



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

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: 中国邮政集团有限公司
河北省分公司
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

2020 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

第 19 卷终 本期附有索引

目 次

全民健康助力全面小康

防控动脉粥样硬化性心血管疾病的战略思考 郭艺芳 1189

论著·临床

慢性阻塞性肺疾病伴低氧血症患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2 α
与肺功能及认知功能的关系
..... 陈燕华 潘华琴 戴盈 秦少云 1191

急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后应用瑞百安对
血管内皮功能的影响 冯莉萍 周桃 刘成伟 许蓓 1196

血清 CLU、MGP 水平与急性冠状动脉综合征患者炎性反应、糖脂代谢
及心功能指标的相关性 龚心文 蔡海军 李伟 张培 雷英 1200

重症单元新型冠状病毒肺炎 ECMO 综合治疗 3 例并文献复习
..... 胡哲夫 周晨亮 严娟娟 孙丽芳 程利 刘玉兰
刘树超 魏捷 王鑫 1205

个体化预测小儿营养缺铁性贫血风险列线图模型的建立
..... 罗丹 刘影 雷媛 张楠 1209

以痉挛性截瘫为突出表现的甲基丙二酸血症 19 例分析
..... 侯月 褚敏 高乐虹 王黎 林一聪 叶静 任连坤 刘爱华 1213

肾结石输尿管软镜碎石术后尿路感染病原菌分布特点
及危险因素分析 徐建华 杨元强 李巍 许飞 1217

腹腔镜联合胆道镜钦激光碎石术对胆管结石患者胃肠功能
及应激炎性反应的影响 罗泽斌 陈龙林 杨贤杰 林晓荣 1221

胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 表达及临床意义
..... 王帅 高丽洁 王淑芳 钱安平 刘聪 1225

角蛋白 7 在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系
..... 徐长阳 刘敏 刘鹏 郎根强 1229

异常糖链糖蛋白在胆道良恶性肿瘤鉴别诊断中的价值
..... 黄娜娜 顾康生 张逸寅 戴映 张腾腾 1233

血清微小 RNA-106b-5p、RNA-30a-5p 水平与结直肠癌患者预后的关系及其诊断价值	张煌 鲁恒珍 周帅跃 郑华理 朱爱萍	1238
液基薄层细胞 p16 免疫组化检测对宫颈非典型鳞状上皮的分流价值	赵芳 马德勇 王婷婷 张岩 董颖 赵健	1243
基于每搏量变异度的液体复苏方式对脓毒症休克患者组织氧代谢及预后的影响	玛依拉·阿扎提 肖克来提·霍加合买提 李吉明 彭鹏	1248
罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞对开胸手术应激反应的影响	苗国瑞 王忠义 王福朝 张同军 孙学飞 靳红绪 陈金辉	1252
龙胆泻肝丸联合天麻素穴位注射治疗急性中重度耳聋耳鸣临床研究	蒋玉欢 何本超 郑志刚 陈绪清	1256
论著·基础		
α-硫辛酸对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脊髓内 NF-κB 表达的影响	檀红玲 梁丹 檀国军 马玉腾 韩梅 高梦颖 张军立	1261
右美托咪定减轻大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用机制研究	杜晓宣 陈燕 赵志静 李亚璇 孙永东	1266
罕见病例		
闭孔疝嵌顿致肠梗阻 1 例并文献复习	孔静 张云杰	1271
腹茧症累及小肠及结肠 1 例并文献复习	张雪 王亚丽 崔彦收	1272
膀胱巢状变异型尿路上皮癌 1 例	黄宇 刘靖宇 王海峰 丁明霞 王剑松	1274
综 述		
mRNA m ⁶ A 甲基化修饰在心血管疾病中的研究进展	徐峰 张艳达 梁春 吴宗贵	1275
炎性肠病患者泌尿系统病变的研究进展	王嘉源 贾雪梅 董卫国	1279
股神经阻滞在膝关节手术后镇痛中的应用进展	孙凤展 黄辉 马晓军 刘少艳 刘英志	1284
社区获得性呼吸窘迫综合征毒素与肺炎支原体感染喘息的关系研究进展	林诗惠 欧维琳	1288
细胞自噬在 Th2 型气道炎症反应中的作用与研究进展	何昱沁 续珊 陈始明	1292
《疑难病杂志》2020 年第 19 卷主题词索引		1297

期刊基本参数: CN13 - 1316/R * 2002 * m * A4 * 112 * zh * P * ￥12.00 * 4 500 * 27 * 2020 - 12

本期责任编辑: 马智 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 19, Number 12 18 December, 2020

Responsible Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

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 2020 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 editorial
board, unless clearly specified.

CONTENTS

Original Article: Clinical Research

**Relationship between serum MCP-1, 8-iso-PGF₂α and lung function and
cognitive function in patients with chronic obstructive pulmonary
disease with hypoxemia**

..... Chen Yanhua, Pan Huaqin, Dai Ying, et al 1191

**Effect of Repatha on vascular endothelial function in patients with acute
coronary syndrome after PCI**

..... Feng Liping, Zhou Tao, Liu Chengwei, et al 1196

**Correlation of serum CLU and MGP levels with inflammatory response,
glucose and lipid metabolism and cardiac function indicators in
patients with acute coronary syndrome**

..... Gong Xinwen, Cai Haijun, Li Wei, et al 1200

**Literature review of three cases of COVID-19 with ECMO in intensive
care unit.**

..... Hu Zhefu, Zhou Chenliang, Yan Juanjuan, et al 1205

**Establishment of a nomogram model for individualized prediction of the
risk of nutritional iron deficiency anemia in children**

..... Luo Dan, Liu Ying, Lei Yuan, et al 1209

Analysis of 19 cases of methylmalonic acidemia with spastic paraplegia

..... Hou Yue, Chu Min, Gao Lehong, et al 1213

**Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of urinary tract
infection after soft ureteroscopic lithotripsy of kidney stones**

..... Xu Jianhua, Yang Yuanqiang, Li Wei, et al 1217

**Effects of laparoscopy combined with cholangioscopic holmium laser
lithotripsy on gastrointestinal function and inflammation stress
response in cholangiolithiasis patients**

..... Luo Zebin, Chen Longlin, Yang Xianjie, et al 1221

**Expression and clinical significance of serum MMP-2, MMP-10, MMP-12
in patients with gastric cancer**

..... Wang Shuai, Gao Lijie, Wang Shufang, et al 1225

Expression of keratin 7 in bladder cancer and its relationship with clinical prognosis	Xu Changyang, Liu Min, Liu Peng, et al	1229
The value of abnormal sugar chain glycoprotein in the differential diagnosis of biliary benign and malignant tumors	Huang Nana, Gu Kangsheng, Zhang Yiyin, et al	1233
Relationship between serum levels of microRNA-106b-5p, RNA-30a-5p and the prognosis of patients with colorectal cancer and its diagnostic value	Zhang Huang, Lu Hengzhen, Zhou Shuaiyue, et al	1238
The value of p16 immunocytochemical stain of cervical cell in triaging cervical atypical squamous cells	Zhao Fang, Ma Deyong, Wang Tingting, et al	1243
Influence of fluid resuscitation method based on stroke volume variability on tissue oxygen metabolism and prognosis of patients with septic shock	Mayra Azat, Xiaokelaiti Huojiahemaiti, Li Jimng, et al	1248
Effect of Ropivacaine combined with dezocine thoracic paravertebral nerve block on stress response during thoracotomy	Miao Guorui, Wang Zhongyi, Wang Fuchao, et al	1252
Clinical study on Longdanxiegan pills combined with gastrodin acupoint injection in treating acute, moderate and severe deafness and tinnitus	Jiang Yuhuan, He Benchao, Zheng Zhigang, et al	1256
Original Article: Basic Research		
Effects of alpha lipoic acid on the expression of NF-κB in the spinal cord of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis	Tan Hongling, Liang Dan, Tan Guojun, et al	1261
Study on the mechanism of interleukin 17A in dexmedetomidine attenuating renal ischemia-reperfusion injury in rats	Du Xiaoxuan, Chen Yan, Zhao Zhijing, et al	1266
Rare Case Report		
Bowel obstruction in obturator hernia :a case report and literatures review	Kong Jing, Zhang Yunjie	1271
Abdominal cocoon syndrome involved small intestine and colon: a case report and literatures review	Zhang Xue, Wang Yali, Cui Yanshou	1272
Nested variant of urothelial carcinoma in bladder: a case report	Huang Yu, Liu Jingyu, Wang Haifeng, et al	1274
Review		
Research progress of mRNA m ⁶ A methylation modification in cardiovascular diseases	Xu Feng, Zhang Yanda, Liang Chun, et al	1275
Research progress of urinary system diseases in patients with inflammatory bowel disease	Wang Jiayuan, Jia Xuemei, Dong Weiguo	1279
Application progress of femoral nerve block in analgesia after knee surgery	Sun Fengzhan, Huang Hui, Ma Xiaojun, et al	1284
Research progress on the relationship between community-acquired respiratory distress syndrome toxins and mycoplasma pneumoniae infection and wheezing	Lin Shihui, Ou Weilin	1288
The role and research progress of autophagy in Th2 airway inflammation	He Yuqin, Xu Shan, Chen Shiming	1292

防控动脉粥样硬化性心血管疾病的战略思考

郭艺芳

作者单位: 050011 石家庄, 河北省人民医院老年心内科

【关键词】 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 疾病防控; 战略思考

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.001

目前我国心血管病现患人数约 2.9 亿, 其中脑卒中与冠心病分别为 1 300 万与 1 100 万。这两类疾病位居我国居民死亡原因的第一位和第二位, 在全国决胜全面小康的关键时期, 防控心血管疾病尤为重要。40 余年来, 我国居民中不健康生活方式的流行趋势不断加重, 在饮食热量过剩、体力活动减少、超重/肥胖等因素的共同作用下, 高血压、血脂异常、糖尿病的患病率逐年增高, 使得动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的患病率居高不下, 对我国居民生命健康构成了严重威胁。只有建立以防为主、防治结合的整体疾病管理模式, 树立多重危险因素综合防控的心血管健康管理理念, 才能从根本上遏制 ASCVD 的流行趋势, 进一步提升我国居民的健康水平, 助力全面小康社会。

1 强化生活方式管理是重中之重

无论高血压、血脂异常、糖尿病, 还是在此基础上发生的 ASCVD, 均被视为生活方式疾病。数十年以来, 随着我国居民物质生活水平的不断提高, 人们的生活习惯发生了很大改变。与 50 年前相比, 日均热量摄入增加了 1 倍, 但体力活动量却明显减少, 导致超重/肥胖人口比例显著增加。后者是发生高血压、高血脂与糖尿病的重要危险因素。不着力改变不健康生活方式、遏制肥胖的流行趋势, 整体心血管风险水平就会居高不下。这是一项面向全民的工作任务, 必须全民参与。建立以政府主导, 各级医疗机构与疾病预防控制机构为责任主体, 传统媒体 (广播电视、报刊图书) 与新媒体积极参与的立体化慢性非传染性疾病防控体系, 加强健康生活方式宣教, 纠正不科学的健康知识, 有助于居民更为深刻的了解不健康生活方式对生命健康的危害, 充分认识限制热量摄入、增加体力运动、合理控制体质量、避免持续性精神紧张以及戒烟与限制食盐摄入量的重要性, 进而降低 ASCVD 风险水平。

在此方面, 基层医务工作者大有可为。我国基层医疗机构担负着约 90% 的慢性非传染性疾病患者的日常管理。在诊疗活动中, 医务人员应将以改善不健康生活习惯为主要内容的健康教育作为工作内容之一, 这是提高我国慢性疾病防治水平的有效举措。

2 提高高血压的“三率”是当务之急

众所周知, 高血压是导致卒中和缺血性心脏病等 ASCVD 的主要危险因素之一, 加强高血压防控, 对于降低 ASCVD 的发生率、致死率、致残率具有重要意义。与欧美发达国家相比, 目前我国高血压的诊断率、治疗率与控制率 (简称“三率”) 仍处于较低水平。数十年来, 虽然我国围绕高血压防控做了大量工作, 治疗理念不断更新, 可供选择的降压治疗药物不断增多, 但高血压防控的“三率”提升幅度并不大。其原因是多方面的, 其中两个问题最值得关注。一是医务人员将更多的精力放在了急性或严重心血管疾病的救治方面, 对于高血压等“上游疾病”未予以足够重视; 二是我国居民对于高血压的危害性以及防控高血压的必要性和重要性认识不足。只有医患双方密切配合、共同参与, 高血压的“三率”才能得到有效提高。

治疗高血压的前提是发现高血压。目前我国高血压的诊断率不足 50%, 大量高血压患者因为没有得到及时诊断而失去最佳治疗时机。在全民范围内推广血压筛查理念, 倡导 18 岁以上成年人每年至少一次测量血压, 将大大提高高血压的诊断率, 为提高治疗率与控制率奠定基础。倡议每个家庭自备血压计、公共场所配置自动血压计、医疗机构常规为患者测量血压等均为提高高血压检出率的有效措施。

目前我国已经建立了较为完善、全面覆盖的基本医疗保障体系, 药物治疗费用不再是影响高血压患者治疗率的瓶颈。在此背景下, 我们应该做好两个环节的工作: 一是努力使大多数高血压患者得到初步治疗,

二是让尽可能多患者的血压达标。近年来,我国先后颁布或更新了多部关于高血压防治的指南性文件,对高血压的群体防治提出了符合我国现状的基本思路。只要我们动员各方面力量,把这些指南的要求落到实处,就能够迅速而显著的提高高血压的治疗率与达标率。因此,加大高血压防治指南的宣讲力度应成为近期我国高血压防控的重要任务之一。在高血压患者日常管理中,积极引入“互联网+”、人工智能和智慧医疗管理体系,有助于系统管理高血压患者,进而提高血压达标率。

3 胆固醇管理意识亟待加强

高胆固醇血症是 ASCVD 的另一个重要危险因素。血脂异常具有更大的隐匿性,很多患者直到发生了心肌梗死或卒中才发现严重的高胆固醇血症。由于此类疾病一般没有任何不适症状,若非主动检测往往不能得到及时诊断,因此血脂异常的诊断率、治疗率和达标率更低,人们对于高胆固醇血症的防治知识更为匮乏。通过多种形式加强健康教育,大力推广“胆固醇是心血管疾病的罪魁祸首”“胆固醇低一些更好”的理念,有助于增强人们主动筛查、积极治疗高胆固醇血症的意识。

他汀类药物是应用最为广泛的降胆固醇药。大量研究证实,应用他汀治疗可以显著降低高胆固醇血症患者、ASCVD 患者及其高危人群的心血管事件发生率与致死致残率。然而,很多患者对此类药物缺乏正确认识,甚至因为过分担心其不良反应而拒绝接受治疗,为严重心血管事件的发生留下隐患。为此,医务人员应加强解释与宣教,提高患者治疗依从性,对 ASCVD 的一级预防和二级预防至关重要。

在 ASCVD 的二级预防方面,他汀类药物是治疗基石。只要没有禁忌证,所有确诊 ASCVD 的患者均应接受他汀治疗,并且将低密度脂蛋白胆固醇控制在 <1.8 mmol/L,部分复发性 ASCVD 等极高危患者应将低密度脂蛋白胆固醇进一步降低至 1.4 mmol/L。针对我国三级医疗机构所进行的横断面研究显示,多数医生仅仅满足于给 ASCVD 患者应用他汀治疗,但缺乏系统性的跟踪与随访,很多经过药物治疗后胆固醇未达标的患者不能及时得到治疗强度的调整。目前我国正在试点“按人头付费”与疾病诊断相关分组(DRGs)的医保付费模式,这些新模式将医疗机构收入与疾病诊疗质量密切关联起来,有望提高医疗机构对患者的疗效追踪和全程管理。若这些模式得以推广,将有助于进一步改善血脂异常、特别是高胆固醇血症的防控现状。

与此同时,在医务人员中加强专业培训与教育也是重要一环。目前临床常用的降脂药物有很多种,特别是近年来胆固醇吸收抑制剂、PCSK-9 抑制剂和高纯度鱼油制剂等降胆固醇新药先后应用于临床,为降胆固醇治疗提供了更多选择。尽管如此,他汀类药物仍是临床研究证据最为充分、且效价比和获益风险比最佳的降胆固醇药物,应该作为大多数患者的首选药物。由于遗传学背景的不同,我国患者对于大剂量高强度他汀类药物的耐受性差于欧美患者,所以应将中等强度他汀类药物作为首选治疗措施,必要时可以联合应用胆固醇吸收抑制剂和/或 PCSK-9 抑制剂等药物。

4 科学合理地管理血糖

尽管糖尿病一直被视为 ASCVD 的危险因素之一,但目前仍缺乏充分证据证实糖尿病是 ASCVD 的致病因素。现有证据未能证实降糖本身能够降低 ASCVD 的发生率和致死致残率。降糖治疗的主要作用在于预防急性高血糖事件与部分微血管并发症。因此,在治疗糖尿病过程中需要注意五方面问题:其一,积极有效地控制血糖,降低急性高血糖事件与微血管并发症风险。其二,注意避免低血糖的发生,优先选择低血糖风险小的降糖药物。其三,现有临床研究证实,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂与钠葡萄糖共转运体-2(SGLT-2)抑制剂在有效降低血糖的同时,还可以显著降低 2 型糖尿病患者 ASCVD 事件风险,因此对于 ASCVD 患者及其高危人群,应该更为积极地选择应用。其四,多重危险因素综合防控是改善糖尿病患者大血管预后的可靠措施。对于糖尿病患者不应仅仅关注血糖,更应该强化生活方式干预、积极控制血压和胆固醇,这是改善大血管预后、减少 ASCVD 事件的必由之路。其五,降糖治疗的目的是改善患者大血管和微血管预后,特别是减少不良心血管事件的发生,因此应摒弃“为降糖而降糖、为达标而达标”的思维模式,这有助于为患者制定更为合理的治疗方案,并降低低血糖事件风险。与高血压和血脂异常相比,我国居民对糖尿病的重视程度更高,更能积极主动地接受降糖药物治疗。在此背景下,应该将科学合理降糖作为健康教育的重点内容,减少因降糖治疗方案不当为患者带来的潜在风险。

5 正确掌握阿司匹林的用药指征

近年来,我国临床实践中阿司匹林的应用存在两方面问题,一方面是在 ASCVD 二级预防中应用不足,另一方面则是在一级预防中应用过度。基于大量临床

慢性阻塞性肺疾病伴低氧血症患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2 α 与肺功能及认知功能的关系

陈燕华, 潘华琴, 戴盈, 秦少云

基金项目: 江苏省自然科学基金青年科技人才专项(BK20161467)

作者单位: 225300 江苏省泰州市人民医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 潘华琴, E-mail: bfv010@163.com

【摘要】目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)伴低氧血症患者血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α)与肺功能及认知功能的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月于江苏省泰州市人民医院呼吸与危重症医学科就诊的 COPD 患者 137 例作为研究对象,按血气分析结果将患者分为伴低氧血症组(低氧组)41 例和不伴低氧血症组(无低氧组)96 例,另选取同期体检的健康者 60 例作为健康对照组。比较 3 组研究对象血清 MCP-1 及 8-iso-PGF2 α 水平、肺功能指标和蒙特利尔认知量表(MoCA)评分, Pearson 相关性分析血清 MCP-1、8-iso-PGF2 α 与肺功能指标及 MoCA 评分的相关性。**结果** 血清 MCP-1、8-iso-PGF2 α 水平比较,健康对照组 < 无低氧组 < 低氧组($F/P=249.381/0.000, 482.693/0.000$); 肺功能指标 FEV₁%、FVC%、FEV₁/FVC 比较,健康对照组 > 无低氧组 > 低氧组($F=312.213, 161.141, 361.672, P$ 均 = 0.000); MoCA 各因子评分、总分比较,低氧组 < 无低氧组 < 健康对照组($F=77.889, 101.874, 11.052, 44.983, 185.797, 79.445, 104.799, 225.055, P$ 均 = 0.000); 相关性分析显示, COPD 患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2 α 与肺功能指标 FEV₁%、FVC%、FEV₁/FVC 及 MoCA 总分均呈负相关(MCP-1: $r/P=-0.714/0.011, -0.652/0.019, -0.772/0.009, -0.704/0.017$; 8-iso-PGF2 α : $-0.790/0.008, -0.671/0.019, -0.811/0.004, -0.743/0.009$)。**结论** COPD 患者血清 MCP-1 和 8-iso-PGF2 α 水平升高,且其水平与肺功能和认知功能损伤程度呈正相关。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;低氧血症;单核细胞趋化蛋白-1;8-异前列腺素 F2 α ;肺功能;认知功能;相关性

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.002

Relationship between serum MCP-1, 8-iso-PGF2 α and lung function and cognitive function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia Chen Yanhua, Pan Huaqin, Dai Ying, Qin Shaoyun. Department of Respiratory and Critical Medicine, Taizhou People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Province, Taizhou 225300, China

Corresponding author: Pan Huaqin, E-mail: bfv010@163.com

Funding program: Special Project for Young Scientific and Technological Talents of Jiangsu Natural Science Foundation (BK20161467)

【Abstract】Objective To analyze the relationship between serum monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), 8-isoprostaglandin F2 α (8-iso-PGF2 α) and lung function and cognitive function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with hypoxemia. **Methods** One hundred and thirty seven COPD patients who were treated in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Taizhou People's Hospital in Jiangsu Province from January 2018 to January 2019 were selected as the research objects. According to the results of blood gas analysis, the patients were divided into hypoxemia group (hypoxemia). Group) 41 cases and 96 cases in the non-hypoxemia group (no hypoxia group). In addition, 60 healthy people who received physical examination during the same period were selected as the healthy control group. The serum MCP-1 and 8-iso-PGF2 α levels, lung function indexes and Montreal Cognitive Scale (MoCA) scores were compared among the three groups of study subjects. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum MCP-1 and 8-iso-PGF2 α and lung function indexes and MoCA scores. **Results** Comparison of serum MCP-1, 8-iso-PGF2 α levels, healthy control group < no hypoxia group < hypoxia group ($F/P=249.381/0.000, 482.693/0.000$). Comparison of lung function indexes FEV₁%, FVC%, FEV₁/FVC, healthy control group > no hypoxia group > hypoxia group ($F=312.213, 161.141, 361.672, P=0.000$); MoCA factor score and total score comparison, Hypoxia group < no hypoxia group < healthy control group ($F=$

77.889, 101.874, 11.052, 44.983, 185.797, 79.445, 104.799, 225.055, all $P = 0.000$). Correlation analysis showed that serum MCP-1 and 8-iso-PGF2 α of COPD patients were negatively correlated with lung function indexes FEV₁%, FVC%, FEV₁/FVC and MoCA total score (MCP-1: $r/P = -0.714/0.011$, $-0.652/0.019$, $-0.772/0.009$, $-0.704/0.017$; 8-iso-PGF2 α : $-0.790/0.008$, $-0.671/0.019$, $-0.811/0.004$, $-0.743/0.009$). **Conclusion** The levels of serum MCP-1 and 8-iso-PGF2 α in COPD patients are elevated, and their levels are positively correlated with the degree of lung function and cognitive impairment.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Hypoxemia; Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1); 8-Isoprostaglandin-F2 α (8-iso-PGF2 α); Lung function; Cognitive function

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种可预防及治疗缓解的以持续性气道内气流受限为特征的慢性病,其气道内气流受限多为进行性加重,主要发病原因是气道与肺组织长期接触烟草、烟雾等有害气体及空气中的有害微颗粒物,进而引起各级支气管及肺组织慢性持续性炎性反应导致肺功能损害^[1]。COPD 患者长时间供氧不足会引起低氧血症,加重病情,不仅可引起肺功能损害,还会影响机体心、肾、中枢神经等多系统损害,特别是对中枢神经系统影响较大,据不完全统计,随着 COPD 的进展,10%~90% 患者会出现不同程度的认知功能障碍^[2]。单核细胞趋化因子 (MCP-1) 是机体重要的趋化因子之一,有学者发现 MCP-1 可趋化肺组织中的巨噬细胞,使其释放大炎症介质加重气道炎症反应^[3]。8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α) 是前列腺素异构体,是评估机体氧化应激损伤程度的有效指标之一^[4]。目前关于 MCP-1、8-iso-PGF2 α 与 COPD 伴低氧血症患者认知功能损伤的研究少见。鉴于此,现分析 COPD 伴低氧血症患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2 α 与肺功能及认知功能的关系,以期患者的病情及认知功能的评估提供帮助,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月于江苏省泰州市人民医院呼吸与危重症医学科就诊的 COPD 患者 137 例作为研究对象。按血气分析结果将患者分为伴低氧血症组 (低氧组 41 例) 和不伴低氧血症组 (无低氧组 96 例),其中无低氧组男 58 例,女 38 例;年龄 50~75 (60.03 $\pm$ 9.44) 岁;COPD 病程 1~13 (3.24 $\pm$ 1.49) 年;吸烟史 59 例,饮酒史 31 例;高血压病史 32 例,冠心病史 39 例,糖尿病史 35 例。低氧组男 24 例,女 17 例,年龄 50~75 (61.17 $\pm$ 10.36) 岁;COPD 病程 1~13 (3.87 $\pm$ 1.46) 年;吸烟史 31 例,饮酒史 9 例;高血压病史 18 例,冠心病史 14 例,糖尿病史 19 例。另选取同期体检的健康者 60 例作为健康对照组,男 40 例,女 20 例,年龄 50~73 (61.32 $\pm$ 11.17) 岁,其性别、年龄与 COPD 患者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核批准,受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合“慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)”^[1] 中的相关标准;②入组前 1 个月内无激素或抗氧化剂治疗史。(2) 排除标准:①患有肺结核、支气管扩张等其他肺部疾病;②COPD 急性加重期;③有脑卒中、脑出血等神经系统疾病;④严重的肝、肾等重要器官功能障碍性疾病。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清 MCP-1 和 8-iso-PGF2 α 测定: COPD 患者于入院次日清晨、健康对照组于体检当日抽取空腹肘静脉血 5 ml,离心取上清液分装于 2 管,置于 -80°C 冷藏器中备用。一管使用酶联免疫吸附法测定血清 MCP-1 水平,试剂盒购自天津瀚阳生物科技有限公司;另一管使用双抗体夹心 ELISA 法测定血清 8-iso-PGF2 α 水平,试剂盒购于德国 IBL 公司,检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 肺功能测定:使用 Master Screen 肺功能检测仪 (德国耶格公司生产) 测定肺功能,包括第一秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%)、用力肺活量占预计值百分比 (FVC%)、一秒率 (FEV₁/FVC)。

1.3.3 认知功能评估:使用蒙特利尔认知量表 (MoCA)^[5] 对入组对象进行认知功能评估,包括执行功能、语言能力、定向能力、计算能力、抽象思维、记忆功能、注意和集中等 7 个因子,MoCA 总分 30 分,分值越小,认知功能损害越严重。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较使用单因素方差分析,2 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。采用 Pearson 相关分析 MCP-1、8-iso-PGF2 α 与肺功能指标和 MoCA 总分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 MCP-1 和 8-iso-PGF2 α 水平比较 血清

MCP-1、8-iso-PGF2α 水平比较,健康对照组 < 无低氧组 < 低氧组 (P 均 <0.01),见表 1。

表 1 3 组研究对象血清 MCP-1 和 8-iso-PGF2α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	MCP-1 (ng/L)	8-iso-PGF2α (pg/ml)
健康对照组	60	101.27 ± 14.36	21.43 ± 5.12
无低氧组	96	137.41 ± 13.65	47.57 ± 6.49
低氧组	41	172.49 ± 21.58	74.67 ± 14.75
F 值		249.381	482.693
P 值		0.000	0.000

2.2 3 组肺功能指标比较 肺功能指标 FEV₁%、FVC%、FEV₁/FVC 比较,健康对照组 > 无低氧组 > 低氧组 (P 均 <0.01),见表 2。

表 2 3 组研究对象肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	FEV ₁ % (%)	FVC% (%)	FEV ₁ /FVC (%)
健康对照组	60	85.29 ± 5.22	82.33 ± 6.75	83.25 ± 7.59
无低氧组	96	62.45 ± 13.78	69.42 ± 9.54	59.73 ± 7.37
低氧组	41	33.24 ± 7.57	51.47 ± 10.52	44.27 ± 6.34
F 值		312.213	161.141	361.672
P 值		0.000	0.000	0.000

表 3 3 组研究对象 MoCA 认知功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

项 目	健康对照组 ($n=60$)	无低氧组 ($n=96$)	低氧组 ($n=41$)	F 值	P 值
执行功能	2.95 ± 0.78	2.37 ± 1.03	1.25 ± 0.66	77.889	0.000
语言能力	2.82 ± 0.54	2.03 ± 0.78	1.13 ± 0.52	101.874	0.000
定向能力	5.73 ± 1.32	5.23 ± 1.06	4.52 ± 1.34	11.052	0.000
计算能力	2.13 ± 0.57	1.65 ± 0.66	1.01 ± 0.53	44.983	0.000
抽象思维	2.44 ± 0.58	1.27 ± 0.63	0.53 ± 0.22	185.797	0.000
记忆功能	2.71 ± 1.37	1.79 ± 0.84	0.46 ± 0.34	79.445	0.000
注意和集中	5.87 ± 0.71	4.59 ± 1.32	2.49 ± 0.92	104.799	0.000
MoCA 总分	24.82 ± 1.27	18.93 ± 3.67	11.39 ± 4.58	225.055	0.000

2.3 3 组认知功能评分比较 MoCA 各因子评分、总分比较,低氧组 < 无低氧组 < 健康对照组 (P 均 <0.01),见表 3。

2.4 COPD 患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2α 与肺功能及认知功能的相关性 Pearson 相关分析表明,血清 MCP-1、8-iso-PGF2α 与 FEV₁%、FVC%、FEV₁/FVC 及 MoCA 总分均呈负相关 (P 均 <0.05),见表 4 及图 1。

表 4 COPD 患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2α 与肺功能及认知功能的相关性

指标	MCP-1		8-iso-PGF2α	
	r 值	P 值	r 值	P 值
FEV ₁ %	-0.714	0.011	-0.790	0.008
FVC%	-0.652	0.019	-0.671	0.019
FEV ₁ /FVC	-0.772	0.009	-0.811	0.004
MoCA 总分	-0.704	0.017	-0.743	0.009

3 讨 论

COPD 患者肺部及呼吸道长期气流受限,且肺组织中存在持续的慢性炎性反应,引起患者咳嗽、咯痰、呼吸不畅,长此以往导致支气管平滑肌增生、小支气管管腔狭窄、气道及周围结构重塑,逐渐形成不可逆性气

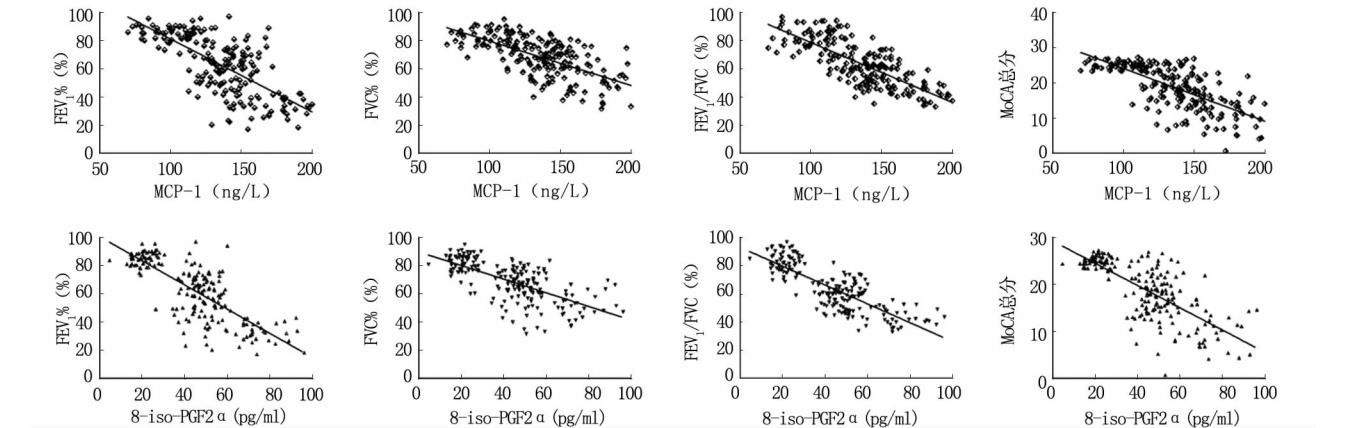


图 1 COPD 患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2α 与肺功能及认知功能关系的散点图

道阻塞、终末细支气管及肺泡结构破坏,临床上患者表现为慢性缺氧及二氧化碳潴留^[6]。COPD 患者并发认知功能障碍的机制目前尚未完全清楚,根据现有的文献报道,其发病机制可能与以下几个过程有关:(1)机体长期处于慢性缺氧状态,脑组织中氧依赖性酶的活化程度降低,导致乙酰胆碱等神经递质的合成减少,神经突触传递信息的效率下降,引起神经功能下降^[7]; (2) 机体缺氧时调节自身红细胞增殖加快,红细胞增多导致血液黏稠度增加、流速减慢,引起脑供血不足进而损伤神经功能^[8]; (3) 脑组织缺氧时,脑组织中的海马、额叶等大脑认知功能区域体积缩小,导致认知功能障碍^[9]。

本结果显示,COPD 患者的肺功能和认知功能较健康人明显下降,且伴有低氧血症患者下降幅度更明显,提示患者肺功能损害越重,其认知功能损害也越严重,王烁烁等^[10]研究也发现,COPD 患者肺功能重度损伤及血氧饱和度 $\leq 95\%$ 是执行功能下降的独立危险因素,这与本研究结果相符。COPD 伴低氧血症,病情危重、机体缺氧程度较高,脑组织缺氧也更明显,脑组织中的神经递质下降、认知区域受损也更严重,患者认知功能损害也更严重,因此临床中应积极改善患者的呼吸功能及机体缺氧状态,以保护患者的认知功能。

COPD 患者气道内炎症反应明显,肺组织中的粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞增生明显,其可以释放多种炎症介质(MCP-1、白介素等),其中 MCP-1 备受关注,王慧等^[11]研究发现,COPD 患者的 MCP-1 水平明显升高,且稳定期 COPD 患者的 MCP-1 与 FEV₁% 呈负相关,这些结果均提示 MCP-1 在 COPD 的发生发展中起着重要作用。本研究在上述研究基础上再分析了 MCP-1 与认知功能的相关性,发现其水平越高,认知功能越差。此外本研究由于排除了急性加重期 COPD 患者,故而未能探究急性加重期 COPD 患者 MCP-1 与肺功能的相关性,这是为了避免部分急性加重期 COPD 患者由于肺功能严重受损可能无法进行肺功能测试进而影响最终分析结果,今后的研究将精细化 COPD 患者的分组,以期获取更为精准的数据。MCP-1 属于趋化因子 CC 家族中的一员,广泛参与机体的炎症反应及免疫反应。机体中的多种细胞都可以产生 MCP-1,包括肺泡巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等,MCP-1 又可以趋化肺泡巨噬细胞进入小气道、肺泡及其间隔,巨噬细胞分泌大量炎症因子进一步激活更多的炎症细胞,引起肺组织炎症反应的正反馈,导致气道平滑肌及周围组织增生、管壁增厚、重塑,进一步阻塞气流通,加重肺损伤^[12]。MCP-1 还可以引起患者体

内超氧阴离子的释放,导致脂质过氧化损伤血管内皮细胞,进而减少入肺血流量^[13-14]。本结果显示,COPD 患者血清 MCP-1 明显升高,且伴缺氧者升高加剧,其与患者的肺功能指标及 MoCA 总评分呈现明显负相关,这提示患者血清 MCP-1 水平与肺功能损伤及认知功能损伤存在一定关联,可能是由于 COPD 患者体内存在缺氧、炎症反应,导致 MCP-1 分泌增加,而 MCP-1 又通过趋化、超氧化等过程进一步加重肺组织缺氧和炎症反应,形成恶性循环,也由此间接导致患者认知功能发生损害。

氧化应激在 COPD 的发生发展过程中也发挥重要作用,8-iso-PGF₂ α 是机体内花生四烯酸发生非酶促性脂质过氧化后的特异性产物,其稳定性、特异性均较强,可以准确反映机体内氧化应激的程度^[15]。机体内氧化应激损伤肺组织的过程可能有以下几种^[16-17]: (1) 过度氧化应激导致生物膜脂质过氧化、脂肪链断裂,膜的通透性及流动性减小,其功能下降; (2) 氧化应激损伤肺组织 DNA,肺功能下降严重; (3) 氧化肺组织内的蛋白酶,使其失活; (4) 氧化应激破坏蛋白酶-抗蛋白酶的平衡,引起肺功能紊乱。本结果显示 COPD 患者血清 8-iso-PGF₂ α 水平明显升高,且伴缺氧患者升高幅度更大,提示患者体内氧化应激明显,且病情程度越重氧化应激越剧烈,这与王慧等^[11]的研究结论相吻合。本研究相关性分析显示,血清 8-iso-PGF₂ α 水平与肺功能指标和 MoCA 总分呈明显负相关,这是因为 8-iso-PGF₂ α 在机体发生氧化应激后升高,而 COPD 患者的肺功能及认知功能均有一定损伤,其对应指标降低,因此与肺功能指标和认知功能总分呈负相关,提示 8-iso-PGF₂ α 可间接反映 COPD 患者的肺功能和认知损害程度。

综上所述,COPD 患者血清 MCP-1 和 8-iso-PGF₂ α 水平升高,且在 COPD 伴低氧血症患者中升高现象加剧,二者与肺功能指标及认知功能总分呈现明显负相关,对二者进行监测可为患者的病情及认知功能评估提供帮助。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈燕华:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;潘华琴:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;戴盈:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;秦少云:进行统计学分析

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2013. 04. 007.

- [2] 姜秀秀, 苗姝, 佟金平, 等. 慢性阻塞性肺疾病与认知功能障碍相关性的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6):1528-1530. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.06.076.
- [3] 牛艺兵, 韩书芝. 单核细胞趋化蛋白 1 与肺部疾病相关性的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(18):1406-1409. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.18.010.
- [4] Van T Erve TJ, Rosen EM, Barrett ES, et al. Phthalates and phthalate alternatives have diverse associations with oxidative stress and inflammation in pregnant women[J]. Environ Sci Technol, 2019, 53(6):3258-3267. DOI: 10.1021/acs.est.8b05729.
- [5] 史瑶, 徐亚林. 蒙特利尔认知评估量表联合延迟回忆部分限时施测应用于老年人轻度认知功能障碍筛查的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(1): 59-62, 67. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2018.01.012.
- [6] 戈艳蕾, 刘聪辉, 余华丽, 等. COPD 伴或不伴低氧血症患者血清白介素-17 与 8-异前列腺素 F_{2α} 水平及认知功能损伤情况研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(2): 251-254. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.02.014.
- [7] 杨继雷, 姚秀叶, 袁晓飞, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 NE、α1-AT、CRP、PCT 的表达及与肺功能的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(15):2966-2969, 2957. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2018.15.037.
- [8] An X, Sun X, Yang X, et al. Oxidative stress promotes ventilator-induced lung injury through activating NLRP3 inflammasome and TRPM2 channel[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):3448-3455. DOI:10.1080/21691401.2019.1652631.
- [9] 于冰, 孙艳华. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 NGAL、ET-1 水平变化及其与认知功能障碍的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(25): 78-80. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.25.023.
- [10] 王烁烁, 陈长春, 赵玉娜, 等. 肺功能损伤及缺氧程度对 COPD 患者认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2535-2538. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.10.073.
- [11] 王慧, 冯黎, 郑玉琼. 8-iso-PGF_{2α} 在 COPD 患者诱导痰和血清中的表达及意义[J]. 西南国防医药, 2018, 28(5):414-417. DOI:10.3969/j.issn.1004-0188.2018.05.006.
- [12] 李懿, 侯旭阳, 吴益蓉, 等. Caveolin-1/MCP-1/IL-12 在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中的作用[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2018, 15(2):9-13. DOI:10.3969/j.issn.1673-016X.2018.02.003.
- [13] Zhao H, Chen H, Meng XY, et al. Autophagy activation improves lung injury and inflammation in sepsis[J]. Inflammation, 2019, 42(2):426-439. DOI:10.1007/s10753-018-00952-5.
- [14] Yu J, Ni L, Zhang X, et al. Surfactant protein D dampens lung injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF-κB signaling in acute pancreatitis[J]. Shock, 2019, 51(5):557-568. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001244.
- [15] 邓日强, 谢斌, 杨印楼, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者稳定期血清脂联素、瘦素及尿 8 异前列腺素 F_{2α} 与肺功能的关系[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4): 366-369. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.25.023.
- [16] Yin Z, Yang G, Deng S, et al. Oxidative stress levels and dynamic changes in mitochondrial gene expression in a radiation-induced lung injury model[J]. J Radiat Res, 2019, 60(2):204-214. DOI: 10.1093/jrr/rry105.
- [17] Kosutova P, Mikolka P, Kolomaznik M, et al. Reduction of lung inflammation, oxidative stress and apoptosis by the PDE4 inhibitor roflumilast in experimental model of acute lung injury[J]. Physiol Res, 2018, 67(Suppl 4):S645-S6549. DOI: 10.33549/physiol-res.934047.

(收稿日期:2020-02-27)

(上接 1190 页)

研究证据,国内外指南均推荐,只要没有禁忌证,所有确诊 ASCVD 的患者均应使用小剂量阿司匹林进行二级预防。但调查资料显示,我国 ASCVD 患者中,阿司匹林应用率还较低。这就要求广大医生在接诊患者时加强科普宣教,让患者充分理解坚持服用阿司匹林的重要性和必要性,提高患者治疗依从性。

在 ASCVD 一级预防中,我国存在着过度应用现象,很多没有明确适应证的患者长期应用阿司匹林预防心血管事件,这不仅不会显著减少不良心血管事件的风险,反而可能增加出血性并发症的发生。基于近年来最新获取的随机临床研究结果,对于年龄 <40 岁或 >70 岁且未合并 ASCVD 者,不建议应用阿司匹林。对于年龄 40~70 岁者,我国指南性文件建议将具有以下危险因素中 3 项及以上者作为在 ASCVD 一级预防中应用阿司匹林的潜在对象:(1)高血压;(2)糖尿病;(3)血脂异常;(4)吸烟;(5)早发心血管病家族史;

(6)肥胖;(7)冠状动脉钙化积分 ≥100 分,或存在非阻塞性冠状动脉病变。3 个月之后再次评估,若危险因素数量不足 3 项,则无需应用阿司匹林。需要注意的是,无论任何年龄,无论存在多少种危险因素,只要患者并存出血高风险因素(如胃肠道出血史、血小板减少、凝血功能障碍、慢性肾病 4~5 期、未根治的幽门螺杆菌感染或未经控制的高血压等),均不建议应用阿司匹林。

综上,ASCVD 的防控既是一个专业问题,更是一个社会问题。医患双方以及社会各界共同参与,建立健全慢性非传染性疾病的立体防控模式,把合理干预不健康生活方式、高血压、血脂异常、糖尿病作为着力点,有助于全面提升我国 ASCVD 的防治水平,降低心肌梗死、脑梗死、心力衰竭以及心血管死亡的发生率,全面提升我国居民心血管健康水平,推动健康中国 2030 规划纲要的实施与完成。

(收稿日期:2020-11-30)

急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后应用瑞百安对血管内皮功能的影响

冯莉萍, 周桃, 刘成伟, 许蓓

基金项目: 湖北省卫生健康委 2019-2020 年度青年人才项目 (WJ2019M034)

作者单位: 430060 武汉亚洲心脏病医院心内科 CCU

通信作者: 周桃, E-mail: kyo8637@163.com

【摘要】目的 观察瑞百安对急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者 PCI 术后血管内皮功能的影响。**方法** 选取 2018 年 10 月—2019 年 4 月武汉亚洲心脏病医院心内科 CCU 行 PCI 术治疗 ACS 患者 100 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组各 50 例。2 组均给予扩张冠状动脉、 β 受体阻滞剂及相关危险因素控制等常规治疗, 对照组加服阿托伐他汀, 观察组在对照组基础上增加瑞百安皮下注射治疗。比较 2 组患者治疗前后血管内皮功能、炎症因子、血脂差异, 并记录 2 组患者治疗后不良心血管事件发生率。**结果** 与 PCI 术前比较, PCI 24 h 后 2 组患者 vWF、ET-1 指标升高, NO 水平降低 ($P < 0.01$); 治疗 1 个月后, 观察组 vWF、ET-1 水平低于对照组, NO 水平高于对照组 ($t = 5.614, 13.705, 6.121, P$ 均 = 0.000)。与 PCI 术前比较, PCI 24 h 后 2 组患者 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均显著升高 ($P < 0.01$); 治疗 1 个月后, 2 组患者 TNF- α 、IL-6、CRP 水平显著降低, 且观察组低于对照组 ($t = 8.039, 8.983, 4.806, P$ 均 = 0.000)。与治疗前比较, 治疗 1 个月后 2 组患者 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低, HDL-C 水平显著升高, 且观察组患者 TC、TG、LDL-C 水平显著低于对照组, HDL-C 水平显著高于对照组 ($t = 5.852, 6.051, 9.114, 4.080, P$ 均 = 0.000)。治疗期间观察组主要心血管不良事件发生率为 2.00%, 显著低于对照组的 14.00% ($\chi^2 = 4.891, P = 0.027$)。**结论** 瑞百安能够有效降低 ACS 患者 PCI 术后心血管不良事件发生率, 改善血管内皮功能, 降低血脂水平, 减轻炎症反应。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 瑞百安; 血管内皮功能

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.003

Effect of Repatha on vascular endothelial function in patients with acute coronary syndrome after PCI Feng Liping, Zhou Tao, Liu Chengwei, Xu Pei. CCU, Wuhan Asian Cardiology Hospital, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Zhou Tao, E-mail: kyo8637@163.com

Funding program: Youth Talent Project of Hubei Provincial Health Commission in 2019-2020 (WJ2019M034)

【Abstract】Objective To observe the effect of Repatha on the vascular endothelial function of patients with acute coronary syndrome (ACS) after PCI. **Methods** From October 2018 to April 2019, 100 patients with ACS were treated with PCI in the CCU of the Department of Cardiology, Wuhan Asia Heart Hospital, and were divided into observation group and control group with 50 cases each according to the random number table. Both groups were given conventional treatments such as coronary artery dilation, β -blockers and related risk factors control. The control group was given atorvastatin, and the observation group was given subcutaneous injection of Repatha on the basis of the control group. The differences in vascular endothelial function, inflammatory factors, and blood lipids between the two groups of patients before and after treatment were compared, and the incidence of adverse cardiovascular events after the treatment was recorded. **Results** Compared with pre-PCI, the vWF and ET-1 indexes of the 2 groups increased and NO levels decreased ($P < 0.01$) after PCI 24 hours; after 1 month of treatment, the observation group had lower vWF and ET-1 levels than the control group, and NO Higher than the control group ($t = 5.614, 13.705, 6.121, all P = 0.000$). Compared with pre-PCI, the levels of TNF- α , IL-6, and CRP in the two groups were significantly increased 24 hours after PCI ($P < 0.01$); after 1 month of treatment, the levels of TNF- α , IL-6, and CRP in the two groups were significantly reduced, And the control group of the observation group ($t = 8.039, 8.983, 4.806, P = 0.000$). Compared with before treatment, 1 month after treatment, the levels of TC, TG, LDL-C of the two groups were significantly reduced, and the levels of HDL C were significantly increased. The levels of TC, TG, and LDL-C of the observation group were significantly lower than those of the control group. The level was significantly higher than that

of the control group ($t=5.852, 6.051, 9.114, 4.080$, all $P=0.000$). During the treatment period, the incidence of major cardiovascular adverse events in the observation group was 2.00%, which was significantly lower than the 14.00% in the control group ($\chi^2=4.891, P=0.027$). **Conclusion** Repatha can effectively reduce the incidence of cardiovascular adverse events in ACS patients after PCI, improve vascular endothelial function, reduce blood lipid levels, and reduce inflammatory reactions.

[Key words] Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Repatha; Vascular endothelial function

急性冠脉综合征(ACS)是一种危害心血管的危重症,患者 1 年内病死率超过 10%,4 年内病死率超过 35%^[1]。临床上治疗 ACS 有效方式是进行经皮冠状动脉介入治疗(PCI),且术后多采用阿司匹林联合氯吡格雷进行双抗血小板治疗^[2]。但 PCI 治疗过程中可能会诱发粥样斑块破裂,导致血管内皮功能的损伤及炎症因子水平的升高,增加血栓形成的风险,进而并发诸多不良心血管事件^[3]。瑞百安(Repatha)是一种新型的用于治疗纯合子型家族性高胆固醇血症的 PCSK9 抑制剂,通过抑制 PCSK9 与低密度脂蛋白(LDL)受体结合,进而降低血液中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平^[4]。瑞百安除用于降血脂治疗外,还可用于动脉粥样硬化性心血管病的治疗,但目前相关研究较少。现观察阿托伐他汀联合瑞百安对 PCI 术后 ACS 患者血管内皮功能、炎症细胞因子、血脂水平及不良心血管事件发生率的影响,为 ACS 的治疗提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 10 月—2019 年 4 月武汉亚洲心脏病医院心内科 CCU 行 PCI 术治疗 ACS 患者 100 例,按随机数字表法分为观察组和对照组各 50 例。观察组男 31 例,女 19 例,年龄 59~77(64.25±3.18)岁;病程 4~7(5.17±0.67)d;病理类型:不稳定型心绞痛 24 例,急性 ST 段抬高型心肌梗死 14 例,急性非 ST 段抬高型心肌梗死 12 例。对照组男 30 例,女 20 例,年龄 58~79(63.78±4.21)岁;病程 5~7(5.34±0.54)d;病理类型:不稳定型心绞痛 26 例,急性 ST 段抬高型心肌梗死 13 例,急性非 ST 段抬高型心肌梗死 11 例。2 组患者性别、年龄、病程及病理类型比较,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,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 50~85 岁;②符合“2015 中国急诊急性冠状动脉综合征临床实践指南(二)——诊断篇”相关诊断标准^[5];③无相关禁忌证可行 PCI 治疗患者。(2)排除标准:①合并有心力衰竭及造血系统疾病;②合并严重肝、肾功能不全;③合并严重自身免疫性或感染性疾病;④近 1 个月

内出现过严重创伤或活动性出血;⑤合并恶性肿瘤。

1.3 治疗方法 入院后 2 组患者均接受相同的常规治疗,包括扩张冠状动脉、 β 受体阻滞剂及相关危险因素的控制。2 组患者行 PCI 手术前均服用阿司匹林(拜耳医药保健有限公司)100 mg/d 和硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲公司)75 mg/次,2 次/d。PCI 术后,对照组给予阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司)80 mg/d 晚饭后顿服,1 个月后改为 20 mg/d 继续维持治疗 2 年以上。观察组在对照组基础上加用瑞百安(美国 Amgen Manufacturing Limited 公司)140 mg/次皮下注射,2 周 1 次,持续治疗 8 周后,停用瑞百安并继续使用阿托伐他汀 20 mg 维持治疗。

1.4 观察指标与方法 患者行 PCI 术前、术后 24 h 及术后 1 个月均抽取空腹肘静脉血 5 ml,放置 -20℃ 环境中待测。

1.4.1 血管内皮功能测定:利用 ELISA 试剂盒(上海太阳生物技术公司提供)检测血浆血管性假血友病因子(vWF),利用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1)水平,硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)水平。

1.4.2 炎症细胞因子测定:利用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)水平,免疫速率散射比浊法检测高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒均由上海瑞朔生物科技有限公司提供。

1.4.3 血脂测定:利用常规方法检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.5 随访情况:记录患者住院及出院后门诊复查或电话随访 1 个月内不良心血管事件发生次数,包括急性心肌梗死、再发心绞痛及心源性猝死等。

1.6 统计学方法 利用 SPSS 20.0 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,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;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 组治疗前后血管内皮功能指标比较 与 PCI 前比较,PCI 24 h 后 2 组患者 vWF、ET-1 显著升高,NO

显著降低 ($P < 0.01$), 治疗 1 个月后 2 组患者 vWF、ET-1 降低, NO 升高 ($P < 0.05$), 且观察组患者 vWF、ET-1 水平低于对照组, NO 水平高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后血管内皮功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	vWF (%)	ET-1 (ng/L)	NO (μmol/L)
对照组 (n=50)	PCI 前	198.14 ± 14.66	108.93 ± 8.75	50.79 ± 10.42
	PCI 24 h 后	249.15 ± 14.86	119.54 ± 10.15	48.27 ± 9.37
	治疗 1 月后	102.34 ± 11.67	70.37 ± 6.09	63.27 ± 11.73
观察组 (n=50)	PCI 前	197.69 ± 13.57	109.54 ± 9.17	51.14 ± 10.57
	PCI 24 h 后	248.35 ± 14.34	118.34 ± 9.85	48.15 ± 9.24
	治疗 1 月后	88.82 ± 10.64	53.05 ± 5.62	79.74 ± 13.18
F/P 对照组内值		1 457.048/0.000	463.502/0.000	28.978/0.000
F/P 观察组内值		1 981.596/0.000	885.225/0.000	123.028/0.000
t/P PCI 24 h 后组间值		0.254/0.800	0.556/0.579	0.060/0.953
t/P 治疗 1 月后组间值		5.614/0.000	13.705/0.000	6.121/0.000

2.2 2 组治疗前后血清炎性细胞因子比较 与 PCI 前比较, PCI 24 h 后 2 组 TNF-α、IL-6、CRP 水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与 PCI 前比较, 治疗 1 月后 2 组患者 TNF-α、IL-6、CRP 均显著降低 ($P < 0.01$), 且观察组患者 TNF-α、IL-6、CRP 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后炎性细胞因子水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (ng/ml)	CRP (mg/L)
对照组 (n=50)	PCI 前	128.14 ± 24.66	58.93 ± 13.55	11.75 ± 3.18
	PCI 24 h 后	155.36 ± 27.19	108.31 ± 21.35	27.09 ± 6.89
	治疗 1 月后	58.34 ± 14.67	31.37 ± 8.09	7.64 ± 2.73
观察组 (n=50)	PCI 前	126.81 ± 23.57	59.34 ± 13.17	12.54 ± 3.57
	PCI 24 h 后	156.31 ± 28.44	114.65 ± 20.04	26.34 ± 6.22
	治疗 1 月后	36.82 ± 9.64	17.05 ± 6.62	5.12 ± 2.09
F/P 对照组内值		240.395/0.000	323.381/0.000	242.364/0.000
F/P 观察组内值		398.789/0.000	580.626/0.000	311.724/0.000
t/P PCI 24 h 后组间值		0.158/0.875	1.420/0.159	0.530/0.598
t/P 治疗 1 月后组间值		8.039/0.000	8.983/0.000	4.806/0.000

2.3 2 组治疗前后血脂水平比较 与 PCI 前比较, PCI 1 个月后 2 组患者 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低, HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.01$), 且观察组患者 TC、

TG、LDL-C 水平显著低于对照组, HDL-C 水平显著高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 2 组不良心血管事件比较 随访过程中观察组再发心绞痛 1 例; 对照组急性心肌梗死 2 例, 再发心绞痛 4 例, 心源性猝死 1 例。观察组不良反应发生率 (2.00%) 低于对照组 (14.00%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.891, P = 0.027$)。

3 讨 论

PCI 术是目前治疗 ACS 最为快速有效的方式, 但术中使用的球囊血管成形术及支架置入术会损伤冠状动脉血管内膜, 术后容易形成血栓及再狭窄, 对于 PCI 术疗效造成了极大的影响, 因此在 PCI 术后针对性地进行改善血管内皮功能及炎症反应的治疗, 对于降低不良心血管事件发生率有积极意义^[6-8]。

vWF 是由血管内皮细胞及巨核细胞合成的多单体聚合物, 合成后存储于 Weibel-Palade 小体中, 当血管内皮细胞受损后, 将从 Weibel-Palade 小体释放进入血液, 诱导血小板在血管内膜处聚集, 还会促进血栓素 A2 的合成及释放, 进而导致血管内皮功能降低, 临床上常作为血管内皮功能损伤的标志物和 ACS 斑块破裂及血栓形成的预测指标^[9-10]。ET-1 和 NO 是由血管内皮细胞合成的调控血管功能的细胞因子, ET-1 作为血管收缩因子发挥作用, 机体正常时, ET-1 水平极低且容易清除, 当处于心肌梗死等病理状态时, 血清中 ET-1 水平显著升高^[11]; NO 是由一氧化氮合酶 (NOS) 催化生成的产物, 具有舒张血管平滑肌、抗血小板、抗动脉粥样硬化等功能^[12], 因此临床上把 ET-1、NO 水平作为评价血管内皮功能的重要指标。本研究结果显示, PCI 术后 24 h 患者 vWF、ET-1 水平显著升高, NO 水平显著降低, 但经过瑞百安联合阿托伐他汀治疗 1 个月后, vWF、ET-1 水平显著降低, NO 水平显著升高。PCI 术后引起斑块破裂, 黏附因子、生长因子、氧自由基等进入血中, 引起平滑肌细胞增殖和迁移, 从而引起血管内皮结构及功能的损伤, 可导致术后血管再狭窄, 因此术后加强降脂、抗炎等综合药物治疗有重要临床

表 3 2 组患者治疗前后血脂水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组 别	时 间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组 (n=50)	PCI 前	6.54 ± 1.66	2.63 ± 0.51	3.75 ± 0.82	1.05 ± 0.42
	治疗 1 月后	4.61 ± 1.27	2.07 ± 0.49	2.41 ± 0.47	1.34 ± 0.37
观察组 (n=50)	PCI 前	6.81 ± 1.57	2.54 ± 0.57	3.84 ± 0.75	1.04 ± 0.37
	治疗 1 月后	3.12 ± 1.04	1.53 ± 0.32	1.57 ± 0.38	1.67 ± 0.38
t/P 对照组内值		12.345/0.000	5.599/0.000	10.025/0.000	7.740/0.000
t/P 观察组内值		13.855/0.000	10.925/0.000	19.091/0.000	4.054/0.000
t/P 治疗 1 月后组间值		5.852/0.000	6.051/0.000	9.114/0.000	4.080/0.000

意义。瑞百安是新一代降脂药物,主要通过抑制 PCSK9 与 LDL 受体的结合,增加 LDL-C 降解,从而发挥降脂作用,因此 PCI 术后采取瑞百安联合阿托伐他汀治疗可进一步巩固并维持 PCI 术疗效。陈洪涛等^[13]研究表明,PCI 术后给予阿托伐他汀支持治疗,能够显著提高 NOS 的表达,提高内皮细胞 NO 的合成及分泌,有效舒张血管内皮,改善血管内皮功能,降低再狭窄的发生率,与本研究结果一致,同时本研究表明瑞百安能够进一步改善内皮功能。

有研究表明,PCI 治疗引起的心肌再灌注损伤会引起炎症反应,同时斑块的破裂也会加重炎症反应,TNF- α 、IL-6、CRP 作为重要的炎症细胞因子,大多数 ACS 患者血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均会显著升高,能够反映患者体内的非特异性炎症反应情况^[14-16]。本研究结果显示,PCI 术后 24 h, TNF- α 、IL-6、CRP 等水平较术前显著升高,提示 PCI 术在恢复梗死部位血流时,可能引起了缺血再灌注损伤或者斑块破裂,加重了炎症反应,但给予瑞百安联合阿托伐他汀治疗 1 个月后,炎症细胞因子水平显著降低,表明联合治疗能够显著缓解患者炎症反应。黄兴红等^[17]研究证实,PCI 术能够引起心肌灌注不良,且负荷量使用阿托伐他汀能够改善心肌灌注损伤引起的炎症细胞因子水平升高,与本研究结果相符。同时本研究发现,2 组患者治疗 1 个月后,血脂水平均得到了改善,但是瑞百安联合阿托伐他汀治疗对血脂水平改善效果更佳。

不良心血管事件的发生是影响 PCI 术效果的最重要因素^[18],本研究结果发现,瑞百安联合阿托伐他汀治疗患者的不良心血管事件发生率显著低于单纯应用阿托伐他汀治疗,表明联合治疗能够更有效降低 PCI 术后不良心血管事件的发生率。Sabatine 等^[19]研究表明,瑞百安联合他汀类治疗 ACS 能够使不良心血管事件的发生率明显降低,与本研究结果相符。

综上所述,瑞百安作为一种新型的用于治疗高 LDL-C 的 PCSK9 抑制剂,除有效控制 ACS 患者 PCI 术后的血脂水平外,还能够改善血管内皮细胞功能,降低 ACS 及 PCI 术引发的炎症反应,同时还可以降低不良心血管事件的发生率,值得临床上推广应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

冯莉萍:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;周桃:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘成伟:进行统计学分析;许蓓:课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Deharo P, Quilei J, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: The TOPIC (Timing

Of Platelet Inhibition after acute Coronary Syndrome) randomized study[J]. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2017, 10(24):2560-2570. DOI:10.1016/j.jcin.2017.08.044.

[2] Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): A randomised, open-label, multicentre trial[J]. The Lancet, 2017, 390(10104):1747-1757. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.

[3] Fineschi M, Zacà V, Gori T, et al. Long-term outcome after drug-eluting stents implantation: Target lesion versus nontarget lesion repeated intervention[J]. International Journal of Cardiology, 2010, 145(2):322-324. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.11.049.

[4] 赵文丽. 依伏库单抗治疗高胆固醇血症[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(6):685.

[5] 中国医师协会急诊医师分会. 2015 中国急诊急性冠状动脉综合征临床实践指南(二)——诊断篇[J]. 中国急救医学, 2016, 12(1):9-11. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2016.01.002.

[6] 王忠良, 张培影, 刘敏, 等. 防栓胶囊防治冠状动脉介入术心肌及血管内皮损伤研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11):1295-1299. DOI:10.7661/CJIM.2016.11.1295.

[7] 陈章强, 洪浪, 王洪, 等. 通心络对 AMI 延迟介入治疗术后血小板活化因子、血管内皮功能、TIMI 血流分级的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4):415-420. DOI:10.7661/CJIM.2016.04.0415.

[8] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 经皮冠状动脉介入治疗围术期非口服抗凝药物临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(6):428-437. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.06.005.

[9] 张竹林, 张丽贞, 马秀瑞, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血浆脂联素血管性血友病因子及内皮功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(7):937-939. DOI:10.11655/zgywylc2014.07.032.

[10] 路雯, 王海波, 宗雪峰. 瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血管内皮功能、血清炎症因子水平及预后的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(10):21-25. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2015.10.005.

[11] 张莹洁, 任岩春, 赵永峰, 等. 急诊 PCI 术后早期应用脑钠肽对急性心肌梗死患者神经内分泌激素、血管内皮功能及心功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5):447-451. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.05.004.

[12] 于熙莹, 周大亮, 郝丹, 等. 新活素对急性心肌梗死患者内皮功能影响的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1):37-39. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2015.01.010.

[13] 陈洪涛, 侯文华, 苗永国, 等. 阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者冠脉介入术后炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(17):1992-1995. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2015.17.028.

[14] 孙一光, 高亢, 陈立伟, 等. 血栓通注射液对急性冠脉综合征患者介入治疗术后血脂、炎症因子及内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(22):2478-2480. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2016.22.

血清 CLU、MGP 水平与急性冠状动脉综合征患者炎性反应、糖脂代谢及心功能指标的相关性

龚心文, 蔡海军, 李伟, 张培, 雷英

基金项目: 国家自然科学基金项目(81702430); 2018 年度陕西省卫生健康科研项目(2018C0277)

作者单位: 725000 陕西省安康市中医医院心内科(龚心文、蔡海军、李伟、张培), 功能检查科(雷英)

通信作者: 雷英, E-mail: akeygly@163.com

【摘要】目的 分析血清簇集蛋白(CLU)、基质 Gla 蛋白(MGP)水平与急性冠状动脉综合征(ACS)患者炎性反应、糖脂代谢、心功能指标的相关性。**方法** 选取 2015 年 1 月—2018 年 1 月陕西省安康市中医医院心内科接诊疑似 ACS 患者 105 例, 根据冠状动脉造影(CAG)检查结果分为 ACS 组(69 例)和非 ACS 组(36 例)。检测所有患者血清 CLU、MGP、糖脂代谢指标、炎症因子水平及心功能指标。分析血清 CLU、MGP 与 ACS 患者炎性反应、糖脂代谢、心功能指标的相关性, 并分析 ACS 发病的影响因素。**结果** ACS 组男性、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、吸烟史比例, CLU、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、空腹血糖(FPG)水平高于非 ACS 组($\chi^2/t/P = 5.565/0.018, 5.092/0.024, 4.472/0.034, 11.291/0.000, 3.949/0.047, 7.470/0.000, 8.306/0.000, 8.450/0.000, 12.275/0.000$), MGP、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、左心室射血分数(LVEF)水平低于非 ACS 组($t/P = 6.157/0.000, 9.697/0.000, 10.449/0.000$)。Pearson 相关分析结果显示, CLU 与 ACS 患者 FPG、CRP、IL-6 呈正相关($r/P = 0.435/0.001, 0.462/0.000, 0.409/0.003$), 与 HDL-C、LVEF 呈负相关($r/P = -0.367/0.027, -0.403/0.004$)。MGP 与 ACS 患者 FPG、CRP、IL-6 呈负相关($r/P = -0.357/0.009, -0.471/0.000, -0.419/0.001$), 与 HDL-C、LVEF 呈正相关($r/P = 0.368/0.005, 0.361/0.006$)。多元 Logistic 回归分析结果显示, CLU 升高、MGP 降低是 ACS 发生的危险因素($P < 0.01$)。**结论** 血清 CLU 水平升高、MGP 水平降低是 ACS 发病的危险因素之一, 二者与 ACS 患者炎症因子、血脂水平和心功能损伤程度明显相关, 可作为辅助评估 ACS 患者心功能损伤及体内炎症反应、糖脂代谢异常的指标。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 簇集蛋白; 基质 Gla 蛋白; 炎症反应; 糖脂代谢; 心功能; 相关性

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.004

Correlation of serum CLU and MGP levels with inflammatory response, glucose and lipid metabolism and cardiac function indicators in patients with acute coronary syndrome Gong Xinwen*, Cai Haijun, Li Wei, Zhang Pei, Lei Ying.

* Department of Cardiology, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi Province, Ankang 725000, China

Corresponding author: Lei Ying, E-mail: akeygly@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81702430); Health Research Project of Shaanxi Province in 2018 (2018C0277)

【Abstract】Objective To analyze the correlation between serum cluster protein (CLU) and matrix Gla protein (MGP) levels with inflammatory response, glucose and lipid metabolism, and cardiac function indicators in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** From January 2015 to January 2018, 105 patients with suspected ACS were admitted to the Department of Cardiology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Province. According to the results of coronary angiography (CAG), they were divided into ACS group (69 cases) and non-ACS group (36 cases). All patients were tested for serum CLU, MGP, glucose and lipid metabolism indexes, inflammatory factor levels and cardiac function indexes. Analyze the correlation between serum CLU, MGP and inflammatory response, glucose and lipid metabolism, heart function indicators in patients with ACS, and analyze the influencing factors of ACS. **Results** The proportion of males in the ACS group, with hypertension, hyperlipidemia, diabetes, smoking history, CLU, C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), and fasting blood glucose (FPG) levels were higher than those in the non-ACS group ($\chi^2/t/P = 5.565/0.018, 5.092/0.024, 4.472/0.034, 11.291/0.000, 3.949/0.047, 7.470/0.000, 8.306/0.000, 8.450/0.000, 12.275/0.000$), MGP, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and left ventricular ejection fraction (LVEF) levels were lower than those

in the non-ACS group ($t/P = 6.157/0.000, 9.697/0.000, 10.449/0.000$). The results of Pearson correlation analysis showed that CLU was positively correlated with FPG, CRP, IL-6 in ACS patients ($r/P = 0.435/0.001, 0.462/0.000, 0.409/0.003$), and negatively correlated with HDL-C and LVEF ($r/P = -0.367/0.027, -0.403/0.004$). MGP is negatively correlated with FPG, CRP, IL-6 in ACS patients ($r/P = -0.357/0.009, -0.471/0.000, -0.419/0.001$), and positively correlated with HDL-C and LVEF ($r/P = 0.368/0.005, 0.361/0.006$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that increased CLU and decreased MGP were risk factors for ACS ($P < 0.01$). **Conclusion** Increased serum CLU level and decreased MGP level are one of the risk factors for the onset of ACS. The two are significantly related to inflammatory factors, blood lipid levels and the degree of cardiac function damage in ACS patients. Reaction, an indicator of abnormal glucose and lipid metabolism.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Clusterin; Matrix Gla protein; Inflammatory response; Glycolipid metabolism; Cardiac function; Correlation

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是临床常见的冠状动脉心脏病类型, 发病急、病情凶险, 致死率和致残率较高^[1], 严重影响患者生存质量和生命安全。ACS 发病涉及血脂代谢异常、内皮损伤、血栓形成、炎症反应、免疫反应等多种致病机制^[2], 目前尚不十分明确, 探讨与 ACS 发病相关的分子机制有助于指导临床治疗。簇集蛋白 (CLU) 是一种应激激活的多功能糖蛋白, 具有保护细胞、延缓细胞凋亡、调节脂质转运和补体系统等作用^[3]。近期研究显示, CLU 可保护心肌细胞免受心肌梗死、移植或心肌炎的损害^[4]。血管钙化是冠状动脉粥样硬化病变标志, 与心肌梗死和心源性猝死有关, 基质 Gla 蛋白 (MGP) 是人体最强大的天然血管和软骨钙化抑制因子, 通过多个环节影响血管钙化过程, 参与动脉粥样硬化性疾病过程, MGP 缺乏与心血管疾病发生有关^[5,6]。目前 CLU、MGP 与 ACS 的关系报道较为少见, 其在 ACS 发病机制中的作用尚不清楚, 鉴于此, 现分析 CLU、MGP 与 ACS 发病关系, 为临床诊治提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 1 月—2018 年 1 月陕西省安康市中医医院内科接诊疑似 ACS 患者 105 例, 根据冠状动脉造影 (CAG) 检查结果分为 ACS 组 (69 例) 和非 ACS 组 (36 例)。ACS 患者符合“急性冠状动脉综合征急诊快速诊疗指南”诊断标准^[7], 其中不稳定型心绞痛患者 23 例, 非 ST 段抬高型心肌梗死 21 例, ST 段抬高型心肌梗死 25 例。收集所有受试者社会人口学资料 (性别、年龄、吸烟史、家族遗传史)、基础疾病 (高血压、糖尿病、高脂血症) 等基线资料。本研究获得医院伦理委员会批准, 患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①典型胸部不适

伴或不伴疼痛, 均行 CAG 检查, ACS 组 CAG 异常, 非 ACS 组未见 CAG 异常; ②出现症状后 24 h 内就诊; ③年龄 18 ~ 80 岁; ④临床资料完整。(2) 排除标准: ①慢性肾脏疾病、钙磷代谢紊乱; ②风湿、血液病或其他自身免疫性疾病; ③骨质疏松症、传染病和恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CLU、MGP 及 CRP、IL-6 检测: ACS 组于经皮冠状动脉介入术前、非 ACS 组于 CAG 检查结束后次日晨采集空腹静脉血 10 ml, 置于 TDZ4-WS 低速自动平衡离心机 (长沙湘智离心机仪器有限公司生产) 离心取血清保存于 -80°C 超低温冰箱 (Thermo Fisher 公司生产) 待测。快速解冻血清样品, 以意大利 BIOBASE2000 型全自动酶免分析仪、试剂盒 (上海尚瑞德生物技术有限公司生产) 室温下采用酶联免疫吸附试验检测血清 CLU、MGP 及 C 反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6) 水平。

1.3.2 血糖、血脂检测: 采集末梢静脉血 1 滴, 强生血糖仪测定空腹血糖 (FPG); 上述血清采用罗氏 Modular 全自动生化分析仪检测总胆固醇 (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)。

1.3.3 超声心动图检测: ACS 组于经皮冠状动脉介入术前、非 ACS 组于 CAG 检查结束后, 采用美国 GE Vivid E9 心脏超声诊断仪 (三维矩阵探头频率 1.5 ~ 3.5 MHz), 测量左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 分别采用 Student t 检验和 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析 CLU、MGP 水平与 ACS 患者临床生化指标的相关性, 多元

Logistic 回归分析 ACS 发病的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线资料比较 ACS 组男性、合并高血压、合并高脂血症、合并糖尿病、吸烟史比例均高于非 ACS 组($P < 0.05$), 2 组年龄、心脏病家族史比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较 [例(%)]

项 目	非 ACS 组 (<i>n</i> = 36)	ACS 组 (<i>n</i> = 69)	<i>t</i> / <i>U</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.02 $\pm$ 3.07	62.12 $\pm$ 3.26	1.674	0.097
性别				
男	19(52.78)	51(73.91)	5.565	0.018
女	18(50.00)	18(26.09)		
基础疾病				
高血压	12(33.33)	39(56.52)	5.092	0.024
高脂血症	11(30.56)	36(52.17)	4.472	0.034
糖尿病	10(27.78)	43(62.32)	11.291	0.000
吸烟史	12(33.33)	38(55.07)	3.949	0.047
心脏病家族史	3(8.33)	12(17.39)	1.585	0.208

2.2 2 组血清 CLU、MGP 及 CRP、IL-6 水平比较 ACS 组血清 CLU、CRP、IL-6 水平均高于非 ACS 组, 而 MGP 水平低于非 ACS 组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01), 见表 2。

表 2 2 组患者血清 CLU、MGP 及 CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	CLU(ng/L)	MGP(nmol/L)	CRP(mg/dl)	IL-6(pg/ml)
非 ACS 组	36	9.34 $\pm$ 3.06	23.16 $\pm$ 7.19	53.10 $\pm$ 10.90	23.35 $\pm$ 4.06
ACS 组	69	15.32 $\pm$ 4.26	16.35 $\pm$ 4.15	113.20 $\pm$ 42.60	65.52 $\pm$ 29.73
<i>t</i> 值		7.470	6.157	8.306	8.450
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 2 组血糖、血脂相关指标水平比较 ACS 组 FPG 高于非 ACS 组($P < 0.01$), HDL-C 低于非 ACS 组($P < 0.01$), 2 组 TC、TG、LDL-C 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 2 组心功能比较 2 组 LVEDD 和 LVESD 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), ACS 组 LVEF 水平低于非 ACS 组($P < 0.01$), 见表 4。

表 3 2 组患者血糖、血脂相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组 别	例数	FPG	TC	TG	LDL-C	HDL-C
非 ACS 组	36	5.29 $\pm$ 0.43	5.61 $\pm$ 0.65	1.45(1.15, 2.42)	2.72 $\pm$ 0.53	1.89 $\pm$ 0.35
ACS 组	69	7.95 $\pm$ 1.26	5.92 $\pm$ 0.90	1.51(1.03, 2.31)	2.93 $\pm$ 0.62	1.37 $\pm$ 0.20
<i>t</i> / <i>U</i> 值		12.275	1.831	0.728	1.728	9.697
<i>P</i> 值		0.000	0.070	0.468	0.087	0.000

表 4 2 组患者心功能比较 [$M(Q_1, Q_3), \bar{x} \pm s$]

组 别	例数	LVEDD(cm)	LVESD (cm)	LVEF(%)
非 ACS 组	36	5.66(4.32, 6.89)	2.81(2.32, 4.09)	62.29 $\pm$ 8.22
ACS 组	69	5.69(4.12, 6.32)	2.92(2.12, 4.32)	47.48 $\pm$ 6.10
<i>t</i> / <i>U</i> 值		0.117	1.189	10.499
<i>P</i> 值		0.907	0.237	0.000

2.5 CLU、MGP 与 ACS 患者血糖血脂、炎症因子、心功能指标相关性 CLU 与 ACS 患者 FPG、CRP、IL-6 呈正相关, 与 HDL-C、LVEF 呈负相关($P < 0.05$)。MGP 与 ACS 患者 FPG、CRP、IL-6 呈负相关, 与 HDL-C、LVEF 呈正相关($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 血清 CLU、MGP 与 ACS 患者炎症因子、血脂指标、心功能指标的相关性

指标	CLU		MGP	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FPG	0.435	0.001	-0.357	0.009
HDL-C	-0.367	0.027	0.368	0.005
CRP	0.462	0.000	-0.471	0.000
IL-6	0.409	0.003	-0.419	0.001
LVEF	-0.403	0.004	0.361	0.006

2.6 影响 ACS 发病的危险因素分析 以是否发生 ACS 为因变量, 以 CLU、MGP 为自变量, 建立 Logistic 回归模型, 结果显示 CLU、MGP 均为 ACS 发生的影响因素($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 影响 ACS 发病的 Logistic 回归分析

因素	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
CLU	0.632	0.167	14.322	0.000	1.881(1.324 ~ 12.037)
MGP	-0.316	0.103	9.412	0.002	0.729(0.245 ~ 0.974)

3 讨论

ACS 是指冠状动脉发生粥样硬化引起的血管腔狭窄、闭塞, 进而导致心肌缺血缺氧性坏死, ACS 是最危险的冠心病类型之一, 在世界范围内有着较高的病死率和发病率。ACS 发病机制复杂, 目前尚不十分明确, 冠状动脉粥样硬化是 ACS 发病的关键环节, 心肌细胞凋亡和丢失、冠状动脉钙化与心血管疾病的发生均密切相关^[4,6]。

本研究发现,心肌细胞凋亡和血管钙化相关蛋白在 ACS 发病中发挥着重要作用。CLU 是一种具有抗凋亡功能的异二聚糖蛋白,在人体脑、心、肾、肺、睾丸等多种组织中有广泛的分布,参与组织分化重构、膜回收、脂质转运,具有抗细胞凋亡作用,CLU 表达下调可引起促炎细胞因子表达增加进而诱导细胞凋亡^[8]。现有研究显示,CLU 在脑梗死、阿尔茨海默病、恶性肿瘤、2 型糖尿病等患者体内分泌明显增多^[9-11]。近年来 CLU 在心血管疾病的研究逐渐增多,CLU 可能通过胰岛素生长因子 1 (IGF-1) 途径、肿瘤坏死因子 α 途径、BCL-2 细胞死亡拮抗剂途径等抑制心肌细胞凋亡^[4]。CLU 在 ACS 发病机制中发挥何种作用尚不清楚,本研究发现 CLU 升高与 ACS 发病独立相关,Zhu 等^[12]发现早发性冠心病患者血清 CLU 水平明显高于健康对照组,该研究选取了大量样本,发现 CLU 水平在体质指数 $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ 的男性患者中升高尤为明显,而本研究由于样本量较小,尚未对选取的患者进行细分,故未发现此现象,这是本研究的不足之处,今后将开展大样本容量的研究,细化组分以获取精确化数据。体外研究发现,冠心病患者心外膜组织、皮下脂肪组织中 CLU 表达明显上调^[13],提示 CLU 参与 ACS 的发病过程。

CLU 参与 ACS 的发病机制尚不明确,笔者推测可能与以下机制有关:(1) CLU 通过抑制特异性蛋白 1、肝脏 X 受体活性,抑制胆固醇调节结合蛋白 1c 表达,抑制脂质在冠状动脉内膜积聚,对抗早期动脉粥样硬化^[14]。(2) CLU 通过调节核因子 κB 信号和 Bax/Bcl-xL 表达减轻心脏缺血再灌注损伤,给予 CLU 可降低心肌缺血再灌注损伤大鼠 p65、白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 和促凋亡基因 Bax 表达,增强抗凋亡基因 Bcl-xL 表达,抑制心肌细胞凋亡/死亡^[15]。(3) CLU 通过细胞间信号传导和相互作用、炎症反应、脂质代谢、LXR/RXR 活化等多种信号途径参与冠状动脉病变过程^[13]。本研究相关性分析显示,ACS 患者 CLU 水平与糖脂代谢、炎症因子存在相关性,说明 CLU 可能通过调节糖脂代谢、炎症反应参与 ACS 发病过程,与文献报道有类似之处^[13-15],但是 CLU 通过何种途径参与糖脂代谢、炎症反应尚不确定。CLU 与 LVEF 呈负相关,说明 CLU 表达升高与 ACS 患者心功能下降有关,可能的原因为冠状动脉管腔狭窄或梗死导致心肌缺血缺氧,心功能下降,进而刺激心肌组织释放 CLU。MGP 是一种维生素 K 依赖性循环糖蛋白,对钙有高度的亲和力,主要分布于骨组织、骨髓、动脉壁中,在血管平滑肌细胞、内皮细胞也有一定程度表达。正常情况下动

脉管壁极少表达 MGP,在动脉粥样硬化斑块,尤其是脂质丰富斑块或钙化区域 MGP 表达丰富。MGP 作为抑制动脉钙化的局部作用因子,其缺乏与肾功能不全、动脉硬化性疾病有关^[16],MGP 在 ACS 中的研究报道较为少见,本研究发现 MGP 缺乏与 ACS 发病独立相关,MGP 参与 ACS 的发病机制尚不清楚,可能为:(1) MGP 通过血管平滑肌细胞衍生基质囊泡和凋亡小体调节钙化,抑制磷酸钙沉淀,并通过抑制骨形成蛋白及其受体间相互作用,拮抗钙化过程^[17]。(2) MGP 通过与血清游离钙离子、谷氨酸残基、动脉管壁羟磷酸结合,清除过多钙离子,抑制局部钙结晶形成^[18]。(3) MGP 具有维持微血管完整性和保护心脏、肾等重要器官功能作用^[19]。MGP 缺乏可加速冠状动脉血管钙化和动脉粥样硬化进程。本研究相关性分析显示,MGP 同样与 ACS 患者糖脂代谢和炎症因子有关,说明 MGP 与炎症因子、脂肪因子在 ACS 动脉钙化和粥样硬化斑块形成过程中发挥相互调节作用,构成了复杂的促钙化和钙化网络。

相关报道指出活跃的炎症反应、炎症细胞动脉内膜浸润、脂质沉积参与钙化物质在心血管组织的沉积过程,三者发挥协同作用促使和加速动脉粥样硬化斑块形成,破坏心肌组织正常生物力学功能,导致心肌梗死、心力衰竭等并发症发生^[20]。本研究中 MGP 与 ACS 患者 LVEF 存在相关性,说明检测 MGP 水平可评估患者心功能受损程度,为临床诊治提供一定参考。

本研究 Logistic 回归分析结果显示,合并糖尿病、LVEF、HDL-C 降低与 ACS 发病具有密切关系,糖尿病、高脂血症是心血管疾病的高危因素之一,高血糖可诱导动脉粥样硬化发生和进展,HDL-C 是抗动脉粥样硬化脂蛋白,其水平降低意味着心血管疾病风险增高^[21]。LVEF 降低提示患者左心室射血功能降低,心功能受损^[22],因此对于血清 CLU 升高,MGP、HDL-C、LVEF 降低的伴糖尿病基础疾病患者应高度怀疑 ACS 的可能,临床应结合 CAG 检查,以明确诊断。

综上,ACS 患者血清 CLU 升高,MGP 降低,CLU 和 MGP 水平与 ACS 发病独立相关,可作为评估 ACS 风险的警示性指标。鉴于 CLU、MGP 在抑制心肌细胞凋亡、动脉血管钙化中的重要作用,可能为未来防治 ACS 及临床治疗提供新的靶点和方向。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

龚心文:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;蔡海军:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李伟、张培:进行统计学分析;雷英:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] Leschik J, Bauer T. Das akute Koronarsyndrom[J]. MMW Fortschr Med, 2018, 160(14):52-61. DOI:10.1007/s15006-018-0022-2.

