



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
王永炎 张运 李春岩 张伯礼
葛均波 于金明 张英泽 刘良
王琦 丛斌 黄璐琦 李佃贵

名誉总编辑
吴以岭

总编辑
贾振华

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

2021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

目次

论著·临床

丁苯酞联合马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者脑血流
及神经功能相关指标水平的影响
..... 张应魏 贝宁 张润泽 游丽 王婷 梁培日 217

血清正五聚蛋白3、肿瘤坏死因子- α 表达与急性肺栓塞
治疗后短期复发的相关性..... 矫翠婷 王新桐 王斐 周红 222

血管外肺水指数结合血浆大内皮素-1对感染性休克并发ARDS患者
预后的预测价值..... 梁华兵 李红梅 李小英 桂大芳 韩文龙 227

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者Epworth嗜睡评分
与甲状腺激素的相关性
..... 王海月 燕存子 戴月梅 夏宇 孙峰 王在义 232

生物免疫疗法联合放疗对小细胞肺癌患者肿瘤标志物
及T淋巴细胞亚群水平的影响
..... 李龙 郑振东 刘渤娜 高霄丽 芦洪波 237

CVVH联合CRRT对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者
肾功能损伤的修复作用
..... 魏增玉 涂福泉 吴文伟 刘青 241

肾炎舒片联合还原型谷胱甘肽对慢性肾小球肾炎患者
血清IL-1、TNF- α 、IL-6和尿液mALB的影响
..... 张瑶琳 葛琪容 罗海波 乔建芬 林建美 戴传强 246

青年结直肠黏液腺癌预后列线图的建立与验证
..... 张育建 杨栋 胡浩 李永浩 翟林柱 李佳殷 251

外周血Th1、Th17细胞比值与布氏杆菌性脊柱炎术后复发的相关性
..... 贾永利 杨新明 张培楠 孟宪勇 胡长波 256

不典型硬脊膜动静脉瘘6例临床分析
..... 矫黎东 宋旻 陆慧 王向波 李海峰 261

膝关节骨关节炎患者单髁置换术前血脂水平与术后功能活动的相关性

..... 李雷疆 邓迎杰 方锐 廖军 任晓强 264

维生素 D 辅助低分子肝素钙对子痫前期母体血清维生素 D 水平及妊娠结局的影响

..... 钱姪 付荣 包建华 李祥雯 269

糖皮质激素联合综合康复治疗对 Duchenne 型肌营养不良患儿认知功能及炎症反应水平的影响

..... 马燕燕 岳雪艳 茹凉 严媚 罗琼 李芳 274

论著·基础

PI3K/AKT 介导的凋亡信号通路在百草枯中毒致心脏损伤中的作用

..... 李玉华 袁媛 王韞文 赵敏 278

基于 TGF-β₁/CTGF 信号通路探讨山茱萸总甙对人骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的影响

..... 王冠贤 李宝林 唐爱民 黄永湘 283

罕见病例

黄色肉芽肿性肾盂肾炎 1 例并文献复习 陈柯行 穆毅 陈攀 唐开发 289

成人先天性动脉导管未闭合并心脏原发性神经纤维瘤 1 例 刘莉 刘云 宋汉香 赵敏 291

原发于子宫内弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例 董朝玉 胡红文 岳红萍 周喆焱 王秀芳 李寅 292

综 述

脑淀粉样血管病相关疾病的临床特征研究进展 杨林肖 原梦 王建秀 294

蒺环类药物相关心脏毒性的研究进展 郭辅定 赖燕秋 江洪 299

急性呼吸窘迫综合征的诊疗研究进展 李茂新 李秋玲 刘嘉欣 赵宏宇 304

经鼻高流量湿化氧疗在 II 型呼吸衰竭中的应用进展 陈照家 吴建华 王耀勇 310

气道上皮细胞损伤修复在哮喘中的研究进展 金明珠 陈晓秋 李钰 曹志伟 315

内源性大麻素抗肺纤维化的作用研究进展 喻娟娟 欧维琳 320

作者·编者·读者 226,263,273,288,290

期刊基本参数: CN13 - 1316/R * 2002 * m * A4 * 112 * zh * P * ¥12.00 * 5 200 * 24 * 2021 - 03

本期责任编辑: 孙治安 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 20, Number 3 18 March, 2021

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

Wang Yongyan Zhang Yun Li Chunyan
Zhang Boli Ge Junbo Yu Jinming
Zhang Yingze Liu Liang Wang Qi
Cong Bin Huang Luqi Li Diangui

Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

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 2021 by Publishing House of Chinese
Journal of Difficult and Complicated Cases

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

CONTENTS

Original Article: Clinical Research

**Effect of butylphthalide combined with cinepazide maleate on cerebral blood
flow and neurological function related indexes in patients with acute
cerebral infarction**

..... Zhang Yingwei, Bei Ning, Zhang Runze, et al 217

**Correlation between the expression of serum pentraxin 3, tumor necrosis
factor alpha and short-term recurrence after acute pulmonary embolism**

..... Jiao Cuiting, Wang Xintong, Wang Fei, et al 222

**The predictive value of extravascular lung water index combined with plasma
large endothelin-1 on the prognosis of patients with septic shock
complicated by ARDS**

..... Liang Huabing, Li Hongmei, Li Xiaoying, et al 227

**Correlation between Epworth sleepiness score and thyroid hormones in patients
with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.**

..... Wang Haiyue, Yan Cunzi, Dai Yuemei, et al 232

**Effect of bioimmunotherapy combined with radiotherapy on tumor markers
and T lymphocyte subpopulation level in SCLC patients.**

..... Li Long, Zheng Zhendong, Liu Bona, et al 237

**Repair effect of CVVH combined with CRRT on renal function damage in
patients with sepsis and acute renal failure**

..... Wei Zengyu, Tu Fuquan, Wu Wenwei, et al 241

**Effect of Shenyanhu tablets combined with reduced glutathione on serum
IL-1, TNF- α , IL-6 and urine mALB in patients with chronic
glomerulonephritis**

..... Zhang Yaolin, Ge Qirong, Luo Haibo, et al 246

**Establishment and verification of prognostic nomogram for young colorectal
mucinous adenocarcinoma**

..... Zhang Yujian, Yang Dong, Hu Hao, et al 251

**Correlation between the ratio of Th1 and Th17 cells in peripheral
blood and the recurrence of brucellosis spondylitis**

..... Jia Yongli, Yang Xinming, Zhang Peinan, et al 256

Clinical analysis of 6 cases of atypical spinal dural arteriovenous fistula	<i>Jiao Lidong, Song Yang, Lu Hui, et al</i>	261
Correlation between blood lipid level before unicondylar replacement and functional activity after operation in patients with knee osteoarthritis	<i>Li Leijiang, Deng Yingjie, Fang Rui, et al</i>	264
Effect of vitamin D assisted low molecular weight heparin calcium on maternal serum vitamin D level and pregnancy outcome in preeclampsia	<i>Qian Ya, Fu Rong, Bao Jianhua, et al</i>	269
Effect of glucocorticoid combined with comprehensive rehabilitation therapy on cognitive function and inflammatory response level in children with Duchenne muscular dystrophy	<i>Ma Yanyan, Yue Xueyan, Ru Liang, et al</i>	274
Original Article: Basic Research		
The role of PI3K/AKT-mediated apoptosis signaling pathway in paraquat poisoning-induced cardiac injury	<i>Li Yuhua, Yuan Yuan, Wang Yunwen, et al</i>	278
The effect of cornus officinalis on TGF-β_1/CTGF signaling pathway in the proliferation and apoptosis of human osteoarthritis chondrocytes	<i>Wang Guanxian, Li Baolin, Tang Aimin, et al</i>	283
Rare Case Report		
A case report fo xanthogranulomatous pyelonephritis and literatures review	<i>Chen Kexing, Mu Yi, Chen Pan, et al</i>	289
Congenital patent ductus arteriosus complicated with primary neurofibromatosis in heart; a case report	<i>Liu Li, Liu Yun, Song Hanxiang, et al</i>	291
Diffuse large B – cell lymphoma originated in uterus; a case report	<i>Dong Chaoyu, Hu Hongwen, Yue Hongping, et al</i>	292
Review		
Research progress of clinical characteristics of cerebral amyloid angiopathy related diseases	<i>Yang Linxiao, Yuan Meng, Wang Jianxiu</i>	294
Research progress of anthracycline-related cardiotoxicity	<i>Guo Fuding, Lai Yanqiu, Jiang Hong</i>	299
Progress in diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome	<i>Li Maoxin, Li Qiuling, Liu Jiaxin, et al</i>	304
Application progress of nasal high-flow humidified oxygen therapy in type II respiratory failure	<i>Chen Zhaojia, Wu Jianhua, Wang Yaoyong</i>	310
Research progress of airway epithelial cell damage and repair in asthma	<i>Jin Mingzhu, Chen Xiaoqiu, Li Yu, et al</i>	315
Research progress on the anti-pulmonary fibrosis effect of endocannabinoids	<i>Yu Juanjuan, Ou Weilin</i>	320

