为原发性及继发性,其中病毒性心肌炎是原发性 DCM 的一个重要病因。部分心肌炎患者经急性病程后发展为扩张型心肌病进入慢性病程,反复心力衰竭发作,但经正规抗心力衰竭治疗后可达到相对稳定状态,即使心力衰竭发作一般不会伴有心肌损伤指标的明显升高^[3]。本例扩张型心肌病患者,反复呼吸道感染诱发心力衰竭加重,均伴有心肌损伤标志物明显升高,经冠状动脉造影及心脏磁共振检查排除缺血性心肌病,扩张型心肌病诊断明确,但患者反复心肌损伤,是否心肌炎反复发生仍不明确。

心肌炎是指心肌局限性或弥漫性炎性病变为主要表现的疾病,1991 年 Lieberman 等^[4]根据心肌活检的组织学改变与临床表现,将心肌炎分为 4 类:暴发性心肌炎、急性心肌炎、慢性活动性心肌炎和慢性迁延性心肌炎。根据此分类,考虑本例患者应归类为慢性活动性心肌炎,常规抗心力衰竭治疗可以在其感染间期通过阻断肾素—血管紧张素—醛固酮(RASS)系统的激活、改善心肌重构使心功能得以恢复,但每次遇感染,均再次出现心肌损伤,导致心功能下降,如此反复。故此型慢性活动性心肌炎、扩张型心肌病患者预后更差。

关于慢性活动性心肌炎反复心肌损伤的原因,目前尚不完全清楚。临床和试验研究证明,病毒感染、免疫应答异常和遗传因素与之密切相关。1996 年 Hoebeke 等通过研究发现病毒蛋白与心肌蛋白之间具有高度同源性,阐明了病毒性心肌炎和扩张型心肌病的可能发病机制,并推进了抗心肌抗体(AHA)的研究。目前公认的抗自身抗体包括:抗线粒体腺嘌呤核苷异位酶抗体、抗肾上腺素能 β_1 受体抗体、抗胆碱能 M2 受体抗体、抗肌球蛋白重链抗体和抗 L 型通道抗体^[5-8]。这些抗体均有致病作用,检测阳性反映患者体内存在自身免疫损伤,常见于病毒性心肌炎及其演变的 DCM 患者。每次病毒感染时均通过抗心肌抗体介导心肌损伤,考虑是心肌炎性活动的主要机制。多项研究均表明,抗心肌抗体在扩张型心肌病的发生发展中扮演重要角色,而清除抗心肌抗体可以使扩张型心肌病的心功能得到改善^[9]。临床研究显示,免疫吸附和免疫球蛋白补充治疗可以用于抗心肌抗体阳性的患者,获得较好疗效^[10-11],但因其缺乏多中心大样本的临床研究,故目前尚存争议。

本例患者在第 3 次入院时查抗心肌抗体,结果回报抗肾上腺素能 β_1 受体抗体阳性,本患者已长期使用 β 受体阻滞剂。但重新回顾患者的治疗过程发现,患者 β 受体阻滞剂剂量较小,心率控制欠佳,故建议患者出院后至专科医师处严密随访,根据心率、血压调整 β 受体阻滞剂至靶剂量,以期更多获益。

心肌炎后扩张型心肌病患者多见,反复心肌损伤、慢性活动性心肌炎的病例报道较少,其发病机制尚未完全阐明,临床无确切有效的治疗方法,预后较差。希望更多研究者关注此类病例,并开展基础研究为患者的治疗提供更多的手段,从而改

善患者的预后。

参考文献

- [1] 杨杰孚,廖玉华,袁璟,等. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5):421-430. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.001.
- [2] 解玉水,许建忠,史春志,等. 心力衰竭住院患者的病因谱及危险因素构成分析[J]. 疑难病杂志,2012,11(2):83-85. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2012.02.002.
- [3] Liu X, Yu H, Pei J, et al. Clinical Characteristics and Long-term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in China[J]. Heart Lung & Circulation, 2014, 23(9):818-826. DOI:10.1016/j.hlc.2014.02.022.
- [4] Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 1991, 18(7):1617-1626. DOI:10.1016/0735-1097(91)90493-S.
- [5] Caforio AL, Pankueit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. Eur Heart J, 2013, 34(33):2636-2648, 2648a-2648d. DOI:10.1093/eurheartj/eh210.
- [6] Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2012, 59(9):779-792. DOI:10.1016/j.jacc.2011.09.074.
- [7] Cihakova D, Rose NR. Pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy[J]. Adv Immunol, 2008, 99:95-114. DOI:10.1016/S0065-2776(08)00604-4.
- [8] Ekstrom K, Lehtonen J, Kandolin R, et al. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(12):1452-1458. DOI:10.1002/ejhf.606.
- [9] Yu H, Pei J, Liu X, et al. Calcium channel autoantibodies predicted sudden cardiac death and all-cause mortality in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure[J]. Disease Markers, 2014, 2014:796075. DOI:10.1155/2014/796075.
- [10] Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al. Immunoabsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column—A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety[J]. Journal of Clinical Apheresis, 2016, 31(6):535-544. DOI:10.1002/jca.21446.
- [11] Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis[J]. Journal of Clinical Apheresis, 2016, 28(3):145-284. DOI:10.1002/jca.20240.

(收稿日期:2019-04-04)

睾丸支持细胞瘤 1 例

李哲铭, 刘冬冬, 陈攀, 孙发, 唐开发

基金项目: 国家自然科学基金(81660263, 81300541); 中国博士后基金(2015M582760XB)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院泌尿外科(李哲铭、刘冬冬、陈攀、唐开发); 550002 贵阳, 贵州省人民医院(孙发)

通信作者: 唐开发, E-mail: doc. tangkf@hotmail.com

【关键词】 睾丸支持细胞瘤; 性索间质肿瘤; 诊断; 治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.022

患者, 23 岁。因右侧睾丸肿大 4 个月余于 2016 年 9 月 19 日入院。患者 4 个月前无明显诱因发现右侧阴囊内肿物, 未伴特殊不适, 未予重视。1 d 前于当地医院行阴囊超声提示右侧睾丸实质性不均等回声, 未行特殊治疗。为求进一步治疗来我院, 以“右侧睾丸内占位”收入院。既往史、个人史、家族史均无特殊。入院专科查体: 双肾区无叩痛, 双侧输尿管走行区无压痛, 膀胱区叩诊呈浊音。外生殖器无异常, 右侧睾丸内触及一豌豆大小结节, 左侧睾丸无异常。入院查血睾酮、甲胎蛋白(AFP)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、乳酸脱氢酶(LDH)均正常。阴囊超声示: 右侧睾丸内实质性不均质等回声结构, 肿块内有血流信号。完善术前检查, 于 9 月 30 日行手术治疗, 术中取右侧腹股沟切口行右侧睾丸根治性切除术。术后病理免疫组化结果: Inhibin(+), CD99(弱+), Calretinin(+), SALL4(-), PLAP(-), Vimentin(+), CK(部分+), AFP(-), S-100(散在, 少数+), Ki67 阳性约 5%(图 1 见封 3), 诊断为睾丸支持细胞瘤。该患者术后恢复可, 顺利出院。随访 2 年, 复查血清 AFP 和 β -HCG 均正常, 无肿瘤复发及转移。

讨论 睾丸肿瘤大体分为 2 类, 一类是睾丸生殖细胞肿瘤(germ cell tumors, GCTs), 另一类是睾丸非生殖细胞肿瘤(non-GCTs)。睾丸支持细胞瘤属于睾丸非生殖细胞肿瘤, 在睾丸肿瘤中的比例不超过 1%, 可发生于任何年龄, 以成人较为多见^[1]。睾丸肿瘤发生的 5 个常见诱因: 隐睾、曾患过睾丸生殖细胞肿瘤、遗传、真两性畸形和不育症患者。有研究表明无精子症会增加睾丸肿瘤发生的风险^[2]。

睾丸支持细胞瘤的主要临床表现为睾丸肿块, 部分伴有疼痛不适感。隐睾患者常表现为逐渐增大的腹部或腹股沟区肿块。部分患者可出现性激素分泌异常的表现, 如男性乳腺增大、性早熟等。睾丸支持细胞瘤的超声检查常表现为睾丸内检出伴有丰富血流信号的实性肿块^[3]。该病临床表现及辅助检查无显著特异性, 主要通过病理检查确诊。

典型的睾丸支持细胞瘤常表现为纤维间质分隔的片状、条索状、实性小管状结构, 瘤细胞胞浆内常有丰富的类脂, 胞浆透明, 胞核椭圆形, 核仁中等大小^[4]。2016 年 WHO 泌尿系统和男性生殖器官肿瘤分类中将睾丸支持细胞瘤分为非特殊类型、大细胞钙化型和小管内大细胞透明样型。睾丸非特殊类型

支持细胞瘤: 低倍镜下呈结节状生长, 肿瘤细胞排列成高分化的支持细胞小管结构或弥漫性实性增生^[5]。

睾丸肿瘤主要采用手术治疗。根治性睾丸切除术是睾丸肿瘤的常见术式, 术后根据体内雄激素水平, 考虑是否补充雄性激素。然而对于未成年患者、有生育需求的双侧睾丸肿瘤患者以及孤立睾丸患者, 可考虑行部分睾丸切除术(testis sparing surgery, TSS), 术后需定期监测剩余睾丸组织以及相关的实验室检查, 如血清睾酮、AFP、hCG 和 LDH 以预防睾丸肿瘤复发。随着医学技术的发展以及人们对身体健康的重视, 无明显症状和体征的睾丸肿瘤发现率逐渐提高。既往研究认为睾丸肿瘤是一类疗效较好的恶性肿瘤, 对于体积较小的早期肿瘤, 睾丸部分切除术安全有效, 有利于保证患者的生活质量和生育能力^[6-7]。睾丸支持细胞瘤恶性程度低, 转移率较低, 首先选择手术治疗, 术后定期复查, 如发生转移, 则应选用放疗或根治性腹膜后淋巴结清扫术。

参考文献

- [1] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东出版社, 2004: 991-1008.
- [2] Ozturk H, Saracoglu M, Zengin T, et al. Asymptomatic Sertoli cell tumour diagnosed during azoospermia work-up[J]. Asian J Androl, 2013, 15(6): 845-846. DOI: 10.1038/aja.2013.101.
- [3] 安秀艳, 丛淑珍, 钱隽, 等. 彩色多普勒超声在睾丸实质性肿块诊断中的应用研究[J]. 广东医学, 2009, 30(7): 1108-1109. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2009.07.039.
- [4] 荣石, 毛全宗, 纪志刚, 等. 睾丸支持细胞瘤 3 例报告及文献复习[J]. 北京医学, 2015, 37(10): 941-943. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.10.010.
- [5] 吕炳建, 程亮. 睾丸性索-间质肿瘤的诊断与分类进展[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(2): 139-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.02.015.
- [6] 苏焯, 刘边疆, 宋宁宏, 等. 保留睾丸手术治疗良性睾丸肿瘤的临床应用[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(11): 1020-1024. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2014.11.011.
- [7] 王军凯, 王林辉. 睾丸肿瘤保留睾丸术式的探索与得失[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(2): 94-96. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2018.02.004.

(收稿日期: 2019-04-29)

凝血相关参数对社区获得性肺炎进展为脓毒症的预测价值研究进展

潘萌萌, 廖明喻综述 焦光宇审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170068); 辽宁省重点研发攻关项目(2017225009); 辽宁省科学技术基金(2015020521)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院第一呼吸内科

通信作者: 焦光宇, E-mail: jiaogy@sj-hospital.org

【摘要】 社区获得性肺炎是呼吸科的常见病种, 同时还是造成脓毒症的最常见原因。目前肺炎严重指数(PSI)分级是临床上应用最为广泛的社区获得性肺炎病情评估方法, 但因其涉及众多指标, 造成实际操作繁琐, 临床应用价值有限。近年来大量的国内外研究表明炎性反应时可激活体内的凝血系统, 其在社区获得性肺炎和脓毒症发病中的作用越来越被人们重视。文章综述了社区获得性肺炎进展为脓毒症时凝血系统紊乱的病理生理机制, 以及凝血相关参数对脓毒症的预测价值, 以期指导临床及时筛选出高危社区获得性肺炎患者, 选择更为恰当的治疗策略, 从而改善社区获得性肺炎患者的预后。

【关键词】 社区获得性肺炎; 脓毒症; 凝血相关参数; 预测价值

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.023

Advances in predictive value of coagulation-related parameters for progression from community-acquired pneumonia to sepsis PAN Mengmeng, LIAO Mingyu, JIAO Guangyu. Department of First Respiratory and Medicine Intensive Care Unit, Shengjing Affiliated Hospital, China Medical University, Liaoning Province, Shenyang 110004, China

Corresponding author: JIAO Guangyu, E-mail: jiaogy@sjhospital.org

【Abstract】 Community acquired pneumonia (CAP) is a common disease in respiratory department and the most common cause of sepsis. At present, the severity index of pneumonia (PSI) classification is the most widely used method for evaluating the condition of community acquired pneumonia in clinic. However, because it involves many indicators, it causes complicated operation and limited clinical application value. In recent years, a large number of domestic and foreign studies have shown that inflammatory reaction can activate the coagulation system in vivo, and its role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and sepsis has been paid more and more attention. This article reviews the pathophysiological mechanism of coagulation disorder in the progression of community acquired pneumonia to sepsis, and the predictive value of coagulation-related parameters for sepsis. In order to guide clinical timely screening of high-risk community-acquired pneumonia patients. Choose more appropriate treatment strategies to improve the prognosis of patients with community-acquired pneumonia.