[2] Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute coronary syndrome[J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(4):186-200. DOI: 10.1177/0885066613503294.

[3] Garcia Aranda M, Serrano A, Redondo M. Regulation of clusterin gene expression[J]. Curr Protein Pept Sci, 2018, 19(6):612-622. DOI:10.2174/1389203718666170918155247.

[4] Pereira RM, Mekary RA, da Cruz Rodrigues KC, et al. Protective molecular mechanisms of clusterin against apoptosis in cardiomyocytes[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(1):123-129. DOI:10.1007/s10741-017-9654-z.

[5] Barrett H, O'Keeffe M, Kavanagh E, et al. Is matrix Gla protein associated with vascular calcification a systematic review[J]. Nutrients, 2018, 10(4):415. DOI:10.3390/nu10040415.

[6] Roumeliotis S, Dounousi E, Eleftheriadis T, et al. Association of the inactive circulating matrix Gla protein with vitamin K intake, calcification, mortality, and cardiovascular disease: A review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3):628. DOI:10.3390/ijms20030628.

[7] 中国医师协会急诊医师分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J/OL]. 中华危重症医学杂志:电子版, 2016, 36(2):73-80. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2016.03.002.

[8] Wilson MR, Zoubeidi A. Clusterin as a therapeutic target[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(2):201-213. DOI:10.1080/14728222.2017.1267142.

[9] 葛菁, 宋莉, 张禅那, 等. 应用蛋白芯片筛选高血压脑梗死血浆标志物的初步研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2019, 19(2):2844-2847. DOI:10.16563/j.cnki.1671-6272.2019.04.013.

[10] 王巍巍, 卢金平, 李跃进, 等. CLU 基因干扰质粒的构建及其对鼻咽癌细胞生物学功能的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(6):442-447. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2016.06.002.

[11] Maser RE, James Lenhard M, Pohlrig RT, et al. Osteopontin and clusterin levels in type 2 diabetes mellitus: differential association with peripheral autonomic nerve function[J]. Neurol Sci, 2017, 38(9):1645-1650. DOI:10.1007/s10072-017-3019-1.

[12] Zhu H, Liu M, Zhai T, et al. High serum clusterin levels are associated with premature coronary artery disease in a Chinese population[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(4):e3128. DOI:10.1002/dmrr.3128.

[13] Zhao YX, Zhu HJ, Pan H, et al. Comparative proteome analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissues from patients with or without coronary artery disease[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019(5):6976712. DOI:10.1155/2019/6976712.

[14] Yang N, Qin Q. Apolipoprotein J: A new predictor and therapeutic target in cardiovascular disease[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(18):2530-2534. DOI:10.4103/0366-6999.164983.

[15] Liu G, Zhang H, Hao F, et al. Clusterin reduces cold ischemia-reperfusion injury in heart transplantation through regulation of NF- κ B signaling and Bax/Bcl-xL expression[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(3):1003-1012. DOI:10.1159/000487295.

[16] Puzantian H, Akers SR, Oldland G, et al. Circulating dephospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with kidney dysfunction and arterial stiffness[J]. Am J Hypertens, 2018, 31(9):988-994. DOI:10.1093/ajh/hpy079.

[17] Wei FF, Trenson S, Monney P, et al. Epidemiological and histological findings implicate matrix Gla protein in diastolic left ventricular dysfunction[J]. PLoS One, 2018, 13(3):e0193967. DOI:10.1371/journal.pone.0193967.

[18] Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(6):1717-1722. DOI:10.1681/ASN.2016060651.

[19] Sheng K, Zhang P, Lin W, et al. Association of matrix Gla protein gene (rs1800801, rs1800802, rs4236) polymorphism with vascular calcification and atherosclerotic disease: A meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):8713. DOI:10.1038/s41598-017-09328-5.

[20] O'Neill WC. Understanding the pathogenesis of vascular calcification: timing is everything[J]. Kidney Int, 2017, 92(6):1316-1318. DOI:10.1016/j.kint.2017.07.020.

[21] 田国卫. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在 2 型糖尿病患者心血管并发症中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(1):86-90. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.01.023.

[22] 蒋晓发, 邱丽君, 周刚, 等. HDL-C 及其亚型与冠心病患者预后关系的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11):2158-2161, 2200. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.034.

(收稿日期:2020-04-27)

(上接 1199 页)

[15] 王少君, 庞文跃, 任丽, 等. 急性冠状动脉综合征患者 BNP、Hcy 及 hs-CRP 水平与 TIMI 危险评分的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12):1306-1310. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.12.003.

[16] 寇立臣, 刘建军, 王志斌, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清维生素 D 水平与不良预后的相关性 & Nomogram 预后模型构建[J]. 中国医药, 2020, 15(2):174-177. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.02.004.

[17] 黄兴红, 杨永曜. 负荷量阿托伐他汀对急性冠脉综合征经皮冠脉介入术治疗患者心肌灌注、炎症反应及内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8):1851-1852. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.08.028.

[18] 张驰, 王丽岳, 任浩进, 等. 不同剂量阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者 HO-1/HbCO 系统、血清 sOXA40L 水平影响及其与炎症因子的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(5):437-441. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.05.002.

[19] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 376(18):1713-1722. DOI:10.1056/NEJMoal615664.

(收稿日期:2020-07-27)

重症单元新型冠状病毒肺炎 ECMO 综合治疗 3 例并文献复习

胡哲夫, 周晨亮, 严娟娟, 孙丽芳, 程利, 刘玉兰, 刘树超, 魏捷, 王鑫

基金项目: 教育部博士点基金(20130141130010)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院东院重症医学科(胡哲夫、周晨亮、严娟娟、孙丽芳、程利、刘玉兰、刘树超、魏捷);

830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院重症医学科(王鑫)

通信作者: 周晨亮, E-mail: 54665420@qq.com

【摘要】 为提高临床医师对 ECMO 在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)救治中的认识, 进一步深化 ECMO 的适应证并提高 COVID-19 的救治成功率。对 3 例行 ECMO 治疗的 COVID-19 典型病例进行临床分析, 并结合文献复习。3 例患者入院前均确诊为 COVID-19 危重型, 入院时胸部影像学表现出不同程度的病毒性肺炎典型特征, 后病情发展呼吸循环难以维持, 均达到 ECMO 上机适应证。其中 2 例患者上机后经过综合治疗病情逐渐缓解, 最终脱机成功转出 ICU; 1 例病情迅速恶化, 并出现呼吸衰竭及多脏器功能障碍而死亡。因此, COVID-19 危重患者若发展为呼吸衰竭及多脏器功能障碍, 经过恰当的病情评估可使用 ECMO, 做到及时、精确的经验性治疗可有效改善患者生存率及远期预后。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 体外膜肺氧合; 多脏器功能障碍; 肺移植

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.005

Literature review of three cases of COVID-19 with ECMO in intensive care unit. Hu Zhefu*, Zhou Chenliang, Yan Juanjuan, Sun Lifang, Cheng Li, Liu Yulan, Liu Shuchao, Wei Jie, Wang Xin. *Intensive Care Unit, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province Wuhan 430060, China

Corresponding author: Zhou Chenliang, E-mail: 54665420@qq.com

Funding program: Ministry of Education Doctoral Foundation(20130141130010)

【Abstract】 To enhance the knowledge of ECMO and COVID-19 so as to further deepen the indication of ECMO and improve the success treatment proportion of COVID-19 patients. Combined with the literature review, 3 cases of COVID-19 patients with ECMO was observed and discussed. Three patients were diagnosed with severe COVID-19 before admission. Chest imaging showed typical characteristics of viral pneumonia in different degrees at admission. With the progress of the disease, it was difficult to maintain the respiratory cycle and reached the ECMO on-board indication. Among them, 2 patients got off-line of ECMO and successfully transferred out of ICU after comprehensive treatment; 1 patient got worse rapidly and died of respiratory failure and multiple organ dysfunction syndrome. If the critically ill patients of COVID-19 developed into respiratory failure and multiple organ dysfunction syndrome, ECMO can be used after proper condition evaluation. Timely and accurate empirical treatment can effectively improve the survival rate and long-term prognosis of COVID-19 patients.

【Key words】 Novel coronavirus pneumonia; Extracorporeal membrane oxygenation; Multiple organ dysfunction syndrome; Lung transplantation

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)自暴发以来在全球范围内产生了巨大的影响, 该疾病对呼吸系统影响较大, 患者表现为反复发作的乏力、喘息、胸闷、咳嗽及呼吸困难等症状^[1], 常伴有肺部影像学的异常改变。该病毒主要通过直接接触、飞沫传播及气溶胶传播, 并有明显的家族聚集性。在临床工作中, 典型病例的诊

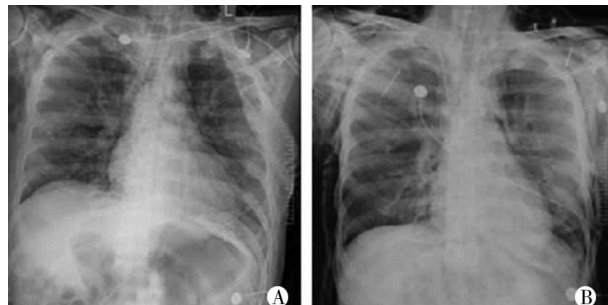
断治疗并不困难, 而 COVID-19 患者一旦发展为重症并累及呼吸和循环系统, 往往需要机械通气及血管活性药物维持生命体征。随着研究的进展, 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)可通过血管紧张素转换酶-2(ACE-2)使感染宿主多个系统及脏器造成损伤^[2]。对于免疫力较差或营养不良人群, 由于抵抗力较差其预后欠

理想。为提高临床医师对于体外肺膜氧合 (ECMO) 综合治疗 COVID-19 的认识,进行早发现早治疗以降低患者病死率,改善远期预后,现对武汉大学人民医院东院 2020 年 1—4 月 ICU 收治的 3 例行 ECMO 综合治疗的 COVID-19 典型病例进行讨论分析,以期总结经验,报道如下。

1 临床资料

例 1. 男, 39 岁, 主因发热 14 d 入院。患者于 14 d 前出现发热, 热型不规则, 最高达 40 °C, 发热前无畏寒、寒战, 无抽搐, 无皮疹及出血点, 2020 年 1 月 28 日出现呼吸困难, 在外院查胸部 CT 示双肺少许渗出性改变, 行冠状病毒核酸检测阳性, 在家自服阿莫西林胶囊等药物治疗后患者仍有发热, 伴乏力、纳差, 门诊拟“新型冠状病毒肺炎”收入院。既往体健。入院查体: T 36.0 °C, 呼吸困难, 语音喘息不连贯, 浅表淋巴结未及肿大, 咽红, 扁桃体 I ° 大。双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音及哮鸣音, 心界不大, 心率 89 次/min, 律齐, 未闻及杂音及额外心音, 腹软, 无压痛, 肝脾肋下未及肿大, 双下肢无水肿。实验室检查: WBC $5.69 \times 10^9/L$, N 92.30 %, L 5.40 %, E 0%; ALT 75.00 U/L, AST 52.00 U/L, γ -GGT 102.00 U/L, 总蛋白 (TP) 56.30 g/L, 白蛋白 (Alb) 33.90 g/L, 总胆红素 (TBil) 19.90 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DBil) 11.20 $\mu\text{mol/L}$, 血肌酐 (SCr) 53.00 $\mu\text{mol/L}$, 预估肾小球滤过率 (eGFR) 126.69 ml/min, 氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 134.50 pg/ml; hs-CRP > 5.00 mg/L, CRP 191.8 mg/L, 降钙素原 (PCT) 0.941 ng/ml, D-二聚体 (D-D) 1.68 mg/L。血气分析: pH 7.42, 氧分压 (PO_2) 83.00 mmHg, 二氧化碳分压 (PCO_2) 37.00 mmHg。床边 CR: (1) 考虑双肺炎性病变; (2) 颈部—右侧胸壁软组织区积气; 心电图正常。入院诊断: 新型冠状病毒肺炎。入院后给予吸氧, 利巴韦林、阿比多尔等抗病毒, 甲强龙抗炎, 免疫球蛋白以调节免疫, 给予美罗培南 + 替考拉宁抗感染, 孟鲁司特减轻气道高反应, 但患者氧合状态恶化, 呼吸衰竭明显, 无创及有创呼吸支持效果仍不佳, 入院第 5 天行气管插管有创呼吸机辅助通气, 入院第 6 天在李兰娟院士指导下行李氏人工肝治疗方案阻断炎症因子风暴。患者氧合指数持续下降, 于入院后第 10 天经病情讨论行 ECMO 治疗 (V-V 模式, 血流量 2.4 L/min, 气流量 4 L/min, 转速 2 600 r/min, 监测 ACT 160 ~ 200 s 间波动, SaO_2 85% ~ 90%, SVO_2 > 70%, 尿量 > 1 ml · kg⁻¹ · h⁻¹, 体温波动于 35.0 ~ 36.0 °C, 肝素钠持续泵入 (1.8 ml/h), 持续镇静镇痛 (咪达唑仑注射液 8 ml/h + 舒芬太尼 5 ml/h), 阿曲库

铵 (5 ml/h) 持续泵入, 心血管活性药物去甲肾上腺素持续泵入 (3 ml/h)。入院第 12 天患者血气指标恶化, 并突发心率下降及室性心动过速, 积极抢救后仍因呼吸循环衰竭死亡。ECMO 治疗前后 CT 影像学变化见图 1。

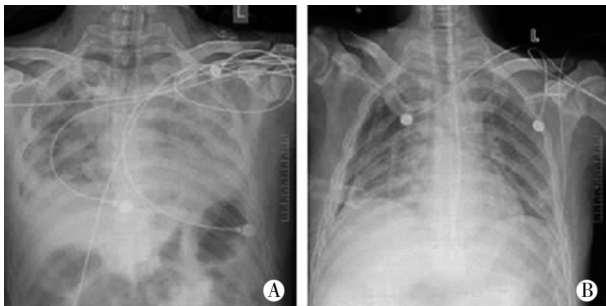


注: A. 入科时; B. 死亡前

图 1 例 1 COVID-19 患者治疗前后 CT 影像学表现

例 2. 男, 35 岁, 主因发热、咳嗽 10 d 天入院。患者 10 d 前无明显诱因出现发热、咳嗽, 1 月 28 日外院胸部 CT 未见明显异常, 体温最高 38 °C, 1 月 31 日复查胸部 CT 示多发磨玻璃状影, 2 月 1 日于外院门诊行新冠病毒核酸检测阳性, 给予激素治疗 2 d (具体药名不详) 及口服奥司他韦治疗, 体温稍下降, 但仍咳嗽, 2 月 4 日复查胸部 CT 示双下肺明显加重, 且患者咳嗽症状无缓解, 故门诊拟 (1) 新型冠状病毒肺炎; (2) 甲状腺功能亢进收入院。既往史: 甲状腺功能亢进多年, 现口服他巴唑, 1 片, 1 次/日, 尿酸偏高。入院查体: T 37 °C, SaO_2 98% (吸纯氧: 5 L/min), 浅表淋巴结未及肿大。双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 心率 97 次/min, 律齐, 未闻及病理性杂音及额外心音, 腹平软, 无压痛, 肝脾肋下未及, 双下肢无水肿。实验室检查: WBC $8.97 \times 10^9/L$, N 82.50 %, L 8.60 %, E 0%; ALT 90.00 U/L, AST 76.00 U/L, γ -GGT 115.00 U/L, TP 57.40 g/L, ALB 34.40 g/L, TBil 13.60 $\mu\text{mol/L}$, DBil 5.10 $\mu\text{mol/L}$, SCr 64.00 $\mu\text{mol/L}$, eGFR 120.58 ml/min, NT-proBNP 143.00 pg/ml, hs-CRP > 5.00 mg/L, CRP 37.8 mg/L, PCT 0.051 ng/ml, D-D 0.48 mg/L。血气分析: pH 7.40, PO_2 111.00 mmHg, PCO_2 43.00 mmHg。床边 CR: 考虑病毒性肺炎 (重症), 右侧气胸; 心电图示: 窦性心律, 心电图轴右偏。入院后痰培养及左腹股沟区切口培养出嗜麦芽窄食单胞菌, 血培养检出近平滑念珠菌, 胸水培养检出白色念珠菌。诊断: (1) 新型冠状病毒肺炎; (2) 脓毒症休克; (3) 血流感染 (真菌); (4) ARDS 呼吸衰竭; (5) MODS (心脏、肝脏、凝血系统、肾脏、免疫系统); (6) 中度贫

血;(7)低蛋白血症;(8)甲状腺功能亢进。入院后积极予以阿比多尔等抗病毒,甲强龙抗炎,免疫球蛋白调节免疫,伏立康唑抗真菌、哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染,加强腹股沟区及骶尾部换药,营养支持等对症治疗。入院后第 5 天患者自觉呼吸费力,经高流量给氧(吸氧浓度 60%)后氧合指数进行性下降,遂气管插管呼吸机辅助呼吸。入院第 7 天氧合改善差, PO_2 低于 100 mmHg,因顽固低氧血症,单纯呼吸机支持治疗不能缓解,经病情讨论予以 ECMO 治疗。经过积极治疗后患者一般情况逐渐好转,于第 31 天撤离 ECMO,行单纯机械通气。入院第 60 天患者复查相关指标未见明显异常,胸部影像学提示,与前片比较,双肺感染及胸壁软组织积气明显吸收,右侧少量气胸,左侧已吸收(见图 2)。患者行康复锻炼后一般情况恢复良好,经并病情评估转出 ICU,后经随访疗效显著。

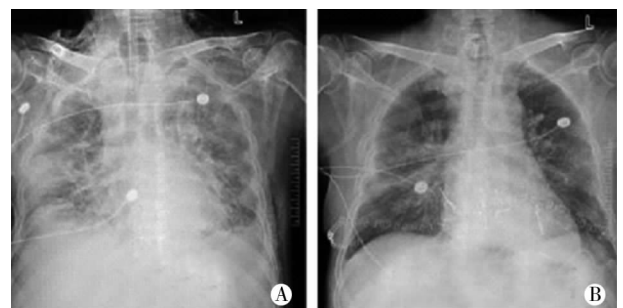


注:A. 入科时;B. 脱机时

图 1 例 2 COVID-19 患者治疗前后 CT 影像学表现

例 3. 男,65 岁,主因畏寒、发热 2 个月伴胸闷、气喘 1 个月入院。患者于 2 个月前开始出现发热,体温最高达 $39.6^{\circ}C$,无明显咳嗽、咯痰,2 月 1 日就诊于外院,胸部 CT 提示肺部感染(具体不详),给予奥司他韦及头孢呋辛、更昔洛韦治疗,1 个月前患者自感出现胸闷、气紧,行新冠病毒核酸检测阳性,给予莫西沙星、阿比多尔、连花清瘟口服,因气紧明显缓解,遂住院给予吸氧,抗病毒(阿比多尔、克力芝),抗感染(莫西沙星),止咳平喘,后复查胸部 CT 提示双肺重度感染较前加重,右肺上叶胸膜下可疑肺大泡,纵隔淋巴结增大,双侧胸膜肥厚粘连。患者病情逐渐加重, SaO_2 最低 51%,予气管插管有创呼吸机辅助通气,俯卧位通气及 V-V 模式 ECMO 治疗。外院住院期间患者痰培养提示醋酸钙不动杆菌、大肠埃希氏菌,血培养提示 MRSA,抗感染方案改为美罗培南及万古霉素,后因病情加重转入院。既往无特殊病史。入院查体: $T 36.2^{\circ}C$, $SaO_2 99\%$ (ECMO),浅表淋巴结未及肿大,双肺呼吸音低,未闻及干湿性啰音,心率 88 次/min,律齐,未闻及

病理性杂音及额外心音,腹平软,无压痛,肝脾肋下未及,双下肢无水肿。实验室检查:WBC $5.90 \times 10^9/L$,N 92.80%,L 3.20%,E 0%;ALT 28.00 U/L,AST 63.00 U/L, γ -GGT 96.00 U/L,TP 56.60 mg/L,Alb 39.80 g/L,TBil 30.20 $\mu mol/L$,DBil 13.70 $\mu mol/L$,SCr 47.00 $\mu mol/L$,eGFR 110.89 ml/min,PCT 1.190 ng/ml,NT-proBNP 1131.00 pg/ml,D-D 18.65 mg/L。血气分析:pH 7.36, $PO_2 108.00$ mmHg, $PCO_2 42.00$ mmHg。床边 CR:两肺感染,颈部、胸部皮下气肿,纵隔积气可疑;心电图正常。患者从外院转至我院 ICU 一直依靠 ECMO 维持呼吸及循环,并积极予以美罗培南及万古霉素抗感染,阿比多尔抗病毒,甲强龙抗炎,免疫球蛋白调节免疫,营养支持及稳定内环境等对症治疗。于入院第 34 天在陈静瑜教授团队指导下行武汉市首例新冠肺炎患者双肺移植术。术后患者移植肺功能尚可,能较好维持氧合参数,后经病情评估于入院第 35 天撤离 ECMO,经密切观察病情,患者目前移植肺能维持氧合指数于正常范围,生命体征趋于平稳,于第 43 天转出 ICU,后动态随访。患者 ECMO 治疗前后胸部 CT 影像学变化见图 3。



注:A. 入科时;B. 肺移植后 ECMO 脱机时

图 3 例 3 COVID-19 患者 ECMO 治疗前后 CT 影像学表现

2 讨论

COVID-19 是一种由新型冠状病毒感染引起的急性肺炎,新型冠状病毒主要的传播途径是经呼吸道飞沫、气溶胶和直接接触传播,人感染后潜伏期为 1~14 d,且潜伏期仍具有传染性^[3]。患者初始症状多为发热、乏力、肌肉酸痛、干咳、呼吸困难等严重表现。自 COVID-19 暴发以来,其发病率呈现快速上升趋势。新冠病毒主要侵犯免疫力低下的患者,尤其是有基础疾病或合并有糖尿病的老年人群,其通过结合机体各大细胞表面的 ACE-2 破坏各大组织器官,例如消化道、胰腺、心血管系统、神经系统及生殖系统等。在 ICU,部分危重症病例可出现 ARDS、脓毒症休克、MODS 甚

至死亡。在相关指南中缺乏针对病原体的有效抗病毒药物,重症单元主要加强以隔离及对症支持治疗为主。

我院应用 ECMO 技术救治了 3 例新冠肺炎患者。3 例患者均诊断为 COVID-19 危重型,入院时胸部影像学均表现出不同程度的磨玻璃浸润影,其中 2 例患者因病情进展在入住 ICU 后常规有创通气难以维持氧合指数,经病情评估采用 ECMO 治疗,1 例患者于外院已经启用 ECMO 直至入科后成功移植供肺后成功脱机。1 例影像学进展迅速并出现呼吸循环衰竭及多脏器功能障碍而死亡,另外 2 例患者经过 ECMO 综合治疗后情况趋于稳定,病变吸收且成功脱机并转出 ICU。

COVID-19 可通过病毒毒力直接破坏肺泡组织,危重型患者往往表现为剧烈咳嗽、顽固性低氧血症及呼吸窘迫导致的肺功能恶化^[4],即使使用了积极的有创呼吸机维持通气仍难以使氧合指数达到理想水平。除了传统的抗感染、抗病毒、营养支持及人工肝技术外,ECMO 的治疗地位尤为重要。

ECMO 技术在临床应用已久,其本质是一种改良的人工心肺机,核心部分为膜肺和血泵,分别起到人工肺和人工心脏的作用,最早主要适用于心脏外科手术体外循环辅助,可以对重症心肺功能衰竭患者进行一定程度的心肺支持^[5]。ECMO 运转时首先将血液从静脉端引出,通过膜肺吸收氧同时排出 CO₂,血液经过气体交换后在泵的推动下可回输到静脉(V-V 模式)或动脉(V-A 模式)。在不同的情况下,两种模式可分别用于不同的患者。笔者认为,任何手段包括 ECMO 都存在利弊,由于管路的肝素化,相关并发症如下肢缺血坏死、血液凝固、感染、大出血等同样不可忽视。

本单元 3 例患者中所使用的模式均为右股 V-右颈内 V 的 ECMO 体外膜肺氧合支持治疗模式。例 1 患者较年轻,主要表现为高热,入院行影像学检查可见肺部少许渗出(图 1),经过积极常规药物治疗及有创机械通气,患者氧合指数进行性下降后使用 ECMO,入住 12 天后血气指标恶化,并突发心率下降及室性心动过速,最终因呼吸循环衰竭死亡,且最后一次胸部 X 线片可见双肺透亮度下降,存在肺部恶化。例 2 患者同样为年轻男性,以发热、咳嗽为主要症状,入科时肺部影像学提示严重渗出及实变影、右侧气胸,经过积极治疗后出现氧合指数下降,启用 ECMO 治疗 31 d 后撤机,最后一次复查胸部影像学发现,双肺感染明显吸收,患者康复良好,能够自主活动。例 3 为 65 岁老年患者,主要以畏寒、发热伴胸闷、气喘为主要症状,该患者在外院经过较长时间的治疗后病情恶化仍较快,在短期内已启用 ECMO 治疗,转入我科后行影像学检查

发现双肺大面积实变,在陈静瑜教授团队指导下行武汉市首例新冠肺炎患者双肺移植术,术后经病情评估,移植供肺能较好维持氧合指数,于第 35 天成功撤离 ECMO,患者康复良好。

作为治疗 COVID-19 的辅助治疗手段之一,上述病例的治疗经验提示,除了积极的治疗、护理、营养支持和心理安慰外,感染的控制及出血的预防至关重要^[6]。首先穿刺部位是一个有创操作区域,其发生感染的风险较高,在护理工作中需密切监测及换药,同时管路的清洁、氧合器的定期更换可有效减少病菌的定植;其次由于 ECMO 的运作需要血液循环的肝素化,患者的血液处于持续的低凝状态,这对内脏出血包括胃肠道、脑、心脏、肢体末梢循环都存在一定的影响,通常将活化部分凝血活酶时间(APTT)设置为 180 ~ 200 s 的范围,同时要密切监测管路中是否有血栓形成。在日常工作中,部分患者存在口腔或气管切口渗血等情况,有时需根据病情纠正凝血功能改善出血情况。

结合文献复习,对于危重型 COVID-19 患者,如果存在 ECMO 的适应证,早期积极有效的治疗依然显得重要。临床医师要高度重视,特别是影像学进展迅速,呼吸循环功能难以维持的情况下要谨慎采取措施。任何辅助治疗手段都各有利弊,要综合评估病情进行选择,以达到最好的治疗效果。

参考文献

- [1] Li JY, You Z, Wang Q, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future [J]. *Microbes Infect*, 2020. DOI: 10. 1016/j. micinf. 2020. 02. 002
- [2] South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318 (5): H1084-H1090. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00217. 2020.
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版). [2020-02-04]. <http://www. nhc. gov. cn/zygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475a99d4306962c8bf78. pdf>. Novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan (Trial Fifth Edition).
- [4] 胡哲夫,周晨亮,严娟娟,等. 1 例典型危重型新型冠状病毒肺炎病例治疗经验[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30 (13): 801-804. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2020-200651.
- [5] 邹文艳,黄继红. 小儿体外膜肺氧合与连续肾替代疗法一体化支持的管理体会[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16 (5): 515-518. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2017. 05. 021.
- [6] Tezer H, Bedir Demirdag T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children [J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50 (3): 592-603. DOI: 10. 3906/sag-2004-174.

(收稿日期:2020-06-05)

个体化预测小儿营养缺铁性贫血风险 列线图模型的建立

罗丹, 刘影, 雷媛, 张楠

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2018SF073)

作者单位: 710061 西安, 西北妇女儿童医院儿童保健科

通信作者: 张楠, E-mail: 542885028@qq.com

【摘要】目的 探讨个体化预测小儿营养缺铁性贫血的危险因素, 并建立列线图模型。**方法** 选取 2018 年 11 月—2019 年 10 月西北妇女儿童医院治疗的营养缺铁性贫血患儿 300 例, 收集患儿的一般资料, 采用多因素 Logistic 回归分析筛选出小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素, 对筛选出的独立危险因素建立列线图预测模型, 并且验证该模型的预测性及准确性。**结果** 小儿营养缺铁性贫血与性别、生产方式、喂养方式无关 ($P > 0.05$), 与年龄、孕周、育儿教育、成长环境、偏食有关 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果表明, 孕周 < 37 周、无育儿教育、农村成长和偏食均是小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素。基于孕周、育儿教育、成长环境和偏食等 4 项独立危险因素, 建立预测小儿营养缺铁性贫血风险的列线图模型, 并且对列线图模型进行验证, 结果显示预测值与实测值基本一致, 说明列线图预测模型具有很好的预测能力, 同时使用 Bootstrap 内部验证法对小儿营养缺铁性贫血的列线图模型进行验证, C-index 指数为 0.725 (95% CI 0.696 ~ 0.754), 说明列线图模型具有良好的精准性和区分性。**结论** 小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素主要有孕周 < 37 周、无育儿教育、农村成长和偏食。根据小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素建立列线图模型, 可帮助临床有效的防治。

【关键词】 营养缺铁性贫血; 小儿; 列线图模型; 危险因素

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.006

Establishment of a nomogram model for individualized prediction of the risk of nutritional iron deficiency anemia in children Luo Dan, Liu Ying, Lei Yuan, Zhang Nan. Department of Child Healthcare, Northwest Women's and Children's Hospital Province, Shaanxi, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Zhang Nan, E-mail: 542885028@qq.com

Funding program: Shaanxi Province Social Development Science and Technology Project (2018SF073)

【Abstract】Objective To explore the individualized prediction of risk factors for nutritional iron-deficiency anemia in children, and establish a nomogram model. **Methods** Select 300 children with nutritional iron deficiency anemia treated by Northwest Women and Children's Hospital from November 2018 to October 2019, collect general data of the children, and use multivariate logistic regression analysis to screen out the independent risk of nutritional iron deficiency anemia in children. Factors, establish a nomogram prediction model for the selected independent risk factors, and verify the predictability and accuracy of the model. **Results** Nutritional iron-deficiency anemia in children has nothing to do with gender, production methods, and feeding methods ($P > 0.05$), but is related to age, gestational age, parenting education, growth environment, and partial eclipse ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that gestational age < 37 weeks, no childcare education, (rural) growth and partial eclipse are all independent risk factors for iron deficiency anemia in children. Based on four independent risk factors including gestational age, parenting education, growth environment and partial eclipse, a nomogram model for predicting the risk of nutritional iron deficiency anemia in children is established, and the nomogram model is verified. The results show that the predicted value is basically the same as the measured value. Consistent, indicating that the nomogram prediction model has good predictive ability. At the same time, the Bootstrap internal verification method is used to verify the nomogram model of iron deficiency anemia in children. The C index is 0.725 (95% CI 0.696 ~ 0.754). It shows that the nomogram model has good accuracy and distinguishability. **Conclusion** The main independent risk factors for iron deficiency anemia in children are gestational age < 37 weeks, no parenting education, rural growth and partial eclipse. Establishing a nomogram model based

on independent risk factors of iron deficiency anemia in children can help clinically effective prevention and treatment.

[Key words] Nutritional iron deficiency anemia; Children; Nomogram model; Risk factors

铁是一种重要的膳食矿物质,参与各种身体功能,包括血液中氧的运输,铁对大脑发育也是至关重要的^[1]。体内铁的减少有 3 个主要阶段:(1)铁的消耗,是指铁储备的减少,通过血清铁蛋白浓度降低来衡量。(2)缺铁,当储存铁耗尽时,没有足够的铁吸收来抵消正常的身体损失。此时,通过血清铁蛋白、平均红细胞体积和平均红细胞血红蛋白降低来衡量,血红蛋白合成开始受损,血红蛋白浓度下降。(3)缺铁性贫血(iron-deficiency anemia, IDA),是缺铁最严重的程度,指红细胞中铁的减少,通过血清铁蛋白、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白和血红蛋白水平降低来测量。缺铁性贫血是儿童和婴儿期最常见的贫血类型,是世界范围内的主要健康问题之一^[2-3]。婴儿和幼儿缺铁症最常见的原因是由于过量食用牛奶、长期母乳喂养而没有适当补充铁,或两者兼具,导致膳食铁摄入不足。它通常发生在婴儿和幼儿,当快速生长超过可获得的膳食铁,其后果包括易怒、不适、异食癖及短期和长期的神经发育障碍^[4]。此外,据报道,学龄前儿童贫血患病率最高,在发展中国家高达 50%^[5-6]。铁是大脑新陈代谢的一个基本元素,缺铁可引起神经递质稳态的改变,减少髓鞘的产生,损害突触的形成,降低基底节的功能^[7]。因此,营养缺铁性贫血对认知功能和心理运动发展产生不利影响。研究表明,缺铁是注意缺陷多动障碍和自闭症谱系障碍的常见病因。缺铁还可能导致或加剧其他必需营养素的缺乏,对婴儿大脑发育和其他器官产生负面影响^[8]。本研究通过对小儿营养缺铁性贫血危险因素性别、年龄、孕周、生产方式、育儿教育、成长环境、喂养方式和偏食进行分析,建立列线图预测模型,以期为临床治疗小儿营养缺铁性贫血提供帮助,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 11 月—2019 年 10 月西北妇女儿童医院治疗的营养缺铁性贫血患儿 300 例,符合儿童贫血诊断标准^[9],且转铁蛋白饱和度 < 15%,血清铁 < 9.0 μmol/L,总铁结合力 > 62.7 μmol/L。其中男 164 例,女 136 例,年龄 0.5 ~ 6 (3.65 ± 2.93) 岁;轻度贫血(Hb 91 ~ 109 g/L) 144 例,中度贫血(Hb 61 ~ 90 g/L) + 重度贫血(Hb 29 ~ 60 g/L) 156 例。纳入标准:确诊为营养缺铁性贫血,且符合儿童贫血诊断标准。排除标准:胃肠功能失调,其他影响本研究的血液性疾病,重症感染与免疫性疾病,肢体残疾,近期有手

术史,信息不完善,恶性肿瘤等。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标 (1)收集患儿的一般资料,包括性别、年龄、孕周、生产方式、育儿教育、成长环境、喂养方式、偏食情况等。(2)观察患儿临床表现:包括生长迟缓、食欲不振、精神不振、口唇发白、异食癖、不爱活动、面色苍黄、口角皸裂、腹泻、反复呼吸道感染等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。计数资料采用频数或(%)表示,行 χ^2 检验;采用 Logistic 回归方程筛选独立危险因素;采用 R3.5.3 软件包制作列线图,列线图预测模型通过 rms 程序包进行建立;同时应用 caret 程序包进行 Bootstrap 法做内部验证,一致性指数(C-index)采用 rms 程序包进行计算;ROC 曲线采用 ROCR 及 rms 程序包进行制作。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度小儿营养缺铁性贫血的影响因素比较 通过数据分析发现,小儿营养缺铁性贫血与性别、生产方式、喂养方式无关($P > 0.05$),与年龄、孕周、育儿教育、成长环境、偏食有关($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同程度小儿营养缺铁性贫血的影响因素比较 [例(%)]

项目		轻度组 (n = 144)	中重度组 (n = 156)	χ^2 值	P 值
性别	男	76(52.8)	88(56.4)	0.399	0.528
	女	68(47.2)	68(43.6)		
年龄(岁)	≤1	77(53.5)	95(60.9)	9.506	0.009
	1 ~ 3	34(23.6)	45(28.8)		
	≥3	33(22.9)	16(10.3)		
孕周(周)	≥37	66(45.8)	46(29.5)	8.552	0.003
	<37	78(54.2)	110(70.5)		
生产方式	顺产	70(48.6)	80(51.3)	0.214	0.644
	剖宫产	74(51.4)	76(48.7)		
育儿教育	有	74(51.4)	41(26.3)	19.968	0.000
	无	70(48.6)	115(73.7)		
成长环境	城市	72(50.0)	48(30.8)	11.539	0.001
	农村	72(50.0)	108(69.2)		
喂养方式	母乳喂养	60(41.7)	78(50.0)	3.212	0.201
	人工奶粉喂养	47(32.6)	50(32.1)		
	混合喂养	37(25.7)	28(17.9)		
偏食	是	74(51.4)	116(74.4)	17.013	0.000
	否	70(48.6)	40(25.6)		

2.2 小儿营养缺铁性贫血多因素 Logistic 回归分析 以小儿贫血作为因变量,单因素分析 $P < 0.05$ 的年

龄、孕周、育儿教育、成长环境和偏食为自变量,进行 Logistic 回归分析显示,孕周 <37 周、无育儿教育、农村成长和偏食是小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素,见表 2。

2.3 预测小儿营养缺铁性贫血的列线图风险模型的建立及验证 基于孕周、育儿教育、成长环境和偏食 4 项小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素,建立预测小儿营养缺铁性贫血风险的列线图模型,见图 1。并且对列线图模型进行验证,见图 2,结果显示预测值与实测值基本一致,说明该列线图预测模型具有很好的预测能力,同时使用 Bootstrap 内部验证法对小儿营养缺铁性贫血的列线图模型进行验证, C-index 指数为 0.725(95% CI 0.696 ~ 0.754),见图 3,说明该列线图模型具有良好的精准性和区分性。

3 讨论

在中枢神经系统中,铁是许多代谢过程和胺能神经递质合成的辅助因子。从胎儿期到青少年期,铁对大脑发育起着重要作用,血脑屏障调节脑内铁的浓度^[10]。多年来,缺铁及其引起的贫血是世界上最重要的公共卫生问题之一^[11]。铁是儿童生长发育所必需的营养素,缺铁通常随着时间的推移而缓慢发展,可能没有症状或临床表现明显。一旦铁储备完全耗尽,铁进入组织的能力就会下降,导致症状性贫血^[12]。缺铁会扰乱多个器官的功能,导致生长和行为异常、智力低

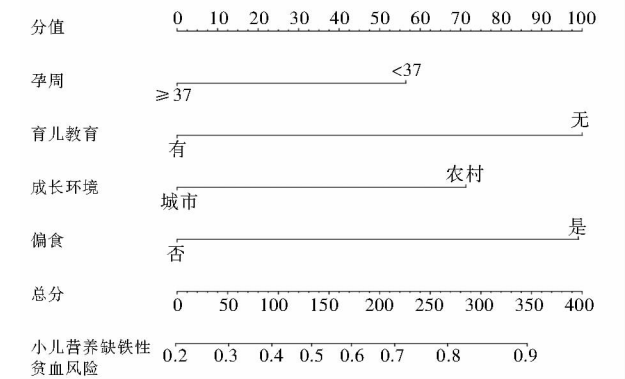


图 1 预测小儿营养缺铁性贫血的列线图风险模型

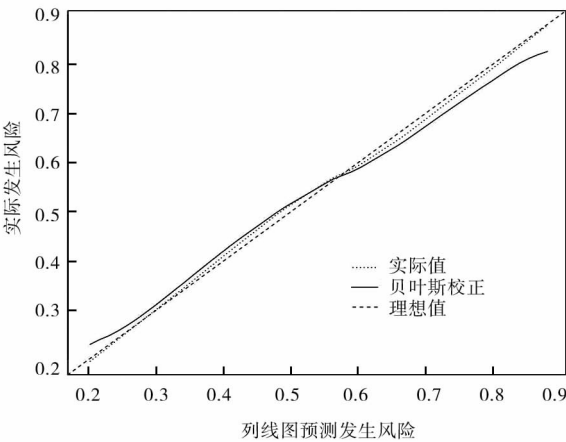


图 2 小儿营养缺铁性贫血的列线图风险模型的验证

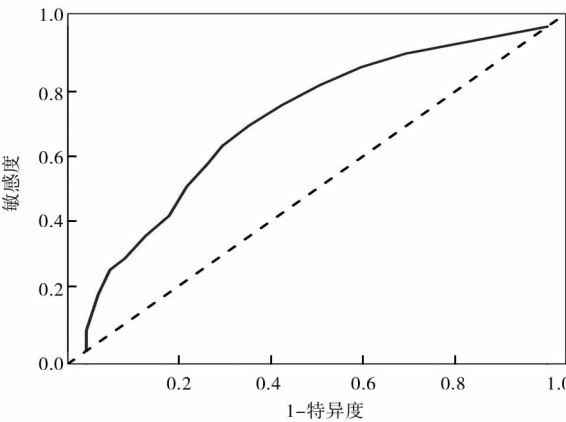


图 3 列线图模型预测小儿营养缺铁性贫血的 ROC 曲线

下、体温调节改变、身体机能受损和免疫功能障碍^[13]。缺铁还与儿童的神经系统问题有关,包括生长障碍、神经发育迟缓、脑卒中、屏气发作、假性脑瘤和认知功能受损。铁会影响涉及 DNA、RNA 和单胺类代谢的酶反应,以及神经递质的产生和功能。因此,缺铁会导致脑内铁代谢、髓鞘形成和神经递质活性异常^[14-15]。由于婴儿期的高生长率及牛奶或母乳中的铁含量约为 1 mg,导致婴儿铁的需求量较大,铁维持困难,因此极

表 2 小儿营养缺铁性贫血多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β	SE	Wald 值	P 值	OR	95% CI	
						上限	下限
年龄	≤ 1	0.336	0.172	3.814	0.051	1.400	0.999 1.962
孕周	<37	0.447	0.226	3.916	0.047	1.564	1.004 2.436
育儿教育	否	0.567	0.213	7.087	0.008	1.763	1.161 2.676
成长环境	农村	0.623	0.215	8.404	0.004	1.865	1.224 2.842
偏食	是	1.063	0.272	15.277	0.000	2.895	1.699 4.934
常数量	—	1.395	0.378	13.647	0.000	4.034	— —

易患缺铁性贫血^[16-17]。缺铁最重要的症状是苍白,尤其是结膜和手掌。在轻度到中度缺铁的情况下,会出现易怒和异食癖。当血红蛋白水平低于 50 g/L 时,易激惹和食欲下降将成为该病的特征,出现心动过速和心脏扩张,通常还会听到收缩期杂音^[18]。缺铁还会影响神经功能,影响注意力、准确性、警觉性和学习水平。因此,关注小儿是否缺铁在成长过程中非常重要。

通过数据分析发现,小儿营养缺铁性贫血与性别、生产方式、喂养方式无关,与年龄、孕周、育儿教育、成长环境、偏食有关。本研究通过 Logistic 回归分析得出,孕周 < 37 周、无育儿教育、农村成长和偏食均是小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素。Reina 等^[19]在多变量集合模型中发现,儿童年龄可预测贫血和严重贫血,与本研究结果一致。本研究得出母乳喂养、人工奶粉喂养和混合喂养对小儿营养缺铁性贫血没有影响。可能是由于健康、足月、母乳喂养的婴儿通常有足够的铁储备,加上母乳中的少量铁,使婴儿在 6 个月之前铁充足^[20]。而人工奶粉喂养的婴儿因奶粉中含有铁。因此喂养方式对小儿缺铁没有影响。小儿偏食可能导致营养搭配不均衡,喜爱的食物可能铁含量不足,会导致小儿营养缺铁性贫血。本研究结果发现,小儿的成长环境对营养缺铁性贫血也有影响,这可能是由于地区的经济发展水平、贫富差距、生活水平及营养状况等不同导致的。吴婷婷等^[21]发现,农村地区的小儿及早产的婴幼儿更易患中重度缺铁性贫血。本研究基于孕周、育儿教育、成长环境和偏食等 4 项小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素,建立列线图模型,并且进行验证,结果显示本研究的列线图预测模型具有很好的预测能力,同时使用 Bootstrap 内部验证法对小儿营养缺铁性贫血的列线图模型进行验证, C-index 指数为 0.725 (95% CI 0.696 ~ 0.754),说明该列线图模型具有良好的精准性和区分性。

综上所述,小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素包括孕周 < 37 周、无育儿教育、农村成长和偏食。治疗缺铁性贫血的有效方法是摄入足量的铁^[22]。根据以上危险因素针对性地采取相关预防措施,尽量在经济允许的范围内,给予小儿所需的营养,改善小儿偏食的问题,对家长进行育儿知识的普及教育等。同时根据小儿营养缺铁性贫血的独立危险因素可以帮助临床进行有效的治疗。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

罗丹:课题设计,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;
刘影:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;雷媛:实施研究

过程,资料搜集整理,论文修改;张楠:进行统计学分析

参考文献

- [1] Jacquelyn MP, Margaret N, Jean LR, et al. Barriers to and facilitators of iron therapy in children with Iron deficiency anemia[J]. J Pediatr-US, 2020, 219(1):202-208. DOI:10.1016/j.jpeds. 2019. 12. 040.
- [2] Patil P, Geevarghese P, Khaire P, et al. Comparison of therapeutic efficacy of ferrous ascorbate and iron polymaltose complex in iron deficiency anemia in children; A randomized controlled trial[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(12):1112-1117. DOI:10.1007/s12098-019-03068-2.
- [3] Hershko C. Assessment of iron deficiency[J]. Haematologica, 2018, 103(12):1939-1942. DOI:10.3324/haematol.2018.205575.
- [4] Powers JM, Buchanan GR, Adix L, et al. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 317(22):2297-2304. DOI:10.1001/jama.2017.6846.
- [5] Kanuri G, Chichula D, Sawhney R, et al. Optimizing diagnostic biomarkers of iron deficiency anemia in community-dwelling Indian women and preschool children[J]. Haematologica, 2018, 103(12):1991-1996. DOI:10.3324/haematol.2018.193243.
- [6] Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, et al. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(4):527-545. DOI:10.1007/s00431-020-03597-5.
- [7] Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(6):1681-1687. DOI:10.3945/ajcn.117.156042.
- [8] Pivina L, Semenova Y, Dosa MD, et al. Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children[J]. J Mol Neurosci, 2019, 68(1):1-10. DOI:10.1007/s12031-019-01276-1.
- [9] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会血液学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(7):502-504. DOI:10.3321/j.issn:0578-1310.2008.07.006.
- [10] Vallée L. Iron and neurodevelopment[J]. Arch Pediatr, 2017, 24(5):18-22. DOI:10.1016/S0929-693X(17)24005-6.
- [11] Akbari M, Moosazadeh M, Tabrizi R, et al. Estimation of iron deficiency anemia in Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. Hematology, 2016, 22(4):1-9. DOI:10.1080/10245332.2016.1240933.
- [12] 易维佳,于洁. 儿童缺铁性贫血的防治进展[J]. 儿科学杂志, 2019, 25(3):54-57. DOI:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.03.017.
- [13] André HP, Sperandio N, Siqueira RL, et al. Food and nutrition insecurity indicators associated with iron deficiency anemia in Brazilian children: a systematic review[J]. Cien Saude Colet, 2018, 23(4):1159-1167. DOI:10.1590/1413-81232018234.16012016.
- [14] Kwak BO, Kim K, Kim SN, et al. Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis[J]. Seizure, 2017, 52(1):27-34. DOI:10.1016/j.seizure.2017.09.009.

以痉挛性截瘫为突出表现的甲基丙二酸血症 19 例分析

侯月, 褚敏, 高乐虹, 王黎, 林一聪, 叶静, 任连坤, 刘爱华

作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者: 刘爱华, E-mail: liuah818@sina.com

【摘要】 以痉挛性截瘫为突出表现的甲基丙二酸血症(MMA)就诊于神经内科者多属于晚发型, 主要表现为慢性进展性痉挛性截瘫, 认知功能下降, 癫痫发作, 可合并精神症状, 实验室检查可有高同型半胱氨酸血症、贫血、酮尿及血尿, 头颅 MR 典型改变为脑萎缩及对称性基底节改变, 脑电图主要表现为背景慢节律及局灶性癫痫样放电, 对维生素 B₁₂ 治疗有效, 临床上误诊率高, 及时诊断和早期治疗可改善预后。文章对以痉挛性截瘫为突出表现的 MMA19 例患者的临床特征及治疗方法进行分析, 为临床医师提供经验。

【关键词】 甲基丙二酸血症; 痉挛性截瘫; 癫痫; 诊断; 治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.007

Analysis of 19 cases of methylmalonic acidemia with spastic paraplegia Hou Yue, Chu Min, Gao Lehong, Wang Li, Lin Yicong, Ye Jing, Ren Liankun, Liu Aihua. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding authors: Liu Aihua, E-mail: liuah818@sina.com

【Abstract】 Methylmalonic acidemia (MMA) with spastic paraplegia as the prominent manifestation is mostly late-onset in neurology. The main manifestations are chronic progressive spastic paraplegia, cognitive decline, seizures, and mental symptoms. Laboratory examinations may have hyperhomocysteinemia, anemia, ketonuria and hematuria, typical head MR changes are brain atrophy and symmetrical basal ganglia changes, EEG mainly manifests as background slow rhythm and focal epilepsy. Such discharge is effective for vitamin B₁₂ treatment, and the clinical misdiagnosis rate is high. Timely diagnosis and early treatment can improve the prognosis. This article analyzes the clinical characteristics and treatment methods of 19 patients with MMA with spastic paraplegia as the prominent manifestation, and provides experience for clinicians.

【Key words】 Methylmalonic acidemia; Spastic paraplegia; Seizure; Diagnosis; Treatment

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)是一种常染色体隐性遗传代谢病, 是先天有机酸代谢异常中最常见的病种, 于 1967 年首次被报道^[1]。近年来, 其病因、诊断、治疗与遗传学机制逐步明确, 患者神经系统异常各不相同, 多于婴儿期出现智力和运动落后, 肌张力低下及癫痫发作, 生长发育里程碑落后于同龄人, 常有多系统和多脏器功能损害; 晚发型多在 4 岁之后发病, 临床表现不典型^[2]。该病多发于婴儿及儿童期, 就诊于儿科常见, 而青少年及成年患者就诊于神经内科时因医生认识不足常被误诊。以双下肢痉挛性截瘫为主诉的 MMA 患者, 尤其是晚发型不合并癫痫发作的青少年患者, 常常会首先考虑遗传性痉挛性截瘫或脊髓小脑共济失调, 而忽略 MMA, 遗漏血尿筛查, 从而贻误治疗。现回顾性分析 19 例 MMA 患者的临床特点, 旨在为临床医师及时识别以痉挛性截瘫为主

要表现的 MMA 提供经验, 报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2014 年 1 月—2019 年 1 月首都医科大学宣武医院神经内科收治的以痉挛性截瘫为突出表现的 MMA 患者 19 例, 其中男 13 例(68.4%), 女 6 例(31.6%), 起始发病年龄 5 个月~26 岁, 婴幼儿起病 1 例, 青少年期起病 8 例, 成人期起病 10 例; 早发型 1 例, 晚发型 18 例。有家族史 2 例, 既往曾接受抗精神病药物治疗 1 例, 余患者既往治疗无特殊。

1.2 临床表现 19 例患者均有不同程度的痉挛性截瘫表现, 1 例严重至无法行走; 双下肢痉挛性截瘫表现为行走不稳, 双下肢无力, 易绊倒, 呈进行性加重, 查体可见双下肢肌张力增高, 腱反射亢进, 可引出髌阵挛及踝阵挛, 双下肢病理征阳性, 或呈剪刀步态。入院后追问病史, 6 例患者有生长发育里程碑落后, 1 例有婴儿

期喂养困难、呕吐、脱水及失张力,儿童期学习困难等症状;1 例在 1 岁内发病,18 例在 7 岁后发病,发病最晚的 26 岁;8 例患者合并有癫痫发作,其中 2 例仅有肌阵挛发作,6 例患者多种发作类型并存(包括全面强直阵挛发作、复杂部分性发作及肌阵挛发作),1 例患者出现癫痫持续状态;18 例患者合并认知下降,记忆力下降为主要表现;1 例合并严重精神症状,表现为幻视、被害妄想及双相障碍,外院诊断精神分裂症并给予抗精神病药物治疗;1 例患者合并左侧小腿肌间静脉血栓。

1.3 实验室检查

1.3.1 血尿筛查:采用气相色谱-质谱联用分析技术(GC-MS)对 19 例 MMA 患者治疗前尿标本进行有机酸检测,采用液相色谱-串联质谱分析技术(LC-MS/MS)对 19 例 MMA 患者的干血滤纸片进行酰基肉碱谱测定,结果:19 例患者尿液甲基丙二酸浓度高于正常范围;血液中可检测到丙酰肉碱(C3)、丙酰肉碱与游离肉碱比值(C3/C0)、丙酰肉碱与乙酰肉碱比值(C3/C2)明显增高,部分患者甲硫氨酸、谷氨酸、酪氨酸等氨基酸异常,提示同时存在氨基酸代谢异常。

1.3.2 常规检查:血红蛋白降低 3 例,巨幼细胞性贫血 1 例,白细胞减少 1 例,血小板增多 5 例,血乳酸升高 5 例,血氨升高 3 例;肝功能异常 1 例,19 例肾功能均正常,轻度血糖升高 2 例,血脂异常 6 例(低密度脂蛋白升高 5 例,三酰甘油升高 1 例);高同型半胱氨酸血症 14 例(最高 684 $\mu\text{mol/L}$);亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变型 3 例,杂合型 1 例;血尿 2 例,尿酮体(+)6 例,尿蛋白(±)6 例。

1.4 影像学等检查 头颅磁共振检测(MR)扫描 18 例,其中异常 15 例(均表现为不同程度脑萎缩,不完全对称性基底节改变 5 例,胼胝体发育不良 1 例),正常 3 例,1 例患者因躁动无法配合未行 MR 检查。清醒及睡眠脑电图检查 19 例,其中有异常表现 15 例(主要表现为背景慢节律,有局灶性癫痫样放电),1 例婴儿期起病患者脑电图呈高度失律,不典型爆发抑制;肌电图检查 6 例,其中 5 例神经运动传导速度减慢,呈神经源性损害。

1.5 误诊漏诊情况 本组病例在确诊前曾被基层医院误诊为遗传性痉挛性截瘫、脊髓小脑性共济失调或肾上腺脑白质营养不良等神经遗传疾病;1 例患者发病前因有感冒诱因,虽然腰穿结果不支持,仍误诊为病毒性脑炎并给予经验性治疗;1 例患者有草酸、甲醛接触史,故误诊为毒物中毒;1 例曾被误诊为焦虑抑郁状态给予抗焦虑治疗。

1.6 治疗与预后 患者明确诊断后给予大剂量维生素 B₁₂ 治疗,观察患者对维生素 B₁₂ 的治疗反应;长期治疗包括维生素 B₁、维生素 B₆ 及左旋肉碱等药物治疗,合并高同型半胱氨酸血症的患者同时口服甜菜碱及叶酸,观察其治疗后临床症状,并通过门诊及电话随访观察预后,随访内容包括用药的依从性、癫痫发作控制情况、认知及行走障碍和社会功能改善情况。结果:对维生素 B₁₂ 有效 16 例,复查尿/血甲基丙二酸水平明显降低,血氨、乳酸及肝肾功能等异常指标趋于正常;随访 1 年时患者认知和行走均有明显改善 10 例;1 例患者因贻误治疗 10 年且对维生素 B₁₂ 反应较差,智力及行走未见明显改善;10 例患者可上学或进行简单劳动;3 例维生素 B₁₂ 无效患者,通过特殊饮食治疗,行走较发病时好转。合并精神症状的 1 例患者给予常规维生素 B₁₂ 治疗,小剂量抗精神病药物辅助治疗,患者自知力逐渐恢复,精神症状消失,行走如常人。

2 讨论

甲基丙二酸血症(MMA)是由于甲基丙二酰辅酶 A 至琥珀酰辅酶 A 的代谢障碍,导致体内甲基丙二酰辅酶 A、甲基丙二酸及丙酸等有机酸蓄积,血和尿中甲基丙二酸增多,造成一系列神经系统损害^[1,3]。按照病因可分为遗传性和继发性,遗传性 MMA 根据甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷分为完全缺失 Mut 0 和部分缺失 Mut 1 型^[4];继发性 MMA 见于慢性消化道疾病、长期素食等导致维生素 B₁₂ 缺乏,或者母亲长期维生素 B₁₂ 摄入不足造成胎儿继发性维生素 B₁₂ 缺乏^[2,5]。

2.1 发病诱因 机体应激状态时如感染、疲劳、饥饿及外伤等情况下,能量需求增加;甲基丙二酸前体物质增多蓄积,如高蛋白饮食及输血等;某些药物如丙戊酸或大环内酯类抗生素导致甲基丙二酸排泄障碍,引起急性代谢紊乱^[6]。

2.2 临床表现 MMA 患者神经系统异常各不相同,多于婴儿期出现反复呕吐、喂养困难、嗜睡、癫痫发作、智力、运动发育落后及肌张力低;青少年患者常表现为运动障碍、认知障碍、癫痫发作、精神症状、共济失调及脊髓病变,血栓形成多见于肺部大血管或深静脉等,可能与高同型半胱氨酸血症有关^[7];患者心脏受累,可表现为心律失常,甚至猝死^[8]。本组患者主要表现与既往报道晚发型 MMA 患者表现一致,与早发型患者相比临床症状轻。

MMA 发病后常导致多系统多脏器损害,可有肝功能异常,慢性肾衰竭也屡见报道^[9];可出现肺动脉高压等并发症^[10];部分患者存在骨质疏松,儿童患者可出现溶血尿毒综合征^[3,11];血液系统异常多见巨幼细

胞性贫血、粒细胞减少及血小板减少^[12]；部分患者易合并皮肤念珠菌感染，少数患者合并口舌炎、角膜溃疡及一过性高血糖等异常，可出现胰岛素抵抗的糖尿病酮症酸中毒^[13]；还可表现为视力下降，从轻度视神经萎缩到严重黄斑或视网膜变性均有报道^[14-15]；早发型 MMA 婴儿常表现为相似的特殊面容，如高前额、宽鼻梁、内眦赘皮、三角形嘴等，晚发型 MMA 患者面容无明显特异性^[16]。

2.3 辅助检查 由于苍白球对代谢病最为敏感，故 MMA 患者脑 CT 及 MR 扫描常见对称性基底节损害，以苍白球损害为主，也可出现脊髓、小脑或脑干异常信号^[17]。MR 最常见的表现为脑室扩张，皮质萎缩，脑室周围白质异常，胼胝体变薄，皮质下白质异常，小脑萎缩，基底神经节钙化和脱髓鞘改变，典型患者可见弥漫性幕上白质水肿和髓鞘化不良，可因弥漫性的颅内血管硬化而导致脑积水^[18]。肌电图检查可出现周围神经源性损害，脑电图主要表现为慢波背景，局灶性癫痫样放电^[7]。

2.4 诊断与鉴别诊断 本组均为青少年患者，慢性病程，主要表现为痉挛性截瘫、认知障碍及癫痫发作；部分患者有家族史；部分患者婴儿或儿童期起病，生长发育里程碑落后于同龄人；部分患者检验可见尿酮体、尿蛋白及潜血等异常；部分患者有肝肾功能异常；所有患者血尿筛查均提示甲基丙二酸血症，故诊断明确，但仍需与遗传性痉挛性截瘫（hereditary spastic paraplegia, HSP）、脊髓小脑性共济失调 3 型（spinocerebellar ataxias 3, SCA3）、常染色体隐性小脑共济失调（主要为 Friedreich 共济失调，Friedreich's ataxia, FA）、肾上腺脑白质营养不良（adrenoleukodystrophy, ALD）及毒物中毒等疾病相鉴别。HSP 可根据家族史、儿童期（少数 20~30 岁）发病、缓慢进行性双下肢痉挛性截瘫、剪刀步态，伴视神经萎缩、锥体外系症状、共济失调、肌萎缩、痴呆和皮肤病变等进行诊断^[19]。SCA3 是脊髓小脑性共济失调最常见的亚型，主要临床表现有共济失调、构音障碍、面舌肌肌束震颤、吞咽困难、饮水呛咳、锥体束及锥体外系症状^[20]。FA 是常染色体隐性遗传病，临床特点是儿童起病，进行性共济失调、心肌病、下肢深感觉丧失、腱反射消失，以及锥体束征，常伴骨骼畸形^[21]。ALD 常于 20~40 岁发病，表现为进行性下肢痉挛性瘫痪、括约肌和性功能障碍等，瘫痪进展缓慢，可伴有周围神经损害，有肾上腺皮质功能不全表现，并可见原发性性腺发育不全伴睾酮减低，可继发脑部损害而出现不同程度的认知和行为异常^[22]。这四类疾病均有双下肢痉挛性截瘫表现，除运动系统外，其

他系统受累可能重叠。一些毒物中毒也会损害双侧皮质脊髓束从而出现双下肢痉挛性截瘫，最终可通过完善基因筛查及毒物筛查等检查排除诊断。

2.5 治疗与预后 维生素 B₁₂ 非依赖型以饮食治疗为主，限制天然蛋白质，维生素 B₁₂ 依赖型患者肌肉注射或每日口服甲钴胺；左旋肉碱可促进甲基丙二酸排泄，甜菜碱、叶酸可降低高同型半胱氨酸血症。肝脏移植或肝肾联合移植可作为 MMA 的治疗干预改善代谢异常^[23]；信使 RNA 疗法可能在未来发挥作用^[24]。MMA 的预后取决于病型、发现早晚与长期治疗三个方面：早发型患儿预后不良；晚发型患者临床表现程度较轻，对维生素 B₁₂ 反应良好，预后较好；新生儿起病的患者病死率高，存活患者再次就诊时行走障碍表现明显，对维生素 B₁₂ 反应差^[3,4]。对于痉挛性截瘫的 MMA 患者，矫正器矫正关节畸形，正规的康复锻炼可改善患者未来生活质量^[25]。

综上所述，对于青少年隐匿起病、慢性进展的痉挛性截瘫患者，诊断时不仅要考虑到遗传性痉挛性截瘫或脊髓小脑性共济失调，还应把 MMA 作为其鉴别诊断，尤其在患者生化检查提示高同型半胱氨酸血症时，注意追问病史，明确有无智力体力发育落后或倒退、癫痫发作、精神行为异常、代谢性酸中毒或酮尿等临床表现及是否有家族史。晚发型 MMA 对治疗反应良好、预后佳，故遇到类似病例及时行血尿筛查，从而使患者获得有效治疗成为可能。

参考文献

- [1] Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias[J]. The New England Journal of Medicine, 1983, 308 (15): 857-861. DOI: 10. 1056/NE-JM198304143081501.
- [2] 王赏, 刘艳茹, 胡文涛, 等. 迟发型甲基丙二酸血症 22 例[J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (21): 177-178. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2018. 21. 043.
- [3] Tan AH, Mah JSY, Thong MK, et al. Methylmalonic aciduria: A treatable disorder of which adult neurologists need to be aware[J]. Movement Disorders Clinical Practice, 2016, 3 (1): 104-105. DOI: 10. 1002/mdc3. 12237.
- [4] Mahmud S, Awais Ul Hassan Shah S, Ali S. Methylmalonic Acidemia[J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan: JCPSP, 2015, 25 (6): 462-464. DOI: 10. 2015/JCPSP. 462464.
- [5] 裴晓蕊, 马敬红. 11 例晚发型甲基丙二酸血症的临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36 (4): 342-343. DOI:CNKI:SUN:ZFSJ. 0. 2019-04-013.
- [6] Kang LL, Liu YP, Shen M, et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia[J]. J Inherited Metab Dis, 2019, 43 (3): 409-423. DOI:10. 1002/jimd. 12183.

- [7] Cui J, Wang Y, Zhang H, et al. Isolated subacute combined degeneration in late-onset cobalamin C deficiency in children: Two case reports and literature review[J]. *Medicine*, 2019, 98(39): e17334. DOI:10.1097/MD.00000000000017334.
- [8] Prada CE, Jasmi FA, Kirk EP, et al. Cardiac disease in methylmalonic acidemia[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5): 862-864. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.06.005.
- [9] Kruszka PS, Manoli I, Sloan JL, et al. Renal growth in isolated methylmalonic acidemia(MMA)[J]. *Genetics in Medicine Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2013, 15(12): 990-996. DOI:10.1038/gim.2013.42.
- [10] Kido J, Mitsubuchi H, Sakanashi M, et al. Pulmonary artery hypertension in methylmalonic acidemia[J]. *Hemodialysis International*, 2017, 21(2): E25-E29. DOI:10.1111/hdi.12506.
- [11] Huemer M, Scholl-Bürgi S, Hadaya K, et al. Three new cases of late onset cblC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(1): 161. DOI:10.1186/s13023-014-0161-1.
- [12] Macfarland S, Hartung H. Pancytopenia in a patient with methylmalonic acidemia[J]. *Blood*, 2015, 125(11): 1840. DOI:10.1182/blood-2014-11-609479.
- [13] Guven A, Cebeci N, Dursun A, et al. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis in an infant[J]. *Pediatr Diabetes*, 2012, 13(6): e22-e25. DOI:10.1111/j.1399-5448.2011.00784.x.
- [14] Ku CA, Ng JK, Karr DJ, et al. Spectrum of ocular manifestations in cobalamin C and cobalamin A types of methylmalonic acidemia[J]. *Ophthalmic Genetics*, 2016, 37(4): 404-414. DOI: 10.3109/13816810.2015.1121500.
- [15] Martinez Alvarez L, Jameson E, Parry NR, et al. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(1): 98-104. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306798.
- [16] Rahmandar MH, Bawcom A, Romano ME, et al. Cobalamin C deficiency in an adolescent with altered mental status and anorexia[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(6): 1709-1714. DOI:10.1542/peds.2013-2711.
- [17] Bindu PS, Koor JME, Christopher R. Teaching NeuroImages: MRI in methylmalonic acidemia[J]. *Neurology*, 2010, 74(4): e14. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181cc0b7b.
- [18] Baker EH, Sloan JL, Hauser NS, et al. MRI characteristics of globus pallidus infarcts in isolated methylmalonic acidemia[J]. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 2015, 36(1): 194-201. DOI: 10.3174/ajnr.A4087.
- [19] Shribman S, Reid E, Crosby AH, et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(12): 1136-1146. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2.
- [20] Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, 5(1): 24. DOI:10.1038/s41572-019-0074-3.
- [21] Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, et al. Nonataxia symptoms in Friedreich ataxia: Report from the registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) [J]. *Neurology*, 2018, 91(10): e917-e930. DOI:10.1212/WNL.0000000000006121.
- [22] Terlizzi R, Calandra-Buonaura G, Zanigni S, et al. A longitudinal study of a family with adult-onset autosomal dominant leukodystrophy: Clinical, autonomic and neuropsychological findings[J]. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 2016, 195: 20-26. DOI:10.1016/j.autneu.2016.02.005.
- [23] Niemi AK, Kim IK, Krueger CE, et al. Treatment of methylmalonic acidemia by liver or combined liver-kidney transplantation[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(6): 1455-1461, e1451. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.051.
- [24] An D, Schneller JL, Frassetto A, et al. Systemic messenger RNA therapy as a treatment for methylmalonic acidemia[J]. *Cell Reports*, 2017, 21(12): 3548-3558. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.08.049.
- [25] Ktena YP, Paul SM, Hauser NS, et al. Delineating the spectrum of impairments, disabilities, and rehabilitation needs in methylmalonic acidemia (MMA) [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2015, 167A(9): 2075-2084. DOI:10.1002/ajmg.a.37127.

(收稿日期:2020-06-03)

(上接 1212 页)

- [15] Sarah C, Michael G, Raghavendra R. Approaches for reducing the risk of early-life iron deficiency-induced brain dysfunction in children [J]. *Nutrients*, 2018, 10(2): 227-235. DOI: 10.3390/nu10020227.
- [16] Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children[J]. *Indian J Pediatr*, 2015, 82(6): 558-564. DOI:10.1007/s12098-014-1643-9.
- [17] Sun J, Zhang L, Cui J, et al. Effect of dietary intervention treatment on children with iron deficiency anemia in China: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 108. DOI:10.1186/s12944-018-0749-x.
- [18] Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children: authors' reply [J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(2): 193. DOI: 10.1007/s12098-015-1912-2.

- [19] Reina ES, Aaron GJ, Jin H, et al. Predictors of anemia in preschool children: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(1): 402-415. DOI:10.3945/ajcn.116.142323.
- [20] L nnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(suppl 6): 1575s-1580s. DOI:10.3945/ajcn.117.155820.
- [21] 吴婷婷, 胡迎, 刘爱国, 等. 儿童中重度缺铁性贫血的相关因素分析[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(6): 877-879. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.
- [22] 蔡耘, 李晓峰, 孔倩, 等. 儿童铁剂难治性缺铁性贫血一例[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(6): 466-467. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.06.014.

(收稿日期:2020-06-29)

肾结石输尿管软镜碎石术后尿路感染病原菌分布特点及危险因素分析

徐建华, 杨元强, 李巍, 许飞

基金项目: 江北人民医院省级科研培育项目 (JKK201901)

作者单位: 210048 南通大学附属南京江北人民医院泌尿外科

通信作者: 徐建华, E-mail: ysaq22@163.com

【摘要】目的 分析肾结石输尿管软镜碎石术后尿路感染的病原菌分布特点及相关危险因素。**方法** 选择 2017 年 5 月—2020 年 5 月南通大学附属南京江北人民医院泌尿外科收治的行输尿管软镜碎石术肾结石患者 189 例作为研究对象, 根据患者是否存在尿路感染将其分为感染组 43 例与非感染组 146 例, 分析尿路感染的病原菌分布特点, 采用多因素 Logistic 回归分析尿路感染的独立危险因素。**结果** 43 例肾结石术后尿路感染患者尿液中共分离培养出病原菌 62 株, 其中革兰阴性菌 38 株 (61.29%), 检出率较高的有大肠埃希菌 (24.19%)、铜绿假单胞菌 (16.13%)、肺炎克雷伯菌 (8.06%); 革兰阳性菌 16 株 (25.81%), 检出率最高的为肠球菌 (11.29%); 真菌 8 株 (12.90%), 检出率最高的为白色念珠菌 (6.45%)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 术前尿白细胞 > 2 个/HP、术前置输尿管支架、术前未应用抗生素、中重度肾积水、手术时长 > 60 min、术后输尿管导管留置时长 > 7 d、合并糖尿病是肾结石术后尿路感染的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。**结论** 肾结石术后尿路感染患者病原菌多以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肠球菌为主, 存在多种独立危险因素。

【关键词】 肾结石; 输尿管软镜碎石; 术后尿路感染; 病原菌; 危险因素

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.008

Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of urinary tract infection after soft ureteroscopic lithotripsy of kidney stones Xu Jianhua, Yang Yuanqiang, Li Wei, Xu Fei. Department of Urology, Nanjing Jiangbei People's Hospital affiliated to Nantong University, Nantong 210048, China

Corresponding author: Xu Jianhua, E-mail: ysaq22@163.com

Funding program: Provincial Scientific Research and Cultivation Project of Jiangbei People's Hospital (JKK201901)

【Abstract】Objective To analyze the distribution characteristics of pathogenic bacteria and related risk factors of urinary tract infection after soft ureteroscopic lithotripsy. **Methods** From May 2017 to May 2020, 189 patients with nephrolithiasis who underwent flexible ureteroscopy lithotripsy admitted to the Department of Urology, Nanjing Jiangbei People's Hospital, Nantong University were selected as the research objects, and the patients were divided into infection groups according to whether they had urinary tract infection. 43 cases and 146 cases in the non-infected group were analyzed to analyze the distribution characteristics of pathogenic bacteria of urinary tract infection, and multivariate Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of urinary tract infection. **Results** A total of 62 pathogenic bacteria were isolated and cultured in the urine of 43 patients with urinary tract infection after renal calculus surgery, of which 38 were gram-negative bacteria (61.29%). The detection rate was Escherichia coli (24.19%) and aeruginosa. Monascus (16.13%), Klebsiella pneumoniae (8.06%); 16 Gram-positive bacteria (25.81%), the highest detection rate is Enterococcus (11.29%); 8 fungi (12.90%), The highest detection rate was Candida albicans (6.45%). Multivariate logistic regression analysis showed that preoperative urinary white blood cells > 2 /HP, preoperative indwelling ureteral stent, preoperative no antibiotics, moderate to severe hydronephrosis, operation duration > 60 min, postoperative ureteral catheter indwelling duration > 7 d. Diabetes is an independent risk factor for urinary tract infection after nephrolithiasis (all $P < 0.05$). **Conclusion** The pathogens of patients with urinary tract infection after renal calculus surgery are mostly Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, and Enterococcus, and there are many independent risk factors.