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.001

论著·临床

丁苯酞联合马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者脑血流及神经功能相关指标水平的影响

张应魏, 贝宁, 张润泽, 游丽, 王婷, 梁培日

基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(818MS163)

作者单位: 571100 海口, 海南省干部疗养院/海南省老年病医院内科

通信作者: 梁培日, E-mail: as7f29@163.com

【摘要】目的 观察丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液对急性脑梗死患者脑血流、神经功能及炎症指标等的影响。**方法** 选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月海南省干部疗养院/海南省老年病医院内科收治急性脑梗死患者 100 例, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 50 例。对照组给予马来酸桂哌齐特注射液治疗, 观察组在此基础上给予丁苯酞软胶囊治疗。比较 2 组治疗效果; 检测 2 组患者治疗前及治疗后 14 d 大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)血流速度及神经生长因子(NGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、星形胶质源性蛋白(S100-β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C-反应蛋白(CRP)、白介素-10(IL-10)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平, 并比较 ADL 评分、NIHSS 评分及治疗过程中不良反应。**结果** 治疗后, 观察组患者治疗总有效率显著高于对照组(96.00% vs. 80.00%, $\chi^2/P=6.061/0.014$); 2 组患者治疗后 MCA、ACA 血流速度, 血清 NGF、BDNF、IL-10 水平, ADL 评分均高于治疗前, NSE、S100-β、TNF-α、CRP、MCP-1 水平, NIHSS 评分均低于治疗前($P<0.05$); 观察组患者治疗后 MCA、ACA 血流水平, 血清 NGF、BDNF、IL-10 水平, ADL 评分均高于对照组($t/P=4.450/0.001, 4.317/0.001, 3.315/0.001, 10.420/0.001, 6.274/0.001, 7.507/0.001$), NSE、S100-β、TNF-α、CRP、MCP-1 水平, NIHSS 评分均低于对照组($t/P=7.963/0.001, 5.212/0.001, 13.450/0.001, 14.840/0.001, 11.650/0.001, 6.385/0.001$)。**结论** 丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液治疗急性脑梗死患者效果显著, 能改善脑血流动力, 通过调控 NGF、NSE、BDNF 水平, 促进患者脑神经功能恢复, 抑制炎症反应, 达到治疗目的。

【关键词】 脑梗死, 急性; 丁苯酞软胶囊; 马来酸桂哌齐特; 神经功能**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A

Effect of butylphthalide combined with cinpezide maleate on cerebral blood flow and neurological function related indexes in patients with acute cerebral infarction Zhang Yingwei, Bei Ning, Zhang Runze, You Li, Wang Ting, Liang Peiri.

Department of Internal Medicine, Hainan Provincial Cadre Sanatorium/Hainan Provincial Geriatric Hospital, Hainan Province, Haikou 571100, China

Corresponding author: Liang Peiri, E-mail: as7f29@163.com

Funding program: General Program of Hainan Natural Science Foundation (818MS163)

【Abstract】 Objective To observe the effects of butylphthalide soft capsule combined with Cinpezide maleate injection on cerebral blood flow, nerve function and inflammatory indexes in patients with acute cerebral infarction. **Methods** From March 2017 to March 2018, 100 patients with acute cerebral infarction were admitted to the Department of Internal Medicine of Hainan Provincial Cadre Sanatorium/Hainan Provincial Geriatrics Hospital. According to the random number table, they were divided into control group and observation group, with 50 cases in each. The control group was treated with cinpezide maleate injection, and the observation group was treated with butylphthalide soft capsule on this basis. Comparison of the treatment effects of the two groups. The blood flow speed of the middle cerebral artery (MCA), anterior cerebral artery (ACA), nerve growth factor (NGF) and neuron-specific enolase (NSE) of the two groups before treatment and 14 days after treatment, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), astrocyte-derived protein (S100-β), tumor necrosis factor α (TNF-α), C-reactive protein (CRP), interleukin 10 (IL-10), monocytes Chemotactic protein 1 (MCP-1) levels, and compare the ADL score, NIHSS score, and adverse reactions during treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group (96.00% vs. 80.00%, $\chi^2/P=6.061/0.014$). After treatment, the blood flow speed of MCA and ACA, serum NGF, BDNF, and IL-10 levels, ADL scores were

higher than before treatment, NSE, S100- β , TNF- α , CRP, MCP-1 levels, and NIHSS scores were all lower than before treatment ($P < 0.05$). MCA and ACA blood flow speed and serum levels of patients in the observation group after treatment NGF, BDNF, IL-10 levels, ADL scores are all higher than the control group ($t/P = 4.450/0.001, 4.317/0.001, 3.315/0.001, 10.420/0.001, 6.274/0.001, 7.507/0.001$), NSE, S100- β , The levels of TNF- α , CRP, MCP-1, and NIHSS scores were all lower than those of the control group ($t/P = 7.963/0.001, 5.212/0.001, 13.450/0.001, 14.840/0.001, 11.650/0.001, 6.385/0.001$). **Conclusion** Butylphthalide soft capsule combined with cinepazide maleate injection is effective in the treatment of patients with acute cerebral infarction. It can improve cerebral blood flow, promote the recovery of brain nerve function of patients and inhibit inflammatory reaction by regulating the levels of NGF, NSE and BDNF. To achieve the purpose of treatment.

【Key words】 Cerebral infarction, acute; Butylphthalide soft capsule; Cinepazide maleate injection; Nerve function

急性脑梗死是神经内科一种常见疾病,其发病急、病情进展快,具有较高的致残率和致死率^[1],对患者生命安全带来了极大的隐患。早期脑组织缺血、缺氧会造成炎性介质的释放,过度反应的炎性介质会加重组织细胞损伤,导致恶性循环^[2]。桂哌齐特是一种新型改善脑血管疾病的药物^[3],在降低炎症反应、缓解血管阻力、增加血流量、改善微循环等方面效果显著。丁苯酞属于一种新型抗脑缺血药,用于治疗血栓栓塞类疾病,可作为脑血管疾病的辅助药物。现观察丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液对急性脑梗死患者脑血流指标、神经功能相关指标水平的影响,为临床医学研究急性脑梗死提供了新的方向,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月海南省干部疗养院/海南省老年病医院内科收治急性脑梗死患者 100 例,按照随机数字表法分为观察组和对照组各 50 例。观察组男 26 例,女 24 例,年龄 42 ~ 80 (62.32 \pm 3.61) 岁;根据牛津郡社区卒中项目(Oxfordshire community stroke project, OCSP)分型分为完全前循环梗死 5 例,部分前循环梗死 15 例,后循环梗死 10 例,腔隙性梗死 20 例;合并症:高血压 21 例,糖尿病 18 例,冠心病 15 例。对照组男 29 例,女 21 例,年龄 45 ~ 82 (63.24 \pm 4.23) 岁;根据 OCSP 分型分为完全前循环梗死 4 例,部分前循环梗死 16 例,后循环梗死 11 例,腔隙性梗死 19 例;合并症:高血压 20 例,糖尿病 19 例,冠心病 14 例;2 组发病至入院时间 3 ~ 24 (19.34 \pm 1.32) h。2 组患者在性别、年龄、OCSP 分型、合并症病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,所有患者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:患者均符合《中国脑血管病防治指南》中对急性脑梗死诊断标准^[4]。(2) 排除标准:凝血功能障碍患者;严重肝肾损伤患