【Key words】 Community acquired pneumonia; Sepsis; Coagulation related parameters; Predictive value

社区获得性肺炎(CAP)是呼吸科的常见病种, 同时还是造成脓毒症的最常见原因^[1]。统计发现, 脓毒症患者的病死率为 30% ~ 80%, 因此如何正确评估 CAP 患者的病情是临床医生迫切需要解决的问题。目前临床上普遍应用肺炎严重指数(PSI)分级对社区获得性肺炎患者进行病情评估, 但上述评分涉及指标较多, 造成实际操作繁琐, 限制临床应用。有研究者提出 PSI 评分中年龄因素所占比重过大, 单纯依靠该评分是不恰当的^[2]。近年来越来越多的国内外研究表明, 炎性反应与凝血这两大系统在社区获得性肺炎和

脓毒症的发病机制中起到了重要作用, 以组织因子(TF)介导的外源性凝血途径在炎性反应凝血过程的启动环节中更是占据着重要地位, 凝血系统的作用可呈双刃剑, 在炎性反应早期, 凝血系统可限制炎性反应在全身的扩散, 帮助病情控制, 但当炎性反应失衡时, 凝血系统可加重其对全体的打击。鉴于两者之间的联系, 本文综述了社区获得性肺炎进展为脓毒症时凝血功能紊乱的病理生理机制, 以及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等凝血相关参数对 CAP 进展为脓毒症的预测价值, 旨在帮助临床医生筛

选出高危 CAP 患者,及时选择恰当的对症治疗方案,改善 CAP 患者的预后。

1 社区获得性肺炎患者凝血系统的变化

CAP 指在院外罹患的感染性肺实质炎性反应,其发病部位包括终末气道、肺泡和肺间质,病原微生物、理化因素、免疫损伤、过敏及药物等均可为其致病因素。CAP 在我国发病率较高,徐悦利等^[3]研究发现 CAP 患者体内存在着不同程度的凝血系统功能紊乱,表明 CAP 的病情进展与炎性反应及凝血激活密不可分,全身凝血系统功能障碍主要包括凝血活化、抗凝抑制以及纤溶亢进^[4-5]。国内外研究已有报道称 PT 和 APTT 可作为感染性疾病病情严重程度的早期预测指标。Levi 等^[6]报道了重症肺炎患者的影像学严重程度与 D-二聚体升高程度呈正相关。Querol-Ribells 等^[7]发现全肺肺炎患者 D-二聚体水平明显高于节段性肺炎患者。Arslan 等^[8]报道 CAP 严重程度与 D-二聚体升高呈正相关。徐悦利等^[3]研究表明 CAP 严重程度与 D-二聚体和 FDPs 的变化有紧密联系,提示肺炎患者体内存在凝血系统紊乱,并随着病情的加重而加重。

2 脓毒症患者凝血系统紊乱的病理生理机制

当患者发生 CAP 时,炎性细胞释放大量炎性因子破坏血管内皮细胞,从而激活体内的内外源性凝血途径,同时抗凝纤溶相互作用,使血管内皮受损部位局部产生血栓,限制炎性反应进一步全身蔓延,此时炎性反应与凝血相互牵制,控制 CAP 患者的病情进展。而当感染后失调的宿主反应使 CAP 进展为脓毒症时,炎性细胞释放大量炎性因子造成炎性反应失控,进一步导致患者体内出现凝血系统功能紊乱,主要包括凝血机制激活、抗凝及纤溶机制的相对抑制,最终使患者体内形成大量微血栓或出血,甚至最终导致多器官功能衰竭(MODS)和弥散性血管内凝血(DIC),加速病情恶化,加速患者死亡。

2.1 凝血机制激活 既往国内外研究表明脓毒症患者的凝血系统激活主要由组织因子(TF)介导,在生理情况下,血管内皮细胞和外周血细胞中检测不到 TF 的存在,但在炎性反应状态下,TF 被内毒素(LPS)或炎性介质刺激,可以暴露在单核细胞表面;或者位于血管外的 TF,可以在血管损伤部位或内皮破坏处出现于血液中,甚至在 P-选择素刺激下,血细胞表面也能表达 TF^[4]。TF 是体内外源性凝血途径启动环节中的关键性角色^[9],TF 与凝血因子 VIIa 组成 F VIIa-组织因子复合物,在有钙离子的前提下,产生凝血级联反应,激活凝血因子 X,最终产生大量凝血酶,进而催化纤维蛋白原形成纤维蛋白,沉积在受损的血管内皮表面。

脓毒症时由于炎性细胞释放大量炎性介质,破坏血管内皮细胞,造成血管内皮细胞损伤后暴露内皮下胶原,激活内外源性凝血途径,造成 PT、APTT 等凝血指标较正常对照组升高。国内已有研究表明,PT、APTT 等凝血指标中,PT 在老龄脓毒症患者中最早出现延长^[10],因此推测,PT 具有早期预测价值。

2.2 抗凝机制相对抑制 人体内分别有 3 大生理性抗凝物质,包括丝氨酸蛋白酶抑制物、蛋白 C 系统和组织因子途径抑制物,它们分别抑制激活的维生素 K 依赖性凝血因子(F VIIa 除外)、辅因子 F Va 和 F VIIIa,以及外源性凝血途径。在脓毒症导致的凝血系统功能受损中,3 种抗凝途径均可造成损伤;同时内毒素和炎性因子使血管内皮细胞上的血栓调节蛋白和硫酸乙酰肝素的表达减少,造成内皮细胞表面的抗凝状态转变为促凝状态^[11-12]。

2.2.1 丝氨酸蛋白酶抑制物:血浆中的丝氨酸蛋白酶抑制物主要有抗凝血酶(AT)、肝素辅因子 II、C1 抑制物等,其中 AT 占主要地位,其可灭活 60%~70% 的凝血酶。AT 由肝脏和内皮细胞产生,能与凝血酶结合成凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT),从而抑制凝血酶的活性。AT 的直接抗凝作用与肝素有关,但生理情况下由于血浆中几乎无肝素存在,所以其直接抗凝作用很弱,主要通过内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素结合而发挥抗凝功能。脓毒症时,首先,TAT 的形成消耗了大量的抗凝血酶;其次,中性粒细胞释放蛋白水解酶灭活 AT;再次,AT 可以渗漏到血管外^[13];最后,肝脏合成能力的下降也是造成 AT 减少的一个重要原因,这些因素均可导致脓毒症时 AT 数量减少以及活性下降。

当 CAP 发展为脓毒症时,AT 通常因为消耗而较正常对照组降低,而低水平与病死率增高有关^[14]。许燕京等^[15]研究表明脓毒症患者的 AT-III 水平可以协助临床医生评估病情。Levi 等^[14]研究也表明严重的炎性反应过程中,AT 水平的快速降低与预后不良相关联。

2.2.2 蛋白质 C 系统:蛋白质 C 系统主要由以下成分构成,蛋白质 C(PC)、凝血酶调节蛋白(TM)、蛋白质 S 和蛋白质 C 的抑制物。当凝血酶与血管内皮细胞上的 TM 结合后,可以使蛋白质 C 活化,后者可分解 F VIIIa 和 F Va,从而避免了凝血系统的过度活化。活化蛋白 C(APC)除了抗凝血作用外,还具有抗炎、抗细胞凋亡和内皮屏障保护作用,上述效应统称为 APC 的细胞保护作用。蛋白 C 需要依靠血栓调节蛋白(TM)和内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)活化,从 EPCR 解离后,APC 可以发挥其抗凝血功能。此外 APC 还可发挥一

定的纤溶作用,首先 APC 可以抑制凝血酶的生成;其次 APC 可以通过结合纤溶酶原激活抑制物-1 (PAI-1) 从而防止组织纤溶酶原激活物 (t-PA) 的失活,最后 APC 还可阻断凝血酶激活的纤溶抑制物 (TAFI) 激活^[16]。这些抗凝血和纤溶特点是 APC 在脓毒症等疾病期间发挥间接保护作用的原因^[17]。在生理条件下,PC/APC 途径与促凝血蛋白酶保持平衡,但当炎症反应发生时白细胞介素 (IL)-1 β 等细胞因子可下调内皮细胞上 TM 的表达^[18],此外,中性粒细胞弹性蛋白酶从内皮表面切割 TM,导致 TM 的活性降低。另外,由于 C4 结合蛋白增加导致游离的蛋白 S 减少,也减弱了 APC 的功能^[19],这些均可能导致蛋白质 C 系统功能障碍。

既往研究表明脓毒症患者的 PC 和 APC 水平降低,这与严重器官功能障碍,早期病死率和不良后果有关^[20];使用 APC 治疗脓毒症休克患者,可以显著降低 IL-6、IL-8 等炎症介质以及纤维蛋白原和 D-二聚体水平^[21],能明显改善脓毒症患者的预后。

2.2.3 组织因子途径抑制物 (TFPI): TFPI 是外源性凝血途径的特异性抑制物,目前认为,TFPI 是体内主要的抗凝物质。生理情况下 TFPI 可与内皮细胞表面的葡糖胺聚糖 (GAGs) 结合发挥其强大的抗凝作用,GAGs 是 TFPI 发挥作用的前提^[9],而在脓毒症时,细胞因子的大量释放抑制了 GAGs 的正常合成,从而减弱了 TFPI 的正常功能。研究表明,在内毒素的作用下,TFPI 可发生相对缺乏,抑制 TF 的能力减退,最终导致凝血酶的大量生成^[19]。

2.3 纤溶机制相对抑制 人体内主要包括纤溶酶原激活物抑制物 (PAI-1) 和 α 2-抗纤溶酶 (α 2-AP)。在脓毒症凝血活化最强时,内源性纤维蛋白溶解基本上被关闭。凝血酶引起 PAI-1 从内皮细胞中释放,并且可以激活血浆中的纤维蛋白溶解抑制剂 (TAFI),这两者都将影响纤溶酶原激活,从而减少纤溶酶的凝块溶解^[12],主要是由患者血浆中 PAI-1 水平增加造成^[5],既往有研究表明,PAI-1 基因的功能性突变 4G/5G 多态性不仅影响 PAI-1 的血浆水平,而且还与革兰阴性脓毒症的临床结果有关,4G/4G 基因型的 PAI-1 水平高于 5G/5G 基因型^[22-23]。既往实验可证实脓毒症发生时,内毒素可以刺激 PAI-1 的释放。

脓毒症发生时,凝血系统被激活,微循环内形成大量血栓,造成纤溶系统亢进,导致 D-二聚体明显升高,但随着 PAI-1 持续缓慢的生成,纤溶系统逐渐被抑制,最终减慢了微血栓的清除速度。刘春峰^[19] 研究表明

了 PAI-1 与脓毒症的关系,提示严重脓症患者 PAI-1 的升高水平与预后不良密不可分。

3 总结

综上所述,脓毒症是 CAP 患者的常见并发症,当 CAP 患者进展为脓毒症时,失调的宿主反应可以导致患者体内凝血、抗凝、纤溶系统发生功能障碍,最终造成凝血酶的大量生成,使纤维蛋白原活化为纤维蛋白,微血管内血栓广泛形成以及毛细血管通透性增加,继而导致微循环障碍,造成临床医生治疗困难。因此,通过临床上常见的凝血相关参数,早期进行 CAP 患者进展为脓毒症的风险预测逐渐成为热点问题。由上述总结的凝血功能障碍的病理生理机制可知,CAP 进展为脓毒症时凝血功能障碍的原因不是由单一因素造成,而是上述三者之间的平衡被打破,因此提出通过凝血/纤溶指标的动态变化来监测 CAP 及脓毒症患者的凝血功能,及时筛选出高危 CAP 患者,指导临床医生进行恰当的治疗策略,避免脓毒症的发生,从而有效改善 CAP 患者的预后。

参考文献

- [1] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (22): 2055-2064. DOI: 10.1056/NEJMoa1202290.
- [2] 杨凌婧, 高凌云, 付泽伟, 等. 血清降钙素原和 CURB-65 评分及肺炎严重指数在社区获得性肺炎预后中的预测价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (5): 522-526. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.276.
- [3] 徐悦利, 张阳, 姜锋, 等. 不同严重程度社区获得性肺炎患者凝血及纤溶相关指标的比较 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95 (24): 1925-1929. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.24.011.
- [4] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis [J]. *Thrombosis Research*, 2017, 149: 38-44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- [5] Semeraro N, Ammolio CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction [J]. *Thrombosis Research*, 2012, 129 (3): 290-295. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.10.013.
- [6] Levi M, Seuhz MJ, Rijneveld AW, et al. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (2): 238-242. DOI: 10.1097/01.CCM.0000057849.53689.65.
- [7] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia [J]. *Chest*, 2004, 126: 1087-1092. DOI: 10.1378/chest.126.4.1087.
- [8] Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, et al. The association between plasma D-dimer levels and community-acquired pneumonia [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65 (6): 593-597. DOI: 10.1590/S1807-59322010000600006.