【Key words】 Kidney stones; Ureteroscope flexible lithotripsy; Urinary tract infection; Postoperative; Pathogenic bacteria; Risk factors

肾结石是泌尿外科常见的泌尿系结石疾病,输尿管软镜碎石术、经皮肾镜碎石术等手术是肾结石的主要治疗手段^[1-2]。然而,术后易出现尿路感染而引发尿道炎、输尿管炎、肾盂肾炎甚至全身性感染及脓毒血症而危及患者生命^[3]。有研究资料显示,尿路感染是泌尿系结石术后常见的并发症,其中肾结石术后尿路感染的发生率可达 20% ~ 30%^[4]。为减少肾结石术后感染的发生、改善患者预后,临床上多于术前及术后给予患者经验性使用广谱抗生素抗感染治疗,但因药物使用时间较长,易导致耐药菌的大量产生,对感染的防控效果较差^[5-6]。本研究为进一步降低肾结石术后尿路感染的发生风险、减少耐药菌的产生制定有效的预防及治疗策略提供帮助,回顾性总结分析肾结石术后患者尿路感染的病原菌分布特点及危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 5 月—2020 年 5 月南通大学附属南京江北人民医院泌尿外科收治的行输尿管软镜碎石术肾结石患者 189 例作为研究对象,根据患者是否存在尿路感染分为感染组 43 例与非感染组 146 例。纳入标准:(1)符合肾结石的诊断标准并行输尿管软镜碎石术治疗;(2)沟通能力正常,与本研究相关生活习惯、病史情况等内容表达清晰,并有完整记录;(3)病历资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并重要器官的严重器质性损伤或病变;(3)术前合并局部或全身性感染;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)住院期间死亡。

1.2 尿路感染诊断标准 术后尿路感染为无植入物术后 30 d 内或有植入物术后 1 年内出现的感染。根据《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[7]具备下列条件:(1)出现尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,或肾区叩击痛、腰部疼痛;(2)尿常规检查结果显示,高倍镜视野下男性白细胞≥5 个、女性≥10 个;(3)尿培养结果显示,革兰阴性菌≥10⁵ CFU/ml,革兰阳性菌≥10⁴ CFU/ml。

1.3 研究方法 (1)搜集临床资料:收集所有入组患者性别、年龄、术前尿白细胞数、术前是否留置输尿管支架、术前是否应用抗生素、术前是否行体外冲击波碎石、术前是否行排石药物治疗、结石最大直径、肾积水程度、手术时长、术后输尿管导管留置时长、是否合并糖尿病等资料。(2)尿病原菌分离鉴定:尿路感染患者均经中段尿病原菌分离鉴定,标本采集与鉴定均依据《全国临床检验操作规程》^[8]采用全自动细菌分析系统[法国生物-梅里埃(BIOMERIEUX)公司生产]

及配套药敏试剂盒,统计分析术后尿路感染患者菌株类型分布情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或率(%)表示,采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Logistic 多因素回归分析术后尿路感染危险因素。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾结石术后尿路感染的病原菌分布情况 43 例肾结石术后尿路感染患者尿液中共分离培养出病原菌 62 株,其中革兰阴性菌 38 株(61.29%),检出率较高的有大肠埃希菌(24.19%),铜绿假单胞菌(16.13%),肺炎克雷伯菌(8.06%);革兰阳性菌 16 株(25.81%),检出率最高的为肠球菌(11.29%);真菌 8 株(12.90%),检出率最高的为白色念珠菌(6.45%),见表 1。

表 1 43 例肾结石术后尿路感染的病原菌分布情况

病原菌	菌株数	构成比(%)
革兰阴性菌	38	61.29
大肠埃希菌	15	24.19
铜绿假单胞菌	10	16.13
肺炎克雷伯菌	5	8.06
奇异变形杆菌	4	6.45
其他	4	6.45
革兰阳性菌	16	25.81
肠球菌	7	11.29
溶血葡萄球菌	2	3.23
表皮葡萄球菌	2	3.23
其他	5	8.06
真菌	8	12.90
白色念珠菌	4	6.45
其他	4	6.45
合计	62	100.00

2.2 肾结石术后尿路感染的单因素分析 肾结石术后尿路感染的单因素分析结果显示,感染组性别、术前是否行体外冲击波碎石、术前是否行排石药物治疗、结石最大直径患者分布情况与非感染组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);而年龄 > 60 岁、术前尿白细胞 > 2 个/HP、术前留置输尿管支架、术前未应用抗生素、中重度肾积水、手术时长 > 60 min、术后输尿管导管留置时长 > 7 d、合并糖尿病患者人数比例明显高于非感染组(*P* 均 < 0.05),见表 2。

2.3 肾结石术后尿路感染的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,术前尿白细胞 >

2 个/HP、术前留置输尿管支架、术前未应用抗生素、中重度肾积水、手术时长 >60 min、术后输尿管导管留置时长 >7 d、合并糖尿病是肾结石术后尿路感染的独立危险因素(P 均 <0.05),见表 3。

3 讨论

泌尿系结石约占泌尿外科疾病的 90%,是泌尿外科最为常见的疾病^[9],其中肾结石是泌尿外科常见的泌尿系结石疾病之一,输尿管软镜碎石术、经皮肾镜碎石术等是肾结石的主要治疗手段。然而,术中水流的冲入及术后尿管的留置等易导致尿路感染,特别是输尿管软镜碎石术后尿路感染率较高^[10]。尿路感染除可引发全身炎性反应甚至脓毒血症外,还可增加结石的复发率,有资料显示输尿管软镜碎石术后尿源性脓毒血症的发生率达 0.9%~4.7%,且随着抗菌药物的大量使用,病原菌耐药性大幅增加^[11-13],故有效控制尿路感染对提高泌尿系结石的治疗效果及预后具有重要意义。鉴于此,笔者对部分肾结石术后患者尿路感染的病原菌分布特点及危险因素进行了回顾性分析,以期对肾结石术后尿路感染的防治提供参考。

本研究通过分析肾结石术后患者尿路感染的病原菌分布情况发现,43 例肾结石术后尿路感染患者尿液中共分离培养出病原菌 62 株,其中革兰阴性菌占

61.29%,检出率较高的有大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌;革兰阳性菌占 25.81%,检出率最高的为肠球菌;真菌占 12.90%,检出率最高的为白色念珠菌。大肠埃希菌为人和动物肠道内的正常菌群,当机体抵抗力下降时可引发机体严重感染,是近年来临床上较为常见的病原菌之一,且其耐药性也日益增强^[14]。铜绿假单胞菌为需氧型革兰阴性杆菌,属于假单胞菌属,当机体抵抗力低下时可引发机体严重感染甚至引起患者死亡^[15]。肺炎克雷伯菌正常情况下栖息于人体上呼吸道和肠道内,当机体抵抗力降低时可异位引发感染^[16]。肠球菌广泛分布于人和动物消化道内,可引发尿路感染甚至败血症而危及患者生命,且其固有的耐药和获得性耐药使大部分常用抗菌药物治疗无效^[17]。白色念珠菌作为人类正常菌群之一,存在于正常人口腔、上呼吸道、肠道及阴道内,易在一定条件下引发尿路感染^[18]。鉴于此,笔者建议于肾结石术前及术后首先考虑对抗大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及肠球菌的敏感药物进行抗感染治疗,以降低尿路感染的发生风险。

另外,本研究对肾结石术后尿路感染的危险因素进行了多因素 Logistic 回归分析,结果显示术前尿白细胞 >2 个/HP、术前留置输尿管支架、术前未应用抗生

表 2 肾结石术后尿路感染的单因素分析 (例)

组别	例数	性别		年龄(岁)		术前尿白细胞(/HP)		术前留置输尿管支架		术前应用抗生素		术前行体外冲击波碎石	
		男	女	>60	≤60	>2 个	≤2 个	是	否	是	否	是	否
感染组	43	24	19	19	24	14	29	26	17	6	37	23	20
非感染组	146	77	69	39	107	24	122	61	85	60	86	95	51
χ^2 值		0.126		4.768		5.373		4.668		10.768		1.899	
P 值		0.722		0.029		0.020		0.031		0.001		0.168	

组别	例数	术前排石药物治疗		结石最大直径(cm)		肾积水程度			手术时长(min)		术后输尿管导管留置时长		合并糖尿病	
		有	无	>2	≤2	轻度	中度	重度	>60	≤60	>7 d	≤7 d	是	否
感染组	43	25	18	27	16	5	12	21	22	21	21	22	11	32
非感染组	146	98	48	72	74	48	38	34	50	96	47	99	18	128
χ^2 值		1.180		2.418		13.617			4.031		3.996		4.491	
P 值		0.277		0.120		0.003			0.045		0.046		0.034	

表 3 肾结石术后尿路感染的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄 >60 岁	1.234	0.697	3.134	0.077	3.435	0.876~13.465
术前尿白细胞 >2 个/HP	1.179	0.546	4.663	0.031	3.251	1.115~9.480
术前留置输尿管支架	1.699	0.714	5.662	0.017	5.468	1.349~22.163
术前未应用抗生素	1.414	0.665	4.521	0.034	4.112	1.117~15.141
中重度肾积水	2.041	0.983	4.311	0.038	7.698	1.121~52.862
手术时长 >60 min	0.765	0.340	5.063	0.024	2.149	1.104~4.185
术后输尿管导管留置 >7 d	1.982	0.785	6.375	0.012	7.257	1.558~33.805
合并糖尿病	2.105	0.847	6.176	0.013	8.207	1.560~43.169

素、中重度肾积水、手术时长 > 60 min、术后输尿管导管留置时长 > 7 d、合并糖尿病是肾结石术后尿路感染的独立危险因素。输尿管支架是尿路梗阻治疗的必要手段,输尿管导管留置亦是肾结石术后必不可少的处理环节,导管置入时未严格控制无菌操作、导管导致的引流不畅、导管活动导致的组织损伤及留置时间过长等均为病原菌逆行性感染及大量繁殖而诱发尿路感染提供了便利^[19]。临床上,导管置入时应严格遵循无菌操作,动作应轻柔,且应严格控制导管留置时间。本研究结果显示,术前未应用抗生素是尿路感染的危险因素,但也有研究认为术前应用抗生素可增加真菌的感染风险^[20]。故应结合病原菌分布特点,科学合理应用抗生素进行抗感染治疗。中重度肾积水患者尿路解剖结构异常,肾滤过率明显降低,结石术后梗阻虽然解除,但积水无法立即消退,尿液的积聚可增加病原菌的致病风险^[21]。故应针对性地对肾积水进行处理,以降低尿路感染风险。手术过程中患者处于应激状态,机体免疫力较低,手术时间过长可增加感染风险^[22]。糖尿病患者血糖紊乱引发的神经病变可导致神经源性膀胱而影响膀胱排尿功能,造成尿潴留,加之患者长期高血糖状态可使机体代谢紊乱,蛋白质合成功能下降,机体抵抗力降低,故可增加病原菌感染风险,引发尿路感染^[23]。有研究显示,糖尿病患者泌尿系结石术后发生尿路感染的风险是非糖尿病患者的 3.49 倍^[24]。因此,术前及术后应密切监测患者血糖水平,将血糖控制在正常范围内。

综上所述,肾结石术后尿路感染患者病原菌多以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肠球菌为主,且术前存在泌尿系统炎性反应、中重度肾积水、留置输尿管支架、未及时应用抗生素、手术时间及输尿管导管留置时间过长、合并糖尿病是肾结石术后尿路感染的独立危险因素。因此,应根据肾结石术后尿路感染的病原菌分布特点及发生风险,制定有针对性的干预措施,降低感染风险至关重要。另外,需指出的是,本研究样本量较小,且为单中心回顾性研究分析,结果可能存在一定程度偏倚,进一步行多中心大样本前瞻性研究,以更准确评估肾结石术后尿路感染的危险因素及病原菌分布特点,对降低术后感染风险意义重大。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐建华:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杨元强:分析研究数据,修改审核论文;李巍:收集资料与数据,进行统计学分析;许飞:实施研究过程,文献调研与整理

参考文献

- [1] Cavalli AC, Tambara Filho R, Slongo LE, et al. The use of double-J catheter decreases complications of retroperitoneoscopic ureterolithotomy[J]. Rev Col Bras Cir, 2012, 39(2): 112-118. DOI: 10.1590/S0100-69912012000200006.
- [2] 何星成. 输尿管软镜在特殊人群肾结石治疗中的应用进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(2): 186-189. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.02.022.
- [3] Makic MBF, Bridges E. CE; Managing sepsis and septic shock: current guidelines and definitions[J]. Am J Nurs, 2018, 118(2): 34-39. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000530223.33211.f5.
- [4] 高新梅, 戚微岩, 徐寒梅. 肾结石形成机制及治疗方法研究进展[J]. 药物生物技术, 2019, 26(6): 558-561. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20190621.
- [5] 韩跃辅, 彭激, 方海林, 等. 肾结石患者尿液纳米细菌感染与尿液成石危险因素的关系[J/OL]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2019, 13(5): 339-342. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.05.004.
- [6] Ou SM, Chen YT, Shih CJ, et al. Increased risk of bone fracture among patients with urinary calculi: a nationwide longitudinal population-based study[J]. Osteoporosis Int, 2015, 26(4): 1261-1269. DOI: 10.1007/s00198-014-2998-5.
- [7] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 209-210.
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 715-920.
- [9] Huang WY, Chen YF, Carter S, et al. Epidemiology of upper urinary tract stone disease in a taiwanese population: a nationwide, population based study[J]. J Urol, 2013, 189(6): 2158-2163. DOI: 10.1016/j.juro.2012.12.105.
- [10] 刘梅娟. 血清 LPS, CRP, PCT 水平检测在肾结石术后尿路感染中的诊断价值[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(13): 75. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2019.13.061.
- [11] 杨沿浪, 杨晓明, 林鑫, 等. 745 株尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 皖南医学院学报, 2020, 39(2): 137-139. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2020.02.010.
- [12] Blackmur JP, Maitra NU, Marri RR, et al. Analysis of factors' association with risk of postoperative urosepsis in patients undergoing ureteroscopy for treatment of stone disease[J]. J Endourol, 2016, 30(9): 963-969. DOI: 10.1089/end.2016.0300.
- [13] 洗朝丽, 吴晓玲, 陈颖. 泌尿系统感染的病原菌临床检验与结果分析[J]. 中外医学研究, 2020, 18(3): 78-80. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2020.03.033.
- [14] 杨美玲, 朱平. 泌尿道感染病原菌分布及大肠埃希菌的抗菌谱变迁[J]. 广东医学, 2020, 41(12): 1229-1232. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20193831.
- [15] 刘敏. 120 例泌尿系感染患者的病原菌分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(22): 30-33. DOI: 10.7619/jcmp.201922011.
- [16] Di Tella D, Tamburro M, Guerizio G, et al. Molecular epidemiological insights into colistin-resistant and carbapenemases-producing clinical Klebsiella pneumoniae isolates[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 3783-3795. DOI: 10.2147/IDR.S226416. (下转 1224 页)

腹腔镜联合胆道镜钬激光碎石术对胆管结石患者胃肠功能及应激炎性反应的影响

罗泽斌, 陈龙林, 杨贤杰, 林晓荣

基金项目: 汕头市科技计划项目(汕府科[2017]166-16 号)

作者单位: 515154 广东省汕头市潮阳区大峰医院普外科

【摘要】目的 探讨腹腔镜联合胆道镜钬激光碎石术对患者术后胃肠功能及炎性应激反应的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月—2019 年 9 月汕头市潮阳区大峰医院普外科收治的胆管结石患者 90 例, 随机数字表法分为对照组和观察组各 45 例, 对照组采用传统开腹取石手术, 观察组给予腹腔镜联合胆道镜钬激光碎石手术, 记录 2 组患者围术期指标, 比较 2 组患者肠胃功能指标、血清应激反应指标、炎性因子水平、术后并发症发生率及结石残留率。**结果** 观察组患者的手术时间、术中出血量、术后排气时间、首次排便时间及住院时间均短于对照组 ($t = 8.850, 29.560, 5.787, 7.417, 6.346, P$ 均 < 0.01); 术后 7 d, 观察组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、皮质醇(CO)、肾上腺素(EP)水平均低于对照组 ($t = 14.983, 5.302, 9.073, 18.852, P$ 均 < 0.01), 白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 C-反应蛋白(CRP)水平亦均低于对照组 ($t = 32.932, 10.553, 17.139, P$ 均 < 0.01); 观察组并发症发生率、结石残留率均低于对照组 ($\chi^2 = 4.406, 5.075, P$ 均 < 0.05)。**结论** 与传统开腹手术相比, 腹腔镜联合胆道镜钬激光碎石术可显著改善术后胃肠功能指标, 对患者血清氧化应激指标和炎性指标影响较小, 有助降低并发症发生率和结石残留率。

【关键词】 胆管结石; 胆道镜钬激光碎石术; 腹腔镜; 应激反应; 炎性反应; 胃肠功能

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.009

Effects of laparoscopy combined with cholangioscopic holmium laser lithotripsy on gastrointestinal function and inflammation stress response in cholangiolithiasis patients Luo Zebin, Chen Longlin, Yang Xianjie, Lin Xiaorong. Department of General Surgery, Dafeng Hospital in Shantou Chaoyang District, Shantou 515154, China

Funding program: Science and Technology Project of Shantou ([2017]166-16)

【Abstract】 Objective To explore the effects of laparoscopy combined with cholangioscopic holmium laser lithotripsy (HLL) on postoperative gastrointestinal function and inflammation stress response in cholangiolithiasis patients. **Methods** Ninety cholangiolithiasis patients who were admitted to Dafeng Hospital in Shantou from January 2017 to March 2019 were enrolled. They were divided into control group and experimental group by random number table method, 45 cases in each group. The control group underwent traditional laparotomy, while experimental group underwent laparoscopy combined with cholangioscopic HLL. The gastrointestinal function indexes, serum stress response indexes, levels of inflammatory factors, postoperative stone residual rate and incidence of complications were compared between the two groups. **Results** The operation time, intraoperative blood loss, postoperative exhaust time, first defecation time and hospitalization days in experimental group were shorter than those in control group ($t = 8.850, 29.560, 5.787, 7.417, 6.346, P < 0.01$). At 1d after surgery, levels of white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEUT), cortisol (CO) and epinephrine (EP) in experimental group were lower than those in control group ($t = 14.983, 5.302, 9.073, 18.852, P < 0.05$), and levels of interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were lower than those in control group ($t = 32.932, 10.553, 17.139, P < 0.05$). The incidence of complications and stone residual rate in experimental group were lower than those in control group ($\chi^2 = 4.406, 5.075, P < 0.05$). **Conclusion** Compared with traditional laparotomy, laparoscopy combined with cholangioscopic HLL can significantly improve postoperative gastrointestinal function indexes, with few effects on their serum oxidative stress indexes and inflammation indexes, which is conducive to decreasing incidence of complications and stone residual rate.

【Key words】 Cholangiolithiasis; Cholangioscopic holmium laser lithotripsy; Laparoscopy; Stress response; Inflammatory response; Gastrointestinal function

胆石症是指胆道系统,包括胆囊和胆管内结石疾病,我国患病率约为 5%,但随着人们生活水平改善、饮食结构变化,我国的胆石症病例日渐增多^[1-2]。既往研究^[3]指出,胆管结石的治疗主要依赖于外科手术,传统术式包括胆囊切除术、胆总管切开取石术、胆肠 Roux-en-Y 吻合术等。但是,开腹手术创伤较大,结石嵌顿和肝内胆管结石患者术后结石残留率较高,往往需要辅助治疗^[4-5]。当今,随着微创医疗技术的发展,减小手术创伤以及有效降低胆管结石患者术后结石残留发生率是目前的研究热点^[6]。钦激光碎石是目前最新的一种外科激光手术,对胆道难取性结石治疗效果极佳^[7]。本研究分析了腹腔镜联合胆道镜钦激光碎石术对胆管结石患者术后应激反应、炎症反应及胃肠功能的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2019 年 9 月汕头市潮阳区大峰医院普外科收治的胆管结石患者 90 例,随机数字表法分为对照组和观察组,各 45 例。观察组男 28 例,女 17 例,年龄 28~72(49.70±10.02)岁;病程 0.5~5(1.25±0.37)年;结石类型:肝内胆管结石 23 例,肝外胆管结石 15 例,肝内外胆管结石 7 例;肝功能正常 16 例,异常 29 例。对照组男 25 例,女 20 例,年龄 26~75(50.78±9.39)岁;病程 0.5~5(1.30±0.42)年;结石类型:肝内胆管结石 26 例,肝外胆管结石 14 例,肝内外胆管结石 5 例;肝功能正常 19 例,异常 26 例。2 组患者性别、年龄、病程、结石类型等一般资料比较,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。

1.2 选择标准 纳入标准:(1)经彩色超声及上腹部 CT 确诊为肝内胆管结石、肝外胆管结石、肝内外胆管结石,或合并胆囊结石;(2)年龄为 25~75 岁;(3)结石所致急性梗阻性化脓性胆管炎,病程≤72 h;(4)术前检查胆总管内径≥10 mm。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)怀疑胆囊癌、胆管癌或壶腹部癌者, Mirizzi 综合征 II~IV 型者;(3)肝功能 Child-Pugh 分级^[8] C 级者;(4)多次胆道手术史;(5)合并自身免疫性疾病者;(6)肝内胆管绝对狭窄;(7)合并肝硬化门脉高压、重度静脉曲张和凝血机制障碍者。

1.3 治疗方法 对照组:患者采用气管内插管全麻,行常规开腹胆囊切除术、胆总管切开探查取石 T 形管引流术。观察组:采用腹腔镜下胆总管切开与胆道镜联合钦激光探查碎石、胆囊切除术。患者采用气管内插管全麻,取仰卧位,采取头侧抬高 20~30°,身体右

侧抬高 15~20°。腹部 Trocar 穿刺孔位置同腹腔镜胆囊切除术的四孔法,其中剑突下穿刺孔为主操作孔。探查腹腔,游离胆总管周围的结缔组织并牵拉胆囊管充分显露胆总管,用取石钳取出胆总管切口附近的结石,然后于主操作孔置入胆道镜探查胆总管,依次检查胆总管、胆囊管口、肝总管、左右肝管汇合处、左右肝管至四级肝管。对于肝外胆管和肝内一、二级胆管的结石,可在胆道镜直视下利用生理盐水灌注冲出或取石篮取出,对于嵌顿在胆总管远端及肝内胆管内无法取出的结石,经胆道镜置入钦激光光纤条,在胆道镜引导直视下对准结石中心将其击碎,再利用生理盐水灌注或取石篮将击碎的结石取出,必要时可使用钦激光处理胆管狭窄部位。胆道镜探查明确胆管无残留结石及十二指肠 Vater 壶腹通畅后,用 4-0 可吸收缝线连续交锁全层缝合胆总管切口,冲洗腹腔,观察无胆汁渗漏后于温氏孔旁置腹腔引流管。

1.4 观察指标与方法 (1)患者围术期指标:记录 2 组患者手术时间、术中出血量、术后排气时间、首次排便时间及住院时间。(2)应激反应指标:主要包括外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N),血清皮质醇(CO)、肾上腺素(EP)。术前 1d 和术后 7d,分别取患者空腹静脉血 3 ml,使用 XT-2000I 全自动血液细胞分析仪(日本希森美康医用电子有限公司)对 WBC、N 进行检测;利用 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪(德国西门子公司)对 CO 和 EP 水平进行检测。(3)炎症因子指标:主要包括白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和 C-反应蛋白(CRP)。术前 1d 和术后 7d,取患者空腹静脉血 3 ml,采用化学发光免疫法检测 IL-6、TNF-α,采取宁波美康生物有限公司生产试剂盒,全自动生化分析仪检验患者 CRP 水平。(4)结石残留及并发症发生率:记录 2 组患者术后出现切口感染、胆道出血、胆漏、胰腺炎的例数,计算并发症发生率;术后 1 周对患者行上腹部薄层 CT 检查,记录结石残留的例数,计算术后结石残留率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。符合正态分布计量资料用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用 t 检验;计数资料用频数或率(%)描述,采用卡方 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者围术期指标比较 观察组患者的手术时间、术中出血量、术后排气时间、首次排便时间、住院时间均明显短于对照组($P<0.01$),见表 1。

2.2 2 组血液应激反应指标比较 2 组术后 7 d

WBC、N、CO 和 EP 水平均高于术前 ($P < 0.01$), 而观察组术后 WBC、N、CO 和 EP 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 2 组血清炎症因子水平比较 2 组手术后 7 d 血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均高于术前 ($P < 0.01$), 且观察组的 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 2 组患者手术前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CRP(mg/L)
对照组 ($n=45$)	术前	4.28 $\pm$ 0.34	56.03 $\pm$ 5.27	10.34 $\pm$ 1.24
	术后	17.61 $\pm$ 1.67	108.63 $\pm$ 9.26	39.12 $\pm$ 3.13
观察组 ($n=45$)	术前	4.14 $\pm$ 0.33	55.78 $\pm$ 5.14	10.81 $\pm$ 1.38
	术后	8.25 $\pm$ 0.92	89.14 $\pm$ 8.23	28.27 $\pm$ 2.87
t/P 对照组内值		52.469/0.000	33.117/0.000	57.345/0.000
t/P 观察组内值		28.208/0.000	23.505/0.000	36.779/0.000
t/P 术后组间值		32.932/0.000	10.553/0.000	17.139/0.000

2.4 2 组结石残留及并发症发生率比较 观察组术后发生胆道出血、胆漏、胰腺炎各 1 例, 并发症发生率 6.67% (3/45), 对照组发生切口感染 5 例, 胆道出血、胰腺炎各 2 例, 胆漏 1 例, 并发症发生率 22.22% (10/45), 2 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.406$, $P = 0.036$); 观察组术后结石残留率为 4.44% (2/45), 低于对照组的 20.00% (9/45), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.075$, $P = 0.024$)。

3 讨论

近年来, 微创手术的迅猛发展使常规开腹手术逐渐淡化, 为胆管结石患者的手术方式提供更多选择。据统计, 有 10% ~ 30% 的胆管结石患者术后出现残留结石的情况, 主要原因在于: (1) 三级胆管以上部位的

结石难以取净; (2) 胆管结石的数量和部位难以全部准确探查; (3) 胆管解剖变异, 术者缺乏经验等^[9-10]。由此可见, 微创手术治疗胆管结石患者, 应着力于减少手术创伤和降低结石残留率, 既往研究对微创手术的安全性进行了深入的讨论^[11-12], 所以, 本研究以术后应激炎症反应及胃肠功能为切入点, 讨论开腹手术及双镜联合钬激光对胆管结石患者的治疗效果。

景东帅等^[13]研究指出, 传统开腹手术可剥离结石患者胆囊及周围粘连组织, 但会对腹壁造成一定损伤, 同时腹腔长时间的暴露会导致肠胃组织水肿, 延长术后恢复时间。本研究中观察组患者的术后排气时间、首次排便时间及住院时间均短于对照组 ($P < 0.01$), 提示开腹手术相比, 腹腔镜联合胆道镜钬激光碎石术的患者术后肠胃功能恢复更快; 这是因为微创手术切口小、耗时短, 对腹壁、胃肠组织的影响较小, 与张毅等^[14]的研究结论一致。

杜丰杰等^[15]研究指出, 手术创伤会引起机体应激炎症反应, 手术刺激促进蓝斑—交感—肾上腺髓质轴中 EP 分泌, 引起外周血 CO 升高; 同时手术造成的组织损伤会引起 WBC 及 IL-6、CRP 等因子水平升高。本研究中, 术后 7 d 观察组 WBC、N、CO 和 EP 水平以及炎症因子 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 提示微创手术对患者术后应激炎症指标的影响更小, 推断腹腔镜联合胆道镜钬激光治疗胆管结石对腹腔组织及器官的干扰程度低, 机体受到的创伤及刺激更小, 有利于患者术后恢复。张景明等^[16]研究阐释了腹腔镜联合胆道镜可有效减低肝总管结石患者残石率, 同时改善患者预后。本研究中, 观察组并发症发生率、结石残留率均低于对照组 ($P < 0.05$), 也说明微

表 1 2 组患者手术时间、术中出血量和术后胃肠功能恢复指标比较 [例(%)]

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(ml)	术后排气时间(h)	首次排便时间(d)	住院时间(d)
对照组	45	93.10 $\pm$ 12.62	72.84 $\pm$ 7.08	34.51 $\pm$ 4.06	2.68 $\pm$ 0.36	8.40 $\pm$ 0.74
观察组	45	72.14 $\pm$ 9.65	36.81 $\pm$ 4.09	29.23 $\pm$ 4.58	2.14 $\pm$ 0.33	7.50 $\pm$ 0.53
t 值		8.850	29.560	5.787	7.417	6.346
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 2 组患者手术前后应激反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	WBC($\times 10^9/L$)	N(%)	CO(nmol/L)	EP(pg/ml)
对照组 ($n=45$)	术前	6.18 $\pm$ 0.63	54.31 $\pm$ 5.63	178.28 $\pm$ 20.84	113.03 $\pm$ 11.27
	术后	13.07 $\pm$ 1.21	67.19 $\pm$ 6.52	422.61 $\pm$ 43.47	348.63 $\pm$ 36.26
观察组 ($n=45$)	术前	6.14 $\pm$ 0.53	53.67 $\pm$ 5.42	172.14 $\pm$ 19.65	116.81 $\pm$ 10.09
	术后	9.78 $\pm$ 0.84	60.04 $\pm$ 6.27	349.10 $\pm$ 32.62	227.84 $\pm$ 23.08
t/P 对照组内值		33.881/0.000	10.030/0.000	33.999/0.000	41.623/0.000
t/P 观察组内值		24.584/0.000	5.156/0.000	31.172/0.000	29.596/0.000
t/P 术后组间值		14.983/0.000	5.302/0.000	9.073/0.000	18.852/0.000

创碎石手术可减少患者并发症及残石率,进一步改善患者预后。推测原因有:(1)双镜联合可以无死角地探查胆管结石,准确定位病灶;(2)钬激光对胆道难取性结石的碎石效果显著。

综上所述,腹腔镜联合胆道镜钬激光碎石术可减少并发症发生率和结石残留率,加快术后胃肠功能恢复,对患者血清氧化应激指标和炎症指标影响较小。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

罗泽斌、陈龙林:设计研究方案,实施研究过程,课题设计,论文撰写;杨贤杰:提出研究思路,分析试验数据,起草论文,修订论文,论文审核;林晓荣:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

[1] Yang J, Zhang F, Du X, et al. Laparoscopic hepatectomy combined with endoscopic papillary balloon dilation for complex bile duct stones: LH with EPBD for complex bile duct stones[J]. ANZ Journal of Surgery, 2017, 88(6): 522-525. DOI:10.1111/ans.14132.

[2] Shen YH, Yang LQ, Yao YL, et al. Dilation time in endoscopic papillary balloon dilation for common bile duct stones[J]. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques, 2017, 27(5): 351-355. DOI:10.1097/SLE.0000000000000431.

[3] Ozcan N, Kahrman G, Karabiyik O, et al. Percutaneous management of residual bile duct stones through T-tube tract after cholecystectomy: A retrospective analysis of 89 patients[J]. Diagnostic & Interventional Imaging, 2017, 98(2): 149-153. DOI:10.1016/j.diii.2016.05.007.

[4] Haueter R, Schütz T, Raptis DA, et al. Meta-analysis of single-port versus conventional laparoscopic cholecystectomy comparing body image and cosmesis[J]. British Journal of Surgery, 2017, 104(9): 1141-1159. DOI:10.1002/bjs.10574.

[5] 李幼林, 潘江华, 窦巩固, 等. 经皮肝径路胆胰镜下钬激光碎石术治疗胆管结石初探[J]. 肝胆胰外科杂志, 2016, 28(4): 270-272. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2016.04.002.

[6] 朱昱, 戴启强, 顾玲玲, 等. 胆道镜联合钬激光治疗复杂性肝内外胆管结石[J]. 肝胆胰外科杂志, 2017, 29(2): 160-161. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2017.02.018.

[7] 王兆伟, 袁挺. 经 T 管窦道胆道镜下钬激光碎石术治疗肝内外胆管残余结石的疗效分析[J]. 肝脏, 2017, 22(8): 733-735. DOI:10.3969/j.issn.1008-1704.2017.08.021.

[8] Albers I, Hartmann H, Bircher J, et al. Superiority of the child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1989, 24(3): 269-276. DOI:10.3109/00365528909093045.

[9] 黄佳, 黄海, 方兆山, 等. 经 T 管窦道硬镜联合钬激光碎石术治疗肝内外胆管残余结石的临床研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(7): 864-868. DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2019.07.022.

[10] 李春林, 母齐鸣, 廖波, 等. 腹腔镜肝叶切除术联合胆道镜治疗复杂肝内外胆管结石的临床研究[J]. 肝胆外科杂志, 2019, 27(2): 108-111. DOI:10.3969/j.issn.1006-4761.2019.02.009.

[11] 秦博. 双镜联合钬激光治疗难取性肝内外胆管结石 10 例临床分析[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(3): 287-288. DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2018.03.016.

[12] 魏晓平, 胡明道, 张翔, 等. 经皮经肝内镜联合不同碎石方式精准治疗复杂肝胆管结石: 附 49 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(2): 150-155. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.003.

[13] 景东帅, 吕宗峻, 郑建忠, 等. 微创技术联合钬激光与传统技术治疗肝胆管结石的临床比较[J]. 河北医学, 2017, 23(9): 1452-1455. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2017.09.013.

[14] 张毅, 闫国诚, 王双全. 改良五孔法腹腔镜手术路径在胆囊并胆总管结石治疗中的应用研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3): 311-313, 321. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2019.03.008.

[15] 杜丰杰. 腹腔镜与开腹肝左外叶切除术的疗效及其对机体应激反应影响的对比[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(11): 887-890. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2017.11.014.

[16] 张景明. 腹腔镜联合胆道镜对胆或肝总管结石患者围术期指标及残石率的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(9): 1152-1155. DOI:10.3969/j.issn.1009-5551.2017.09.008.

(收稿日期: 2020-07-01)

(上接 1220 页)

[17] 吴志农, 余才翰, 熊敏, 等. 胆道肠球菌感染患者炎症因子水平和病原菌分布及危险因素分析[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(6): 695-699. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.202006017.

[18] 石星亮, 余一海, 陈静, 等. 白色念珠菌的快速检测技术开发[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(9): 1189-1191. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.012.

[19] 张家模, 张翊, 罗华铭, 等. 输尿管支架细菌生物膜观察及病原菌分布和耐药性[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(16): 2556-2560. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2267.

[20] Watts RE, Hancock V, Ong CLY, et al. Escherichia coli isolates causing asymptomatic bacteriuria in catheterized and noncatheterized individuals possess similar virulence properties[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7): 2449-2458. DOI:10.1128/JCM.01611-09.

[21] Shao Y, Sha ML, Chen L, et al. HMGB1/TLR4 signaling induces an

inflammatory response following high-pressure renal pelvic perfusion in a porcine model[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(5): F915-F925. DOI:10.1152/ajprenal.00480.2015.

[22] 孙忠凯, 郭凯敏, 管德佳, 等. 输尿管软镜对肾结石患者肾损伤因子凝血功能及氧化应激的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(12): 2301-2304, 2312. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2020.12.021.

[23] Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update[J]. Eur Urol, 2015, 67(6): 1066-1096. DOI:10.1016/j.eururo.2014.06.017.

[24] 王励. 出院后糖尿病患者发生尿路感染的分析[J]. 中国社区医师, 2016, 32(34): 141-142. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2016.34.83.

(收稿日期: 2020-09-30)

胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 表达及临床意义

王帅,高丽洁,王淑芳,钱安平,刘聪

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2017223152)

作者单位: 112000 辽宁省铁岭市中心医院肿瘤内科

通信作者: 高丽洁, E-mail: ky1359108@126.com

【摘要】目的 分析胃癌患者血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-10、MMP-12 表达水平及临床意义。**方法** 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月辽宁省铁岭市中心医院肿瘤内科诊治的胃癌患者 48 例作为研究对象(病例组),选取同期医院体检健康者 42 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 2 组血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平,分析胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平与临床病理参数的相关性,以及不同结局患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平的差异,并采用 Cox 比例风险模型分析胃癌患者预后影响因素。**结果** 病例组患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平均高于健康对照组($t=4.809, 16.840, 14.868, P=0.000$)。I + II 期、高/中分化、未见淋巴结转移患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平均明显低于 III + IV 期、低分化、有淋巴结转移者,差异均有统计学意义($t/P=2.462/0.017, 2.202/0.033, 2.521/0.015; 2.703/0.009, 3.815/0.000, 3.455/0.001; 5.006/0.000, 8.103/0.000, 5.516/0.000$)。胃癌患者经 3 年随访死亡 15 例,存活 33 例,死亡者在入院时其血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平均高于存活者($t/P=3.370/0.001, 20.143/0.000, 7.478/0.000$);Cox 回归分析显示,淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期、血清 MMP-2 ≥ 4.25 ng/ml、MMP-10 ≥ 1.51 ng/ml、MMP-12 ≥ 38.36 ng/ml 为影响胃癌患者预后的危险因素($HR=1.667, 1.752, 1.619, 1.397, 1.546, P=0.028, 0.003, 0.007, 0.001, 0.000$)。**结论** 胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平明显增高,且水平越高者预后越差,对胃癌的诊断、预后判断具有一定的意义。

【关键词】 胃癌;基质金属蛋白酶;表达;临床意义

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.010

Expression and clinical significance of serum MMP-2, MMP-10, MMP-12 in patients with gastric cancer Wang Shuai, Gao Lijie, Wang Shufang, Qian Anping, Liu Cong. Department of Medical Oncology, Tieling Central Hospital, Liaoning Province, Tieling 112000, China

Corresponding author: Gao Lijie, E-mail: ky1359108@126.com

Funding program: Liaoning Province Science and Technology Plan Project(2017223152)

【Abstract】Objective To analyze the expression levels and clinical significance of serum matrix metalloproteinase 2 (MMP-2), MMP-10, and MMP-12 in patients with gastric cancer. **Methods** From January 2015 to January 2017, 48 patients with gastric cancer diagnosed and treated in the Department of Oncology, Tieling Central Hospital, Liaoning Province, were selected as the research object (case group), and 42 healthy patients with physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum MMP-2, MMP-10, and MMP-12 in the two groups, and analyze the correlation between serum MMP-2, MMP-10, and MMP-12 levels in gastric cancer patients with clinicopathological parameters, as well as serum MMP in patients with different outcomes. **Results** The serum levels of MMP-2, MMP-10, and MMP-12 in the case group were higher than those in the healthy control group ($t=4.809, 16.840, 14.868, P=0.000$). The levels of serum MMP-2, MMP-10, and MMP-12 in patients with stage I + II, high/moderately differentiated, and no lymph node metastasis were significantly lower than those with stage III + IV, poorly differentiated, and lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ($t/P=2.462/0.017, 2.202/0.033, 2.521/0.015; 2.703/0.009, 3.815/0.000, 3.455/0.001; 5.006/0.000, 8.103/0.000, 5.516/0.000$). After 3 years of follow-up, 15 patients with gastric cancer

died and 33 survived. The serum MMP-2, MMP-10, and MMP-12 levels of the deceased were higher than those of the survivors at the time of admission ($t/P=3.370/0.001, 20.143/0.000, 7.478/0.000$). Cox regression analysis showed that lymph node metastasis, TNM stage III + IV, serum MMP-2 ≥ 4.25 ng/ml, MMP-10 ≥ 1.51 ng/ml, MMP-12 ≥ 38.36 ng/ml were risk factors affecting the prognosis of gastric cancer patients ($HR=1.667, 1.752, 1.619, 1.397, 1.546, P=0.028, 0.003, 0.007, 0.001, 0.000$). **Conclusion** The levels of serum MMP-2, MMP-10, and MMP-12 in patients with gastric cancer are significantly increased, and the higher the level, the worse the prognosis. The detection of serum MMP-2, MMP-10, and MMP-12 has certain significance for the diagnosis and prognosis of gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Matrix metalloproteinase; Expression; Clinical significance

胃癌是临床上较为常见的恶性肿瘤,手术治疗为主要方案。据相关资料显示,胃癌为胃黏膜上皮中的恶性肿瘤,疾病早期无明显临床症状,疾病进展后出现上腹不适、疼痛等临床症状,当患者发觉症状较为明显时已属于病变晚期^[1]。大量病例资料显示,胃癌近年来发病率存在上升趋势,已成为一个严重影响居民健康和公共生活质量的公共卫生问题^[2]。胃癌根治术是其主要治疗手段,但疗效较差,术后生存率较低,故对胃癌患者预后的评判较为关键^[3-4]。有学者提出,血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-10、MMP-12可能与胃癌患者预后存在一定的相关性,其表达水平与胃癌患者的预后有关^[5]。现分析胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 表达水平及临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月辽宁省铁岭市中心医院肿瘤内科诊治的胃癌患者 48 例作为病例组,男 29 例,女 19 例;年龄 21 ~ 72 (55.14 ± 6.63) 岁;病灶大小: <5 cm 者 22 例, ≥5 cm 者 26 例;肿瘤位置:胃体 20 例,贲门/幽门 28 例;肿瘤分化程度:高、中分化 17 例,低分化 31 例;淋巴结转移:未见转移 19 例,有转移 29 例;TNM 分期^[6]: I + II 期 23 例, III + IV 期 25 例。选取同期医院体检健康者 42 例作为健康对照组,男 22 例,女 20 例,年龄 20 ~ 70 (54.06 ± 6.75) 岁。2 组性别、年龄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核通过,受试者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经病理学确诊为胃癌;②临床资料真实且完整;③胃癌患者未进行放、化疗。(2) 排除标准:①存在精神问题及沟通障碍者;②参加其他研究者;③存在其他肿瘤病史者;④存在血液疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平检测:受试者均在清晨空腹状态下抽取静脉血 5 ml,离心取上清液置于 -80℃ 冰箱中备用。采用美国 Ray Biotech

公司生产的酶联免疫试剂盒检测血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平。

1.3.2 随访死亡情况:对胃癌患者电话随访 3 年,随访截止日期为 2020 年 1 月,死亡患者以死亡时间为随访截止日期。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,比较行 χ^2 检验;采用 Cox 比例风险模型分析胃癌患者预后影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平比较 病例组血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见表 1。

表 1 2 组受试者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	例数	MMP-2	MMP-10	MMP-12
健康对照组	42	3.56 ± 1.08	0.87 ± 0.18	15.31 ± 5.04
病例组	48	5.23 ± 2.01	1.59 ± 0.22	40.18 ± 10.26
t 值		4.809	16.840	14.868
P 值		0.000	0.000	0.000

2.2 不同胃癌临床/病理参数中血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平比较 不同性别、年龄、病灶大小、肿瘤位置的胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); I + II 期、高/中分化、未见淋巴结转移的胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 指标水平均明显低于 III + IV 期、低分化、有淋巴结转移的胃癌患者,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同结局胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平比较 本组 48 例胃癌患者经 3 年随访死亡 15 例,存活 33 例,死亡患者入院时血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平均明显高于存活患者,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见表 3。

表 2 不同胃癌临床/病理参数患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

项目		例数	MMP-2	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	MMP-10	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	MMP-12	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	29	5.27 ±2.04	0.194	0.886	1.55 ±0.27	0.320	0.725	39.17 ±10.20	0.071	0.914
	女	19	5.18 ±1.94			1.63 ±0.21			41.28 ±10.19		
年龄	<60 岁	26	5.19 ±1.96	0.113	0.913	1.57 ±0.22	0.268	0.813	39.23 ±10.05	0.185	0.713
	≥60 岁	22	5.28 ±2.21			1.61 ±0.24			40.83 ±10.16		
病灶大小	<5 cm	22	5.28 ±2.10	0.121	0.902	1.54 ±0.21	0.112	0.926	38.24 ±10.11	0.012	0.928
	≥5 cm	26	5.18 ±2.08			1.64 ±0.26			41.59 ±10.34		
肿瘤位置	胃体	20	5.22 ±2.03	0.075	0.952	1.56 ±0.25	0.576	0.552	39.09 ±10.14	0.032	0.907
	贲门/幽门	28	5.24 ±1.96			1.62 ±0.23			41.48 ±10.06		
TNM 分期	I + II 期	23	4.43 ±2.12	2.462	0.017	1.48 ±0.24	2.703	0.009	33.08 ±9.46	5.006	0.000
	III + IV 期	25	5.92 ±2.07			1.68 ±0.27			47.19 ±10.02		
肿瘤分化程度	高/中分化	17	4.56 ±2.15	2.202	0.033	1.45 ±0.23	3.815	0.000	29.81 ±10.05	8.103	0.000
	低分化	31	5.98 ±2.13			1.70 ±0.21			54.30 ±10.21		
淋巴结转移	未见转移	19	4.32 ±2.09	2.521	0.015	1.45 ±0.21	3.455	0.001	32.11 ±9.76	5.516	0.000
	有转移	29	5.93 ±2.21			1.71 ±0.28			48.26 ±10.02		

表 3 死亡及存活患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	MMP-2	MMP-10	MMP-12
死亡	15	6.36 ± 2.13	2.44 ± 0.26	54.61 ± 10.08
存活	33	4.24 ± 1.97	1.06 ± 0.20	32.12 ± 9.47
t 值		3.370	20.143	7.478
P 值		0.001	0.000	0.000

2.4 胃癌患者预后影响因素分析 经 Cox 比例风险模型分析结果显示,淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期、血清 MMP-2 ≥ 4.25 ng/ml、MMP-10 ≥ 1.51 ng/ml、MMP-12 ≥ 38.36 ng/ml (病例组血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 表达水平的中位数)为影响胃癌患者预后的危险因素(P 均 < 0.05),见表 4。

表 4 Cox 比例风险模型分析胃癌患者预后影响因素

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR(95% CI)
淋巴结转移	0.512	0.202	4.825	0.028	1.667(1.12 ~ 2.47)
TNM 分期	0.561	0.232	8.321	0.003	1.752(1.11 ~ 2.76)
MMP-2	0.482	0.211	7.277	0.007	1.619(1.07 ~ 2.45)
MMP-10	0.334	0.106	11.559	0.001	1.397(1.13 ~ 1.72)
MMP-12	0.436	0.181	13.784	0.000	1.546(1.08 ~ 2.21)

3 讨论

目前,随着人们生活环境及生活习惯的不断变化,存在胃部相关疾病的人群总和正呈逐年上升的趋势,胃癌的发病率亦随之明显上升,研究显示,胃癌占全部恶性肿瘤的前三位,在消化道恶性肿瘤发病率中占居首位,对人们的身体健康存在极大的影响^[7-9]。

早期临床对于胃癌的检查及症状未进行重视,患者常在症状较为明显、病情进展严重时就医,耽误了疾病的最佳治疗时间。进展期胃癌患者进行治疗后复发

率较高^[10]。本研究结果显示,胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平高于健康体检者,说明胃癌患者存在血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 高表达,高表达可能会引起细胞外基质的降解,进一步造成肿瘤细胞的浸润,这也是胃癌恶化的基础。血清基质金属蛋白酶(MMPs)是一个大家族,因其需要 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子而得名,其家族成员具有相似的结构,主要组成成分为 IV 型胶原酶,主要功能为破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,在肿瘤侵袭转移中起关键性作用^[11-12]。IV 型胶原酶中非糖化的 MMP-2 定位于细胞穿透基质的突出部位,估计其在酶解细胞间基质成分及基底膜的主要成分 IV 型胶原中有“钻头”的作用^[13]。MMP-10 能作用于 PG、LN、FN、III 型和 IV 型胶原、明胶^[14]。MMP-12 又被称之为巨噬细胞弹性蛋白酶,可降解细胞外基质中的大多数成分,激活其余 MMPs,达到放大加速蛋白降解的作用^[15]。

本研究结果还显示, I + II 期、高/中分化、未见淋巴结转移、随访 3 年后存活的患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 指标水平较低,淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期、血清 MMP-2 ≥ 4.25 ng/ml、MMP-10 ≥ 1.51 ng/ml、MMP-12 ≥ 38.36 ng/ml 为影响胃癌患者预后的危险因素。目前临床上由于对胃癌患者缺乏准确的生物学行为及病期评估指标,进而未能制定完全个性化的治疗方案。血清 MMP-2、MMP-10 水平与胃癌患者预后存在一定的相关性,其表达水平与胃癌患者良好的预后存在关系,上述结果与尹纪来等^[16]研究结果相似。MMPs 与肿瘤生长、侵袭和转移相关,其作用机制可能涉及以下几点^[17]:(1)降解细胞外基质,基底膜是肿瘤侵袭和转移的天然屏障。MMP-10 又称明胶酶 B,是被糖化了的明胶酶,具有降解多种胶原的能

力,主要降解构成基底膜主要成分的Ⅳ型胶原。(2)促进血管内皮细胞生成,MMPs 降解细胞外基质时,可释放血管生成相关因子,从而促进肿瘤血管生成。(3)调节细胞与细胞或细胞与细胞外基质之间的黏附,MMPs 可通过与细胞外基质中的底物结合,改变细胞与细胞或细胞与细胞外基质之间的黏附作用,继而促进肿瘤细胞生长并抑制其凋亡。因此,在术前对患者进行 MMPs 水平的检测,有利于了解患者病情,提高手术成功率,降低术后复发率。

据相关资料报道,绝大多数早期胃癌患者行根治术后其痊愈率较高,进展期胃癌患者根治术后复发率较高,故对胃癌的预后判断为目前临床上较为关注的问题^[18]。本研究发现,胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 低表达与较好的预后存在相关性,可能成为临床上判断胃癌预后潜在的生物标志物。血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 指标在胃癌中存在高表达,其血清水平与胃癌的淋巴结转移、复发及存活率息息相关,临床上可通过检测胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 水平,为患者后续治疗提供有效的指导,并对患者预后判断提供参考数据,以提高患者存活率。

综上所述,胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 表达水平明显增高,且水平越高预后越差,检测血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 对胃癌的诊断、预后判断具有一定的意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王帅:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;高丽洁:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王淑芳:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;钱安平:进行统计学分析;刘聪:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Vahid F, Faghfoori Z, Davoodi SH, et al. The impact of the disease trend on the macro and micro-nutrients intake in patients with gastric cancer[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(6):1036-1042. DOI:10.1080/01635581.2019.1669677.
- [2] Li H, Wang C, Wei Z, et al. Differences in the prognosis of gastric cancer patients of different sexes and races and the molecular mechanisms involved[J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(5):1049-1068. DOI: 10.3892/ijo.2019.4885.
- [3] Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: The CLASS-01 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(20):1983-1992. DOI:10.1001/jama.2019.5359.
- [4] Li Y, Zheng D, Wang F, et al. Expression of demethylase genes, FTO and ALKBH1, is associated with prognosis of gastric cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(6):1503-1513. DOI: 10.1007/s10620-018-5452-2.

- [5] Shekari N, Javadian M, Ghasemi M, et al. Synergistic beneficial effect of docosahexaenoic acid (DHA) and docetaxel on the expression level of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and microRNA-106b in gastric cancer[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(7):70-75. DOI:10.1007/s12029-019-00205-0.
- [6] 赫尔曼尼克. 国际抗癌联盟肿瘤 TNM 分期图谱[M]. 北京:科学出版社, 2002:107-110.
- [7] Lyons K, Le LC, Pham YT, et al. Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(5):397-412. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000480.
- [8] Song M, Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, et al. Autoimmune diseases and gastric cancer risk: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(3):841-850. DOI: 10.4143/crt.2019.151.
- [9] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3):534-542. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
- [10] Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(2):359-386. DOI:10.1186/s12885-019-6125-z.
- [11] Fischer T, Riedl R. Inhibitory antibodies designed for matrix metalloproteinase modulation[J]. *Molecules*, 2019, 24(12):2265-2273. DOI:10.3390/molecules24122265.
- [12] Cook R, Sarker H, Fernandez-Patron C. Pathologies of matrix metalloproteinase-2 underactivity: a perspective on a neglected condition[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(6):486-492. DOI:10.1139/cjpp-2018-0525.
- [13] Ren X, Lamb GD, Murphy RM. Distribution and activation of matrix metalloproteinase-2 in skeletal muscle fibers[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(3):613-625. DOI: 10.1152/ajpcell.00113.2019.
- [14] Razai AS, Eckelman BP, Salvesen GS. Selective inhibition of matrix metalloproteinase 10 (MMP10) with a single-domain antibody[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(8):2464-2472. DOI:10.1074/jbc.RA119.011712.
- [15] Miekus N, Luise C, Sippl W, et al. MMP-14 degrades tropoelastin and elastin[J]. *Biochimie*, 2019, 165(1):32-39. DOI:10.1016/j.biochi.2019.07.001.
- [16] 尹纪来, 高飞, 李浩, 等. 胆囊癌患者血清 MMP-7、MMP-10、MMP-12 水平变化及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *山东医药*, 2019, 59(10):63-65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.10.017.
- [17] Malemud CJ. Inhibition of MMPs and ADAM/ADAMTS[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165(1):33-40. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.02.033.
- [18] 王举, 窦忠霞, 姜洪伟, 等. 基于癌症基因组图谱构建胃癌预后评估模型[J]. *天津医药*, 2018, 46(12):1262-1266. DOI: 10.11958/20181254.

(收稿日期:2020-05-29)

角蛋白 7 在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系

徐长阳, 刘敏, 刘鹏, 郎根强

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(17401952109)

作者单位: 200081 上海长海医院虹口院区泌尿外科

通信作者: 郎根强, E-mail: 517592181@qq.com

【摘要】目的 分析角蛋白 7(KRT7)在膀胱癌组织中的表达及其与预后的关系。**方法** 收集 2014 年 6 月—2017 年 4 月上海长海医院虹口院区泌尿外科手术切除的 100 例膀胱癌组织和距病灶组织 3 cm 处癌旁组织标本为研究对象。采用免疫组化法测定膀胱癌组织和癌旁组织中 KRT7 表达,并分析其与膀胱癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果** 膀胱癌组织 KRT7 阳性表达率 67.00% (67/100), 低于癌旁组织 92.00% (92/100) ($\chi^2 = 19.175, P = 0.000$), 其与患者性别、年龄、病理类型无关 ($P > 0.05$), 与 TNM 分期、病理分级及淋巴结转移有关 ($\chi^2/P = 25.439/0.000, 7.908/0.019, 7.483/0.006$)。术后随访发现 KRT7 阳性患者平均生存时间为 30.85 个月, 长于 KRT7 阴性患者 17.65 个月 ($\chi^2 = 36.928, P = 0.000$)。COX 多因素分析表明, TNM 分期肌层浸润性膀胱癌 (MIBC)、有淋巴结转移、KRT7 阴性是影响膀胱癌患者不良预后的独立危险因素 [$HR (95\% CI) = 2.155 (1.542 \sim 3.012), 2.356 (1.437 \sim 3.864), 2.544 (1.573 \sim 4.116)$]。**结论** 在膀胱癌组织中 KRT7 阳性表达率显著降低, 与患者 TNM 分期、病理分级及淋巴结转移相关, 可能成为评价膀胱癌患者预后的临床指标。

【关键词】 膀胱癌; 角蛋白 7; 预后; 生存分析

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.011

Expression of keratin 7 in bladder cancer and its relationship with clinical prognosis Xu Changyang, Liu Min, Liu Peng, Lang Genqiang. Department of Urology Surgery, Hongkou District of Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200081, China

Corresponding author: Lang Genqiang, E-mail: xuchangyang1966@sina.com

Funding program: Scientific Research Project of Shanghai Science and Technology Commission (17401952109)

【Abstract】Objective To analyze the expression of keratin 7 (KRT7) in bladder cancer and its relationship with prognosis. **Methods** Collected from June 2014 to April 2017, 100 cases of bladder cancer tissue and para-cancerous tissue specimens 3 cm away from the lesion tissue that were surgically removed from the Hongkou District of Shanghai Changhai Hospital. The expression of KRT7 in bladder cancer tissue and adjacent tissues was determined by immunohistochemistry, and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of patients with bladder cancer was analyzed. **Results** The positive expression rate of KRT7 in bladder cancer tissue was 67.00% (67/100), which was lower than 92.00% (92/100) in adjacent tissues ($\chi^2 = 19.175, P = 0.000$), which had nothing to do with the patient's gender, age, and pathological type ($P > 0.05$), related to TNM staging, pathological grading and lymph node metastasis ($\chi^2/P = 25.439/0.000, 7.908/0.019, 7.483/0.006$). Postoperative follow-up found that the average survival time of KRT7-positive patients was 30.85 months, which was longer than KRT7-negative patients 17.65 months ($\chi^2 = 36.928, P = 0.000$). COX multivariate analysis showed that TNM staging of myometrial invasive bladder cancer (MIBC), lymph node metastasis, and KRT7 negative are independent risk factors affecting the poor prognosis of patients with bladder cancer [$HR (95\% CI) = 2.155 (1.542 \sim 3.012), 2.356 (1.437 \sim 3.864), 2.544 (1.573 \sim 4.116)$]. **Conclusion** The positive expression rate of KRT7 in bladder cancer tissue is significantly reduced, which is related to the TNM stage, pathological grade and lymph node metastasis of patients, and may become a clinical indicator for evaluating the prognosis of bladder cancer patients.

【Key words】 Bladder cancer; Keratin 7; Prognosis; Survival analysis

膀胱癌属于泌尿系统恶性肿瘤,大数据显示,在危害人类健康全身恶性肿瘤中,男性膀胱癌发病率排在第 7 位,女性膀胱癌排在第 10 位之后^[1]。临床研究显示,膀胱癌患者术后 3 年生存率为 15% ~ 30%,多数患者死于癌症复发或癌细胞远处转移^[2-3]。近年来,分子靶向治疗取得快速的发展,寻找新的治疗方向是临床和学术界关注的热点。细胞角蛋白(KRT)是一种中间丝,存在于许多上皮细胞或部分非上皮细胞。角蛋白 7(keratin 7, KRT7)属于细胞角蛋白家族,可参与细胞间连接的形成,维持上皮细胞的完整性^[4]。有研究显示, KRT7 表达于导管上皮细胞和尿路上皮细胞、已分化的尿路上皮细胞,对肿瘤的预后评估具有一定的价值^[5]。已有研究报道膀胱癌组织中 KRT7 表达水平明显低于正常组织^[6]。本研究采用免疫组化法检测 KRT7 在膀胱癌组织中的表达及其与膀胱癌预后的关系,旨在明确 KRT7 在膀胱癌中的作用及评估患者预后方面的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2014 年 6 月—2017 年 4 月上海长海医院虹口院区泌尿外科手术切除的 100 例膀胱癌患者组织标本为研究对象,并选取相应的距病灶组织 3 cm 处 100 份癌旁组织为对照组。男 65 例,女 35 例;年龄 35 ~ 77(55.87 ± 10.86)岁;病程 8 ~ 24(16.04 ± 4.46)月。膀胱癌的临床表现为尿频、尿急、尿痛、肉眼可见的间歇性血尿^[7]。按照国际抗癌联盟(UICC)的临床 TNM 分期^[8]:非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)54 例,肌层浸润性膀胱癌(MIBC)46 例;按照 WHO 病理分级^[9]:低度恶性倾向 14 例,高分化 33 例,低分化 53 例;有淋巴结转移 63 例,无淋巴结转移 37 例;病理类型为膀胱尿路上皮癌 40 例,膀胱鳞状上皮癌 36 例,膀胱腺癌 24 例;合并膀胱结石 30 例,合并排尿不畅 26 例。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及直系亲属对本研究知情同意,并签订临床研究协议书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①患者术前未接受任何辅助性治疗;②患者临床资料完整,能够接受术后随访;③患者为首次患膀胱癌。(2)排除标准:①肝、肾功能异常患者;②并发其他恶性肿瘤、有膀胱癌家族遗传史患者;③曾经接受过放化疗患者;④合并有其他泌尿系统疾病患者;⑤有吸烟、酗酒史。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 KRT7 表达水平检测:采用免疫组化法检测组织中 KRT7 表达水平。标本经石蜡包埋后,采用 RM2016 型轮转式切片机(德国徕卡公司)连续切 6 片,厚度 3 ~ 4 μm,编码并烘干(60℃, 2 h)。采用苏木

精浅染,自来水冲洗还蓝,烘干后经二甲苯脱蜡,依次用 75%、85%、95%、无水乙醇进行梯度洗脱、脱水干燥,加入鼠抗人 KRT7 抗体(上海钰博生物科技有限公司)作为一抗,4℃冰箱过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,滴加羊抗鼠二抗(北京博尔西科技有限公司),25℃孵育 24 h,用二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染。最后用中性树胶封固。SPCC-200 型生物显微镜(东莞市谱标实验器材科技有限公司)下观察摄片。PBS 代替一抗作为空白对照。每个实验结果由 3 位专业人员独立判断评定。KRT7 表达于胞浆,阳性表达呈浅棕色或深棕色。根据细胞染色强度,阳性强度评分:样品无色记 0 分,浅黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分。任意选择 3 个高倍(×200)光学显微镜下视野阳性细胞百分比进行计分,评分标准:<5% 为 0 分,5% ~ 25% 为 1 分,26% ~ 50% 为 2 分,51% ~ 75% 为 3 分,>75% 为 4 分。根据染色指数(SI,即染色强度与阳性细胞所占比例的评分乘积)大小将免疫组化结果进行等级划分:0 分为阴性(-),1 ~ 4 分为弱阳性(+),5 ~ 8 分为中度阳性(++),9 ~ 12 分为强阳性(+++)。其中阴性记为 KRT7 阴性,弱阳性、阳性和强阳性记为 KRT7 阳性。

1.3.2 随访情况:所有膀胱癌患者治疗后均接受常规随访,随访时间 36 个月,术后第 1 年每隔 3 个月患者入院复查 1 次,术后第 2、3 年,每隔 6 个月患者入院复查 1 次,并每 2 个月电话随访患者,记录膀胱癌患者复发、肿瘤转移及生存死亡情况。本次随访截止日期 2020 年 4 月。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 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;正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线描述,并用 Log-rank 检验;采用 Cox 法分析影响膀胱癌患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膀胱癌组织和癌旁组织 KRT7 表达水平比较 膀胱癌组织 KRT7 阳性表达率为 67.0% (67/100),低于癌旁组织的 92.0% (92/100) ($\chi^2 = 19.175$, $P = 0.000$),见图 1。

2.2 膀胱癌不同临床病理特征患者中 KRT7 表达水平比较 膀胱癌组织中 KRT7 表达水平在不同性别、年龄、病理类型中比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),在不同 TNM 分期、病理分级及淋巴结转移中比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

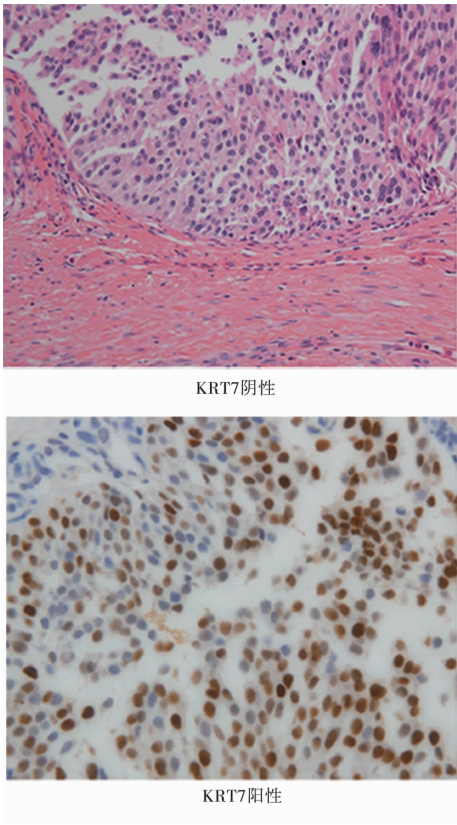


图 1 膀胱癌旁组织和膀胱癌组织 KRT7 表达情况 (HE 染色, ×200)

2.3 膀胱癌组织 KRT7 阳性、阴性表达患者生存率比较 Kaplan-Meier 法分析显示, KRT7 阳性膀胱癌患者平均生存时间为 30.85 个月, 长于 KRT7 阴性膀胱癌患者 (17.65 个月), Log-rank 检验值 $\chi^2 = 36.928, P = 0.000$, 见图 2。

2.4 影响膀胱癌患者预后的危险因素分析 多因素分析结果表明, TNM 分期 MIBC、有淋巴结转移、KRT7

阴性是影响膀胱癌患者不良预后的独立危险因素 (P 均 < 0.05), 见表 2。

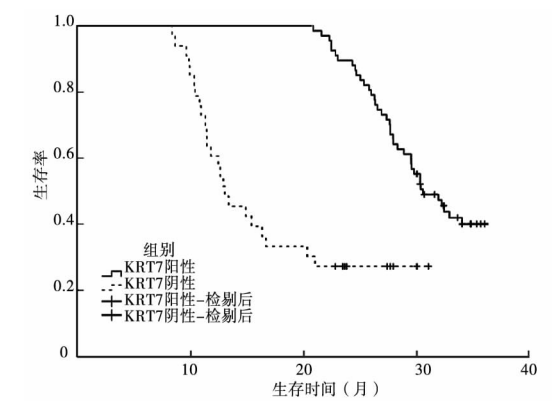


图 2 膀胱癌组织 KRT7 不同表达水平患者生存率比较

表 2 影响膀胱癌患者预后的危险因素分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值 (95% CI)
TNM 分期	0.768	0.192	15.993	0.009	2.155 (1.542 ~ 3.012)
病理分级	0.535	0.710	9.806	0.064	1.708 (1.246 ~ 2.342)
淋巴结转移	0.857	0.162	27.994	0.003	2.356 (1.437 ~ 3.864)
KRT7	0.934	0.153	37.261	0.001	2.544 (1.573 ~ 4.116)

3 讨论

膀胱癌以尿路上皮细胞癌最常见, 占膀胱癌的 90% 以上。尽管生活水平及医疗水平均有所提高, 但膀胱癌的发病率仍然逐年增加, 且趋于年轻化^[10-12]。临床上大多数膀胱癌患者初诊时为非肌层浸润膀胱癌, 在治疗过程中, 癌症复发和癌细胞转移是影响膀胱癌预后的关键因素^[13-14]。因此, 为提高膀胱癌患者治愈率及生存率, 及早监测膀胱癌术后病情是有效的预防手段之一。

表 1 KRT7 表达水平在膀胱癌不同临床病理特征中比较 [例 (%)]

项目	例数	阴性 (n = 33)	阳性 (n = 67)	χ^2 值	P 值
性别					
男	65	18 (27.69)	47 (72.31)	2.366	0.124
女	35	15 (42.86)	20 (57.14)		
年龄 (岁)					
< 56	57	21 (36.84)	36 (63.16)	0.023	0.880
≥ 56	43	12 (27.91)	31 (72.09)		
TNM 分期					
NMIBC	54	6 (11.11)	48 (88.89)	25.439	0.000
MIBC	46	27 (58.70)	19 (41.30)		
病理分级					
低度恶性倾向	14	2 (14.28)	12 (85.71)	7.908	0.019
高分化	33	7 (21.21)	26 (78.79)		
低分化	53	24 (45.28)	29 (54.72)		
淋巴结转移					
无转移	37	6 (16.22)	31 (83.78)	7.483	0.006
有转移	63	27 (42.86)	36 (57.14)		
病理类型					
膀胱尿路上皮癌	40	15 (37.50)	25 (62.50)	0.812	0.666
膀胱鳞状上皮癌	36	10 (27.78)	26 (72.22)		
膀胱腺癌	24	8 (33.33)	16 (66.67)		

角蛋白家族包括 I 型和 II 型角蛋白,是上皮细胞中间丝的构成蛋白,也是细胞骨架不可缺少的部分,在细胞中起着结缔支持和保护的作用,参与癌症的发生发展^[15-16]。在尿路上皮细胞癌变的过程中,角蛋白的表达通常较为保守。有研究显示,角蛋白 19 可介导尿路上皮细胞间质转化信号传导通路^[17]。KRT7 位于 12 号染色体上,编码 469 个氨基酸残基,表达于上皮组织分化期异型角蛋白链,胞质内的 KRT7 与其他辅助蛋白结合后,在维护上皮细胞的形态完整性上具有重要作用。KRT7 属于小分子量角蛋白,在上皮细胞肿瘤中的表达具有特异性^[18]。已有文献显示,KRT7 在宫颈上皮细胞中具有特异性表达^[19]。KRT7 能够调控 DNA 复制、细胞周期及基因表达等^[20]。肿瘤的发生是正常染色体多重损伤后发生的结果,包括抑癌基因的失活、原癌基因的过度激活、DNA 转录失常等,由此推论 KRT7 可能参与肿瘤发生的调节^[21-23]。田向永等^[6]研究发现,KRT7 的水平随肿瘤分期及病理分级的增高而降低,表明 KRT7 低表达可能有较高的膀胱癌复发及转移。本研究发现,膀胱癌组织 KRT7 阳性表达率显著低于癌旁组织,提示 KRT7 可能与膀胱癌发生有关。膀胱癌主要按肿瘤浸润深度来分期,也是膀胱癌预后的重要参考指标,其中肿瘤生长未达到肌层的表浅膀胱癌,占膀胱癌的 75% ~ 85%,而肌层浸润膀胱癌占 15% ~ 25%,膀胱癌的病理分级也是预后的重要指标,其中高分化的癌细胞分化良好,侵袭性不强;低分化的癌细胞分化差,侵袭性较强,患者预后也较差。本研究发现,KRT7 与 TNM 分期、病理分级及淋巴结转移有关,可能是通过调节机体染色体活性,从而影响膀胱癌患者病情。本研究术后随访发现,KRT7 阳性膀胱癌患者平均生存时间显著长于 KRT7 阴性膀胱癌患者,TNM 分期 MIBC、有淋巴结转移、KRT7 阴性是影响膀胱癌患者不良预后的独立危险因素,提示 KRT7 阴性患者可能易发生肿瘤复发,对该部分患者进行治疗和术后恢复中应给予更多的关注。

综上所述,KRT7 在膀胱癌组织中阳性表达率显著降低,与患者 TNM 分期、病理分级及淋巴结转移有关,有望成为膀胱癌预后的监测指标,KRT7 阴性表达者、TNM 分期为 MIBC 和有淋巴结转移的患者,在临床治疗时应更多注意患者的病情。但 KRT7 参与膀胱癌发生发展的机制有待进一步探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐长阳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘敏:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘鹏:实施研究过程,资

料搜集整理,论文修改;郎根强:进行统计学分析

参考文献

- [1] Chung J, Kulkarni GS, Bender J, et al. Modifiable lifestyle behaviours impact the health-related quality of life of bladder cancer survivors[J]. *BJU Int*, 2020,125(6):836-842. DOI: 10.1111/bju.15007.
- [2] 管庆军,单中杰,韩前河,等. 术前后周血 NLR、PLR 在经尿道非肌层浸润性膀胱肿瘤切除术前预后中的意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(7):545-550. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2018.07.010.
- [3] 李蓉,姜新,金玉明,等. 浸润性膀胱癌患者血清高尔基体磷酸化蛋白 3 和内皮生长因子水平与临床病理特征和术后生存率的关系研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2020,17(5):103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.05.031.
- [4] Kuroda H, Imai Y, Yamagishi H, et al. Aberrant keratin 7 and 20 expression in triple-negative carcinoma of the breast[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2016, 20(1):36-39. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.10.007.
- [5] Chen X, Xu C. Transcription profiles of marker genes predict the transdifferentiation relationship between eight types of liver cell during rat liver regeneration[J]. *Cell J*, 2015, 17(2):339-354. DOI: 10.22074/cellj.2016.3756.
- [6] 田向永,顾朝辉,贾占奎,等. 细胞核增殖抗原、角蛋白 7 和角蛋白 20 在膀胱癌组织的表达及临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(3):497-499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.044.
- [7] 陈先全. 膀胱癌患者 miR-149 表达与临床特征及预后的关联性[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(5):344-348. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2019.05.006.
- [8] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York:Springer,2016:203-220.
- [9] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):106-119. DOI:10.1016/j.eururo.2016.02.028.
- [10] 李玉强,王伟刚. 腔内超声在判断膀胱癌分期中价值和意义的探讨[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(1):83-84. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.01.031.
- [11] 瞿根义,汤乘,徐勇,等. 基于癌症基因组图谱和 Oncomine 数据库膀胱尿路上皮癌生物信息学分析[J]. *疑难病杂志*, 2020,19(8):823-827. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.015.
- [12] 何叶叠,徐一鹏,王华. 卡介苗膀胱灌注治疗中高危非肌层浸润性膀胱癌的临床效果及影响因素[J]. *中国医药*, 2020,15(9):1436-1439. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.09.026.
- [13] Pederzoli F, Bandini M, Briganti A, et al. Incremental utility of adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: Quantifying the relapse risk associated with therapeutic effect[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4):425-429. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.032.
- [14] Nakata W, Yamamichi G, Tsujimura G, et al. Impact of serum sodium concentration on survival outcomes in patients with invasive bladder cancer without metastasis treated by cystectomy[J]. *Int J Urol*, 2019, 26(3):429-431. DOI: 10.1111/iju.13880.

异常糖链糖蛋白在胆道良恶性肿瘤鉴别诊断中的价值

黄娜娜, 顾康生, 张逸寅, 戴映, 张腾腾

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(1908085QH333)

作者单位: 230000 合肥, 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科

通信作者: 顾康生, E-mail: ahykdxzl@163.com

【摘要】目的 分析异常糖链糖蛋白(TAP)在胆道良恶性肿瘤鉴别诊断中的价值。**方法** 收集2019年1月—2020年4月安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科收治病理诊断为胆道恶性肿瘤(BTC)患者70例为BTC组,同期收治的胆道良性疾病患者100例作为对照组,检测2组外周血TAP和癌胚抗原(CEA)的表达,分析TAP和CEA单一检测和联合检测胆道恶性肿瘤的阳性率、敏感度及特异度。**结果** BTC组患者外周血中TAP和CEA的表达及阳性率高于对照组($t/P=13.850/<0.001$, $Z/P=-5.733/<0.001$; $\chi^2/P=120.530/<0.001$, $43.933/<0.001$)。BTC组肝转移患者外周血TAP表达明显高于无肝转移患者,Ⅰ~Ⅱ期表达低于Ⅲ~Ⅳ期,差异均有统计学意义($\chi^2/P=3.890/0.049$, $5.420/0.020$)。TAP、CEA单一检测和联合检测诊断BTC的ROC曲线下面积分别为0.913、0.817、0.953, TAP截断值为124.50 μm^2 , CEA的截断值为2.590 U/ml, 敏感度分别为83.7%、70.0%、84.3%, 特异度分别为97.0%、83.0%、97.0%; 约登指数分别为0.807、0.530、0.813。**结论** TAP和CEA在胆道恶性肿瘤患者外周血中呈高表达, 可作为鉴别胆道良恶性肿瘤的有效血清学指标。

【关键词】 胆道恶性肿瘤; 异常糖链糖蛋白; 癌胚抗原; 鉴别诊断; 诊断价值

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.012

The value of abnormal sugar chain glycoprotein in the differential diagnosis of biliary benign and malignant tumors

Huang Nana, Gu Kangsheng, Zhang Yiyin, Dai Ying, Zhang Tengting. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

Corresponding author: Gu Kangsheng, E-mail: ahykdxzl@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Anhui Province (1908085QH333)

【Abstract】Objective To analyze the value of abnormal sugar chain glycoprotein (TAP) in the differential diagnosis of biliary benign and malignant tumors. **Methods** From January 2019 to April 2020, 70 patients with pathological diagnosis of biliary malignant tumor (BTC) admitted to the Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University were collected as the BTC group, and 100 patients with biliary tract benign diseases admitted during the same period were collected as the control group. The expressions of TAP and carcinoembryonic antigen (CEA) in the 2 groups of peripheral blood were analyzed for the positive rate, sensitivity and specificity of TAP and CEA single detection and combined detection of biliary malignant tumors. **Results** The expression and positive rate of TAP and CEA in the peripheral blood of the BTC group were higher than those of the control group ($t/P=13.850/<0.001$, $Z/P=-5.733/<0.001$; $\chi^2/P=120.530/<0.001$, $43.933/<0.001$). The expression of TAP in peripheral blood of patients with liver metastases in the BTC group was significantly higher than that in patients without liver metastases, and the expression in stages I to II was lower than that in stages III to IV, and the difference was statistically significant ($\chi^2/P=3.890/0.049$, $5.420/0.020$). The area under the ROC curve of TAP, CEA single test and combined test to diagnose BTC were 0.913, 0.817, 0.953, respectively, the TAP cut-off value was 124.50 μm^2 , the CEA cut-off value was 2.590 U/ml, and the sensitivity was 83.7%, 70.0%, 84.3% respectively. the specificity was 97.0%, 83.0%, 97.0% respectively; the Youden index were 0.807, 0.530, 0.813. **Conclusion** TAP and CEA are highly expressed in the peripheral blood of patients with malignant biliary tract tumors, and can be used as effective serological indicators to identify benign and malignant biliary tract tumors.