者;对本次研究药物过敏患者;妊娠期和哺乳期患者;近期心血管手术患者;患有精神障碍等疾病者。

1.3 治疗方法 2 组患者均进行常规治疗:抗凝,高压氧治疗,依达拉奉保护脑组织,营养支持,调节血脂,控制颅内压、血压、血糖水平,脑水肿患者给予 20% 甘露醇脱水,抗感染、维持电解质平衡,纠正酸碱度。对照组患者另予马来酸桂哌齐特注射液(北京四环制药有限公司生产)240 mg 加 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 混合静脉滴注,1 次/d。观察组在对照组基础上加用丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司生产)0.2 g 口服,3 次/d。2 组患者均连续治疗 14 d。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 MCA、ACA 血流水平检测:治疗前及治疗 14 d 后,采用经颅多普勒超声检测大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)血流速度。

1.4.2 神经功能指标检测:于治疗前、治疗后 14 d 清晨空腹采集患者肘静脉血 5 ml,离心分离上层血清,置 -40℃ 环境中待测。以酶联免疫吸附法分别检测神经生长因子(NGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、星形胶质源性蛋白(S100- β)水平。

1.4.3 血清炎性因子检测:上述血清以酶联免疫吸附法分别检测单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-10 水平,采用免疫比浊法检测 CRP、TNF- α 水平。

1.4.4 日常生活活动(ADL)评分、神经功能缺损(NIHSS)评分:ADL 评分标准包括穿衣、吃饭、洗漱、大小便控制、上下楼梯、洗澡、用厕、转移轮椅、平地行走。满分 100 分为生活活动正常,60 分以上为生活基本能自理,41 ~ 60 分为日常生活需要协助,21 ~ 40 分为日常生活基本不能自理,20 分及以下为生活完全不能自理,不能达到项目规定标准,则评定为 0 分。NIHSS 评分标准包括行为意识水平、凝视、面瘫、视野、左右上肢运动、左右下肢运动、感觉、身体协调、语言障碍、语言

表达能力。每个问题 3 个选项,同时分为 0 分、1 分、2 分、4 分 4 个等级,采用累积积分法,记为 0 分表明神经意识水平高,得分与神经系统功能损伤程度呈正比。

1.4.5 不良反应发生情况:记录治疗过程中患者出现的腹泻、皮疹、恶心等。

1.5 治疗效果评价 显效:患者脑梗死症状恢复显著,血清 TNF- α 、MCP-1 等指标水平明显降低;有效:患者急性脑梗死症状基本缓解,引发的各种并发症恢复效果良好;无效:患者临床症状无任何缓解,相关血清因子水平上升明显。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗效果比较 观察组患者治疗总有效率为 96.00%,显著高于对照组的 80.00%,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	50	25(50.00)	15(30.00)	10(20.00)	80.00
观察组	50	35(70.00)	13(26.00)	2(4.00)	96.00
U/χ^2 值			$U = 7.143$		$\chi^2 = 6.061$
P 值			0.028		0.014

2.2 2 组治疗前后脑血流速度比较 治疗前 2 组患者 MCA、ACA 血流速度比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗 14 d 后 2 组 MCA、ACA 血流速度均升高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 MCA、ACA 血流速度比较 ($\bar{x} \pm s, \text{cm/s}$)

组别	时间	MCA	ACA
对照组 ($n = 50$)	治疗前	43.24 \pm 4.67	35.86 \pm 4.14
	治疗后	48.34 \pm 5.62	42.86 \pm 5.73
观察组 ($n = 50$)	治疗前	42.18 \pm 4.87	36.41 \pm 4.32
	治疗后	53.62 \pm 6.23	47.65 \pm 5.36
t/P 对照组内值		4.935/0.001	7.002/0.001
t/P 观察组内值		10.230/0.001	11.550/0.001
t/P 治疗后组间值		4.450/0.001	4.317/0.001

2.3 2 组治疗前后神经功能指标水平比较 治疗前 2 组患者 NGF、NSE、BDNF、S100- β 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗 14 d 后 2 组患者 NGF、BDNF 水平均升高,而 NSE、S100- β 水平均降低,且观察组患者升高/减低较对照组更明显 ($P < 0.01$),见表 3。

2.4 2 组治疗前后血清炎性指标水平比较 治疗前 2 组患者 TNF- α 、CRP、IL-10、MCP-1 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗 14 d 后 2 组患者 TNF- α 、CRP、MCP-1 水平均降低,IL-10 水平升高,且观察组降低/升高较对照组更明显 ($P < 0.01$),见表 4。

表 3 2 组患者治疗前后 NGF、NSE、BDNF、S100- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NGF($\mu\text{g/ml}$)	NSE($\mu\text{g/L}$)	BDNF(ng/ml)	S100- β ($\mu\text{g/L}$)
对照组 ($n = 50$)	治疗前	117.82 \pm 15.13	52.42 \pm 10.32	3.26 \pm 0.43	0.72 \pm 0.13
	治疗后	132.15 \pm 14.32	35.81 \pm 9.12	4.21 \pm 0.68	0.43 \pm 0.11
观察组 ($n = 50$)	治疗前	118.65 \pm 14.58	52.38 \pm 10.65	3.21 \pm 0.58	0.94 \pm 0.11
	治疗后	142.14 \pm 15.78	21.64 \pm 8.67	5.42 \pm 0.46	0.31 \pm 0.12
t/P 对照组内值		4.864/0.001	8.528/0.001	8.349/0.001	12.040/0.001
t/P 观察组内值		7.731/0.001	15.830/0.001	21.110/0.001	27.370/0.001
t/P 治疗后组间值		3.315/0.001	7.963/0.001	10.420/0.001	5.212/0.001

表 4 2 组患者治疗前后 TNF- α 、CRP、IL-10、MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	时间	TNF- α	CRP	IL-10	MCP-1
对照组 ($n = 50$)	治疗前	17.32 \pm 3.41	14.31 \pm 3.24	11.35 \pm 2.32	7.23 \pm 1.32
	治疗后	12.43 \pm 2.15	9.53 \pm 1.86	14.56 \pm 3.21	5.34 \pm 0.46
观察组 ($n = 50$)	治疗前	17.25 \pm 3.64	14.29 \pm 3.25	11.46 \pm 2.34	7.36 \pm 1.12
	治疗后	7.63 \pm 1.32	4.58 \pm 1.45	18.67 \pm 3.34	4.12 \pm 0.58
t/P 对照组内值		8.577/0.001	9.047/0.001	5.731/0.001	9.561/0.001
t/P 观察组内值		17.570/0.001	19.290/0.001	12.500/0.001	18.160/0.001
t/P 治疗后组间值		13.450/0.001	14.840/0.001	6.274/0.001	11.650/0.001

2.5 2 组治疗前后 ADL、NIHSS 评分比较 治疗前 2 组患者 ADL、NIHSS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗 14 d 后 2 组患者 ADL 评分升高, NIHSS 评分降低, 且观察组患者升高/降低水平较对照组更明显 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 2 组患者治疗前后 ADL、NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	ADL 评分	NIHSS 评分
对照组 ($n=50$)	治疗前	13.26 ± 2.78	14.51 ± 6.27
	治疗后	47.36 ± 7.35	8.21 ± 2.34
观察组 ($n=50$)	治疗前	13.31 ± 2.86	14.47 ± 6.24
	治疗后	58.47 ± 7.45	5.26 ± 2.28
t/P 对照组内值		30.680/0.001	6.656/0.001
t/P 观察组内值		40.020/0.001	9.803/0.001
t/P 治疗后组间值		7.507/0.001	6.385/0.001