二甲双胍与多发性骨髓瘤相关研究进展

张彩霞综述 张国君审校

作者单位: 110000 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院血液内科

通信作者: 张国君, E-mail: zhanggj@sjhospital.org

【摘要】 多发性骨髓瘤是原发于骨髓的一种血液系统恶性疾病, 多发生于老年人, 疾病预后往往不佳。硼替佐米联合激素的治疗等可使多发性骨髓瘤患者的预后有所改善。文章介绍多发性骨髓瘤的发病机制及相关诊疗, 论述二甲双胍在多发性骨髓瘤治疗中的机制及进展, 并提出二甲双胍可能作为多发性骨髓瘤的辅助用药与硼替佐米等化疗药物协同发挥抗肿瘤作用, 为多发性骨髓瘤的治疗方案提供一种新的思路。

【关键词】 二甲双胍; 多发性骨髓瘤; 综述; 进展

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.024

Advances in research on metformin and multiple myeloma ZHANG Caixia, ZHANG Guojun. Department of Hematology, Affiliated Shengjing Hospital of Chinese Medical Sciences University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: ZHANG Guojun, E-mail: zhanggj@sjhospital.org

【Abstract】 Multiple myeloma is a malignant disease of the blood system originating from the bone marrow, mainly occurring in the elderly, with poor prognosis and a median survival of 3-4 years. Bortezomib combined with hormone therapy has improved the prognosis of patients with multiple myeloma. This paper briefly introduces the pathogenesis and related diagnosis and treatment of multiple myeloma by referring to relevant literature and materials, discusses the mechanism and current progress of metformin in the treatment of multiple myeloma, and proposes that metformin may play an anti-tumor role in combination with bortezomib and other chemotherapy drugs for multiple myeloma, providing a new idea for the treatment of multiple myeloma.

【Key words】 Metformin; Multiple myeloma; Review; Progress

多发性骨髓瘤是浆细胞恶性增殖性疾病, 是原发于骨髓的浆细胞无节制增殖、广泛浸润并分泌单克隆免疫球蛋白的一种最常见的恶性浆细胞病, 现可通过放化疗、骨髓移植及细胞免疫治疗等措施改善疾病预后, 但患者长期生存率仍不理想, 中位生存期为 3~4 年^[1]。二甲双胍除作为降糖药物, 其抗癌作用近期也引起关注^[2]。文章通过介绍二甲双胍的抗肿瘤作用、多发性骨髓瘤的发病机制以及二甲双胍对骨髓瘤细胞的抑制作用, 对二甲双胍与多发性骨髓瘤的研究进展进行综述。

1 二甲双胍概述

二甲双胍属于双胍类药物, 是目前临床首选降糖药, 主要通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖。糖尿病指南明确指出二甲双胍可作为 2 型糖尿病患者控制血糖的一线用药和联合用药中的基础用药。近年来, 研究发现二甲双胍不仅具有良好的降糖作用, 其对乳腺癌、结肠癌及妇科肿瘤等实体肿瘤以及血液肿瘤也有促进癌细胞凋亡的作用^[2-5]。

二甲双胍的抗肿瘤机制包括: 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 依赖途径、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 受体途径、诱导细胞周期停滞, 促进细胞凋亡等^[6], 主要通过下述 2 种机制发挥抗骨髓瘤细胞的作用。

1.1 AMPK 依赖途径 二甲双胍抑制呼吸转运链复合体 I (NADH I), 通过腺苷酸激酶 (enzyme adenylate kinase, EAK) 的催化作用或连续磷酸化肝脏激酶 B (liver kinase B, LKB), 从而促进 AMPK 磷酸化, AMPK 的激活抑制下游丝氨酸激酶 (AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号传导, 进而抑制肿瘤细胞增殖及 mRNA 翻译^[7-8]。

1.2 IGF 受体途径 IGF 与其受体相互作用可增加 AKT/mTOR 激酶活性, 从而实现抗细胞凋亡。二甲双胍诱导血液中 IGF 浓度降低, 阻止 IGF 与其受体信号通路的激活, 减少正常细胞突变及肿瘤细胞生长的发生; 且 IGF 受体通路的抑制, 进一步增加 AKT/mTOR

激酶的活性,从而达到抗肿瘤的作用^[7]。

2 多发性骨髓瘤概述

2.1 多发性骨髓瘤及其发病机制 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性血液系统疾病,好发于老年人,常表现为 CRAB 症状,即血钙增高(C)、肾功能损害(R)、贫血(A)、骨病(B)。即使伴随着硼替佐米、来那度胺等免疫抑制剂以及联合造血干细胞移植的出现,多发性骨髓瘤目前仍无法治愈,患者在疾病治疗中或治疗后的任何阶段都有可能进展至难治、复发或者耐药阶段。

多发性骨髓瘤的发病机制尚不明确,其治疗状况尚且欠佳。研究认为,细胞因子及骨髓造血微环境与多发性骨髓瘤的发病机制相关。MM 细胞可通过自分泌或旁分泌产生白介素 6(interleukin-6, IL-6)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)及干扰素 α (interferon- α , IFN- α)等细胞因子促进疾病进展。目前 IL-6 被认为是多发性骨髓瘤细胞的主要生长因子,IL-6 可通过 MAPK、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、JAK-STAT 等信号通路激活 SPK-S1P 信号,进一步上调 Mcl-1 从而调节骨髓瘤细胞凋亡^[9]。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是一种造血因子,G-CSFR 的 gp130 与 IL-6R 的 gp130 同源,推测 G-CSF 与 IL-6 在 gp130 以后的信号传导中可协同促进骨髓瘤细胞的增殖。骨髓间充质细胞分泌的外泌体参与构成骨髓微环境的一部分,通过上调信息传导及转录激活因子 3(STAT3)磷酸化信号通路,促进肿瘤细胞的生长,且外泌体可抑制患者对胰岛抗原的反应。研究发现,脂肪细胞通过增加丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)和 STAT3 磷酸化水平,激活 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/STAT-PI3K/AKT 信号通路,促进 MM 细胞的生长^[10-11]。MM 细胞自分泌产生 IGF1, IGF1 可通过 PI3K/AKT 通路上调骨髓瘤细胞缺氧诱导因子(HIF-1 α)的表达,从而促进 MM 细胞的增殖^[12-13]。此外,白介素-10(IL-10)及干扰素(IFN)等细胞因子、髓源性抑制细胞(MDSC)及破骨细胞构成的骨髓微环境均和疾病进展有关^[10-11]。陆明莹等^[14]发现氧自由基代谢紊乱参与了多发性骨髓瘤疾病发生发展的全过程。

2.2 多发性骨髓瘤的治疗现状 多发性骨髓瘤作为血液系统恶性肿瘤,同样可通过放疗、化疗、手术、骨髓移植及细胞免疫等方式进行治疗,然而化学药物治疗仍是目前首选治疗方式。多发性骨髓瘤细胞的靶向治疗药物如蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂从分子水平对 MM 患者进行靶向治疗,取得了良好的治疗效果^[15]。以硼替佐米为代表的蛋白酶体抑制剂作为当前骨髓瘤

治疗的一线用药,具有严重的神经毒性,且患者对硼替佐米及度胺类免疫调节剂的耐药性是疾病难治愈的一大障碍。

3 二甲双胍与多发性骨髓瘤

MM 细胞的生长和增殖依赖于骨髓瘤微环境,现普遍认为,IL-6 是多发性骨髓瘤发病相关的细胞因子,是由骨髓瘤细胞及骨髓基质细胞等通过自分泌和旁分泌产生,促进 MM 的增殖并阻碍其凋亡^[16]。IL-6 促进骨髓瘤细胞内生长信号的传导取决于由 2 个 IL-6 分子、2 个 IL-6R α 分子和 2 个 gp130 分子形成的六聚体,该六聚体使 JAK 家族激活,启动信号转导途径如 JAK-STAT 途径和 RAS-AMPK 途径^[17]。Podar 及 Poffler 提出,IL-6 可活化 JAK/STAT3 等信号通路,调节 miR21 基因表达,促进 MM 细胞增殖,抑制 MM 细胞的凋亡,促进正常浆细胞向骨髓瘤细胞的转化^[18-20]。有研究发现,二甲双胍可抑制 IL-6 活化 STAT3,下调 STAT 信号通路进而抑制其促肿瘤作用,抑制多发性骨髓瘤细胞增殖,促进细胞凋亡^[21-22]。汤轶^[23]也认为,二甲双胍可抑制 IL-6 活化 JAK-STAT 通路发挥抗肿瘤作用。

胰岛素或胰岛素样生长因子是骨髓瘤细胞增殖的重要生长因子。IGF 与其受体结合,激活下游 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,介导 MM 细胞的增殖,因而,该通路成为治疗 MM 的重要靶点^[24]。二甲双胍抑制 MM 细胞 IGF-IR 的表达,减少 IGF-IR/PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活,从而发挥抗骨髓瘤作用。二甲双胍抑制 MM 细胞增殖呈时间-剂量依赖,时间越长,剂量越大,作用效果越显著。此外,研究发现,二甲双胍可促进骨髓瘤细胞凋亡,将细胞周期停留在 G1 期^[25]。Grimaldi 等^[26]研究发现,二甲双胍通过抑制 AKT/mTOR 信号通路而抑制骨髓瘤细胞增殖,而胰岛素可激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。Wang 等^[27]发现,外源性胰岛素与肿瘤患者疾病总体生存率下降有关,二甲双胍对提高疾病无进展生存期相关。二甲双胍的 IGF 途径抗肿瘤机制提示合并糖尿病的骨髓瘤患者使用二甲双胍降糖较使用胰岛素降糖对抗肿瘤作用效果或许更好。

硼替佐米是一种新型蛋白酶体抑制剂,是在蛋白降解的“泛素-蛋白酶体”通路理论上研发的新型抗肿瘤药物,应用硼替佐米或硼替佐米与其他药物联合应用,骨髓瘤患者早期均可获得较好的缓解率,然而疾病的复发率也高,部分患者复发后仍对硼替佐米敏感,部分则发展为复发耐药。新诊断骨髓瘤患者肿瘤基因表达谱表明:编码葡萄糖调节蛋白 78(gp78)的 HSPA5 基因过表达与临床对硼替佐米的反应降低有关。

grp78 是内质网功能的中心调控因子,担任分子伴侣的角色,促进了多发性骨髓瘤的耐药性^[28]。grp78 激活未折叠蛋白反应(URP),并促进细胞保护性自噬,自噬是一种减轻内质网应激和拮抗凋亡的促生存机制^[29]。硼替佐米可引起不必要的蛋白质积累和内质网应激,从而激活 URP 和自噬,二甲双胍可提高硼替佐米的抗肿瘤作用,且二甲双胍和硼替佐米协同作用可通过抑制 grp78 增加细胞凋亡^[7],减少患者对硼替佐米的耐药,增强 MM 患者对硼替佐米的反应,改善疾病的治疗效果。

体外实验认为二甲双胍可促进多发性骨髓瘤细胞凋亡,与硼替佐米协同治疗 MM 具有积极意义,然而临床上很少有相关研究。意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)是多发性骨髓瘤疾病的早期阶段,研究发现,诊断为意义未明的单克隆免疫球蛋白血症的糖尿病患者,使用二甲双胍 4 年或更长时间可降低 MGUS 进展为多发性骨髓瘤的风险($OR\ 0.47, 95\% CI\ 0.25 \sim 0.87$)^[30]。

4 结论与展望

多发性骨髓瘤好发老年人,其治疗常涉及激素,因而患者化疗前后常同时合并糖尿病。二甲双胍不仅具有良好的降糖作用,也可通过分子水平促进多发性骨髓瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。对于不合并糖尿病的多发性骨髓瘤患者,是否使用二甲双胍作为一种辅助抗肿瘤药物尚无定论。目前发现二甲双胍在急慢性白血病中的临床研究较多,普遍认为二甲双胍可提高患者无病生存期及总生存率、降低疾病复发率,对疾病预后具有积极意义^[31-33],对二甲双胍抗骨髓瘤细胞的机制已有相关研究,然而临床上相关数据较少,需引起重视并进一步研究。二甲双胍在多发性骨髓瘤中的积极作用在临床研究中有待证实,从而对当前疾病的难治复发提出新的诊疗手段,改善患者的疾病预后。

参考文献

[1] 贾媛媛. 多发性骨髓瘤患者预后影响因素分析[D]. 长春:吉林大学,2018.