【Key words】 Biliary tract cancer; Abnormal sugar chain glycoprotein; Carcinoembryonic antigen; Differential diagnosis; Diagnostic value

异常糖链糖蛋白(TAP)是蛋白质糖基化异常,糖基化修饰不完全或新的糖基转移酶被激活产生新的糖基化而形成的。细胞癌变时发生特异性糖链变化,促使多种异常糖链糖蛋白形成,临床可以使用特殊技术检测这些异常蛋白来区分疾病良恶性,使肿瘤早期检测成为可能^[1]。

近年来,有多项研究发现,在肺癌、鼻咽癌、乳腺癌等多种原发性恶性肿瘤中可检测到异常糖链糖蛋白的表达,为异常糖链糖蛋白辅助恶性肿瘤诊断提供依据。TAP 对于多种恶性肿瘤的早期诊断具有较高的敏感度与特异度,具有较高的诊断价值^[2-5]。但目前 TAP 在胆道恶性肿瘤(biliary tract cancer, BTC)方面的研究较少,临床证据并不完善,本研究旨在观察异常糖链糖蛋白在胆道恶性肿瘤中的表达,分析其对胆道恶性肿瘤的诊断价值及临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2019 年 1 月—2020 年 4 月安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科收治经病理证实为胆道恶性肿瘤(BTC 组)患者 70 例的临床资料,其中男 36 例,女 34 例,年龄 31~87(59.91±10.73)岁;病程 0.2~6.0(1.75±1.60)年;肿瘤类别:胆囊癌 24 例,胆管癌 46 例;既往史:胆道手术史 20 例,无手术史 50 例;70 例患者均无家族遗传性病史。另按照随机对照原则抽取同期医院治疗的胆道良性疾病患者 100 例为对照组,其中男 55 例,女 45 例,年龄 19~83(52.32±15.02)岁;病程 0.3~5.0(2.21±1.65)年;患者均无家族遗传病史。2 组患者性别、年龄和平均病程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,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①所有患者病理已确诊为 BTC;②年龄>18 岁。(2)排除标准:①年龄<18 岁;②合并其他肿瘤者;③未行放化疗;④合

并严重感染及心、肝、脑等脏器严重器质性病变者;⑤妊娠期及哺乳期妇女。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 BTC 患者性别,年龄,功能状态评分(PS),肿瘤部位,临床分期,病理分型及分化程度,肝转移情况及肿瘤切除病史等。

1.3.2 TAP 和 CEA 检测:采集 2 组患者清晨空腹静脉血 10 ml,离心后留取血浆备用。TAP 使用浙江瑞生医疗仪器厂提供的诊断仪和 TAP 检测促凝剂、配套试剂盒,并严格按照试剂盒说明书进行检测。电化学发光法检测 CEA,试剂盒购自罗氏诊断产品上海有限公司,所有操作按照相关 SOP 文件规范操作。

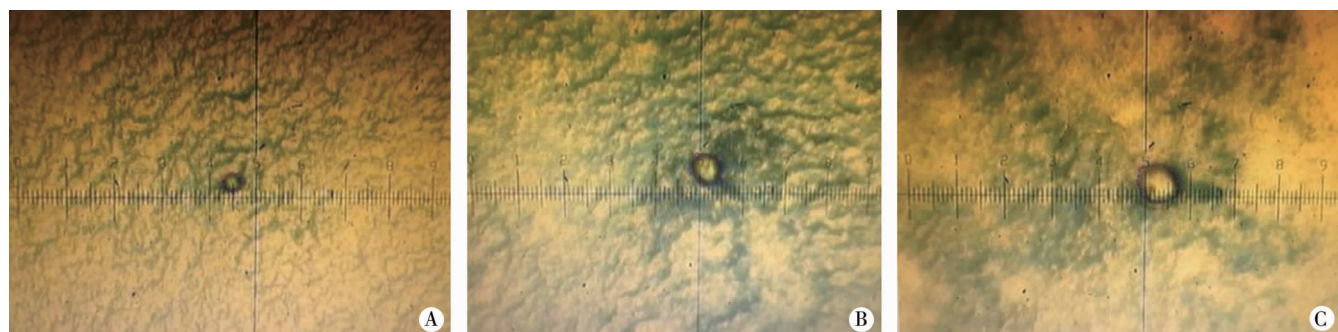
1.4 TAP 及 CEA 阳性判断标准^[5] TAP 截断值范围:团聚物面积<121 μm^2 为 TAP 正常/无明显团聚物(阴性),面积 121~225 μm^2 为异常/团聚物较小(阳性),面积>225 μm^2 为异常/团聚物较大(阳性)。CEA 正常参考范围:0~5.00 U/ml, >5 U/ml 为阳性,≤5 U/ml 为阴性。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行分析处理。符合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,非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;以受试者工作特征曲线(ROC)计算曲线下面积(AUC),分析 TAP 诊断 BTC 效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TAP 结果判读 TAP 团聚物为近似圆形,立体感较强,颗粒中间微发亮。通过测量团聚物的面积,得出具体数值,见图 1。

2.2 2 组 TAP 和 CEA 表达水平及阳性率比较 BTC 组患者外周血 TAP 和 CEA 的表达水平及阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1。



注:A. 阴性 (<121 μm^2);B. 阳性 (121~225 μm^2);C. 阳性 (>225 μm^2)

图1 不同面积的异常糖链糖蛋白凝聚物的形态

2.3 BTC 患者不同临床特征中 TAP 和 CEA 表达比较 TAP 在不同性别、年龄、PS 评分、肿瘤部位、病理分型、神经及脉管侵犯和肿瘤切除史中比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而在胆道恶性肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、发生肝转移者外周血 TAP 表达高于Ⅰ~Ⅱ期及无肝转移者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CEA 在不同临床特征中表达比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 外周血 TAP 和 CEA 诊断 BTC 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,TAP、CEA 及联合检测诊断 BTC 的 AUC 分别为 0.913、0.817、0.953,此时 TAP 截断值为 $124.500\text{ }\mu\text{m}^2$,CEA 的截断值为 2.590 U/ml,敏感度分别为 83.7%、70.0%、84.3%,特异度分别为 97.0%、83.0%、97.0%;约登指数分别为 0.807、0.530、0.813;单项检测中 TAP 的敏感度及特异度均高于 CEA,联合检测的敏感度高于单独检测,TAP 和

联合检测的特异度均高于 CEA,见表 3、图 2。

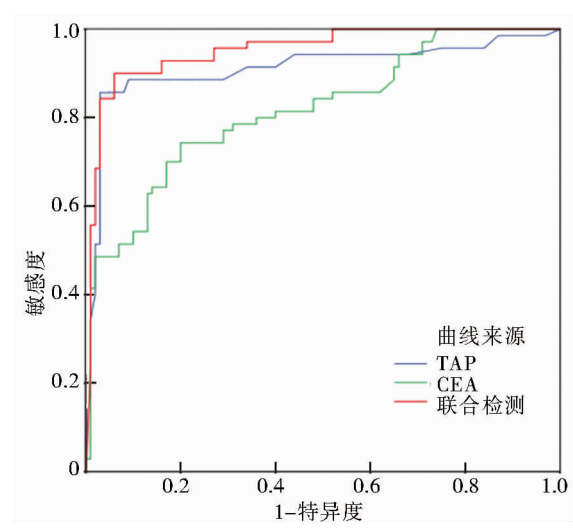


图 2 TAP 和 CEA 诊断 BTC 的 ROC 曲线

表 1 2 组患者 TAP 和 CEA 表达水平及阳性率比较

组 别	例数	TAP ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}^2$)	阳性率[例(%)]	CEA[$M(Q_1, Q_3)$, U/ml]	阳性率[例(%)]
对照组	100	72.54 $\pm$ 22.84	4 (4.0)	1.77 (1.23, 2.36)	2 (2.0)
BTC 组	70	153.74 $\pm$ 51.92	61 (87.1)	3.90 (2.32, 14.33)	29 (41.4)
$t/\chi^2/Z$ 值		13.850	120.530	5.733	43.933
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 BTC 患者外周血 TAP 和 CEA 阳性率在不同临床特征中比较 [例(%)]

因素		例数	TAP		χ^2 值	<i>P</i> 值	CEA		χ^2 值	<i>P</i> 值
			阳性	阴性			阳性	阴性		
性别	男	36	31(86.11)	5(13.89)	0.070	0.791	17(47.22)	19(52.73)	1.025	0.311
	女	34	30(88.24)	4(11.76)			12(35.29)	22(64.71)		
年龄(岁)	≥60	41	34(82.93)	7(17.07)	1.570	0.210	16(39.02)	25(60.98)	0.263	0.627
	<60	29	27(93.10)	2(6.90)			13(44.83)	16(55.17)		
PS 评分	1~2 分	52	45(86.54)	7(13.46)	0.066	0.797	22(42.31)	30(57.69)	0.064	0.800
	3~4 分	18	16(88.89)	2(11.11)			7(38.89)	11(61.11)		
肿瘤部位	胆囊	24	22(91.67)	2(8.33)	0.667	0.414	12(50.00)	12(50.00)	1.106	0.293
	胆管	46	39(84.78)	7(15.22)			17(36.96)	29(63.04)		
病理分型	腺癌	60	51(85.00)	9(15.00)	1.721	0.190	27(45.00)	33(55.00)	2.208	0.137
	非腺癌	10	10(100.00)	0			2(20.00)	8(80.00)		
临床分期	I~Ⅱ期	12	8(66.67)	4(33.33)	5.420	0.020	7(58.33)	5(41.67)	1.706	0.192
	Ⅲ~Ⅳ期	58	53(91.38)	5(8.62)			22(37.93)	36(62.07)		
肝转移	无	33	26(78.79)	7(21.21)	3.890	0.049	14(42.42)	19(57.58)	0.026	0.873
	有	37	35(94.59)	2(5.41)			15(40.54)	22(59.46)		
神经侵犯	无	22	19(86.36)	3(13.64)	0.017	0.895	9(40.91)	13(59.09)	0.004	0.852
	有	48	42(88.00)	6(12.00)			20(41.67)	28(58.33)		
脉管侵犯	无	40	35(87.50)	5(12.50)	0.011	0.918	17(42.50)	23(57.50)	0.044	0.837
	有	30	26(86.67)	4(13.33)			12(40.00)	18(60.00)		
肿瘤切除史	无	20	19(95.00)	1(5.00)	1.543	0.214	10(50.00)	10(50.00)	0.848	0.357
	有	50	42(84.00)	8(6.00)			19(38.00)	31(62.00)		

表 3 TAP、CEA 和联合检测诊断 BTC 的 ROC 曲线分析

指标	AUC	截断值	敏感度	特异度	约登指数	95% CI	
						下限	上限
TAP	0.913	124.500	0.837	0.970	0.807	0.859	0.966
CEA	0.817	2.590	0.700	0.830	0.530	0.715	0.883
联合检测	0.953	—	0.843	0.970	0.813	0.921	0.985

3 讨 论

胆道恶性肿瘤(BTC)是由肝内胆管上皮细胞、肝外胆管上皮细胞、胆囊上皮细胞和壶腹上皮细胞引起的一类异质性肿瘤^[6]。胆道恶性肿瘤相对罕见,占成人所有恶性肿瘤的0.7%,占消化道恶性肿瘤的4%^[7],但其发病率最近在全球范围内呈上升趋势。到目前为止,胆道恶性肿瘤的唯一治疗方法是手术切除;然而大多数胆道恶性肿瘤(>65%)在最初诊断时被认为是不可治愈的^[8-10]。此外,大多数胆道恶性肿瘤即使在根治手术后也常复发。晚期胆道恶性肿瘤的预后,包括不能切除的局部晚期或转移性疾病患者,其5年总生存率(OS)小于10%^[11-13]。因此如何提高胆道恶性肿瘤的早期检测率是目前临床重要的关注点之一,针对胆道恶性肿瘤特异性的生物标志物研究较少,因此,寻找能够辅助诊断胆道恶性肿瘤的生物标志物意义重大。

研究表明,蛋白质糖基化异常是导致正常细胞癌变的重要原因之一,同时也是诱导肿瘤侵袭转移的关键事件^[14]。蛋白质糖基化异常可促使异常糖链糖蛋白的表达,当表达量达到一定程度后,可以在外周血中检测到^[15-16]。目前,异常糖链糖蛋白主要用于肿瘤的术前分期、术后疗效监测和复发的早期诊断^[17-19]。许多肿瘤标志物在目前的临床检测中是无法检测到的,但TAP检测是一种特殊的识别技术,TAP检测试剂盒中含有促凝剂,该检测试剂盒辅助促进了多种异常糖链的相互聚集形成晶体团聚体,而没有TAP物质存在的血液无法形成团聚体。TAP检测系统中,使用图像分析仪或生物显微镜可以观察到与未使用TAP的凝固血液图像的差异。TAP检测可以将二十多种与肿瘤相关的异常糖链进行一次组合检测,聚集多种肿瘤信号,大大提高了肿瘤检测的敏感度和特异度。

相关研究发现^[20-21],在肺癌外周血中异常糖链糖蛋白的表达明显升高,可辅助肺癌的早期诊断,对于肺癌及其癌前病变的鉴别及筛查有重要的诊断价值,徐阳^[22]发现甲状腺癌患者TAP的表达明显高于甲状腺良性结节患者,可作为甲状腺良恶性肿瘤鉴别诊断的指标,诊断效能良好。本结果显示,在胆道恶性肿瘤组TAP检测阳性率为87.1%,明显高于胆道良性病变

组,TAP和CEA联合检测可提高诊断效能,特异度达97.0%,与上述的各项研究结果相似。Neela等^[23]研究已发现,Ras-Raf-MAPK信号转导途径激活增强N-乙酰葡萄糖转移酶V(GnT-V)活性,从而使E-钙黏附素的β-1,6-N-乙酰葡萄糖表达增多,降低肿瘤细胞间黏附性,肿瘤细胞从原发灶脱落而转移,肿瘤细胞膜上的β-1,6-N-乙酰葡萄糖胺分支结构表达增加形成的异常糖链糖蛋白,促进肿瘤细胞的转移。在本研究中,肝转移的患者TAP表达水平明显升高,证实了异常糖链糖蛋白促进肿瘤细胞的转移,与Neela等^[23]研究结果一致。中晚期胆道恶性肿瘤患者的TAP表达水平明显升高,可能由于肿瘤负荷重,肿瘤细胞表面和最终释放进入体液的异常糖链糖蛋白多,血清TAP阳性检出率更高。另外本研究发现,如以TAP团聚物面积>225 μm²为截断值诊断,胆道恶性肿瘤的特异度和阳性率为100%,但其较低的敏感度将限制其广泛应用于临床实践。本研究受临床病例数限制存在一定的局限性,可能存在临床选择性偏倚。

综上所述,异常糖链糖蛋白可以作为鉴别诊断胆道良恶性肿瘤的生物标志物,并具有较好的诊断效能,与CEA联合检测可提高诊断的敏感度。对于异常糖链糖蛋白在胆道恶性肿瘤的发生、发展中的分子作用机制有待进一步探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄娜娜:设计研究方案,实施研究过程,资料收集,进行统计学分析,论文撰写;顾康生:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张逸寅:实施研究过程;戴映、张腾腾:实施研究过程、资料搜集整理

参考文献

[1] 邴振,卢愿,孙立荣,等.异常糖链糖蛋白在肿瘤发生发展中的作用及检测进展[J].齐鲁医学杂志,2015,30(2):245-246,252. DOI:10.13362/j.qlxy.201502049.

[2] 陈秋莉,王莲子,吴亮,等.肿瘤异常糖蛋白在肺癌中的诊断价值[J].安徽医科大学学报,2018,53(6):960-963. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.06.028.

[3] 李智琼,孙承谋,朱玲娜,等.血清学异常糖链糖蛋白(TAP)在鼻咽癌中临床分期中的诊断价值[J].贵州医药,2019,43(8):1256-1258. DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2019.08.024.

[4] 张丽洁,李艳春,赵乔佳杰,等.TAP检测对乳腺癌患者预后判断

- 的意义[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(2): 232-235. DOI: 10.13753/j. issn. 1007-6611. 2019. 02. 022.
- [5] Lan F, Zhu M, Qi QF, et al. Prognostic value of serum tumor abnormal protein in gastric cancer patients[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 5(1): 216-220. DOI: 10.3892/mco. 2016. 877.
- [6] Satoshi M, Yukio T, Yoshitaro S, et al. Essential updates to the surgical treatment of biliary tract cancer[J]. Annals of Gastroenterological Surgery, 2019, 3(4): 378-389. DOI: 10.1002/ags3. 12266.
- [7] Tiffany PH, Wee TN, Sudhakar KV. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update[J]. Cancer Imaging, 2014, 14(1): 14. DOI: 10.1186/1470-7330-14-14.
- [8] 姜霞, 戎月, 李丽, 等. 超声造影与增强 MR、增强 CT 诊断 MDT 肝肿瘤 108 例的价值比较[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(8): 819 - 822. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 08. 014.
- [9] Chan E, Berlin J. Biliary tract cancers: understudied and poorly understood[J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(16): 1845-1848. DOI: 10.1200/JCO. 2014. 59. 7591.
- [10] 王焱冬, 夏医君, 薛荣泉, 等. 腹腔镜联合胆道镜保胆手术治疗胆囊良性疾病患者疗效及其对炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1249 - 1252. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 12. 014.
- [11] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(5): 283-298. DOI: 10.3322/caac. 21153.
- [12] 帕成周. 胆囊癌诊断治疗研究新进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(7): 748 - 751, 756. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 07. 026.
- [13] 陈金梅, 黄仲海, 俞渊, 等. 负压封闭引流技术在胆管癌术后患者切口感染中的应用体会及文献分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(30): 178-181.
- [14] 章福萍, 杨芝萍. 异常糖链糖蛋白在常见恶性肿瘤中的研究现状[J]. 中国现代医生, 2018, 56(26): 164-168. DOI: 1673-9701(2018)26-0164-05.
- [15] Thakkar V, Patel P, Prajapati N, et al. Serum levels of glycoproteins are elevated in patients with ovarian cancer[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(4): 345-350. DOI: 10.1007/s12291-013-0380-6.
- [16] 李春梅, 吴学永. CT 与 MR 诊断周围型胆管细胞癌的临床价值分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9(7): 134 - 136. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-0616. 2019. 07. 039.
- [17] Liu J, Huang XE. Clinical application of serum tumor abnormal protein from patients with gastric cancer[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2015, 16(9): 4041-4044. DOI: 10.7314/APJCP. 2015. 16. 9. 4041.
- [18] 李红, 尹芳, 罗贯虹, 等. 异常糖链糖蛋白与甲胎蛋白在肝癌诊断及预后评估中的应用价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(11): 1221-1224. DOI: 10.3969 /j. issn. 1006-5709. 2019. 11. 005.
- [19] Li LX, Zhang B, Gong RZ. Insights into the role of tumor abnormal protein in early diagnosis of cancer: A prospective cohort study[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(11): e19382. DOI: 10.1097/MD. 0000000000019382.
- [20] 刘帅帅, 朱森林, 曹佩佩, 等. 肺癌患者术前肿瘤异常蛋白检测的临床意义[J]. 河南外科学杂志, 2020, 26(2): 9-12. DOI: 10.16193/j. cnki. hnwk. 2020. 02. 004.
- [21] 黄婷婷, 江倩, 杜婷, 等. 肺癌患者肿瘤异常糖链蛋白的表达及其意义[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(24): 4149-4152. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5725. 2017. 24. 032.
- [22] 徐阳. 异常糖链糖蛋白检测对甲状腺癌诊断意义的研究[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(8): 706-708. DOI: 10.14172/j. issn1671-4008. 2019. 08. 012.
- [23] Neela DSR, Miriam VD. Cell surface glycan-lectin interactions in tumor metastasis[J]. Acta Histochemica, 2011, 113(6): 591-600. DOI: 10.1016/j. aethis. 2011. 03. 001.

(收稿日期: 2020 - 05 - 28)

(上接 1232 页)

- [15] Hu HB, Yang XP, Zhou PX, et al. High expression of keratin 6C is associated with poor prognosis and accelerates cancer proliferation and migration by modulating epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma[J]. Genes Genom, 2020, 42(2): 179-188. DOI: 10.1007/s13258-019-00889-5.
- [16] Sharma P, Alsharif S, Bursch K, et al. Keratin 19 regulates cell cycle pathway and sensitivity of breast cancer cells to CDK inhibitors[J]. Sci Rep, 2019, 9(6): 47-56. DOI: 10.1038/s41598-019-51195-9.
- [17] Rhee H, Kim HY, Choi JH, et al. Keratin 19 expression in hepatocellular carcinoma is regulated by fibroblast-derived HGF via a MET-ERK1/2-API and SP1 axis[J]. Cancer Res, 2018, 78(7): 1619-1631. DOI: 10.1158/0008-5472. CAN-17-0988.
- [18] 美丽古丽·莫合买提, 彭书敏, 詹光熙, 等. Krt7 和 p16 在宫颈病变进展中的临床意义[J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2017, 35(5): 585-589. DOI: 10.13880/j. cnki. 65-1174/n. 2017. 05. 011.
- [19] 王禹锟, 郭婧玉, 秦喜, 等. 成釉细胞瘤中基质金属蛋白酶 12 和细胞角蛋白 7 的表达及其临床病理学研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(3): 309-310. DOI: 10.14009/j. issn. 1672-2124. 2017. 03. 007.
- [20] 杨军, 张景宇, 王芳芳, 等. CDKN2A 基因座在膀胱癌中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 83-86. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-4992. 2019. 01. 021.
- [21] Chen D, Guo Y, Chen Y, et al. LncRNA growth arrest-specific transcript 5 targets miR-21 gene and regulates bladder cancer cell proliferation and apoptosis through PTEN[J]. Cancer Med, 2020, 9(8): 2846-2858. DOI: 10.1002/cam4. 2664.
- [22] 宋钱林, 秦聪. miRNA-21 在泌尿系统肿瘤中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(6): 635-639. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 024.
- [23] 刘玖玲, 陈力, 曾光, 等. 性活跃男性患者膀胱癌根治 + 回肠膀胱术后 25 例勃起功能现状调查[J]. 疑难病杂志, 2014, (3): 268-270. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2014. 03. 017.

(收稿日期: 2020 - 06 - 06)

血清微小 RNA-106b-5p、RNA-30a-5p 水平与结直肠癌患者预后的关系及其诊断价值

张煌, 鲁恒珍, 周帅跃, 郑华理, 朱爱萍

基金项目: 安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QK1038)

作者单位: 246000 安徽省安庆市第一人民医院肿瘤科

通信作者: 朱爱萍, E-mail: 13515563090@139.com

【摘要】目的 分析结直肠癌患者血清微小 RNA-106b-5p(miR-106b-5p)、miR-30a-5p 表达水平与结直肠癌患者预后的关系及其诊断结直肠癌的临床价值。**方法** 选取 2013 年 1 月—2014 年 12 月安徽省安庆市第一人民医院肿瘤科手术治疗的结直肠癌患者(结直肠癌组)、门诊确诊的结直肠腺瘤患者(结直肠腺瘤组)和同期健康体检者(健康对照组)作为研究对象,各 90 例,检测其血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平,随访结直肠癌患者的预后情况,并以受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 诊断结直肠癌的价值。**结果** 结直肠癌组血清 miR-106b-5p 表达水平高于结直肠腺瘤组及健康对照组,血清 miR-30a-5p 表达水平低于结直肠腺瘤组及健康对照组($F = 295.073, 374.052, P$ 均 $= 0.000$);结直肠癌患者血清 miR-106b-5p 表达在不同肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及临床分期比较差异有统计学意义($t/P = 3.382/0.001, 3.130/0.002, 3.069/0.003, 4.638/0.000$),而血清 miR-30a-5p 表达在不同肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移及临床分期比较差异有统计学意义($t/P = 3.626/0.000, 2.605/0.011, 3.265/0.002, 3.113/0.002$);血清 miR-106b-5p 高表达亚组、miR-30a-5p 低表达亚组患者的术后 5 年总生存率及中位生存时间均分别低于血清 miR-106b-5p 低表达亚组、miR-30a-5p 高表达亚组($\chi^2 = 11.449, 12.613, P$ 均 < 0.01);ROC 分析结果表明,血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 诊断结直肠癌的 AUC 为 0.785、0.692,敏感度为 0.824、0.676,特异度为 0.794、0.739,约登指数为 0.618、0.415。**结论** 血清 miR-106b-5p 在结直肠癌患者中升高,血清 miR-30a-5p 在结直肠癌患者中降低,二者均与不良预后有关,具有作为结直肠癌预后预测和诊断生物标志物的潜能。

【关键词】 微小 RNA-106b-5p;微小 RNA-30a-5p;结直肠癌;预后;诊断

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.013

Relationship between serum levels of microRNA-106b-5p, RNA-30a-5p and the prognosis of patients with colorectal cancer and its diagnostic value Zhang Huang, Lu Hengzhen, Zhou Shuaiyue, Zheng Huali, Zhu Aipin. Department of

Oncology, Anqing First People's Hospital of Anhui Province, Anhui Province, Anqing 246000, China

Corresponding author: Zhu Aipin, E-mail: 13515563090@139.com

Funding program: Health Commission Science and Technology Project of Anhui Province(2016QK1038)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression levels of serum microRNA-106b-5p (miR-106b-5p) and miR-30a-5p in patients with colorectal cancer and the prognosis of patients with colorectal cancer and its clinical value in the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** Selected from January 2013 to December 2014, patients with colorectal cancer (colorectal cancer group), patients with colorectal adenoma (colorectal adenoma group) who were diagnosed in the outpatient department (colorectal adenoma group) and those who were surgically treated in the Department of Oncology, Anqing First People's Hospital. During the same period, healthy subjects (healthy control group) were taken as the research object, each of 90 cases, their serum miR-106b-5p, miR-30a-5p expression levels were detected, the prognosis of colorectal cancer patients were followed up, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used. To evaluate the value of serum miR-106b-5p and miR-30a-5p in the diagnosis of colorectal cancer. **Results** The expression level of serum miR-106b-5p in the colorectal cancer group was higher than that of the colorectal adenoma group and the healthy control group, and the expression level of serum miR-30a-5p was lower than that of the colorectal adenoma group and the healthy control group ($F = 295.073, 374.052, P = 0.000$); the expression of serum miR-106b-5p in patients with colorectal cancer was significantly different in different tumor diameters, lymph node metastasis, distant metastasis and clinical stage ($t/P = 3.382/0.001, 3.130/0.002, 3.069/0.003, 4.638/0.000$), and serum miR-30a-5p expression was significantly different in different tumor

differentiation degree, depth of invasion, lymph node metastasis and clinical stage ($t/P = 3.626/0.000, 2.605/0.011, 3.265/0.002, 3.113/0.002$); the 5-year overall survival rate and median survival time of patients in the serum miR-106b-5p high expression subgroup and miR-30a-5p low expression subgroup were lower than those in the serum miR-106b-5p low expression subgroup. , MiR-30a-5p high expression subgroup ($\chi^2 = 11.449, 12.613, P < 0.01$); ROC analysis results showed that serum miR-106b-5p, miR-30a-5p diagnosed colorectal cancer with AUC of 0.785, 0.692, and sensitivity of 0.824. 0.676, specificity is 0.794, 0.739, Youden index is 0.618, 0.415. **Conclusion** Serum miR-106b-5p is elevated in colorectal cancer patients, and serum miR-30a-5p is decreased in colorectal cancer patients. Both are related to poor prognosis and have the potential to be a prognostic and diagnostic biomarker of colorectal cancer.

【Key words】 miR-106b-5p; miR-30a-5p; Colorectal cancer; Prognosis; Diagnosis

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,发病率和病死率仅次于胃癌,严重威胁人民身体健康及生命安全。近年来,受饮食结构、生活方式改变等诸多因素影响,我国结直肠癌发病率呈逐年上升趋势^[1]。结直肠癌早期发病症状隐匿,不易被察觉,大多数患者就诊时已处于中晚期并伴有远处转移,错过了最佳手术时机,导致患者 5 年生存率低、预后差^[2]。寻找有效的辅助预测结直肠癌预后并具有诊断价值的血清标志物,对提高患者生存率、改善患者预后具有积极意义。微小 RNA(microRNA, miR) 是一类高度保守的非编码小 RNA,参与调节多种生理过程。因其在血液、尿液及脑脊液等体液中的稳定性较好,miR 已被证实具有成为多种疾病血清生物标志物的潜能,也是目前肿瘤研究领域的热点^[3]。miR-106b-5p 具有调控肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等功能^[4];miR-30a-5p 与多种恶性肿瘤发生发展密切相关^[5],可能通过多种途径发挥抑癌功能,但 miR-106b-5p、miR-30a-5p 在结直肠癌中的意义尚不十分明确。现分析结直肠癌患者血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 检测的应用价值,为临床提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 1 月—2014 年 12 月安徽省安庆市第一人民医院肿瘤科手术治疗的结直肠癌患者(结直肠癌组)、门诊确诊的结直肠腺瘤患者(结直肠腺瘤组)和同期健康体检者(健康对照组)作为研究对象,各 90 例。结直肠癌组男 53 例,女 37 例,年龄 42 ~ 73 (45.13 ± 7.58) 岁,≤60 岁 56 例, >60 岁 34 例;肿瘤直径: <5 cm 46 例, ≥5 cm 44 例;肿瘤分化程度:中高分化 60 例,低分化 30 例;肿瘤浸润深度:T1 + T2 57 例, T3 + T4 33 例;有淋巴结转移 49 例,无淋巴结转移 41 例;有远处转移患者 57 例,无远处转移患者 33 例;临床分期: I + II 期 65 例, III + IV 期 25 例。结直肠腺瘤组男 49 例,女 41 例,年龄 41 ~ 74 (44.98 ± 6.95) 岁, ≤60 岁 54 例, >60 岁 36 例;患者均无恶性肿瘤、家族性息肉病及溃疡性结肠炎等结直肠疾病。

健康对照组男 54 例,女 36 例,年龄 43 ~ 75 (45.64 ± 6.73) 岁, ≤60 岁 52 例, >60 岁 38 例;纳入健康体检者均无恶性肿瘤、肝肾疾病及其他严重疾病史。3 组研究对象的性别、年龄比较,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核准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①完整的病历资料及术后随访资料;②术后经病理组织学确诊;③卡氏(Karnofsky)评分 ≥70 分。(2) 排除标准:①结直肠癌复发病例;②合并家族性腺瘤性息肉病;③合并胃癌等其他恶性肿瘤;④合并免疫系统、血液系统等疾病;⑤合并糖尿病等慢性疾病。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 样本采集: 结直肠癌组于术前 1 天、结直肠腺瘤组于确诊后次日、健康对照组于体检时,抽取所有研究对象的空腹外周静脉血 5 ml,在 4℃ 时离心收集上层血清,置于 -80℃ 冰箱保存备用。

1.3.2 血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达检测: 血清样本中加入 cel-miR-39(终浓度 500 fmol/ml,购自美国 ABI 公司),RNA 提取试剂盒(购自南京诺唯赞生物科技有限公司)提取血清总 RNA,微量紫外分光光度计(Nanodrop 1000,美国赛默飞世尔科技公司)检测 RNA 浓度及纯度,TaqMan miR 逆转录试剂盒(美国 ABI 公司)进行逆转录反应,miRNA 特异性 TaqMan miR 试剂盒(美国 ABI 公司),7500 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)进行 TaqMan real-time PCR 检测;每个样本设置 3 个复孔,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miRNA 相对表达量。引物序列(由上海生工生物工程股份有限公司设计)如下,miR-106b-5p 正向引物 5'-TGCGGCAACAC-CAGTCGA TGG-3',反向引物 5'-CCAGTGCAGGGTC-CGAGGT-3';miR-30a-5p 正向引物 5'-CACTCTCATG-TAAACATCCTCGAC-3',miR-30a-5p 反向引物 5'-TATGGTTGTTCTGCTCTCTGTGTC-3';正向引物 5'-CAGAGTCACCGGGTGTAAAT,内参 cel-miR-39 反向引物 5'-CCAGTCCGTGTCGTGGAGTC-3'。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料均通过正态性检验,以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,生存率比较行 Log-rank 检验;以受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 对结直肠癌的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平比较 血清 miR-106b-5p 相对表达量比较,结直肠癌组 > 结直肠腺瘤组 > 健康对照组 (P 均 < 0.01);血清 miR-30a-5p 相对表达量比较,结直肠癌组 < 结直肠腺瘤组 < 健康对照组 (P 均 < 0.01),见表 1。

表 1 3 组血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	miR-106b-5p	miR-30a-5p
健康对照组	90	1.22 ± 0.29	1.33 ± 0.34
结直肠腺瘤组	90	2.42 ± 0.86	0.75 ± 0.19
结直肠癌组	90	4.62 ± 1.30	0.38 ± 0.15
<i>F</i> 值		295.073	374.052
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 结直肠癌患者血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平在不同临床病理特征中比较 结直肠癌患者血清 miR-106b-5p 水平在不同性别、年龄、肿瘤位置、分化程度及浸润深度方面比较,差异无统计学意义

(P 均 > 0.05),而在不同肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及临床分期方面比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);结直肠癌患者血清 miR-30a-5p 水平在不同性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤直径及远处转移方面比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),而在不同肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移及临床分期方面比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 2。

2.3 结直肠癌患者血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平在不同预后情况中比较 以血清 miR-106b-5p 中位数(4.64)、miR-30a-5p 中位数(0.39)分别为界,将结直肠癌患者分为高表达亚组(45 例)和低表达亚组(45 例),Kaplan-Meier 结果显示,血清 miR-106b-5p 高表达亚组患者术后 5 年总生存率为 22.22% (10/45),中位生存时间为(35.24 ± 2.98)个月,低表达亚组为 64.44% (29/45),中位生存时间为(44.47 ± 3.19)个月,2 亚组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.449, P = 0.001$),见图 1。血清 miR-30a-5p 高表达亚组患者术后 5 年总生存率为 60.00% (27/45),中位生存时间为(31.36 ± 3.06)个月,低表达亚组为 26.67% (12/45),中位生存时间为(46.89 ± 2.75)个月,2 亚组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 12.613, P = 0.000$),见图 1。

2.4 结直肠癌患者血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平与预后的相关性 结直肠癌患者血清 miR-106b-5p 与患者预后呈负相关($r = -0.429, P = 0.039$),血清 miR-30a-5p 表达水平与患者预后呈正相关($r = 0.458, P = 0.041$)。

表 2 血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平在不同临床病理特征中比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目		例数	miR-106b-5p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-30a-5p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	53	4.63 ± 1.31	0.072	0.943	0.37 ± 0.14	0.629	0.531
	女	37	4.61 ± 1.28			0.39 ± 0.16		
年龄(岁)	≤60	56	4.69 ± 1.33	0.674	0.502	0.39 ± 0.16	0.903	0.369
	>60	34	4.50 ± 1.24			0.36 ± 0.14		
肿瘤位置	结肠	47	4.65 ± 1.31	0.219	0.827	0.39 ± 0.16	0.610	0.543
	直肠	43	4.59 ± 1.28			0.37 ± 0.15		
肿瘤直径(cm)	<5	46	4.16 ± 1.13	3.382	0.001	0.36 ± 0.17	1.215	0.227
	≥5	44	5.10 ± 1.49			0.40 ± 0.14		
分化程度	中高分化	60	4.58 ± 1.24	0.420	0.675	0.42 ± 0.16	3.626	0.000
	低分化	30	4.70 ± 1.35			0.30 ± 0.12		
浸润深度	T1 + T2	57	4.69 ± 1.31	0.674	0.502	0.41 ± 0.17	2.605	0.011
	T3 + T4	33	4.50 ± 1.25			0.33 ± 0.12		
淋巴结转移	有	49	5.01 ± 1.36	3.130	0.002	0.33 ± 0.13	3.265	0.002
	无	41	4.15 ± 1.22			0.44 ± 0.18		
远处转移	有	57	4.95 ± 1.41	3.069	0.003	0.37 ± 0.15	0.870	0.386
	无	33	4.05 ± 1.21			0.40 ± 0.17		
临床分期	I + II 期	65	4.23 ± 1.24	4.638	0.000	0.41 ± 0.16	3.113	0.002
	III + IV 期	25	5.63 ± 1.39			0.30 ± 0.12		

2.5 血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平诊断结直肠癌的价值 ROC 分析结果显示,miR-106b-5p、miR-30a-5p 诊断结直肠癌的 cut-off 值分别为 4.52、0.39,AUC 为 0.785、0.692、0.824,血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 联合检测对结直肠癌的诊断价值较大,AUC 为 0.824,见表 3,图 2。

3 讨论

越来越多的研究发现,结直肠癌组织和细胞中存在异常表达的 miR 分子,如高表达的 miR-19a-3p 和低表达的 miR-874^[6-7],miR 可通过转录后调控机制影响结直肠癌细胞的增殖、浸润、侵袭等活动,参与结直肠癌的癌变、病情进展,且与结直肠癌患者预后密切相关^[8-9]。癌胚抗原、糖类抗原 19-9(CA19-9)等均是临床上筛查结直肠癌的常用血清标志物,但由于上述指标在多种癌症中亦有类似的变化,因此对患者预后预测特异性不高^[10-12]。近年来,随着 miR 研究深入,发现其不仅存在于细胞和组织中,在体液中也能稳定表达,血清 miR 在肿瘤预后预测及辅助诊断等方面具有重要作用^[13-15]。

有研究表明,miR-106b 在胃癌中表达增加,且促进细胞侵袭^[16],发挥促癌功能,本研究也证实结直肠癌患者血清 miR-106b-5p 水平升高,且与肿瘤较大直径、淋巴结转移、远处转移及较晚临床分期密切相关,与以往研究证实的 miR-106b-5p 促进结直肠癌细胞增殖、侵袭的结论一致^[17-19],而其他相关研究团队则认

为 miR-106b-5p 表达降低,促进了结直肠癌细胞侵袭^[20],以上研究结论相悖,笔者分析 miR-106b 呈现多种不同效应,可能与不同研究体系有关,后续需要从分子生物学层面深入探究 miR-106b-5p 在结直肠癌细胞侵袭过程的具体调控机制,以支持本研究结论。

miR-30 家族中的 miR-30a 包含 miR-30a-3p 和 miR-30a-5p 2 个亚型,分别来源于 miR-30a 前体茎环的 3' 端和 5' 端。目前对 miR-30a-5p 的研究,大多集中在肿瘤细胞增殖、侵袭方面,miR-30a-5p 定位于人类 6 号染色体 q13,除被证实可作为炎症因子外^[21-23],miR-30a-5p 在不同类型肿瘤中表达趋势并不一致,如在 Li 等^[24]的研究中,miR-30a-5p 通过调控 Erk/Ets 信号通路活性,抑制乳腺癌增殖、侵袭,而 Jia 等^[25]发现 miR-30a-5p 在胶质瘤中具有促癌基因功能,可能与不同肿瘤具有特异分子生物机制有关,说明 miR-30a-5p 参与调控肿瘤的复杂性。目前关于 miR-30a-5p 在结直肠癌中表达意义的研究有限,本研究发现,与结直肠癌患者、健康体检者相比,结直肠癌患者血清 miR-30a-5p 表达降低,结合患者临床病理特征发现,血清 miR-30a-5p 低表达与肿瘤组织低分化、较深浸润深度、淋巴结转移及较晚临床分期关系紧密,上述结果表明 miR-30a-5p 低表达促进了结直肠癌癌变,并参与了肿瘤细胞去分化过程,如 miR-30a-5p 可通过作用于多种靶蛋白,对非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤 EMT 过程产生抑制作用^[26],而 miR-30a-5p 在结直肠癌中的分子

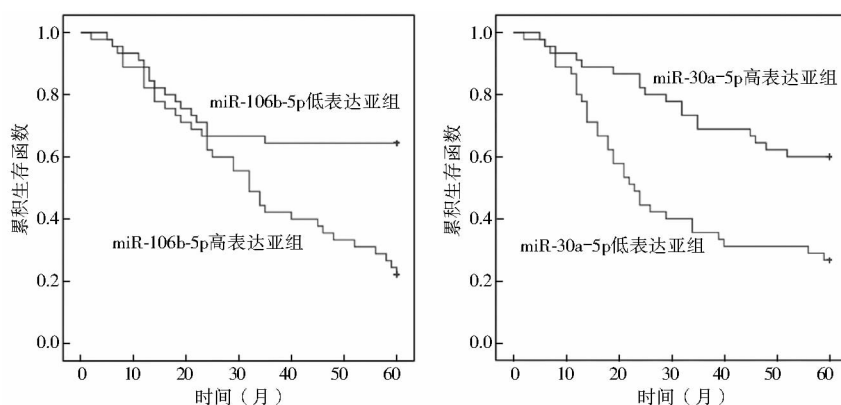


图 1 血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平在结直肠癌患者不同预后中比较

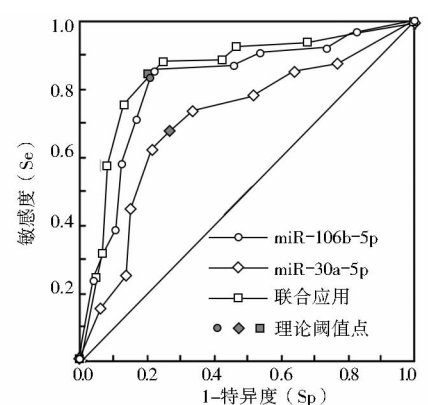


图 2 血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平诊断结直肠癌价值的 ROC 曲线图

表 3 血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 表达水平对结直肠癌诊断价值的 ROC 分析

指 标	cut-off 值	AUC(0.95CI)	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-106b-5p	4.52	0.785(0.667~0.887)	0.824	0.794	0.618
miR-30a-5p	0.39	0.692(0.588~0.782)	0.676	0.739	0.415
miR-106b-5p + miR-30a-5p	—	0.824(0.701~0.931)	0.844	0.800	0.644

调控机制,值得进一步探究。

对结直肠癌患者而言,肿瘤细胞浸润侵袭,进而发生淋巴结转移、远处转移是导致患者病情恶化、生存率低、预后差的重要因素。根据患者术后随访资料,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线发现,血清 miR-106b-5p 高表达组、miR-30a-5p 低表达组患者的预后均较差,术后 5 年生存率低且中位生存时间短,提示血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 可作为结直肠癌患者预后预测的分子标志物;ROC 分析结果表明,血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 对结直肠癌均有较高的诊断价值,且二指标联合检测的敏感度、特异度明显升高。活检或术后的病理诊断是目前临床上结直肠癌的主要诊断手段,同时辅以血清肿瘤标志物检测,本研究结果表明,血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 检测可用于结直肠癌患者的辅助诊断,减少患者筛查结直肠癌的负担。但鉴于本研究为单中心回顾性研究,样本量小,存在一定局限性,研究结论有待进一步证实。

综上,结直肠癌患者血清 miR-106b-5p 呈现高表达、血清 miR-30a-5p 呈现低表达,且均与患者病情恶化进展、不良预后相关,检测血清 miR-106b-5p、miR-30a-5p 水平或可作为辅助结直肠癌的预后预测和诊断的有效手段。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张煌:提出研究方向、起草论文、撰写论文;鲁恒珍:数据收集和分析整理;周帅跃、郑华理:实施研究过程,进行文献调研与整理;朱爱萍:设计研究方案、研究思路、研究选题、修订论文、论文终审

参考文献

- [1] Zhang Y, Chen Z, Li J. The current status of treatment for colorectal cancer in China: A systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(40):e8242. DOI:10.1097/MD.00000000000008242.
- [2] Shan T, Chen S, Chen X, et al. Association of family history of tumors with clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(4):258-267. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000482.
- [3] Wang YG, He Q, Guo SQ, et al. Reduced serum miR-98 predicts unfavorable clinical outcome of colorectal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19):8345-8353. DOI:10.26355/eurrev_201910_19145.
- [4] Gu H, Gu S, Zhang X, et al. miR-106b-5p promotes aggressive progression of hepatocellular carcinoma via targeting RUNX3[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(15):6756-6767. DOI: 10.1002/cam4.2511.
- [5] Li X, Liu J, Liu M, et al. The Lnc LINC00461/miR-30a-5p facilitates progression and malignancy in non-small cell lung cancer via regulating ZEB2[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(7):825-836. DOI:10.

- 1080/15384101. 2020. 1731946.
- [6] Yu FB, Sheng J, Yu JM, et al. MiR-19a-3p regulates the Forkhead box F2-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway and affects the biological functions of colorectal cancer cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(6):627-644. DOI:10.3748/wjg.v26.i6.627.
- [7] Zhang N, Zhang PP, Huang JJ, et al. Reduced serum exosomal miR-874 expression predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2):664-672. DOI: 10.26355/eurrev_202001_20043.
- [8] 彭易, 彭秀达, 刘龙飞, 等. MicroRNA-203 在结直肠癌研究中的进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(12):2394-2396, 2400. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.049.
- [9] 肖慧敏, 柳青峰, 臧辉, 等. miR-17-92 通过靶向抑制 QKI 促进结直肠癌转移[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(4):398-402. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.017.
- [10] 江经斌. 结直肠癌肿瘤标志物的临床应用研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(8):860-864. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.025.
- [11] 姚青林, 王景杰, 李欢, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比率、C 反应蛋白/白蛋白比率、血小板/淋巴细胞比率与结直肠癌患者预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(6):595-598, 616. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.06.014.
- [12] 马骏, 张玉英, 陈树军, 等. 奥沙利铂不同给药方案联合卡培他滨对结直肠癌肝转移患者的疗效及生存率的影响[J]. *中国医药*, 2020, 15(4):593-596. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.04.027.
- [13] 杨晓波, 吴森, 彭孟寅, 等. 左强. 结肠癌组织中 miR-29b、Tiam1 的表达及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(2):81-84.
- [14] 高晓斌, 武雪亮, 赵铁峰, 等. DNMT1 和 DNMT3a 在结直肠癌中的表达、临床意义及相关性研究[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(1):17-20, 37.
- [15] 马楠, 马善新, 李燕, 等. 早期利尿联合加速康复外科理念对结、直肠癌患者术后恢复的影响[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11):98-101.
- [16] Zhu Z, Yang Q, Zhang B, et al. miR-106b promotes metastasis of early gastric cancer by targeting ALEX1 in vitro and in vivo[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(3):606-616. DOI: 10.33594/0000000043.
- [17] Liu H, Liu Y, Sun P, et al. Colorectal cancer-derived exosomal miR-106b-3p promotes metastasis by down-regulating DLC-1 expression[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(4):419-434. DOI: 10.1042/CS20191087.
- [18] Zhang GJ, Li JS, Zhou H, et al. MicroRNA-106b promotes colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting DLC1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1):73. DOI:10.1186/s13046-015-0189-7.
- [19] Zheng L, Zhang Y, Lin S, et al. Down-regulation of miR-106b induces epithelial-mesenchymal transition but suppresses metastatic colonization by targeting Prrx1 in colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):10534-10544.

(下转 1247 页)

液基薄层细胞 p16 免疫组化检测对宫颈非典型鳞状上皮的分流价值

赵芳, 马德勇, 王婷婷, 张岩, 董颖, 赵健

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2020AAA0105200)

作者单位: 100035 北京大学第四医院/北京积水潭医院妇产科(赵芳); 100034 北京大学第一医院妇产科(马德勇、张岩、赵健), 病理科(董颖); 100191 北京大学医学部(王婷婷)

通信作者: 赵健, E-mail: jianzhao@pku.edu.cn

【摘要】目的 探讨利用液基薄层细胞学检测(TCT)剩余宫颈细胞学标本进行宫颈细胞 p16 免疫组化检测在宫颈不典型鳞状上皮细胞(ASC)分流管理中的应用价值。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 10 月在北京大学第一医院就诊的 ASC 患者 109 例, 均经宫颈细胞学检查确诊, 对其宫颈细胞进行 p16 免疫细胞化学染色检测, 观察 p16 阳性表达情况及其与病理诊断的一致性, 并分析其诊断价值。**结果** 宫颈细胞 p16 表达阳性率随宫颈病变程度的加重而升高, 与宫颈病变级别呈正相关。ASC-US 患者 p16、HPV 阳性表达率在高级别鳞状上皮病变(HSIL)组和低级别鳞状上皮病变(LSIL)组与炎症反应组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 15.216, 9.866, P$ 均 < 0.01)。而 ASC-H 患者 p16、HPV 阳性表达率在 HSIL 组和 LSIL 组与炎症反应组比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 5.171, 5.367, P$ 均 > 0.05)。p16、HPV 诊断 ASC-US 的敏感度和阳性预测值均为 100%, p16 的特异度为 59.68%, 稍高于 HPV 的 48.39%, p16 的阴性预测值为 59.68%, 稍高于 HPV 的 48.39%, p16 的 AUC 为 0.884, 高于 HPV 的 0.798。**结论** 利用 TCT 剩余细胞学标本进行细胞 p16 免疫细胞化学检测, 可有效分流管理 ASC-US 患者, 优化阴道镜转诊流程, 提高 HSIL 的检出效率。

【关键词】 高级别鳞状上皮病变; 非典型鳞状上皮细胞; 液基薄层细胞学检测; p16; 高危人乳头瘤病毒

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.014

The value of p16 immunocytochemical stain of cervical cell in triaging cervical atypical squamous cells Zhao Fang*, Ma Deyong, Wang Tingting, Zhang Yan, Dong Ying, Zhao Jian. *Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Corresponding author: Zhao Jian, E-mail: jianzhao@pku.edu.cn

Funding program: National Key R & D Projects(2020AAA0105200)

【Abstract】Objective To investigate the application value of p16 immunohistochemical detection of cervical cells in the management of atypical squamous cells (ASC) by liquid based thin layer cytology (TCT) remaining cervical cytology specimens. **Methods** From January 2018 to October 2019, 109 patients with ASC in the First hospital of Peking University were selected. All of them were diagnosed by cervical cytology. P16 immunocytochemical staining was used to detect the positive expression of p16 and its consistency with pathological diagnosis, and its diagnostic value was analyzed. **Results** The positive rate of p16 expression in cervical cells increased with the severity of cervical lesions, and was positively correlated with the grade of cervical lesions. The positive expression rates of p16 and HPV in patients with ASC-US were significantly higher than those in patients with inflammatory response ($\chi^2 = 15.216, 9.866, P < 0.05$). There was no significant difference in the positive expression rates of p16 and HPV between HSIL group and LSIL group and inflammatory reaction group ($\chi^2 = 5.171, 5.367, P > 0.05$). The sensitivity and positive predictive value of p16 and HPV in ascus diagnosis were 100%. The specificity of p16 was 59.68%, which was slightly higher than 48.39% of HPV. The negative predictive value of p16 was 59.68%, slightly higher than 48.39% of HPV. The AUC of p16 was 0.884, higher than that of HPV (0.798). **Conclusion** The use of TCT remaining cytological specimens for p16 immunocytochemistry detection can effectively manage ASC-US patients, optimize the colposcopy referral process, and improve the detection efficiency of HSIL.

【Key words】 High grade squamous intraepithelial lesion; Atypical squamous cells; Liquid based cell lamina; p16; High risk papillomavirus

宫颈癌是严重危害妇女健康的第二大恶性肿瘤,病死率仅次于乳腺癌,已经成为全球性的公共卫生问题^[1]。若要达到 2030 年全世界范围内消除宫颈癌的目标,宫颈癌筛查仍然是目前我国宫颈癌诊治工作的基础。非典型鳞状细胞(atypical squamous cells, ASC)在巴氏(TBS)诊断系统判读结果中比例占第二,常规的分流方法对高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)检测存在特异度、阳性预测值偏低的局限性。因此临床亟待寻找新的技术手段或新的生物学标志物实现 ASC 风险分层管理。p16 抑癌基因蛋白表达作为早期宫颈癌的生物学标志物,因其具有较高的敏感度和特异度而备受关注^[2]。但研究多集中在对活检组织学标本进行 p16 检测,尽管标本常规病理诊断是“金标准”,但需完成筛查转诊阴道镜下有创操作才能取到标本,不能作为宫颈癌筛查手段。本研究对 ASC 宫颈癌筛查液基薄层细胞学检查剩余标本进行 p16 免疫组化染色检测,并与阴道镜活检组织病理 p16 免疫组化结果对比,探讨液基薄层细胞学 p16 对 ASC 人群分流的应用价值,以有效分流管理 ASC,提高子宫颈癌前病变检出率,报道如下。

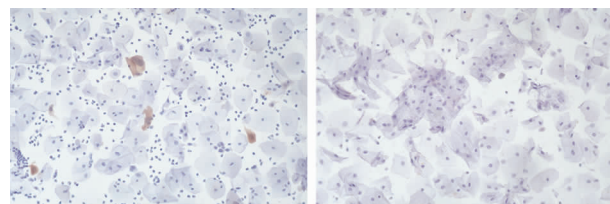
1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 10 月于北京大学第一医院妇产科就诊的 ASC 患者 109 例,均经宫颈细胞学检查确诊,年龄 21 ~ 68 (38.57 ± 9.74) 岁。排除早孕、哺乳期、HPV 治疗史、宫颈病变或宫颈癌手术史、放化疗史患者。所有患者进行标本刷宫颈脱落细胞采样、液基薄层细胞学 p16 检测和 HR-HPV 检测。全部患者 72 h 内无性生活、阴道上药、阴道检查和手术操作史。脱落细胞学采用 2014 年新修订的 TBS 报告方式进行判读获得 ASC 有效分析^[3]。ASC 又分为不明确意义的不典型鳞状细胞(ASC-US)74 例,不能除外上皮内高度病变(ASC-H)35 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 HR-HPV 检查 采用 HC-II 检测系统(美国 DIGENE 公司生产)对宫颈脱落细胞进行 HR-HPV DNA 检测,高危型别包括 18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 型,严格按试剂盒要求步骤依次完成。以检测结果 HR-HPV ≥ 1.0 pg/ml 判读为 HR-HPV 阳性。

1.3 液基薄层细胞 p16 检测 收集 109 例 ASC 患者液基薄层细胞检测剩余标本,采用广州江元医疗科技有限公司生产提供的全自动免疫细胞独立温控单独滴染染色机(JY-6000)和配套的 p16 抗体检测试剂盒(免疫细胞化学法),严格按试剂盒要求步骤依次完

成。普通光学显微镜下,以上皮细胞胞浆(或伴胞核)染为黄色为阳性,上皮细胞胞浆及胞核未见黄色为阴性,见图 1。所有标本均由同一名经验丰富的细胞学诊断医师阅片诊断。



p16 阳性

p16 阴性

图 1 患者液基薄层细胞 p16 阳性与阴性表现
(免疫细胞化学法, ×20)

1.4 阴道镜取材与组织学检查 液基薄层细胞学结果为 ASC-US 且 HR-HPV 阳性,或液基薄层细胞学结果为 ASC-H 及以上的患者转诊阴道镜,由阴道镜专职医师依据阴道镜操作规范进行检查。阴道镜检查发现宫颈可疑病变部位取活检,未发现病变需在血液循环丰富的区域取活检包括颈管内膜诊刮(ECC),并进行组织病理学检测。病理组织学阅片由 2 位专门的病理专家完成。分为慢性宫颈炎、低级别鳞状上皮内病变(LSIL,包括 HPV 相关改变和 CIN I 级)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL,包括 CIN II 和 CIN III 级和宫颈癌)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。计数资料用频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析法,绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC)检验 2 种方法对高级别病变的检验效能,分析两者临床诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASC-US 和 ASC-H 中 p16 在组织病理结果中分布情况 在液基薄层细胞学判读为 ASC-US 的 74 例标本中,p16 染色阳性 37 例(50.00%)。组织病理诊断结果为炎性反应或正常组中 p16 染色阳性率为 38.18%,LSIL 组为 57.14%,而 HSIL 组阳性率 100%。ASC-US 患者中,组织病理结果 HSIL 组 p16 染色阳性率 > LSIL 组 > 炎性反应或正常组,p16 阴性和阳性的病理结果分布差异有统计学意义($\chi^2 = 15.216, P = 0.001$),见表 1。

在液基薄层细胞学判读为 ASC-H 的 35 例标本中,p16 染色阳性结果 33 例(94.29%)。组织病理诊断结果为炎性反应或正常组 p16 染色阳性率为 85.71%,LSIL 组为 75.00%,HSIL 组为 100%。

ASC-H患者中,组织病理结果 p16 染色阳性率 HSIL 组 > 炎性反应或正常组 > LSIL 组, p16 阴性和阳性的病理结果分布差异无统计学意义($\chi^2 = 5.171, P > 0.05$),见表 1。

表 1 组织病理学结果不同类型患者的 p16 阳性分布 [例(%)]

组 别	ASC-US			ASC-H		
	例数	p16 +	p16-	例数	p16 +	p16-
炎性反应或正常组	55	21(38.18)	34(61.82)	7	6(85.71)	1(14.29)
LSIL 组	7	4(57.14)	3(42.86)	4	3(75.00)	1(25.00)
HSIL 组	12	12(100.00)	0	24	24(100.00)	0
χ^2 值		15.216			5.171	
P 值		0.001			0.075	

2.2 ASC-US 和 ASC-H 中 HPV 在组织病理结果中分布情况 在液基薄层细胞学判读为 ASC-US 的 74 例标本中,HPV 阳性 44 例(59.46%);组织病理诊断结果为炎性反应或正常组 HPV 阳性率 50.91%,LSIL 组为 57.14%,HSIL 组为 100%。ASC-US 患者中,HPV 阳性和阴性的病理结果分布差异有统计学意义($\chi^2 = 9.866, P = 0.007$)。ASC-H 患者中,HPV 阳性和阴性的病理结果分布差异无统计学意义($\chi^2 = 5.367, P = 0.068$),见表 2。

表 2 组织病理结果不同类型患者的 HPV 阳性分布比较 [例(%)]

组 别	ASC-US			ASC-H		
	例数	HPV +	HPV-	例数	HPV +	HPV-
炎性反应或正常组	55	28(50.91)	27(49.09)	7	3(42.86)	4(57.14)
LSIL 组	7	4(57.14)	3(42.86)	4	2(50.00)	2(50.00)
HSIL 组	12	12(100.00)	0	24	20(83.33)	4(16.67)
χ^2 值		9.866			5.367	
P 值		0.007			0.068	

2.3 p16、HPV 在 ASC-US 中的诊断价值 在液基薄层细胞学判读为 ASC-US 的 74 例标本中,p16、HPV 的敏感度和阳性预测值均为 100%,p16 的特异度为 59.68%,稍高于 HPV 的 48.39%,p16 的阴性预测值为 59.68%,稍高于 HPV 的 48.39%。p16 的 AUC 为 0.884,高于 HPV 的 0.798,见图 2,说明 p16 检验准确性高于 HPV,见表 3。

表 3 p16、HPV 在 ASC-US 中的诊断价值

指标	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	约登指数
p16	0.884	100.00	59.68	100.00	59.68	59.68
HPV	0.798	100.00	48.39	100.00	48.39	48.39

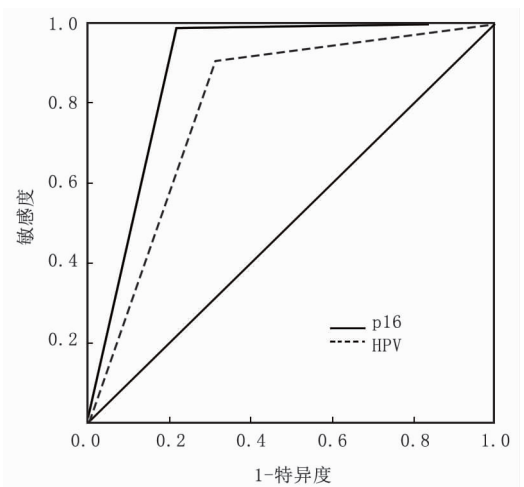


图 2 p16、HPV 识别高级别以上病变的 ROC 曲线

3 讨论

3.1 液基薄层细胞学 p16 检测 大量的流行病学调查和研究证实,持续性 HR-HPV 感染是宫颈癌和癌前病变的必要因素^[4],肿瘤抑制基因 p16 与 HPV 等多因素导致的宫颈癌发生、发展及预后密切相关^[5]。p16 基因为多肿瘤抑制基因,其表达的蛋白可直接参与调控细胞周期,通过抑制细胞增殖和分裂达到抑癌作用。正常细胞周期中表达的 p16 表现为抗增殖效应,因此在终末分化的上皮细胞中,正常水平下不能用免疫组化方法检测到。但在 HPV 相关的癌前病变和癌变中,代表确立和维持恶性表型的必要因素 E7 癌蛋白整合到宿主基因组内,结合 Rb 蛋白使其失活,细胞持续增殖聚集形成肿瘤,相应 p16 出现了强烈的过度表达而被测得。因此 p16 被认为是 HPV 感染转化的一个替代性标志物,用于在宫颈癌筛查中分流管理 HR-HPV 阳性的女性^[6-7]。

p16 检测 CIN II 级和更严重病变的敏感度与 HPV 检测相似,但特异度更高,可以显著增加高级别病变的诊断准确率,并作为组织病理学医生识别难以鉴别的 LSIL 和 HSIL 的依据。p16 阳性表达表示病毒存在,伴随着宫颈组织由正常发展到低级别病变、高级别病变、直至浸润癌的全过程,其阳性率逐渐增强,与 CIN 疾病具有显著的一致性^[8],并且 p16 蛋白的高表达代表了病毒活动整合能力,检测 p16 可以反映细胞恶变增殖能力,预示恶性肿瘤的侵袭性,初步推测宫颈癌的恶

性程度^[9]。

3.2 液基薄层细胞 p16、HR-HPV 在 ASC-US 的应用价值 宫颈癌和癌前病变从组织类型分为鳞癌和腺癌,鳞癌来源于鳞状上皮,占宫颈癌的 80% ~ 85%,识别鳞状上皮病变有助于做到大部分宫颈癌的早期识别。ASC-US 在子宫颈细胞学筛查结果中占 5.2% ~ 28%^[10],仅次于未见上皮内病变或恶性病变(NILM),在细胞学异常中占 59.3%^[11]。由于 TCT 的 TBS 系统分类法将标本质量作为报告的一部分,ASC-US 的判读多数是由于炎性反应刺激、制片技术差异、细胞数量少或细胞异常程度不足以诊断上皮病变等,干扰临床病理学医生而导致的排除性诊断。因此 ASC-US 的最终组织病理报告跨度很大,由正常的宫颈到早期浸润癌都有可能,其中仅有约 9.7% ASC-US 患者组织学病理确诊为高级别病变^[12]。本研究中 ASC-US 74 例,病理组织证实 HSIL 者 12 例,占比 16.22%。ASC-US 处理不当,可以导致漏诊或诊疗过度,为后续的不规范宫颈病变治疗带来隐患,因此更需要引起临床高度关注^[13-14]。

宫颈细胞学检查为初筛手段,在宫颈癌早期筛查中发挥了十分重要的作用。但一致性差,漏诊和误诊率高,尤其漏诊容易发生在细胞学诊断为 HSIL 以下的标本和腺癌。而 HR-HPV 阳性仅证明处于感染状态,对于大部分年轻女性可以在感染后的 6 ~ 9 个月通过表层宫颈细胞的自然脱落而清除掉 HPV,成为暂时性的一过性感染。但目前 HR-HPV 检测手段不能区分属于一过性感染还是持续性感染,即使持续性感染也不一定就是宫颈癌前病变或宫颈癌,也不能明确宫颈癌的发展阶段^[12]。因此尽管 HPV 检测具有较高的敏感度和阴性预测值,但特异度和阳性预测值较低^[15],而导致过度的治疗和干预造成医疗资源浪费。

本研究中细胞学 ASC-US 的 74 例患者中,炎性反应性疾病或正常高危型 HPV 阳性率可达 50.91% (28/55),因此单纯依靠 HPV 分流,会增加更多的阴道镜转诊次数。迫切需要引入有效简便用于分流的生物学标志物。本研究显示,p16 在正常宫颈鳞状细胞中或炎性反应中仅有 38.18% (21/55) 表达,但在 HSIL 中 100% 表达。p16 在一定程度上可以评估 HR-HPV 感染者发生高级别病变的可能性,以 p16 分流,双阳性转诊阴道镜检查,必要时取活检;单阳性可随访;双阴性可常规筛查,且适当延长随访时间^[16-17]。

3.3 液基薄层细胞 p16、HR-HPV 在 ASC-H 中的应用价值 细胞学 ASC-H 为细胞学形态的异常改变,具有 HSIL 某些细胞学的一些特征,但缺乏明确诊断 HSIL

的证据,被认为是特殊的可疑或不确定的 HSIL。ASC-H 的诊断特异度和一致性差,具有较高的误诊和漏诊率,且发生 CIN II 级以上的风险高。本研究发现,细胞学 ASC-H 的 35 例标本中,24 例组织学证实为 CIN II 级以上,占比 68.57%,与相关文献报道接近^[10]。研究发现,细胞学表现为 ASC-H,漏诊为 CIN II 级以上的几率高达 63.4%,这一诊断本身也是对 CIN II 级以上漏诊的独立高危因素^[18],因此对细胞学 ASC-H 的病例需更加关注,应直接转诊阴道镜,根据阴道镜检查结果选择不同的随访方式。ASC-H 的 HR-HPV 感染阳性率更高,因此采用 HR-HPV 分流没有更好的证据支持。本研究发现,在 ASC-H 患者中 p16 在正常宫颈鳞状细胞中或炎性反应中有 85.71% (6/7) 表达,在 HSIL 中仍是 100% 表达,考虑是因为 ASC-H 中炎性反应和正常的人数较少仅 7 例,导致差异无统计学意义,但 HSIL 中 p16 表达比率 100%,可见 p16 作为 ASC-H 的分流同样有较高的特异度。可以作为 ASC-H 的辅助检查手段,能减少漏诊高级别子宫颈病变的风险并指导后续的随访监测。

3.4 液基薄层细胞学 p16 弥补 TCT 的不足 TCT 和 p16 由同一病理医师阅片,对于 p16 阳性,即使细胞学未见异常,病理医师会有较高的警觉性进行重复仔细阅片以免漏诊,尤其对于 HSIL 和腺上皮病变。此外阴道镜检查时,对细胞学 HSIL、ASC-H、AGC 且 p16 阳性者,应增加血管丰富的部位活检率和颈管诊刮率。由于 p16 结果判读基于颜色的区别,相比 TCT 对细胞形态学的判读更为简单,易于实现数字化自动阅片,节省细胞学筛查的时间,增加结果的重复性和准确性。因此敏感度高的 p16 检测可一定程度弥补 TCT 的不足。

总之,液基薄层细胞学 p16 对 CIN II 级以上病变具有良好的敏感度和特异度,敏感度与 HR-HPV 相似且特异度更好,其表达与宫颈病变级别显著一致,有望成为 ASC-US 和 ASC-H 的有效分流方法,避免不必要过度的阴道镜转诊活检而破坏宫颈完整性。待今后扩大样本量进一步探讨液基薄层细胞 p16 在宫颈病变诊断和疾病治疗检测的价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵芳、马德勇:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王婷婷:进行统计学分析;张岩、董颖、赵健:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement [J].

- JAMA, 2018, 320 (7) : 674-686. DOI: 10. 1001/jama. 2018. 10897.
- [2] Tabrizi SN, Tan SE, von Knebel Doeberitz C, et al. Evaluation of P16INK4a immunostaining for the detection of high-grade changes in cervical cytology[J]. Pathology, 2015, 47 (4) : 314-319. DOI: 10. 1097/PAT. 0000000000000249.
- [3] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology[M]. Third Edition, Springer, 2015; 103-134.
- [4] Mills AM, Dirks DC, Poulter MD, et al. HR-HPV E6/E7 mRNA in situ hybridization; validation against PCR, DNA in situ hybridization, and p16 immunohistochemistry in 102 samples of cervical, vulvar, anal, and head and neck neoplasia[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41 (5) : 607-615. DOI: 10. 1097/PAS. 0000000000000800.
- [5] Barber BR, Biron VL, Klimowicz AC, et al. Molecular predictors of locoregional and distant metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 42 (1) : 53-60. DOI: 10. 1186/1916-0216-42-53.
- [6] Frega A, Pavone M, Sesti F, et al. Sensitivity and specificity values of high-risk HPV DNA, p16/ki-67 and HPV mRNA in young women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (24) : 10672-10677. DOI: 10. 26355/eurrev_201912_19765.
- [7] Zhu Y, Ren C, Yang L, et al. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1) : 271. DOI: 10. 1186/s12885-019-5492-9.
- [8] Zhang SK, Jia MM, Zhao DM, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in the detection of cervical precancer and cancer in China[J]. Cancer Epidemiol, 2019, 59 : 123-128. DOI: 10. 1016/j. canep. 2018. 12. 013.
- [9] Rokita W, Skawhlski D, Zmelonek-Znamirowska A, et al. Results of pap smears and immunoeytochemical detection of the p16 and Ki67 proteins in women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical Cancer[J]. Ginekologia Polska, 2012, 83 (11) : 822-826.
- [10] 王荣敏. 2011 年国际宫颈病理与阴道镜联盟阴道镜术语的解读与认识[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23 (3) : 223-225. DOI: 10. 13283/j. cnki. xdfekjz. 2014. 03. 018.
- [11] Catteau X, Simon P, Noel JC, et al. Evaluation of the oncogenic human papillomavirus DNA test with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening and the Importance of the ASC/SIL ratio; a belgian study[J]. ISRN Obstet Gynecol, 2014, 2014 : 1-5. DOI: 10. 1155/2014/536495.
- [12] Fakhreldin M, Elmasry K. Improving the performance of reflex Human Papilloma Virus (HPV) testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) : A retrospective study in a tertiary hospital in United Arab Emirates (UAE) [J]. Vaccine, 2016, 34 (6) : 823-830. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2015. 12. 011.
- [13] 陈飞, 任琛琛, 杨立, 等. HPV E6/E7mRNA、p16/Ki67 检测在 ASCUS 中的诊断价值[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28 (1) : 54-57. DOI: 10. 13283/j. cnki. xdfekjz. 2019. 01. 013.
- [14] Fakhreldin M, Elmasry K. Improving the performance of reflex human papilloma virus (HPV) testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) : a retrospective study in a tertiary hospital in United Arab Emirates (UAE) [J]. Vaccine, 2016, 34 (6) : 823-830. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2015. 12. 011.
- [15] Pendse AA, Bauer AE, Dodd L, et al. Increased rate of ASCUS diagnosis with concomitant request for high-risk human papillomavirus reflex testing may be due to cognitive bias[J]. Am J Clin Pathol, 2018, 149 (5) : 425-433. DOI: 10. 1093/ajcp/aqy011.
- [16] Silva DC, Goncalves AK, Cobucci RN, et al. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions - A systematic review[J]. Pathology Research and Practice, 2017, 213 (7) : 723-729. DOI: 10. 1016/j. prp. 2017. 03. 003.
- [17] Possati-Resende JC, Fregnani JH, Kerr LM, et al. The accuracy of p16/Ki-67 and HPV test in the detection of CIN2/3 in women diagnosed with ASC-US or LSIL [J]. PLoS One, 2015, 10 (7) : e0134445. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0134445.
- [18] Jin XW, Lipold L, McKenzie M, et al. Cervical cancer screening: what's new and what's coming [J]. Cleve Clin J Med, 2013, 80 (3) : 153-160. DOI: 10. 3949/ccjm. 80a. 12092.

(收稿日期: 2020 - 02 - 26)

(上接 1242 页)

- [20] Zhuang M, Zhao S, Jiang Z, et al. MALAT1 sponges miR-106b-5p to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via SLAIN2 enhanced microtubules mobility[J]. EBioMedicine, 2019, 41 : 286-298. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2018. 12. 049.
- [21] Fu X, Shen Y, Wang W, et al. MiR-30a-5p ameliorates spinal cord injury-induced inflammatory responses and oxidative stress by targeting Neurod 1 through MAPK/ERK signalling[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45 (1) : 68-74. DOI: 10. 1111/1440-1681. 12856.
- [22] 曹晖, 张申, 刘琦, 等. 长链非编码 RNA RP11 - 110 G21. 1 在结肠癌中的表达及其机制研究[J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (12) : 1236 - 1240. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 12. 011.
- [23] 高晓斌, 武雪亮, 赵轶峰, 等. 结直肠癌组织中 DNA 甲基转移酶-1 和钠氢交换子调节因子 1 的表达、临床意义及相关性[J]. 中国医药导报, 2020, 17 (2) : 20-24.
- [20] Li W, Liu C, Zhao C, et al. Downregulation of $\beta 3$ integrin by miR-30a-5p modulates cell adhesion and invasion by interrupting Erk/Ets 1 network in triple-negative breast cancer[J]. Int J Oncol, 2016, 48 (3) : 1155-1164. DOI: 10. 3892/ijo. 2016. 3319.
- [21] Jia Z, Wang K, Wang G, et al. MiR-30a-5p antisense oligonucleotide suppresses glioma cell growth by targeting SEPT7 [J]. PLoS One, 2013, 8 (1) : e55008. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0228340.
- [22] Quan X, Li X, Yin Z, et al. p53/miR-30a-5p/ SOX4 feedback loop mediates cellular proliferation, apoptosis, and migration of non-small-cell lung cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (12) : 22884-22895. DOI: 10. 1002/jcp. 28851.

(收稿日期: 2020 - 04 - 29)

基于每搏量变异度的液体复苏方式对脓毒症休克患者组织氧代谢及预后的影响

玛依拉·阿扎提, 肖克来提·霍加合买提, 李吉明, 彭鹏

基金项目: 国家自然科学基金—地区科学基金项目(81860335)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院急救·创伤中心急诊内科

通信作者: 彭鹏, E-mail: pengpeng4949@126.com

【摘要】目的 观察基于每搏量变异度(SVV)的液体复苏方式对脓毒症休克患者组织氧代谢及预后的影响。**方法** 选择 2017 年 8 月—2019 年 9 月新疆医科大学第一附属医院急救·创伤中心急诊内科收治脓毒症休克患者 98 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各 49 例。对照组给予常规治疗, 观察组给予 SVV 指导下的液体复苏治疗, 观察 2 组患者血流动力学指标[心率(HR)、心排指数(CI)、平均动脉压(MAP)]及部分组织灌注指标[乳酸(Lac)、尿量、中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)]、全身氧代谢指标[氧供(DO₂)、氧耗(VO₂)]变化情况, 并分析 2 组患者预后情况。**结果** 与复苏前比较, 复苏后 2 组患者 HR 下降、MAP 升高, 且观察组较对照组变化明显($t/P = 24.755/0.000, 8.705/0.000$); 与复苏前比较, 2 组患者复苏后的 Lac 水平降低, 尿量增加, ScvO₂ 水平升高, 且观察组较对照组变化更明显($t/P = 12.762/0.000, 2.580/0.011, 6.336/0.000$); 与复苏前比较, 2 组患者复苏后 DO₂ 无明显变化, VO₂ 水平升高, 且观察组升高较对照组更明显($t/P = 0.285/0.776, 13.356/0.000$)。观察组 14 d 病死率明显低于对照组($\chi^2 = 3.879, P = 0.048$), 2 组 28 d 病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 在 28 d 存活的患者中, 观察组 ICU 住院时间、机械通气时间明显较对照组缩短, APACHE II 评分较对照组降低($t/P = 7.107/0.000, 14.584/0.000, 16.677/0.000$)。**结论** 基于 SVV 的液体复苏方式较常规治疗更有助于改善患者血流动力学及组织氧代谢障碍, 并可改善患者预后, 具有临床应用价值。

【关键词】 每搏量变异度; 脓毒症休克; 液体复苏; 组织氧代谢; 预后

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.015

Influence of fluid resuscitation method based on stroke volume variability on tissue oxygen metabolism and prognosis of patients with septic shock Mayra Azat, Xiaokelaiti Huojiahemaiti, Li Jiming, Peng Peng. Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Peng Peng, E-mail: pengpeng4949@126.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China Regional Science Foundation (81860335)

【Abstract】Objective To observe the effect of fluid resuscitation based on stroke volume variability (SVV) on tissue oxygen metabolism and prognosis of patients with septic shock. **Methods** From August 2017 to September 2019, 98 patients with septic shock admitted to the Emergency Department of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University in the Emergency Department of Trauma Center were selected as the research objects, and were divided into the control group and the observation group using a random number table, each with 49 example. The control group was given conventional treatment, and the observation group was given liquid resuscitation under the guidance of SVV. Hemodynamic indexes [heart rate (HR), cardiac output index (CI), mean arterial pressure (MAP)] and partial tissue perfusion were observed in the two groups. The changes of indicators [lactate (Lac), urine output, central venous oxygen saturation (ScvO₂)], systemic oxygen metabolism indicators [oxygen supply (DO₂), oxygen consumption (VO₂)], and the prognosis of the two groups were analyzed. **Results** Compared with before resuscitation, HR decreased and MAP increased in the two groups after resuscitation, and the observation group changed significantly compared with the control group ($t/P = 24.755/0.000, 8.705/0.000$). Compared with before resuscitation, the Lac level of the two groups after resuscitation decreased, the urine output increased, and the ScvO₂ level increased, and the observation group changed more significantly than the control group ($t/P = 12.762/0.000, 2.580/0.011, 6.336/0.000$). Compared with before resuscitation, the DO₂ of the two groups of patients did not

change significantly after resuscitation, and the level of VO_2 increased, and the increase in the observation group was more significant than that in the control group ($t/P = 0.285/0.776, 13.356/0.000$). The 14-day mortality rate of the observation group was significantly lower than that of the control group ($\chi^2 = 3.879, P = 0.048$), and there was no significant difference in the 28-day mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). Among patients who survived 28 days, the length of ICU hospitalization and mechanical ventilation in the observation group were significantly shorter than those in the control group, and the APACHE II score was lower than that in the control group ($t/P = 7.107/0.000, 14.584/0.000, 16.677/0.000$). **Conclusion** SVV-based fluid resuscitation is more helpful than conventional treatment to improve the patient's hemodynamics and tissue oxygen metabolism disorders, and can improve the prognosis of patients, and has clinical application value.