2.6 2 组不良反应比较 治疗过程中观察组患者总不良反应发生率高于对照组, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.515, P = 0.218$), 见表 6。

表 6 2 组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	腹泻	皮疹	恶心	不良反应率(%)
对照组	50	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	8.00
观察组	50	2(4.00)	3(6.00)	3(6.00)	16.00

3 讨论

近年来, 脑血管疾病有逐年上升的趋势。由于脑组织发生病变引起血液成分改变, 造成脑动脉粥样硬化^[5], 导致动脉管腔内膜粗糙、管腔狭窄, 脑动脉壁发生病变, 机体部位脱落的血栓随着血流运输到脑部, 造成脑血管堵塞引发梗死^[6-9]。

马来酸桂哌齐特注射液是一种新型脑组织保护剂, 其钙离子的阻滞功能可扩张血管, 改善微循环^[10]。丁苯酞是我国自主研发的一种新药, 主要通过血脑屏障作用产生药效, 改善患者预后, 从而缩小患者脑梗死面积和减轻脑水肿, 改善神经功能缺损^[11-12]。

患者发生脑梗死后, 脑组织缺血、缺氧导致大面积细胞坏死, MCA、ACA 流速下降, 表明脑功能损伤严重^[13]。本研究丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液通过改善患者 MCA、ACA 流速, 从而缓解患者缺血、缺氧症状。分析原因: 桂哌齐特可以增强体内红细胞功能, 通过改变红细胞韧性, 提高脑血管血流量, 改善脑代谢^[14-15]。急性脑梗死导致神经元损伤表现出半暗带凋亡, 体内因子 NGF 和 BDNF 水平增加, 在神经元的修复、分化等方面发挥了重要作用^[16-18]。NSE 是反映神经细胞损伤的重要标志物, 当脑组织出

现缺氧性损伤时, 神经细胞释放大量 NSE 进入脑脊液^[19-20]。S100- β 也是反映脑组织损伤的化学标志物, 参与细胞内外钙离子的转运与调节, 促进神经组织的损伤修复与生长^[21]。本研究结果显示, 丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液通过有效改善患者 NGF、BDNF、NSE、S100- β 水平, 提高患者神经功能。分析原因: 丁苯酞软胶囊能减少细胞中钙浓度及花生四烯酸水平, 对自由基有抑制作用, 提高机体中抗氧化酶的活性, 通过调节患者 NGF、BDNF、NSE、S100- β 水平, 改善患者神经功能。ADL 评分系统简单明确, 主要应用于评定患者日常生活能力, 生活完全不能自理患者, 无法独立完成此日常评定^[22]。本研究显示, 丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液能改善患者临床症状, 促进患者神经功能恢复。张立攀等^[23]在研究中指出, 丁苯酞软胶囊能降低急性脑梗死患者 NIHSS 评分, 从而减轻患者神经功能损伤状况, 改善患者神经功能, 本研究结果与其保持一致。

TNF- α 是单核细胞分泌的促炎因子, 发生急性脑梗死后, 机体分泌 TNF- α 促进炎症细胞的活化和聚集, 且会随着炎症细胞的增加而增加^[24]。CRP 是由肝细胞合成的非抗体性蛋白质, 当发生急性炎症反应时, CRP 水平迅速升高, 被称为人体内反映炎症反应敏感指标之一^[25]。MCP-1 是一种重要的炎症因子, 随着炎症反应的发生其水平增加, 激活单核吞噬细胞向脑部聚集引发栓塞^[26]。IL-10 在抑制巨噬细胞释放炎症介质的同时, 增强抗炎性因子释放。本研究发现, 丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液通过降低 TNF- α 、CRP、MCP-1 水平, 升高 IL-10 水平, 起到抑制患者炎症反应的作用, 从而控制患者病情发展。

综上所述, 丁苯酞软胶囊联合马来酸桂哌齐特注射液对急性脑梗死患者治疗效果显著, 能改善患者脑血流动力, 通过调控 NGF、NSE、BDNF 水平, 促进患者脑神经功能恢复, 抑制炎症反应, 达到治疗目的。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张应魏、游丽: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 贝宁: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 张润泽: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 王婷: 进行统计学分析; 梁培日: 课题设计, 论文撰写

参考文献

- [1] Wang H. Predictive value of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein levels in patients with acute cerebral infarction complicated with infection[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2019, 31(8): 962-966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.010.

- [2] Liang Y, Wu J, Liu J, et al. The clinical implications of thrombelastography in the diagnosis of acute cerebral infarction[J]. Clin Lab, 2018, 64 (1): 147-152. DOI: 10. 7754/Clin. Lab. 2017. 170803.
- [3] Ono H, Nishijima Y, Ohta S, et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: A randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (11): 2587-2594. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2017. 06. 012.
- [4] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2019 (中文版) (1)[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15 (10): 1037-1043. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2020. 10. 001.
- [5] 王浩, 孙菊光. 血清 VILIP-1、NSE 水平与缺血性脑卒中患者预后的关系[J]. 山东医药, 2018, 58 (41): 63-65. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 41. 018.
- [6] 张立军, 赵洁, 郝新斌. 静脉溶栓桥接动脉取栓治疗急性脑梗死临床疗效分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (1): 17-20. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 01. 005.
- [7] 李志红, 杨小华, 管萍, 等. 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[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (2): 109-112, 117. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 02. 001.
- [8] 秦锐, 谢宏斌, 苏茜. 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[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (9): 892-895. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 09. 007.
- [9] 王大平, 李琳, 尹纪来. 检测血清同型半胱氨酸和 C 反应蛋白对急性脑梗死患者的临床诊断价值[J]. 中国医药, 2020, 15 (4): 565-568. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2020. 04. 020.
- [10] 朱思源, 闫盈盈, 易湛苗, 等. 马来酸桂哌齐特注射剂治疗急性缺血性脑卒中有效性的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (20): 2081-2083, 2088. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2017. 20. 024.
- [11] 赵冬凤, 刘强. 丁苯酞注射液对急性脑梗死不同 OCSF 分型的疗效及对 Hs-CRP、FIB 水平的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37 (9): 797-800. DOI: 10. 19845/j. cnki. zfsyjbzz. 2020. 0456.
- [12] 侯娇玉, 阚波, 高成恩, 等. 丁苯酞氯化钠注射液治疗急性期脑梗死的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39 (13): 3115-3117. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2019. 13. 009.
- [13] Ke Z, Zhao Y, Wang C, et al. The alliance with expanding blood volume and correcting anemia is an effective therapeutic measure for the adult anemia patients of acute cerebral infarction[J]. Int J Neurosci, 2018, 128 (5): 429-434. DOI: 10. 1080/00207454. 2017. 1393419.
- [14] 于红梅, 黄庆锋. 马来酸桂哌齐特联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗急性脑梗死的效果及对血清扣蛋白 5 和胆碱酯酶水平的影响[J]. 中国医药, 2019, 14 (2): 233-236. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 02. 019.
- [15] 曾威, 陆青竹, 洪小娟, 等. 马来酸桂哌齐特联合脑苷肌肽对老年急性脑梗死患者脂蛋白磷脂酶 A2 的影响及其治疗效果[J]. 血栓与止血学, 2018, 24 (6): 965-968. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6213. 2018. 06. 022.
- [16] 崔振平. 早期康复训练对急性脑梗死患者血清 NGF、NSE、BDNF 及运动功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23 (5): 593-595, 599. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20161221. 012.
- [17] 耿颂, 高素颖, 徐丽华, 等. 急性脑梗死患者出院结局的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (9): 30-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-5971. 2020. 09. 007.
- [18] 范月辉, 刘惠钦, 李伟峰, 等. 不同认知功能腔隙性脑梗死患者尿酸和同型半胱氨酸及高敏 C 反应蛋白水平的差异[J]. 中国医药, 2020, 15 (9): 1398-1401. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2020. 09. 017.
- [19] 王晓宇, 朱彩花, 楼艳. 血栓通联合丁苯酞对老年急性脑梗死血清中 Fibulin-5、BDNF 及 S100B 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (1): 235-238. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2018. 01. 059.
- [20] 陈菊华. 急性脑梗死患者血清 NSE、PEDF 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58 (41): 60-62. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 41. 017.
- [21] 赵海林, 李春明, 黎铮, 等. 急性脑梗死患者脑白质病变与血清神经元特异性烯醇化酶水平的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21 (z1): 181-183. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2018. z1. 076.
- [22] 谢金花, 张艳. 团体生活延续性干预对脑出血患者术后 Barthel 评分、日常生活能力评分及 NIHSS 评分的影响[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19 (3): 283-285. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-816x. 2019. 03. 029.
- [23] 张立攀, 朱云亮. 丁苯酞软胶囊联合脑蛋白水解物对急性脑梗死患者 NIHSS 评分及 Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路的影响[J]. 河北医学, 2020, 26 (9): 1454-1460. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2020. 09. 012.
- [24] Chen Y, Zhao Y. Curative efficacy of penicyclidine combined with edaravone on acute cerebral infarction and their effects on serum TNF- α and NDS score in rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (1): 223-228. DOI: 10. 26355/eurrev_201801_14121.
- [25] Teng L, Meng R. Long non-coding RNA MALAT1 promotes acute cerebral infarction through miRNAs-mediated hs-CRP regulation[J]. J Mol Neurosci, 2019, 69 (3): 494-504. DOI: 10. 1007/s12031-019-01384-y.
- [26] Shan Y, Tan S, Lin Y, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces inflammation and blood-brain barrier breakdown in an astrocyte-dependent manner in experimental stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16 (1): 242. DOI: 10. 1186/s12974-019-1638-6.