[2] 侯晓宇,宋桢,宋光耀. 二甲双胍作用新机制[J]. 河北医药,2019,41(10):1569-1572. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2019.10.033.

[3] Milewicz T, Kialka M, Mrozinska S, et al. Metformin--new treatment strategies for gynecologic neoplasms[J]. Przegląd Lekarski,2013,70(2):81-84.

[4] Bao B, Wang Z, Ali S, et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells[J]. Cancer Prevention Research,2011,5(3):355-364. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-

11-0299.

[5] Shank JJ, Yang K, Ghannam J, et al. Metformin targets ovarian cancer stem cells in vitro and in vivo[J]. Gynecol Oncol,2012,127(2):390-397. DOI:10.1016/j.ygyno.2012.07.115.

[6] 鲁良秀,秦侃. 二甲双胍抗肿瘤机制研究新进展[J]. 安徽医药,2018,22(3):402-406. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.004.

[7] Cunha Júnior AD, Pericole F, Carvalheira J. Metformin and blood cancers[J]. Clinics (Sao Paulo),2018,73(Suppl 1):e412s. DOI:10.6061/clinics/2018/e412s.

[8] Iglesias DA, Yates MS, van der Hoeven D, et al. Another surprise from Metformin: novel mechanism of action via K-Ras influences endometrialcancer response to therapy[J]. Mol Cancer Ther,2013,12(12):2847-2856. DOI:10.1158/1535-7163.mct-13-0439.

[9] 李庆芳,王立生,段海峰,等. SPK-S1P 信号调节多发性骨髓瘤细胞凋亡的实验研究[C]. 中国病理生理学会实验血液学专业委员会. 第 11 次中国实验血液学会议论文汇编,2007:2.

[10] 陈瑾. Ras 相关结构域家族 10 基因启动子甲基化在多发性骨髓瘤发病机制中的作用研究[D]. 天津:天津医科大学,2018.

[11] 尹春娇,孙春艳,胡豫. 骨髓微环境在多发性骨髓瘤发病机制中的作用[J]. 国际输血及血液学杂志,2017,40(3):232-235. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2017.03.010.

[12] Sprynski AC, Hose D, Caillot L, et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor[J]. Blood,2009,113(19):4614-4626. DOI:10.1182/blood-2008-07-170464.

[13] 胡永珍,李达. IGF-1 上调多发性骨髓瘤缺氧诱导因子(HIF-1 α) [C]. 第八届全国中西医结合血液病学术会议论文集. 2007:234-235.

[14] 陆明莹. 多发性骨髓瘤发病机制研究有新发现[J]. 中华医学信息导报,2001,16(2):12-13.

[15] 张静洁,郑志兵,李松. 多发性骨髓瘤的靶向治疗[J]. 沈阳药科大学学报,2017,34(8):723-728. DOI:10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2017.08.016.

[16] 邢立杰. 初治多发性骨髓瘤患者血清 IL-6 预后意义研究[D]. 北京:协和医学院,2013.

[17] Lentzsch S, Ehrlich LA, Roodman GD. Pathophysiology of Multiple Myeloma Bone Disease[J]. Hematology/oncology Clinics of North America,2007,21(6):1035-1049. DOI:10.1016/j.hoc.2007.08.009.

[18] Loffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, et al. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer[J]. Blood,2007,110(4):1330-1333. DOI:10.1182/blood-2007-03-081133.

[19] Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy[J]. Leukemia,2009,23(1):10-24. DOI:10.1038/leu.2008.259.

[20] 赖春风. 毒结清口服液联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2017.

[21] 徐森. 二甲双胍通过下调 IL-6 抑制卵巢癌肿瘤相关成纤维细胞活性[D]. 武汉:华中科技大学,2017.

- [22] Lu B, Groui SY, Zhou HH, et al. Effect of Metformin on Proliferation of Multiple Myeloma Cells [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Za Zhi*. 2017, 25(4): 1097-1100. DOI: 10. 7534/j. issn. 1009-2137. 2017. 04. 024.
- [23] 汤轶. 二甲双胍抑制 IL-6 激活 JAK/STAT3 信号通路诱导的 Hela 细胞上皮-间质转化的研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [24] Ikeda H, Hideshima T, Fulciniti M, et al. PI3K/p110(δ) is a novel therapeutic target in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2010, 116(9): 1460-1468. DOI: 10. 1182/blood-2009-06-222943.
- [25] 瞿富明. 基于 PI3K/AKT/mTOR 及 AMPK/mTOR 双信号通路探讨二甲双胍抗骨髓瘤作用及其机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [26] Grimaldi C, Chiarini F, Tabellini G, et al. AMP-dependent kinase/mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia; Therapeutic implications [J]. *Leukimia*, 2012, 26(1): 91-100. DOI: 10. 1038/leu. 2011. 269.
- [27] Wang ES, Wetzler M. An Oncologist's Perspective on Metformin Use and Acute Lymphoblastic Leukemia Outcomes [J]. *Journal of Pharmacy Practice*, 2015, 28(1): 46-47. DOI: 10. 1177/0897190014557627.
- [28] Malek MAYA, Gagnnathan S, Malek E, et al. Molecular chaperone GRP78 enhances aggresome delivery to autophagosomes to promote drug resistance in multiple myeloma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3098-3110. DOI: 10. 18632/oncotarget. 3075.
- [29] Jagannathan S, Abdel-Malek MAY, Malek E, et al. Pharmacologic screens reveal metformin that suppresses GRP78-dependent autophagy to enhance the anti-myeloma effect of bortezomib [J]. *Leukemia*, 2015, 29(11): 2184-2191. DOI: 10. 1038/leu. 2015. 157.
- [30] Chang SH, Luo S, O'Brian KK, et al. Association between metformin use and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in US veterans with diabetes mellitus: a population-based retrospective cohort study [J]. *The Lancet Haematology*, 2015, 2(1): e30-e36. DOI: 10. 1016/s2352-3026(14)00037-4.
- [31] Ramos Penafiel C, Olarte Carrillo I, Ceron Maldonado R, et al. Effect of metformin added to chemotherapy on the survival of patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Rev Med Chil*, 2018, 146(7): 846-853. DOI: 10. 4067/s0034-98872018000700846.
- [32] Ramos-Penafiel C, Olarte-Carrillo I, Cerón-Maldonado R, et al. Effect of metformin on the survival of patients with ALL who express high levels of the ABCB1 drug resistance gene [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2018, 16(1): 245. DOI: 10. 1186/s12967-018-1620-6.
- [33] Ramos-Penafiel CO, Martine-Murillo C, Santoyo-Sanchez A, et al. Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment [J]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 2014, 52(3): 270-275.

(收稿日期: 2019-04-25)

(上接 958 页)

- [9] Hellum M, Berg J, Henriksson CE, et al. Microparticle-associated tissue factor activity correlates with plasma levels of bacterial lipopolysaccharids in meningococcal septic shock [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(3): 507-514. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2013. 12. 031.
- [10] Zhong S, Zhang C, Hu J, et al. Evaluation of coagulation disorders with thrombelastography in patients with sepsis [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2016, 28(2): 153-158. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2016. 02. 013.
- [11] 李俊芬, 赵妍, 孙菲, 等. 凝血功能异常与老年脓毒症患者预后的关系 [J]. *中国急救医学*, 2008, 28(12): 1087-1089. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2008. 12. 010.
- [12] Benjamin M, Boral DO, Dennis J, et al. Disseminated Intravascular Coagulation [J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2016, 146(6): 670-680. DOI: 10. 1093/AJCP/AQW195.
- [13] Iba T, Saitoh D. Efficacy of antithrombin in preclinical and clinical applications for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation [J]. *Journal of Intensive Care*, 2014, 2(1): 66. DOI: 10. 1186/s40560-014-0051-6.
- [14] Levi M. The coagulant response in sepsis [J]. *Clin Chest Med*, 2008, 29(4): 627-642. DOI: 10. 1016/j. ccm. 2008. 06. 006.
- [15] 许燕京, 朱然, 孙旖旎, 等. 抗凝血酶Ⅲ对脓毒症 DIC 的早期诊断价值: 附 445 例患者的回顾性分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(2): 127-131. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2017. 02. 007.
- [16] Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, et al. Activated protein C [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(Suppl 1): 73-80. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2007. 02491. x.
- [17] 陈润莹, 洪岩, 韩飞. 重组人活化蛋白 C 结合持续血液净化治疗儿童严重脓毒症的疗效观察 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(12): 1440-1441. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-744X. 2018. 12. 014.
- [18] Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(8): 874-880. DOI: 10. 1055/s-0034-1395155.
- [19] 刘春峰. 脓毒症相关的凝血障碍 [J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(7): 490-493. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2018. 07. 003.
- [20] Shaw AD, Vail GM, Haney DJ, et al. Severe protein C deficiency is associated with organ dysfunction in patients with severe sepsis [J]. *Journal of Critical Care*, 2011, 26(6): 539-545. DOI: 10. 1016/j. jcrc. 2011. 05. 006.
- [21] 沈萍. 重组人活化蛋白 C 治疗儿童脓毒症休克的临床观察 [J]. *世界临床药物*, 2014, 35(9): 547-549. DOI: 10. 13683/j. wph. 2014. 09. 023.
- [22] Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2010, 2(3): 2035-3006. DOI: 10. 4084/MJHID. 2010. 024.
- [23] 张晓岩, 林江涛, 杨萌, 等. PAI-1 基因多态性对哮喘气道重塑影响的研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2009, 13(23): 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2353. 2009. 23. 001.

(收稿日期: 2019-03-20)

间充质干细胞治疗肾纤维化作用的研究进展

喻希综述 刘修恒审校

基金项目:湖北省自然科学基金青年项目(2017CFB181);武汉市青年科技晨光计划项目(2017050304010281)

作者单位:430060 武汉大学人民医院泌尿外科

通信作者:刘修恒, E-mail: drliuxh@hotmail.com

【摘要】 肾纤维化病理特点是成纤维细胞的积累和过多基质蛋白以及功能性肾单位丢失。目前国内外对其治疗手段报道多种多样,其中比较引人关注的是间充质干细胞治疗。文章就间充质干细胞不同种类以及产生的不同物质对肾纤维化的治疗进行综述,希望为肾纤维化的预防和调控开辟新的道路。

【关键词】 间充质干细胞;肾纤维化;外泌体;综述

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.025

The research progress of the treatment of renal fibrosis by mesenchymal stem cell YU Xi, LIU Xiuheng. Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: LIU Xiuheng, E-mail: drliuxh@hotmail.com

【Abstract】 Renal fibrosis is characterized by the accumulation of fibroblasts and excessive matrix proteins as well as the loss of the functioning nephron, this is the main pathological features of advanced kidney disease. A variety of therapeutic methods of renal fibrosis have been reported, the most interesting of which is mesenchymal stem cell therapy. In this review, different kinds of mesenchymal stem cells and different substances on the treatment of renal fibrosis were highlighted, hoping to create a new path for the prevention and control of renal fibrosis.