【Key words】 Stroke volume variability; Septic shock; Fluid resuscitation; Tissue oxygen metabolism; Prognosis

脓毒症是由寄生虫、病毒、细菌及真菌等病原体感染所致的一种全身炎性反应综合征,为 ICU 常见的一种疾病^[1],严重时可发生休克^[2]。脓毒症休克患者会出现大量液体外渗至第三间隙,全身血管扩张及毛细血管通透性增加等症状,从而使其有效循环容量不足,导致急性循环衰竭^[3]。因此脓毒症休克是 ICU 中重要的死亡原因,已引起医护人员的广泛关注^[4]。临床上对脓毒症休克治疗的主要方式为充分的液体复苏^[5],液体复苏治疗过程中需密切关注液体反应性。每搏量变异度(SVV)可有效反映液体复苏过程中的液体反应,基于 SVV 的液体复苏方式对脓毒症休克而言,可有效避免复苏不充分或过度复苏^[6]。现应用基于 SVV 的液体复苏治疗脓毒症休克患者,分析其对组织氧代谢及预后的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017 年 8 月—2019 年 9 月新疆医科大学第一附属医院急救·创伤中心急诊内科收治脓毒症休克患者 98 例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组(49 例)和观察组(49 例),2 组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。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者家属知情同意并签署同意书。

表 1 2 组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n = 49$)	观察组 ($n = 49$)	t/χ^2 值	P 值
男/女(例)	24/25	22/27	0.041	0.839
平均年龄(岁)	68.25 $\pm$ 7.14	68.76 $\pm$ 7.35	0.348	0.729
APACHE II 评分(分)	21.29 $\pm$ 1.57	21.35 $\pm$ 1.68	0.183	0.855
MODS 评分(分)	8.79 $\pm$ 1.83	8.82 $\pm$ 1.76	0.083	0.934
原发病[例(%)]			0.563	0.755
重症肺炎	24(48.98)	25(51.02)		
重症胰腺炎	19(38.78)	16(32.65)		
腹腔感染	6(12.24)	8(16.33)		
合并症[例(%)]				
高血压	14(28.57)	12(24.49)	0.052	0.819
糖尿病	8(16.33)	10(20.41)	0.068	0.794

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合脓毒症休克诊断标准^[7];②病历资料完整者。(2)排除标准:①入院 24 h 内死亡者;②心、肝、肾功能异常者;③自身免疫系统疾病患者;④妊娠期及哺乳期妇女;⑤恶性肿瘤患者。

1.3 治疗方法 2 组患者均给予常规治疗,包括控制血糖、保护重要脏器及抗生素治疗等,并通过心电监护仪对患者生命体征进行监测。右侧颈内静脉穿刺置入双腔静脉导管,检测中心静脉压。在以上治疗基础上,观察组基于 SVV 的液体复苏治疗方式(SVV $\geq 12\%$ 时可继续补液;SVV $< 12\%$ 时减慢补液的速度或限制补液)进行股动脉穿刺后置入动脉热稀释导管,并连接监护仪,进行 PiCCO 技术(德国 Pulsio 公司)监测 SVV。液体复苏 6 h 后,以患者的平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg、尿量 ≥ 0.5 ml $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 及中心静脉血氧饱和度(ScvO₂) $\geq 70\%$ 为达标。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血流动力学指标检测:复苏前及复苏后 6 h,采用 PulsioFlex 心输出量测量仪(型号 PC4000,德国 Utah Medical Products Ltd)观察心率(HR)、MAP 及心脏指数(CI),心输出量测量 3 次,取平均值。

1.4.2 组织灌注指标及全身氧代谢指标检测:复苏前及复苏后 6 h,采集患者中心静脉血、动脉血,采用血气分析仪(型号 i-STAT300G,美国雅培公司生产)进行血气分析,包括乳酸(Lac)、氧供(DO₂)、氧耗(VO₂)等, PulsioFlex 心输出量测量仪测量 ScvO₂。相关计算公式^[8]: DO₂ = 1.34 $\times$ CO $\times$ Hb $\times$ SaO₂, VO₂ = 1.34 $\times$ CO $\times$ Hb $\times$ (SaO₂ - SvO₂);复苏前及复苏后 6 h,观察采集尿量情况。

1.4.3 预后情况:记录患者 ICU 住院时间、机械通气时间、治疗 3 d 后 APACHE II 评分,记录 14 d 和 28 d 患者病死率。

1.5 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 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t

检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组复苏前后血流动力学指标比较 复苏前2组HR、CI、MAP比较差异无统计学意义($P>0.05$),复苏后2组患者HR下降、MAP上升,且观察组变化较对照组更明显($P<0.05$),见表2。

表2 2组患者复苏前后血流动力学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	HR(次/min)	CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	MAP(mmHg)
对照组 (n=49)	复苏前	127.26±6.63	3.85±1.12	53.87±3.21
	复苏后	98.85±4.15	3.93±1.15	87.86±3.14
观察组 (n=49)	复苏前	127.89±6.74	3.86±1.08	53.94±3.16
	复苏后	78.17±4.12	3.98±1.21	93.48±3.25
t/P 对照组内值	25.425/0.000	0.349/0.728	52.986/0.000	
t/P 观察组内值	44.059/0.000	0.518/0.606	61.059/0.000	
t/P 治疗后组间值	24.755/0.000	0.210/0.834	8.705/0.000	

2.2 2组复苏前后组织灌注指标比较 与复苏前比较,2组患者复苏后的Lac水平降低、尿量增加、ScvO₂水平升高,且观察组变化较对照组更明显($P<0.05$),见表3。

表3 2组患者复苏前后组织灌注指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	Lac(mmol/L)	尿量(ml·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	ScvO ₂ (%)
对照组 (n=49)	复苏前	4.52±0.79	0.42±0.19	58.72±3.52
	复苏后	3.15±0.63	0.62±0.22	71.12±3.64
观察组 (n=49)	复苏前	4.59±0.76	0.44±0.15	58.68±3.65
	复苏后	1.46±0.68	0.74±0.24	75.85±3.75
t/P 对照组内值	9.491/0.000	4.816/0.000	17.142/0.000	
t/P 观察组内值	21.485/0.000	7.420/0.000	22.967/0.000	
t/P 治疗后组间值	12.762/0.000	2.580/0.011	6.336/0.000	

2.3 2组复苏前后全身氧代谢指标比较 与复苏前比较,复苏后2组患者DO₂无明显变化($P>0.05$),VO₂水平升高,且观察组变化较对照组更明显($P<0.01$),见表4。

表4 2组患者复苏前后全身氧代谢指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	DO ₂ (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)	VO ₂ (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)	
对照组 (n=49)	复苏前	179.04±13.53	586.14±23.66	
	复苏后	183.26±15.46	783.24±35.24	
观察组 (n=49)	复苏前	179.35±14.08	585.39±24.45	
	复苏后	184.18±16.53	879.59±36.17	
t/P 对照组内值	1.438/0.154	32.505/0.000		
t/P 观察组内值	1.557/0.123	47.171/0.000		
t/P 治疗后组间值	0.285/0.776	13.356/0.000		

2.4 2组预后情况比较 观察组14d病死率为

12.24%,低于对照组的30.61%($\chi^2=3.879, P=0.048$);观察组28d病死率为32.65%,对照组为36.73%,2组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.045, P=0.832$);在28d存活的患者中,观察组ICU住院时间、机械通气时间短于对照组,APACHE II评分低于对照组($P<0.01$),见表5。

表5 复苏后2组患者预后情况比较 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	例数	ICU住院时间(d)	机械通气时间(d)	APACHE II评分(分)
对照组	49	11.24±1.64	7.23±0.63	14.24±1.64
观察组	49	8.73±1.85	5.46±0.57	9.76±0.92
t值		7.107	14.584	16.677
P值		0.000	0.000	0.000

3 讨论

脓毒症是一种全身炎症反应综合征,随着我国人口老龄化加剧、抗生素滥用及慢性病患病率增加,脓毒症的发生率也在不断增加,其中脓毒症休克是脓毒症最严重的表现形式,患者具有极高的病死率^[9-10]。脓毒症休克是微循环障碍导致的疾病,主要机制为随着脓毒症病情的发展,患者的血管通透性增加,导致大量液体渗入到组织间隙中,从而使有效循环血量不足,加上疾病的自身消耗,机体各个器官的需氧量增加,导致相对缺氧,最终引发休克^[11-12]。因此,充分的液体复苏是治疗休克的关键。

液体复苏是治疗脓毒症休克的重要手段,通过补充有效循环的血量,从而维持机体重要器官的组织灌注和微循环^[13]。优化液体复苏方式,避免并发症的发生,是治疗脓毒症休克的热点。在对脓毒症休克治疗时,密切监测患者的血流动力学变化,对其疗效评价及预后判断有着积极意义^[14]。相关研究证实,SVV是评估脓毒症休克患者血管容积及液体反应性的敏感指标。本结果显示,在SVV指导下的液体复苏方式,可更加精确的补液,使血管内渗透压趋向正常,间隙液体回流到血管,有效调整血容量,同时加速心脏收缩功能的恢复,对患者的血流动力学具有更好的保护作用。

休克患者最显著的病理特征为组织呈低灌注状态^[15]。意识状态、尿量及毛细血管充盈状态等均可反映灌注的状况^[16]。Lac可反映机体组织微循环灌注及缺氧程度,高Lac水平是反映组织低灌注的标志^[17]。ScvO₂可反映氧输送与氧消耗之间的平衡,当前者小于后者时ScvO₂下降,可作为脓毒症休克复苏的重要监测指标^[18]。尿量可反映肾脏灌注情况,也可作为脓毒症休克组织灌注的监测指标^[19]。本结果显示,在

SVV 指导下的液体复苏,可对脓毒症休克进行早期纠正,增加氧输送,同时提高 Lac 清除率,改善肺血管收缩,降低前负荷,从而纠正外周血管扩张增加后负荷,提高组织灌注。

脓症患者发生休克时,组织的低灌注和血流动力学的异常,会造成组织缺血缺氧,氧供与氧耗不平衡,即 VO_2 对 DO_2 的病理性依赖^[20]。因此在脓毒症休克患者早期,改善组织氧代谢,提高氧输送是治疗的目标。本研究结果显示,基于 SVV 的液体复苏治疗方式,可提高氧输送,改善机体各脏器的供氧,纠正组织乏氧代谢状态。在保障组织灌注充足的同时,可提高细胞对氧和营养物质的充分利用,减少器官功能障碍,提高液体复苏的效果,实现早期达标,降低短时间内患者的病死率,避免容量过负荷和肺水肿加重,缩短 ICU 住院及机械通气时间,改善患者预后。

综上所述,应用基于 SVV 的液体复苏方式治疗脓毒症休克,可有效改善患者血流动力学异常和组织低灌注状态,改善其预后,可为脓毒症休克治疗提供一种新思路与方法。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

玛依拉·阿扎提:提出研究方向、研究思路,研究选题,论文撰写,论文审核;肖克来提·霍加合买提:设计研究方案、研究流程;李吉明:分析试验数据,进行文献调研与整理,论文修改;彭鹏:进行统计学分析,设计论文框架,实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 王昌理,薄禄龙,邓小明. 单核/巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(4):381-384. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- [2] Rochwerg B, Millen T, Austin P, et al. Fluids in sepsis and septic shock (FISSH): Protocol for a pilot randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2017, 7(7):e017602. DOI:10.1136/bmjopen-2017-017602.
- [3] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(5):486-489. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [4] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(9):809-818. DOI:10.1056/NEJMoal705716.
- [5] 江利冰,李瑞杰,张斌,等. 2016 年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3):263-266. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.004.
- [6] Rathore A, Singh S, Lamsal R, et al. Validity of pulse pressure variation (PPV) compared with stroke volume variation (SVV) in predicting fluid responsiveness[J]. Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation, 2017, 45(4):210-217. DOI:10.5152/TJAR.2017.

- 04568.
- [7] 王洪亮,章志丹,黄伟. 拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南(2016)的解读与展望[J]. 中华重症医学电子杂志:网络版, 2017, 3(1):26-32. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2017.01.007.
- [8] 杜薇,刁玉刚,周锦,等. 低温环境暴露对失血性休克猪全麻期间血流动力学和氧代谢的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(2):247-250. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.02.031.
- [9] Meddeb B, Hajje Z, Romdhani C, et al. Effects of levosimendan on cellular metabolic alterations in patients with septic shock: a randomised controlled study[J]. Intensive Care Medicine Experimental, 2015, 3(1):A811. DOI:10.1186/2197-425X-3-S1-A811.
- [10] Wei C, Louis H, Schmitt M, et al. 494-Effects of low doses of esmolol on cardiac and vascular function in experimental septic shock[J]. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2017, 9(2):407. DOI:10.1016/S1878-6480(17)30373-7.
- [11] National Institute for health and care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management[J]. Bju International, 2018, 121(4):497-514. DOI:10.1111/bju.14179.
- [12] Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, et al. Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock[J]. Journal of Intensive Care, 2018, 6(1):12. DOI:10.1186/s40560-018-0280-1.
- [13] 何苑棉. 糖皮质激素联合目标液体复苏法对脓毒症休克患儿组织灌注指标、免疫功能及乳酸清除率的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(2):176-179. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2018.02.018.
- [14] 姜相明,游道峰,赵红敏,等. 早期小剂量糖皮质激素对脓毒症休克患者血流动力学及预后的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(7):901-904. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.012.
- [15] 周庆涛. 脓毒症:临床如何判别组织低灌注[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9):680-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.005.
- [16] 冯彦虎,谷保红,胡继科,等. “灌溉法”防治小体积肝移植后门静脉高压[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(5):327-331. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.05.012.
- [17] 单怡俊,崔云. 脓毒性休克定义中加入血乳酸的意义[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(7):491-494. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.07.003.
- [18] 樊培志,李春明,窦鹏娟,等. 老年脓毒症休克患者血清 NT-proBNP、SCVO₂、P(v-a)CO₂ 的变化与预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(23):3249-3251. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.012.
- [19] 吴江松,赵宏胜,崔晓莉. 肾脏相关生物标志物在脓毒症急性肾损伤早期评价中的临床意义[J]. 中华重症医学电子杂志, 2019, 5(2):132-138. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.02.010.
- [20] Li J. Evolution of the concept of oxygen transport in the critically ill, with a focus on children after cardiopulmonary bypass[J]. Cardiology in the Young, 2018, 28(2):186-191. DOI:10.1017/S1047951117001706.

(收稿日期:2020-06-29)

罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞对开胸手术应激反应的影响

苗国瑞, 王忠义, 王福朝, 张同军, 孙学飞, 靳红绪, 陈金辉

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20181574)

作者单位: 053000 河北省衡水市哈励逊国际和平医院麻醉科

通信作者: 王忠义, E-mail: wzy13633185812@163.com

【摘要】目的 观察罗哌卡因复合地佐辛在胸椎旁神经阻滞开胸手术中对应激反应的影响。**方法** 选取 2017 年 6 月—2018 年 5 月哈励逊国际和平医院麻醉科择期行开胸手术肺叶切除患者 60 例, 随机数字表法将患者均分为对照组(C 组)、罗哌卡因组(R 组)、罗哌卡因复合地佐辛组(D 组), 各 20 例。3 组均行全凭静脉麻醉, C 组不行椎旁神经阻滞; R 组采用罗哌卡因胸椎旁神经阻滞; D 组采用罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞。检测 3 组患者麻醉前(T0)、术毕即刻(T1)、术后 6 h(T2)血浆肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇浓度及血清白介素-6(IL-6)、IL-10 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 浓度; 记录 3 组患者术后 30 min 及术后 60 min 时 VAS 评分、术后 48 h 内使用 PCIA 次数及不良反应发生例数。**结果** 3 组患者 T1、T2 时点血浆 E、NE 及皮质醇浓度, 较 T0 时点升高(C 组: $F/P = 576.824/0.000, 1075.002/0.000, 91.299/0.000$; R 组: $F/P = 144.243/0.000, 324.071/0.000, 45.779/0.000$; D 组: $F/P = 178.720/0.000, 321.495/0.000, 71.362/0.000$); 与 C 组比较, D 组、R 组 T1、T2 时点血浆 E、NE 及皮质醇浓度降低($P < 0.05$)。3 组患者 T1、T2 时点血清 IL-6、IL-10 及 TNF- α 浓度, 较 T0 时点升高(C 组: $F/P = 4042.066/0.000, 6845.810/0.000, 512.986/0.000$; R 组: $F/P = 1375.622/0.000, 7743.938/0.000, 286.990/0.000$; D 组: $F/P = 1720.260/0.000, 3165.305/0.000, 226.081/0.000$); 与 C 组比较, D 组、R 组 T1、T2 时点血清 IL-6、TNF- α 浓度降低($P < 0.05$), IL-10 浓度升高($P < 0.05$)。术后 30 min、术后 60 min VAS 评分比较, D 组 < R 组 < C 组($P < 0.05$)。术后 48 h 内镇痛泵按压次数比较, D 组 < R 组 < C 组($P < 0.05$)。D 组与 R 组术后 48 h 不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞能在一定程度减轻开胸手术后的应激反应, 术后镇痛效果较好, 且不增加术后不良反应发生率。

【关键词】 胸椎旁神经阻滞; 罗哌卡因; 地佐辛; 应激反应; 炎症因子; 视觉模拟评分

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.016

Effect of Ropivacaine combined with dezocine thoracic paravertebral nerve block on stress response during thoracotomy Miao Guorui, Wang Zhongyi, Wang Fuchao, Zhang Tongjun, Sun Xuefei, Jin Hongchu, Chen Jinhui. Department of Anesthesia, Harrison International Peace Hospital, Hebei Province, Hengshui 053000, China

Corresponding author: Wang Zhongyi, E-mail: wzy13633185812@163.com

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20181574)

【Abstract】Objective To observe the effect of Ropivacaine combined with dezocine on the stress response during thoracic paravertebral nerve block thoracotomy. **Methods** From June 2017 to May 2018, 60 patients with elective thoracotomy for lobectomy were selected from the Department of Anesthesiology, Harrison International Peace Hospital, and the patients were divided into control group (group C) and Ropivacaine group by random number table method. (R group), Ropivacaine combined with dezocine group (D group), 20 cases each. All 3 groups underwent intravenous anesthesia, and no paravertebral nerve block in group C. The R group received thoracic paravertebral nerve block with Dezocine. In group D, thoracic paravertebral nerve block was performed with Ropivacaine combined with dezocine. Detect plasma epinephrine (E), norepinephrine (NE), cortisol concentration and serum interleukin 6 (IL-6) before anesthesia (T0), immediately after surgery (T1), and 6 hours after surgery (T2) in 3 groups of patients, IL-10 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) concentration. The VAS scores at 30 min and 60 min after surgery, the number of PCIA used within 48 hours after surgery, and the number of adverse reactions in the 3 groups were recorded. **Results** The plasma E, NE and cortisol concentrations at T1 and T2 in

the three groups were higher than those at T0 (group C: $F/P = 576.824/0.000$, $1\,075.002/0.000$, $91.299/0.000$; group R: $F/P = 144.243/0.000$, $324.071/0.000$, $45.779/0.000$; Group D: $F/P = 178.720/0.000$, $321.495/0.000$, $71.362/0.000$). Compared with group C, plasma E, NE and cortisol concentrations at T1 and T2 in group D and R decreased ($P < 0.05$). Serum IL-6, IL-10 and TNF- α concentrations at T1 and T2 in the three groups were higher than those at T0 (group C: $F/P = 4\,042.066/0.000$, $6\,845.810/0.000$, $512.986/0.000$; group R: $F/P = 1\,375.622/0.000$, $7\,743.938/0.000$, $286.990/0.000$; Group D: $F/P = 1\,720.260/0.000$, $3\,165.305/0.000$, $226.081/0.000$). Compared with group C, serum IL-6 and TNF- α concentrations at T1 and T2 in group D and R decreased ($P < 0.05$), and the concentration of IL-10 increased ($P < 0.05$). Comparison of VAS scores at 30 min and 60 min after surgery, group D < group R < group C ($P < 0.05$). Comparison of the number of analgesic pump compressions within 48 hours after operation, group D < group R < group C ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between group D and group R at 48 h after surgery ($P > 0.05$). **Conclusion** Ropivacaine combined with dezocine thoracic paravertebral nerve block can reduce the stress response after thoracotomy to a certain extent, and the postoperative analgesia effect is better without increasing the incidence of postoperative adverse reactions.

【Key words】 Thoracic paravertebral nerve block; Ropivacaine; Dezocine ;Stress response; Inflammatory factor; VAS score

由于开胸手术巨大的创伤,单纯全麻很难有效抑制其引起的应激反应,会对患者术后恢复产生不利影响。减轻应激反应及开胸术后疼痛,对改善患者预后具有重要意义。目前倡导的多模式镇痛方式中,胸椎旁神经阻滞(thoracic paravertebral blockade,TPVB),具有良好的镇痛效果,镇痛效果与硬膜外镇痛相比并无差异,且不良反应发生率低^[1-3]。随着可视化超声技术的发展,已被麻醉医生广泛接受并用于临床术后镇痛中。地佐辛作为一种阿片受体激动—拮抗剂,其呼吸循环抑制轻^[4],已成为临床术后镇痛的一线阿片类镇痛药。研究证实^[5],小剂量阿片类药物加入局麻药用于外周神经阻滞,能增强镇痛效果,延长术后镇痛时间。本研究通过观察罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞对开胸手术应激反应的影响,探讨罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞在开胸手术中的应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2017年6月—2018年5月哈励逊国际和平医院麻醉科择期行开胸手术肺叶切除患者60例,男34例,女26例。纳入标准:(1)年龄15~70岁;ASA分级为I~Ⅲ级;体质量45~90 kg。(2)有一定文化水平和文字理解能力,能正确理解视觉模拟(VAS)评分系统。(3)术中采用全凭静脉的全身麻醉方式,并同意术后接受患者自控静脉镇痛(PCA)。排除标准:(1)合并严重心、脑、肺疾病者;(2)凝血功能异常者;(3)合并严重肝、肾功能障碍者;(4)穿刺部位有感染、肿瘤、背部严重畸形者;(5)患有严重精神疾病,不能配合麻醉操作者;(6)局麻药过敏者。将患者按随机数字表法分为对照组(C组)、罗哌卡因组(R组)、罗哌卡因复合地佐辛组(D组),各20例。3组患

者性别、年龄、身高、体质量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审核,所有患者麻醉前均知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)
C组	20	11/9	62.46 $\pm$ 8.65	169.65 $\pm$ 7.35	67.31 $\pm$ 7.34
R组	20	12/8	62.04 $\pm$ 9.15	170.33 $\pm$ 8.42	66.64 $\pm$ 7.49
D组	20	11/9	62.15 $\pm$ 8.32	171.28 $\pm$ 6.52	67.56 $\pm$ 6.79

1.2 麻醉方法 3组患者均采用全凭静脉麻醉方法,胸椎旁神经阻滞均于全身麻醉前15 min实施,3组患者均于术毕启动PCIA术后镇痛。术前常规禁食10~12 h、禁饮4~8 h,手术开始前30 min在病房肌肉注射阿托品0.5 mg、苯巴比妥钠0.1 g,入室后连接多功能心电监护仪监测心电图(ECG)、心率(HR)、氧饱和度(SaO₂)、血压(BP),建立外周静脉通道和颈内静脉通道,必要时可行动脉穿刺置管测量动脉血压和中心静脉压。麻醉诱导前15 min,由同一位经验丰富的麻醉医生在B型超声引导下,根据开胸部位行相应肋间的椎旁神经阻滞:D组采用0.375%罗哌卡因(含地佐辛0.1 mg/kg)0.3 ml/kg;R组采用0.375%罗哌卡因0.3 ml/kg;C组不行椎旁神经阻滞。麻醉诱导:外周静脉依次给予咪达唑仑0.04 mg/kg、舒芬太尼0.35~0.40 μ g/kg、丙泊酚1.5 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵0.2 mg/kg,诱导满意后进行双腔支气管插管,纤维支气管镜验证插管成功后行机械通气控制呼吸,设置潮气量为8~10 ml/kg,呼吸频率为12~16次/min,吸呼时间比为1:2,术中用微量注射泵持续输入,丙泊酚靶控浓度2.5~3.5 mg/ml,瑞芬太尼靶控浓度2~6 ng/

ml 维持麻醉,控制血压数值在基础血压 - 20% ~ + 10% 范围内,维持 BIS 40 ~ 60,并间断给予顺式阿曲库铵 0.04 ~ 0.08 mg/kg 维持手术所需的肌肉松弛,缝合皮肤时停止丙泊酚和瑞芬太尼的输注。

1.3 观察指标与方法 (1)应激反应指标检测:采集 3 组患者麻醉前(T0)、术毕即刻(T1)、术后 6 h(T2)静脉血,采用放射免疫法测定血浆肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)及皮质醇浓度,使用仪器为 DFM-96 型多管放射免疫计数器,试剂盒购自德国 DSL 公司。(2)R、HR、SaO₂ 测定:记录 T0、T1、T2 的 R、HR、SaO₂。(3)血清炎性指标检测:T0、T1、T2 时用 ELISA 法检测血清白介素-6(IL-6)、IL-10 及肿瘤坏死因子 α(TNF-α)浓度,试剂盒购自上海希美生物制剂公司。(4)术后疼痛指标:视觉模拟评分(VAS 评分),记录 3 组患者术后 30 min 及术后 60 min 时 VAS 评分,以及术后 48 h 内使用 PCIA 次数。(5)不良反应:记录术后 48 h 内不良反应发生例数。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组间比较采用单因素方差分析;计数资料用频数或率(%)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 组患者各时点血浆肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质醇浓度比较 3 组患者 T1、T2 时点 E、NE 及皮质醇浓度高于 T0 时点(*P* < 0.01)。3 组患者 E、NE 及皮质醇浓度组间比较,D 组、R 组 T1、T2 时点均低于 C 组(*P* < 0.05),见表 2。

2.2 3 组患者各时点 R、HR、SaO₂ 比较 D 组、R 组 T1 时点 HR 较 T0 时点下降(*P* < 0.05),其他比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);3 组间比较差异亦无统计学意义(*P* > 0.05);3 组 T1 时点由于均为机械通气,R 均为 12 次/min,见表 3。

2.3 3 组患者各时点血清 IL-6、IL-10 及 TNF-α 浓度比较 3 组患者 T1、T2 时点血清 IL-6、IL-10 及 TNF-α 浓度较 T0 时点升高(*P* < 0.05)。D 组、R 组 T1、T2 时点血清 IL-6、TNF-α 浓度较 C 组降低(*P* < 0.05),血清 IL-10 浓度升高(*P* < 0.05),见表 4。

2.4 3 组各时点 VAS 评分比较 术后 30 min、术后 60 min VAS 评分比较,D 组 < R 组 < C 组(*P* < 0.01),见表 5。

2.5 3 组患者术后 48 h 内镇痛泵按压次数比较 D 组患者术后 48 h 镇痛泵按压次数(4.8 ± 1.2)次少于 R 组的(6.4 ± 1.1)次和 C 组的(10.0 ± 2.0)次(*t* =

-4.411,9.978,*P* < 0.01);R 组患者术后 48 h 镇痛泵按压次数少于 C 组(*t* = -7.060,*P* < 0.01)。

表 2 3 组患者各时点血浆 E、NE 及皮质醇浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时间	E(pg/ml)	NE(pg/ml)	皮质醇(ng/ml)
C 组 (<i>n</i> = 20)	T0	29.90 ± 2.67	347.35 ± 21.02	89.10 ± 3.19
	T1	56.95 ± 2.83 ^a	600.15 ± 17.42 ^a	110.60 ± 0.99 ^a
	T2	51.60 ± 2.48 ^{ab}	569.90 ± 17.85 ^{ab}	114.70 ± 9.44 ^{ab}
R 组 (<i>n</i> = 20)	T0	29.95 ± 2.94	348.85 ± 16.70	90.35 ± 3.18
	T1	39.95 ± 3.10 ^{ac}	460.00 ± 16.48 ^{ac}	100.75 ± 5.08 ^{ac}
	T2	43.60 ± 2.16 ^{abc}	492.10 ± 22.27 ^{abc}	103.90 ± 5.48 ^{abc}
D 组 (<i>n</i> = 20)	T0	29.15 ± 2.23	355.80 ± 20.92	89.40 ± 3.32
	T1	38.40 ± 2.70 ^{acd}	452.50 ± 10.11 ^{acd}	100.15 ± 3.59 ^{acd}
	T2	42.70 ± 1.95 ^{abcd}	481.50 ± 16.39 ^{abcd}	104.20 ± 5.03 ^{abcd}
F/P C 组内值		576.824/0.000	1075.002/0.000	91.299/0.000
F/P R 组内值		144.243/0.000	324.071/0.000	45.779/0.000
F/P D 组内值		178.720/0.000	321.495/0.000	71.362/0.000
F/P T1 时点组间值		254.363/0.000	612.859/0.000	32.517/0.000
F/P T2 时点组间值		98.502/0.000	129.074/0.000	15.710/0.000

注:与同组 T0 时点比较,^a*P* < 0.05;与同组 T1 时点比较,^b*P* < 0.05;与 C 组同时点比较,^c*P* < 0.05;与 R 组同时点比较,^d*P* < 0.05

表 3 3 组患者各时点 R、HR、SaO₂ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时间	R(次/min)	HR(次/min)	SaO ₂ (%)
C 组 (<i>n</i> = 20)	T0	17.15 ± 1.79	76.90 ± 6.06	99.25 ± 0.72
	T1	12 ± 0	74.05 ± 6.12	99.65 ± 0.59
	T2	17.50 ± 2.21	77.80 ± 8.26	99.80 ± 0.95
R 组 (<i>n</i> = 20)	T0	17.50 ± 1.82	78.00 ± 9.09	99.40 ± 0.67
	T1	12 ± 0	72.30 ± 6.31 ^a	99.70 ± 0.57
	T2	17.00 ± 1.38	80.40 ± 6.30	98.80 ± 0.97
D 组 (<i>n</i> = 20)	T0	17.60 ± 1.90	77.60 ± 6.75	99.30 ± 0.86
	T1	12 ± 0	72.45 ± 6.79 ^a	99.80 ± 0.52
	T2	15.60 ± 3.76	77.85 ± 8.52	98.90 ± 0.97

注:与 T0 时点比较,^a*P* < 0.05

表 4 3 组患者各时间点血清 IL-6、IL-10 及 TNF-α 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	时间	IL-6(pg/ml)	IL-10(pg/ml)	TNF-α(ng/ml)
C 组 (<i>n</i> = 20)	T0	57.85 ± 4.69	34.65 ± 2.30	1.11 ± 0.29
	T1	182.60 ± 6.35 ^a	142.75 ± 4.35 ^a	3.22 ± 0.40 ^a
	T2	196.80 ± 4.94 ^{ab}	151.80 ± 3.61 ^{ab}	4.41 ± 0.29 ^{ab}
R 组 (<i>n</i> = 20)	T0	57.35 ± 4.79	35.15 ± 1.76	0.99 ± 0.28
	T1	110.95 ± 5.92 ^{ac}	199.00 ± 5.78 ^{ac}	2.30 ± 0.33 ^{ac}
	T2	143.30 ± 4.91 ^{abc}	183.95 ± 5.21 ^{abc}	3.38 ± 0.33 ^{abc}
D 组 (<i>n</i> = 20)	T0	57.90 ± 4.60	35.50 ± 1.96	0.96 ± 0.25
	T1	109.05 ± 5.40 ^{acd}	195.80 ± 10.02 ^{acd}	2.29 ± 0.42 ^{acd}
	T2	141.05 ± 3.33 ^{abcd}	183.00 ± 6.79 ^{abcd}	3.29 ± 0.34 ^{abcd}
F/P C 组内值		4 042.066/0.000	6 845.810/0.000	512.986/0.000
F/P R 组内值		1 375.622/0.000	7 743.938/0.000	286.990/0.000
F/P D 组内值		1 720.260/0.000	3 165.305/0.000	226.081/0.000
F/P T1 时点组间值		1 008.666/0.000	1 002.624/0.000	38.219/0.000
F/P T2 时点组间值		391.958/0.000	232.893/0.000	75.016/0.000

注:与 T0 时点比较,^a*P* < 0.05;与 T1 时点比较,^b*P* < 0.05;与 C 组同时点比较,^c*P* < 0.05;与 R 组同时点比较,^d*P* < 0.05

表 5 3 组患者各时点 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	术后 30 min	术后 60 min	t/P 值
C 组	20	4.2 ± 1.3	4.0 ± 1.2	0.348/0.559
R 组	20	2.8 ± 0.7 ^a	2.9 ± 0.8 ^a	0.670/0.418
D 组	20	2.1 ± 0.5 ^{ab}	2.0 ± 0.4 ^{ab}	0.129/0.722
F/P 组间值		39.602/0.000	20.743/0.000	

注:与 C 组同时点比较, ^a $P < 0.05$; 与 R 组同时点比较, ^b $P < 0.05$

2.6 3 组患者术后不良反应比较 D 组术后发生恶心 1 例,躁动 1 例,总发生率 10.0% (2/20);R 组术后发生恶心 2 例,未发生躁动,总发生率 10.0% (2/20);C 组发生恶心 3 例,躁动 5 例,总发生率 40.0% (8/20)。D 组、R 组与 C 组术后不良反应发生率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.800, P < 0.05$);D 组与 R 组术后不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

开胸手术一般都伴随着剧烈的疼痛刺激,疼痛作为一个刺激因素可激活细胞因子和补体系统,启动应激反应。过度的疼痛刺激可引起炎性因子释放,对机体产生不利影响^[6]。引起炎性反应的因素主要有神经冲动的传入、创伤引起的局部炎性反应及细胞因子的释放。IL-6 是机体急性应激反应中最敏感最重要的一种标志物,IL-6 水平升高程度与创伤的严重程度成正比;IL-10 是抗炎性细胞因子,其变化趋势与 IL-6 相同。TNF- α 是一种常见的促炎因子,参与炎性反应^[7]。本研究结果显示,3 组患者术毕即刻(T1)、术后 6 h (T2)E、NE 及皮质醇浓度,IL-6、IL-10 及 TNF- α 水平与麻醉前(T0)相比升高,说明开胸手术导致机体应激反应及炎性因子释放。术毕即刻(T1)、术后 6 h (T2),D 组、R 组与 C 组比较,E、NE 及皮质醇浓度,IL-6、TNF- α 降低,IL-10 浓度升高,说明应用罗哌卡因复合地佐辛椎旁神经阻滞或单独应用罗哌卡因椎旁神经阻滞与单纯全麻比较,能在一定程度上抑制炎性因子释放,减轻手术创伤引起的应激反应^[8]。

随着快速康复外科技术的发展,多模式镇痛符合快速康复外科的理念。研究表明^[9],多模式镇痛可以有效减轻患者术后切口疼痛,阻断不利刺激的传入,利于患者快速康复。目前常用术后镇痛方式有:PCIA、胸段硬膜外阻滞(TEB)联合 PCIA,胸椎旁神经阻滞联合 PCIA。单纯 PCIA 阿片类镇痛药使用量大,不利于患者术后快速康复。TEB 联合 PCIA 镇痛模式可减少阿片类药物的使用剂量,并能提供良好的术后镇痛效果,但胸段硬膜外镇痛操作相关并发症,以及阻滞交感

神经后引起的心率、血压下降,对循环、呼吸的影响更为明显^[10]。研究表明^[11],TPVB 术后镇痛效果与 TEB 相比无差别,且对于呼吸循环的影响小,已被广泛应用于开胸手术术后镇痛中。随着超声可视化技术的发展,TPVB 成功率极大提升,提高了患者术后镇痛的满意度,为患者术后快速康复提供了有力因素。

研究证实^[5],小剂量阿片类药物加入局麻药用于外周神经阻滞,能增强镇痛效果,延长术后镇痛时间。地佐辛是一种阿片受体激动—拮抗镇痛药,与传统阿片类药物(芬太尼、舒芬太尼)相比,有松弛消化道平滑肌的作用,可减少恶心、呕吐的发生率,并且呼吸循环抑制轻^[4,12-13],已成为临床术后镇痛的一线阿片类镇痛药。

本研究结果表明,罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞能有效抑制开胸手术产生的疼痛反应。使用地佐辛复合罗哌卡因胸椎旁神经阻滞的患者术后 30 min、60 min VAS 评分低于单独使用罗哌卡因胸椎旁神经阻滞的患者,且术后 48 h 内按压止痛泵次数最少。罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞患者与单独使用罗哌卡因胸椎旁神经阻滞患者术后不良反应发生率并无明显差异。本研究结果证实,罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞与单纯全凭静脉麻醉相比,能抑制术中炎性因子的释放,减轻开胸创伤带来的应激反应,并能提供良好的术后镇痛效果。与单独使用胸椎旁神经阻滞相比,并不会增加术后恶心、呕吐的发生率。

综上所述,罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞能在一定程度减轻开胸创伤带来的应激反应,并能提供较好的术后镇痛效果,且不增加术后不良反应发生率。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

苗国瑞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王忠义:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王福朝、张同军、孙学飞:实施研究过程,资料搜集整理,课题设计;靳红绪:修改论文;陈金辉:进行统计学分析

参考文献

- [1] 王冬梅,徐亮,苗海敏.连续胸椎旁神经阻滞联合全身麻醉对乳腺癌手术根治患者应激反应的影响[J].解放军医药杂志,2019,31(6):103-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2019.06.025.
- [2] 肖艺敏,李元海,高之心.全麻联合超声引导下椎旁神经阻滞在胸-腹腔镜食管癌根治术中的应用[J].临床麻醉学杂志,2018,34(6):529-533. DOI: 10.12089/jca.2018.06.002.

龙胆泻肝丸联合天麻素穴位注射治疗急性中重度耳聋耳鸣临床研究

蒋玉欢, 何本超, 郑志刚, 陈绪清

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会科研项目 (WJ2018MB177)

作者单位: 431700 天门市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 蒋玉欢, E-mail: jiangyuhuan384@163.com

【摘要】目的 探讨龙胆泻肝丸联合天麻素穴位注射治疗急性中重度耳聋耳鸣的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 2 月—2019 年 11 月天门市第一人民医院收治的急性中重度耳聋耳鸣患者 82 例作为研究对象, 按照随机数字表法将其分为观察组与对照组各 41 例。对照组应用天麻素穴位注射治疗, 观察组在对照组基础上服用龙胆泻肝丸。治疗 2 周后, 观察 2 组患者临床疗效, 临床症状改善时间, 并比较治疗前后血液流变学、氧化应激、体液免疫水平变化, 以及不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率为 97.56%, 高于对照组的 78.05% ($\chi^2/P=5.581/0.018$)。治疗后观察组耳鸣、眩晕、耳闷症状改善时间短于对照组 ($t=14.066, 7.090, 8.665, P$ 均 <0.01)。治疗后 2 组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及红细胞压积水平与治疗前相比均明显下降 ($P<0.01$), 且观察组低于对照组 ($t=7.830, 7.276, 2.753, 5.400, P$ 均 <0.01)。治疗后 2 组血清可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1) 水平低于治疗前, 缝隙连接蛋白 26 (Cx26)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平高于治疗前 ($P<0.01$), 且观察组改善程度优于对照组 ($t=8.997, 12.427, 5.775, P$ 均 <0.01); 治疗后 2 组 IgG、IgA 及 IgM 水平与治疗前相比均明显下降 ($P<0.01$), 且观察组低于对照组 ($t=7.411, 8.657, 6.307, P$ 均 <0.01)。治疗期间 2 组不良反应比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 急性中重度耳聋耳鸣患者应用龙胆泻肝丸联合天麻素穴位注射治疗可明显缓解临床症状, 缩短恢复时间, 利于快速恢复患者听力, 还可改善血液流变学, 提高机体免疫力, 用药安全性高。

【关键词】 龙胆泻肝丸; 天麻素穴位注射; 耳聋耳鸣; 血液流变学; 免疫球蛋白

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.017

Clinical study on Longdanxiegan pills combined with gastrodin acupoint injection in treating acute, moderate and severe deafness and tinnitus Jiang Yuhuan, He Benchao, Zheng Zhigang, Chen Xuqing. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tianmen First People's Hospital, Hubei Province, Tianmen 431700, China

Corresponding author: Jiang Yuhuan, E-mail: jiangyuhuan384@163.com

Funding program: Scientific Research Project of Hubei Health and Family Planning Commission (WJ2018MB177)

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy of Longdanxiegan pills combined with gastrodin injection in the treatment of acute moderate to severe deafness and tinnitus. **Methods** A total of 82 patients with acute, moderate-to-severe deafness and tinnitus who were admitted to the Tianmen First People's Hospital from February 2018 to November 2019 were selected as the research objects, and they were divided into an observation group and a control group with 41 cases each according to a random number table. The control group was treated with acupoint injection of gastrodin, and the observation group took Longdanxiegan pills on the basis of the control group. After 2 weeks of treatment, observe the clinical efficacy of the two groups of patients, the time to improve clinical symptoms, and compare the changes in hemorheology, oxidative stress, humoral immunity before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions. **Results** The total effective rate of the observation group was 97.56%, which was higher than 78.05% of the control group ($\chi^2/P=5.581/0.018$). After treatment, the disappearance of tinnitus, dizziness, and ear fullness in the observation group was shorter than that in the control group ($t=14.066, 7.090, 8.665, P$ all <0.01). After treatment, the levels of whole blood high-shear viscosity, whole blood low-shear viscosity, plasma viscosity and hematocrit in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$), and the observation group was lower than the control group ($t=7.830, 7.276, 2.753, 5.400, P$ all <0.01). After treatment, the levels of serum soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1) in the two groups were lower than before treatment,

and the levels of connexin 26 (Cx26) and superoxide dismutase (SOD) were higher than before treatment ($P < 0.01$), and observation The improvement of the group was better than that of the control group ($t = 8.997, 12.427, 5.775, P < 0.01$); after treatment, the levels of IgG, IgA and IgM in the two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.01$), and the observation group was lower than Control group ($t = 7.411, 8.656, 6.307, P < 0.01$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups during the treatment period ($P > 0.05$). **Conclusion** Longdanxiegan pills combined with gastrodin acupoint injection therapy for patients with acute moderate to severe deafness and tinnitus can significantly alleviate clinical symptoms, shorten recovery time, help quickly restore the patient's hearing, improve blood rheology, improve immunity, and medication safety high.

【Key words】 Longdanxiegan pills; Acupoint injection of gastrodin; Deafness tinnitus; Hemorheology; Immunity

耳鸣耳聋作为耳鼻咽喉科常见疾病之一,主要因耳蜗中膜毛细胞氧化代谢异常引起,临床症状多表现为耳聋、耳鸣,并伴有眩晕、恶心、心烦、易怒、烦躁、焦虑、失眠等症状,严重影响患者日常生活与学习,而急性中重度耳聋耳鸣病情较为严重,需及时治疗,防止永久性耳聋发生^[1-3]。中医治疗耳鸣耳聋历史悠久,目前所应用药物天麻素具有镇静、镇痛、安眠等中枢抑制作用,虽可改善患者听力,但疾病易反复发作,因此,在应用天麻素治疗基础上可联合其他药物巩固治疗效果,提高治愈率^[4]。龙胆泻肝丸具有平肝息风、改善内耳微循环、提高听力的作用,还可改善机体免疫力^[5]。本研究将龙胆泻肝丸联合天麻素穴位注射用于急性中重度耳聋耳鸣治疗中,取得满意治疗效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月—2019 年 11 月天门市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科收治的急性中重度耳聋耳鸣患者 82 例作为研究对象。患者均符合“突发性聋诊断和治疗指南(2015)”中关于耳聋耳鸣的诊断标准^[6]。经听力检查确诊,并且符合世界卫生组织 1980 年制定的《障碍、残疾和残废的国际分类》关于中重度耳聋标准^[7]。按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 41 例。观察组男 24 例,女 17 例,年龄 28~68(45.82±5.41)岁;病程 2~7(4.96±0.17)d;其中中度耳聋 30 例,重度耳聋 11 例。对照组男 25 例,女 16 例,年龄 26~66(45.98±4.52)岁;病程 3~7(5.01±0.15)d;其中中度耳聋 28 例,重度耳聋 13 例。2 组患者相关临床资料比较,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,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)无语言沟通与理解障碍。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等疾病;(2)恶性肿瘤及自身免疫系统缺陷;(3)合并中耳炎、先天性耳道畸形等引发耳聋耳鸣疾病;(4)近半年服用免疫抑制剂;(5)妊娠期及哺乳期妇女;(6)患精神疾病;(7)临床资料不完整。

1.3 治疗方法 对照组应用天麻素注射液(昆明制药集团股份有限公司)穴位注射治疗,选取听会穴,注入天麻素注射液 1 ml,每天 1 次,连续治疗 2 周。观察组在对照组基础上应用龙胆泻肝丸(本溪仙草堂药业有限公司)口服,6 g/次,每天 2 次,连续治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[6] 痊愈:患者听力功能恢复正常或达患前水平;显效:患者平均听力提高 30 dB 以上;有效:患者平均听力提高 15~30 dB;无效:患者平均听力提高不足 15 dB,或未明显改善,甚至降低。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.5 观察指标与方法 (1)临床症状改善时间:观察并比较 2 组治疗后耳鸣、眩晕、耳闷的临床症状改善时间。(2)血液流变学:应用全自动血流变仪检测 2 组治疗前后全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及红细胞压积等血液流变学指标。(3)血清氧化应激指标:采用酶联免疫吸附法测定 2 组患者治疗前后血清可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)与缝隙连接蛋白 26(connexin26, Cx26)水平,采用全自动生化分析仪检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平。(4)体液免疫指标:采用免疫比浊法检测 2 组治疗前后免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)及免疫球蛋白 M(IgM)等免疫蛋白水平。(5)不良反应:观察治疗过程可能出现的恶心呕吐、过敏性药疹、口干、慢性肾衰竭等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间或组内比较用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组近期疗效比较 观察组总有效率为 97.56%,显著高于对照组的 78.05%($P < 0.05$),见表 1。

2.2 2 组临床症状改善时间比较 治疗后观察组耳鸣、眩晕、耳闷症状改善时间均显著短于对照组($P <$

0.01),见表2。

2.3 2组治疗前后血液流变学指标水平比较 治疗前2组血液流变学各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗2周后2组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及红细胞压积均低于治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.01$),见表3。

表1 2组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	41	18(43.90)	6(14.64)	8(19.51)	9(21.95)	78.05
观察组	41	28(68.29)	9(21.95)	3(7.32)	1(2.44)	97.56
U/χ^2 值		$U=561.000$				$\chi^2=5.581$
P 值		0.004				0.018

表2 2组患者临床症状改善时间比较 ($\bar{x}\pm s, d$)

组别	例数	耳鸣	眩晕	耳闷
对照组	41	6.17 ± 1.04	9.37 ± 1.82	8.19 ± 1.53
观察组	41	3.23 ± 0.85	6.95 ± 1.21	5.76 ± 0.94
t 值		14.016	7.090	8.665
P 值		0.000	0.000	0.000

2.4 2组治疗前后血清 sVCAM-1、Cx26、SOD 水平比较 治疗前2组血清 sVCAM-1、Cx26、SOD 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗2周后2组 sVCAM-1 水平低于治疗前, Cx26、SOD 水平高于治疗前($P<0.01$),且观察组 sVCAM-1 水平低于对照组, Cx26、SOD 水平高于对照组($P<0.01$),见表4。

表4 2组患者治疗前后血清 sVCAM-1、Cx26、SOD 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	sVCAM-1 (ng/ml)	Cx26 (ng/L)	SOD (NU/ml)
对照组 ($n=41$)	治疗前	319.42 ± 31.05	0.63 ± 0.02	81.08 ± 9.84
	治疗后	258.63 ± 27.42	0.92 ± 0.17	93.68 ± 10.54
观察组 ($n=41$)	治疗前	318.37 ± 29.43	0.62 ± 0.03	81.69 ± 9.52
	治疗后	206.51 ± 24.98	1.36 ± 0.15	108.74 ± 12.95
t/P 对照组内值		9.397/0.000	10.848/0.000	5.595/0.000
t/P 观察组内值		18.555/0.000	30.975/0.000	10.776/0.000
t/P 治疗后组间值		8.997/0.000	12.427/0.000	5.775/0.000

表3 2组患者治疗前后血液流变学指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	全血高切黏度(mPa·s)	全血低切黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	红细胞压积(%)
对照组 ($n=41$)	治疗前	7.68 ± 0.91	9.82 ± 1.87	1.89 ± 0.15	46.31 ± 5.68
	治疗后	6.48 ± 0.75	7.83 ± 0.92	1.65 ± 0.24	41.04 ± 4.58
观察组 ($n=41$)	治疗前	7.73 ± 0.84	9.74 ± 1.52	1.87 ± 0.16	45.94 ± 5.72
	治疗后	5.29 ± 0.62	6.53 ± 0.68	1.51 ± 0.22	35.73 ± 4.32
t/P 对照组内值		6.516/0.000	6.114/0.000	5.430/0.000	4.625/0.000
t/P 观察组内值		14.965/0.000	12.343/0.000	8.474/0.000	9.120/0.000
t/P 治疗后组间值		7.830/0.000	7.276/0.000	2.753/0.007	5.400/0.000

2.5 2组治疗前后免疫球蛋白水平比较 治疗前2组 IgG、IgA 及 IgM 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组 IgG、IgA 及 IgM 水平低于治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.01$),见表5。

表5 2组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s, g/L$)

组别	时间	IgG	IgA	IgM
对照组 ($n=41$)	治疗前	12.53 ± 1.72	2.84 ± 0.31	1.27 ± 0.15
	治疗后	10.26 ± 1.21	2.27 ± 0.17	1.06 ± 0.11
观察组 ($n=41$)	治疗前	12.47 ± 1.85	2.79 ± 0.35	1.25 ± 0.14
	治疗后	8.32 ± 1.16	1.85 ± 0.26	0.92 ± 0.09
t/P 对照组内值		6.912/0.000	10.323/0.000	7.229/0.000
t/P 观察组内值		12.169/0.000	13.805/0.000	12.696/0.000
t/P 治疗后组间值		7.411/0.000	8.657/0.000	6.307/0.000

2.6 2组不良反应比较 治疗过程中,观察组发生恶心呕吐2例,过敏性药疹1例,口干1例,不良反应发生率为9.76%,对照组发生恶心呕吐1例,口干1例,慢性肾衰竭1例,不良反应发生率为7.32%,2组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来因生活压力增大、噪音污染严重等因素影响,耳鸣耳聋发病率逐年增加。耳鸣是指患者耳内或颅内周围无声源情况下有声音,耳聋是指对周围声音的敏感度降低,目前关于该病发病机制尚不明确,相关研究认为病毒感染、免疫力下降、遗传、内淋巴积水等均可导致耳聋耳鸣发生^[8]。急性中重度耳聋耳鸣患者一般发病急,病情严重,且耳聋耳鸣往往可先后出现或同时发生,容易导致患者注意力不集中、睡眠障碍,并伴有不同程度的心理障碍,降低患者生活质量,若未得到及时有效治疗,可导致神经病理损害或终身失聪。但当前治疗耳鸣耳聋尚无特效药物,基于此,寻找有效改善耳鸣耳聋药物为当前临床治疗的关键。

天麻素可有效促使大脑皮质兴奋与抑制过程平衡,对受损神经系统起保护作用,还具有扩张血管功效,临床将其广泛应用于治疗神经衰弱、血管神经性头

痛、突发性耳聋等疾病当中。听会穴位于耳屏切迹的前方,属足少阳胆经,其中《针灸甲乙经》称“聋,耳中癩飏风,听会主之”,为治疗耳聋耳鸣关键穴位^[9]。因此,将天麻素从听会穴注射,可以直接作用于受损组织,不仅能够通过改善内耳微循环,降低下丘内谷氨酸水平,达到提高患者听力的目的,还可提高患者记忆功能^[10-11]。但是长期单一应用可致口干、舌燥、肠胃不适等不良反应,治疗效果不彻底,未获得满意治疗结局,因此,应采取其他方式联合治疗达到控制急性中重度耳聋耳鸣患者病情发展,改善预后效果的目的。

中医学认为,急性耳聋耳鸣多因风邪入侵、肝火上扰、痰火郁结、肾亏脾虚引起,治以活血行气、镇肝息风、涤痰开窍,《灵枢·五阅五使》云:“耳者肾之官也”^[12]。龙胆泻肝丸出自于古代名方《医方集解》,主要含有龙胆草、黄芩、栀子、木通、生地黄、丹参、柴胡、甘草等多种药物。其中龙胆草为君药,可泻肝胆实火,健胃养脾,黄芩与栀子为臣药,可清热燥湿,活血通络,木通具有清热利湿之效,生地黄具有滋阴养血之效,柴胡可发挥疏肝解郁之效,丹参可起活血化瘀之效,甘草健脾和中,具有调和诸药之效^[13-15]。诸药共用,祛邪扶正,泻肝不伤肝,共奏镇肝开窍、活血息风、清肝泻火功效。现代医学表明,龙胆草所含的龙胆苦甙不仅可以促进胃液分泌,提高食欲,还可抑制中枢神经系统,具有良好的镇痛镇静作用,同时可降低血清胆红素,利胆保肝作用显著;黄芩可抑制过氧化脂质生成,具有抗氧化自由基损伤作用,同样也起到清肝胆作用,因此,龙胆泻肝丸用于治疗急性中重度耳聋耳鸣可改善微循环,抗炎、抗菌、抗病毒作用明显,提高机体免疫功能,并进一步改善局部血液循环系统,提高耳蜗功能,治疗效果显著^[16]。

本研究中,观察组患者应用龙胆泻肝丸与天麻素穴位注射联合治疗,其治疗总有效率显著高于对照组,且观察组耳鸣、眩晕、耳闷改善时间均显著短于对照组,充分证明该治疗措施的有效性,可恢复患者正常听力水平,并且起效作用快,将药效发挥到极致。因患者内耳功能出现异常,导致血液供应不足,进一步影响血液黏度、红细胞压积等血液流变学指标变化水平,严重影响听力水平^[17-18]。本研究结果显示,观察组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及红细胞压积较对照组低,提示在天麻素改善机体微循环与基底动脉供血基础上,联合龙胆泻肝丸治疗可进一步巩固治疗效果。sVCAM-1 可参与机体炎症反应,还可促使新血管形成,因此,sVCAM-1 可有效反映血管细胞黏附分子水平,当出现炎症反应时,其水平明显升高,可导致血液

循环发生障碍,致使血管内皮细胞损伤。相关研究显示,Cx26 作为缝隙连接主要蛋白,参与细胞间信号传导,因此,在声音产生和传导的过程中具有重要作用^[19]。另外,导致耳聋耳鸣发生还可因氧自由基水平过高致使内皮细胞损伤,影响血管循环,而 SOD 是清除氧自由基主要物质,具有较强抗氧化作用,其水平降低难以抑制氧化应激反应,导致病情继续恶化^[20]。本研究结果发现,观察组 sVCAM-1 水平明显低于对照组,而 Cx26、SOD 水平明显高于对照组,充分证明该治疗措施不仅可改善内耳微循环障碍,还可提高机体免疫功能,改善清除自由基能力。此外,急性中重度耳聋耳鸣患者因受病毒、细菌感染,造成免疫系统紊乱,而 IgG、IgA 及 IgM 等免疫球蛋白可反映机体感染状态及免疫力变化情况,观察组经治疗后 IgG、IgA 及 IgM 水平明显低于对照组,表明此联合用药方案治疗急性中重度耳聋耳鸣可促进炎症反应吸收,抵抗感染,提高机体免疫力,进而有效控制感染。治疗期间 2 组不良反应比较差异无统计学意义,充分说明联合用药不会导致不良反应的增加,具有较高的用药安全性,获得满意临床治疗效果。

综上所述,龙胆泻肝丸联合天麻素穴位注射治疗急性中重度耳聋耳鸣患者可从根本上改善临床症状,不仅缩短恢复时间,还能明显改善血液流变学指标,提高机体免疫力,改善清除自由基能力,且用药安全,对耳聋耳鸣的临床治疗具有一定指导意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

蒋玉欢:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;何本超:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;郑志刚:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;陈绪清:进行统计学分析

参考文献

- [1] Henderson-Sabes J, Shang Y, Perez PL, et al. Corticostriatal functional connectivity of bothersome tinnitus in single-sided deafness [J]. Sci Rep, 2019, 9 (2): 7-15. DOI: 10. 1038/s41598-019-56127-1.
- [2] Mantello EB, Lupoli LDM, Rodrigues PCP, et al. Functional impact of tinnitus in patients with hearing loss [J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2020, 24 (2): e191-e197. DOI: 10. 1055/s-0039-1697994.
- [3] Hashir A, Marja HG, Brian CJM, et al. The relationship between hearing loss and insomnia for patients with tinnitus [J]. Int J Audiol, 2020, 59 (1): 68-72. DOI: 10. 1080/14992027. 2019. 1654621.
- [4] 古金碧,何芸.天麻素联合利多卡因耳迷根穴位注射治疗特发性耳鸣的疗效分析 [J]. 安徽医药, 2018, 22 (4): 739-742. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2018. 04. 043.
- [5] 王敏,雷磊.龙胆泻肝丸联合地塞米松治疗老年突发性耳聋的疗效及对血管内皮功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29 (6): 652-655, 666. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2020. 06.

- 021.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2015. 06. 002.
 - [7] World Health Organization. International classification of impairments, disabilities, and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease[M]. WHO, 1980; 24-35.
 - [8] Lee SY, Nam DW, Koo JW, et al. No auditory experience, no tinnitus; Lessons from subjects with congenital- and acquired single-sided deafness[J]. Hear Res, 2017, 354(1): 9-15. DOI: 10. 1016/j. heares. 2017. 08. 002.
 - [9] 房雪, 苏布衣, 李苗苗, 等. 耳门、听会穴深刺配合电针治疗肝胆火盛型耳鸣的临床疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(6): 542-544. DOI: 10. 16466/j. issn1005-5509. 2017. 06. 023.
 - [10] 张玉波, 单春光, 王卫娟, 等. 掩蔽疗法联合天麻素注射液对突发性耳聋伴耳鸣患者的临床效果[J]. 西部医学, 2020, 32(3): 409-413. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2020. 03. 023.
 - [11] 王娜娜, 高天喜, 郑茜玲, 等. 天麻素耳迷根穴位注射联合注射用鼠神经生长因子治疗耳鸣的疗效研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(19): 3726-3729. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2019. 19. 029.
 - [12] 于海峰, 谭智敏. 老年性耳鸣耳聋的中医药研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(9): 1329-1332. DOI: 10. 13935/j. cnki. sjzx. 170939.
 - [13] 王莉萍, 官炜, 邓小晨. HPLC 法同时测定龙胆泻肝丸中 10 个成分的含量[J]. 中药材, 2018, 41(8): 1923-1925. DOI: 10. 13863/j. issn1001-4454. 2018. 08. 031.
 - [14] 张学红, 梁小微, 陆鸿略, 等. 龙胆泻肝丸联合地塞米松治疗老年突发性耳聋的疗效及对血管内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1170-1172. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2018. 05. 057.
 - [15] 关皎, 朱鹤云, 尹树铸, 等. HPLC 法同时测定龙胆泻肝丸中 8 个活性成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(12): 2253-2259. DOI: 10. 16155/j. 0254-1793. 2017. 12. 20.
 - [16] 周春宇, 尹金平, 刘红梅, 等. 鼻针疗法结合龙胆泻肝丸治疗突发性耳聋临床观察[J]. 四川中医, 2015, 33(7): 178-180. DOI: CNKI: SUN: SCZY. 0. 2015-07-084.
 - [17] 文科, 侯楠, 陈嘉. 红花黄色素联合倍他司汀对突发性耳聋患者听阈水平、血液流变学及血脂指标的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 385-388. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 04. 014.
 - [18] 朱斌, 王春, 孟子坤, 等. 突发性聋患者血常规、血脂、血液流变学的水平及其与预后的相关性[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2020, 28(1): 1-8, 55. DOI: 10. 16542/j. cnki. issn. 1007-4856. 2020. 01. 001.
 - [19] 解娟, 郑体厚. 耳聋左慈丸合复聪通脉开窍针刺法治疗神经性耳聋耳鸣疗效及对血清 NO、Connexin 26 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(33): 3673-3676. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2017. 33. 007.
 - [20] 刘颢斌, 尚万兵, 管志江, 等. 耳复康口服液对豚鼠耳聋模型血清中 SOD、MDA 含量及耳蜗组织形态的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(3): 426-429, 472. DOI: 10. 16368/j. issn. 1674-8999. 2018. 03. 103.

(收稿日期: 2020-04-27)

(上接 1255 页)

- [3] 郭娟益, 周兴根. 全身麻醉联合胸肌神经阻滞或胸椎旁神经阻滞对乳腺癌患者术中应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(1): 75-78. DOI: 10. 12089/jca. 2019. 01. 017.
- [4] 金元, 彭宇, 林海. 舒芬太尼与地佐辛单用或合用对胸科手术后患者呼吸功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1591-1593, 1655. DOI: 10. 13699 /j. cnki. 1001-6821. 2015. 16. 010.
- [5] 杜健华, 许宜珍, 卡依沙尔·托乎提, 等. 地佐辛联合头皮神经阻滞超前镇痛对开颅患者术后疼痛及应激影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(19): 2051-2053. DOI: 10. 13286/j. cnki. Chinpharm. 2018. 19. 15.
- [6] EChrouser KL, Xu J, Hallbeck S, et al. The influence of stress responses on surgical performance and outcomes: literature review and the development of the surgical stress effects (SSE) framework[J]. Am J Surg, 2018, 216(3): 573-584. DOI: 10. 1016/j. amjsurg. 2018. 02. 017.
- [7] 吉晓晨. 超声引导下连续胸椎旁神经阻滞对乳腺癌根治术患者疼痛及应激反应的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2020, 32(2): 120-123. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-0726. 2020. 02. 011.
- [8] 胡晓旻, 刘刚, 刘超, 等. 超声引导下胸椎旁神经阻滞复合全身麻醉对老年肺癌患者应激反应和炎症反应及血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 6111-6112. DOI: 10. 3969 /j. issn. 1005-9202. 2017. 24. 046.
- [9] 沈学用, 谢少杰, 陈仁军. 全麻联合区域神经阻滞对结直肠癌腹腔镜手术患者应激反应及镇痛效果的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34(5): 906-908. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2017. 05. 024.
- [10] 陈涛, 黄觉儒, 郑传东. 开胸手术患者采用硬膜外辅助全身麻醉对血流动力学及血气的影响[J]. 湖南师范大学学报医学版, 2017, 14(3): 29-31. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-016X. 2017. 03. 027.
- [11] 何炳华, 郭庆聪, 黄德辉. 超声引导下连续胸椎旁神经阻滞联合全麻对老年胸科手术患者血流动力学和应激反应的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2708-2711. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2018. 16. 018.
- [12] 唐辉, 吴楠, 张薇, 王哲, 等. 镇痛药物地佐辛的临床应用调查分析与合理用药评价[J]. 中国医药, 2019, 14(8): 1241-1244. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 08. 030. [13] 郝丹丹, 穆峰, 王保国, 等. 地佐辛单次静脉注射对患者痛阈、自主呼吸及意识的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(1): 114-118.

(收稿日期: 2020-06-17)

α -硫辛酸对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脊髓内 NF- κ B 表达的影响

檀红玲, 梁丹, 檀国军, 马玉腾, 韩梅, 高梦颖, 张军立

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目(20190558)

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院急诊重症医学科(檀红玲、梁丹、马玉腾、韩梅、高梦颖、张军立), 神经内科(檀国军)

通信作者: 张军立, E-mail: 1755822573@qq.com

【摘要】目的 探究 α -硫辛酸(α -LA)对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)大鼠脊髓内核因子 κ B(NF- κ B)表达的影响。**方法** 2019 年 1—12 月于河北医科大学第二医院神经病学实验室进行实验。选择成年健康雌性 Wistar 大鼠 42 只, 随机数字表法分为空白对照组(NC 组)6 只, 不予任何处理。余大鼠 36 只用新鲜豚鼠全脊髓匀浆(GPSCH)诱导免疫, 建立多发性硬化动物模型。待大鼠发病后随机数字表法分为 EAE 组、 α -硫辛酸组(α -LA 组), 每组 18 只; α -硫辛酸组每日腹腔注射 α -硫辛酸, NC 组、EAE 组每日腹腔注射等体积的生理盐水, 均干预 7 d。比较各组大鼠神经功能情况, 观察脊髓腰膨大组织病理形态变化, 脊髓腰膨大组织中 NF- κ B 及其抑制蛋白 I κ B 的表达, 大鼠血清炎性细胞因子水平。**结果** 与 EAE 组比较, α -LA 组大鼠发病后 0、7 及 14 d 时神经功能评分均降低($F=47.763$ 、 37.101 、 51.620 , P 均 <0.001)。与 NC 组比较, EAE 组 NF- κ B 表达明显升高, I κ B 表达明显降低; 与 EAE 组比较, α -LA 组各时期 NF- κ B 表达均降低, I κ B 表达均升高($F/P=86.431/ <0.001$, $32.921/0.003$)。与 NC 组比较, EAE 组血清 IL-2、IL-1 β 和 TNF- α 水平均升高; 与 EAE 组比较, α -LA 组各时点血清炎性因子水平均降低($F=26.288$ 、 211.859 、 38.378 , P 均 <0.01)。**结论** α -硫辛酸可明显减轻 EAE 大鼠神经损伤, 降低炎症反应水平, 其机制可能与下调 NF- κ B 表达, 并上调 I κ B 表达有关。

【关键词】 α -硫辛酸; 实验性自身免疫性脑脊髓炎; 核因子- κ B; I κ B; 大鼠

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.018

Effects of alpha lipoic acid on the expression of NF- κ B in the spinal cord of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis Tan Hongling*, Liang Dan, Tan Guojun, Ma Yuteng, Han Mei, Gao Mengying, Zhang Junli. * Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Zhang Junli, E-mail: 1755822573@qq.com

Funding program: Research Fund Project of Hebei Health Commission (20190558)

【Abstract】Objective To explore the effect of alpha lipoic acid (α -LA) on the expression of nuclear factor κ B (NF- κ B) in the spinal cord of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). **Methods** Experiments were conducted in the Neurology Laboratory of the Second Hospital of Hebei Medical University from January to December 2019. Forty-two adult healthy female Wistar rats were selected and divided into 6 blank control group (NC group) by random number table method without any treatment. The remaining 36 rats were immunized with fresh guinea pig whole spinal cord homogenate (GPSCH) to establish multiple sclerosis animal models. The rats were randomly divided into EAE group and α -lipoic acid group (α -LA group) after the onset of the disease, with 18 rats in each group. The α -lipoic acid group was intraperitoneally injected with α -lipoic acid daily, and the NC group and EAE group were intraperitoneally injected with an equal volume of normal saline daily for 7 days of intervention. The neurological function of rats in each group was compared, the pathological changes of spinal lumbar enlargement tissue were observed, the expression of NF- κ B and its inhibitory protein I κ B in spinal lumbar enlargement tissue, and the levels of serum inflammatory cytokines in rats. **Results** Compared with the EAE group, the neurological scores of rats in the α -LA group decreased at 0, 7, and 14 days after the onset of the disease ($F=47.763$, 37.101 , 51.620 , all $P < 0.001$). Compared with the NC group, the expression of NF- κ B in the EAE group was significantly increased, and the expression of I κ B was significantly decreased. Compared with the EAE group, the expression of NF- κ B in the α -LA group decreased in each period, and the expression of I κ B increased ($F/P=86.431/ <0.001$, $32.921/0.003$).

Compared with the NC group, serum IL-2, IL-1 β and TNF- α levels in the EAE group were increased. Compared with the EAE group, the serum inflammatory factor levels in the α -LA group decreased at each time point ($F = 26.288, 211.859, 38.378$, all $P < 0.01$). **Conclusion** Alpha lipoic acid can significantly reduce nerve damage and reduce the level of inflammatory response in EAE rats. The mechanism may be related to down-regulation of NF- κ B expression and up-regulation of I κ B expression.

[Key words] Alpha lipoic acid; Experimental autoimmune encephalomyelitis; Nuclear factor κ B; I κ B; Rats

多发性硬化是最为常见的一种中枢神经脱髓鞘疾病,急性活动期中枢神经白质区可见大量炎性脱髓鞘斑,而陈旧病变因胶质纤维增生而形成钙化斑,以多发病灶、缓解—复发病程为特点^[1]。 α -硫辛酸(α -LA)是一种强效抗氧化剂,近年来,研究发现 α -LA 还具有抗炎和神经保护作用^[2-3],但具体机制尚不完全清楚。核因子 κ B(NF- κ B)是细胞中广泛存在的转录因子,静息状态下,NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B 形成复合物存在于胞浆,经感染、氧化应激、脂多糖等刺激后可活化 NF- κ B 产生多种细胞因子,参与炎症反应^[4]。本研究旨在通过检测脊髓中 NF- κ B 及其抑制蛋白 I κ B 的表达,进一步探讨 α -LA 对自身免疫性脑脊髓炎(EAE)大鼠的可能保护机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)动物:成年雌性 Wistar 大鼠 42 只,体质量 180~200 g;豚鼠 10 只,体质量 400 g 左右,雌雄不限;均购自河北医科大学实验动物中心,动物许可证号:SCXK(冀)2019-0102,实验动物于 SPF 级动物房中适应性饲养 3 d,自由摄食饮水。(2)试剂: α -LA 购自香港吉斯恩贝国际贸易有限公司,完全福氏佐剂、4% 多聚甲醛、3% 甲醇、双氧水、枸橼酸购自上海高创化学科技有限公司,DAB 显色试剂盒、NF- κ B、I κ B 抗体购自武汉博士德生物工程有限公司,山羊血清封闭液、NF- κ B、I κ B 一抗、生物素化二抗购自沈阳万类生物科技有限公司,ELISA 试剂盒[白介素(IL)-2、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]购自 Cusabio 公司。(3)仪器设备: BX51 光学显微镜(日本奥林巴斯公司),5810 离心机(德国艾本德公司)。

1.2 实验方法 2019 年 1—12 月于河北医科大学第二医院神经病学实验室进行实验。

1.2.1 模型建立^[5]:豚鼠麻醉状态下,于背部切口取脊髓,小心剔除脊膜和血管,冰浴中将脊髓与生理盐水充分混合制备为 50% (质量/体积)脊髓生理盐水匀浆(GPSCH),再加入等体积完全福氏佐剂(CFA,含 4 mg/ml 卡介苗)制成油包水抗原乳剂,完全乳化的标准为取乳化剂滴入清水中不散开。将油包水抗原乳剂注入大鼠四足掌胶质垫内,每只 0.4 ml,注射后按压针眼

以免乳化剂外漏,建立 EAE 动物模型。

1.2.2 实验分组:将成年健康雌性 Wistar 大鼠 42 只,随机数字表法分为空白对照组(NC 组)6 只,不予任何处理;36 只大鼠用新鲜豚鼠 GPSCH 诱导免疫,待大鼠发病后随机分为 EAE 组、 α -LA 组,每组 18 只。 α -LA 组于发病后每日腹腔注射 α -LA 100 mg/kg,1 次/d,共注射 7 d;EAE 组和 NC 组则每日腹腔注射等体积的生理盐水,共注射 7 d。其中 EAE 组和 α -LA 组再按发病、缓解、复发 3 个时点即发病后 0 d、7 d、14 d,每个时间点随机选取 6 只大鼠观察行为学及病理变化。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 神经功能评分:每日观察大鼠体质量及精神状态、活动度等进行神经功能评分,采用国际通用的 Kono 评分标准^[6],其中 1 分为大鼠尾部无力,2 分为大鼠尾部无力+肢体无力,3 分为大鼠肢体轻度麻痹,4 分为大鼠肢体严重麻痹且被动翻身后不能复原,5 分为大鼠处于濒死状态或死亡。

1.3.2 组织病理学观察:大鼠麻醉状态下,快速取其脊髓腰膨大组织,4% 多聚甲醛固定,制备成组织石蜡切片,行改良的三色染色,光学显微镜下观察病理学改变。

1.3.3 NF- κ B、I κ B 检测:制备 6 μ m 的大鼠脊髓腰膨大组织横截面切片,65 $^{\circ}$ C 烘烤脱蜡后水化,室温下 3% 甲醇双氧水孵育 20~30 min;采用热修复法,将切片置于适量枸橼酸溶液中沸腾 3~5 min;拿出切片放入冷水中冷却,再在切片上滴加山羊血清封闭液,室温下孵育 20~30 min;然后在切片上滴加一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;次日清洗后在切片上滴加生物素化二抗,37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min;清洗后在切片上滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液,37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min;按照 DAB 显色试剂盒说明书,进行 DAB 显色;苏木精复染,脱水透明,中性树胶封片,光学显微镜下观察 NF- κ B、I κ B 的表达情况。应用汉化版 Image-Pro Plus v 5.1 软件(美国 Media Cybernetics)进行图像分析^[7],选取阳性表达最强的 5 个视野进行计算,得出阳性细胞数及阳性细胞显色强度,从而得出免疫组化评分(IHS)的数值。染色评分^[8]:以阳性细胞数评分与阳性细胞显色强度评分的乘积为最终

得分;阳性细胞数分级:0~1%计0分,1%~10%计1分,10%~50%计2分,50%~80%计3分,80%~100%计4分;阳性细胞显色强度分级:阴性计0分,弱阳性计1分,阳性计2分,强阳性计3分。

1.3.4 血清炎性因子检测:动物麻醉状态下,采集左心房血2 ml,离心分离上层血清。采用ELISA法检测大鼠血清IL-2、IL-1 β 和TNF- α 的水平。参照ELISA试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较采用方差分析,组内两两比较采用LSD-*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况及神经功能评分比较 NC组大鼠精神状况良好,毛发光亮,进食饮水正常,体质量呈缓慢增长;EAE组大鼠免疫后开始出现精神萎靡、毛发不光滑、食欲不振及体质量减轻等,第9天时开始有发病症状:后肢无力和尾部瘫痪,严重时双后肢甚至四肢瘫痪,大小便失禁,处于濒死状态。 α -LA组大鼠免疫后第12 d开始出现上述症状,但症状较EAE组有所改善。与EAE组比较, α -LA组大鼠发病后0、7及14 d时神经功能评分均降低($P<0.01$),见表1。

表1 大鼠发病不同时间点
神经功能评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	0 d	7 d	14 d	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
NC组	6	0	0	0	—	—
EAE组	6	3.17 $\pm$ 0.91	1.61 $\pm$ 0.52	2.84 $\pm$ 0.86	6.619	0.009
α -LA组	6	1.29 $\pm$ 0.36	0.83 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.17	9.204	0.002
<i>F</i> 值		47.763	37.101	51.620		
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001		

2.2 各组大鼠脊髓腰膨大组织病理学变化比较 NC组大鼠脊髓腰膨大组织着色均匀,结构完整,未见明显异常;EAE组出现明显的“袖套样”改变,伴有大量的炎性细胞浸润; α -LA组仍可见大鼠“袖套样”改变和炎性细胞浸润,但病理组织改变较EAE组轻,2组各时期病理组织变化差异不明显,见图1。

2.3 各组大鼠NF- κ B和I κ B表达比较 与NC组比较,EAE组NF- κ B表达水平发病后0 d时较高、7 d时减低、14 d时升高接近0 d时,I κ B变化趋势则与之相反; α -LA组发病后0 d时NF- κ B表达水平较高,随时间延长呈持续降低趋势,I κ B变化趋势则与之相反。与EAE组比较, α -LA组各时期NF- κ B表达均降低,I κ B表达均升高($P<0.05$),见图2、3及表2。

表2 各组大鼠NF- κ B和I κ B表达的
免疫组化评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组 别	<i>n</i>	时间	NF-κB	IκB
NC 组	6	—	1.17 ± 0.41	7.33 ± 1.51
EAE 组	6	发病后 0 d	7.67 ± 1.37 ^a	1.17 ± 0.41 ^a
		发病后 7 d	3.83 ± 1.17 ^a	2.83 ± 0.98 ^a
		发病后 14 d	7.50 ± 1.22 ^a	1.33 ± 0.52 ^a
α-LA 组	6	发病后 0 d	4.17 ± 0.98 ^b	2.67 ± 0.82 ^b
		发病后 7 d	2.67 ± 0.52 ^b	4.50 ± 1.22 ^b
		发病后 14 d	2.17 ± 0.75 ^b	5.33 ± 1.62 ^b
<i>F/P</i> EAE 组内值			17.897/ < 0.001	10.790/0.001
<i>F/P</i> α-LA 组内值			10.874/0.001	6.947/0.007

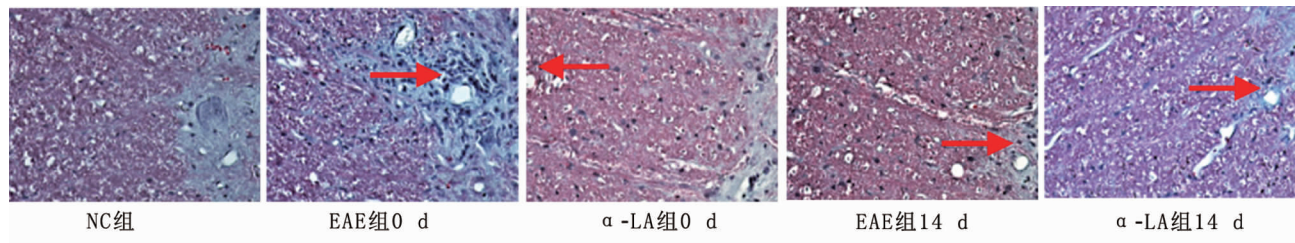
注:与NC组比较,^a $P<0.05$;与EAE组同时点比较,^b $P<0.05$

2.4 各组大鼠血清炎性因子水平比较 EAE组血清IL-2、IL-1 β 和TNF- α 水平发病后0 d时较高、7 d时减低、14 d时升高接近于0 d时, α -LA组发病后0 d时上述因子处于较高水平,随时间延长呈持续降低趋势。与NC组比较,EAE组血清IL-2、IL-1 β 和TNF- α 水平均升高($P<0.05$);与EAE组比较, α -LA组各时点血清炎性因子水平均降低($P<0.05$),见表3。

3 讨论

多发性硬化是一种自身免疫性疾病,因其缓解—复发的病程特点,会造成不可逆性神经损伤,严重影响患者生活质量。目前,多发性的治疗以减轻症状为主,缓解时期的治疗围绕降低复发率、延缓疾病的进程展开,缓解期常用药物有干扰素、免疫抑制剂等,但此类药物价格昂贵,且大多会有不同程度的不良反应,影响其临床实用性^[9]。因此,开发多发性的治疗药物仍是近年来的研究热点。关于多发性的发病机制尚不完全清楚,但众多研究指出,多发性硬化属于免疫因素介导的炎性反应性病变,而炎性细胞浸润是多发性硬化最具标志性的特征之一^[10]。其主要发病机制为:外部因素刺激T细胞的活化,使其进入脑组织分泌大量的炎性细胞因子,进一步促进B细胞和巨噬细胞的活化,并募集外周血中的T淋巴细胞、单核细胞及B淋巴细胞等至反应区域,最终导致中枢神经损伤^[11]。NF- κ B是重要的核转录因子,可启动细胞炎性反应。Zhang等^[12]研究指出,NF- κ B通路在EAE大鼠中特异性激活,而敲除NF- κ B后EAE大鼠血脑屏障破坏及炎性损伤明显减轻,表明NF- κ B参与EAE的发病过程。

α -LA是临床应用广泛且安全性较高的常见药物,主要应用于改善糖尿病患者周围神经病变^[13-14]。近年来,大量研究结果显示, α -LA除抗氧化作用外,还兼



注:箭头指示“袖套样”改变和炎性细胞浸润
图 1 各组大鼠脊髓腰膨大组织病理学变化比较(改良三色染色, ×400)

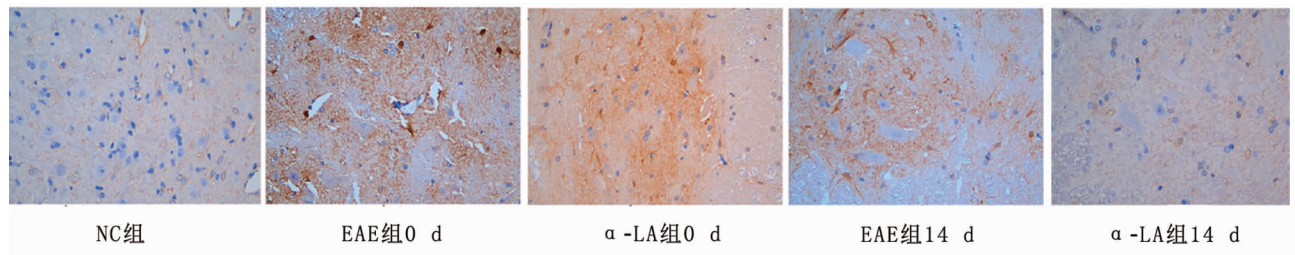


图 2 各组大鼠脊髓腰膨大组织中 NF-κB 表达情况(DAB 染色, ×400)

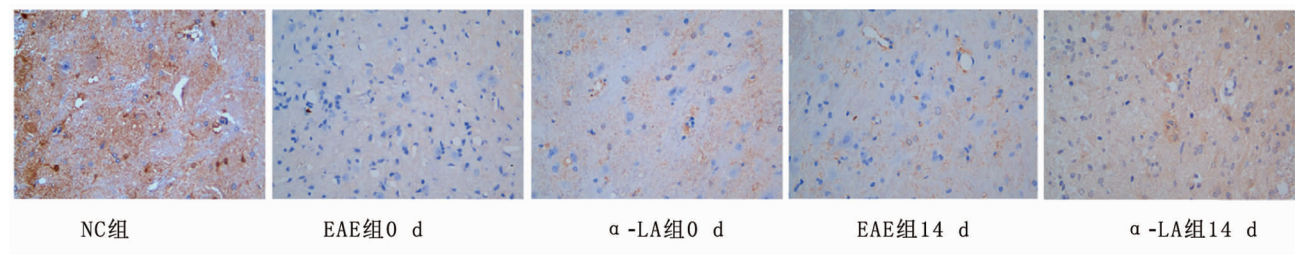


图 3 各组大鼠脊髓腰膨大组织中 IκB 表达情况(DAB 染色, ×400)

表 3 各组大鼠不同时点血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组 别	<i>n</i>	时间	IL-2	IL-1β	TNF-α
NC 组	6	—	4.23 ± 1.14	0.58 ± 0.12	141.32 ± 25.61
EAE 组	6	发病后 0 d	15.83 ± 3.21 ^a	2.96 ± 0.61 ^a	289.65 ± 52.12 ^a
		发病后 7 d	10.63 ± 2.17 ^a	1.17 ± 0.32 ^a	217.46 ± 40.36 ^a
		发病后 14 d	14.75 ± 2.86 ^a	2.74 ± 0.55 ^a	268.97 ± 48.55 ^a
α-LA 组	6	发病后 0 d	11.24 ± 2.29 ^b	1.97 ± 0.51 ^b	206.37 ± 39.83 ^b
		发病后 7 d	7.65 ± 1.51 ^b	0.82 ± 0.22 ^b	173.22 ± 29.65 ^b
		发病后 14 d	6.19 ± 1.33 ^b	0.69 ± 0.16 ^b	150.48 ± 25.71 ^b
<i>F</i> /PEAE 组内值			5.844/0.013	22.075/ <0.001	3.712/0.049
<i>F</i> /Pα-LA 组内值			13.081/0.019	26.739/ <0.001	4.548/0.029

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 EAE 组比较,^b $P < 0.05$

具抗炎和神经保护的作用^[15-16]。Khalili 等^[17]研究表明,α-LA 对多发性硬化患者有较好的疗效,但 α-LA 的具体保护机制还不清楚。EAE 动物模型与人类多发性硬化具有相似的临床、免疫及病理特征。本研究通过对 Wistar 大鼠注射豚鼠新鲜的脊髓生理盐水匀浆液,成功构建 EAE 大鼠模型,免疫后的大鼠于第 9 d 时开始有后肢无力和尾部瘫痪等症状,并具有缓解—复发的发病特点,与文献报道相符^[18]。通过评价各组

大鼠神经功能评分,发现对于 EAE 大鼠缓解和复发时期,α-LA 均可明显减轻大鼠神经功能损伤,改善脊髓腰膨大组织病理学变化,与 Waslo 等^[19]研究结果相符。NF-κB 在自身免疫功能中有重要作用,正常状态下 NF-κB 与其抑制蛋白 IκB 结合形成复合物存在于胞浆中,胞外刺激可降解 IκB 而激活 NF-κB,后者以二聚体形式进入胞核介导炎性反应。本研究结果显示,NF-κB/IκB 及相关炎症因子(IL-2、IL-1β 及 TNF-α)水

平在 EAE 大鼠中的表达与其病情紧密相关,发病高峰期 NF- κ B 及炎性因子表达高,缓解期表达降低,而复发期又升高,I κ B 的表达趋势则与之相反,进一步验证了 NF- κ B 介导炎性反应参与疾病的发生发展。EAE 大鼠经 α -LA 处理后,各时期 NF- κ B 和炎性因子的表达明显降低,I κ B 的表达明显升高,说明 α -LA 通过调控 NF- κ B/I κ B 的表达,在 EAE 大鼠中发挥抗炎作用,保护大鼠神经损伤,这与 Zhang 等^[20]报道 α -LA 可抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,发挥抗炎作用相符。

综上所述, α -硫辛酸可明显减轻 EAE 大鼠神经损伤,其抗炎机制可能与下调 NF- κ B 表达,并上调 I κ B 表达有关,后期将深入探讨 α -硫辛酸在 EAE 大鼠中的抗炎作用机制,为 α -硫辛酸用于多发性硬化的临床治疗提供参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

檀红玲、梁丹:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;檀国军:课题设计;马玉腾:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;韩梅、高梦颖:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张军立:进行统计学分析

参考文献

- [1] Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years[J]. Trends Genet, 2017, 33(12):960-970. DOI: 10.1016/j.tig.2017.09.004.
- [2] Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JC, et al. Lipoic acid: Its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications[J]. Curr Top Med Chem, 2015, 15(5):458-483. DOI: 10.2174/1568026615666150114161358.
- [3] Lee KA, Na YL, Park TS, et al. Comparison of peripheral nerve protection between insulin-based glucose control and alpha lipoic acid (ALA) in the streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat[J]. Endocrine, 2018, 61(1):58-67. DOI: 10.1007/s12020-018-1613-5.
- [4] Ye N, Wang H, Li Q, et al. Activation of PXR inhibits LPS-induced NF- κ B activation by increasing I κ B α expression in HepG2 cells[J]. Mol Cell Toxicol, 2018, 14(1):93-104. DOI:10.1007/s13273-018-0012-6.
- [5] Göschl L, Preglej T, Hamminger P, et al. A T cell-specific deletion of HDAC1 protects against experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Autoimmun, 2018, 86:51-61. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.09.008.
- [6] Kono DH, Urban JL, Horvath SJ, et al. Two minor determinants of myelin basic protein induce experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice[J]. J Exp Med, 1988, 168(1):213-227. DOI: 10.1084/jem.168.1.213.
- [7] 王东, 刘洋, 赵彦瑞, 等. 短暂缺血处理对骨折愈合促进作用及其机制的研究[J]. 国际外科学杂志, 2016, 43(5):313-317. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2016.05.007.
- [8] AriasStella JA, Shah AB, Gupta NS, et al. CK20 and p53 immuno-

- histochemical staining patterns in urinary bladder specimens with equivocal atypia[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(1):64-69. DOI: 10.5858/arpa.2016-0411-OA.
- [9] Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, et al. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function[J]. Lancet, 2017, 389(10076):1357-1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31320-4.
- [10] Bonin S, Zanotta N, Sartori A, et al. Cerebrospinal fluid cytokine expression profile in Multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. Immunol Invest, 2018, 47(2):135-145. DOI: 10.1080/08820139.2017.1405978.
- [11] Agahozo MC, Peferoen L, Baker D, et al. CD20 therapies in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis-Targeting T or B cells[J]. Mult Scler Relat Disord, 2016, 9:110-117. DOI: 10.1016/j.msard.2016.07.011.
- [12] Zhang J, Zeng Y, Zhang J, et al. Tripchlorolide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by down-regulating ERK1/2-NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways[J]. J Neurochem, 2015, 133(1):104-112. DOI: 10.1111/jnc.13058.
- [13] 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, 2018, 97(6):e9828. DOI: 10.1097/MD.00000000000009828.
- [14] 张金成, 唐诗玲, 王丽辉, 等. α -硫辛酸联合依帕司他治疗老年糖尿病患者周围神经病变的临床疗效[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(3):287-291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.03.015.
- [15] Tekdemir E, Tatlipinar A, Ozbeyli D, et al. The effects of lipoic acid and methylprednisolone on nerve healing in rats with facial paralysis[J]. Acta Oto Laryngol, 2018, 138(6):537-541. DOI: 10.1080/00016489.2017.1420914.
- [16] 高华, 李艳霞, 王丹, 等. 硫辛酸对脂多糖诱导帕金森病细胞模型的保护作用及机制[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(3):447-452. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0595.
- [17] Khalili M, Soltani M, Moghadam SA, et al. Effect of alpha-lipoic acid on asymmetric dimethylarginine and disability in multiple sclerosis patients: A randomized clinical trial[J]. Electron Physician, 2017, 9(7):4899-4905. DOI: 10.19082/4899.
- [18] Yang T, Zheng Q, Wang S, et al. Effect of catalpol on remyelination through experimental autoimmune encephalomyelitis acting to promote Olig1 and Olig2 expressions in mice[J]. BMC Complem Altern Med, 2017, 17(1):240. DOI: 10.1186/s12906-017-1642-2.
- [19] Waslo C, Bourdette D, Gray N, et al. Lipoic acid and other antioxidants as therapies for multiple sclerosis[J]. Curr Treat Option Neurol, 2019, 21(6):26. DOI: 10.1007/s11940-019-0566-1.
- [20] Zhang J, Xiao F, Zhang L, et al. Alpha-lipoic acid preconditioning and ischaemic postconditioning synergistically protect rats from cerebral injury induced by ischemia and reperfusion partly via inhibition TLR4/MyD88/ NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3):1448-1460. DOI: 10.1159/000495593.