(收稿日期: 2020 - 09 - 14)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.002

论著·临床

血清正五聚蛋白 3、肿瘤坏死因子- α 表达与急性肺栓塞治疗后短期复发的相关性

矫翠婷, 王新桐, 王斐, 周红

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题(2018152)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

通信作者: 周红, E-mail: mjf0202@163.com

【摘要】目的 分析血清正五聚蛋白 3 (PTX3)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达与急性肺栓塞治疗后短期复发的相关性, 及预测急性肺栓塞复发的价值。**方法** 选取 2015 年 2 月—2020 年 1 月哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科收治急性肺栓塞患者 255 例, 治疗后随访 6 个月, 其中预后良好组 225 例, 复发组 30 例。比较 2 组血清 PTX3、TNF- α 、白介素-1 β (IL-1 β)、细胞间黏附因子-1 (ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 表达水平, 以 Logistic 回归分析影响急性肺栓塞治疗后短期复发的独立危险因素, 以受试者工作特征曲线 (ROC) 评估血清 PTX3、TNF- α 水平预测急性肺栓塞复发的价值。**结果** 急性肺栓塞复发组血清 TNF- α 、PTX3、IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1 水平较预后良好组均明显升高 ($t/P=4.207/0.000, 6.053/0.000, 55.227/0.000, 24.540/0.000, 18.397/0.000$); 高水平 IL-1 β 、TNF- α 、PTX3、MCP-1、ICAM-1 均为急性肺栓塞复发的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.425(1.167 \sim 1.740), 1.726(1.137 \sim 2.620), 1.824(1.035 \sim 3.214), 1.213(1.019 \sim 1.444), 1.534(1.014 \sim 2.320)$]; 血清 TNF- α 、PTX3 水平及二者联合预测急性肺栓塞复发的曲线下面积分别为 0.770、0.676、0.820, 以二者联合预测急性肺栓塞复发效能最好。**结论** TNF- α 、PTX3 在急性肺栓塞治疗后复发患者血清中呈高表达, 是影响急性肺栓塞治疗后复发的独立危险因素, 可用于预测患者复发情况, 二者联合检测效果较好。

【关键词】 肺栓塞, 急性; 正五聚蛋白 3; 肿瘤坏死因子- α ; 短期复发; 相关性

【中图分类号】 R563.5 **【文献标识码】** A

Correlation between the expression of serum pentraxin 3, tumor necrosis factor alpha and short-term recurrence after acute pulmonary embolism Jiao Cuiting, Wang Xintong, Wang Fei, Zhou Hong. Department of Respiratory Medicine, the First Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Heilongjiang Province, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhou Hong, E-mail: mjf0202@163.com

Funding program: Scientific Research Program of Heilongjiang Health and Family Planning Commission (2018152)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between serum pentraxin 3 (PTX3), tumor necrosis factor α (TNF- α) expression and short-term recurrence after acute pulmonary embolism treatment and the value of predicting the recurrence of acute pulmonary embolism. **Methods** From February 2015 to January 2020, 255 patients with acute pulmonary embolism were admitted to the Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. They were followed up for 6 months after treatment. Among them, there were 225 cases in the good prognosis group and 30 cases in the recurrence group. The serum levels of PTX3, TNF- α , interleukin 1 β (IL-1 β), intercellular adhesion factor-1 (ICAM-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) expression levels were compared between the two groups, and the logistic regression analysis was used to analyze the effects of short-term acute pulmonary embolism treatment. As independent risk factors for recurrence, receiver operating characteristic curve (ROC) was used to assess the value of serum PTX3 and TNF- α levels in predicting the recurrence of acute pulmonary embolism. **Results** Serum levels of TNF- α , PTX3, IL-1 β , MCP-1, ICAM-1 in the acute pulmonary embolism recurrence group were significantly higher than those in the good prognosis group ($t/P=4.207/0.000, 6.053/0.000, 55.227/0.000, 24.540/0.000, 18.397/0.000$). High levels of IL-1 β , TNF- α , PTX3, MCP-1, ICAM-1 are all independent risk factors for the recurrence of acute pulmonary embolism [$OR(95\% CI) = 1.425(1.167 \sim 1.740), 1.726(1.137 \sim 2.620), 1.824(1.035 \sim 3.214), 1.213(1.019 \sim 1.444), 1.534(1.014 \sim 2.320)$]. The area under the curve of serum TNF- α , PTX3 levels and the combination of the two to predict the recurrence of acute pulmonary embolism are 0.770, 0.676, 0.820, respectively, and the combination of the two predicts acute lung The efficacy of embolization

recurrence is the best. **Conclusion** TNF- α and PTX3 are highly expressed in the serum of patients with recurrence after acute pulmonary embolism treatment. They are independent risk factors that affect recurrence after acute pulmonary embolism treatment. They may be used to predict the recurrence of patients. The combined detection effect of the two is good.

【Key words】 Pulmonary embolism, acute; Pentraxin 3; Tumor necrosis factor α ; Short-term recurrence; Correlation

急性肺栓塞为内科常见的致死性疾病,其误诊率、发病率及病死率较高,近年来,随着诊断技术的不断发展,急性肺栓塞的诊断率不断上升^[1-2]。临床研究显示,近 10% 院内死亡患者由急性肺栓塞导致^[3]。随着分子生物学的发展,炎性因子在急性肺栓塞中的作用逐渐受到关注,其中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与炎症反应有关,能够激发炎症反应,与细胞的生长、死亡及肿瘤形成密切相关^[4]。正五聚蛋白 3 (PTX3) 为急性相反反应蛋白,在炎症反应调节、固有免疫、血管重塑、妊娠及基质沉积中起重要作用^[5]。近年来研究发现,PTX3 在多种免疫性疾病、心血管疾病、脓毒血症、急慢性肾脏损伤等疾病中呈高表达,可作为炎症标志物^[6]。现观察 TNF- α 、PTX3 在急性肺栓塞患者中的表达,并分析其与患者治疗后短期复发的相关性,预测急性肺栓塞复发的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 2 月—2020 年 1 月哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科收治急性肺栓塞患