【Key words】 Mesenchymal stem cell; Renal fibrosis; Exosome; Review

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是1966年Friedenstein等首次发现的。来自人体的各种组织,如骨髓、脂肪组织和胎盘等^[1]。它们这些强大的分化潜力,为临床治疗各种疾病提供了新的方法^[2]。另外, MSC的来源广泛,获取、培养、扩增、纯化也相对容易,免疫原性低,并且较少有伦理冲突^[3],所以MSC在组织工程、基因治疗和免疫治疗中具有很大的潜在应用价值。

肾纤维化是慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)进展至终末期肾脏疾病(end stage renal disease, ESRD)的主要过程,伴随着高发病率和病死率^[4,5]。以肾小球硬化和肾小管间质纤维化为特征,肾纤维化是一个动态过程,由4个阶段组成:启动、激活、执行和进展^[6]。目前没有有效的药物来阻止ESRD的发展。因此,非常需要预防或逆转肾纤维化的新策略。基于此,现综述不同来源的MSC以及MSC产生的不同物质对肾纤维化的作用,并初步评估其疗效和安全性,旨在提供对肾纤维化治疗新的见解。

1 不同来源 MSC 对肾纤维化的作用

1.1 骨髓来源间充质干细胞(bone marrow derived

MSCs, BM-MSCs) 目前已有很多动物研究已经证实了BM-MSCs可以改善肾纤维化模型动物的肾功能。

Lira等^[7]研究发现MSC治疗肾血管性高血压可以降低收缩压、肾素、血管紧张素和1型血管紧张素受体,上调2型血管紧张素受体和膜蛋白的表达,恢复肾脏Na-K-ATP酶活性。此外, MSC还可以改善肾形态,减少肾脏纤维化和转化生长因子-β(TGF-β)表达,减少蛋白尿。Xing等^[8]报道,将BM-MSCs经小鼠尾静脉注入小鼠单侧输尿管梗阻模型(unilateral ureteral obstruction, UUO)小鼠体内,与对照组相比, BM-MSCs组的肾间质纤维化显著减弱,并且抑制了UUO诱导的肌成纤维细胞的活化和增殖,减少UUO小鼠中巨噬细胞的肾小管间质浸润,起到了保护肾功能的作用。Matsui等^[9]进行了一项研究,在UUO模型中, BM-MSCs通过降低STAT3的活化和STAT3依赖的MMP-9的产生,在一定程度上防止了梗阻引起的肾纤维化,也能促进肾功能恢复。Lang等^[10]在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠的疾病模型中研究证实, BM-MSCs能显著抑制DN大鼠肾纤维化,机制可能与抑制TGF-β1 / Smad3通路、减少PAI-1蛋白质的表

达、减少细胞外基质的积累相关,从而平衡了纤溶系统,保护肾功能。Gregorini 等^[11]体内外实验证实 BM-MSCs 通过抑制人抗原 R (human antigen R, HuR) 抑制了肾素血管紧张素系统来预防纤维化, 研究结果提示 BM-MSCs 可能通过某种分子机制在具有共同的 RAS 激活途径的疾病中起预防纤维化作用。Yoshida 等^[12]进行了一项研究, 发现用无血清培养基培养的 BM-MSCs 通过改变巨噬细胞的极性抑制炎症反应, 通过肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6 (tumor necrosis factor- α -induced protein 6, TNF α IP) 抑制炎症细胞聚集, 较用含 10% 胎牛血清培养基培养的 MSC 更有利于减弱 UUO 小鼠肾纤维化程度。

综上所述, BM-MSCs 可减轻纤维化进程, 并可抑制炎症反应、凋亡和 EMT 相关的调节因子。这些因素主要涉及几个信号通路包括: TGF- β 1/Smad、NK- κ B、JAK-STAT 通路。

1.2 脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSC) 脂肪组织作为一种理想的间充质干细胞来源, 因其可获得性、丰富性和自充盈性而受到广泛关注^[13]。关于 ADSC 的研究非常丰富, 包括自体、同源性和异种 ADSC 移植。

Zhu 等^[14]研究 ADSC 对肾纤维化的作用中发现, ADSC 可上调肾小管 Sox9 的表达, 促进肾小管再生, 减轻 AKI, 并减轻随后的肾纤维化, 最终改善肾功能。Burgos-Silva 等^[15]研究 ADSC 在急性肾损伤和慢性肾损伤小鼠中的作用, 发现 ADSC 可以通过调节炎症反应和细胞周期, 在肾毒性损伤的肾脏中发挥保护作用, 促进肾脏损伤恢复和功能改善, 抑制器官纤维化, 提供长期的免疫调节。Song 等^[16]使用来自 Wistar 大鼠附睾周围组织的 ADSC, 通过将 ADSC 移植到 UUO 大鼠模型尾静脉, 观察到 ADSC 通过抑制 TGF- β 1/Smad2 / 3/7 信号传导, 降低成纤维细胞特异性蛋白 1 (FSP-1)、 α -SMA、EMT 和纤连蛋白的表达, 以及减少炎症反应缓解肾脏间质纤维化。Zou 等^[17]将小鼠 ADSCs 包被针对肾损伤分子-1 (KIM-1) 的抗体, 涂层抗体 ab-KIM-1 对 ADSC 增殖几乎没有影响。在单侧肾动脉狭窄 (RAS) 模型中, 这些经 ADSC 处理的小鼠表现出毛细血管密度和肾脏灌注的改善和细胞凋亡, 氧化损伤和纤维化的减弱 (下调 PAI-1, 但对 TGF- β 表达没有影响)。对于同种异体 ADSC 移植研究, 在 2 个试验中进行了研究。Quimby 等^[18]的研究选择自然发生 CKD 的猫, 每 2 周接受来自无特异性病原体 (SPF) 猫脂肪组织的 ADSC 静脉注射, 血清肌酐浓度显著降低。另一个由同一研究小组进行的猫实验表明血清肌酐、磷、

钾、GFR、BUN 等没有明显的变化^[19]。

1.3 人脐带间充质干细胞 (umbilical cord MSCs, uc-MSCs) 人脐带间充质干细胞资源极其丰富, 采集过程安全、无创^[20]。此外, uc-MSCs 具有较低的免疫原性, 同时较 BM-MSCs 具有更有效的增殖方式。此外, 越来越多的研究证实了这一点^[21-22]。uc-MSCs 作为一种新兴的干细胞资源具有良好的治疗特性。

Rota 等^[23]做了一项关于 uc-MSCs 的研究, 指出 uc-MSCs 具有优于其他间充质干细胞的抗炎抗纤维化作用, 能减少巨噬细胞浸润并诱导其向 M2 型分化, 来自 uc-MSCs 的条件培养基具有相同的细胞保护作用, 能诱导肾组织修复, 可作为 CKD 患者最可靠的临床治疗工具。Rodrigues 等^[24]建立大鼠缺血再灌注损伤模型, 然后腹腔注射人 uc-MSCs。发现 uc-MSCs 治疗的大鼠有更好的肾小管功能和促进肾小球滤过, 以及较低水平的 TGF- β 1、巨噬细胞浸润和衰老相关蛋白 β -半乳糖苷酶。较少的巨噬细胞浸润可能与较轻的肾纤维化相关。Fan 等^[25]在腹膜透析 (PD) 诱导纤维化的大鼠模型中检测了人 uc-MSCs 的作用。该模型是通过甲基乙二醛 (MGO) PD 溶液建立的, 大鼠腹腔注射 uc-MSCs 可明显减轻腹膜纤维化 (降低了 α -SMA 和胶原的表达)、炎症反应、血管生成和超滤衰竭。证明了 uc-MSCs 抑制纤维化可能与 TGF- β 信号通路相关。

1.4 牙齿干细胞 (dental stem cells, DSCs) 类似于 MSCs, DSCs 也存在于人的一生之中^[26]。DSCs 有 5 种类型: 脱落乳牙干细胞、牙周韧带干细胞、牙髓干细胞、根尖乳头干细胞和牙滤泡前体细胞^[27]。

Barros 等^[28]探讨了低温保存的 DSCs 在急性肾功能衰竭 (ARF) 大鼠模型中的趋向性。经静脉或腹腔注射后, DSCs 表现出嗜酸性和周细胞样的特性, 并有助于加速肾小管结构的再生, 减弱纤维化。此外, Hattori 等^[29]证实, 在缺血再灌注损伤引发的急性肾损伤中, DSCs 能够降低炎症因子, 促进肾功能恢复。

1.5 羊水来源间充质干细胞 (amniotic fluid-derived MSCs, AF-MSCs) 一些妊娠组织, 包括羊水、胎盘膜和胎盘, 在出生后经常被当作垃圾处理。但是其含有丰富的高多能干细胞资源, 包括间充质干细胞。通过在中期进行羊膜穿刺术, 可从少量羊水中获得羊水来源的间充质干细胞 (AF-MSCs)^[30]。目前, 几乎所有关于 AF-MSCs 对肾纤维化的研究均以动物模型研究为中心。

Baulier 等^[31]采用猪模型, 在同种异体肾移植 6 d 后, 通过肾动脉将自体的 AF-MSCs 直接注射到移植肾。注入 AF-MSCs 可增强肾小管和肾小球功能, 从而

消除纤维化,增加体内 TGF- β 含量,这表明自体 AF-MSCs 可能通过 TGF- β 通路发挥抗纤维化作用。Sun 等^[32]在 UUO 小鼠模型中表明,人 AF-MSCs 可以增加微血管密度,从而改善间质纤维化,保护肾功能。Sedrakyan 等^[33]建立了小鼠 Alport 综合征模型(Col4a5 敲除小鼠),采用心脏内移植的同源 AF-MSCs 的治疗方法。结果表明,AF-MSCs 在蛋白尿发生前可延迟间质纤维化和肾小球硬化的进展。M2 巨噬细胞极化也被证实在 AF-MSC 治疗的鼠肾脏中起作用。此外,肾素-血管紧张素系统被 AF-MSCs 抑制可能也有助于缓解肾纤维化。

1.6 外周血干细胞(peripheral blood MSCs, PB-MSCs)

目前对于 PB-MSCs 的报道比较少。Pan 等^[34]收集 PB-MSCs,经卵母细胞诱导剂纯化,重新编成诱导的间充质干细胞(iMSCs),随后将 iMSCs 注射到兔 UUO 模型中。研究表明,iMSCs 显著降低 BUN 和血清肌酐值,提高肾小球滤过率,降低 TGF- β 1,并且诱导组几乎没有发生纤维化。

2 MSCs 产生的不同物质对肾纤维化的影响

2.1 MSCs 条件培养基(condition medium, CM)

Liu 等^[35]研究发现,uc-MSCs-CM 可显著降低 UUO 诱导的丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)水平,增加谷胱甘肽(GSH)活性。此外,uc-MSCs-CM 显著降低 UUO 肾脏 TGF- β 1、 α -SMA、TNF- α 、Collagen-I 的表达,促进了肾小管上皮细胞的扩散和抑制其凋亡。此外,E-cadherin 表达的增加也反映了肾间质纤维化的有效改善。证明 uc-MSCs-CM 可保护 UUO 诱导的肾脏损伤,因此可能是预防 CKD 进展的潜在工具。

2.2 外囊泡(extracellular vesicles, EV)

Grange 等^[36]研究发现从 BM-MSCs 分离提取得到的 EV 显著改善了糖尿病小鼠的一些功能参数,例如白蛋白/肌酐排泄,血肌酐和血尿素氮,另外在糖尿病肾病进展期间发生的肾纤维化被显著抑制。Luo 等^[37]推测 MSC 通过旁分泌机制释放 EV,进而在大鼠模型中显著改善了输尿管纤维化,恢复了输尿管形态发育,MSC-EVs 还可以减轻肾积水,减少肾功能障碍和减弱 TGF- β 1 诱导的肾纤维化。Eirin 等^[38]研究发现,从 ADSC 分离出来的 ADSC-EV 可以改善慢性肾损伤,减轻肾纤维化,最终改善肾脏的功能。在肾内递送的 ADSC-EV 能减少肾脏炎症反应,增加修复巨噬细胞的数量,上调 IL-10 的表达,提示起了抗炎作用。但他们同时指出,ADSC-EV 的长期影响、最佳时间和剂量以及对人类的功效仍需要大量研究。

2.3 MSCs 的外泌体(exosome)

Ebrahim 等^[39]发现

BM-MSCs 的外泌体能引起糖尿病肾的自噬,显著增加肾组织中 LC3 和 Beclin-1 的表达,通过 mTOR 信号通路降低纤维化标志物的表达,从而减弱肾纤维化、改善肾功能并促进肾组织的组织学恢复。Nagaishi 等^[40]在糖尿病肾病小鼠模型中使用从 BM-MSCs 纯化的外泌体进行研究,发现外泌体在肾小管上皮细胞中具有抗凋亡作用、抗纤维化和保护细胞紧密连接结构的作用,肾小球系膜底物的增加受到抑制,从而指出 BM-MSCs 通过旁分泌作用的肾营养因子,包括外泌体发挥治疗作用。Wang 等^[41]报道在 UUO 小鼠模型中,BM-MSCs 通过外泌体携带 miRNA-let7c 选择性地聚集于受损肾脏,上调 miR-let7c 基因表达,发挥抗纤维化作用。

3 MSCs 对肾纤维化的不利影响

尽管大多数研究均显示 MSC 治疗能够给患者带来益处,但是也有相反的报道。Kim 等^[42]报道 1 例经过自身 MSC 治疗后肾功能迅速恶化患者,在自体骨髓间充质干细胞输注 1 周后,肾功能在无明显诱因下迅速加重,MSC 给药后 3 个月开始血液透析。肾活检示重度间质纤维化和炎性细胞浸润,少数细胞表达 CD34 和 CD117 表面标志物。