(收稿日期:2020-06-09)

右美托咪定减轻大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用机制研究

杜晓宣, 陈燕, 赵志静, 李亚璇, 孙永东

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C264)

作者单位: 830002 乌鲁木齐, 新疆医科大学第六附属医院麻醉科

通信作者: 杜晓宣, E-mail: xxdxjyd@163.com

【摘要】目的 探讨白介素-17A(IL-17A)在右美托咪定减轻大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用机制。**方法** 2018年8月—2019年1月于新疆医科大学第六附属医院进行实验。清洁级 Wistar 大鼠 45 只,采用随机数字表法分为 3 组,假手术组(sham 组, $n=15$),切除右肾,不夹闭左侧肾蒂;缺血再灌注组(IRI 组, $n=15$)、右美托咪定干预组(IRI + DEX 组, $n=15$),建立大鼠肾缺血再灌注损伤模型。观察大鼠肾脏病理变化,肾小管上皮细胞凋亡情况,比较各组大鼠肾组织匀浆中血肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN)以及血清 IL-17A、TNF- α 的水平,检测肾脏组织 IL-17A、mTOR、NF- κ B、AMPK 表达水平。**结果** Sham 组镜下肾脏结构大体正常;IRI 组镜下部分肾间质空泡变性、水肿伴充血、出血,肾小管上皮细胞肿胀、脱落,部分肾小管坏死明显;IRI + DEX 组镜下少部分肾间质空泡变性、水肿,局灶肾小管坏死,肾小球未见明确改变。Sham 组镜下观察发现凋亡细胞少,凋亡指数为 $(6.296 \pm 0.852)\%$;IRI 组凋亡细胞明显增多,凋亡指数为 $(25.927 \pm 1.597)\%$,较 Sham 组肾小管细胞凋亡明显增多($q=47.536, P=0.000$);IRI + DEX 组凋亡指数为 $(7.158 \pm 0.749)\%$,较 IRI 组凋亡细胞明显减少,凋亡指数降低($q=45.448, P=0.000$)。IRI 组大鼠肾脏组织匀浆中 BUN、Cre 水平较 Sham 组显著升高($q/P=12.514/0.000, 3.259/0.007$);与 IRI 组比较,IRI + DEX 组 BUN、Cre 水平显著降低,差异具有统计学意义($q/P=11.458/0.000, 2.638/0.035$)。IRI 组大鼠血清 IL-17A、TNF- α 水平较 Sham 组显著升高($q/P=12.623/0.000, 13.037/0.000$);与 IRI 组比较,IRI + DEX 组血清 IL-17A、TNF- α 显著降低($q/P=10.388/0.000, 10.460/0.000$)。IRI 组肾脏组织 IL-17A、NF- κ B、AMPK 基因表达水平较 Sham 组显著升高, mTOR 显著降低($q/P=10.441/0.000, 6.722/0.000, 2.649/0.034, 10.110/0.000$);与 IRI 组比较,IRI + DEX 组肾脏组织 IL-17A、NF- κ B 基因表达水平显著降低, mTOR 显著升高($q/P=6.262/0.000, 3.608/0.002, 6.010/0.000$)。**结论** 右美托咪定可能通过降低 IL-17A 表达,抑制 NF- κ B 通路的活化,激活 mTOR 信号通路,改善炎症反应及细胞凋亡,从而保护肾缺血再灌注损伤。

【关键词】 白介素-17A;肾缺血再灌注损伤;右美托咪定;作用机制;大鼠

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.019

Study on the mechanism of interleukin 17A in dexmedetomidine attenuating renal ischemia-reperfusion injury in rats

Du Xiaoxuan, Chen Yan, Zhao Zhijiang, Li Yaxuan, Sun Yongdong. Department of Anesthesiology, Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China

Corresponding author: Du Xiaoxuan, E-mail: xxdxjyd@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2017D01C264)

【Abstract】Objective To explore the role of interleukin 17A (IL-17A) in dexmedetomidine attenuating renal ischemia-reperfusion injury in rats. **Methods** The experiment was conducted in the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from August 2018 to January 2019. Forty-five clean Wistar rats were divided into 3 groups by random number table method. The sham operation group (sham group, $n=15$), the right kidney was removed without clamping the left renal pedicle; the ischemia-reperfusion group (IRI group, $n=15$), dexmedetomidine intervention group (IRI + DEX group, $n=15$), establish a rat renal ischemia-reperfusion injury model. Observe rat kidney pathological changes, renal tubular epithelial cell apoptosis, compare the serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN), serum IL-17A, TNF- α levels, kidney tissue IL-17A, mTOR, NF in each group κ B, AMPK expression level. **Results** The structure of the kidney under microscope in the Sham group was generally normal. In the IRI group, under the microscope, some renal interstitial vacuoles were degenerated, edema accompanied by congestion and bleeding, renal tubular epithelial cells swelled and fell off, and some renal tubular

necrosis was obvious. In the IRI + DEX group, a small part of the renal interstitium had vacuolar degeneration, edema, focal renal tubular necrosis, and no clear changes in the glomeruli under the microscope. Observation under the microscope in Sham group showed that there were few apoptotic cells, and the apoptosis index was $(6.296 \pm 0.852)\%$. The number of apoptotic cells in the IRI group was significantly increased, with an apoptotic index of $(25.927 \pm 1.597)\%$, which was significantly more than that in the Sham group ($q=47.536$, $P=0.000$). The apoptotic index in the IRI + DEX group was $(7.158 \pm 0.749)\%$, which was significantly less apoptotic cells than the IRI group, and the apoptotic index decreased ($q=45.448$, $P=0.000$). The levels of BUN and Cre in the kidney tissue homogenate of the IRI group were significantly higher than those in the Sham group ($q/P=12.514/0.000$, $3.259/0.007$). Compared with the IRI group, the BUN and Cre levels in the IRI + DEX group were significantly reduced, and the difference was statistically significant ($q/P=11.458/0.000$, $2.638/0.035$). Serum IL-17A and TNF- α levels in IRI group were significantly higher than those in Sham group ($q/P=12.623/0.000$, $13.037/0.000$). Compared with the IRI group, the serum IL-17A and TNF- α in the IRI + DEX group were significantly reduced, and the difference was statistically significant ($q/P=10.388/0.000$, $10.460/0.000$). The expression levels of IL-17A, NF- κ B and AMPK genes in the kidney tissue of the IRI group were significantly higher than that of the Sham group, and mTOR was significantly lower ($q/P=10.441/0.000$, $6.722/0.000$, $2.649/0.034$, $10.110/0.000$). Compared with the IRI group, the expression levels of IL-17A and NF- κ B genes in the kidney tissue of the IRI + DEX group were significantly reduced, and mTOR was significantly increased ($q/P=6.262/0.000$, $3.608/0.002$, $6.010/0.000$). **Conclusion** Dexmedetomidine may reduce the expression of IL-17A, inhibit the activation of the NF- κ B pathway, activate the mTOR signaling pathway, and improve the inflammatory response and apoptosis, thereby protecting renal ischemia-reperfusion injury.

【Key words】 Interleukin 17A; Renal ischemia reperfusion injury; Dexmedetomidine; Mechanism; Rats

预防肾缺血再灌注损伤及对器官的影响一直是临床亟待解决的问题,但目前肾缺血再灌注损伤的发生机制尚未明确^[1-3]。白介素-17A(IL-17A)是一种促炎性因子,已被证实肾缺血再灌注后期 IL-17A 升高,引起中性粒细胞靶向器官浸润,是导致术后多器官功能障碍的关键^[4-5]。研究发现右美托咪定可降低小鼠肾缺血后 IL-17A 水平、减少靶器官炎性细胞浸润、上调抗凋亡蛋白表达^[6]。目前国外针对 IL-17A 及右美托咪定的研究逐渐增多,然而针对右美托咪定与 IL-17A 之间联系的研究报道较少。现分析右美托咪定在肾缺血再灌注损伤中的保护作用及其作用机制与 IL-17A 的关系,分析右美托咪定所产生的内源性肾保护作用机制,以期为肾脏保护提供新的方向,报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料 (1)动物:清洁级 Wistar 大鼠(45 只购自新疆医科大学动物中心,雄性,6~8 周龄,动物合格证号 65000700001017),体质量(220 ± 10)g,经适应性饲养后随机数字表法分为假手术组(Sham 组)、肾缺血再灌注组(IRI 组)、右美托咪定干预组(IRI + DEX 组),每组 15 只。(2)材料与试剂:TUNEL 凋亡检测试剂盒(MK1020)购自武汉博士德生物工程有限公司;大鼠 IL-17A 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)ELISA 检测试剂盒均购自杭州联科生物技术有限公司;BUN 试剂盒(C013-2)和 CRE 试剂盒(C011-2)均购自南京建成生物科技有限公司;琼脂糖(A811BA0014)购自

生工生物工程(上海)股份有限公司;苏木素染液和 DAB 显色试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司;中性树胶和伊红染液购自北京中杉金桥生物技术有限公司。(3)仪器设备:凝胶成像系统(上海天能 2500,上海天能科技有限公司)、Real Time PCR instrument(美国 ABI QuantStudio™ 6 Flex Real-Time PCR System)、PCR 仪(美国 Bio-Rad MyCycler Thermal Cycler)、酶标仪(美国 Bio-Rad xMark™)、显微镜(日本尼康 E200,上海土森视觉科技有限公司)。

1.2 造模方法 Sham 组:仅切除大鼠右肾并分离左侧肾蒂,不进行钳夹处理。IRI 组:2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,待翻正反射消失后,气管插管,接小动物呼吸机,俯卧位于 24~29℃ 的体温毯上,沿腹正中线 1.5~2.0 cm 切口逐层分离皮肤至腹腔,沿肠道找到肾蒂并分离,游离输尿管,切除右侧肾脏,左侧肾蒂使用无损伤血管夹夹闭 30 min。根据左肾颜色判断缺血情况,确认其由鲜红转为整体肾脏暗红色时即可。30 min 后松开血管夹进行再灌注,待肾脏由暗红色转为鲜红色,恢复血液供应后再将其还纳入腹腔并缝合伤口。IRI + DEX 组:于缺血前 30 min 腹腔注射右美托咪定 100 μ g/kg 干预,其余处理与 IRI 组相同。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 样本收集:各组分别在术后 8 h 处死大鼠。从其腹正中线切开皮肤进入腹腔,使腹主动脉清楚暴露并采集血液,离心,将血清冻存于 -80℃ 冰箱;迅速剥

离大鼠肾脏,记录双肾肉眼外观,然后用剪刀将肾脏组织剪成小块(约 1 cm³),每侧肾各取 1 块组织置于 10% 中性甲醛中 4℃ 固定过夜,用于 HE 染色及 TUNEL 实验,其余组织立刻存入液氮中,再于 -80℃ 保存。

1.3.2 肾脏组织病理变化:上述肾脏组织固定脱水包埋制片,而后置于 65℃ 恒温箱中烘烤 1.5 ~ 2.0 h,二甲苯脱蜡,酒精水化,苏木素染色,盐酸酒精分化,伊红复染,二甲苯透明,中性树胶封片。

1.3.3 TUNEL 检测细胞凋亡:肾脏组织固定脱水包埋制片,烤片,二甲苯脱蜡,酒精水化,0.01 mmol/L 柠檬酸缓冲液(pH 6.0)进行抗原修复,3% H₂O₂ 去除内源性过氧化物酶,洗涤 3 次,加 Proteinase K 消化,加入 TdT 和 DIG-d-UTP 各 1 μl,加标记液 20 μl/片,标记 2 h。洗涤 3 次,加封闭液 50 μl/片,室温 30 min,甩掉封闭液,不洗。加入 1:100 稀释生物素化抗地高辛抗体 50 μl/片,反应 30 min,洗涤 3 次,加入 1:100 稀释 SABC 50 μl/片,37℃ 反应 30 min。洗涤 4 次,DAB 显色 3 ~ 10 min,苏木精复染,盐酸酒精分化,反蓝,脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。镜下判断和计算细胞凋亡指数以评估细胞凋亡程度,细胞凋亡指数计算:在高倍视野中计数细胞核内有棕黄色颗粒者,计算其所占细胞百分比。

1.3.4 ELISA 法检测血清 IL-17A、TNF-α 及肾组织匀浆中 Cre、BUN 表达:上述血清样本按照 IL-17A、TNF-α 试剂盒说明书具体实验步骤进行,以 ELISA 法检测。将收集好的肾脏组织样本在液氮包围的情况下,研磨成粉,按照 Cre、BUN 试剂盒说明书进行匀浆处理,而后再按照试剂盒说明书具体实验步骤进行,以 ELISA 法检测。

1.3.5 qPCR 实验检测 IL-17A、mTOR、NF-κB、AMPK 表达:将上述肾组织研磨成粉,取 25 ~ 50 mg 加入有 TRIzol 1 ml 的离心管中,混匀,加入氯仿 200 μl,混匀后离心吸取上清,加入等体积的异丙醇混匀,再离心弃除上清液,加入 75% 乙醇,使沉淀漂浮起来洗涤。4℃ 离心 15 min,倒掉上清液。空管离心,吸尽液体,晾干,用无 RNA、DNA 酶的水溶解沉淀。进行浓度测定和凝胶成像仪观察结果,剩余 RNA 进行第一链 cDNA 合成:按照反应体系配制,25℃ 反应 10 min,42℃ 反应 30 min,85℃ 反应 5 s。将反转录得到的 cDNA 使用 RNase-free Water 按照 1:1 的比例稀释进行反应,然后进行荧光定量实验。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,多组间

两两比较采用 *q* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组肾脏病理组织学变化比较 Sham 组:镜下肾脏结构大体正常,肾小球结构规则,肾小管结构完整,肾间质有极少量的空泡变性。IRI 组:镜下部分肾间质空泡变性、水肿伴充血、出血,肾小管上皮细胞肿胀、脱落,近端小管刷状缘消失,部分肾小管坏死明显,管腔内可见脱落的细胞碎片及管型形成,少部分肾小球轻度萎缩。IRI + DEX 组:镜下少部分肾间质空泡变性,水肿,部分肾小管上皮细胞肿胀、脱落,局灶肾小管坏死,管腔内可见少量的脱落细胞碎片和管型形成,肾小球未见明确改变,见图 1。

2.2 3 组大鼠肾小管细胞凋亡情况比较 Sham 组镜下观察发现凋亡细胞少,凋亡指数为 (6.296 ± 0.852)% ; IRI 组凋亡细胞明显增多,凋亡指数为 (25.927 ± 1.597)% ,较 Sham 组肾小管细胞凋亡明显增多(*q* = 47.536, *P* = 0.000) ; IRI + DEX 组凋亡指数为 (7.158 ± 0.749)% ,较 IRI 组凋亡细胞明显减少,凋亡指数降低(*q* = 45.448, *P* = 0.000),见图 2。

2.3 3 组大鼠肾脏组织匀浆中 BUN、Cre 水平比较与 Sham 组比较,IRI 组大鼠肾脏组织匀浆中 BUN、Cre 水平升高(*q/P* = 12.514/0.000、3.259/0.007) ; 与 IRI 组比较,IRI + DEX 组降低,差异均有统计学意义(*q/P* = 11.458/0.000、2.638/0.035),见表 1。

表 1 3 组大鼠肾组织匀浆中 BUN、Cre 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组 别	<i>n</i>	BUN (mmol/g)	Cre (μmol/g)
Sham 组	15	6.481 ± 0.965	53.959 ± 12.762
IRI 组	15	12.028 ± 1.565	73.481 ± 19.716
IRI + DEX 组	15	6.949 ± 1.020	57.677 ± 15.990
<i>F</i> 值		96.335	5.990
<i>P</i> 值		<0.001	0.005

2.4 3 组大鼠血清炎性因子比较 与 Sham 组比较,IRI 组大鼠血清 IL-17A、TNF-α 水平升高(*q/P* = 12.623/0.000、13.037/0.000) ; 与 IRI 组比较,IRI + DEX 组降低,差异均有统计学意义(*q/P* = 10.388/0.000、10.460/0.000),见表 2。

表 2 大鼠血清 IL-17A、TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)			
组 别	<i>n</i>	IL-17A	TNF-α
Sham 组	15	49.031 ± 7.870	23.756 ± 14.690
IRI 组	15	115.848 ± 16.474	88.189 ± 12.733
IRI + DEX 组	15	60.861 ± 17.235	36.493 ± 13.103
<i>F</i> 值		90.756	95.335
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.5 3 组大鼠肾组织各基因 mRNA 水平比较 与 Sham 组比较, IRI 组 IL-17A、NF-κB、AMPK 显著升高, mTOR 显著降低 ($q/P = 10.441/0.000、6.722/0.000、2.649/0.034、10.110/0.000$); 与 IRI 组比较, IRI + DEX 组 IL-17A、NF-κB 显著降低, mTOR 显著升高 ($q/P = 6.262/0.000、3.608/0.002、6.010/0.000$), 见表 3。

3 讨 论

肾缺血再灌注损伤的发生机制涉及多种细胞因子水平的升高及炎性反应的增强等, 其作用机制一直是研究的热点。探讨肾缺血再灌注损伤发病机制的基础条件是建立合格有效的动物模型。本研究参照国内余晓东等^[7]提出的造模方法建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型, 该模型的优势在于造模成功率高和实用性强, 通过切除右肾、夹闭左肾动脉, 模拟出接近临床上常见的由于单纯缺血而引起的再灌注损伤, 这是目前最常用于研究肾缺血再灌注损伤相关发病机制的理想模

型。本研究大鼠造模后肾脏病理形态学、肾小管细胞凋亡及肾功能变化的结果, 均证明了肾缺血再灌注损伤造模成功。

右美托咪定是临床中常用的镇静药物, 具有抗炎、镇静、镇痛、抗焦虑及抗交感作用, 同时具有较好的围术期器官保护作用, 目前实验研究结果表明, 右美托咪啖术中用药, 能有效改善脑、心、肾、肺等重要器官的缺血/再灌注损伤^[8], 但具体作用机制尚未进一步阐明。本研究在大鼠肾缺血再灌注模型中采用右美托咪定预处理, 肾脏组织病理形态学、肾小管细胞凋亡及肾功能变化的结果显示, 右美托咪定预处理组中肾小管细胞凋亡数目明显下降, 肾脏损伤明显减少, 提示右美托咪定可减轻大鼠肾缺血再灌注损伤。

目前对右美托咪定在肾脏缺血再灌注中保护作用的具体机制尚不明确, 本研究提出“右美托咪定预处理可抑制 IL-17A 分泌, 减轻缺血再灌注损伤亚急性期

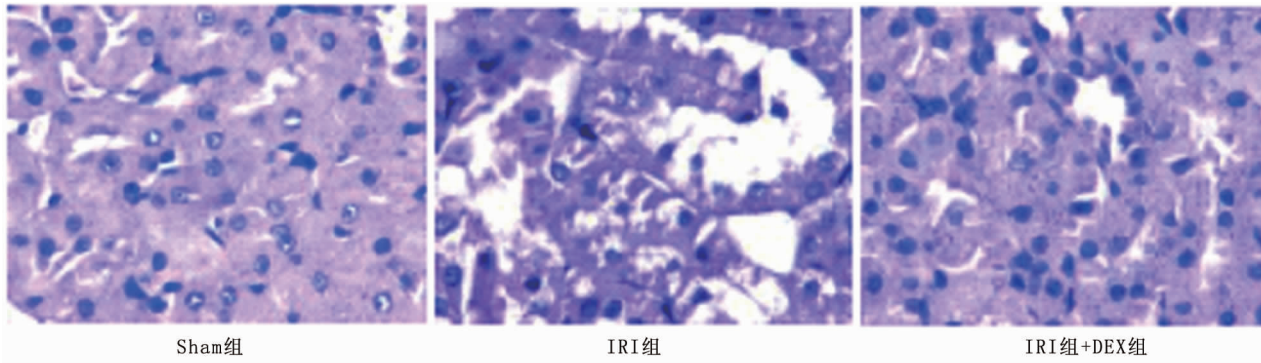


图 1 3 组大鼠肾脏病理组织学变化比较 (HE 染色, ×400)

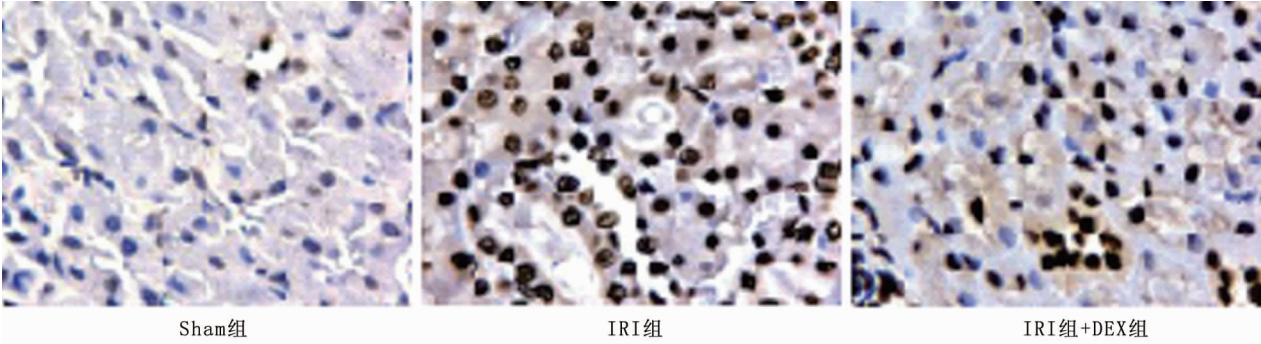


图 2 3 组大鼠肾小管细胞凋亡比较 (TUNEL 法, ×400)

表 3 3 组大鼠肾脏组织中各基因 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	IL-17A	mTOR	NF-κB	AMPK
Sham 组	15	1.002 ± 0.077	1.003 ± 0.092	1.044 ± 0.328	1.002 ± 0.074
IRI 组	15	1.969 ± 0.333	0.569 ± 0.151	1.983 ± 0.417	1.330 ± 0.312
IRI + DEX 组	15	1.389 ± 0.276	0.745 ± 0.101	1.479 ± 0.397	1.238 ± 0.492
F 值		55.232	51.710	22.632	3.735
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.032

炎性细胞向靶器官浸润及可能存在的过度自身免疫反应”新假说。IL-17A 主要由一类特殊的 CD4⁺T 细胞亚群分泌,能够刺激成纤维细胞和表皮细胞释放大量的炎性因子,包括 IL-6、IL-8、TNF- α 和 IL-1 β 等,参与机体自身免疫性疾病和多种炎症性疾病,尤其在器官缺血再灌注损伤中的作用越来越受到关注^[9-10]。TNF- α 是单核-巨噬细胞产生的重要炎性因子,参与调控单核细胞在组织上的黏附功能,同时可以刺激 Th1 细胞产生多种炎性介质,产生炎症反应。IL-17A、TNF- α 均是缺血再灌注损伤中典型的炎性因子,其表达水平反映了缺血再灌注损伤的炎症反应水平^[11-13]。本结果显示,肾脏缺血再灌注损伤可显著增加 TNF- α 和 IL-17A 的表达,而右美托咪定预处理能有效调控炎症反应,推测右美托咪定对肾缺血再灌注损伤的保护作用可能与其降低促炎介质 TNF- α 和 IL-17A 有关。

本结果发现,肾脏缺血再灌注造模后大鼠肾脏组织中 IL-17A、NF- κ B、AMPK 表达水平均明显升高,而 mTOR 表达明显降低,提示 IL-17A 具有调控炎症因子的作用,NF- κ B、AMPK 及 mTOR 信号通路均可能在肾脏缺血再灌注损伤发生过程中发挥作用。经过右美托咪定预处理,肾脏缺血再灌注造模后大鼠肾脏组织中 IL-17A、NF- κ B 显著降低,mTOR 显著升高,提示右美托咪定保护缺血再灌注后肾脏损伤的作用机制可能与降低 IL-17A 的表达,抑制 NF- κ B 通路的活化和激活 mTOR 信号通路存在一定关系^[14-16]。

综上所述,IL-17A 与大鼠肾缺血再灌注损伤的发生、发展密切相关,右美托咪定可能通过降低 IL-17A 表达,抑制 NF- κ B 通路的活化和激活 mTOR 信号通路,改善炎症反应及细胞凋亡,从而保护肾缺血再灌注损伤。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杜晓宣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈燕:实施研究过程,数据收集,分析整理,论文修改;赵志静、李亚璇、孙永东:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] Bai M, Zhang L, Fu B, et al. IL-17A improves the efficacy of mesenchymal stem cells in ischemic-reperfusion renal injury by increasing Treg percentages by the COX-2/PGE2 pathway[J]. *Kidney Int*, 2017, 93(4): 814-825. DOI:10.1016/j.kint.2017.08.030.
- [2] Geha M, Tsokos MG, Bosse RE, et al. IL-17A produced by innate lymphoid cells is essential for intestinal ischemia reperfusion injury[J]. *J Immunol*, 2017, 199(8): 2921-2929. DOI:10.4049/jimmunol.1700655.
- [3] Formica M, Politano P, Marazzi F, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy [J]. *Blood*

- Purif, 2018, 46(4): 332-336. DOI:10.1159/000492149.
- [4] 杜晓博,高闯,杨贝贝,等. 白细胞介素 17A 与炎症性肠病的关系研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(5): 573-576. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2019.05.020.
- [5] 杨春梅,于明懂,王玉波,等. 右美托咪定预处理对肾小管上皮细胞缺氧/复氧损伤的抗炎作用[J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39(11): 1217-1219. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2018.11.005.
- [6] 王欣怡,陶涛,秦再生. 右美托咪定对肾缺血再灌注损伤保护机制的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(5): 499-501. DOI:10.3969/j.issn.2095-5227.2019.05.023.
- [7] 余晓东,廖波,邓显忠,等. 一种新型实用的大鼠肾缺血再灌注损伤模型的建立[J]. *重庆医学*, 2011, 40(13): 1283-1284. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.13.014.
- [8] 王全胜,艾热提,路菲菲. 炎性小体在右美托咪定减轻大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(7): 146-149, 153. DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2019.07.034.
- [9] 王群锁,李响,王涛,等. IL-17 在小鼠肾脏缺血再灌注损伤表达的变化及意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 30(3): 254-257. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2015.03.018.
- [10] 王静静,宋昕阳,钱友存. 白介素-17 A 与白介素-17 C 在炎症性疾病中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(11): 1441-1445, 1452. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2015.11.001.
- [11] Zhang B, Yang N, Mo ZM, et al. IL-17A enhances microglial response to OGD by regulating p53 and PI3K / Akt pathways with involvement of ROS / HMGB1 [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 271. DOI:10.3389/fnmol.2017.00271.
- [12] Liu W, Yu W, Weng Y, et al. Dexmedetomidine ameliorates the inflammatory immune response in rats with acute kidney damage [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3602-3608. DOI:10.3892/etm.2017.4954.
- [13] 董丽娜,赵晔,于磊,等. Klotho 蛋白对缺血再灌注急性肾损伤中 Bax、Bcl-2、p62 及 LC3 蛋白表达的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(11): 1154-1157. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.11.016.
- [14] Zhang JJ, Peng K, Zhang J, et al. Dexmedetomidine preconditioning may attenuate myocardial ischemia / reperfusion injury by down-regulating the HMGB1-TLR4-MyD88-NF- κ B signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172006. DOI: 10.1371/journal.pone.0172006.
- [15] Xiao YD, Lei SP, Huang YY, et al. Dexmedetomidine protects a-against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the P38-MAPK/TXNIP signaling activation in streptozotocin induced diabetic rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2017, 32(6): 429-439. DOI: 10.1590/S0102-865020170060000003.
- [16] 张建波,王晓俏,邱小弟,等. mTOR 信号通路在右美托咪定减轻大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用:与 HBF-1a 的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(11): 1391-1394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2015.11.028.

(收稿日期:2020-04-11)

闭孔疝嵌顿致肠梗阻 1 例并文献复习

孔静, 张云杰

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2018GSF9026); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0179)

作者单位: 250014 济南, 山东中医药大学(孔静); 山东中医药大学附属医院普外科(张云杰)

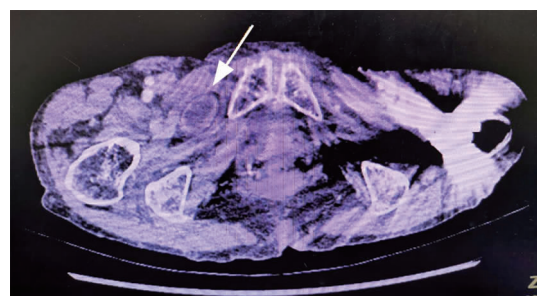
通信作者: 张云杰, E-mail: zhangyunjie1130@163.com

【关键词】 闭孔疝; 嵌顿; 肠梗阻; 诊断; 治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.020

患者,女,86岁,因“腹痛伴呕吐1d”于2020年1月2日入院。患者1d前感上腹部胀痛,恶心,周身乏力,停止排气排便。既往曾行右侧股骨头置换术,否认腹部手术史,否认高血压病、心脏病及糖尿病等慢性病史。患者育有4子1女。入院查体:生命体征尚平稳,急性病容,身体消瘦,腹部轻度膨隆,未见胃肠型及蠕动波,全腹软,上腹部有压痛,无反跳痛及肌紧张,腹部及双侧腹股沟未扪及肿物,全腹叩诊呈鼓音,肠鸣音活跃,7~9次/min,可闻及气过水声。实验室检查:血 WBC $11.71 \times 10^9/L$, N 84.6%, CRP 11.81 mg/L, Na 131 mmol/L, Cl 97 mmol/L, 尿淀粉酶 959 U/L, 血淀粉酶 77 U/L, 余实验室检查未见明显异常。腹部 CT 考虑小肠梗阻。给予禁食、胃肠减压、灌肠、抗感染、补液、营养支持等对症治疗,患者首次灌肠后排出粪球 8~9枚,后未再灌出,腹部仍疼痛,仍未排气,1月4日疼痛加重,难以忍受,查体时患者右下肢内侧局部麻木疼痛,且内旋时加重,考虑为闭孔神经痛,全腹加强 CT 示:右侧局限性闭孔疝并小肠梗阻,见图1。

完善相关辅助检查后行手术治疗,术中见疝囊及疝内容物嵌入右侧闭孔管中,难以还纳,于疝环内下方切开、松解,见部分小肠及其系膜,证实为右侧闭孔嵌顿疝并小肠梗阻。将疝囊拉入腹腔,缝合被切开疝环处腹膜,于疝颈部贯穿缝合结扎疝囊,并于腹膜外间隙将疝补片以闭孔管为中心覆盖盆壁表面,修补疝缺损,手术顺利,术后患者恢复良好。



注:箭头显示疝入闭孔的肠管
图1 患者腹部增强 CT 表现

讨论 闭孔疝是一种罕见的盆腔疝,占有疝的

0.05%~1.4%^[1]。闭孔疝又被称为“小老太太疝”,通常见于身体虚弱的80多岁经产妇。这大多是由于女性的骨盆较宽,闭孔较大,闭孔血管周围的腹膜前脂肪萎缩或丢失,容易形成疝。与闭孔疝密切相关的其他危险因素有高龄、消瘦、经产妇和腹内压增加(慢性阻塞性肺疾病和肠道便秘)等。这些因素会导致骨盆底松动,从而有利于疝的发生。本病例为高龄、身体消瘦、孕育子女较多,并有便秘病史,符合上述危险因素。

闭孔疝症状和体征往往是非特异性的,常表现为恶心呕吐、腹痛腹胀等肠梗阻的症状,大多数闭孔疝是在表现为小肠梗阻时被诊断的^[2]。当患者仰卧,臀部弯曲并侧向旋转时,患者也可能出现腹股沟可触及的肿块。疝气与闭孔神经的关系密切,容易引起大腿内侧疼痛,通过弯曲臀部缓解,并通过臀部的伸展、内收和内侧旋转加剧,称为闭孔神经痛(即 Howship-Romberg 征),有报道称 Howship-Romberg 征仅在 15%~50% 的病例中出现^[3]。闭孔疝还能表现为 Hannington-Kiff 征(大腿内收肌反射缺失),但是极其少见。该患者即是典型的 Howship-Romberg 征表现,患者感右大腿内侧疼痛,Howship-Romberg 征不为医生所了解,且患者曾行股骨头置换术,也会因此而忽略,这往往会引起误诊误治。

闭孔疝诊断困难,CT 扫描是确诊的影像学方法。1983 年, Cubillo 首次报道了 CT 在诊断中的作用,这使得闭孔疝的早期诊断成为可能^[4]。在诊断不确定的情况下,使用 CT 扫描可以避免不必要的手术,并允许在紧急情况下进行急诊手术,CT 扫描被认为是诊断该病的金标准^[5]。而高分辨率 CT 能够快速有效地识别闭孔疝嵌顿的位置,更加方便了手术的选择,本病例行腹部增强 CT 检查可见部分小肠疝入右侧闭孔管内,形成类圆形疝囊,诊断为右侧闭孔疝。

闭孔疝是急性小肠梗阻的一种罕见原因,需要立即进行外科手术,以防止严重并发症和死亡,剖腹手术和腹腔镜手术是目前较常见的手术方法。但目前临床医生大多选择剖腹手术,因其可以评估整个腹部内容物和检查嵌顿的肠管。在紧急情况下急性肠梗阻剖腹手术是一种安全快速的定位梗阻部位的方法。下腹中线切开术是一种常见的方法,本病例中即采用此种手术方式。随着医学的不断进步,腹腔镜疝修补是一种安全和微创的策略,可同时诊断和治疗隐匿性疝^[6]。腹腔镜疝修补

手术包括经腹腹膜前手术(TAPP)和全腹膜外手术(TEP)2种,腹腔镜手术可以缩短住院时间,减轻术后疼痛^[7]。有报道称腹部低中线入路有利于疝的鉴别,必要时可切除坏疽性肠管^[8-9],而且可以直视检查疝入的内容物,如果存在肠梗阻,还可以评估嵌顿、绞窄的肠管的生存能力。如果需要进行肠切除,可通过腹腔镜转换为开放手术进行。

参考文献

- [1] Conti L, Baldini E, Capelli P, et al. Bowel obstruction in obturator hernia: A challenging diagnosis [J]. Int J Surg Case Rep, 2018, 42: 154-157. DOI:10.1016/j.ijscr.2017.12.003.
- [2] Eguaras-Córdoba I, Sánchez-Acedo P, Fernández-Velilla San José B, et al. Analysis of our experience in the diagnosis and treatment of obturator hernia in a third level hospital [J]. An Sist Sanit Navar, 2018, 41(2): 201-204. DOI:10.23938/ASSN.0298.
- [3] Sá NC, Silva VCM, Carreiro PRL, et al. Rare case of incarcerated obturator hernia: Case report and review of literature [J]. Int J Surg Case Rep, 2017, 37(2): 157-160. DOI:10.1016/j.ijscr.2017.06.024.
- [4] Yokoyama Y, Yamaguchi A, Isogai M, et al. Thirty-six cases of obturator hernia: does computed tomography contribute to postoperative outcome [J]. World J Surg, 1999, 23(2): 214-217. DOI:10.1007/

pl00013176.

- [5] Light D, Razi K, Horgan L. Computed tomography in the investigation and management of obturator hernia [J]. Scott Med J, 2016, 61(2): 103-105. DOI:10.1177/0036933016638974.
- [6] Liu J, Zhu Y, Shen Y, et al. The feasibility of laparoscopic management of incarcerated obturator hernia [J]. Surg Endosc, 2017, 31(2): 656-660. DOI:10.1007/s00464-016-5016-5.
- [7] Bittner R, Montgomery MA, Arregui E, et al. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia (International Endohernia Society) [J]. Surg Endosc, 2015, 29(2): 289-321. DOI:10.1007/s00464-014-3917-8.
- [8] Sasaki A, Takeuchi Y, Izumi K, et al. Two-stage laparoscopic treatment for strangulated inguinal, femoral and obturator hernias: totally extraperitoneal repair followed by intestinal resection assisted by intraperitoneal laparoscopic exploration [J]. Hernia, 2016, 20(3): 483-488. DOI:10.1007/s10029-014-1272-2.
- [9] Chan KV, Chan CK, Yau KW, et al. Surgical morbidity and mortality in obturator hernia: a 10-year retrospective risk factor evaluation [J]. Hernia, 2014, 18(3): 387-392. DOI:10.1007/s10029-013-1169-5.

(收稿日期: 2020-04-20)

罕见病病例

腹茧症累及小肠及结肠 1 例并文献复习

张雪, 王亚丽, 崔彦收

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院医学影像科(张雪、王亚丽), 普外科(崔彦收)

通信作者: 张雪, E-mail: liverman@163.com

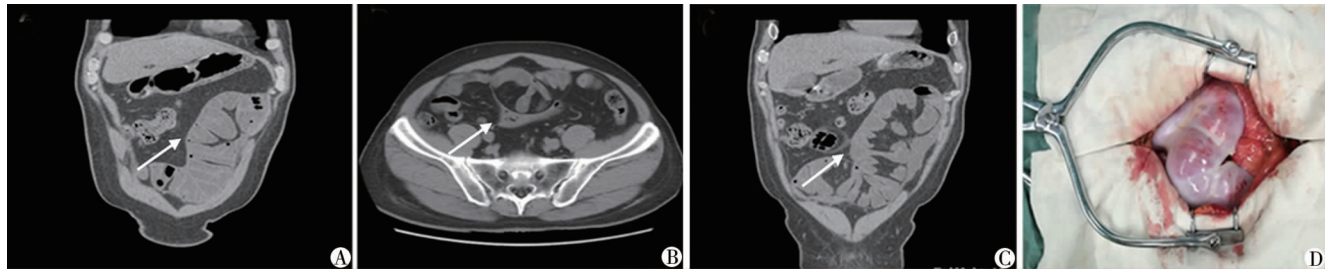
【关键词】 腹茧症; 诊断; 治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.021

患者,男,48岁,主因“反复腹部胀痛3年余,加重15h”于2017年2月13日入院。患者于3年前无明显诱因出现左腹部胀痛,呈阵发性,当地诊断为“肠梗阻”,给予抗炎、补液、灌肠等治疗后症状缓解,后症状仍反复发作。15h前再次出现左下腹痛,就诊于当地医院,给予口服中药治疗后症状加重,遂转入我院普外科,入院后查体:T 38.0℃,P 98次/min,R 20次/min,BP 154/100 mmHg。实验室检查:血 WBC $15.5 \times 10^9/L$,N 88.2%,ESR 30 mm/h,CRP 85 mg/L。全腹部螺旋CT扫描及冠状位重组显示:中下腹部小肠肠管广泛聚集,管腔局部扩张,肠壁菲薄,内可见积气、积液,形成液-气平面;小肠肠管、回盲部及乙状结肠周围可见不规则增厚的膜状结构包绕,薄厚不均匀,局部肠系膜牵拉、扭转,呈“手风琴”样改变(图1A~C)。结合患者病史及实验室检查,予以抗炎、补液治疗,腹部胀痛未见缓解,腹痛呈阵发性,遂急诊行全麻下剖腹探查术,术中所

见:壁层及脏层腹膜广泛增厚,并形成数处囊袋,将小肠、结肠及大网膜包裹,其中除近段空肠约30cm外,全部小肠及其系膜、盲肠及部分升结肠被包裹呈囊状,包膜较厚,张力较高;横结肠及大网膜被包裹较松软;横结肠左侧及结肠脾曲、乙状结肠被包裹,较紧密呈囊袋状(图1D)。术中诊断腹茧症,遂行剥茧减压术及肠粘连松解术,病理结果示:膜状物为纤维脂肪组织伴慢性炎性细胞浸润,符合腹茧症表现。术后患者恢复良好,随访1年,无腹痛、腹胀等不适症状。

讨论 腹茧症(abdominal cocoon syndrome, AC)是一种罕见的腹膜疾病,1907年由Owtschinnikow等首次报道了腹部器官部分或全部被纤维膜包裹的病例,并命名为慢性纤维包裹性腹膜炎^[1]。1978年Foo等^[2]将该病正式命名为腹茧症,该病特点是全部或部分小肠被一层灰白色的致密纤维膜包裹,形似蚕茧;蚕茧样的纤维膜多包绕小肠,偶尔包绕结肠、胃或腹腔内



注: A、B、C. 中下腹部小肠及乙状结肠周围可见膜状结构包绕, 聚集的肠管、肠系膜与膜状结构呈“手风琴”样改变; D. 术中可见白色膜状结构包绕肠管, 状如“蚕茧”

图 1 腹茧症患者 CT 表现及术中所见

其他器官, 但很少包绕住全部的腹部器官^[3]。而本例特点在于这种膜状结构包绕小肠及结肠, 文献中报道较少。

AC 发病年龄广泛, 且男性发病是女性 2 倍^[4,5], 临床症状多无特异性, 常因肠梗阻或腹部肿物就诊。临床上根据病因将 AC 分为特发性和继发性。研究发现, 特发性 AC 病例一般分布在热带或者亚热带地区, 目前普遍认为特发性 AC 患者发病与先天腹膜或血管发育异常密切相关。继发性 AC 一般认为与服用抗癌药物、慢性腹膜透析、结核性腹膜炎、自身免疫性疾病等因素刺激有关^[6], 所有这些因素均可导致腹膜的炎症反应, 造成间皮细胞减少, 间皮转移生长因子持续表达, 使腹膜成纤维细胞增生, 纤维蛋白大量渗出, 继而机化形成纤维包膜^[7], 而此例患者既往体健, 无明确用药及手术史, 故考虑为腹膜先天发育不良或血管发育异常所致。

AC 诊断主要依靠病史及影像学检查, 如患者既往存在结核性腹膜炎、系统性红斑狼疮或腹部手术病史应考虑本病。诊断 AC 的影像学技术包括 X 线、钡剂造影、腹部超声、CT 和 MR 等手段, 而在临床工作中立位腹部 X 线平片、钡剂造影及腹部超声等检查虽对诊断具有一定参考意义, 但并无特异性, 诊断主要依据腹部 CT 检查^[8]。CT 能够直接显示包裹在肠管周围的蚕茧样纤维包膜, 肠管盘曲成团, 位置固定, 全部或部分被增厚的纤维膜包裹或分隔, 增强后包膜呈明显均匀强化^[9], 其中“蚕茧样”包膜是诊断腹茧症的可靠征象, 如观察到肠管被“蚕茧样”包膜包裹, 结合临床病史, 应考虑到腹茧症的存在。由于结核性腹膜炎也会出现肠粘连、肠梗阻等临床表现, 因此, 临床上应注意 AC 与结核性腹膜炎相鉴别, 一般结核性腹膜炎存在结核病史, 如果病史及辅助检查仍不能鉴别, 可行剖腹探查以明确诊断。本例患者病史无特殊, 但腹部 CT 提示小肠肠管周围见不规则增厚的膜状结构包绕, 薄厚不均匀, 局部肠系膜牵拉、扭转, 呈“手风琴”样改变, 临床考虑 AC, 并行剖腹探查明确诊断。

AC 治疗目前尚无统一方案, 亦无循证医学证据支持, 目前在临床上对于轻症患者建议胃肠减压和营养支持治疗为主, 但对于有严重肠梗阻迹象或在术中被诊断为 AC 的患者应选择行手术治疗^[10]。该例患者行手术治疗后, 症状得到控制, 且随访 1 年, 无明显不适症状, 证实对于 AC 导致反复肠梗阻患者, 行手术治疗效果确切。

综上, AC 是目前临床上少见疾病, 其特征是小肠或结肠被

纤维膜包裹, 临床常以肠梗阻或腹腔包块就诊, CT 平扫及增强检查对腹茧症的诊断颇有价值, 通过图像后处理多平面重建 (MPR) 技术可以多方位、全面直观显示包膜范围、受累肠管及系膜血管走行, 不但能够显示腹茧症病变范围, 而且有助于排除其他原因引起的肠梗阻, 成为临床对此病的首选检查方法。治疗上采取手术切除效果确切。

参考文献

- [1] Kirshtein B, Mizrahi S, Sinelnikov I, et al. Abdominal cocoon as a rare cause of small bowel obstruction in an elderly man; report of a case and review of the literature[J]. Indian J Surg, 2011, 73(1): 73-75. DOI: 10.1007/s12262-010-0200-7.
- [2] Foo KT, Ng KC, Rauff A, et al. Unusual small intestinal obstruction in adolescent girls: the abdominal cocoon[J]. Br J Surg, 1978, 65(6): 427-430. DOI: 10.1002/bjs.1800650617.
- [3] Yu R, Ya Y, Ni X, et al. Imaging and treatment of idiopathic abdominal cocoon in 9 patients[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 651-657. DOI: 10.3892/etm.2019.8258.
- [4] Akbulut S. Accurate definition and management of idiopathic sclerosing encapsulating peritonitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(2): 675-687. DOI:10.3748/wjg.v21.i2.675.
- [5] Dave A, McMahon J, Zahid A. Congenital peritoneal encapsulation: A review and novel classification system[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(19): 2294-2307. DOI: 10.3748/wjg.v25.i19.2294.
- [6] 李胜, 刘鲜艳, 文波, 等. 26 例腹茧症的诊治体会[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(4): 300-303. DOI:10.3760/cma.j.cn113855-20190818-00477.
- [7] Singhal M, Krishna S, Lal A, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: The abdominal cocoon[J]. Radiographics, 2019, 39(1): 62-77. DOI: 10.1148/rg.2019180108.
- [8] 马洪兵, 周丹. 腹茧症的 CT 诊断及临床表现分析[J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(5): 865-868. DOI:1006-9011(2019)05-0865-04.
- [9] 阮小蛟, 周锋, 王琛, 等. 原发性腹茧症的诊断与治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(1): 39-41. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.01.010.
- [10] Pokharel P, Bista Y, Desai R, et al. Abdominal cocoon syndrome[J]. J Nepal Health Res Counc, 2019, 17(2): 264-266. DOI: 10.33314/jnhrc.v0i0.1934.

(收稿日期: 2020-07-09)

膀胱巢状变异型尿路上皮癌 1 例

黄宇, 刘靖宇, 王海峰, 丁明霞, 王剑松

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860452, 81660423)

作者单位: 650101 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科

通信作者: 王剑松, E-mail: jiansongwang@126.com

【关键词】 膀胱恶性肿瘤; 尿路上皮癌, 巢状变异型; 根治性膀胱切除; 诊断

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.022

患者,男,66岁,因发现无痛性肉眼血尿半月余入院。半月前无明显诱因出现间歇无痛性肉眼血尿,呈鲜红色,尿中含有少量血凝块,无排尿费力及排尿踌躇,无尿频尿急及腰骶部疼痛,既往高血压病史10余年,服用药物血压控制在124/80 mmHg左右,否认心脏病、糖尿病史,吸烟史30余年,偶尔饮酒。3年前因“前列腺增生”行“前列腺钬激光剜除术”。查体:T 36.2℃,P 78次/min,R 21次/min,BP 108/78 mmHg。耻骨上膀胱区无膨隆,无压痛,未触及明显包块。入院后尿常规示:白细胞(++),红细胞(+++);凝血功能无明显异常;腹部泌尿系超声示:膀胱右侧壁有一个约1.0 cm突起,不随体位改变移动。盆腔MR示:膀胱下后壁及下前壁局部稍增厚,弥散未见受限。根据患者术前情况,行经尿道膀胱肿瘤等离子电切术,术中可见膀胱右侧壁占位,大小约1.2 cm×1.0 cm。术后病理示:镜下组织排列不规则,聚集上皮样小巢结构,巢大小不一,细胞体积较小,胞质丰富,嗜酸性,细胞核较小,染色浅、核仁不明显,核分裂相较少;免疫组化:CK7(+),CK20(-),P63(-),P53(灶弱+),Ki67(3%),GATA3(-),Urop-III(灶+)。诊断为巢状变异型尿路上皮癌。术后患者行卡介苗膀胱灌注化疗,随访1年余,未见明显异常。

讨论 膀胱癌最常见的病理类型是尿路上皮癌(urothelial carcinoma,UC),而巢状变异型尿路上皮癌(nested variant urothelial carcinoma,NVUC)是UC的一种较少见变异型,被单独列为浸润性尿路上皮癌的一个特殊亚型,目前文献报道仅百余例^[1]。NVUC具有假良性的组织形态学外观和侵袭性生物学行为,早期极容易被误诊为良性病变导致病情延误进展,确诊时多数病理分期较晚,预后较差^[2]。NVUC主要好发于老年男性,平均年龄多在66岁左右,临床最常见症状主要为无痛性肉眼血尿,少部分患者伴有膀胱刺激征、腰部不适等。有研究进行统计,肿瘤好发于膀胱后壁、侧壁,其次是输尿管开口处、膀胱顶壁及前壁,侵袭性较强^[3];NVUC大部分出现于膀胱中,但输尿管及肾盂也可存在^[4]。目前NVUC的诊断需结合患者病史、膀胱影像学、膀胱镜检及活组织病理综合考虑,但明确诊断还需依赖于病理镜下观察到不规则小巢状排列的尿路上皮细

胞浸润膀胱固有层或肌层^[5],但多数早期发现的NVUC在取材及病理特点等因素影响下很难观察到病灶深部典型的异型性细胞及肌层浸润表现,这在一定程度上增加了NVUC的误诊。NVUC组织学具有欺骗性,需要与多种膀胱良性病变鉴别,如von Brunn巢、腺性膀胱炎、副神经节瘤、内翻性乳头状瘤、肾源性腺瘤等^[6],以上病变较少浸润膀胱肌层,组织学排列更规则,免疫组化对区分组织特异性有一定帮助。目前NVUC的治疗方案缺乏共识,主要通过手术治疗,方式有根治性膀胱切除术(radical cystectomy,RC)、经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor,TURBT)等,术前多参数膀胱磁共振检查对判断膀胱是否肌层及周围浸润有关键作用,可指导手术方案选择;有学者指出,新辅助化疗或辅助化疗可能提高患者生存时间,但这还需要更多病例报道及随机对照研究。总之,早发现、早诊断是治疗NVUC的关键,术前详细评估、选择合理手术方案以及术后密切随访能改善患者预后效果。

参考文献

- [1] 覃子健,毕海,王国良,等. 膀胱巢状变异型尿路上皮癌的临床特点分析[J]. 中华泌尿外科杂志,2019,40(6):440-443. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.06.010.
- [2] Venyo AK. Nested variant of urothelial carcinoma [J]. Adv Urol, 2014,2014:192720. DOI:10.1155/2014/192720.
- [3] Wasco MJ, Daignault S, Bardley D, et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases [J]. Human Pathology, 2010,41(2):163-171. DOI:10.1016/j.humpath.2009.07.015.
- [4] Lau SK. Nested variant of urothelial carcinoma of the renal pelvis [J]. Pathol Res Pract, 2009,205(7):508-512. DOI:10.1016/j.prp.2008.12.006.
- [5] 张永欢,贺慧颖. 膀胱巢状变异型尿路上皮癌4例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志,2015,22(7):402-406. DOI:10.3969/j.issn.1007-8096.2015.07.006.
- [6] 杨斌,王国良,贺慧颖. 巢状变异型尿路上皮癌病理与诊治进展[J]. 中华泌尿外科杂志,2017,38(2):155-157. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2017.02.025.

(收稿日期:2020-08-02)

mRNA m⁶A 甲基化修饰在心血管疾病中的研究进展

徐峰综述 张艳达,梁春,吴宗贵审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473445, 91539118, 81611130092); 上海市科学技术委员会优秀学术带头人计划(17XD1405000); 上海市医学领军人才计划(LJRC2015-21); 上海市中西医临床协作试点项目(ZY2018-2020-FWTX-1102)

作者单位: 200003 上海,第二军医大学附属长征医院心内科

通信作者: 吴宗贵, E-mail: zongguiwu@smmu.edu.cn

【摘 要】 N⁶-甲基腺苷(m⁶A)甲基化是近年来发现的一种哺乳动物信使 RNA (mRNA) 转录后的一种基因修饰。作为最普遍的表现遗传学机制之一, mRNA m⁶A 甲基化与肿瘤发生发展高度相关,其在心血管疾病发病中的作用也受到越来越多的重视。文章就 mRNA m⁶A 甲基化在心血管疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 N⁶-甲基腺苷; 心血管疾病; 甲基化; 心肌肥厚

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.023

Research progress of mRNA m⁶A methylation modification in cardiovascular diseases Xu Feng, Zhang Yanda, Liang Chun, Wu Zonggui. Department of Cardiology, Changzheng Hospital Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Wu Zonggui, E-mail: zongguiwu@smmu.edu.cn

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81473445, 91539118, 81611130092); Shanghai Committee of Science and Technology Outstanding Academic Leaders Plan (17XD1405000); Shanghai Medical Talents Program (LJRC2015-21); Pilot Project of Shanghai Traditional Chinese and Western Medicine Clinical Collaboration (ZY2018-2020 FWTX - 1102)

【Abstract】 N⁶ methyladenosine (m⁶A) methylation is a genetic modification after transcription of a mammalian messenger RNA (mRNA) discovered in recent years. As one of the most common epigenetic mechanisms, mRNA m⁶A methylation is highly related to the occurrence and development of tumors, and its role in the pathogenesis of cardiovascular diseases has also received more and more attention. This article reviews the research progress of mRNA m⁶A methylation in cardiovascular diseases.

【Key words】 N⁶ methyladenosine; Cardiovascular disease; Methylation; Myocardial hypertrophy

心血管疾病是目前威胁人类健康的主要疾病之一,具有高发病率和高病死率^[1],有效地防控心血管疾病依赖于对相关发病机制的阐明,以及在此基础上的早期诊断和干预。N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰可调控信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的合成、翻译与降解,改变 mRNA 折叠和结构,影响 mRNA 的成熟^[2]。m⁶A 修饰是真核生物 mRNA 中最普遍也是最丰富的内部修饰,主要发生在 mRNA 分子的 3' 非翻译区和终止密码子附近^[3]。m⁶A 的修饰由甲基转移酶复合物完成,包括甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase-like 3, METTL3)、METTL14 等^[4], METTL3 在其中起关键作用。m⁶A 去甲基酶的发现提示这一修饰是可逆的,可通过脂肪质量和肥胖相关蛋

白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)、alkB 同源物 5 (alkB homologue 5, ALKBH5) 来实现 m⁶A 去甲基化,两者都具有不同的亚细胞和组织分布^[5]。m⁶A 还受阅读蛋白的调控,如 YT521-B 同源物域家族蛋白 2 (YT521-B homology domain family of proteins 2, YTHDF2),这是一种 m⁶A RNA 结合蛋白,可以调控 mRNA 的稳定性和降解,影响 mRNA 翻译效率。mRNA m⁶A 甲基化作为连续、动态、可逆的修饰异常与多种心血管疾病的发生发展相关^[6]。

1 mRNA m⁶A 甲基化对心血管疾病危险因素的影响

1.1 mRNA m⁶A 甲基化与肥胖 多种心血管疾病的发病率和病死率升高与肥胖密切相关^[7]。与肥胖密切相关的 FTO 基因是能量稳态的积极调节因子,可通

过脂质代谢调节人体 RNA 序列中 m^6A 的水平^[8]。在独立的全基因组关联研究中,FTO 基因被证明是导致欧洲和印度尼西亚受试者早发和严重肥胖的高风险因素^[9]。

脂肪细胞中 FTO 缺失以 m^6A 依赖性的方式导致体质量增加,FTO 通过调节脂肪细胞中脂肪酸的动员控制体质量^[10],其缺失可导致细胞外脂肪分解增多,使更多的脂肪酸被脂肪组织吸收;还可导致细胞内脂肪分解减少,促进脂肪组织中脂肪酸的储存。FTO 缺失可导致血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like 4, ANGPTL4) 相关转录产物中 m^6A 修饰增加,ANGPTL4 蛋白表达水平降低,可能导致脂肪组织中脂肪酸沉积增多^[11]。此外,序列相似家族 134 成员 B (family with sequence similarity 134 member B, FAM134B) 中 m^6A 的缺失可导致猪脂肪细胞通过 m^6A -YTHDF2 依赖途径引发脂肪生成^[12]。目前,FTO 在脂肪酸代谢中的作用机制尚未完全阐明。 m^6A 修饰是否也参与其他营养物质的代谢尚需进一步研究。

1.2 mRNA m^6A 甲基化与 2 型糖尿病 糖尿病是促进冠心病发病的重要危险因素。由糖尿病引起的血糖异常,包括低血糖和高血糖,已被认为是导致糖尿病患者心血管疾病和全因死亡的主要危险因素。除了控制血糖外,增加胰岛素敏感性已成为治疗糖尿病的一种新策略,特别是在胰岛素抵抗的情况下^[13]。此外,在 2 型糖尿病患者中,高血糖可能通过增强 FTO 或其他甲基转移酶的表达而导致 m^6A 水平下调,提示 m^6A 在调节糖脂代谢紊乱中具有重要的表观遗传学作用^[14]。糖尿病引起的 FTO 表达升高除了与葡萄糖氧化异常有关外,还与血糖受损引起的多种并发症密切相关。

既往研究发现, m^6A 的改变与 2 型糖尿病密切相关,2 型糖尿病患者和大鼠的 mRNA 中总体 m^6A 的水平明显低于对照组。2 型糖尿病患者 FTO mRNA 表达水平明显高于对照组。FTO mRNA 表达水平升高可导致 2 型糖尿病中 m^6A 修饰减少,增加 2 型糖尿病并发症发生的风险^[15]。 m^6A 水平与 METTL3、METTL14 和 FTO 的 mRNA 表达水平呈负相关。高糖可上调 FTO 蛋白,但对 METTL3 和 METTL14 无显著影响。较低的 m^6A 水平可能是甲基转移酶上调的原因。因此, m^6A 丰度可作为新的检测 2 型糖尿病潜在的生物标志物。然而, m^6A 修饰是否在糖尿病中具有基因位点的特异性仍有待进一步阐明。

1.3 mRNA m^6A 甲基化与心脏内稳态及心肌肥厚调控 通常认为人体心肌细胞在进入成年后仅有少量更新,这些细胞在应激刺激下,如压力超负荷或心肌梗

死,会发生肥厚性生长。这种代偿最初是一种适应性过程,以产生足够的力量来应对心脏房室壁张力的增加或工作负荷的增加,但最终可能导致心脏衰竭^[16]。心肌肥厚是由心肌细胞中产生特定蛋白的基因转录和翻译增加所介导的^[17]。以往研究集中在能够导致促肥厚转录因子激活的信号通路上,这些因子可选择性地增强基因在心脏的表达^[18]。在心肌肥厚过程中,尽管基因转录调控方面的研究已经取得了重大进展,但现在已发现转录后调控也是控制心肌肥厚的关键机制^[19]。研究发现,mRNA m^6A 甲基化在心肌肥厚和心力衰竭中会发生显著改变^[20]。

为了确定 mRNA m^6A 甲基化在心脏中的作用,研究人员分离了原代心肌细胞,通过控制体外和体内的 METTL3 水平来调节心肌细胞中的 m^6A 水平。该研究建立了心脏功能受限的小鼠模型,以评估 METTL3- m^6A 通路在心脏内稳态中的作用,发现在致心肌肥厚刺激因素作用下 m^6A 甲基化水平显著升高,提示 m^6A 甲基化可能在心肌细胞肥厚的发生发展中发挥关键作用。减少 METTL3 的表达可抑制心肌细胞在应激下发生肥大的能力,而增加 METTL3 的表达足以在体外和体内促进心肌细胞肥大。该研究发现,METTL3 介导的 mRNA m^6A 甲基化增加可导致心肌代偿性肥厚,而 m^6A 降低可导致异常的心肌细胞重构和功能障碍^[21]。近来有学者进一步完善了相关研究,把小鼠动物模型分为 3 组:METTL3 过表达的主动脉缩窄术后组、单纯主动脉缩窄术后组、假手术组。2 周后发现,METTL3 过表达小鼠心脏的病理增生性细胞生长有所减弱,与假手术组相比,过表达 METTL3 组的心肌细胞在主动脉缩窄术后 2 周明显肥大,但小于单纯主动脉缩窄术的小鼠^[22]。这项研究结果与前者的研究结果相反,可能与实验动物模型的不同有关。2 项研究都证实了 METTL3 能够控制心肌细胞中负责调节心脏重构和功能的基因表达程序,提示 METTL3 在心脏中发挥关键作用,以该通路为靶点对病理性心脏重构具有潜在的治疗价值。

1.4 mRNA m^6A 甲基化与缺血性心脏病 随着生活和医疗水平的提高,一些发达国家的心血管病死率显著下降,但心血管疾病仍然是全球范围内死亡的主要原因^[23]。表观遗传学在调节心血管修复功能中发挥主导作用^[24]。目前的治疗方法在缺血性心脏病治疗和减轻心肌缺血后不良重构方面作用有限。因此,必须探究心肌修复和再生的新治疗策略。由心肌冠状动脉狭窄或闭塞引起的缺血性心脏病,包括心肌梗死和心力衰竭,直接影响心肌细胞的氧合能力^[25]。在低

氧/复氧处理的心肌细胞和缺血/再灌注处理的小鼠心脏组织中, METTL3 对 m⁶A 的修饰增加, 是 m⁶A 异常调控的主要因素。这是由于其促进了特定 mRNA 的翻译而引起的。沉默 METTL3 可增加心肌细胞的自噬通量, 抑制缺氧/复氧细胞凋亡, 提示 METTL3 是自噬的负调控因子。进一步研究表明, METTL3 缺乏导致的自噬通量增加依赖于转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB)。

FTO 作为一种 m⁶A 去甲基酶, 在缺血缺氧等应激状态下, 心脏的稳态、重构和再生过程中发挥着重要功能。FTO 在哺乳动物衰竭心脏和缺氧心肌细胞中表达减少, 可增加 RNA 中 m⁶A 甲基化的程度, 降低心肌细胞的收缩功能。改善 FTO 在小鼠衰竭心脏中的表达, 可减轻缺血引起的 m⁶A 升高和心肌收缩功能下降。这是通过 FTO 的去甲基化活性来实现的, FTO 选择性地甲基化心脏收缩相关转录产物, 防止其降解, 改善缺血时的心肌收缩蛋白表达, 从而改善心肌收缩力。该研究还证明 FTO 在心肌梗死小鼠模型中的过表达, 可以减少纤维化并促进血管生成。由此可得出依赖 FTO 的心脏 m⁶A 甲基化在心力衰竭时心脏收缩中的重要功能, 提示使用 FTO 或 FTO 类似物进行靶向治疗的可行性^[26]。

2 mRNA m⁶A 甲基化调节心血管疾病的可能机制

2.1 mRNA m⁶A 甲基化与脂质代谢 昼夜节律相关蛋白的转录调控对维持脂质代谢稳态至关重要, 如果昼夜节律调节紊乱导致脂质代谢稳态被破坏, 则可引起代谢性疾病。近来有研究证实, 小鼠肝脏 mRNA m⁶A 甲基化波动依赖于一个功能性生物钟的调节, 小鼠肝脏昼夜节律基因芳香烃受体核转位蛋白样 1 (brain and muscle arnt-like 1, Bmal1) 缺失可导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积聚, 进而通过提高 METTL3 来增加 mRNA m⁶A 甲基化, 尤其是增加过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR α) 的 mRNA 甲基化, 同时活性氧的积聚显著诱导 YTHDF2 的表达, 两者共同影响 PPAR α 的转录和翻译, 影响下游的脂质代谢, 最终导致脂质积聚增加。这些发现进一步揭示了昼夜节律基因缺失、mRNA m⁶A 修饰和代谢状态之间的关系, mRNA m⁶A 甲基化, 特别是 PPAR α 甲基化在下游基因和脂质代谢的生物钟调节机制中起重要作用^[27]。

2.2 mRNA m⁶A 甲基化对巨噬细胞清除受体 1 表达的影响 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病, 其特征是动脉壁上脂质、细胞及纤维成分的逐渐积累^[28]。巨噬细胞在动脉粥样硬化的各个阶段起着关键作用, 受

损的动脉壁促使单核细胞在内膜中分化为巨噬细胞, 巨噬细胞吸收并代谢过多的氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL), 导致酯化胆固醇在细胞质中沉积, 产生泡沫细胞。巨噬细胞清除受体 1 (macrophage scavenger receptor A, MSR1) 和白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 在巨噬细胞表面大量表达, 是结合、摄取和清除 oxLDL 的主要受体^[29]。

近来有学者发现, oxLDL 可诱导死盒蛋白 5 (dead box protein 5, DDX5) 表达, 进而促进巨噬细胞 MSR1 的表达, 接受 oxLDL 处理的巨噬细胞 DDX5 上调, 抑制了 METTL3 作用于 MSR1 mRNA 的甲基转移酶活性, 降低 MSR1 mRNA 中 m⁶A 的甲基化程度, 从而维持 MSR1 mRNA 的稳定性, 增加 MSR1 表达并促进脂质摄取。该研究提示, DDX5 通过抑制 METTL3 与 MSR1 mRNA 结合并抑制 METTL3 甲基转移酶活性起作用^[30]。但 DDX5 抑制 METTL3 甲基转移酶活性的具体机制尚不明确, 且 DDX5 是否影响巨噬细胞分泌各种促炎因子和趋化因子也有待进一步研究。

2.3 mRNA m⁶A 甲基化与炎症反应 各种慢性炎症性疾病可刺激心血管疾病的发生和发展。这些异常的生化特征是通过氧化应激途径、细胞因子和肾素-血管紧张素系统的相互作用而产生^[31]。炎症反应是动脉粥样硬化各阶段的主要和基本危险因素之一^[32]。由于炎症反应与动脉粥样硬化关联的具体机制尚未完全阐明, m⁶A 成为研究心血管疾病临床治疗策略的新焦点。最近的研究表明, METTL3 敲除可以抑制一些炎症细胞因子的增加和各种与炎症反应相关的基因表达, 主要是通过改变相关信号通路的磷酸化水平, 如在脂多糖诱导的人牙髓炎中, 可调节骨髓分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 的剪切变体。这提示 m⁶A 在炎症反应过程中可能参与心血管疾病的病理生理过程^[33]。

METTL3 可驱动 M1 巨噬细胞极化, 发挥促炎作用。METTL3 直接甲基化信号传导与转录活化因子 1 (signal transducers and activators of transcription 1, STAT1) 的 mRNA, 提高其 mRNA 的稳定性, 从而上调 STAT1 的表达, 促进 M1 巨噬细胞极化。STAT1 是启动促炎巨噬细胞的关键转录因子。鉴于 M1 巨噬细胞在各种炎症疾病发病机制中的关键作用, METTL3-STAT1 介导的巨噬细胞极化可能导致动脉粥样硬化、肥胖相关的脂肪重构、腹主动脉瘤等疾病的发生和发展, 因此可以作为潜在的抗炎目标^[34]。

2.4 mRNA m⁶A 甲基化与下游基因调控 不同病理

刺激下心肌基因表达水平的改变在一些动物心力衰竭模型发生和进展中发挥了重要作用。最近的一项研究强调了可逆 mRNA 序列中特定修饰的重要性,可逆 mRNA 序列在表观遗传水平上控制基因表达。由于 m⁶A 甲基化水平的升高与心肌病相关,因此研究 m⁶A 内部修饰对相关基因表达的影响具有重要意义。m⁶A 的动态甲基化通过调节应激心肌细胞 mRNA 翻译的效率影响转录的稳定性。例如,除心肌细胞的大小和心脏功能外,与肥厚相关的下游标志物利钠肽前体的表达也会受到 METTL3 酶活性的影响。这表明 m⁶A 修饰在体内外调节心脏基因表达和细胞生长反应中发挥着综合作用^[22]。

总之,m⁶A 相关酶或任何其他类型的小分子在特定定位点的调控,可能是治疗一些由 m⁶A 失调引起的心脏病的新途径。然而,m⁶A 与其他心血管相关疾病(如高血压和先天性心脏病)之间的联系仍需进一步的探索。

3 小结和展望

mRNA m⁶A 甲基化异常可作为潜在的心血管疾病标志物,其与泡沫细胞的形成、血管内皮炎性反应、肥胖和 2 型糖尿病、心脏内稳态、心肌肥厚、心脏重构与修复高度相关,对认识心血管疾病发病机制、诊断和治疗提供新的线索。开发多种 m⁶A 调节剂治疗 m⁶A 修饰相关心血管疾病具有广阔的前景,也可为研究心血管疾病的分子机制及治疗药物的开发提供理论依据。

参考文献

- [1] 刘叶红,宗刚军. circRNA 在心血管疾病中的研究进展 [J]. 心脏杂志, 2020, 32 (3): 298, 301, 318. DOI: 10. 12125/j. chj. 201910022.
- [2] Zhao BS, Roundtree IA, He C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(1): 31-42. DOI:10. 1038/nrm. 2016. 132.
- [3] 甘海丽,洪岭,杨凤莲,等. mRNA 表观修饰方式及 m⁶A 功能研究进展 [J]. 生物工程学报, 2019, 35 (5): 775-783. DOI: 10. 13345/j. cjb. 180416.
- [4] Liu J, Yue Y, Han D, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation [J]. Nat Chem Biol, 2014, 10(2): 93-95. DOI:10. 1038/nchembio. 1432.
- [5] Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. Nat Chem Biol, 2011, 7(12): 885-887. DOI:10. 1038/nchembio. 687.
- [6] Zhao K, Yang CX, Li P, et al. Epigenetic role of N⁶-methyladenosine (m⁶A) RNA methylation in the cardiovascular system [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(7): 509-523. DOI:10. 1631/jzus. B1900680.
- [7] Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship [J]. Metabolism, 2019, 92: 98-107. DOI:10. 1016/j. metabol. 2018. 10. 011.
- [8] Chen J, Du B. Novel positioning from obesity to cancer: FTO, an m⁶A RNA demethylase, regulates tumour progression [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145 (1): 19-29. DOI:10. 1007/s00432-018-2796-0.
- [9] Daya M, Pujianto DA, Wuttjaksono F, et al. Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2019, 28 (1): 183-191. DOI:10. 6133/apjcn. 201903_28(1). 0024.
- [10] Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity [J]. Nat Genet, 2010, 42 (12): 1086-1092. DOI:10. 1038/ng. 713.
- [11] Davis W, Van Rensburg SJ, Cronje FJ, et al. The fat mass and obesity-associated FTO rs9939609 polymorphism is associated with elevated homocysteine levels in patients with multiple sclerosis screened for vascular risk factors [J]. Metab Brain Dis, 2014, 29 (2): 409-419. DOI:10. 1007/s11011-014-9486-7.
- [12] Cai M, Liu Q, Jiang Q, et al. Loss of m(6) A on FAM134B promotes adipogenesis in porcine adipocytes through m(6) A-YTHDF2-dependent way [J]. IUBMB Life, 2019, 71 (5): 580-586. DOI: 10. 1002/iub. 1974.
- [13] Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, Defronzo RA, et al. Insulin resistance the link between T2DM and CVD: Basic mechanisms and clinical implications [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17 (2): 153-163. DOI:10. 2174/1570161115666171010115119.
- [14] Yang Y, Shen F, Huang W, et al. Glucose is involved in the dynamic regulation of m⁶A in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104 (3): 665-673. DOI:10. 1210/jc. 2018-00619.
- [15] Shen F, Huang W, Huang JT, et al. Decreased N(6)-methyladenosine in peripheral blood RNA from diabetic patients is associated with FTO expression rather than ALKBH5 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (1): E148-154. DOI:10. 1210/jc. 2014-1893.
- [16] Kehat I, Mmlkentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation [J]. Circulation, 2010, 122 (25): 2727-2735. DOI: 10. 1161/circulationaha. 110. 942268.
- [17] Hannan RD, Jenkins A, Jenkins AK, et al. Cardiac hypertrophy: a matter of translation [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2003, 30 (8): 517-527. DOI:10. 1046/j. 1440-1681. 2003. 03873. x.
- [18] Akazawa H, Komuro I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy [J]. Circ Res, 2003, 92 (10): 1079-1088. DOI: 10. 1161/01. Res. 0000072977. 86706. 23.
- [19] Maier T, Güell M, Serrano L. Correlation of mRNA and protein in complex biological samples [J]. FEBS Lett, 2009, 583 (24): 3966-3973. DOI:10. 1016/j. febslet. 2009. 10. 036.
- [20] Berulava T, Buchholz E, Elerdashvili V, et al. Changes in m⁶A RNA methylation contribute to heart failure progression by modulating translation [J]. European Journal of Heart Failure, 2019, 22 (1): 54-66. DOI:10. 1002/ehjhf. 1672.