者 255 例,根据 6 个月内随访情况将预后良好患者 225 例作为良好组,复发患者 30 例为复发组(呼吸困难 17 例,下肢出现不对称肿胀 13 例,肺血管造影显示肺动脉及其分支出现新血栓 10 例)。良好组男 120 例,女 105 例,年龄 48 ~ 72 (64.36 \pm 3.42) 岁;体质指数 (BMI) 21.58 ~ 23.12 (22.54 \pm 0.36) kg/m²;吸烟史 162 例,饮酒史 121 例。复发组男 18 例,女 12 例,年龄 50 ~ 76 (65.11 \pm 3.45) 岁;BMI 20.78 ~ 23.54 (22.41 \pm 0.34) kg/m²;吸烟史 17 例,饮酒史 11 例。2 组患者性别、年龄、BMI、发病至入院时间、血压、临床表现、既往史、用药情况等比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),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 纳入标准:(1)经肺血管 CT 造影诊断,所有患者均符合“急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)”^[7]中肺栓塞相关诊断标准;(2)至少接受 3 个月抗凝治疗者。排除标准:(1)合并其他严重慢性炎症反应患者;(2)合并肝肾功能不全患者;

表 1 2 组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	良好组 ($n = 225$)	复发组 ($n = 30$)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	120/105	18/12	0.474	0.491
年龄(岁)	64.36 \pm 3.42	65.11 \pm 3.45	1.127	0.261
BMI(kg/m ²)	22.54 \pm 0.36	22.41 \pm 0.34	1.870	0.063
发病至入院时间(d)	5.21 \pm 1.52	5.33 \pm 1.56	0.405	0.686
血压(mmHg)				
舒张压	80.25 \pm 5.42	78.39 \pm 5.38	1.767	0.078
收缩压	128.74 \pm 7.62	130.54 \pm 7.68	1.214	0.226
症征 [例(%)]				
胸痛	64(28.44)	5(16.67)	1.860	0.247
晕厥	68(30.22)	6(20.00)	1.343	0.219
呼吸困难	72(32.00)	7(23.33)	0.930	0.335
既往史 [例(%)]				
糖尿病史	109(48.44)	14(46.67)	0.034	0.855
高血压史	118(52.44)	18(60.00)	0.607	0.436
吸烟史	162(72.00)	17(56.67)	2.975	0.085
饮酒史 [例(%)]	121(53.78)	11(36.67)	3.104	0.078
深静脉血栓 [例(%)]	135(60.00)	14(46.67)	1.937	0.164
血脂异常 [例(%)]	88(39.11)	14(46.67)	0.630	0.427
D-二聚体 ($\mu\text{g/ml}$)	1.15 \pm 0.23	1.11 \pm 0.21	0.903	0.367
口服抗凝药时间 [例(%)]				
<12 个月	96(42.67)	12(40.00)	0.084	0.959
12 ~ 24 个月	73(32.44)	10(33.33)		
>24 个月	56(24.89)	8(26.67)		

(3) 依从性差,不能完全配合本次研究内容患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清炎症因子检测:于随访 6 个月后抽取患者空腹血 5 ml,分离血清,于 -80℃ 冰箱内保存,ELISA 检测血清 TNF-α、PTX3、白介素-1β(IL-1β)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平^[8-10],试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,具体操作步骤按照说明书进行。

1.3.2 随访:治疗出院后 6 个月内以电话或复查方式进行随访,根据患者情况 2~4 周复查 1 次。电话随访了解患者院外用药情况、不良反应及预后情况。复发诊断标准:患者再次出现呼吸困难,下肢出现不对称肿胀时行肺血管造影显示肺动脉及其分支出现新血栓。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,采用 χ^2 检验;急性肺栓塞复发相关危险因素行 Logistic 回归分析,以受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 TNF-α、PTX3 水平及二者联合预测急性肺栓塞复发的价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 TNF-α、PTX3 水平比较 复发组血清 TNF-α、PTX3 水平明显高于良好组(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 2 组患者血清 TNF-α、PTX3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α (ng/ml)	PTX3 (μg/L)
良好组	225	2.57 ± 0.78	3.11 ± 0.43
复发组	30	3.26 ± 1.23	3.65 ± 0.64
<i>t</i> 值		4.207	6.053
<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 3 2 组患者血清 IL-1β、MCP-1、ICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1β (μg/L)	MCP-1 (ng/ml)	ICAM-1 (μg/L)
良好组	225	182.34 ± 15.67	5.96 ± 2.13	2.31 ± 0.42
复发组	30	358.72 ± 21.42	18.62 ± 5.14	4.26 ± 1.11
<i>t</i> 值		55.227	24.540	18.397
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表 4 影响急性肺栓塞复发的多因素 Logistic 分析

变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
IL-1β	0.436	0.354	12.057	0.000	1.425	1.167 ~ 1.740
TNF-α	0.546	0.213	6.566	0.010	1.726	1.137 ~ 2.620
PTX3	0.493	0.601	4.325	0.038	1.824	1.035 ~ 3.214
MCP-1	0.193	0.089	4.707	0.030	1.213	1.019 ~ 1.444
ICAM-1	0.428	0.211	4.112	0.043	1.534	1.014 ~ 2.320

2.2 2 组血清 IL-1β、MCP-1、ICAM-1 水平比较 复发组血清 IL-1β、MCP-1、ICAM-1 水平较良好组均明显升高(*P* < 0.01),见表 3。

2.3 急性肺栓塞复发相关危险因素的回归性分析 以 IL-1β、TNF-α、PTX3、MCP-1、ICAM-1 为自变量,是否复发为因变量,行 Logistic 回归分析,结果显示,高水平的 IL-1β、TNF-α、PTX3、MCP-1、ICAM-1 均为急性肺栓塞复发的独立危险因素(*P* < 0.05),见表 4。

2.4 血清 TNF-α、PTX3 水平预测急性肺栓塞复发的价值 结果显示,血清 TNF-α、PTX3 水平及二者联合预测急性肺栓塞复发曲线下面积分别为 0.770、0.676、0.820,以二者联合预测急性肺栓塞复发效能最好,见图 1,表 5。

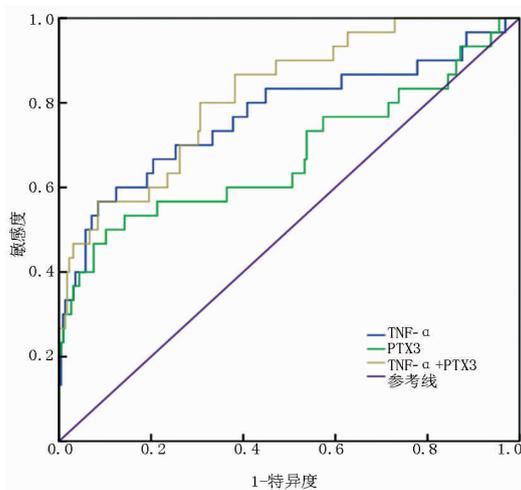


图 1 血清 TNF-α、PTX3 及二者联合预测急性肺栓塞复发的 ROC 曲线

3 讨论

急性肺栓塞是指肺动脉分支或主干由内源性或外源性栓子堵塞导致肺循环出现障碍的一种临床病症^[11-14]。由于临床对急性肺栓塞缺乏足够的认知和重视,尤其是基层医院常因误诊或漏诊延误患者病情,诱发生命危险,导致患者病死率较高。临床研究结果显示,急性肺栓塞患者在治疗后 10 年内有复发风险,且复发率较高^[15-17]。因此寻找与患者复发密切相关的指标有利于改善预后情况。

表 5 血清 TNF- α 、PTX3 水平及二者联合对急性肺栓塞复发的预测价值

指 标	AUC	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	约登指数
TNF- α	0.770	2.89 ng/ml	56.67	91.56	0.713 ~ 0.820	48.22
PTX3	0.676	3.42 μ g/L	50.00	89.78	0.615 ~ 0.733	39.78
TNF- α + PTX3	0.820	—	80.00	68.89	0.767 ~ 0.865	48.89