综上所述,基于 MSC 的肾纤维化治疗因其来源广泛、获取和收集方便、免疫原性低、不良反应低等优点而越来越被人们所接受,具有广泛的研究前景。

参考文献

- [1] Tabatabaei QR, Sheykhhasan M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: A review [J]. World J Stem Cells, 2017, 9 (8):107-117. DOI: 10.4252/wjsc.v9.i8.107.
- [2] Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged [J]. Nat Biotechnol, 2014, 32 (3): 252-260. DOI: 10.1038/nbt.2816.
- [3] Lemos DR, Duffield JS. Tissue-resident mesenchymal stromal cells: Implications for tissue-specific antifibrotic therapies [J]. Sci Transl Med, 2018, 10 (426): 5174. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan5174.
- [4] Wei Q, Su J, Dong G, et al. Glycolysis inhibitors suppress renal interstitial fibrosis via divergent effects on fibroblasts and tubular cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 316 (6): F1162-F1172. DOI: 10.1152/ajprenal.00422.2018.
- [5] 杨康,张杰. 细胞信号通路影响肾间质纤维化的研究新进展 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17 (5): 534-537. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.05.027.
- [6] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7 (12): 684-696. DOI: 10.1038/nrneph.2011.149.
- [7] Lira R, Oliveira M, Martins M, et al. Transplantation of bone marrow-derived MSCs improves renal function and Na⁺-K⁺-ATPase activity in rats with renovascular hypertension [J]. Cell Tissue Res, 2017, 369 (2): 287-301. DOI: 10.1007/s00441-017-2602-3.
- [8] Xing L, Song E, Yu CY, et al. Bone marrow-derived mesenchymal

- stem cells attenuate tubulointerstitial injury through multiple mechanisms in UO model [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (6) : 9737-9746. DOI: 10.1002/jcb.28254.
- [9] Matsui F, Babitz SA, Rhee A, et al. Mesenchymal stem cells protect against obstruction-induced renal fibrosis by decreasing STAT3 activation and STAT3-dependent MMP-9 production [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312 (1) : F25-F32. DOI: 10.1152/ajp-renal.00311.2016.
- [10] Lang H, Dai C. Effects of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Renal Fibrosis in Rats with Diabetic Nephropathy [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47 (2) : 71-77. DOI: 10.1016/j.amed.2016.03.002.
- [11] Gregorini M, Corradetti V, Rocca C, et al. Mesenchymal Stromal Cells Prevent Renal Fibrosis in a Rat Model of Unilateral Ureteral Obstruction by Suppressing the Renin-Angiotensin System via HuR [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2) : e148542. DOI: 10.1371/journal.pone.0148542.
- [12] Yoshida K, Nakashima A, Doi S, et al. Serum-Free Medium Enhances the Immunosuppressive and Antifibrotic Abilities of Mesenchymal Stem Cells Utilized in Experimental Renal Fibrosis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7 (12) : 893-905. DOI: 10.1002/sctm.17-0284.
- [13] Wang Z, Sun D. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A New Tool for the Treatment of Renal Fibrosis [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27 (20) : 1406-1411. DOI: 10.1089/scd.2017.0304.
- [14] Zhu F, Chong LSO, Pei G, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells employed exosomes to attenuate AKI-CKD transition through tubular epithelial cell dependent Sox9 activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (41) : 70707-70726. DOI: 10.18632/oncotarget.19979.
- [15] Burgos-Silva M, Semedo-Kuriki P, Donizetti-Oliveira C, et al. Adipose Tissue-Derived Stem Cells Reduce Acute and Chronic Kidney Damage in Mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (11) : e142183. DOI: 10.1371/journal.pone.0142183.
- [16] Song Y, Peng C, Lv S, et al. Adipose-derived stem cells ameliorate renal interstitial fibrosis through inhibition of EMT and inflammatory response via TGF-beta1 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44 : 115-122. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.01.008.
- [17] Zou X, Gu D, Xing X, et al. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (10) : 4289-4299.
- [18] Quimby JM, Webb TL, Habenicht LM, et al. Safety and efficacy of intravenous infusion of allogeneic cryopreserved mesenchymal stem cells for treatment of chronic kidney disease in cats: results of three sequential pilot studies [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4 (2) : 48. DOI: 10.1186/srct198.
- [19] Quimby JM, Webb TL, Randall E, et al. Assessment of intravenous adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cells for the treatment of feline chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial in eight cats [J]. *J Feline Med Surg*, 2016, 18 (2) : 165-171. DOI: 10.1177/1098612X15576980.
- [20] Zhang B, Wang M, Gong A, et al. HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing [J]. *Stem Cells*, 2015, 33 (7) : 2158-2168. DOI: 10.1002/stem.1771.
- [21] Barcia RN, Santos JM, Filipe M, et al. What Makes Umbilical Cord Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells Superior Immunomodulators When Compared to Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells [J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015 : 583984. DOI: 10.1155/2015/583984.
- [22] Mennan C, Brown S, McCarthy H, et al. Mesenchymal stromal cells derived from whole human umbilical cord exhibit similar properties to those derived from Wharton's jelly and bone marrow [J]. *FEBS Open Bio*, 2016, 6 (11) : 1054-1066. DOI: 10.1002/2211-5463.12104.
- [23] Rota C, Morigi M, Cerullo D, et al. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1) : 220. DOI: 10.1186/s13287-018-0960-8.
- [24] Rodrigues CE, Capcha JM, de Braganca AC, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells protect against premature renal senescence resulting from oxidative stress in rats with acute kidney injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1) : 19. DOI: 10.1186/s13287-017-0475-8.
- [25] Fan YP, Hsia CC, Tseng KW, et al. The Therapeutic Potential of Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells From Wharton's Jelly in the Treatment of Rat Peritoneal Dialysis-Induced Fibrosis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5 (2) : 235-247. DOI: 10.5966/sctm.2015-0001.
- [26] Gong T, Heng BC, Lo EC, et al. Current Advance and Future Prospects of Tissue Engineering Approach to Dentin/Pulp Regenerative Therapy [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016 : 9204574. DOI: 10.1155/2016/9204574.
- [27] Botelho J, Cavacas MA, Machado V, et al. Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Ann Med*, 2017, 49 (8) : 644-651. DOI: 10.1080/07853890.2017.1347705.
- [28] Barros MA, Martins JF, Maria DA, et al. Immature Dental Pulp Stem Cells Showed Renotropic and Pericyte-Like Properties in Acute Renal Failure in Rats [J]. *Cell Med*, 2015, 7 (3) : 95-108. DOI: 10.3727/215517914X680038.
- [29] Hattori Y, Kim H, Tsuboi N, et al. Therapeutic Potential of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth in Models of Acute Kidney Injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10) : e140121. DOI: 10.1371/journal.pone.0140121.
- [30] Moschidou D, Mukherjee S, Blundell M P, et al. Human mid-trimester amniotic fluid stem cells cultured under embryonic stem cell conditions with valproic acid acquire pluripotent characteristics [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22 (3) : 444-458. DOI: 10.1089/scd.2012.0267.
- [31] Baulier E, Favreau F, Le Corf A, et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells prevent fibrosis and preserve renal function in a preclinical porcine model of kidney transplantation [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3 (7) : 809-820. DOI: 10.5966/sctm.2013-0186.

程序性死亡配体 1 与甲状腺癌相关性研究进展

马炜柯,丁国楠,周迪综述 张弘审校

基金项目: 吉林省科技计划发展项目(20180623020TC)

作者单位: 130041 长春,吉林大学第二医院甲状腺外科

通信作者: 张弘, E-mail: 632670157@qq.com

【摘要】 程序性死亡配体 1(PD-L1)属于免疫球蛋白超家族的 I 型跨膜蛋白,广泛表达于各种组织细胞上,参与机体自身免疫、移植免疫以及肿瘤免疫等免疫调节过程。同样,PD-L1 也可在甲状腺癌细胞上显著表达,在其与程序性死亡受体-1(PD-1)相互作用时可抑制 CD8 T 细胞应答,传递负性调控信号,导致肿瘤抗原特异性的 T 细胞衰竭或功能障碍,使肿瘤细胞逃脱机体的免疫监视,从而促进肿瘤的发生发展。文章综述了 PD-L1 与甲状腺癌相关性的研究进展,研究 PD-L1 在甲状腺癌中表达的作用机制,从而为治疗甲状腺癌寻求有效的治疗靶点。

【关键词】 程序性死亡配体 1;甲状腺癌;作用机制;免疫靶点

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.09.026

Research progress of correlation between PD-L1 and thyroid cancer MA Weike, DING Guonan, ZHOU Di, ZHANG Hong. Department of Thyroid Surgery, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China
Corresponding author: ZHANG Hong, E-mail: 632670157@qq.com

【Abstract】 Programmed cell death 1-ligand 1 (PD-L1) is type I transmembrane protein that belongs to immunoglobulin superfamily, PD-L1 is widely expressed in surface of various cells and is involved in auto-immunomodulatory processes, transplantation immunity and tumor immunity. Moreover, thyroid cancer cells can significantly express PD-L1 can also bein, which can inhibit the response of CD8 T cells and transmit negative regulatory signals when interacting with programmed death receptor-1 (PD-1). It leads to tumor antigen-specific T cell failure or dysfunction, what makes tumor cells escape immune surveillance, so as to promote the occurrence and development of tumor. The purpose of this review was to discuss the relationship between PD-L1 and thyroid carcinoma.

【Key words】 Programmed cell death 1-ligand 1; Thyroid cancer; Mechanism of action; Immune target

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近几十年来其发病率几乎增加了 3 倍^[1-2],虽然大多数甲状腺癌,主要是甲状腺乳头状癌(85%~90%)具有惰性表现,然而 5%~10% 患者会出现远处转移,其 5 年生存率仅为 50%~55%,15%~30% 患者会复发^[3]。对于放射性碘难治性或晚期转移患者,治疗结果仍然普遍较差,此外,甲状腺滤泡癌偶尔会出现转移,甲状腺未分化癌具有高度侵袭性,病死率几乎 100%,免疫靶向抑制剂很少有被证明对侵袭性甲状腺癌有效^[4]。程序性死亡配体 1(PD-L1)在甲状腺癌组织中的大量表达提示程序性死亡受体-1(PD-1)/PD-L1 信号通路在肿瘤免疫应答中发挥重要作用。自身免疫细胞可识别并清除机体的肿瘤细胞,内源性宿主免疫监视的破坏和肿瘤免疫逃逸的发生是肿瘤进展的一种机制。许多研究已经证实 PD-L1 广泛表达于多种免疫细胞、上

皮细胞以及肿瘤细胞上,肿瘤细胞表面表达的 PD-L1 与其受体 PD-1 相互作用,通过促进 T 细胞衰竭来抑制抗肿瘤免疫,从而促进肿瘤的发生发展。另外,PD-L1 在肿瘤细胞和肿瘤微环境中的表达与多种途径有关,强调了更好地理解调节 PD-L1 表达机制的必要性^[5-6]。因此,笔者认为 PD-L1 可能是甲状腺癌一种潜在的肿瘤标志物。本文综述 PD-L1 在甲状腺癌中的潜在作用机制及其与甲状腺癌的相关性。

1 PD-L1 结构和作用机制

PD-L1 的基因定位于人染色体的 9p24,编码含有 290 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白,也称为 CD274,是 B7 家族的细胞表面糖蛋白,含有 Ig-V 和 Ig-C 样细胞外结构域、跨膜结构域和不含有信号基序的细胞质尾部^[7-8]。PD-L1 和 PD-1 细胞外结构域之间的相互作用可以诱导 PD-1 构象发生变化,通过 Src 家族激酶使胞

浆免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) 和免疫受体酪氨酸转换基序 (immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM) 磷酸化, 这些磷酸化的酪氨酸基序随后募集 SHP-1 和 SHP-2 蛋白酪氨酸磷酸酶以减弱 T 细胞活化信号, 促进免疫逃避和 T 细胞衰竭, 这种反应在预防自身免疫的情况下是生理性的, 但在慢性感染和癌症中是病理性的, 其可以拮抗细胞毒性免疫应答导致感染持续存在和/或肿瘤逃避免疫监视^[9]。基于 T 细胞的免疫系统已经进化为识别和破坏异常细胞, 例如病原体感染的细胞和癌细胞。通过 T 细胞上的 T 细胞受体 (TCR) 与靶细胞上的肽——主要组织相容性复合物 (MHC) 的结合, 检测异常细胞。然而, 这种相互作用的结果在很大程度上受一系列共刺激和共抑制受体及其配体 (也称为免疫靶点) 的控制。在所有免疫靶点中, PD-L1/PD-1 途径因其在许多恶性肿瘤中作为治疗靶点被证明有价值而脱颖而出, 通过调节抗原特异性 T 细胞的数量和功能活性, 从而在限制组织损伤和维持自身免疫耐受中起关键作用^[7]。