炎性肠病患者泌尿系统病变的研究进展

王嘉源综述 贾雪梅,董卫国审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81870392)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者: 董卫国, E-mail: dongweigu@whu.edu.cn

【摘 要】 炎性肠病(IBD) 是一种肠道慢性非特异性炎性反应性疾病, 包括溃疡性结肠炎(UC) 和克罗恩病(CD)。除常见的腹痛、腹泻和血便等消化道症状, IBD 还可表现出其他系统的病变, 称为肠外表现(EIM)。其中泌尿系统病变较为少见, 常不为临床医生重视。文章对与 IBD 相关的泌尿系统病变及其诊断、治疗进行综述。

【关键词】 炎性肠病; 肠外表现; 泌尿系统

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2020. 12. 024

Research progress of urinary system diseases in patients with inflammatory bowel disease Wang Jiayuan, Jia Xuemei, Dong Weiguo. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hebei Province, Wuhan 430060, China
Corresponding author: Dong Weiguo, E-mail: dongweigu@whu.edu.cn
Funding program: National Natural Science Foundation of China (81870392)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory response disease of the intestine, including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). In addition to common gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, diarrhea, and bloody stools, IBD can also show other systemic diseases, called extraintestinal manifestations (EIM). Among them, urinary system diseases are relatively rare and often not paid attention to by clinicians. This article reviews the diagnosis and treatment of urinary system diseases related to IBD.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Extra intestinal manifestation; Urinary system

近 20 年来我国炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 患者人数不断增加^[1], 对 IBD 的认识也在不断更新。除常见的腹痛、腹泻和血便等消化系统症状, IBD 还可引起全身其他系统症状, 称为肠外表现(extra-intestinal manifestation, EIM)。有文献报道 EIM 的发生率可高达 40%^[2-3], 我国的数据显示, 约 31% 克罗恩病(CD) 患者和 15% 的溃疡性结肠炎(UC) 患者合并 EIM^[4]。EIM 表现多样, 可发生在疾病病程的任何阶段, 甚至作为 IBD 的首发就诊症状^[5], 有些 EIM 发生率较低, 易造成误诊漏诊。我国文献报道的 IBD 泌尿系统病变发生率不到 2%^[4], 易被临床医生忽视。本文对 IBD 的泌尿系结石、肾小球病变、间质性肾炎、肾脏淀粉样变性、尿路瘘管形成等泌尿系统病变表现展开综述。

1 泌尿系结石

泌尿系结石是 IBD 患者最常见的泌尿系统 EIM^[6]。目前尚无关于 IBD 患者肾结石发生率的大型流行病学数据, 已知的小样本数据显示, 泌尿系结石在

成年 IBD 患者的发生率为 9% ~ 18%, 在儿童 IBD 患者中较为少见。不同类型的 IBD 患者泌尿系结石发生率不同, 处于活动期的 UC 患者、累及回肠的 CD 患者中肾结石更常见^[7]。IBD 患者发生肾结石的主要原因与腹泻、吸收障碍和高蛋白饮食等因素相关^[8-9]。大多数 IBD 患者均存在腹泻, 长期腹泻导致患者尿量减少, 尿液浓缩和大量碳酸氢盐流失; IBD 患者肠道吸收功能受限、胆盐吸收不良和脂肪酸代谢紊乱改变了肠道对草酸的通透性, 增加了草酸的溶解度, 继而使草酸盐吸收增多; 高蛋白摄入将引起尿酸和尿钙增多, 肠外营养也可导致高草酸尿。此外 IBD 患者血脂和内分泌代谢紊乱也可能是易发生肾结石的危险因素。其他危险因素还包括低柠檬酸盐、低钠血症、低钾血症、低镁血症和药物使用(如补充维生素 C) 等。肠道手术及手术方式将影响 IBD 患者肾结石发生率。回肠造瘘术是肾结石发生的独立危险因素^[7], 且结石类型主要为尿酸盐结石或含尿酸结石, 这与肠切除术后患者的粪便相对脱水、尿液减少、尿液 pH 下降等因素有

关^[10]。IBD 患者肾结石常无症状,多由超声检查发现。然而有些 IBD 患者持续的草酸尿或肾结石反复发作,成为慢性肾功能不全或终末期肾病的原因^[11]。一项针对美国 14 352 例合并泌尿系结石的 IBD 患者调查显示^[12],相较于单纯肾结石患者,IBD 患者合并感染、败血症和肾功能不全的风险均增加,尤其是老年 IBD 患者。定期的尿液检测和超声检查有助于早期发现 IBD 患者的泌尿系结石。泌尿系结石是一种与 IBD 代谢紊乱直接相关的 EIM,其治疗以病因治疗为主,手术治疗后仍存在 50% ~ 80% 的复发风险^[6]。水化和碱化尿液是一般性的治疗手段,也是重要的预防措施,经历过肠道手术的患者可考虑口服碳酸氢盐来预防结石,存在草酸结石的患者应限制草酸饮食,适当补充柠檬酸和镁。控制 IBD 患者的腹泻症状也是一种有效的处理手段。对于老年患者及结石反复发作的 IBD 患者,及时的手术治疗可防止肾损害等更严重后果。

2 肾小球病变

IBD 患者的肾小球病变可表现为多种病理类型,包括 IgA 肾病、IgM 肾病、膜性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎、局灶节段性肾炎、抗肾小球基底膜型肾小球肾炎、C3 肾小球肾炎等,其中 IgA 肾病发生率较高^[10,13]。IBD 患者继发 IgA 肾病的机制无统一论,多种因素可能参与了致病过程:(1) IBD 患者肠黏膜分泌半乳糖缺乏型 IgA1 (Gd-IgA1) 增多,而肝脏对存在糖基化缺陷的 Gd-IgA1 清除作用有限,导致 IgA 在肾小球沉积形成 IgA 肾病^[13-14];(2) 肠道黏膜炎性反应使聚合 IgA 生成失调且消除受限,慢性免疫刺激、抗原交叉反应和 IgA 失调相互作用共同促进 IgA 肾病发生并进一步加重炎性反应^[15];(3) 肠道黏膜通透性改变,具有免疫原性的物质易进入血液循环形成免疫复合物沉积于肾脏^[16];(4) 幽门螺杆菌感染和补体激活效应也可能在 IBD 和 IgA 肾病发病中发挥作用^[13];(5) 遗传因素也参与了 IgA 肾病的致病过程。IBD 和 IgA 肾病之间存在遗传关联,且均与 HLA-DR1 相关^[17]。与 IgA 肾病发病相关的基因还可以通过影响肠道黏膜屏障和肠道菌群多样性进而影响 IBD 病情。其他类型的肾小球病变多为个案病例报道,其发病机制有待进一步研究。肾小球病变多发生于 IBD 确诊后,也有先发现 IgA 肾病后确诊为 CD 的病例报道。IBD 患者合并肾小球病变的临床表现不一,可无明显症状,也可表现为血尿、蛋白尿甚至肾病综合征。由于早期肾损伤表现较为隐匿,不为患者及临床医生重视,IBD 患者发展为终末期肾病的风险是非 IBD 患者的 3 倍^[18]。肾小球病变与 IBD 活动性相关,IBD 病情进展会加重肾

损伤,虽然目前仍缺乏肾活检等组织学治愈的证据,但控制 IBD 炎性反应可实现肾功能改善^[10],因此 IBD 患者肾小球病变的治疗强调控制原发病。Kim 等^[14]证实免疫抑制剂如泼尼松不仅具有控制 IBD 炎性反应的作用,还可以清除血清中 Gd-IgA1 继而减少 IgA 在肾脏的沉积。糖皮质激素的治疗效果明显,但其发生不良反应的风险也较高,采取胃肠道局部激素给药的方式有助于减少并发症。肾功能处于 CDK3 期及以上的患者不能从糖皮质激素的应用中受益,还可能导致肾功能恶化^[19]。鉴于 IBD 患者肾小球病变表现不典型,易漏诊,且进展为终末期肾病的风险较高,目前提倡早期定时监测肾功能和尿常规。

3 肾小管间质性肾炎 (tubulointerstitial nephritis, TIN)

在 IBD 患者的肾脏病变中,TIN 并不少见^[20]。目前已知的 IBD 患者合并肾间质受损的病例大多与 IBD 治疗应用的药物肾毒性有关^[21],如 5-氨基水杨酸 (5-ASA)、硫唑嘌呤、肿瘤坏死因子 α 抑制剂、他克莫司等。但有报道显示,TIN 可出现在 IBD 治疗开始之前或与 IBD 几乎同时确诊,这种情况在 CD 患者合并肉芽肿性间质性肾炎尤为常见^[22-23],提示 TIN 也是 IBD 的一种肠外表现。此外,处于活动期的 IBD 患者更容易患 TIN,也间接反映了 IBD 本身与 TIN 存在关联。非药物相关的 TIN 可能的发病机制包括全身免疫失调、细胞因子激活、自身抗体和免疫复合物沉积于肠道和肠道外组织(如管状基底膜)^[24]。继发性间质性肾炎还可由低钾血症(通过胃肠道丢失,如接受广泛肠道手术和造瘻的患者)、高草酸尿和肾淀粉样变性引起^[17]。药物相关的 TIN 多在使用药物的 1 年内发生,也可多年后再发病,迟发的超敏反应和遗传易感性可能与该疾病发生有关^[21,25]。TIN 一般无明显临床症状,可表现为蛋白尿。 β_2 -微球蛋白和 α_1 -微球蛋白在肾小球过滤,几乎全部在肾小管被重吸收,尿液中存在这些低分子蛋白可作为肾小管损伤的早期敏感指标^[24]。水杨酸是治疗 IBD 的常用药物,但也容易引起 TIN。应用水杨酸治疗的 IBD 患者必须在使用前评估肾小管功能并在服药期间持续监测,早期可保持每 3 个月 1 次的监测频率,之后每年应至少检测 1 次。若早期发生肾间质受损,应及时停用 5-ASA 并辅以糖皮质激素治疗^[26]。有研究显示,生物制剂如英夫利昔单抗在改善胃肠道症状的同时也可减轻肾脏负担^[23],可用于治疗合并间质性肾炎的 IBD 患者。

4 肾脏淀粉样变性

IBD 继发淀粉样变性是一种少见但严重的 EIM,90% 的病例累及肾脏,在 CD 和 UC 患者中均可见,CD

患者发生率更高^[27]。一项纳入 18 项研究的系统分析显示, IBD 患者发生淀粉样变性的几率为 0.53% (95% CI 0.32% ~ 0.75%), 其中 CD 患者发生率为 1.05% (95% CI 0.72% ~ 1.39%), UC 患者发生率为 0.08% (95% CI 0.02% ~ 0.15%)^[28]。肾脏淀粉样变性是指过量或错误产生的特异性糖蛋白—淀粉样蛋白沉积于肾脏而引起的肾脏病理改变^[29]。IBD 相关的肾脏淀粉样变性是来自一种由慢性炎症反应引起的急性期反应蛋白——血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA) 的淀粉样纤维沉积, 主要累及肾小球及肾间质^[30]。肾脏淀粉样变性多在 IBD 确诊多年后发现, 也可与 IBD 同步确诊, 肾脏活检是其确诊金标准。患有肾脏淀粉样变性的 IBD 患者多数还同时合并其他的 EIM^[31]。肾脏淀粉样变性无特异性临床表现, 多表现为肾功能不全、病理性蛋白尿或肾病综合征, 还有约 15.3% 的患者在确诊时既不出现肾损伤又无蛋白尿^[28]。肾脏淀粉样变性治疗困难, 目前无特效疗法。一些患者病情严重, 可以进展为终末期肾病需要接受肾脏移植, 且肾移植后仍存在淀粉样变性复发的风险^[31]。早期发现 IBD 与淀粉样变性的关联有助于改善预后, 对于不明原因的肾功能不全、持续性蛋白尿的患者可考虑行肾脏活检以明确诊断, 积极治疗原发病是目前的治疗要点。其治疗思路是通过控制 IBD 的炎症反应状态来控制 SAA 的形成, 降低 SAA 在血液中的水平, 进而减少甚至逆转肾脏淀粉样蛋白沉积。秋水仙碱是治疗 IBD 合并淀粉样变性的传统药物, 被视为可减缓淀粉样变性的进展, 但它并不能使患者免除肾脏透析或移植^[32]。有研究表明, 肠道手术或可帮助改善肾脏淀粉样变性的症状^[10]。英夫利昔单抗和阿达木单抗也是应用较多的药物, 均属于肿瘤坏死因子抑制剂, 能够减少蛋白尿、稳定肾功能^[28,33]。其作用机制可能为改善肾小球炎症反应、增加肾小球对白蛋白的通透性和减少 SAA 产生^[34]。糖皮质激素和硫唑嘌呤等免疫抑制剂也被应用于临床, 其有效性有待进一步验证。其他药物包括白介素-6 受体的人源化抗体托珠单抗 (tocilizumab) 和抗血清淀粉样蛋白 P 抗体等被证实可清除人体内淀粉样蛋白的沉积^[35]。对症处理也是必要的, 对于表现为肾病综合征的患者, 需要适当利尿、限制钠摄入、抗凝、使用他汀类药物等, 对于表现为肾功能衰竭的患者, 还可能需要进行透析或肾移植。未来还需要有更多的前瞻性研究来指导肾脏淀粉样变性的治疗。

5 尿路瘘管形成

研究发现 24% ~ 32% 的 CD 患者会形成瘘管, 但

发生尿路瘘管的频率仅为 1.6%。其中男性的发病率明显高于女性, 这与女性子宫处于肠道与膀胱中间作为屏障阻止了肠道病变直接穿透膀胱有关^[36]。有学者对 78 例发生尿路瘘管的患者调查显示, 50 例 (64.1%) 瘘管起源于回肠, 其次是起源于结肠和直肠, 分别为 16 例 (20.5%) 和 6 例 (7.7%), 还有 6 例 (7.7%) 患者为复杂性瘘管^[37]。多数尿路瘘引流至膀胱, 也可引流至膀胱—输尿管交界处和尿道。最常见的尿路瘘症状为反复尿路感染, 具有诊断意义的症状是气尿和粪尿, 排尿困难、耻骨上疼痛、血尿也较常见^[36]。肠—膀胱瘘的诊断主要依据典型的临床表现和影像学检查或内镜检查, 也有部分病例是进行肠道手术时意外发现^[38]。若 IBD 患者出现气尿或持续性尿路感染则需考虑尿路瘘管形成的可能, 对其进行进一步检查。CT 和 MR 是常用的检查手段, 有助于明确瘘口的位置和病变范围; 膀胱造影可见膀胱内气体影; 膀胱镜检查能够直接观察病灶并取活检以排除恶变, 但有时仅可见水肿和炎性改变并不能发现瘘口, 且存在逆行感染风险^[36]。关于肠—膀胱瘘的治疗存在一定争议。药物治疗如免疫抑制剂和生物制剂能够帮助患者获得长期缓解, 但不能完全封闭瘘口。对存在瘘管自愈可能和暂时不愿手术的患者需进行瘘管冲洗并控制感染。由于药物治疗的经济成本较高, 且后期仍需接受手术治疗的风险非常高, 因此有专家推荐使用手术治疗^[38]。术前存在尿路感染症状或持续脓尿的患者需先应用抗生素治疗; 手术的方式并不统一, 主要根据患者瘘口开口部位、数量及病变范围选择切除病变的肠段和修复尿路瘘口^[39]。复杂瘘的治疗较为困难, 可采取分期手术; 术后患者需要使用一段时间的生物制剂以防止复发。

综上所述, IBD 患者的泌尿系统病变表现不一, 缺乏特异性症状, 常不为临床医生和患者重视。合并肾结石、肾小管肾炎、间质性肾炎、肾脏淀粉样变性的 IBD 患者晚期均可能出现肾功能衰竭, 极大地影响了患者的生活质量, 也加重了患者的经济负担。泌尿系结石是与 IBD 代谢相关的 EIM, 重在预防, 可以通过对高危人群加强饮食控制和摄入水分进行防治; 而肾小球肾炎、TIN、肾脏淀粉样变性则与 IBD 肠道炎症反应活动性相关, 需强调控制炎症反应状态, 并对症处理 (如透析等)。对于出现蛋白尿、血尿、尿路感染等症状的 IBD 患者需考虑出现泌尿系统肠外病变的可能, 定期监测患者的尿液和肾功能有助于早期发现泌尿系统病变, 持续性尿蛋白和肌酐升高的患者需考虑行肾脏活检, 同时要警惕 IBD 治疗药物带来的肾损伤。

参考文献

- [1] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年, 北京) [J]. 中华消化杂志, 2018, 38 (5): 292-311. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002.
- [2] Laraib J, Deepak K, Umer AM, et al. The spectrum of extra-intestinal manifestation of Crohn's disease [J]. Cureus, 2020, 12 (2): e6928. DOI:10.7759/cureus.6928.
- [3] 冯云, 刘玉兰. 炎症性肠病的肠外表现的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24 (6): 631-640. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2015.06.002.
- [4] 郑连鹏, 吕宗舜, 张洁, 等. 中国大陆地区炎症性肠病肠外表现的汇总分析 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17 (21): 2217-2220. DOI:10.3969/j.issn.1009-3079.2009.21.020.
- [5] Almarri N, Alobaidli A, Almarhabi A, et al. Acute pancreatitis as an initial presentation of Crohn's disease: A case report [J]. Journal of Family Medicine and Primary Care, 2019, 8 (11): 3752-3754. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_753_19.
- [6] Na KY, Yeonsoon J. Renal and urinary manifestations of inflammatory bowel disease [J]. The Korean Journal of Gastroenterology, 2019, 73 (5): 260-268. DOI:10.4166/kjg.2019.73.5.260.
- [7] Bianchi L, Gaiani F, Bizzarri B, et al. Renal lithiasis and inflammatory bowel diseases, an update on pediatric population [J]. Acta bio-medica: Atenei Parmensis, 2018, 89 (9-S): 76-80. DOI:10.23750/abm.v89i9-S.7908.
- [8] 魏勃, 安瑞华. 肾结石危险因素的研究进展 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19 (12): 832-835. DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2014-12-021.
- [9] Gkentzis A, Kimuli M, Cartledge J, et al. Urolithiasis in inflammatory bowel disease and bariatric surgery [J]. World Journal of Nephrology, 2016, 5 (6): 538-546. DOI:10.5527/wjn.v5.i6.538.
- [10] Domenico C, Claudio R. Renal involvement in inflammatory bowel diseases [J]. J Crohns Colitis, 2016, 10 (2): 226-235. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv138.
- [11] Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease [J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2016, 31 (3): 375-382. DOI:10.1093/ndt/gfv005.
- [12] Varda BK, McNabb-Baltar J, Sood A, et al. Urolithiasis and urinary tract infection among patients with inflammatory bowel disease: A review of US emergency department visits between 2006 and 2009 [J]. Urology, 2015, 85 (4): 764-770. DOI:10.1016/j.urology.2014.12.011.
- [13] 范晶, 倪兆慧, 王玲. IgA 肾病与炎症性肠病相关性的研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33 (11): 863-866. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.11.012.
- [14] Kim MJ, Stefan S, Karen M, et al. Effect of immunosuppressive drugs on the changes of serum galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy [J]. PLoS One, 2016, 11 (12): e0166830. DOI:10.1371/journal.pone.0166830.
- [15] Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy [J]. Nature Reviews Nephrology, 2016, 12 (3): 147-156. DOI:10.1038/nr-neph.2015.208.
- [16] Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease [J]. Int J Colorectal Dis, 2005, 20 (5): 463-465. DOI:10.1007/s00384-004-0696-z.
- [17] Mohamed M. Renal involvement in paediatric inflammatory bowel disease [J]. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany), 2019, 12 (Suppl): 1-7. DOI:10.1007/s00467-019-04413-5.
- [18] Park S, Chun J, Han K, et al. Increased end-stage renal disease risk in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study [J]. World J Gastroentero, 2018, 24 (42): 4798-4808. DOI:10.3748/wjg.v24.i42.4798.
- [19] Yuan Y, Wang Q, Ni Z, et al. Long-term kidney survival analyses in IgA nephropathy patients under steroids therapy: A case control study [J]. J Transl Med, 2015, 13 (1): 186. DOI:10.1186/s12967-015-0549-2.
- [20] Min JH, Sun BH, Jung-Eun K, et al. Renal involvement in children and adolescents with inflammatory bowel disease [J]. Korean Journal of Pediatrics, 2018, 61 (10): 327-331. DOI:10.3345/kjp.2018.06485.
- [21] Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical features and HLA association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease [J]. J Crohns Colitis, 2016, 10 (2): 149-158. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv219.
- [22] Timmermans SAME, Christiaans MHL, Abdul-Hamid MA, et al. Granulomatous interstitial nephritis and Crohn's disease [J]. Clinical Kidney Journal, 2016, 9 (4): 556-559. DOI:10.1093/ckj/sfw041.
- [23] Stanton B, Caza T, Huang D, et al. Tubulointerstitial nephritis as the initial presentation of Crohn's disease and successful treatment with infliximab [J]. ACG Case Reports Journal, 2017, 4: e24. DOI:10.14309/crj.2017.24.
- [24] Bastard J, Fellahi S, Regeniter A, et al. Aside from acute renal failure cases, are urinary markers of glomerular and tubular function useful in clinical practice [J]. Clin Biochem, 2019, 65: 1-6. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2019.01.006.
- [25] Bailly E, Von Tokarski F, Beau-Salinas F, et al. Interstitial nephritis secondary to vedolizumab treatment in crohn disease and safe rechallenge using steroids: A case report [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 71 (1): 142-145. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.08.008.
- [26] Braysh K, Geagea AG, Matar C, et al. Kidney manifestations of inflammatory bowel diseases [J]. Open Journal of Gastroenterology, 2018, 8 (5): 172-191. DOI:10.4236/ojgas.2018.85020.
- [27] Verbanck J, Lameire N, Praet M, et al. Renal amyloidosis as complication of crohn's disease [J]. Taylor and Francis, 2016, 34 (1): 6-13. DOI:10.1080/22953337.1979.11718660.
- [28] Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, et al. Amyloidosis in inflammatory bowel disease: A systematic review of epidemiology, clinical features, and treatment [J]. J Crohns Colitis, 2016, 10 (10): 1245-1253. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw080.
- [29] 毕春丽, 张磊, 金晓明. 淀粉样变肾病研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40 (1): 65-69. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2017.01.014.
- [30] Ambruzs JM, Larsen CP. Renal manifestations of inflammatory bowel

- disease[J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2018,44(4):699-714. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.007.
 - [31] Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis[J]. *Digest Dis Sci*, 2013,58(6):1689-1697. DOI:10.1007/s10620-012-2549-x.
 - [32] Serra I, Oller B, Manosa M, et al. Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: Retrospective study on its prevalence, clinical presentation, and outcome[J]. *J Crohns Colitis*, 2010,4(3):269-274. DOI:10.1016/j.crohns.2009.11.009.
 - [33] Andreas B, Florian R, Marion P, et al. Successful pregnancies after regression of AA amyloidosis by anti-inflammatory therapy in chronic active crohn's disease. [J]. *Digest Dis Sci*, 2020, 65(9):2730-2734. DOI:10.1007/s10620-019-05988-7.
 - [34] Hassani K, Hamzi MA, Kabbaj DE. Complete remission of nephrotic syndrome secondary to amyloid a amyloidosis in patient with inactive Crohn's disease after treatment by infliximab[J]. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2018,29(2):456-461. DOI: 10.4103/1319-2442.229282.
 - [35] Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Repeat doses of anti-body to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422):n3128. DOI:10.1126/scitranslmed.aan3128.
 - [36] Carlos T, Manuel B, Guillermo B, et al. Outcomes of medical and surgical therapy for entero-urinary fistulas in crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(6):657-662. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw016.
 - [37] Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002,97(9):2300-2305. DOI:10.1016/S0002-9270(02)04340-X.
 - [38] Su Y, Shih I, Tai H, et al. Surgical management in enterovesical fistula in crohn disease at a single medical center[J]. *Int Surg*, 2014,99(2):120-125. DOI:10.9738/INTSURG-D-13-00038.1.
 - [39] 洪之武, 任建安, 刘颂, 等. 克罗恩病合并肠瘘 273 例临床特征与预后分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2019,39(5):492-496. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.05.21.
(收稿日期:2020-05-28)
-
- (上接 1278 页)
- [21] Dorn LE, Lasman L, Chen J, et al. The N(6)-Methyladenosine mR-NA Methylase METTL3 Controls Cardiac Homeostasis and Hypertrophy [J]. *Circulation*, 2019, 139(4):533-545. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036146.
 - [22] Kmietczyk V, Riechert E, Kalinski L, et al. m(6)A-mRNA methylation regulates cardiac gene expression and cellular growth [J]. *Life Sci Alliance*, 2019, 2(2):e201800233. DOI:10.26508/lsa.201800233.
 - [23] Iyen B, Qureshi N, Kai J, et al. Risk of cardiovascular disease outcomes in primary care subjects with familial hypercholesterolaemia; A cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287(1):8-15. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.017.
 - [24] Jin J, Liu Y, Huang L, et al. Advances in epigenetic regulation of vascular aging [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(1):19-25. DOI:10.31083/j.rcm.2019.01.3189.
 - [25] Ge L, Cai Y, Ying F, et al. miR-181c-5p exacerbates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis via targeting PTPN4[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:1957920. DOI:10.1155/2019/1957920.
 - [26] Mathiyalagan P, Adamiak M, Mayourian J, et al. FTO-dependent N(6)-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair [J]. *Circulation*, 2019, 139(4):518-532. DOI:10.1161/circulationaha.118.033794.
 - [27] Zhong X, Yu J, Frazier K, et al. Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation of m(6)A mRNA methylation[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(7):1816-1828, e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.10.068.
 - [28] Yvan-Charvet L, Bonacina F, Guinamard RR, et al. Immunometabolic function of cholesterol in cardiovascular disease and beyond[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(9):1393-1407. DOI:10.1093/cvr/cvz127.
 - [29] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(51):49982-4998. DOI:10.1074/jbc.M209649200.
 - [30] Zhao W, Wang Z, Sun Z, et al. RNA helicase DDX5 participates in oxLDL-induced macrophage scavenger receptor 1 expression by suppressing mRNA degradation [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 366(2):114-120. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.03.003.
 - [31] Fiechter M, Haider A, Bengs S, et al. Sex differences in the association between inflammation and ischemic heart disease [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(9):1471-1480. DOI: 10.1055/s-0039-1692442.
 - [32] Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Bck M, et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(9):1385-1392. DOI:10.1093/cvr/cvz166.
 - [33] Feng Z, Li Q, Meng R, et al. METTL3 regulates alternative splicing of MyD88 upon the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human dental pulp cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(5):2558-2568. DOI:10.1111/jcmm.13491.
 - [34] Liu Y, Liu Z, Tang H, et al. The N(6)-methyladenosine (m(6)A)-forming enzyme METTL3 facilitates M1 macrophage polarization through the methylation of STAT1 mRNA [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(4):C762-C775. DOI: 10.1152/ajpcell.00212.2019.
(收稿日期:2020-06-30)

股神经阻滞在膝关节手术后镇痛中的应用进展

孙风展, 黄辉, 马晓军, 刘少艳综述 刘英志审校

基金项目: 青岛市科技局公共领域科技支撑计划项目[11-2-3-1-(16)-nsh]

作者单位: 266000 青岛大学附属医院麻醉科

通信作者: 刘英志, E-mail: liuyingzhi1967@163.com

【摘 要】 全膝关节置换术是解决膝关节炎患者慢性疼痛、改善关节功能和患者生活质量的有效方法, 但术后疼痛管理是骨科医师、麻醉医师、患者面临的一大挑战, 缓解患者疼痛对增加术后舒适度、减轻患者心理应激、加快术后康复、促进功能锻炼进程、减少并发症发生、缩短患者住院时间等均具有重要意义。但全膝关节置换术后的镇痛不仅要求充分的镇痛, 又要求对关节运动功能的影响最小, 这对疼痛管理提出了较高的要求。文章对股神经阻滞在膝关节手术后镇痛中的应用进行综述,

【关键词】 股神经阻滞; 膝关节手术; 术后镇痛; 坐骨神经阻滞; 安全性

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.025

Application progress of femoral nerve block in analgesia after knee surgery Sun Fengzhan, Huang Hui, Ma Xiaojun, Liu Shaoyan, Liu Yingzhi. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Province, Qingdao 266000, China

Corresponding author: Liu Zhiying, E-mail: liuyingzhi1967@163.com

Funding program: Qingdao Scientific Bureau Public Domain Scientific Support Plan Project [11-2-3-1-(16)-nsh]

【Abstract】 Total knee arthroplasty is an effective method to solve chronic pain in knee arthritis patients, improve joint function and quality of life, but postoperative pain management is a major challenge for orthopedics, anesthesiologists and patients. Relieving the pain is of great significance for increasing postoperative comfort, reducing the patient's psychological stress, speeding up postoperative rehabilitation, promoting the process of functional exercise, reducing the occurrence of complications, and shortening the hospital stay of the patient. However, analgesia after total knee arthroplasty requires not only adequate analgesia, but also minimal impact on joint motor function, which imposes higher requirements on pain management. Regional block technology can meet this requirement and provide a good method for pain management.

【Key words】 Femoral nerve block; Knee surgery; Postoperative analgesia; Sciatic nerve block; Safety

人工全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)术后常导致剧烈疼痛,研究表明,约30%的TKA患者有中度疼痛,60%的TKA患者有重度疼痛^[1-2],同时TKA术后需进行患肢的股四头肌收缩练习及持续被动运动等早期康复训练,训练过程中伴有的股四头肌痉挛、疼痛,不仅会造成患者身心痛苦,还会降低患者术后功能锻炼的依从性,并进一步影响假体关节的效果,因此给予充分有效的镇痛意义重大。静脉自控镇痛、硬膜外自控镇痛、股神经阻滞(femoral nerve block, FNB)等是常用的镇痛方法,其中静脉自控镇痛操作方便、起效迅速,但易引起恶心、头晕、尿潴留、呼吸抑制等;硬膜外自控镇痛效果较好,但可明显增加骨科患者硬膜外血肿、下肢静脉血栓栓塞等的发生率,临床应用均受限;FNB可提供与硬膜外自控镇痛相似的

术后镇痛效果及更高的满意度,并能明显降低不良反应的发生风险,近年来受到临床普遍关注^[3-5]。随着区域麻醉技术的不断进步和超声引导穿刺技术的发展,FNB在临床应用得更加广泛,尽管如此,如何达到最佳神经阻滞,使用单次阻滞还是联合导管运用等,现阶段仍存在争议。且TKA应用FNB的可行性,因其不良反应风险被一些学者质疑。因此有必要对FNB在TKA中应用情况进行系统的总结,本研究对此进行如下综述。

1 全膝关节置换术后疼痛机制

TKA手术创伤较大,术中操作对股骨、髌骨、胫骨及其周围软组织造成损伤,可介导炎性因子合成和释放,并激活外周伤害性感受器,产生神经冲动传递至中枢,继续传入脊髓,再从脊髓传入丘脑,到达大脑皮质,

从而产生疼痛的感知^[6]。

2 股神经阻滞的解剖学定位

准确的神经定位是 FNB 成功实施的关键,将神经导管准确置入到股三角区内,可使麻醉药物聚集于股神经周围,并保证神经及周围结构无损伤,但由于股神经、股动脉的位置在不同人群中有异质性的可能,尤其是股深动脉、旋股外侧动脉等起自股动脉的分支,变异可能性更大,不仅位置较深,难以触及,且在解剖学上与股神经交叉,行 FNB 时,极易受到损伤^[7]。解剖定位、异感定位、神经刺激器定位、放射学定位及超声定位等是 FNB 常用的神经阻滞定位策略,其中解剖定位、异感定位是传统的解剖定位,常依赖筋膜皱襞、体表的解剖标志、特异性感觉等,往往难以达到满意的效果,且盲探性穿刺并发症较多;神经刺激器定位是被认为是目前神经定位的“金标准”,但对部分神经阻滞仍不能达到很完善的水平,且亦不能完全避免损伤神经;放射学定位及超声定位是数字解剖学定位技术,可通过直观的指引,准确地注入局麻药于神经血管鞘内,在减少药物用量的同时,达到麻醉效果,并有利于降低并发症发生率。但数字解剖学定位技术设备庞大,不宜在手术室应用,且价格昂贵,临床定位时,应结合医院设备情况及医师操作技术,选用合适的定位方法。

股三角区内结构复杂,股静脉、股动脉、股神经是股三角内三个重要结构,三者位于腹股沟韧带下方,由外至内依次排列。股动脉不能在体表触及,但易感受到它的搏动,可通过股动脉位置顺延判定股神经的位置、股神经自上而下逐渐靠近股动脉,至下平行线水平时,与旋股外侧动脉或股深动脉交叉,此位置系神经血管重叠区,是实施 FNB 时尤应注意的位置,故应避免在下平行线至上、下 1~2 cm 内实施穿刺^[8]。鉴于腹股沟韧带下方尚有发自股动脉上端的腹壁浅动脉、旋髂浅动脉等分支,所以 2 条平行线间的中部 3~4 cm 范围内是 FNB 的安全区域。术前可先标定 2 条平行线,通过超声进行扫描,初步定位股神经、股深动脉等,在神经刺激器引导下,经患侧实施 FNB,皮肤与神经刺激针成 30°,向头侧穿刺股神经,将神经刺激器和超声完美结合,优势互补,可提高穿刺准确率、成功率,并能减少并发症。

3 股神经阻滞的方法

近年来美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级Ⅲ、Ⅳ级患者接受 TKA 手术量逐渐增加。FNB 以其操作简便、价廉、可减少围术期阿片类药物使用、缩短留院时间、有利于快速通道手术的实现、并发症较少等优点在术后镇痛中广泛应

用^[9-10]。既往资料显示,FNB 对 TKA 术后有良好的镇痛效果,有助于患者的早期功能恢复,与静脉自控镇痛等相比,术后行走距离和时间、关节活动度均显著提高,呈现出较高的应用价值^[11-12]。超声下单次股神经阻滞、三合一神经阻滞、持续股神经阻滞是临床常用的 3 种 FNB 方式,对其实施方法及对比进行综述,能为临床选取合适的阻滞方法提供参考。

3.1 单次 FNB 单次 FNB 常在超声引导下实施,受试者取仰卧位,以腹股沟韧带为解剖标志,平行于腹股沟韧带下方放置探头,找到股动脉后向外侧移动约 1 cm,可见阔筋膜浅层和髂深筋膜在髂腰肌表面,进针点在探头外侧约 2 cm 位置。局部浸润麻醉后,用 22G 50 mm 长针与皮肤成 60°向内侧穿刺进针,能清晰地图像上观察针身位置,参照图像显示情况,调整进针的距离、方向,待针尖位于髂筋膜与髂腰肌之间,回抽无血后注入局麻药,图像上则提示神经被局麻药包裹在中间,呈现良好的扩散。彭周全等^[13]报道显示,TKA 术前采用 1 μg/ml 舒芬太尼行超声引导下单次 FNB,自控镇痛,能改善患者术后疼痛程度,具有良好的超前镇痛效应。FNB 主要是通过对神经干、丛、节的周围注射局部麻醉药,阻滞其冲动传导,使所支配的区域产生麻醉作用,从而起到镇痛效应^[14-15]。

3.2 三合一神经阻滞 三合一神经阻滞在超声下实施,一次进行 FNB、闭孔神经和股外侧皮神经阻滞,操作方法类似于单次 FNB。皮肤与 22G 50mm 长针成 45°,进针方向向头部,在图像上分别找到三条神经实施阻滞,或操作 FNB 时,在远端进行加压处理,促进局麻药的扩散,以获得另 2 条神经的阻滞效果。胡光俊等^[16]研究发现,股神经三合一复合坐骨神经阻滞能满足膝部手术的镇痛需要,操作时间和操作满意度较高。卢波等^[17]报道指出,与传统盲探阻滞技术相比,超声引导下三合一神经阻滞在镇痛效果、平均麻醉效果、疼痛指数方面均具有优势。

3.3 持续 FNB 受试者取仰卧位,患肢外展、外旋 15°,与身体纵轴垂直放置超声探头于腹股沟韧带下方,探头由内向外滑动,在图像上区分辨认股动静脉、股神经,股神经声像图显示为高回声影像,位于股动脉旁类似三角形。通过平面外技术,超声探头中间放置穿刺针,与皮肤平面保持 60°刺入,至临近高回声影像的股神经时,将局麻药注入,能够看到注入的药物扩散在股神经周围。再利用水分离技术,扩大股神经周围间隙,在股神经周围放置导管,留置 2 cm 左右,固定后接自控镇痛泵。Prado-Kittel 等^[18]报道显示,超声下持续 FNB,应用于患有后柱和髌臼壁骨折的成年患者

中,可进行长达 120 h 的镇痛,并能通过增加输注速度,使止痛到达股骨远端区域。Topal 等^[19]研究发现,超声引导下 FNB,初始疼痛评分为 8~10 分,FNB 后 0.5 h,疼痛评分降低了 50%,FNB 后 2 h,疼痛评分降低了 75%,获得了满意的镇痛效果。在合并重度梗阻性肥厚型心肌病的患者中,FNB 不仅具有镇痛效果,还有助于非心脏手术期间的血液动力学稳定性^[20]。

3.4 单次 FNB、三合一神经阻滞、持续 FNB 的比较
三合一神经阻滞临床应用较少,与单次 FNB、持续 FNB 对比的研究鲜见。根据长期工作经验,三合一局部麻醉药在髂筋膜下扩散,能对闭孔神经和股外侧皮神经起到阻滞效果,但局部麻醉药量需求为 30 ml 左右,用量较大,且不能阻滞腘窝后侧疼痛,故临床应用受限。Ma 等^[21]研究显示,单次与持续 FNB 在 TKA 后不同时间点疼痛评分无显著差异,但持续 FNB 患者术后早期阿片类药物的需求减少。Li 等^[22]发现,与单次 FNB 相比,连续 FNB 在缓解静止时疼痛程度、降低总吗啡用量方面具有优势。单次 FNB 持续时间取决于所用的局部麻醉药物的用量及作用时间,一般在 TKA 中采用长效局麻药,能持续镇痛 8~24 h,仍不能充分满足患者术后镇痛需求,所以持续 FNB 具有更重要的价值^[23]。与单次 FNB 相比,持续 FNB 置入导管,持续性地输注局麻药,能达到术中、术后长久的镇痛需求,不仅有单次 FNB 更加准确、良好的镇痛,还兼有持续硬膜外镇痛的长时间镇痛效应,能使 TKA 患者早日下床活动进行功能锻炼,有利于患者康复^[24]。

3.5 持续 FNB 与坐骨神经阻滞的联合 尽管应用持续 FNB,TKA 术后镇痛管理不足在临床工作中仍是较常见的现象,原因在于,股神经主要支配股四头肌、缝匠肌、耻骨肌与膝关节、小腿、足背内侧的皮肤,故单纯实施 FNB 的患者在康复锻炼时,可因闭孔、坐骨神经阻滞不全,存在不同程度的腘窝后侧疼痛^[25]。Gupta 等^[26]报道显示,超声引导下持续 FNB 能为患者提供足够的镇痛,但镇痛时间较短。嵇湘林等^[27]、李勇等^[28]报道,坐骨神经复合 FNB 用于 TKA 患者,镇痛效果满意,且术后对运动神经阻滞影响较小。但 Abdallah 等^[29]回顾性报道质疑 FNB 与坐骨神经联合的优势,所以额外行坐骨神经阻滞应充分考虑不足和优势。Chen 等^[30]发现 1.5% 利多卡因的最小有效体积与坐骨神经横截面积之间存在显著相关性,完全坐骨神经阻滞应用 1.5% 利多卡因的最小有效体积范围为 7~15 ml,可为临床应用 1.5% 利多卡因实施坐骨神经阻滞提供一定的参考。

3.6 安全性评估 由于股神经是运动和感觉的混合

神经,FNB 在阻滞皮支的同时也阻滞了肌支,可造成股四头肌乏力,影响膝关节的活动和行走^[31]。因此 FNB 也有降低股四头肌肌力、增加行走锻炼时跌倒的风险。Lützner 等^[32]认为,PNB 可长时间缓解疼痛,但会削弱肌肉功能,应加以平衡。金伟^[33]的报道发现,实施 FNB 时,能通过调整局部麻醉药物罗哌卡因的浓度,提供更好、更舒适的镇痛效果,并减小对术后早期功能康复锻炼时肌力的影响。嵇湘林^[34]的研究发现了相似的结论,故在 TKA 术后应用 FNB 镇痛,具有较好的有效性和安全性。

4 小 结

TKA 术后镇痛治疗的主要目标是减少阿片类药物的需求,减轻术后疼痛以及与阿片类药物摄入有关的不良事件。FNB 能实现以上目标,可作为 TKA 术后镇痛的首选方法之一,在提高患者镇痛满意度、加快功能恢复等方面呈现出显著的应用价值,若镇痛不足,可追加坐骨神经阻滞,但常规应用坐骨神经阻滞的优势仍需更多报道的论证。与单次 FNB 相比,置管持续 FNB 临床应用优势明显,针对肌力降低,可通过调整局部麻醉药物浓度和输注速率进行平衡与预防,以减少跌倒风险。

参考文献

- [1] Pek JH, Chia WJD, Kaliannan S, et al. Teaching ultrasound guided femoral nerve block in the emergency department[J]. Med Ultrason, 2020, 22(1): 97-101.
- [2] 王美容,李志鹏,何妹仪,等. 超声引导下大转子下与腘窝上外侧入路坐骨神经阻滞在全膝关节置换术后的镇痛效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(8): 742-746.
- [3] Paglia A, Goderecci R, Ciprietti N, et al. Pain management after total knee arthroplasty: A prospective randomized study[J]. J Clin Orthop Trauma, 2020, 11(1): 113-117.
- [4] Neuman MD, Elkassabany NM, Ochroch J, et al. Nerve block use after hip fracture versus elective hip or knee arthroplasty: Retrospective analysis[J]. J Am Geriatr Soc, 2020, 68(4): 835-840.
- [5] 张云慧,刘清仁,王森,等. 全膝关节置换术后疼痛管理新进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(1): 74-78.
- [6] Uysal A, Altıparmak B, Yaar E, et al. The effects of early femoral nerve block intervention on preoperative pain management and incidence of postoperative delirium geriatric patients undergoing trochanteric femur fracture surgery: A randomized controlled trial[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2020, 26(1): 109-114.
- [7] Ogami K, Murata H, Sakai A, et al. Deep and superficial circumflex iliac arteries and their relationship to the ultrasound-guided femoral nerve block procedure: A cadaver study[J]. Clin Anat, 2017, 30(3): 413-420.
- [8] Zhou X, Ji H, Guo J, et al. Modified osteotomy of posterolateral overhanging part of the trochanter via posterior approach for hip arthroplasty: an anatomical study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020,

- 21(1):119.
- [9] 钟庆,翁艳,刘迁,等.序贯降阶梯式与常规持续股神经阻滞在全膝关节置换术后镇痛中的效果比较[J].临床麻醉学杂志,2019,35(9):837-841.
- [10] 董秋月,陈双涛,孟华.收肌管阻滞与股神经阻滞用于全膝关节置换术后镇痛效果比较[J].河北医科大学学报,2018,39(10):1213-1217.
- [11] 王凤双,叶永志.三种镇痛方式用于全膝关节置换术患者术后镇痛的效果[J].江苏医药,2018,44(6):649-651.
- [12] Krishna-Prasad GV. Post-operative analgesia techniques after total knee arthroplasty: A narrative review[J]. Saudi J Anaesth,2020,14(1):85-90.
- [13] 彭周全,张卫,马艳丽,等.术前股神经阻滞用于全麻下全膝关节置换术老年患者超前镇痛的效果[J].中华麻醉学杂志,2015,35(3):314-316.
- [14] Feigl GC, Schmid M, Zahn PK, et al. The posterior femoral cutaneous nerve contributes significantly to sensory innervation of the lower leg: an anatomical investigation[J]. Br J Anaesth,2020,124(3):308-313.
- [15] Tian Y, Tang S, Sun S, et al. Comparison between local infiltration analgesia with combined femoral and sciatic nerve block for pain management after total knee arthroplasty[J]. J Orthop Surg Res,2020,15(1):41.
- [16] 胡光俊,宋晓阳,陈敏,等.股神经三合一复合坐骨神经阻滞用于膝部手术的临床研究[J].临床麻醉学杂志,2014,30(2):163-165.
- [17] 卢波,王华,彭林,等.超声引导下髂筋膜间隙三合一阻滞联合坐骨神经阻滞在膝关节镜手术中的应用[J].北方药学,2016,13(6):194-195.
- [18] Prado-Kittel C, Zumelzu-Sánchez P, Palma-Licandeo A, et al. Continuous pericapsular nerve group blockade as analgesia for fracture of the posterior column and wall of the acetabulum: a case report and description of infusion regimen for extending analgesic effect to the distal femoral area[J]. Rev Esp Anestesiología Reanim,2020,67(3):159-162.
- [19] Topal FE, Bilgin S, Yamanoglu A, et al. The Feasibility of the Ultrasound-Guided Femoral Nerve Block Procedure with Low-Dose Local Anesthetic in Intracapsular and Extracapsular Hip Fractures[J]. J Emerg Med,2020,S0736-4679(19):31135-7.
- [20] Yamazaki S, Omae T, Koh K, et al. Fixation of intracapsular fracture of the femoral neck using combined peripheral nerve blocks and transthoracic echocardiography in a patient with severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case report[J]. JA Clin Rep,2019,5(1):64.
- [21] Ma HH, Chou TA, Tsai SW, et al. The efficacy of continuous versus single-injection femoral nerve block in Total knee Arthroplasty: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Musculoskelet Disord,2020,21(1):121.
- [22] Li S, Zhou J, Li X, et al. Analgesic impact of single-shot versus continuous femoral nerve block after total knee arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Adv Ther,2020,37(2):671-685.
- [23] Scala VA, Lee LSK, Atkinson RE. Implementing regional nerve blocks in hip fracture programs: A review of regional nerve blocks, protocols in the literature, and the current protocol at the Queen's Medical Center in Honolulu, HI[J]. Hawaii J Health Soc Welf,2019,78(11 Suppl 2):11-15.
- [24] Ma T, Liu Q, Zhou L, et al. Continuous nerve block versus single-shot nerve block for total knee arthroplasty: a meta-analysis from randomized controlled trials[J]. Minerva Anestesiologia,2020,86(2):205-216.
- [25] Liu Y, Zeng JF, Zeng Y, et al. Comprehensive comparison of liposomal bupivacaine with femoral nerve block for pain control following total knee arthroplasty: An updated systematic review and meta-analysis[J]. Orthop Surg,2019,11(6):943-953.
- [26] Gupta M, Kamath SS. Comparison of preoperative ultrasound guided fascia iliaca block versus femoral nerve block for proximal femur fractures before positioning for spinal anesthesia: an observational study[J]. Korean J Pain,2020,33(2):138-143.
- [27] 嵇湘林,马晓军,殷积慧,等.超声引导不同浓度罗哌卡因坐骨神经复合股神经阻滞对膝关节置换术后的镇痛效果[J].青岛大学学报:医学版,2018,54(2):193-196.
- [28] 李勇,黄天丰,高巨,等.罗哌卡因坐骨神经联合股神经阻滞用于全膝关节置换患者术后镇痛的效果[J].江苏医药,2019,45(9):880-882.
- [29] Abdallah FW, Madjdpour C, Brull R. Is sciatic nerve block advantageous when combined with femoral nerve block for postoperative analgesia following total knee arthroplasty a meta-analysis[J]. Can J Anaesth,2016,63(5):552-568.
- [30] Chen X, Ling D, Cao J, et al. Factors Associated With Minimum Effective Volume of Lidocaine 1.5% for Sciatic Nerve Blocks[J]. Clin J Pain,2020,36(4):296-301.
- [31] Sondekoppam RV, Johnston DF, Ranganath YS, et al. Adductor canal or femoral triangle block: the continuity conundrum[J]. Br J Anaesth,2020,S0007-0912(19):31018-9.
- [32] Lützner J, Gehring R, Beyer F. Slightly better pain relief but more frequently motor blockade with combined nerve block analgesia compared to continuous intraarticular analgesia after total knee arthroplasty[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc,2020,28(4):1169-1176.
- [33] 金伟.罗哌卡因连续股神经阻滞在全膝关节置换术后早期功能康复的疗效[D].延吉:延边大学,2017:9-16.
- [34] 嵇湘林.不同浓度罗哌卡因坐骨神经联合股神经阻滞用于膝关节置换术后的效果[D].青岛:青岛大学,2018:8-19.

(收稿日期:2020-04-29)

社区获得性呼吸窘迫综合征毒素与肺炎支原体感染喘息的关系研究进展

林诗惠综述 欧维琳审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81360248); 广西自然科学基金资助项目(2014GXNSFAA18171)

作者单位: 541000 桂林医学院附属医院儿科

通信作者: 欧维琳, E-mail: ouweilin@163.com

【摘 要】 社区获得性呼吸窘迫综合征毒素(CARDS TX)是一种新型毒力蛋白,在肺炎支原体(MP)感染期间大量表达。CARDS TX 是 MP 感染的重要毒力因子,可引起纤毛运动减慢并最终停止,破坏呼吸道上皮细胞的完整性,与喘息性疾病的产生及进展存在相关性。文章从 CARDS TX 的结构功能、致病机制方面,与 MP 感染相关性喘息的发病、加重及持续状态进行系统综述。

【关键词】 肺炎支原体;社区获得性呼吸窘迫综合征毒素;喘息;相关性

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.026

Research progress on the relationship between community-acquired respiratory distress syndrome toxins and mycoplasma pneumoniae infection and wheezing Lin Shihui, Ou Weilin. *The Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Province, Guilin 541000, China*

Corresponding author: Ou Weilin, E-mail: ouweilin@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81360248); Guangxi Natural Science Foundation (2014GXNSFAA18171)

【Abstract】 Community-acquired respiratory distress syndrome toxin (CARDS TX) is a new type of virulence protein that is expressed in large quantities during *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection. CARDS TX is an important virulence factor of MP infection, which can cause cilia movement to slow down and eventually stop, destroy the integrity of respiratory epithelial cells, and is related to the occurrence and progression of wheezing diseases. This article systematically reviews the onset, exacerbation and persistence of wheezing associated with MP infection in terms of the structure, function and pathogenic mechanism of CARDS TX.

【Key words】 Pneumonia mycoplasma; Community acquired respiratory distress syndrome toxin; Wheeze; Correlation

肺炎支原体(MP)是引起呼吸道感染的常见病原,3~15岁儿童的社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)中8%~40%由MP感染引起,MP呼吸道感染临床表现呈多样性,可以从无症状到鼻咽炎、鼻窦炎、中耳炎、咽扁桃体炎、气管支气管炎、细支气管炎和肺炎等。喘息是MP所致细支气管炎的主要表现,婴幼儿支原体肺炎(MPP)者喘息症状较年长儿明显。MP感染还与哮喘样急性发作相关,有31%~50%MP感染者会出现哮喘样急性发作^[1]。MP感染的致病机制尚未完全明确,已经发现MP的P1和P30黏附蛋白具有直接细胞毒性反应,内源性活性氧及过氧化物、脂蛋白也是重要毒力因素。近年来研究发现,社区获得性呼吸窘迫综合征毒素(CARDS TX)是MP表达的一种新型毒力蛋白,在MP致病机制中发挥着

主要作用,本文从CARDS TX的结构功能、致病机制方面与MP感染相关性喘息研究进展进行综述。

1 CARDS TX 概述

2005年kannan等^[2]在研究各种宿主蛋白作为支原体表面寄生的靶点时,发现了一种名为MPN372的支原体多肽,它具有ADP-核糖体化(ADP-ribosyltransferase, ADP-RT)和空泡化活性,并将其命名为CARDS TX。它可以与肺表面活性剂的主要成分表面活性蛋白A(SP-A)和膜联蛋白家族成员中的AnxA2(Annexin A2)结合,并利用网格蛋白内吞机制进行内化,发挥一系列的细胞毒性作用。

2 CARDS TX 的结构功能

2.1 CARDS TX 的分子结构 CARDS TX由17个 α 螺旋和43条 β 链组成,具有功能上可分离的N-末端

和 C-末端结构域。N-末端的 D1 结构域(D1)和 C-末端的 D2、D3 结构域(D2、D3)折叠成等腰三角形排列。

2.1.1 CARDS TX 的 N-末端结构域: CARDS TX 的 N-末端为单抗 ADP 核糖转移酶(mono-ADP ribosyl-transferase, mART),具有与 NAD 结合能力和 ADP-RT 活性。研究发现^[3], CARDS TX 通过与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎性反应体共定位,并催化 NLRP3 的 ADP-核糖化来激活 NLRP3 炎性反应体,释放 IL-1 β 。IL-1 β 决定了一系列炎性相关疾病炎性反应的严重程度,还可加重变态反应性疾病,如过敏性哮喘^[4-5]。载脂蛋白 E(ApoE)通路可通过抑制 NLRP3 炎性小体的激活和氧化应激而负向调节过敏性气道炎症反应,靶向 ApoE 通路可能是治疗哮喘等过敏性气道疾病的新途径^[6]。CARDS TX 与 N 端肽结合可产生功能性 IgE 诱导肥大细胞脱颗粒,引发哮喘样疾病^[7]。

2.1.2 CARDS TX 的 C-末端结构域: CARDS TX C-末端的 β -三叶结构域与 CARDS TX 的细胞表面受体识别、结合及内化有关,并且 C-末端区域以类似全长毒素的方式诱导空泡化。研究数据表明^[8], CARDS TX 与磷脂酰胆碱(PC)和鞘磷脂(SM)的结合能力高于其他膜脂,将 C-末端的 20 个残基截断后发现,这种特异性结合功能消失,这说明受体的结合部位位于 D3。C 末端除了具有致细胞空泡化、ART 活性的必要结构,还具有多个抗原表位,使 CARDS TX 具有较强的免疫原性。

2.2 CARDS TX 的氨基酸结构 CARDS TX 是一种由 591 个氨基酸组成的毒力因子,与百日咳毒素(PT)的 S1 亚基(PT-S1)和霍乱毒素(CT)的催化结构域有同源性。这 3 种毒素的 mART 结构域都具有 DT 亚组(CTxg)ADP 核糖基化毒素的特征性 R-STs/T-E 信号基序。N-末端的精氨酸(R10)和中间区丝氨酸—苏氨酸—丝氨酸(S49-T50-S51)氨基酸序列与 NAD⁺ 定向结合,而催化性谷氨酸(E132)负责转移酶活性。但 CARDS TX ADP-RT 序列却不同于其他细菌的 mART 结构域,94-126 残基形成螺旋链构成 D1。因此, CARDS TX 除了具有 ADP-RT 活性外,还可诱导细胞空泡化、黏膜细胞脱落和纤毛丧失。野生型(WT)和半胱氨酸到丝氨酸突变型 CARD 毒素的硫醇实验发现,半胱氨酸氨基末端残基 C230 和 C247 形成了二硫键(DT),DT 对 CARDS TX 的构象稳定性和功能活性的保存至关重要^[9]。

3 CARDS TX 的致病机制

3.1 参与细胞膜表面黏附 细胞黏附是 MP 定植的

关键步骤。CARDS TX 可以与 SP-A 和 AnxA2 结合,使 MP 黏附于宿主细胞。在同时表达 AnxA2 和 SP-A 的 NCI-h441 细胞转染 AnxA2 siRNA 后, AnxA2 和 SP-A 的表达明显减少,并且发现 CARDS TX 的结合能力及细胞空泡化作用与 AnxA2 及 SP-A 的表达呈正相关。研究表明,SP-A 比 AnxA2 的表达更占优势,SP-A 更易于作为结合靶标。但 AnxA2 作为 CARDS TX 结合和内化的独特受体, CARDS TX 可选择性地与 AnxA2 结合,并在内吞和转移的早期阶段调节膜动力学,增强 CARDS TX 的空泡化作用,且 AnxA2 抑制剂可阻断此过程。MP 感染后寄生在呼吸道黏膜表面,并繁殖于黏膜细胞,可释放过氧化氢和核酸酶等物质,诱导纤毛退化及葡萄糖代谢、氨基酸摄取和蛋白质合成的生化损伤,造成呼吸道上皮细胞坏死、病变等^[10]。此外,PI 黏附素介导的细胞黏附在 MP 中具有独特性^[11]。

3.2 内化至细胞内 CARDS TX 必须与宿主受体细胞 AnxA2 和 SP-A 受体结合后,利用网格蛋白介导途径内化,然后转运到特定的细胞内才能发挥 ADP-RT 和空泡化活性。其内化方式与白喉毒素(diphtheria toxin, DT)类似,毒素被翻译成单一的多肽链,通过网格蛋白途径被内吞。CARDS TX 在内化作用时可产生氧自由基导致细胞损伤和结构恶化。

3.3 细胞内运输 CARDS TX 从早期内涵体运输到晚期内涵体,然后利用其独特的 KELED 序列通过逆向运输(高尔基体中间室到达内质网)以发挥毒素的致病作用。CARDS TX 的逆向转运对 NLRP3 ADP-RT 介导的 IL-1 β 分泌及诱导之后的液泡形成至关重要。KELED 序列位于 D1 和 D2、D3 结构域之间的接头处。研究发现^[8], D1 与 D2、D3 之间主要是极性连接,表明该界面可以被破坏,这能否成为靶向治疗位点有待研究。

3.4 诱导细胞内空泡化 CARDS TX 诱导的特征性空泡化可导致纤毛运动减退和呼吸道上皮细胞完整性丧失,引起细胞死亡。CARDS TX 诱导形成的泡液与幽门螺旋杆菌 Vac A 均呈酸性,但 Vac A 需要在酸性或弱碱存在下才能诱导酸性空泡形成^[12], CARDS TX 则不需要。研究还发现, CARDS TX 的泡液来源于晚期内涵体,通过 GTP 结合蛋白 Rab9(Rab9 GTPases)介导内吞途径实现空泡化作用。液泡 ATP 合成酶(V-ATPase)抑制剂 bafilomycin A1 和离子载体 monensin 可通过阻止晚期内涵体的内吞途径抑制液泡的形成。AnxA2 不仅介导 CARDS TX 结合,而且还作为 CARDS TX ADP 核糖化和空泡化事件的关键介质。纤溶酶是一种具有促炎活性的蛋白酶,气道平滑肌

(ASM)细胞可将纤溶酶原裂解成纤溶酶。纤溶酶原以 AnxA2 调节的方式刺激 ASM 细胞因子的产生,在哮喘病理生理学中具有重要意义,靶向 AnxA2 介导的信号转导可能为治疗慢性哮喘等疾病的气道炎症反应提供一种新的治疗方法。

4 CARDS TX 与 MP 感染喘息的关系

气道炎症反应是喘息性疾病发生的本质,而过度炎症反应是 MP 所致儿童呼吸道感染的病理生理基础。与 SP-4 肉汤培养相比,CARDS TX mRNA 的表达量在哺乳动物中明显增高。CARDS TX 可以解释 MP 感染相关的细胞病理学和炎症反应^[13],并且与 MP 感染喘息的发病、发展及喘息持续状态存在关系。

4.1 CARDS TX 与 MP 感染喘息的发病相关 MP 是婴幼儿喘息最常见的病原体之一,初发喘息和反复喘息的患儿 MP 感染率和血清 IgE 水平均显著高于非喘息患儿^[14],这表明 MP 感染与婴幼儿喘息密切相关。Medina 等^[7]发现,CARDS TX 足以在 BALB/CJ 小鼠中诱导哮喘样疾病,其发病机制是 CARDS TX 通过 Balb/C 信号通路产生 IgE,发生肥大细胞脱颗粒,导致气道高反应性。Ye 等^[15]研究认为,产生这种过敏原特异性 IgE 是 MP 的黏附素 P1 蛋白,P1 特异性 IgE 阳性的 MP 肺炎患者体内表现为 IL-4、IL-13、CCL17 和 CCL22 的表达增加,Th0 细胞过度分化为 Th2 细胞。这表明针对蛋白质的抗体对宿主防御肺炎支原体很重要,也对靶向疫苗的开发具有重要的作用^[16]。总之,CARDS TX 在体内具有高免疫原性表位,可引起嗜酸性粒细胞增多,T 细胞和 B 细胞积聚,产生相应的自身抗体,同时释放各种细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ) 及多种白介素 (IL),包括 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 和 IL-17 等细胞因子^[17-18],对 T 细胞亚群 Th1/Th2 比例产生破坏,表现为 Th2 细胞炎症反应增强,导致黏液化生和气道高反应性增加,肺功能下降,以气道阻力增加和肺顺应性降低为特征。

4.2 CARDS TX 与 MP 感染喘息的加重相关 有学者用 CARDS TX 抗原捕获 PCR 和 P1 黏附素 PCR 反应来检测 MP,以评价哮喘患儿体内 MP 的抗体反应及对哮喘控制情况的影响。研究发现,MP 的检出率与哮喘病情加重有关,并且推测,这可能与哮喘患儿对 MP 的体液免疫应答较差有关,导致急性哮喘患儿有较高的 MP 感染率^[19-20]。持续 MP 感染可产生大量 CRP、乳酸脱氢酶 (LDH)、铁蛋白等炎症标志物,可加重喘息性疾病,且 CRP、LDH 和黏液栓的存在,与难治性 MPP 患儿胸片浸润影的消失时间有关^[21-22]。气道

内 MP 水平较高时 (MP 高负荷),其患儿的肺外表现、肺实变、胸腔积液及过敏史、空气变应原试验阳性、血清 IgE、ECP 升高的比例均明显升高,表现为肺泡灌洗液 (BALF) 中 IL-4 水平明显升高^[23]。一项对 Th17 与 MPP 关系的研究得出,过度的 Th17 细胞反应可能是持续感染期间免疫病理损伤的原因,miR-29c/B7-H3/Th17 轴在 MPP 患儿过度炎症反应中起重要作用^[24]。哮喘患儿病情加重与 IgM 水平直接相关,有 MP 抗体 IgM 阳性的哮喘患者显著增加了 1 年再入院的机会,并且 CARDS TX IgM 向 IgG 的转换过程中,不仅加强了 CARDS TX 在气道感染期间的合成和检测,而且提高了 CARDS TX 引发强烈免疫原性反应的能力^[25]。以上均可能是 MP 感染与喘息性疾病加重密切相关的原因。

4.3 CARDS TX 与 MP 感染喘息持续状态密切相关

MP 可以在呼吸道中存在较长时间,即使在使用适当的抗生素治疗后,MP 仍会在呼吸道中持续数月并保持传染性,这与发展为喘息持续状态密切相关。单次暴露于 CARDS TX 足以在体内引起长时间的过敏性炎症反应,并且炎症峰值的时间与 CD4⁺T 细胞相关的肺顺应性下降程度有关联,MP 感染的哮喘患儿在稳定期气道 T 淋巴细胞免疫功能明显下降,表现为 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著降低,这可能与哮喘在 MP 感染后出现喘息持续状态有关^[26-27]。并且,低水平的 MP 无法有效地诱导 PGE2 而下调过敏反应,从而维持甚至加重哮喘气道的过敏性炎症反应。研究发现^[28-29],MP 可在病原体表面形成一层生物膜,随着生物膜的成熟,CARDS TX 水平下降,但耐药性也随之增加,更不容易被抗生素抑制和补体杀伤。在难治性哮喘患儿呼吸道分泌物能检测到 CARDS TX,相对于 CARDS TX 阴性的患儿疾病难以控制,生活质量较差。此外,TNF- α 也与持续复发性喘息风险密切相关^[30]。韩国一项观察性研究发现^[31],只有一小部分患儿在 MPP 后出现反复喘息发作 (RWE),RWE 患儿在初次 MP 感染时出现喘息的可能性更大,然而在 MP 肺炎流行期住院的 RWE 患儿并没有增加,这是因为 MP 再感染在儿童中很少见,包括反复喘息发作的患儿或哮喘患者。

综上所述,CARDS TX 作为 MP 的致病毒素,一方面通过 ADP-RT 活性来激活 NLRP3 炎症反应体,引起一系列的炎症反应;另一方面利用毒素的空泡化作用引起纤毛运动减慢及呼吸道上皮细胞完整性的破坏,与喘息的发生、加重及持续状态密切相关。对于结构功能方面与 MP 感染的喘息研究较少,仍需进一步研究,有望对 MP 感染伴喘息性疾病诊治提供实验室依

据,对于 MP 感染相关性喘息的治疗及研发 CARDS TX 的靶向药物提供新的思路。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会儿童用药专业组. 中国儿童肺炎支原体感染实验室诊断规范和临床实践专家共识(2019 年)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58 (5) : 366-373. DOI: 10. 3760/ cma. j. cn112140-20200304-00176.
- [2] Kannan T, Provenzano D, Wright J, et al. Identification and characterization of human surfactant protein A binding protein of Mycoplasma pneumoniae [J]. Infection and immunity, 2005, 73 (5) : 2828-34. DOI: 10. 1128/IAI. 73. 5. 2828-2834. 2005
- [3] Segovia JA, Chang TH, Winter VT, et al. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during mycoplasma pneumoniae infection [J]. Infect Immun, 2018, 86 (1) : e00548. DOI: 10. 1128/IAI. 00548-17.
- [4] Arae K, Morita H, Unno H, et al. Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1beta production by DCs [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1) : 11721. DOI: 10. 1038/s41598-018-30259-2.
- [5] Huang C, Wang J, Zheng X, et al. Commensal bacteria aggravate allergic asthma via NLRP3/IL-1beta signaling in post-weaning mice [J]. J Autoimmun, 2018, 93 : 104-113. DOI: 10. 1016/j. jaut. 2018. 07. 003.
- [6] Zhao CC, Xu J, Xie QM, et al. Apolipoprotein E negatively regulates murine allergic airway inflammation via suppressing the activation of NLRP3 inflammasome and oxidative stress [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81 : 106301. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2020. 106301.
- [7] Medina JL, Brooks EG, Chaparro A, et al. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin elicits a functional IgE response in Balb/c mice [J]. PLoS One, 2017, 12 (2) : e0172447. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0172447.
- [8] Becker A, Kannan TR, Taylor AB, et al. Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from Mycoplasma pneumoniae [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112 (16) : 5165-5170. DOI: 10. 1073/pnas. 1420308112.
- [9] Balasubramanian S, Pandrangi L, Maupin S, et al. Disulfide bond of Mycoplasma pneumoniae community-acquired respiratory distress syndrome toxin is essential to maintain the ADP-ribosylating and vacuolating activities [J]. Cell Microbiol, 2019, 21 (8) : e13032. DOI: 10. 1111/cmi. 13032.
- [10] Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae: An update [J]. Indian J Med Microbiol, 2016, 34 (1) : 7-16. DOI: 10. 4103/0255-0857. 174112.
- [11] Widjaja M, Berry IJ, Jarocki VM, et al. Cell surface processing of the P1 adhesin of Mycoplasma pneumoniae identifies novel domains that bind host molecules [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1) : 6384. DOI: 10. 1038/s41598-020-63136-y.
- [12] Johnson C, Kannan TR, Baseman JB. Cellular vacuoles induced by Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin originate from Rab9-associated compartments [J]. PLoS One, 2011, 6 (7) : e22877. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0022877.
- [13] Lee PH, Kim BG, Lee SH, et al. Alteration in claudin-4 contributes to airway inflammation and responsiveness in asthma [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10 (1) : 25-33. DOI: 10. 4168/aair. 2018. 10. 1. 25.
- [14] 钱胜华, 王晓花, 张莉. 婴幼儿喘息与肺炎支原体感染的关系探讨 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18 (11) : 1090-1093. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2016. 11. 007.
- [15] Ye Q, Mao JH, Shu Q, et al. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121 (1) : 90-97. DOI: 10. 1016/j. anai. 2018. 03. 014.
- [16] Meyer Sauter PM, de Bruijn A, Graca C, et al. Antibodies to protein but not glycolipid structures are important for host defense against mycoplasma pneumoniae [J]. Infect Immun, 2019, 87 (2) : e00663. DOI: 10. 1128/IAI. 00663-18.
- [17] Tian F, Chen LP, Yuan G, et al. Differences of TNF-alpha, IL-6 and Gal-3 in lobar pneumonia and bronchial pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae [J]. Technol Health Care, 2020. DOI: 10. 3233/THC-192011.
- [18] Jin HL, Zhan L, Mei SF, et al. Serum cytokines and FeNO in school-aged children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia [J]. Med Sci Monit, 2020, 26 : e923449. DOI: 10. 12659/MSM. 923449.
- [19] Kassisse E, Garcia H, Prada L, et al. Prevalence of Mycoplasma pneumoniae infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation [J]. Arch Argent Pediatr, 2018, 116 (3) : 179-185. DOI: 10. 5546/aap. 2018. eng. 179.
- [20] Kumar S, Roy RD, Sethi GR, et al. Mycoplasma pneumoniae infection and asthma in children [J]. Trop Doct, 2019, 49 (2) : 117-119. DOI: 10. 1177/0049475518816591.
- [21] Xu Q, Zhang L, Hao C, et al. Prediction of bronchial mucus plugs formation in patients with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. J Trop Pediatr, 2017, 63 (2) : 148-154. DOI: 10. 1093/tropej/fmw064.
- [22] Huang L, Huang X, Jiang W, et al. Independent predictors for longer radiographic resolution in patients with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a prospective cohort study [J]. BMJ Open, 2018, 8 (12) : e023719. DOI: 10. 1136/bmjopen-2018-023719.
- [23] Bao YX, Li J, Tian Y, et al. Atopy: A risk factor of refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Clin Respir J, 2017, 11 (6) : 931-934. DOI: 10. 1111/crj. 12439.
- [24] Li QL, Wu YY, Sun HM, et al. The role of miR-29c/B7-H3/Th17 axis in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Ital J Pediatr, 2019, 45 (1) : 61. DOI: 10. 1186/s13052-019-0655-5.
- [25] Wang L, Feng Z, Shuai J, et al. Risk factors of 90-day rehospitalization following discharge of pediatric patients hospitalized with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19 (1) : 966. DOI: 10. 1186/s12879-019-4616-9.
- [26] 李娜, 穆亚平, 陈静, 等. 淋巴细胞亚群绝对计数对儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预测作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21 (6) : 511-516. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2019. 06. 003.

细胞自噬在 Th2 型气道炎性反应中的作用与研究进展

何昱沁, 续珊综述 陈始明审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81770981)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 陈始明, E-mail: shimingchen0468@163.com

【摘 要】 细胞自噬是一种进化高度保守的生理生化过程,它可以降解细胞内大分子物质和损伤的细胞器,从而维持代谢平衡和细胞内环境稳定。研究表明,在 Th2 型气道炎性反应如支气管哮喘、变应性鼻炎、嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎、过敏性肺炎中自噬发挥着重要的调节作用。全球有 22% ~ 25% 的人患有 Th2 型炎性反应导致的过敏性疾病,深入阐明自噬与 Th2 型炎性反应的关系及其具体作用机制具有重要的意义。文章对自噬的发生机制及其与 Th2 型气道炎性反应相关疾病发病关系的研究进展予以综述,以期能为深入认识 Th2 型气道炎性反应并开辟新的靶向治疗策略提供有益借鉴。

【关键词】 自噬;气道炎性反应;Th2 型;分子机制;靶向治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.027

The role and research progress of autophagy in Th2 airway inflammation He Yuqin, Xu Shan, Chen Shiming. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China
Corresponding author: Chen Shiming, E-mail: shimingchen@163.com
Funding program: National Natural Science Foundation of China (81770981)

【Abstract】 Autophagy is an evolutionarily highly conserved physiological and biochemical process. It can degrade macromolecular substances and damaged organelles in cells, thereby maintaining metabolic balance and stable intracellular environment. Studies have shown that autophagy plays an important regulatory role in Th2-type airway inflammatory reactions such as bronchial asthma, allergic rhinitis, eosinophilic chronic sinusitis, and allergic pneumonia. 22% to 25% of people worldwide suffer from allergic diseases caused by Th2 inflammatory response. It is of great significance to clarify the relationship between autophagy and Th2 inflammatory response and its specific mechanism. This article reviews the research progress on the mechanism of autophagy and its relationship with Th2-type airway inflammatory response related diseases, hoping to provide a useful reference for in-depth understanding of Th2-type airway inflammatory response and open up new targeted treatment strategies.