急性肺栓塞后,肺内可发生广泛炎症反应,且患者首次发病时患者接受溶栓及抗凝治疗,肺部血管较为脆弱,易导致静脉血管损伤,增加肺栓塞及血栓形成的风险。另外,在治疗过程中损伤血管的同时可促进机体释放炎症活性物质,进而促进凝血因子的活性及炎症反应的发生,增加凝血倾向,使患者血流动力学发生改变^[18-19]。临床研究显示,治疗后急性肺栓塞患者炎症反应水平随着血栓溶解吸收逐渐降低,一定程度可反映溶栓效果^[20]。TNF- α 主要由肥大细胞、巨噬细胞分泌,促进嗜中性粒细胞、T 细胞、巨噬细胞活化,增加其他炎症介质的分泌。TNF- α 也能通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子 κ B(NF- κ B) 下游传导信号途径扩大炎症反应,将炎症反应信号传递到表达细胞因子受体的细胞及邻近组织,进而诱导细胞炎症反应,引发细胞损伤^[21]。本研究结果显示,急性肺栓塞复发组血清 TNF- α 水平较预后良好组明显升高。提示 TNF- α 可能在急性肺栓塞复发过程中起促进作用。可能是由于高水平的 TNF- α 诱导释放更多的白介素-18(IL-18) 等炎症因子,促进炎症反应的发生,进而使急性肺栓塞复发。

PTX3 与 C-反应蛋白都属于正五聚蛋白,为近年来新发现的急性期反应蛋白,主要由巨噬细胞、单核细胞产生的 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子调节生成^[22]。PTX3 也能够以颗粒形式在中性粒细胞中储存,当中性粒细胞受到适当刺激时可释放大量的 PTX3,在局部起抗微生物作用。健康人体内 PTX3 水平呈低表达,炎症反应刺激后会迅速升高。有研究表明,PTX3 在风湿性关节炎、肺结核、慢性阻塞性肺炎等疾病中呈高表达^[23],能够与 TNF- α 诱导蛋白 6 结合,通过细胞外基质的稳定结构参与组织修复过程;也可与 P-选择素结合,参与炎症细胞的聚集等炎症反应。有研究显示,PTX3 高表达能够使血清 IL-1 β 、单核细胞趋化因子蛋白-1 等炎症因子水平升高,促进肺损伤发展^[24-25]。近年来多项研究发现,PTX3 在急性心肌梗死、血管炎、败血症、结核病等多种炎症疾病中表达增高,也被认为是能够反映组织损伤程度和炎症反应的血清标志物^[26-27]。但是 PTX3 与急性肺栓塞短期预后的关系尚不明确,本研究发现,急性肺栓塞复发组血清 PTX3 表达水平明显高于预后良好组。提示 PTX3 可能促进急

性肺栓塞复发。推测其原因可能是 TNF- α 等炎症因子诱导 PTX3 的生成,引发炎症反应,使肺部损伤加重。本研究还对影响急性肺栓塞复发的相关因素行 Logistic 回归分析,结果显示,高水平的 IL-1 β 、TNF- α 、PTX3、MCP-1、ICAM-1 均为急性肺栓塞复发的独立危险因素。提示对急性肺栓塞治疗后患者进行血清 TNF- α 、PTX3 水平检测,可预测急性肺栓塞复发情况。另外,本研究中血清 TNF- α 、PTX3 水平及二者联合预测急性肺栓塞复发的曲线下面积分别为 0.770、0.676、0.820,表明血清 TNF- α 、PTX3 水平是预测急性肺栓塞复发的有效指标,且二者联合预测价值更高。

综上所述,急性肺栓塞治疗后复发患者血清中 TNF- α 、PTX3 呈高表达,为影响急性肺栓塞治疗后复发的独立危险因素,检测血清 TNF- α 、PTX3 可能帮助预测患者复发情况,二者联合可更好地预测急性肺栓塞复发。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

矫翠婷:设计研究方案,课题设计,实施研究过程,论文撰写;王新桐:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王斐:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;周红:进行统计学分析

参考文献

- [1] Liu T, Liu F, Kang J. Let-7b-5p is involved in the response of endoplasmic reticulum stress in acute pulmonary embolism through up-regulating the expression of stress-associated endoplasmic reticulum protein 1[J]. IUBMB Life, 2020, 72(8):1725-1736. DOI:10.1002/iub.2306.
- [2] 沈聪,周晟,于楠,等. 基于计算机辅助检测对急性肺栓塞栓子的定量研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(5):370-373. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.05.015.
- [3] 扶泽南,杨龙,田野,等. 左侧房室旁道消融术后急性肺栓塞死亡患者心电图演变 1 例[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(10):106-107. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.10.024.
- [4] Pourtaghi-Anvarian S, Mohammadi S, Hamzeh-Mivehroud M, et al. Characterization of the novel anti-TNF- α single-chain fragment antibodies using experimental and computational approaches[J]. Prep Biochem Biotechnol, 2019, 49(1):38-47. DOI:10.1080/10826068.2018.1487855.
- [5] Gao P, Tang K, Lu Y, et al. Pentraxin 3 promotes airway inflammation in experimental asthma[J]. Respir Res, 2020, 21(1):45-56. DOI:10.1186/s12931-020-01499-6.
- [6] 王钊,王列,尹梅,等. 正五聚体蛋白 3 评估小儿脓毒症严重程度

- 度及心血管功能损害的价值[J]. 河北医药, 2018, 40(10): 1483-1487. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2018.10.009.
- [7] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3):197-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.
- [8] 游慧,陈方,李恒,等. 糖尿病视网膜病变伴高尿酸血症患者血清 IL-1 β 、TNF- α 检测意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13):1578-1581. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.012.
- [9] Ahmmed B, Kampo S, Khan M, et al. Rg3 inhibits gemcitabine-induced lung cancer cell invasiveness through ROS-dependent, NF- κ B-and HIF-1 α -mediated downregulation of PTX3[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7):10680-10697. DOI:10.1002/jcp.27731.
- [10] Gu R, Lei B, Jiang C, et al. Glucocorticoid-induced leucine zipper suppresses ICAM-1 and MCP-1 expression by dephosphorylation of NF- κ B p65 in retinal endothelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1):631-641. DOI:10.1167/iov.16-20933.
- [11] 黄海宁,梁培. 肺栓塞患者使用碘造影剂出现迟发型过敏反应 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19):2014-2015. DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp.2019.19.21.
- [12] 刘琳,朱红江,张燕,等. 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[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4):335-338,343. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.04.003.
- [13] 陈艳梅,武云涛,张薇,等. 血浆 D-二聚体在老年男性冠心病患者合并急性静脉血栓形成时的变化及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12):1204-1207. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.004.
- [14] 王秋桐,吴爽,刘颖,等. 阿替普酶与尿激酶初始溶栓治疗中老年急性肺栓塞患者治愈率与安全性的 Meta 分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(7):88-95. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.017.
- [15] 张鑫,董丽霞,曹洁,等. 急性肺栓塞患者复发的危险因素分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(5):514-517. DOI:10.7507/1671-6205.201801054.
- [16] 张辉,胡海波,罗勤. 肺血管疾病介入治疗的现状与进展[J]. 中国医药, 2020, 15(2):307-310. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.02.036.
- [17] 苏美如,邓碧玉,罗敏著. 丹参川芎嗪注射液联合低分子肝素钠治疗肺栓塞的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(16):129-132.
- [18] 柴海强. 丹红注射液联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效及其对凝血功能、血管内皮功能、炎性反应的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(1):70-74. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.015.
- [19] 张艳,郭山,祝家成,等. 不同 CT 窗技术及后处理技术对肺栓塞的诊断价值[J]. 中国现代医生, 2020, 58(17):141-143.
- [20] 周怀海,秦志强,覃少佳,等. 肺栓塞患者治疗后炎症指标变化与血栓近期溶解的关系[J]. 中国急救医学, 2018, 38(10):847-853. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2018.10.004.
- [21] Ye Y, Zhong X, Li N, et al. Protective effects of liraglutide on glomerular podocytes in obese mice by inhibiting the inflammatory factor TNF- α -mediated NF- κ B and MAPK pathway[J]. Obes Res Clin Pract, 2019, 13(4):385-390. DOI:10.1016/j.orcp.2019.03.003.
- [22] 陈建军,汪雁博,范卫泽,等. B 型钠尿肽、C-反应蛋白和正五聚蛋白 3 在急性肺栓塞肺动脉高压早期诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17):4164-4167. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.17.026.
- [23] 夏炎热·艾尔肯,吴婷,朱晴,等. 正五聚蛋白 3 在风湿性疾病中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(10):696-698. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.10.012.
- [24] 许娟娟,王希文,卢江. 埃克替尼联合全胸腔镜肺叶切除术对老年晚期非小细胞肺癌患者血清 PTX3 及 CCL20 水平的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(12):85-87. DOI:10.13704/j.cnki.jyyx.2018.12.027.
- [25] Parente R, Sobacchi C, Bottazzi B, et al. The long pentraxin PTX3 in bone homeostasis and pathology[J]. Front Immunol, 2019, 10(1):2628. DOI:10.3389/fimmu.2019.02628.
- [26] 李泉,陈国宁,李高俊. 艾司洛尔联合曲美他嗪治疗急性心肌梗死的疗效及对血清 NT-proBNP、sT2、PTX3 水平的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8):975-977. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2019.08.21.
- [27] Rathore M, Girard C, Ohanna M, et al. Cancer cell-derived long pentraxin 3 (PTX3) promotes melanoma migration through a toll-like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B signaling pathway[J]. Oncogene, 2019, 38(7):5873-5889. DOI:10.1038/s41388-019-0848-9.