2 PD-L1 表达在甲状腺癌中的潜在调节机制

2.1 通过遗传改变调节 PD-L1 表达

基因组重排, 包括染色体 9p24.1 中的基因扩增和易位可激活 JAK2-STAT 信号通路, 使 PD-L1 转录和蛋白质高表达。根据 PD-L1 基因 3'-UTR 的调节作用, 由于不同结构变异导致的该基因片段的丢失已在不同组织学肿瘤中被描述, 并且与 PD-L1 的表达增加相关。Kataoka 等^[10] 研究发现 CRISPR Cas9 对 PD-L1 基因 3'-UTR 的删除作用导致细胞中 PD-L1 mRNA 稳定性增加, 上调 PD-L1 表达以逃避免疫监视。此外, 在小鼠肿瘤模型中发现, 敲除 PD-L1 基因的 3'-UTR 可以促进肿瘤生长并逃避由细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) 介导的免疫监视, 使用 PD-L1 抗体可恢复 CD8 CTL 的作用。另外, 位于染色体 9p 上的 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 扩增有助于通过增加 IFN- γ 受体信号传导, 或者通过增强促炎信号的转导, 从而实现促进 PD-L1 的表达^[11]。

2.2 通过 microRNAs 调节 PD-L1 表达

PD-L1 蛋白水平也受到与 PD-L1 mRNA 的 3'-UTR 结合的微小 RNA (microRNA, 简称 miRNA) 的调节, 由 20~22 个核苷酸组成的 miRNA 通过靶向作用于 3'-UTR 来促进 mRNA 转录物的切割, 从而调节多种肿瘤抑制基因和癌基因的表达。许多研究证据表明, miRNA 直接作用于 PD-L1 mRNA 的 3'-UTR, 以控制 PD-L1 的表达和抗肿瘤免疫。不同 miRNA 可调节不同组织中 PD-L1

mRNA 的表达, 表明 miRNA 的异常表达在调节癌症进展和免疫靶向治疗中起着重要作用^[12]。

2.3 通过转录水平调节 PD-L1 表达

越来越多的研究表明, 各种上游信号通路可以在转录水平上调节 PD-L1 表达, 各种信号主要通过激活转录因子参与控制 PD-L1 表达, 这些转录因子直接结合 PD-L1 的启动子区域以促进 PD-L1 表达^[9]。

2.3.1 炎症反应信号介导的 PD-L1 调节

JAK 及信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activators of transcription, STAT) 可诱导干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 活化^[11]。IFN- γ 通过与其受体的结合导致经典 JAK-STAT 途径的信号传导, 从而诱导一系列转录因子, 即干扰素反应因子 (interferon-responsive factors, IRFs) 的表达增加, 其中 IRF1 可直接结合 PD-L1 启动子以诱导 PD-L1 的转录, PD-L1 的过量表达抑制抗肿瘤免疫^[13-15]。另外, 细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 是一种在癌症中高度表达的丝氨酸-苏氨酸激酶, 可通过其对 IFN- γ 信号通路的影响来调节 PD-L1 的表达。Dorand 等^[16] 研究发现神经管细胞瘤中 IFN- γ 诱导的 PD-L1 上调需要 CDK5, 而 CDK5 的缺失或失活导致肿瘤细胞中 PD-L1 表达的下调。此外, CDK5 通过共阻遏物 IRF2BP2 的翻译后修饰使 IRF2 (IRF1 的竞争性阻遏物) 不稳定, IRF2 的不稳定表达导致其竞争性阻遏物 IRF1 介导的 PD-L1 表达上调。

另外, NF- κ B 是一种普遍表达于各种细胞的转录因子, NF- κ B 亚基的同源或异源二聚体 RelA/p65 和 p50 可导致 NF- κ B 的活化, 是 IFN- γ 诱导 PD-L1 表达的重要介质。通过促进 PD-L1 的表达而加快细胞的增殖、活化以及血管的生成从而导致肿瘤的进展, 研究发现使用 NF- κ B 抑制剂, 可以阻断 IFN- γ 诱导的 PD-L1 的表达^[17]。

2.3.2 缺氧介导的 PD-L1 调节

肿瘤组织的迅速增长导致肿瘤细胞缺氧, 从而激活一系列缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIFs), 其中 HIF-1 介导肿瘤对缺氧的适应性反应, 主要通过 HIF-1 α 和 HIF-1 β 的 2 个亚基进行, HIF-1 α 是功能性亚基, 其稳定性由氧浓度以 pVHL 依赖的方式调节^[18]。因此, HIF-1 α 在缺氧条件下上调, 并且在肿瘤细胞存活中起重要作用。一些研究表明, 缺氧诱导肿瘤细胞、骨髓衍生抑制细胞、树突细胞和巨噬细胞中的 PD-L1 表达^[19-21], 从机制上讲, HIF-1 α 与 PD-L1 近端启动子中的缺氧反应元件结合并诱导 PD-L1 的转录增加^[22-23]。因此, 缺氧会增加肿瘤细胞对 CTL 介导的裂解作用的抵抗力^[19]。

2.3.3 C-myc 介导的 PD-L1 调节: 转录因子 C-myc 诱导参与不同功能基因的表达, 包括细胞增殖、生长、分化和凋亡。研究发现 C-myc 基因在许多癌症类型中扩增, 并且 C-myc 的上调被认为是促进癌症发展的驱动力之一^[24]。肿瘤细胞模型中 C-myc 遗传或药理学灭活导致肿瘤细胞模型中 PD-L1 的表达降低, 从而改善了抗肿瘤免疫应答^[25]。此外, 染色质免疫沉淀分析显示 MYC 可与 PD-L1 启动子结合, 表明 PD-L1 表达可以在转录水平由 MYC 直接调节^[26-27]。

2.4 通过致癌信号通路调节 PD-L1 表达 通过某些致癌信号通路的异常影响 PD-L1 的表达, 从而控制细胞存活、增殖和分化, 是癌症发生和发展的关键步骤。

2.4.1 MAPK 通路在调控 PD-L1 表达作用: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号传导途径可在多种肿瘤进展过程中发生突变和过度活化, MAPK 途径主要由细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK), c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun amino-terminal kinases, JNKs) 和 p38 介导^[28]。MAPK 通路的激活可以直接调节 PD-L1 的表达, 促进肿瘤细胞逃脱机体的免疫监视, MAPK / ERK 途径也可以通过激活转录因子 c-Jun 来增加 PD-L1 表达, 多项研究结果显示 MAPK 途径组分的药理学抑制可改善抗肿瘤反应, 证明 MAPK 致癌信号通路激活可促进肿瘤发展和免疫治疗抵抗^[29-31], MAPK 信号通路的改变可诱导 PD-L1 表达的上调。另外, 有研究证实 MAPK 通路可以通过激活细胞表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 来调节 PD-L1 的表达, 从而促进癌症的发生发展^[32]。

2.4.2 PI3K 通路在调控 PD-L1 表达中作用: 在癌症中经常发现导致磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 途径过度活化的基因改变, 包括同源性磷酸酶—张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的缺失或失活, PI3K 催化和调节亚基的突变和/或上调, 以及上游激活剂 K-RAS 以及下游效应物 AKT 和 PDK1 的改变^[33-34]。PTEN 的活性降低导致 PI3K 活化并增加 PD-L1 表达, 部分通过提高肿瘤细胞中的 PD-L1 蛋白翻译率来增加 PD-L1 表达, 导致肿瘤免疫抵抗和逃避^[35]。

2.5 通过翻译后修饰调节 PD-L1 表达 蛋白质翻译后修饰 (post-translational modifications, PTM), 包括泛素化、磷酸化、糖基化、甲基化和乙酰化, 对于控制各种细胞的生理病理过程至关重要, 包括肿瘤形成、转移和抗肿瘤免疫^[36]。多项研究证据表明, PD-L1 也经历不同的 PTM, 影响其稳定性及其生理和病理功能。泛

素—蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 促进蛋白质泛素化和降解, 以控制各种细胞过程和疾病的发生发展, 包括免疫监视和肿瘤发生。UPS 的降解由活化酶 (E1), 结合酶 (E2) 和连接酶 (E3) 3 种不同作用的酶连续催化, 这些酶导致多泛素链与靶蛋白上的赖氨酸残基共价连接, 这可以被 26S 蛋白酶体复合物识别以促进其降解^[37-38]。Burr 等^[39]发现 CMTM6 是 PD-L1 表达的正调节因子, CMTM6 与细胞表面的 PD-L1 相互作用, 抑制 PD-L1 多泛素化, 从而增加 PD-L1 的半衰期。针对上游调节因子比如 CMTM6, 降低 PD-L1 表达可能是 PD-1 / PD-L1 免疫靶向治疗的替代策略。

3 PD-L1 与甲状腺癌相关性研究

3.1 PD-L1 与甲状腺癌生物学行为的相关性 甲状腺癌的侵袭性和转移等临床特征可以提示肿瘤预后较差, 某些基因改变也可能影响甲状腺癌的进展。在乳头状甲状腺癌 (PTC) 中, PD-L1 表达发生在约 50% 的肿瘤中, 并且与无病生存率降低密切相关^[40-41]。

Cunha 等^[42]研究结果显示甲状腺癌组织中的 PD-L1 染色与良性甲状腺组织相比明显增加, French 等^[43]发现伴有淋巴结转移的甲状腺乳头状癌富含 PD-L1, 提示 PD-L1 与甲状腺癌淋巴结转移密切相关。另外在滤泡性甲状腺癌和甲状腺未分化癌中, PD-L1 表达更为频繁, 染色强度更强, 所有 PD-L1 阳性的未分化甲状腺癌均显示出更显著的 PD-L1 染色强度, 在 ≥80% 的肿瘤细胞中呈阳性^[4, 44]。多项研究结果显示, 发病年龄是预测 PTC 预后的独立危险因素^[45-46]。有研究发现 PD-L1 在高年龄组 (>55 岁) 的阳性表达率高于低年龄组, 并且 PD-L1 蛋白的表达与肿瘤直径及 AJCC 临床分期有关^[47]。因此, 笔者认为 PD-L1 可以作为判断 PTC 临床特征及预后的重要指标之一, 通过研究 PD-L1 与甲状腺癌临床特征的关系, 可为甲状腺癌寻找新的分层依据, 并确定其作为甲状腺癌的肿瘤标志物的潜力。

3.2 PD-L1 是甲状腺癌潜在的治疗靶点 虽然大多数乳头状甲状腺癌具有惰性临床表现, 但诊断为晚期甲状腺癌的患者预后较差, 远处转移与 10 年总生存率 <50% 密切相关^[48]。甲状腺滤泡癌容易出现骨转移, 甲状腺未分化癌具有高度侵袭性, 病死率几乎达到 100%, 很少有靶向治疗被证明对侵袭性甲状腺癌有效, 对于这些患者, 需要寻求新的治疗策略。在所有免疫靶向治疗中, PD-L1/PD-1 途径因其在许多恶性肿瘤中作为治疗靶点被证明有价值。

目前, 针对 PD-L1/PD-1 轴的抗体正在 1 000 多项

临床试验中进行评估,并已被批准用于多种癌症的免疫靶向治疗,包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、Merkel 细胞癌和微卫星不稳定性高或错配修复缺陷实体瘤^[49-52]。PD-L1 在部分晚期甲状腺癌患者中高度表达,例如滤泡性和甲状腺未分化癌,PD-L1 表达的测定可能与难治性甲状腺癌患者具有直接的治疗相关性^[4,53]。因此,笔者认为准确检测侵袭性甲状腺癌中 PD-L1 阳性的肿瘤,对于确定其是否能从抗 PD-L1 治疗中获益非常重要,阻断 PD-1/PD-L1 的信号传导途径有望成为肿瘤免疫靶向治疗的新前景,同时,了解 PD-L1 的作用机制及调节机制可为寻找新的治疗靶点及临床研究提供理论依据。

4 总结与展望

近年来,免疫靶向治疗成为肿瘤治疗研究的热点之一,PD-1/PD-L1 相互作用是影响肿瘤细胞逃避机体免疫监视的重要机制之一。关于 PD-L1 与多种肿瘤相关性的研究已经取得了很大的进步,PD-L1 的过量表达与多数肿瘤的临床特征、预后及无病生存期缩短密切相关,以 PD-L1 为靶点的免疫靶向治疗已广泛应用于临床多种肿瘤的治疗,并且取得了显著的效果,PD-L1 已经成为一种潜在的新型肿瘤标志物,并且为免疫靶向治疗提供了一种有前景的选择。