【Key words】 Autophagy; Th2 type airway inflammatory; Molecular mechanism; Targeted therapy;

细胞自噬又称细胞自我消化,是一种机体依赖溶酶体降解过多蛋白质及衰老、损坏的细胞器,以此实现机体物质的再循环、维持细胞代谢平衡及内稳态的过程^[1]。自噬广泛存在于真核细胞中。其在进化上高度保守,参与细胞内多种重要功能的调节,包括细胞生长、分化、存活、衰老及免疫反应。自噬异常与多种疾病的发生相关,如恶性肿瘤、心血管疾病、神经退行性病变、代谢相关性疾病及免疫性疾病等。

过敏性疾病又称变态反应性疾病,指机体接触致敏物质后引起的某一组织、器官甚至全身过度反应的

疾病。Th2 型炎性反应是导致过敏性疾病发生发展的重要因素,以 Th2 型细胞反应亢进为特点。近年来全世界范围内 Th2 型炎性反应导致的相关疾病尤其是气道炎性反应如支气管哮喘、变应性鼻炎、嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎的发生呈明显上升趋势^[24],已经严重影响人们的生活质量,造成沉重的社会负担。深入研究 Th2 型气道炎性反应的发生机制并开辟新的靶向治疗具有重要意义。

研究表明,细胞自噬在 Th2 型气道炎性反应中发挥着重要的调节作用。现就自噬与支气管哮喘、变应

性鼻炎及嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎等 Th2 型气道炎性反应的关系作一总结,以期能从细胞自噬角度深入认识 Th2 型气道炎性反应发生发展规律并开辟新的靶向治疗策略。

1 细胞自噬概述

1953 年,De Duve C 首次将细胞质物质递送到溶酶体以降级的过程定义为“自噬”,自此人们开始对自噬在各种生物学过程发挥的作用进行广泛而深入的研究^[5]。自噬即自体吞噬,是细胞的一种程序性死亡方式,区别于 I 型程序性死亡——凋亡,被称为 II 型程序性死亡。mTOR 激酶是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,也是自噬的关键负调控因子,可抑制自噬,调节细胞生长、增殖和蛋白质合成^[6]。mTOR 激酶作为能量和营养状态的感受器,能感受细胞的多种变化信号从而加强或降低自噬的发生水平。经典通路如 PI3K/Akt 和 MAPK/Erk1/2 信号可通过激活 mTOR 通路抑制自噬,而 AMPK 和 p53 信号可通过抑制 mTOR 通路促进自噬^[6]。

目前已经发现 30 多种自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG)^[5,7],它们编码的蛋白分子调控着整个细胞自噬过程 (包括自噬体的形成及自噬体捕获受损的细胞器和生物大分子的过程)。在某些病理条件如低氧、饥饿状态或病原微生物入侵时,mTOR 激酶活性受到抑制,其对自噬起始复合物 (由 ULK、FIP200、ATG101、ATG13 构成) 的抑制作用得以解除,随后自噬起始复合物迁移至带有 ATG14 和 VMP1 蛋白的新生吞噬膜。ATG14 在 ULK1/2 的作用下磷酸化,并招募 Beclin-1 蛋白 (又称为 ATG6) 以及 Vps34/15 蛋白,以形成 III 型磷脂酰肌醇三磷酸激酶 (Beclin-1-PI3KC3),从而参与招募细胞质中含 3-磷酸磷脂酰肌醇结合域的 ATG 蛋白复合体,其形成的 ATG12-ATG5 和 LC3-II (ATG8-II) 复合物可控制自噬体的形成,其中 LC3-II 是检测自噬变化的标志性蛋白,其含量多少与自噬活性高低密切相关^[5]。细胞自噬通过降解自身受损细胞器及大分子物质产生的氨基酸和小分子物质被重新利用,从而实现胞内物质循环和内环境平衡,为细胞存活提供一种可能的保护机制。然而,当自噬活性过于强大时,其对胞内蛋白的无节制降解则会诱发细胞死亡。

大量研究表明,自噬与免疫系统及炎性反应之间有密切关联,可影响内源性抗原提呈,并调控免疫细胞的分化、成熟及功能。Th2 型气道炎性反应如支气管哮喘、变应性鼻炎、嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎的发病主要基于免疫系统的失调,因此,深入探讨自噬异常在

Th2 型气道炎性反应发病中的作用,将有助于加深对这类疾病的认识和防治研究。

2 自噬与支气管哮喘

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎性疾病,临床表现主要为突发性喘息、气促、胸闷、咳嗽,多在夜间发生。全球至少有 3 亿支气管哮喘患者,且呈逐年上升趋势^[8]。Th1/Th2 介导的免疫失衡是支气管哮喘气道炎性反应的主要机制,机体产生大量的 IL-4、IL-5、IL-13 等炎性因子可加剧肺部感染,促进嗜酸性粒细胞大量浸润、黏液过度分泌及气道高反应性^[9-11]。

针对自噬基因与支气管哮喘关系的研究发现,ATG5 的单核苷酸基因多态性 (SNP) rs12212740 与哮喘患者的肺功能和气道重塑具有显著相关性^[12],推测支气管哮喘的遗传倾向受自噬通路 ATG5 的 SNP 等位基因影响。临床研究表明,自噬标志物 LC3-II 在支气管哮喘患者痰液的中性粒细胞、成纤维细胞、T 淋巴细胞及外周血中性粒细胞、嗜酸性粒细胞 (peripheral blood eosinophils, PBEs)、单核细胞中高表达,在支气管哮喘患者支气管上皮细胞 (human bronchial epithelial cells, HBECS)、气道平滑肌 (airway smooth muscle, ASM)、肺嗜酸性粒细胞中也检测到自噬通路相关蛋白 Beclin-1、LC3b、ATG5 的表达较对照组明显升高^[11, 13-17]。此外,哮喘急性发作期患者鼻黏膜上皮细胞中 ATG5 mRNA 的表达显著上升^[18]。IL-5、IL-13 等也可加重支气管哮喘患者气道上皮细胞 (airway epithelial cells, AECs) 自噬水平而促进气道炎性反应^[10-11]。树突状细胞 (dendritic cell, DC) 自噬相关基因 ATG5 特异性敲除或 Beclin 单倍体均可导致 DC 细胞 MHC II 类和固有细胞因子 (IL-6、TNF、IL-1 β 等) 的表达降低、功能受损,导致支气管哮喘模型小鼠肺部炎性反应加重^[19-20]。可见,DC 细胞的正常自噬对其功能发挥至关重要,对肺部炎性反应是保护性因素。而 ATG5-Cko (CD19⁺ B 细胞 ATG5 基因特异性敲除) 小鼠经 OVA 致敏后,其支气管哮喘症状及肺部炎性反应与对照组相比均显著减轻,Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-13 表达水平也显著降低^[9]。中性粒细胞、胸腺细胞的自噬对支气管哮喘同样是促进因素^[13, 21]。以上研究表明自噬对支气管哮喘病理机制调节作用具有双重效应及细胞依赖性。

IL-5 可以增加重度哮喘 (severe asthma, SA) 患者 PBEs 中的自噬水平^[11]。哮喘模型也发现,小鼠鼻黏膜特异性敲除自噬相关基因 ATG5 后其气道高反应显著减轻,嗜酸性粒细胞浸润状况及 IL-5 表达明显下降

而 Th2 炎症反应减轻^[17]。这些研究均提示自噬通过嗜酸性粒细胞参与难治性哮喘的发病机制。IL-13 可以促进气道杯状细胞的形成,通过激活自噬诱导气道上皮细胞分泌黏液^[10]。难治性哮喘个体中,ATG5 的基因表达与气道 V 型胶原纤维(COL5A1)的含量呈正相关^[22];卵泡抑素样 1(FSTL1)可通过激活自噬诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和气道重塑^[23]。这些研究说明自噬还可通过促进气道上皮细胞分泌黏液、气道重塑加重支气管哮喘症状。

研究表明,中药平喘宁汤可通过抑制气道自噬体的形成来有效缓解气道炎症反应^[24]。CD46 可以诱导自噬并减少氧化应激介导的呼吸道上皮细胞凋亡^[25]。这些研究结果提示深入研究自噬在支气管哮喘发病中的作用有望为其提供更精准、有效的靶向治疗。

3 自噬与过敏性鼻炎

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)指机体接触过敏原后主要由 IgE 介导的 I 型超敏反应,是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞等多种细胞和炎症介质参与的鼻黏膜慢性非感染性炎症性疾病^[26]。AR 的临床表现主要为阵发性喷嚏、清水样鼻涕、鼻痒和鼻塞,可伴有眼痒、眼红等眼部症状^[27]。与支气管哮喘发病机制类似,AR 发病主要是 Th1/Th2 介导的免疫失衡,原本占优势的 Th1 免疫反应,转变为 Th2 细胞免疫反应占主导。

临床研究表明,AR 患者气道自噬体及自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II 蛋白表达较正常对照组显著升高,并且 Beclin-1、LC3-II 水平与 III 型胶原沉积及患者总体症状严重程度评分(VAS)呈正相关^[28],提示自噬在 AR 炎症反应及气道重塑中发挥重要作用。体外研究发现,PM_{2.5} 可显著上调鼻黏膜上皮细胞 LC3-II 蛋白表达,促进自噬体形成,从而诱发炎症因子如 IL-6、IL-8 及 TNF- α 分泌,采用 ATG5-siRNA 和 Beclin-1-siRNA 下调细胞自噬水平可显著缓解炎症因子的表达^[29-30],提示 PM_{2.5} 通过上调细胞自噬水平促进鼻黏膜上皮炎症因子的合成与释放,导致鼻黏膜局部炎症反应加重。AR 患者中自噬相关基因 Beclin-1 和 p62 的表达水平可以为预测其后期是否发展为慢性鼻-鼻窦炎症伴鼻息肉(CRSwNP)提供临床参考。动物实验表明,TNF- α 单克隆抗体可通过抑制自噬水平而改善 AR 小鼠的鼻部症状及炎症指标^[31]。目前对自噬在过敏性鼻炎发病中的作用研究尚不深入,其确切作用机制仍需深入探讨。

4 自噬与慢性鼻窦炎

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)大约影响

全球百分之十的人口,对患者的生活质量造成严重影响,每年可产生数十亿美元的医疗费用^[32]。根据是否伴发鼻息肉(nasal polyp, NP),CRS 分为 CRS 伴 NP(CRSwNP)和 CRS 不伴 NP(CRSsNP)^[33]。在欧美国家,CRSwNP 多是以 Th2 型炎症反应为主的嗜酸粒细胞炎症反应,而 CRSsNP 则多以非 Th2 型炎症反应为主^[33]。

目前自噬与 CRS 的关系结论不一,Chen 等^[34]研究表明,在 CRSwNP 患者息肉组织中自噬标志物 LC3 表达较正常对照组显著下降,自噬与鼻息肉的形成呈显著负相关。然而也有研究表明,CRSwNP 息肉组织中自噬体的形成及自噬相关蛋白(LC3B-II、ATG、Beclin-1)的表达较正常组显著增高^[35]。体内试验表明,鼻息肉成纤维细胞(nasal polyp fibroblasts, NPF)中去乙酰化酶 6(sirtuin 6, SIRT6)表达降低,而乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和自噬相关蛋白 Beclin-1 表达增强。进一步细胞实验证实,过表达 SIRT6 通过抑制无氧糖酵解而抑制自噬^[36],提示低氧诱导了 CRSwNP 中自噬的发生。脂多糖(LPS)是 CRS 中最常见的致病因素之一,可通过 AMPK-mTOR 及 Toll 样受体 4(TLR4)介导的信号通路诱导人鼻黏膜上皮细胞自噬的产生^[37]。

在中性粒细胞弹性蛋白酶(human neutrophil elastase, HNE)诱导的 CRS 中,特异性沉默人鼻黏膜上皮细胞自噬相关基因 ATG5 的表达后,其黏蛋白 MUC5AC 的分泌显著减少,提示自噬还参与 CRS 气道重塑过程^[38]。Choi 等^[39]通过 ECRS 基因敲除小鼠(特异性敲除髓样细胞自噬相关基因 ATG7 的表达)模型发现,髓样细胞 ATG7-/- 基因敲除鼠嗜酸性粒细胞浸润情况、上皮细胞异常增生及黏液分泌明显加重, Th2 炎症因子及炎症介质 PGD2 表达显著上调,进一步体外研究发现,耗竭自噬缺陷的巨噬细胞后,嗜酸性粒细胞炎症反应及 PGD2 表达则显著下调。这些研究提示髓样细胞尤其是巨噬细胞的自噬在嗜酸性粒细胞炎症反应及 CRS 病理过程中发挥重要作用。临床研究也表明,甲泼尼龙作用后,息肉组织中自噬相关基因 LC3-B 及蛋白表达上调, p62 表达下调,自噬水平升高,说明甲泼尼龙能够通过上调息肉组织的自噬水平来治疗鼻息肉^[40]。以上研究共同表明自噬可能是治疗 CRS 嗜酸性粒细胞炎症反应的重要靶标。

5 自噬与其他 Th2 型气道炎症反应

自噬通路相关蛋白 LC3B-II、ATG4、ATG5、ATG12 和 ATG7 在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者肺组织的表达明显高于非

COPD 患者^[41]。稳定期 COPD 患者存在 Th1 淋巴细胞功能亢进,而急性加重期 Th1/Th2 平衡有向 Th2 漂移的特点^[42]。目前有许多关于自噬与 COPD 的研究,但均着重于稳定期,急性期是一个空白,有待进一步研究。Cabrera 等^[43]发现,过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)患者肺中巨噬细胞和上皮细胞 LC3B、p62 和酶 ATG4B 高表达,中性粒细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞中的 ATG5 和 ATG7 染色阳性。

6 展望

越来越多的证据表明自噬与 Th2 型气道炎性反应的发生发展密切相关,但由于自噬调节过程非常复杂与精细,其至今仍然是广受研究者关注和不断探索的热点领域之一。近年来有一些特异性新型自噬调节剂在免疫调节、肿瘤研究等方面做出了尝试,这些数据为自噬调节剂在气道过敏性疾病中的研究提供了理论参考和实践基础,未来有望从自噬角度开发出一些靶向防治气道过敏性疾病的新方法。

参考文献

- [1] Racanelli AC, Kikkers SA, Choi A MK, et al. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease[J]. *Autophagy*, 2018, 14 (2): 221-232. DOI: 10.1080/15548627.2017.1389823.
- [2] Anderson CA, Patel P, Viney JM, et al. A degradatory fate for CCR4 suggests a primary role in Th2 inflammation[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(3): 455-466. DOI: 10.1002/JLB.2A0120-089RR.
- [3] Zhu X, Wang X, Wang Y, et al. The regulatory network among CircHIPK3, LncGAS5, and miR-495 promotes Th2 differentiation in allergic rhinitis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 216. DOI: 10.1038/s41419-020-2394-3.
- [4] Li X, Wang Z, Chang L, et al. $\gamma\delta$ T cells contribute to type 2 inflammatory profiles in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(22): 2301-2315. DOI: 10.1042/CS20190481.
- [5] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research[J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 9-23. DOI: 10.1038/cr.2013.169.
- [6] Lee HJ, Venkataram GSV, Kim SM, et al. Pectolarigenin induced cell cycle arrest, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cell via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 1043. DOI: 10.3390/nu10081043.
- [7] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 11-42. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.048.
- [8] Li W, Gao R, Xin T, et al. Different expression levels of interleukin-35 in asthma phenotypes[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 89. DOI: 10.1186/s12931-020-01356-6.
- [9] Xia FC, Deng CW, Jiang YY, et al. IL4 (interleukin 4) induces autophagy in B cells leading to exacerbated asthma[J]. *Autophagy*, 2018, 14(3): 450-464. DOI: 10.1080/15548627.2017.1421884.
- [10] Dickinson JD, Alevy Y, Malvin NP, et al. IL13 activates autophagy to regulate secretion in airway epithelial cells[J]. *Autophagy*, 2016,

- 12(2): 397-409. DOI: 10.1080/15548627.2015.1056967.
- [11] Ban GY, Pham DL, Trinh T, et al. Autophagy mechanisms in sputum and peripheral blood cells of patients with severe asthma: a new therapeutic target[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(1): 48-59. DOI: 10.1111/cea.12585.
- [12] Poon A, Eidelman D, Laprise C, et al. ATG5, autophagy and lung function in asthma[J]. *Autophagy*, 2012, 8(4): 694-695. DOI: 10.4161/auto.19315.
- [13] Pham DL, Ban GY, Kim SH, et al. Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(1): 57-70. DOI: 10.1111/cea.12859.
- [14] Abramov SN, Skibo YV, Evtugyn VG, et al. The role of T-lymphocytes autophagy in severe atopic asthma pathogenesis[J]. *BioNano Science*, 2017, 7(2SI): 269-271. DOI: 10.1007/s12668-016-0337-3.
- [15] Mcalinden KD, Deshpande DA, Ghavami S, et al. Autophagy activation in asthma airways remodeling[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(5): 541-553. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0169OC.
- [16] Cheng Z, Wang X, Dai LL, et al. Suppression of microRNA-384 enhances autophagy of airway smooth muscle cells in asthmatic mouse[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 67933-67941. DOI: 10.18632/oncotarget.18913.
- [17] Liu JN, Suh DH, Trinh H, et al. The role of autophagy in allergic inflammation: a new target for severe asthma[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(7): e243. DOI: 10.1038/emmm.2016.38.
- [18] Martin LJ, Gupta J, Jyothula S, et al. Functional variant in the autophagy-related 5 gene promotor is associated with childhood asthma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e33454. DOI: 10.1371/journal.pone.0033454.
- [19] Suzuki Y, Maazi H, Sankaranarayanan I, et al. Lack of autophagy induces steroid-resistant airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1382-1389, e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.033.
- [20] Reed M, Morris SH, Jang S, et al. Autophagy-inducing protein Beclin-1 in dendritic cells regulates CD4 T cell responses and disease severity during respiratory syncytial virus infection[J]. *J Immunol*, 2013, 191(5): 2526-2537. DOI: 10.4049/jimmunol.1300477.
- [21] Liu HX, Yan HY, Qu W, et al. Inhibition of thymocyte autophagy-associated CD4⁽⁺⁾T thymopoiesis is involved in asthma susceptibility in mice exposed to caffeine prenatally[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(5): 1323-1335. DOI: 10.1007/s00204-019-02418-5.
- [22] Poon AH, Choy DF, Chouiali F, et al. Increased autophagy-related 5 gene expression is associated with collagen expression in the airways of refractory asthmatics[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 355. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00355.
- [23] Liu T, Liu YH, Miller M, et al. Autophagy plays a role in FSTL1-induced epithelial mesenchymal transition and airway remodeling in asthma[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(1): L27-L40. DOI: 10.1152/ajplung.00510.2016.
- [24] Wang XH, Gao YT, Yang QJ, et al. Pingchuanning decoction attenuates airway inflammation by suppressing autophagy via phosphatidyli-

- nositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway in rat models of asthma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3):3833-3844. DOI: 10.1002/jcb.27665.
- [25] Tsai YG, Wen YS, Wang JY, et al. Complement regulatory protein CD46 induces autophagy against oxidative stress-mediated apoptosis in normal and asthmatic airway epithelium[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):12973. DOI: 10.1038/s41598-018-31317-5.
- [26] Bousquet J, Schuenemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(5):1049-1062. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
- [27] Valovirta E, Myrseth S, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008, 8(1):1-9. DOI:10.1097/ACI.0b013e3282f342f.
- [28] Jing L, Yong L. Autophagy is involved in allergic rhinitis by inducing airway remodeling[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(11):1346-1351. DOI: 10.1002/alr.22424.
- [29] Deng X, Zhang F, Wang L, et al. Airborne fine particulate matter induces multiple cell death pathways in human lung epithelial cells[J]. Apoptosis, 2014, 19(7):1099-1112. DOI: 10.1007/s10495-014-0980-5.
- [30] 赵仁伍, 郭志强, 章如新, 等. 细胞自噬在 PM_{2.5} 致鼻黏膜上皮炎症反应中的作用机制研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(7):510-516. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.07.006.
- [31] 张爽, 闫智永, 王岷, 等. 肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体对变应性鼻炎小鼠自噬影响的实验研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(7):517-523. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.07.007.
- [32] Husain Q, Sedaghat AR. Understanding and clinical relevance of chronic rhinosinusitis endotypes[J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(6):887-897. DOI: 10.1111/coa.13455.
- [33] Bachert C, Zhang N, Hellings PW, et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(5):1543-1551. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.03.004.
- [34] Chen JY, Hour TC, Yang SF, et al. Autophagy is deficient in nasal polyps: implications for the pathogenesis of the disease[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2015, 5(2):119-123. DOI: 10.1002/alr.21456.
- [35] Wang B, Cao P, Wang Z, et al. Interferon-gamma-induced insufficient autophagy contributes to p62-dependent apoptosis of epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Allergy, 2017, 72(9):1384-1397. DOI: 10.1111/all.13153.
- [36] Shun CT, Lin SK, Hong CY, et al. Sirtuin 6 modulates hypoxia-induced autophagy in nasal polyp fibroblasts via inhibition of glycolysis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2016, 30(3):179-185. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4282.
- [37] Wang X, Zhang Z, Cai X, et al. Lipopolysaccharide induces autophagy by targeting the AMPK-mTOR pathway in Human Nasal Epithelial Cells[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:899-904. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.011.
- [38] Ye Y, Zhao J, Ye J, et al. The role of autophagy in the overexpression of MUC5AC in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71:169-180. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.03.028.
- [39] Choi GE, Yoon S, Kim J, et al. Autophagy deficiency in myeloid cells exacerbates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(3):938-950. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.038.
- [40] 刘婷婷. 甲泼尼龙对鼻息肉中自噬相关基因 LC3-B 和 P62 表达影响的研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [41] Chen Z, Kim HP, Sciurba FC, et al. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2008, 3(10):e3316. DOI: 10.1371/journal.pone.0003316.
- [42] 刘领, 赵淑敏, 杨霖, 等. COPD 患者 Th1/Th2 平衡失调临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(9):1335-1336. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2011.09.011.
- [43] Cabrera S, Rodriguez-Bobadilla C, Vazquez-Morales D, et al. Identification of autophagy-related proteins in lungs from hypersensitivity pneumonitis patients[J]. J Histochem Cytochem, 2020, 68(6):365-376. DOI: 10.1369/0022155420932103.

(收稿日期:2020-05-06)

(上接 1291 页)

- [27] 张海月, 刘潺. 间充质干细胞治疗急性呼吸窘迫综合征作用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10):1057-1062. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.022.
- [28] Feng M, Schaff AC, Balish MF. Mycoplasma pneumoniae biofilms grown in vitro: traits associated with persistence and cytotoxicity[J]. Microbiology, 2020, 166(7):629-640. DOI: 10.1099/mic.0.000928.
- [29] 李新, 崔巍, 徐治波, 灯. 乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的效果及其对血清炎症因子、血气指标的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(12):1225-1228, 1232. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.12.010.
- [30] Chkhaidze I, Zirikishvili D, Shavshvishvili N, et al. Prognostic value of TH1/TH2 cytokines in infants with wheezing in a three year follow-up study[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2016, 84(3):144-150. DOI:10.5603/PiAP.2016.0016.
- [31] Rhim JW, Kang HM, Yang EA, et al. Epidemiological relationship between Mycoplasma pneumoniae pneumonia and recurrent wheezing episode in children: An observational study at a single hospital in Korea[J]. BMJ Open, 2019, 9(4):e026461. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026461.

(收稿日期:2020-04-28)

欢迎您撰写论文时引用本刊文章,如需全文,请与我刊联系,免费提供。
联系电话:(0311)85901735,E-mail:ynbzz@163.com,微信公众号:疑难病杂志

《疑难病杂志》2020 年第 19 卷主题词索引

(以汉语拼音为序;如英文后有中文时,以中文排序)

B

白血病 白血病患者 ID4、hMLH1、CDX2 基因启动子区异常甲基化及 mRNA 表达分析(韩松,侯志新,刘承祥等)(4):367

慢性髓系白血病患者 SHP-1 基因、id4 基因甲基化状态及其与疾病进展的关系(郑伟,侯志新,刘承祥等)(5):496

鼻窦炎,嗜酸性 II 型固有淋巴样细胞在嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎发病机制中的作用研究进展(习洋,陶泽璋)(2):207

闭孔疝 闭孔疝嵌顿致肠梗阻 1 例并文献复习(孔静,张云杰)(12):1271

便秘,慢传输型 腹部推拿联合 5-HT4 受体激动剂调节 SCF/c-kit 信号通路对 STC 大鼠的作用研究(马鑫文,王程,张瑞春等)(5):510

Castleman 病 Castleman 病引起上腔静脉综合征 1 例(郭聚龙,郭连瑞,谷涌泉)(1):86

布氏杆菌病 以共济失调为主要表现的布氏杆菌病 1 例(赵京燕,李建军,张强胜等)(3):301

布氏杆菌感染者血清 Tim-3/HMGB1 与相关细胞因子的变化(杨丽玮,卢佩佩,西丽娜依·买买提等)(10):1016

C

产后抑郁 基于基因学高龄产妇产后抑郁的危险因素分析(陈丽华,王思思,朱婕曼等)(11):1125

肠梗阻 闭孔疝嵌顿致肠梗阻 1 例并文献复习(孔静,张云杰)(12):1271

超声检查 超声成像新技术在高血压心脏病中的研究进展(李会英,贾坤,赵浩天等)(9):954

成骨不全症 成骨不全症诊断与治疗的研究进展(邢川,李春竹,何冰)(2):212

成人 Still 病 成人 Still 病临床诊治的研究进展(李施阳,张晓莉)(5):537

穿孔 内镜逆行胰胆管造影术穿孔并发病的诊断和管理进展(叶晓玲,张宇,邓涛)(6):627

川崎病 不同剂量人免疫球蛋白对川崎病患儿临床疗效、炎性指标及心功能标志物的影响(甄立娜,段晨初,吴晓杰等)(7):691

垂体柄阻断综合征 新生儿垂体柄阻断综合征 1 例(马健,张琼琼)(6):625

垂体瘤 促甲状腺激素垂体瘤 1 例(吴宸炜,周心禾,郑文文等)(7):738

D

胆道肿瘤 异常糖链糖蛋白在胆道良恶性肿瘤鉴别诊断中的价值(黄娜娜,顾康生,张逸寅等)(12):1233

单核细胞增多症,传染性 可溶性 HLA-G 和 Toll 样受体 2、Rta 基因在传染性单核细胞增多症中的表达及相关性分析(韩红满,秦伟,左立辉等)(9):913

胆囊炎 血清可溶性 CD163 水平与急性化脓性胆囊炎病情严重程度的关系研究(楚振飞,琚然,刘平等)(7):695

低钾血症 重度低钾血症合并甲状腺功能减退致横纹肌溶解综合征 1 例(雷玉英,王伟,李芳等)(3):299

癫痫 循环 miRNA 作为癫痫诊断潜在生物标志物的研究进展(赵海燕,黄颖,李永男)(3):307

拉克酰胺治疗部分发作性癫痫的药动力学及安全性评价(田文静,孙祖真,马倩倩等)(4):339

沉默 Rbfox1 对癫痫模型大鼠海马神经细胞生物学行为的影响及机制研究(冯磊,解利平,张海平等)(8):835

高原地区颅脑损伤患儿血清 HIF-1 α 、miR-210 水平与继发性癫痫的关系(汪生毅,孙小红,李海栋等)(9):900

冻结肩 参附注射液液压扩张联合玻璃酸钠注射治疗早期冻结肩疗效分析(宁旭,杨旻,祝远清等)(10):1028

动脉粥样硬化 磁共振黑血序列与超声成像对动脉粥样硬化斑块稳定性评估的比较(李抒洋,付旷)(1):88

小檗碱在抗动脉粥样硬化中的作用机制研究进展(杨蒙香,张乐,刘聪)(4):409

靶向多肽 SS-31 对载脂蛋白 E 敲除动脉粥样硬化大鼠干预效果研究(汪洁,任何,党晶艺等)(6):607

基质金属蛋白酶-10 与动脉粥样硬化的关系研究进展(阮姗,丛树艳)(8):849

老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Ape-
lin、Omentin1 水平与糖脂代谢及骨密
度的关系(张之梁,任华,马燕等)
(11):1097

防控动脉粥样硬化性心血管疾病的战略
思考(郭艺芳)(12):1189

多发性骨髓瘤 吡柔比星调控原钙黏蛋白
10 的表达对多发性骨髓瘤细胞增殖、
凋亡诱导的作用机制研究(朱平,梁欣
泉,廖欣等)(2):184

CD56 在多发性骨髓瘤中的研究进展(张
彩霞,张国君)(7):747

多囊卵巢综合征 PCOS 患者孕期血清
PTX-3、Adropin 水平变化及其与临床
特点和左心功能的相关性(刘萍,温
洁,赵楠楠等)(3):271

基于 16S rRNA 测序技术初步探讨多囊
卵巢综合征大鼠肠道菌群多样性(肖
慧,刘艳霞,征征等)(4):399

E

耳聋,突发性 红花黄色素联合倍他司汀
对突发性耳聋患者听阈水平、血液流
变学及血脂指标的影响(文科,侯楠,
陈嘉)(4):385

丹参酮ⅡA 磺酸钠联合马来酸桂哌齐特
对突发性耳聋患者血液流变学、免疫
功能及内耳微循环的影响(文科,侯
楠,王轶等)(11):1138

龙胆泻肝丸联合天麻素穴位注射治疗急
性中重度耳聋耳鸣临床研究(蒋玉欢,
何本超,郑志刚等)(12):1256

F

肺癌 气管镜下二氧化碳冷冻活组织检查
及消融治疗非小细胞肺癌所致阻塞性
肺不张的疗效(赵新,韩鲁军,张森等)
(2):132

大分割放疗联合多西他赛对高海拔地区
非小细胞肺癌患者血清 MMP-9、TGF-
β1 和 VEGF 表达的影响(马吉成,李
森,韩海林等)(2):137

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗
中的研究进展(卢子龙,耿庆)(3):311

DC-CIK 免疫疗法联合放疗治疗中晚期
非小细胞肺癌疗效观察(陆婉玲,李小
龙,党亚正等)(8):804

胸腔镜肺叶切除术治疗非小细胞肺癌对
术后炎性因子及应激水平的影响(蔡
杰飞,张诗杰,李伟等)(8):808

肺部疾病 维生素 D 与早产儿肺部疾病关
系研究进展(王炜,刘小烨,李月梅)
(9):968

肺动脉高压 肺动脉高压基因遗传突变研
究进展(崔宇菲,张磊,叶岚)(7):739

肺疾病,慢性阻塞性 甲泼尼龙联合布地
奈德雾化吸入对 AECOPD 患者炎性因
子及免疫功能的影响(朱彦秋,代福
恒,侯海龙等)(2):122

误诊为慢性阻塞性肺疾病的气管鳞癌 1
例(刘代梅,曾玉璇,朱端等)(5):522

COPD 急性加重期细菌感染对 Th17/Treg
平衡及炎性因子水平的影响(侯英宇,
刘晨阳,张丹梅等)(8):799

慢性阻塞性肺疾病伴低氧血症患者血清
MCP-1、8-iso-PGF2α 与肺功能及认知
功能的关系(陈燕华,潘华琴,戴盈等)
(12):1191

肺间质病变 系统性硬化症合并肺间质病
变患者外周血中 IL-8、CXCR1、CXCR2
的表达及意义(张帆,韩卫全,庞艳等)
(1):21

肺结核 肺结核合并淋巴瘤致嗜血细胞综
合征 1 例(李力,卢宏志,于营等)(6):
624

非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝
病与幽门螺杆菌感染的相关性(唐君
瑞,李明珂,曹光琼等)(3):242

大黄素介导 IRS-2/PI3K/Akt 通路干预大
鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究
(寇小妮,解新科,郝明霞等)(1):80

肺栓塞 腔内治疗急性 DVT 合并急性肺栓
塞效果及对血栓清除情况观察(刘琳,
朱红江,张燕等)(4):335

血小板分布宽度在急性肺栓塞诊断及危
险分层中的价值(韩铭欣,潘萌萌,宋
维等)(11):1111

肺外疾病 肺表面活性蛋白 A 在肺外疾病
免疫炎症反应中的作用研究进展(赵
正,杨雪,赵敏)(4):423

肺炎 NLR 和 PCT 对成人社区获得性肺炎
患者进展为脓毒症的预测价值比较
(宋维,潘萌萌,韩铭欣等)(2):118

血清 YKL-40 预测呼吸机相关性肺炎患
者 28 d 病死率的价值(杨庆玲,白小
燕,刘诗兰等)(4):330

阿奇霉素联合不同剂量氨溴索对小儿支
原体肺炎的疗效观察(赵维彩,蔡杰
飞,徐素文等)(6):587

ICU 重症肺炎用药后鲍曼不动杆菌定植
检出率及对病死率的影响(郑玉君,王
茜,秦克等)(6):603

人免疫球蛋白治疗新生儿肺炎患儿的疗
效及对血清 IL-6、PCT 水平的影响(王
宇,沈丽荣,冯宗太等)(11):1102

连花清瘟胶囊联合左氧氟沙星治疗社区
获得性肺炎疗效及对 LCQ 评分、炎性
因子的影响(逯阳,邵东风,孙晔等)
(11):1152

腹茧症 腹茧症累及小肠及结肠 1 例并文
献复习(张雪,王亚丽,崔彦收)(12):
1272

G

肝癌 维生素 K2 通过降低 D-双功能蛋白活性抑制肝癌的实验研究(孔令玉,路欣,姜玲玲)(1):75

微球经肝动脉化疗栓塞术对不可切除乙型肝炎性肝癌患者的疗效分析(刘亮,范敬静,张超)(5):480

HOTAIR、Snail 和 Wnt3a 在 HBV 相关肝细胞癌组织中的表达及对预后的影响(曾东,冯艳玲,郑叶等)(8):813

超声造影与增强 MR、增强 CT 诊断 MDT 肝脏肿瘤 108 例的价值比较(姜霞,戎月,李丽等)(8):819

HBx-MALAT-XB130 通路对肝癌细胞生长和迁移的影响机制(黄超群,刘微,高文娟等)(10):990

泛素偶联酶 E2C 在原发性肝癌中的表达及与临床病理参数和预后的关系(董文亮,刘洪涛,初侃等)(10):994

竹节香附素 A 通过 ULK1/Atg13 及 ROS 途径调控肝癌细胞自噬的作用研究(赵利,马向明,王瑛等)(10):999

肝豆状核变性 青年女性肝豆状核变性患者驱铜治疗前后性激素水平变化(高伟明,王文斌,胡文彬等)(8):795

肝功能指标 肝功能评价指标的临床应用进展(帕成周,邬善敏)(6):640

肝上皮样血管内皮瘤 肝上皮样血管内皮瘤临床特征分析(刘清,么立萍,谢华红等)(9):917

肝衰竭 半量血浆置换联合双重血浆分子吸附系统对慢加急性肝衰竭患者炎症反应、免疫功能及肝功能的影响(秦浩,王洋,魏金刚等)(5):485

干细胞 木豆叶提取物对股骨头坏死大鼠血液流变学及骨髓间充质干细胞分化的影响(赵飞,姚忠军,胡炳炎等)(7):730

肝性脑病 老年 Abernethy 畸形致肝性脑病 1 例(孟祥柱,康婷,钱伟等)(9):953

肝炎 慢性乙型肝炎患者血清外泌体 miR-122、miR-146a 表达与 HBV-DNA 载量的相关性(刘娇,刘青,王大明等)(10):976

肝硬化 血清巨噬细胞集落刺激因子在乙型肝炎肝硬化患者中的表达及早期诊断价值(李萍,胡蓉,杨启等)(1):45

水飞蓟素胶囊联合替诺福韦对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者肾功能、肝纤维化及氧化应激水平的影响(郭香娟,王敏,张洪涛等)(10):980

恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者的疗效及对血清炎症因子的影响(王柳青,李雅静,薛素娟等)(10):985

高尿酸血症 美托洛尔联合治疗慢性肾脏疾病预后不良与 IL-6、RDW 及高尿酸血症的相关性分析(王丽媛,徐洁,唐小铁等)(3):252

高血压 小剂量阿司匹林对轻度妊娠期高血压患者凝血功能、血管内皮功能及妊娠结局的影响(常丽花,闫飞艳,刘芳等)(1):57

血清 miR-15b、miR-29a 和 CysC 在妊娠高血压疾病肾脏损害中的临床诊断价值(朱怡,秦艳,何珏)(2):170

血清 miR-124、miR-143 水平与高血压性视网膜病变关系的研究(韩月圣,焦瑞雪,张爱雪等)(3):275

循环 miR-26b 水平变化与老年高血压患者左心室肥厚及心功能的关系(冯巍,张俊,武文君等)(5):452

超声成像新技术在高血压心脏病中的研究进展(李会英,贾坤,赵浩天等)(9):954

宫颈癌 mRNAs 列线图模型对宫颈腺癌患者生存状况的预测价值(张钊红,关德凤,杨永秀)(3):280

宫颈癌肉瘤的研究进展(刘宁,叶红)(9):963

宫颈上皮内瘤变 重组干扰素联合抗生素对宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后 HPV-DNA 负荷量及 Caspase-3、survivin 表达的影响(崔开颖,朱根海,杨舒盈等)(1):61

液基薄层细胞 p16 免疫组化检测对宫颈非典型鳞状上皮的分流价值(赵芳,马德勇,王婷婷等)(12):1243

股骨头坏死 木豆叶提取物对股骨头坏死大鼠血液流变学及骨髓间充质干细胞分化的影响(赵飞,姚忠军,胡炳炎等)(7):730

骨健康 蛋白质饮食对骨健康影响的研究进展(李春竹,邢川,何冰)(6):644

骨肉瘤 瑞芬太尼调控 miR-148a 对骨肉瘤细胞生物行为的影响(孟杨,王绍伟,王宪峰等)(4):371

儿童骨肉瘤预后因素及列线图的构建(易鹏,徐雄峰,姚佳炜等)(9):926

股神经阻滞 股神经阻滞在膝关节手术后镇痛中的应用进展(孙风展,黄辉,马晓军等)(12):1284

骨折 弯角椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折疗效分析(曹强,段明明,周煜虎等)(1):53

桡骨远端骨折掌侧锁定接骨板固定术后并发症的相关因素分析(王洪庆,宋利华,白庆兵等)(2):151

骨质疏松 弯角椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折疗效分析(曹强,段明明,周煜虎等)(1):53

特立帕肽联合雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症患者骨代谢异常的改善效果(高倩,陈云霞,代嘉等)(3):257

慢性肾脏病患者血清 25 (OH) D、IGF-1 及骨质疏松指标水平变化及其临床意义(方纪林,蒋红利,李向东等)(4): 344

冠心病 冠心病患者 PCSK9 基因 V312F 位点多态性与斑块性质、脂代谢及细胞因子的相关性(刘春燕,刘小燕,李平等)(1):4

急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后应用瑞百安对血管内皮功能的影响(冯莉萍,周桃,刘成伟等)(12):1196

血清 CLU、MGP 水平与急性冠状动脉综合征患者炎症反应、糖脂代谢及心功能指标的相关性(龚心文,蔡海军,李伟等)(12):1200

冠状动脉搭桥术 静脉麻醉复合右美托咪定对冠状动脉搭桥术患者心肝肾的保护作用(王立峰,柳磊,张秀宁等)(5): 476

过敏性紫癜性肾炎 丙种球蛋白联合雷公藤多苷治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的效果及对尿蛋白、尿红细胞的影响(钟娇霞,颜海峰,霍开明等)(1):66

H

黑斑息肉综合征 黑斑息肉综合征 16 例内镜下息肉特征分析(殷董,任晓阳,卢桂芳等)(7):719

横纹肌溶解综合征 重度低钾血症合并甲状腺功能减退症致横纹肌溶解综合征 1 例(雷玉英,王伟,李芳等)(3):299

喉鳞癌 SIX1 和 TGF- β 对原代人喉鳞癌细胞上皮-间质转化的影响(张继华,董凯峰,苏静等)(4):389

呼吸窘迫综合征 急性呼吸窘迫综合征患儿血清 miR-21 水平与炎症因子水平及临床预后的关系(周莉蓉,王琪,麦碧薇等)(5):457

间充质干细胞治疗急性呼吸窘迫综合征作用研究进展(张海月,刘潺,吴小军)(10):1057

社区获得性呼吸窘迫综合征毒素与肺炎支原体感染喘息的关系研究进展(林诗惠,欧维琳)(12):1288

J

急腹症 特发性节段性网膜梗死 1 例(何涛,王安康,蒋禹等)(1):85

Abernethy 畸形 老年 Abernethy 畸形致肝性脑病 1 例(孟祥柱,康婷,钱伟等)(9):953

急性应激 免疫肠内营养治疗对急性应激患者肠道耐受性、炎症因子的影响(欧阳洋,施荣,王庆等)(9):909

脊柱退行性疾病 单节段脊柱退行性疾病患者应用后路腰椎椎体间植骨融合术治疗的临床效果(王磊,麻松,朱继超等)(8):828

甲基丙二酸血症 以痉挛性截瘫为突出表现的甲基丙二酸血症 19 例分析(侯月,褚敏,高乐虹等)(12):1213

假性高钾血症 血小板增多合并假性高钾血症 1 例(高雄一,顾恪波,王秋风等)(4):407

甲状腺癌 超声弹性成像参数联合血清 MMP-9、HMGB-1、TG 诊断甲状腺癌临床价值及与淋巴结转移的关系(韩路,徐家慧,俞秋雨等)(2):160

甲状腺癌患者血清 let-7e、miR-142 表达及其与 Th17/Treg 的相关性分析(周伟清,庄一心,沈卫星等)(4):362

甲状腺功能减退症 重度低钾血症合并甲状腺功能减退症致横纹肌溶解综合征 1 例(雷玉英,王伟,李芳等)(3):299

甲状腺功能亢进症 丙硫氧嘧啶联合比索洛尔治疗甲状腺功能亢进患者的效果及其对肝功能、心功能的影响(袁小燕,杨朝霞,李为等)(1):41

甲状腺功能亢进症相关性烟雾病临床病例分析(岑礼燕,黄兰珠,魏丽玲)(9): 906

截瘫,痉挛性 以痉挛性截瘫为突出表现的甲基丙二酸血症 19 例分析(侯月,褚敏,高乐虹等)(12):1213

结直肠癌 挥发性有机物检测在结直肠癌筛查中的研究进展(郭颖韵,田山,董卫国)(5):528

中性粒细胞/淋巴细胞比率、C 反应蛋白/白蛋白比率、血小板/淋巴细胞比率与结直肠癌患者预后的关系(姚青林,王景杰,李欢等)(6):595

结直肠癌肿瘤标志物的临床应用研究进展(江经斌,刘琦)(8):860

血清微小 RNA-106b-5p、RNA-30a-5p 水平与结直肠癌患者预后的关系及其诊断价值(张煌,鲁恒珍,周帅跃等)(12):1238

介入治疗 膈下逐瘀汤联合替罗非班对急性心肌梗死患者 PCI 术后高凝状态及超声心动图参数的影响(史亮,原斌,蔡晓庆等)(3):222

介入治疗技术控制癌痛应用进展(阮明慧,曹国庆,倪家骧)(10):1068

酒精性脂肪肝 n-3 多不饱和脂肪酸对大鼠酒精性脂肪肝炎症反应及肝纤维化的影响(沈云海,付明生,刘秀平等)(2):180

L

淋巴瘤 肺结核合并淋巴瘤致嗜血细胞综合征 1 例(李力,卢宏志,于营等)(6): 624

原发乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例(黄玉,石印青)(7):736

- 原发性小肠淋巴瘤临床诊治分析(王小娟,刘佳,高欣欣等)(10):1020
- 含 Auer 样小体 B 细胞淋巴瘤 1 例(张瑞,史敏,高占玺等)(10):1056
- 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清肿瘤负荷相关指标与临床分期、治疗效果及临床预后的关系(刘爱宁,李媛媛,刘婷婷等)(11):1119
- 灰区淋巴瘤 1 例并文献复习(刘娟)(11):1166
- 颅脑外伤** 血钙变化通过内质网应激途径加重颅脑外伤患者神经损伤的临床研究(张鹏,王增亮,王瑞等)(9):884
- 重型颅脑外伤昏迷患者气管切开后下呼吸道感染危险因素分析(叶富跃,杨堃,王子珍等)(9):896
- 高原地区颅脑损伤患儿血清 HIF-1 α 、miR-210 水平与继发性癫痫的关系(汪生毅,孙小红,李海栋等)(9):900
- 颅内动脉瘤** 介入栓塞术治疗颅内动脉瘤的疗效及对患者血清 NF- κ B、ICAM-1、MMP-9 水平的影响(席东海,徐全华,田斌等)(9):888
- 颅内肿瘤** 神经外科锁孔手术治疗颅内肿瘤患者的效果及对 TSGF、TNF- α 的影响(刘宇昊,王天男,阴鲁鑫等)(7):678
- 卵巢癌** 卵巢恶性肿瘤的影像学诊断进展(姜涵文,郭林,金刚)(1):105
- FSCN1、eIF-4A、hMOF 在卵巢癌中的表达及意义(丁转南,黄丽珊,黄素然等)(2):175
- 免疫检查点抑制剂治疗卵巢癌的研究进展(李霞林,付力宇,崔玉兰)(5):533
- 彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定对上皮性卵巢癌的诊断效能(张琳琳,黄仲萍,陈樑等)(11):1133
- 卵巢甲状腺肿** 卵巢甲状腺肿伴大量腹水、CA125 升高 1 例(关红卫,张翔宇,李春艳)(10):1055
- 卵巢早衰** TGF- β R II、SCF、Cx-37 基因和蛋白在卵巢早衰中的表达及意义(李振森,章青,马妍等)(5):505
- M**
- 曼氏裂头蚴病** 乳腺曼氏裂头蚴病 1 例(李志勇,何真,彭星琦)(11):1169
- 泌尿系统病变** 炎性肠病患者泌尿系统病变的研究进展(王嘉源,贾雪梅,董卫国)(12):1279
- 弥散性血管内凝血** 肾综合征出血热患者 DIC 评分与 F1+2、FPA、FPB 的相关性分析(贾小洲,李燕平,宋红波等)(2):147
- 膜性肾病,特发性** 特发性膜性肾病肾组织中足细胞数目减少与 α 3 β 1 整合素关系(雷静,苏晓晓,张蓓茹等)(6):599
- N**
- 脑病综合征,可逆性** 可逆性后部脑病综合征在儿童肾脏性疾病中的最新研究进展(童桂霞,张洪霞)(8):853
- 脑出血** 危重脑室出血患者血清 VEGF-R2、FGFR-1 水平变化及其与预后的关系(王永,张尊胜,梁君等)(2):113
- 人参多糖对脑出血模型大鼠的干预效果及对海马区细胞凋亡的影响(郑希院,翟洁敏,李会琪等)(4):394
- 血清和肽素、MMP-9 水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者手术治疗预后的预测价值(彭浩,陈健龙,刘朝晖等)(9):874
- 脑卒中** 2019 年国际脑卒中临床诊治几项重要成果解读(吕佩源)(1):1
- 缺血性脑卒中后认知功能障碍患者血清 miR-132、miR-135 表达与认知功能的关系及其预测价值(刘欣,吉智,李毓新等)(9):869
- 脑梗死** 静脉溶栓桥接动脉取栓治疗急性脑梗死临床疗效分析(张立军,赵洁,郝新斌)(1):17
- 苦碟子辅助神经营养因子对脑梗死后神经功能缺损患者脑血灌注量、血管内皮及神经功能的影响(李志红,杨小华,管萍等)(2):109
- 神经节苷脂联合临床康复路径对急性脑梗死患者临床疗效、认知功能及神经功能的影响(秦锐,谢宏斌,苏茜)(9):892
- 甲状腺功能亢进症相关性烟雾病临床病例分析(岑礼燕,黄兰珠,魏丽玲)(9):906
- 脑脊髓炎** MOG 抗体相关性脑脊髓炎 1 例并文献复习(陈阳,武兵,张玉花)(9):951
- α -硫辛酸对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脊髓内 NF- κ B 表达的影响(檀红玲,梁丹,檀国军等)(12):1261
- 脑膜瘤** 脑膜瘤组织中 miR190 和 FOXP2 表达及其与患者预后的关系(李雄飞,胡伟,周明安等)(7):672
- 脑膜炎,隐球菌性** 隐球菌性脑膜炎不同检测方法诊断价值比较(费笑非,杜芳,张红鸭等)(6):582

脑缺血 CYP-EET 信号通路对大鼠 MCAO 缺血再灌注后血管新生影响的研究(刘阳,郑小龙,喻志源等)(5):500

脑炎,自身免疫性 自身免疫性脑炎精神症状特点的研究进展(胡倩,王建秀)(8):856

内镜检查 口服与内镜下喷洒西甲硅油在结肠镜检查中的应用价值比较(丁瞿晨,王静静,朱悦等)(3):248

内镜逆行胰胆管造影术穿孔并发症的诊断和管理进展(叶晓玲,张宇,邓涛)(6):627

黏液性囊腺瘤,原发性 腹膜后原发性黏液性囊腺瘤 1 例(刘序,丁洪亮,陈贵进等)(9):950

尿毒症 尿毒症心肌病的诊断与治疗研究进展(蒲玲,丁国华)(3):302

尿路感染 腹腔镜联合胆道镜钬激光碎石术对胆管结石患者胃肠功能及应激炎症反应的影响(罗泽斌,陈龙林,杨贤杰等)(12):1221

脓毒症 NLR 和 PCT 对成人社区获得性肺炎患者进展为脓毒症的预测价值比较(宋维,潘萌萌,韩铭欣等)(2):118

血清 miR-125b、miR-142-3p 表达与脓毒症预后的关系及其预测价值(徐志育,谢晓红,朱永等)(7):714

基于每搏量变异度的液体复苏方式对脓毒症休克患者组织氧代谢及预后的影响(玛依拉·阿扎提,肖克来提·霍加合买提,李吉明等)(12):1248

P

膀胱癌 基于癌症基因组图谱和 Oncomine 数据库膀胱尿路上皮癌生物信息学分析(瞿根义,汤乘,徐勇等)(8):823

角蛋白 7 在膀胱癌中的表达及与临床预后的关系(徐长阳,刘敏,刘鹏等)(12):1229

膀胱巢状变异型尿路上皮癌 1 例(黄宇,刘靖宇,王海峰等)(12):1274

皮炎,激素依赖性 他克莫司软膏联合舒敏之星导入治疗激素依赖性皮炎对敏感症状、心理状态的影响(许贵霞,王娟,姚秀华等)(11):1147

贫血 以贫血为首发症状的显微镜下多血管炎 1 例(杨艳君,张东风)(4):406

食管裂孔疝继发贫血 40 例临床特点分析(程书平,李明,田甜等)(5):472

个体化预测小儿营养缺铁性贫血风险列线图模型的建立(罗丹,刘影,雷媛等)(12):1209

平滑肌肉瘤 乳腺癌放疗相关平滑肌肉瘤 1 例并文献复习(张玮,杨春旭,龚葵等)(11):1167

Q

气管插管 利多卡因雾化吸入在口腔及咽喉部肿物患者纤维支气管镜插管中的应用(张丽伟,董文泽,戚小航等)(10):1023

气管多形性腺瘤 气管多形性腺瘤 1 例(崔继涛,倪允启,李昌等)(2):191

气管鳞癌 误诊为慢性阻塞性肺疾病的气管鳞癌 1 例(刘代梅,曾玉璇,朱端等)(5):522

前列腺癌 去势抵抗性前列腺癌药物治疗的研究进展(张烨,刘修恒)(1):100

阿托伐他汀联合雄激素阻断对晚期前列腺癌术后患者血清 PSA、VEGF、MMP-9 及血脂水平的影响(徐磊,车宪平,古军等)(2):165

前置胎盘 子宫动脉栓塞术对穿透性凶险性前置胎盘患者凝血系统及母婴结局的影响(王慧,毛俊文,尹维等)(10):1038

强直性脊柱炎 过表达 miR-155 对强直性脊柱炎滑膜细胞凋亡的影响及作用机制探讨(苟玉萧,吴霞,陈龙等)(3):285

全面小康 防控糖尿病助力全面小康社会建设(陈璐璐)(9):865

助力全面小康社会(吴以岭,李红蓉)(10):973

从乳腺癌发病变化看我国恶性肿瘤的防控重点(祝淑钗,韩春)(11):1081

全膝关节置换术 全膝关节置换术金属植入物并发症的研究进展(韩广弢,高冯,李皓桓)(4):413

缺血再灌注 CYP-EET 信号通路对大鼠 MCAO 缺血再灌注后血管新生影响的研究(刘阳,郑小龙,喻志源等)(5):500

依达拉奉对脑缺血再灌注损伤患者神经功能、氧化应激和炎症反应的影响(杨帆,白抚生,尤林等)(9):880

三七三醇皂苷通过 PI3K/Akt 通路减轻大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的研究(文超,王子杨,鲁卫星)(10):1042

丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠肠缺血再灌注肺损伤的作用及机制研究(王敏,王俊帅,占大钱等)(11):1161

右美托咪定减轻大鼠肾缺血再灌注损伤中的作用机制研究(杜晓宣,陈燕,赵志静等)(12):1266

R

人工智能 深度学习在心脏磁共振左心室分割中的应用研究进展(田洁,马晓海,赵蕾)(1):92

- 人工智能在消化内镜检查中的应用进展 (张宏娜,程艳丽)(10):1077
- 妊娠** 小剂量阿司匹林对轻度妊娠期高血压患者凝血功能、血管内皮功能及妊娠结局的影响(常丽花,闫飞艳,刘芳等)(1):57
- 血清 miR-15b、miR-29a 和 CysC 在妊娠高血压疾病肾脏损害中的临床诊断价值(朱怡,秦艳,何珏)(2):170
- 妊娠晚期合并心脏病患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1、血管细胞黏附分子-1 水平及意义(赵冲,王长君,张倩怡等)(11):1129
- 认知功能障碍** 缺血性小血管病变 MR 影像学表现与血管性认知功能障碍的相关性(李经国,卓丽华,龙拥军等)(3):228
- 着力提升老龄人群认知障碍与痴呆防控水平(吕佩源)(8):757
- 皮质下缺血性脑小血管病患者认知功能障碍及其与外周血同型半胱氨酸相关性(曹丽,张璐,张玉琴等)(8):791
- 缺血性脑卒中后认知功能障碍患者血清 miR-132、miR-135 表达与认知功能的关系及其预测价值(刘欣,吉智,李毓新等)(9):869
- 睡眠剥夺在认知功能障碍发病中的作用机制研究进展(刘旭珂,侯家保,夏中元)(9):958
- 慢性阻塞性肺疾病伴低氧血症患者血清 MCP-1、8-iso-PGF2 α 与肺功能及认知功能的关系(陈燕华,潘华琴,戴盈等)(12):1191
- 乳腺癌** 肿瘤相关巨噬细胞 CD163 在乳腺癌组织中的表达及对乳腺癌细胞生物学特性的影响(陈馨,张薇,张伟杰等)(3):292
- 不同浓度黄连素对乳腺癌 T47D 细胞生物学特性的影响(刘亚江,冯金华,邹琼燕等)(9):945
- 从乳腺癌发病变化看我国恶性肿瘤的防控重点(祝淑钗,韩春)(11):1081
- 乳腺癌放疗相关平滑肌肉瘤 1 例并文献复习(张玮,杨春旭,龚葵等)(11):1167
- 软骨缺损** 水凝胶在软骨组织工程中的设计与应用进展(易鹏,邱波)(2):202
- S**
- 上腔静脉综合征** Castleman 病引起上腔静脉综合征 1 例(郭聚龙,郭连瑞,谷涌泉)(1):86
- 烧伤** 基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路观察 rh-bFGF 在糖尿病大鼠烧伤创面愈合中的作用机制(张萍,蒋仕秋,陈雪莲等)(6):617
- 射频消融术** 全三维技术在 His 束旁道消融术中的安全性及有效性研究(喻荣辉,于维雅,路军等)(6):578
- 肾病综合征** 托伐普坦联合尿毒清颗粒治疗肾病综合征的临床效果(张瑶琳,葛琪容,罗海波等)(1):49
- 深度学习** 深度学习在心脏磁共振左室分割中的应用研究进展(田洁,马晓海,赵蕾)(1):92
- 肾功能衰竭** 慢性肾功能衰竭患者并发心血管疾病的危险因素及与蛋白质能量消耗状态的相关性(依力米古丽·努尔买买提,帕热旦木·托乎提,李玉芳等)(7):709
- 肾结石** 肾结石输尿管软镜碎石术后尿路感染病原菌分布特点及危险因素分析(徐建华,杨元强,李巍等)(12):1217
- 深静脉血栓** 危重深静脉血栓患者的临床特征和危险因素分析(朱丽,左秀萍,张美霞等)(3):237
- 腔内治疗急性 DVT 合并急性肺栓塞效果及对血栓清除情况观察(刘琳,朱红江,张燕等)(4):335
- 肾炎,紫癜性** 双重血浆置换联合甲泼尼龙、霉酚酸酯双冲击疗法对重症紫癜性肾炎患儿免疫功能和肾功能的影响(孙立宁,曾聪灵,郭修枢等)(7):700
- 肾脏病** 美托洛尔联合治疗慢性肾脏疾病预后不良与 IL-6、RDW 及高尿酸血症的相关性分析(王丽媛,徐洁,唐小铁等)(3):252
- 慢性肾脏病患者血清 25(OH)D、IGF-1 及骨质疏松指标水平变化及其临床意义(方纪林,蒋红利,李向东等)(4):344
- 可逆性后部脑病综合征在儿童肾脏性疾病中的最新研究进展(童桂霞,张洪霞)(8):853
- 低氧诱导因子在肾脏病中的作用研究进展(白瑞,赵云飞,张蕾)(11):1183
- 肾综合征出血热** 肾综合征出血热患者 DIC 评分与 F1+2、FPA、FPB 的相关性分析(贾小洲,李燕平,宋红波等)(2):147
- 食管裂孔疝** 食管裂孔疝继发贫血 40 例临床特点分析(程书平,李明,田甜等)(5):472

视网膜病变 血清 miR-124、miR-143 水平与高血压性视网膜病变关系的研究(韩月圣,焦瑞雪,张爱雪等)(3):275	2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与外周血单个核细胞 miR-181a、miR-9 的关系(李伟,李霞,徐杰等)(8):760	高通量血液透析联合百令胶囊对糖尿病肾病血液透析患者氧化应激、微炎性状态及生存质量的影响(崔俊,亢宁苏,周春霞等)(8):764
嗜血细胞综合征 肺结核合并淋巴瘤致嗜血细胞综合征 1 例(李力,卢宏志,于营等)(6):624	高通量血液透析联合百令胶囊对糖尿病肾病血液透析患者氧化应激、微炎性状态及生存质量的影响(崔俊,亢宁苏,周春霞等)(8):764	利拉鲁肽联合短期胰岛素强化治疗初诊肥胖 2 型糖尿病患者疗效及对炎症因子的影响(张洁,董闪闪,陈志花等)(8):769
手足口病 病毒唑联合炎琥宁治疗手足口病患儿的效果及其对 T 淋巴细胞亚群水平的影响(肖耿吉,廖亦男,刘芙蓉等)(1):71	利拉鲁肽联合短期胰岛素强化治疗初诊肥胖 2 型糖尿病患者疗效及对炎症因子的影响(张洁,董闪闪,陈志花等)(8):769	疏辛酸对 2 型糖尿病肾病患者氧化应激、足细胞指标和炎症因子水平的影响(李敬,樊星,高燕等)(8):774
睡眠剥夺 睡眠剥夺在认知功能障碍发病中的作用机制研究进展(刘旭珂,侯家保,夏中元)(9):958	疏辛酸对 2 型糖尿病肾病患者氧化应激、足细胞指标和炎症因子水平的影响(李敬,樊星,高燕等)(8):774	达格列净联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病合并 OSAS 疗效及安全性的 Meta 分析(卢琳,何杰,李培培等)(8):778
T		
糖尿病 血清 miR-27 与老年 2 型糖尿病下肢血管病变及 25(OH)D3 水平的关系(陈云霞,苏俊平,刘海勇等)(1):30	达格列净联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病合并 OSAS 疗效及安全性的 Meta 分析(卢琳,何杰,李培培等)(8):778	糖尿病酮症酸中毒 乌司他丁辅助胰岛素强化治疗糖尿病酮症酸中毒患者的疗效及其对血清 β -HB 和硫胺素水平的影响(王玺,郭春英,李冬梅等)(2):142
BDNF Val66Met 基因多态性与老年糖尿病患者认知功能损害的相关性(刘佳,罗鸿宇,王洁好等)(3):232	防控糖尿病助力全面小康社会建设(陈璐璐)(9):865	糖尿病周围神经病变 中医内治法治疗糖尿病周围神经病变临床研究进展(冯帅东,高怀林)(1):96
津力达颗粒对 2 型糖尿病患者胰岛功能及脂代谢的影响(赵晓娟,权青云,张愉等)(4):358	1 型糖尿病胰岛 β 细胞不同死亡方式的研究进展(张晓宇,冷锦红)(11):1170	木丹颗粒对痛性糖尿病周围神经病变的作用机制研究进展(齐月,冷锦红)(7):743
基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路观察 rh-bFGF 在糖尿病大鼠烧伤创面愈合中的作用机制(张萍,蒋仕秋,陈雪莲等)(6):617	糖尿病肾病 维生素 D3 治疗糖尿病肾病患者的疗效及肾组织足细胞损伤与 ROS、AOPP、SOD 的相关性分析(赵晔,于磊,王秀颖等)(1):36	糖调节受损 痛风合并糖调节受损男性患者氧化低密度脂蛋白、炎症因子水平与颈动脉粥样硬化的关系(李敏,郭毅飞,龚丽等)(4):376
自噬对胰岛 β 细胞凋亡的影响及其机制研究进展(付海超,冷锦红)(6):632	沙格列汀联合缬沙坦对早期 2 型糖尿病肾病患者炎症指标与肾功能的影响(张彤,凌宏威,应长江等)(4):353	疼痛 神经性疼痛的治疗新方向:光遗传学(王倩文,王龙,王晞)(10):1072
	替米沙坦联合前列地尔对糖尿病肾病氧化应激、免疫炎症反应及肾功能的影响(黄秀丽,吴艳,喻荷淋等)(7):705	天疱疮,副肿瘤性 B2 型胸腺瘤伴副肿瘤性天疱疮 1 例(杨帆,秦芹,廖佳等)(10):1053

痛风 痛风合并糖调节受损男性患者氧化低密度脂蛋白、炎性因子水平与颈动脉粥样硬化的关系(李敏,郭毅飞,龚丽等)(4):376

W

外周原始神经外胚层肿瘤 儿童肾骨外尤文肉瘤/外周原始神经外胚层肿瘤 1 例(杜青,刘斌,刘远梅)(5):517

微小 RNA 血清 miR-27 与老年 2 型糖尿病下肢血管病变及 25(OH)D₃ 水平的关系(陈云霞,苏俊平,刘海勇等)(1):30

血清 miR-15b、miR-29a 和 CysC 在妊娠高血压疾病肾脏损害中的临床诊断价值(朱怡,秦艳,何珏)(2):170

血清 miR-124、miR-143 水平与高血压性视网膜病变关系的研究(韩月圣,焦瑞雪,张爱雪等)(3):275

过表达 miR-155 对强直性脊柱炎滑膜细胞凋亡的影响及作用机制探讨(苟玉萧,吴霞,陈龙等)(3):285

循环 miRNA 作为癫痫诊断潜在生物标志物的研究进展(赵海燕,黄颖,李永男)(3):307

瑞芬太尼调控 miR-148a 对骨肉瘤细胞生物行为的影响(孟杨,王绍伟,王宪峰等)(4):371

循环 miR-26b 水平变化与老年高血压患者左心室肥厚及心功能的关系(冯崴,张俊,武文君等)(5):452

缺血性脑卒中后认知功能障碍患者血清 miR-132、miR-135 表达与认知功能的关系及其预测价值(刘欣,吉智,李毓新等)(9):869

miRNA-26a-5p、miRNA-135a-5p 在子痫前期发生中的作用及机制研究(周俏苗,汪洪林,岑慧等)(9):936

慢性乙型肝炎患者血清外泌体 miR-122、miR-146a 表达与 HBV-DNA 载量的相关性(刘娇,刘青,王大明等)(10):976

彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定对上皮性卵巢癌的诊断效能(张琳琳,黄仲萍,陈樑等)(11):1133

胃癌 肝细胞生长因子及 RECK 在胃癌组织中的表达及临床意义(孟宁,周谦,赵静等)(11):1115

胃癌患者血清 MMP-2、MMP-10、MMP-12 表达及临床意义(王帅,高丽洁,王淑芳等)(12):1225

胃外疾病 幽门螺杆菌感染与胃外疾病研究进展(张华洋,刘琦)(3):321

X

细胞凋亡 川续断皂苷 VI 经 ATF6 通路对 H9c2 心肌细胞氧化应激和凋亡的保护作用(冯海斌,张巍,李琴等)(9):940

膝骨性关节炎 硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔对膝骨性关节炎软骨修复作用机制研究(朱琳,孙玄静,陈鹏等)(5):490

系统性红斑狼疮 血清肿瘤标记物检测在系统性红斑狼疮诊断中的价值(龙洁,魏萌)(4):381

多脏器累及的重症系统性红斑狼疮 1 例(陈薇薇,黄慧萍,苏晓等)(5):519

系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、CCL19 水平与疾病活动度及免疫功能的相关性分析(张绍君,李俊巧,张永刚等)(11):1143

细胞因子在系统性红斑狼疮中的研究进展(李浙萌,聂英坤)(11):1174

系统性硬化症 系统性硬化症合并肺间质病变患者外周血中 IL-8、CXCR1、CXCR2 的表达及意义(张帆,韩卫全,庞艳等)(1):21

显微镜下多血管炎 以贫血为首发症状的显微镜下多血管炎 1 例(杨艳君,张东风)(4):406

IgG4 相关疾病 IgG4 相关疾病最新研究进展(林丽萍,阮一平,洪富源)(7):750

MYH9 相关疾病 MYH9 相关疾病基因型与表型相关性治疗策略的研究进展(连晓强,刘小军,郝冀洪)(4):428

小肠炎 隐源性多灶性溃疡性狭窄性小肠炎 1 例并文献复习(热依汉古丽·艾则孜,叶梅,江从庆等)(8):845

哮喘 特布他林联合孟鲁司特钠治疗支气管哮喘患者效果及对炎性因子和呼吸力学的影响(陈垣,陈华妹,肖一佳等)(1):26

过敏性哮喘患者外周血 SOCS-1、SOCS-3 表达及与 Th17/Treg 失衡的关系(钟洁,陶宁,赵利等)(5):462

桥接整合因子 1 在心源性哮喘与肺源性哮喘鉴别诊断中的意义(王成钢,蒋志丽,李艳芳等)(5):467

哮喘儿童血清维生素 D 水平改变与炎症因子、免疫功能及肺功能相关性分析 (吴新竹,查琳,马旺生等)(6):591

过敏性鼻炎患儿外周血 ORMDL3 mRNA 与 T 细胞亚群 Th1/Th2 失衡的关系 (麦朗君,饶雪梅,曾学文等)(7):686

小血管病 缺血性小血管病变 MR 影像学表现与血管性认知功能障碍的相关性 (李经国,卓丽华,龙拥军等)(3):228

皮质下缺血性脑小血管病患者认知功能障碍及其与外周血同型半胱氨酸相关性(曹丽,张璐,张玉琴等)(8):791

心房颤动 改良心脏磁共振 T1 mapping 序列在持续心房颤动患者中的应用研究 (陆艾嘉,赵蕾,田洁等)(5):433

新型冠状病毒炎性因子风暴与的关系 (贾茹,尹德春,曲秀芬)(7):649

心肌病 MRP8/14 对缺血性心脏病患者心肌存活率的预测价值(王雪,高珩,胡佳文等)(3):217

尿毒症心肌病的诊断与治疗研究进展 (蒲玲,丁国华)(3):302

新生儿限制性心脏病 1 例(刘小烨,武珊珊,王炜等)(7):735

心肌梗死 血清 BDNF 和 CA125 水平对急性心肌梗死患者病情及预后的评估价值(张海宁,杨会萍,任骞等)(1):12

膈下逐瘀汤联合替罗非班对急性心肌梗死患者 PCI 术后高凝状态及超声心动图参数的影响(史亮,原斌,蔡晓庆等)(3):222

青老年急性心肌梗死患者临床危险因素及发病节律性的比较性研究(牛文豪,伍锋,赵馨娜等)(4):325

急诊 PCI 术后早期应用脑钠肽对急性心肌梗死患者神经内分泌激素、血管内皮功能及心功能的影响(张莹洁,任岩春,赵永峰等)(5):447

急性心肌梗死合并左心室附壁血栓 126 例临床分析(张立新,吉庆伟,公威等)(6):570

不同时间血运重建对老年急性心肌梗死患者心功能及不良心脏事件的影响(彭夫松,王本荣,杨磊磊等)(6):574

芪蒯强心胶囊辅治陈旧性心肌梗死伴心力衰竭患者对心功能、肾功能及预后的影响(陈要起,穆金兴,李延鑫等)(8):785

心肌纤维化 重组人脑利钠肽对严重心力衰竭患者心肌纤维化标志物水平的影响(蒋璐,龚国彪,康小兰等)(10):1005

心肌致密化不全 新生儿 Barth 综合征致左室心肌致密化不全 1 例(刘小烨,王炜,李月梅)(5):516

心力衰竭 慢性心力衰竭患者血清 Lp-PLA2、sSema4D 的表达及临床意义(徐娟娟,沈正军,倪斌等)(1):8

射血分数保留的心力衰竭患者 MMP-2、MMP-9、Gal-3 的浓度变化及其临床意义(徐洁,郭衍楷,曹桂秋等)(5):438

法舒地尔联合呋塞米、螺内酯对急性左心功能衰竭患者心功能及血清 AST、LDH、CK-MB 水平的影响(马乔炎,张平,曹倩等)(5):443

沙库巴曲缬沙坦联合芪蒯强心胶囊治疗慢性心力衰竭患者的临床疗效观察(李崇耀,张曼,赵鸿斌等)(7):667

芪蒯强心胶囊辅治陈旧性心肌梗死伴心力衰竭患者对心功能、肾功能及预后的影响(陈要起,穆金兴,李延鑫等)(8):785

重组人脑利钠肽对严重心力衰竭患者心肌纤维化标志物水平的影响(蒋璐,龚国彪,康小兰等)(10):1005

新型冠状病毒肺炎 门诊筛查新型冠状病毒肺炎(COVID-19)1 例(刘国芳,全军承,黄海等)(2):190

重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者基础疾病患病率的 Meta 分析(李红园,朱洁云,钟枝梅等)(6):541

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)抗病毒药物治疗进展(苏广胜,谷秀)(6):548

老年消化系统疾病患者新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的防控建议(徐俊丽,方瑜洁,何芸等)(6):552

以“通络”论治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)(李会敏,赵勇,左新河)(6):555

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者 193 例临床特征和治疗效果分析(钟枝梅,宾雁飞,朱洁云等)(6):559

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者 36 例流行病学及临床特征分析(尚晓娟, 刘海军, 朱丽红等)(6):563	高血压性心脏病患者血清血小板反应蛋白 1、尿素氮水平及其与预后相关性(侯培培, 于倩, 矫妮等)(11):1091	血浆置换 双重血浆置换联合甲泼尼龙、霉酚酸酯双冲击疗法对重症紫癜性肾炎患儿免疫功能和肾功能的影响(孙立宁, 曾聪灵, 郭修枢等)(7):700
新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 重症患者和需重点关注的传染者中西医结合诊治(陈杰勇, 苏义, 陈丽茹)(6):566	妊娠晚期合并心脏病患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1、血管细胞黏附分子-1 水平及意义(赵冲, 王长君, 张倩怡等)(11):1129	血小板增多 血小板增多合并假性高钾血症 1 例(高雄一, 顾恪波, 王秋风等)(4):407
新型冠状病毒肺炎炎症因子风暴与的关系(贾茹, 尹德春, 曲秀芬)(7):649	防控动脉粥样硬化性心血管疾病的战略思考(郭艺芳)(12):1189	血脂异常 苍术麻黄汤及其组成成分在血脂异常治疗中的研究进展(李璐璐, 胡馨, 尚菊菊等)(5):524
重症单元危重型新型冠状病毒肺炎患者死亡病例临床特征及原因分析(胡哲夫, 周晨亮, 王鑫等)(7):653	mRNA m6A 甲基化修饰在心血管疾病中的研究进展(徐峰, 张艳达, 梁春等)(12):1276	Y
新型冠状病毒肺炎 39 例胸部 CT 影像学特征分析(曾春意, 吴宗山, 贾敏等)(7):656	心脏磁共振 深度学习在心脏磁共振左心室分割中的应用研究进展(田洁, 马晓海, 赵蕾)(1):92	烟雾病 甲状腺功能亢进症相关性烟雾病临床病例分析(岑礼燕, 黄兰珠, 魏丽玲)(9):906
家庭聚集性新型冠状病毒肺炎患者临床特点分析(郭功兵, 王官军, 梁惠等)(7):661	胸腺瘤 B2 型胸腺瘤伴副肿瘤性天疱疮 1 例(杨帆, 秦芹, 廖佳等)(10):1053	炎症肠病 炎症肠病患者泌尿系统病变的研究进展(王嘉源, 贾雪梅, 董卫国)(12):1279
无症状新型冠状病毒肺炎核酸检测 35 d 持续阳性 1 例(郑志林, 范正俊, 艾俊等)(7):665	休克, 感染性 左室流出道血流速率时间积分联合被动抬腿试验对保留自主呼吸的机械通气感染性休克患者容量反应性的评估价值(吴忠勇, 王小智, 王金忠等)(2):127	炎症反应 黄芪多糖通过 TLR4/NF-κB 通路抑制 COPD 大鼠炎症反应诱导的平
重症单元新型冠状病毒肺炎 ECMO 综合治疗 3 例并文献复习胡哲夫, 周晨亮, 严娟娟等)(12):1205	眩晕 良性阵发性位置性眩晕复位后残余症状的相关影响因素及治疗研究进展(王欣, 吕建萌, 杨谦)(11):1179	均血小板体积降低(曹亮, 刘建华, 冯平等)(7):723
心脏病 超声成像新技术在高血压心脏病中的研究进展(李会英, 贾坤, 赵浩天等)(9):954	血管病 家族遗传性 STING 相关的婴儿期发病血管病 1 例(张蕾, 田利远)(8):832	细胞自噬在 Th2 型气道炎症反应中的作用与研究进展(何昱沁, 续珊, 陈始明)(12):1292
先天性心脏病患儿行体外循环心脏手术围术期死亡危险因素分析(崔晓征, 沈冬炎, 邹鹏等)(11):1084	血管内皮细胞通透性 麝香乌龙丸对 S1P 诱导血管内皮细胞通透性的调控作用(马炜秀, 王志文, 袁强等)(8):839	炎症假瘤样滤泡树突细胞肉瘤 脾炎性假瘤样滤泡树突细胞肉瘤 1 例并文献复习(袁子雄, 陈淮)(8):847
		氧化应激 川续断皂苷 VI 经 ATF6 通路对 H9c2 心肌细胞氧化应激和凋亡的保护作用(冯海斌, 张巍, 李琴等)(9):940

Z

- 罗哌卡因复合地佐辛胸椎旁神经阻滞对开胸手术应激反应的影响(苗国瑞,王忠义,王福朝等)(12):1252
- 胰岛素抵抗** 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与外周血单个核细胞 miR-181a、miR-9 的关系(李伟,李霞,徐杰等)(8):760
- 胰岛素自身免疫综合征** 胰岛素类似物致胰岛素自身免疫综合征 1 例(纪群,方团育)(5):521
- 乙肝病毒感染** IL-23/IL-17 炎症反应轴与 HBV 宫内感染的相关性研究(王兰芳,高智莲,葛晓伟等)(10):1033
- 胰腺癌** 可变剪切事件在胰腺癌中的发生及其临床意义(帕成周,张贯启,邬善敏)(2):155
- miR-141-3p 和 miR-22-3p 在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系(秦瑞峰,薛佳栋,霍浩然等)(3):261
- 氩氦冷冻消融技术在不可切除胰腺癌中的应用进展(金铨,赵江生,祁付珍)(10):1063
- 胰腺神经内分泌肿瘤** 胰腺神经内分泌肿瘤临床诊断和治疗研究进展(李响,崔云甫)(6):635
- 有机磷农药中毒** 山莨菪碱联合碘解磷定对急性有机磷农药中毒患者乳酸、NF- κ B 及内皮功能的影响(玛依拉·阿扎提,肖克来提·霍加合买提,彭鹏等)(11):1106
- 幽门螺杆菌** 幽门螺杆菌感染与胃外疾病研究进展(张华洋,刘琦)(3):321
- 尤文肉瘤** 儿童肾骨外尤文肉瘤/外周原始神经外胚层肿瘤 1 例(杜青,刘斌,刘远梅)(5):517
- 肢端紫绀症** 肢端紫绀症 1 例(徐敏,李兴旺,杨荣礼)(6):623
- 脂质蓄积** 瑞舒伐他汀经 PPAR γ -LXR α 信号通路抑制 THP-1 巨噬细胞脂质蓄积的实验研究(孙定军,邢波,陈漠水等)(6):611
- 肿瘤** 肿瘤炎性微环境及其对肿瘤相关巨噬细胞抑制的研究进展(刘丽荣,刘译鸿,张海波)(2):193
- 养正消积方剂治疗恶性肿瘤作用机制的研究进展(李扬,贾漪涛)(2):198
- 终末期肾病** 老年终末期肾病患者腹膜透析对肾功能及心功能的影响(热孜万古丽·阿布都拉,贾依娜西·阿扎提,姜鸿等)(4):349
- 子宫内膜异位症** 雌激素受体 β 基因 rs1256064 和 rs1256049 位点单核苷酸多态性与子宫内膜异位症的关系研究(郝娜,田芸婕,贾亚静等)(3):266
- 局部高雌激素在子宫内膜异位症发病机制中的作用(程冀妍,陈喆,江春花等)(3):317
- 自噬** 自噬对胰岛 β 细胞凋亡的影响及其机制研究进展(付海超,冷锦红)(6):632
- 细胞自噬在 Th2 型气道炎症反应中的作用与研究进展(何昱沁,续珊,陈始明)(12):1292
- 子宫动脉栓塞术** 子宫动脉栓塞术对穿透性凶险性前置胎盘患者凝血系统及母婴结局的影响(王慧,毛俊文,尹维等)(10):1038
- 子宫内膜癌** 青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞凋亡及 PARP-1 蛋白的影响(刘洋,杨秀梅,邵迎华等)(11):1157
- 子痫前期** 氧化应激作用在子痫前期发病机制中的研究进展(李嘉健,孙晓燕)(4):417
- miRNA-26a-5p、miRNA-135a-5p 在子痫前期发生中的作用及机制研究(周俏苗,汪洪林,岑慧等)(9):936
- Barth 综合征** 新生儿 Barth 综合征致左室心肌致密化不全 1 例(刘小烨,王伟,李月梅)(5):516
- Carney 综合征** Carney 综合征 1 例家系调查并文献复习(邵千慧,柳乾龙,童睿等)(9):921
- Leigh 综合征** MT-ATP6 基因突变致 Leigh 综合征一家系研究(刘军,刘芳)(7):682
- 阻塞性肺不张** 气管镜下二氧化碳冷冻活组织检查及消融治疗非小细胞肺癌所致阻塞性肺不张的疗效(赵新,韩鲁军,张森等)(2):132
- 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征** 达格列净联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病合并 OSAS 疗效及安全性的 Meta 分析(卢琳,何杰,李培培等)(8):778
- 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者不同纤维支气管镜插管方法的临床效果观察(张丽伟,董文泽,贾倩倩等)(9):931
- 足细胞内陷性肾小球病** 足细胞内陷性肾小球病 1 例及文献复习(张丹阳,王少亭,胡晓舟等)(3):298
- 左心室附壁血栓** 急性心肌梗死合并左心室附壁血栓 126 例临床分析(张立新,吉庆伟,公威等)(6):570