目前,关于甲状腺癌免疫靶向治疗的研究非常少,很少有免疫靶向药物治疗对甲状腺癌有效。伴随着 PD-L1 与甲状腺癌相关性的不断研究,可为甲状腺癌诊断提供更精准的判定指标,免疫靶向治疗可为放射性碘难治性、晚期甲状腺癌的患者提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2013, 63(1):11-30. DOI: 10.12691/ajcp3-1-5.
- [2] Amphlett B, Lawson Z, Abdulrahman GO, et al. Recent Trends in the Incidence, Geographical Distribution, and Survival From Thyroid Cancer in Wales, 1985-2010 [J]. Thyroid, 2013, 23(11):1470-1478. DOI:10.1089/thy.2012.0573.
- [3] 卢忠祥, 刘晓俊, 郑绘霞. PD-L1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(6):1164-1171. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.005.
- [4] Xu B, Ghossein R. Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. Endocrine Pathology, 2016, 27(3):205-212. DOI:10.1007/s12022-016-9445-4.
- [5] Zhang J, Dang F, Ken J, et al. Biochemical Aspects of PD-L1 Regulation in Cancer Immunotherapy [J]. Trends in Biochemical Science, 2019, 44(6):557. DOI:10.1016/j.tibs.2018.09.004.
- [6] Evenepoel L, Van Nederveen FH, Oudijk L, et al. Expression of Contactin 4 is associated with malignant behavior in pheochromocytomas and paragangliomas [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017, 103(1):46-55. DOI: 10.1210/je.2017-01314.
- [7] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5):646-674. DOI:10.1216/j.cell.2011.02.013.
- [8] Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy—Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1 [J]. Clinical Cancer Research, 2012, 18(24):6580-6587. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-12-1362.
- [9] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint [J]. Immunity, 2018, 48(3):434-452. DOI:10.1016/j.immuni.2018.03.014.
- [10] Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers [J]. Nature, 2016, 534(7607):402-406. DOI:10.1038/18294.
- [11] Mimura K, Teh JL, Okayama H, et al. PD-L1 expression is mainly regulated by interferon gamma associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer [J]. Cancer Science, 2017, 109(1):43-53. DOI: 10.1111/cas.13424.
- [12] Qingshui W, Wei L, Xiaoqiong T, et al. The Roles of microRNAs in Regulating the Expression of PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(12):2540. DOI:10.3390/ijms18122540.
- [13] Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, et al. Dual faces of IFN- γ in cancer progression: a role of PD-L1 induction in the determination of pro- and anti-tumor immunity [J]. Clinical Cancer Research, 2016, 22(10):2329-2334. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0224.
- [14] Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, et al. IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer [J]. British Journal of Cancer, 2015, 112(9):1501-1509. DOI:10.1038/bjc.2015.101.
- [15] Ribas PA, Puzanov I, Dummer PR, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial [J]. The Lancet Oncology, 2015, 16(8):908-918. DOI:10.1016/S1473-2045(15)00083-2.
- [16] Dorand RD, Nthale J, Myers JT, et al. Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity [J]. Science, 2016, 353(6297):399-403. DOI: 10.1126/science.aae0477.
- [17] Liu J, Liu Y, Meng L, et al. Targeting the PD-L1/DNMT1 axis in acquired resistance to sorafenib in human hepatocellular carcinoma [J]. Oncology Reports, 2017, 38(2):899-907. DOI:10.3892/or.2017.5722.
- [18] Semenza G. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine [J]. Cell, 2012, 148(3):399-408. DOI:10.1016/j.cell.2011.01.021.
- [19] Barsoum IB, Smallwood CA, Siemens DR, et al. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells [J]. Cancer Res. 2014, 74(3):665-674. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0992.

- [20] Samanta D, Park Y, Ni X, et al. Chemotherapy induces enrichment of CD47⁺/CD73⁺/PD-L1⁺ immune evasive triple-negative breast cancer cells [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(6):1238-1248. DOI:10.1073/pnas.1718197115.
- [21] Moroishi T, Hayashi T, Pan WW, et al. The Hippo Pathway Kinases LATS1/2 Suppress Cancer Immunity [J]. *Cell*, 2016, 167(6):1525-1539. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.005.
- [22] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2014, 211(5):781-790. DOI:10.1084/jem.20131916.
- [23] Messai Y, Gad S, Noman MZ, et al. Renal Cell Carcinoma Programmed Death-ligand 1, a New Direct Target of Hypoxia-inducible Factor-2 Alpha, is Regulated by von Hippel - Lindau Gene Mutation Status [J]. *European Urology*, 2015, 70(4):623-632. DOI:10.1016/j.eururo.2015.11.029.
- [24] Mckeown MR, Bradner JE. Therapeutic strategies to inhibit MYC. [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014, 4(10):a014266. DOI:10.1101/cshperspect.a014266.
- [25] 李欢, 王梦杰, 张翔宇, 等. 桥接整合因子 1 通过 c-MYC 途径抑制非小细胞肺癌 A549 细胞中 PD-L1 的表达 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 131(8):14-18. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.08.002.
- [26] Casey SC, Tong L, Li Y, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1 [J]. *Science*, 2016, 352(6282):227-231. DOI:10.1126/science.aac9935.
- [27] Atsaves V, Tsesmetzis N, Chioureas D, et al. PD-L1 is commonly expressed and transcriptionally regulated by STAT3 and MYC in ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2017, 31(7):1633-1637. DOI:10.1038/leu.2017.103.
- [28] Ranchon F, Boespflug A, Rioufol C, et al. New treatments for cutaneous metastatic melanoma: MAPK pathway-targeted and immune based therapies [J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 2015, 15(4):461-467. DOI:10.2174/1871520615666150101125028.
- [29] Pancione M, Giordano G, Parcesepe P, et al. Emerging Insight into MAPK Inhibitors and Immunotherapy in Colorectal Cancer [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2017, 24(14):1383-1402. DOI:10.2174/0929867324666170227114356.
- [30] Brauner E, Gunda V, Borre PV, et al. Combining BRAF inhibitor and anti PD-L1 antibody dramatically improves tumor regression and anti tumor immunity in an immunocompetent murine model of anaplastic thyroid cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):17194-17211. DOI:10.18632/oncotarget.7839.
- [31] Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, et al. RAS/MAPK Activation Is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer; Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors [J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2015, 22(6):1499. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1125.
- [32] Semehmetoglu K, Zogul E, Babaoglu B, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in malignant mesenchymal tumors [J]. *Turkish Journal of Pathology*, 2017, 1(1):192-197. DOI:10.1200/PO.16.00030.
- [33] Atefi M, Avramis E, Lassen A, et al. Effects of MAPK and PI3K Pathways on PD-L1 Expression in Melanoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(13):3446-3457. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-2797.
- [34] Peng W, Chen JQ, Liu C, et al. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy [J]. *Cancer Discovery*, 2016, 6(2):202-216. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0283.
- [35] Xu CX, Fillmore CM, Koyama S, et al. Loss of Lkb1 and Pten Leads to Lung Squamous Cell Carcinoma with Elevated PD-L1 Expression [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5):590-604. DOI:10.1016/j.ccr.2014.03.033.
- [36] Hattori T, Koide S. Next-generation antibodies for post-translational modifications [J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2018, 51:141-148. DOI:10.1016/j.sbi.2018.04.006.
- [37] Zhang J, Wan L, Dai X, et al. Functional characterization of Anaphase Promoting Complex/Cyclosome (APC/C) E3 ubiquitin ligases in tumorigenesis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 2014, 1845(2):277-293. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.02.001.
- [38] Liu J, Qian C, Cao X. Post-Translational Modification Control of Innate Immunity [J]. *Immunity*, 2016, 45(1):15-30. DOI:10.1016/J.immuni.2016.06.020.
- [39] Burr ML, Sparbier CE, Chan YC, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 549(9):101-105. DOI:10.1158/2159-8290.CD-RW2017-162.
- [40] Chowdhury S, Veyhl J, Jessa F, et al. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32318-32328. DOI:10.18632/oncotarget.8698.
- [41] Shi RL, Qu N, Luo TX, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression in Papillary Thyroid Cancer and Its Correlation with Clinicopathologic Factors and Recurrence [J]. *Thyroid*, 2017, 27(4):537-545. DOI:10.1089/thy.2016.0228.
- [42] Cunha LL, Marcello MA, Morari EC, et al. Differentiated thyroid carcinomas may elude the immune system by B7H1 upregulation [J]. *Endocrine Related Cancer*, 2013, 20(1):103-110. DOI:10.1530/erc-12-0313.
- [43] French J D, Kotnis GR, Said S, et al. Programmed Death-1(+) T Cells and Regulatory T Cells Are Enriched in Tumor-Involved Lymph Nodes and Associated with Aggressive Features in Papillary Thyroid Cancer [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97(6):934-943. DOI:10.1210/jc.2011-3428.
- [44] Bai Y, Guo T, Huang X, et al. In papillary thyroid carcinoma, expression by immunohistochemistry of BRAF V600E, PD-L1, and PD-1 is closely related [J]. *Virchows Archiv*, 2018, 427(5):779-787. DOI:10.1007/s00428-018-2357-6.
- [45] Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from differentiated thyroid cancer What has age got to do with it [J]. *Thyroid Official*

- Journal of the American Thyroid Association, 2015, 25(10):1106-1114. DOI:10.1089/thy.2015.0104.
- [46] Nixon IJ, Kuk D, Wreesmann V, et al. Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2016, 23(2):410-415. DOI:10.1245/s10434-015-4762-2.
- [47] 罗华荣, 甘梅富, 徐铨, 等. 甲状腺乳头状癌中 PD-L1 蛋白表达与 BRAF V600E 基因突变的相关性 [J]. *温州医科大学学报*, 2018, 48(10):718-722. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2018.10.004.
- [48] Lubin D, Baraban E, Lisby A, et al. Papillary Thyroid Carcinoma Emerging from Hashimoto Thyroiditis Demonstrates Increased PD-L1 Expression, Which Persists with Metastasis [J]. *Endocrine Pathology*, 2018, 29(14):317-323. DOI:10.1007/s12002-018-9540-9.
- [49] Balermas P, Roedel F, Krause M, et al. The PD-1/PD-L1 axis and human papilloma virus in patients with head and neck cancer after adjuvant chemoradiotherapy: A multicentre study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG) [J]. *International Journal of Cancer*, 2017, 141(3):594-603. DOI:10.1002/ijc.30770.
- [50] Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints [J]. *Cancer Discovery*, 2015, 5(1):43-51. DOI:10.1186/2015-1426-3-s2-P410.
- [51] Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Modern Pathology*, 2016, 29(9):1104-1112. DOI:10.1038/modpathol.2016.95.
- [52] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357(6349):409-413. DOI:10.1126/science.aan6733.
- [53] Godbert Y, Henriquesd FB, Bonichon F, et al. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(20):84-87. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6596.

(收稿日期:2019-05-22)

(上接 966 页)

- [32] Sun D, Bu L, Liu C, et al. Therapeutic effects of human amniotic fluid-derived stem cells on renal interstitial fibrosis in a murine model of unilateral ureteral obstruction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e65042. DOI: 10.1371/journal.pone.0065042.
- [33] Sedrakyan S, Da SS, Milanese A, et al. Injection of amniotic fluid stem cells delays progression of renal fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(4):661-673. DOI: 10.1681/ASN.2011030243.
- [34] Pan XH, Zhou J, Yao X, et al. Transplantation of induced mesenchymal stem cells for treating chronic renal insufficiency [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e176273. DOI: 10.1371/journal.pone.0176273.
- [35] Liu B, Ding F, Hu D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates renal fibrosis by reducing inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition via the TLR4/NF-kappaB signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):7. DOI: 10.1186/s13287-017-0760-6.
- [36] Grange C, Tritta S, Tapparo M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4468. DOI: 10.1038/s41598-019-41100-9.
- [37] Luo J, Zhao S, Wang J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells reduce ureteral stricture formation in a rat model via the paracrine effect of extracellular vesicles [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9):4449-4459. DOI: 10.1111/jcmm.13744.
- [38] Eirin A, Zhu XY, Puranik AS, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1):114-124. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.023.
- [39] Ebrahim N, Ahmed I A, Hussien N I, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorated Diabetic Nephropathy by Autophagy Induction through the mTOR Signaling Pathway [J]. *Cells*, 2018, 7(12):E226. DOI: 10.3390/cells7120226.
- [40] Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic nephropathy via the paracrine effect of renal trophic factors including exosomes [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:34842. DOI: 10.1038/srep34842.
- [41] Wang B, Yao K, Huuskes BM, et al. Mesenchymal Stem Cells Deliver Exogenous MicroRNA-let7c via Exosomes to Attenuate Renal Fibrosis [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(7):1290-1301. DOI: 10.1038/mt.2016.90.
- [42] Kim JS, Lee JH, Kwon O, et al. Rapid deterioration of preexisting renal insufficiency after autologous mesenchymal stem cell therapy [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2017, 36(2):200-204. DOI: 10.23876/j.krcp.2017.36.2.200.

(收稿日期:2019-04-24)