(收稿日期:2020-10-12)

作者·编者·读者

《疑难病杂志》参考文献引用技巧

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

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.003

论著·临床

血管外肺水指数结合血浆大内皮素-1 对感染性休克并发 ARDS 患者预后的预测价值

梁华兵, 李红梅, 李小英, 桂大芳, 韩文龙

基金项目: 重庆市卫生健康委员会医学科研项目(2018MSXM187)

作者单位: 405400 重庆市开州区人民医院重症医学科(梁华兵、李小英、桂大芳、韩文龙), 呼吸内科(李红梅)

通信作者: 李红梅, E-mail: 603953176@qq.com

【摘要】目的 分析血管外肺水指数(EVLWI)和血浆大内皮素-1(PIE-1)对感染性休克并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后的预测价值。**方法** 选取2016年1月—2020年3月重庆市开州区人民医院重症医学科收治的感染性休克并发ARDS患者82例作为研究对象,根据28d预后结局分为生存组45例,死亡组37例。比较2组EVLWI、血浆大内皮素-1水平。分析EVLWI、PIE-1水平对患者预后诊断价值及感染性休克并发ARDS患者预后的影响因素。**结果** 死亡组患者PaO₂/FiO₂值显著低于生存组,APACHE II评分、SOFA评分、EVLWI、血浆大内皮素-1水平显著高于生存组($t/P=2.267/0.026, 7.142/0.000, 3.440/0.001, 2.685/0.009, 7.493/0.000$)。入院1~3d生存组EVLWI、PIE-1水平均逐渐降低,而死亡组则逐渐升高($F/P=16.799/0.000, 9.975/0.000; 10.139/0.000, 28.616/0.000$),同一时点死亡组EVLWI、PIE-1水平均高于生存组(EVLWI: $t/P=3.771/0.000, 10.129/0.000, 15.960/0.000$; PIE-1: $t/P=14.063/0.000, 18.194/0.000, 23.463/0.000$)。死亡组患者EVLWI与血浆大内皮素-1水平呈正相关($r=0.421, P=0.009$)。二者联合预测感染性休克并发ARDS患者死亡的曲线下面积为0.898,敏感度为81.10%,特异度为91.10%,约登指数为0.722。高APACHE II评分、高SOFA评分、高EVLWI水平、高PIE-1水平是影响感染性休克并发ARDS患者死亡发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** EVLWI、PIE-1水平是感染性休克并发ARDS患者死亡的独立危险因素,二者联合检测对该疾病患者死亡预测价值较高。

【关键词】 感染性休克;急性呼吸窘迫综合征;血管外肺水指数;大内皮素-1;预后

【中图分类号】 R631.4 **【文献标识码】** A

The predictive value of extravascular lung water index combined with plasma large endothelin-1 on the prognosis of patients with septic shock complicated by ARDS

Liang Huabing*, Li Hongmei, Li Xiaoying, Gui Dafang, Han Wenlong. * Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China

Corresponding author: Li Hongmei, E-mail: 603953176@qq.com

Funding program: Medical Research Project of Chongqing Health Committee (2018MSXM187)

【Abstract】 Objective To analyze the predictive value of extravascular lung water index (EVLWI) and plasma large endothelin-1(PIE-1) on the prognosis of patients with septic shock complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** From January 2016 to March 2020, 82 patients with septic shock and ARDS who were admitted to the Department of Critical Care Medicine, Kaizhou District People's Hospital, Chongqing City were selected as the study objects. According to the 28-day prognostic outcome, they were divided into survival group 45 cases and death group 37 cases. Compare the levels of EVLWI and plasma large endothelin-1 in the two groups. Analyze the prognostic value of EVLWI and plasma large endothelin-1 level and the factors affecting the prognosis of patients with septic shock and ARDS. **Results** The PaO₂/FiO₂ value of the death group was significantly lower than that of the survival group, and the APACHE II score, SOFA score, EVLWI, and plasma large endothelin-1 levels were significantly higher than those of the survival group ($t/P=2.267/0.026, 7.142/0.000, 3.440/0.001, 2.685/0.009, 7.493/0.000$). The levels of EVLWI and plasma large endothelin-1 in the survival group decreased gradually after admission for 1 to 3 days, while those in the death group increased gradually ($F/P=16.799/0.000, 9.975/0.000; 10.139/0.000, 28.616/0.000$), at the same time the EVLWI and plasma large endothelin-1 levels in the death group were higher than those in the survival group (EVLWI: $t/P=3.771/0.000, 10.129/0.000, 15.960/0.000$; PIE-1: $t/P=14.063/0.000, 18.194/0.000, 23.463/0.000$). There was a positive correlation between EVLWI and

plasma large endothelin-1 level in the death group ($r=0.421$, $P=0.009$). The area under the curve for predicting the death of patients with septic shock complicated by ARDS is 0.898, sensitivity is 81.10%, specificity is 91.10%, and Youden index is 0.722. High APACHE II score, high SOFA score, high EVLWI level, and high plasma large endothelin-1 level are independent risk factors that affect the death of patients with septic shock complicated by ARDS ($P<0.05$). **Conclusion** EVLWI and plasma large endothelin-1 levels are independent risk factors for death in patients with septic shock complicated by ARDS, and the combined detection of the two has a higher predictive value for death in patients with this disease.

[Key words] Septic shock; Acute respiratory distress syndrome; Extravascular lung water index; Big endothelin-1; Prognosis

感染性休克是一种由革兰阴性菌等微生物及其衍生物感染引起的组织血流分布异常或灌注不足的脓毒症伴休克综合征,又称脓毒性休克。若不及时有效地临床诊断、监测或治疗,患者易出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等并发症^[1]。ARDS 是一种因急性肺损伤引起的急性呼吸困难症,全身性感染所致肺损伤是影响 ARDS 患者死亡发生的主要原因。近年来感染性休克合并 ARDS 发病率和病死率均较高,临床有效诊断和治疗有助于患者预后改善^[2]。周小林等^[3]在慢性阻塞性肺疾病研究中发现,血管外肺水指数(EVLWI)与肺组织损伤程度有关,可作为患者呼吸功能监测指标。Machuca 等^[4]研究报道,肺移植患者外周血大内皮素水平明显升高,对患者肺移植后肺功能下降具有一定评估价值。基于 EVLWI、大内皮素-1(PIE-1)水平在感染性休克合并 ARDS 中共同检测未有报道,现检测感染性休克合并 ARDS 患者 EVLWI、PIE-1 水平,分析二者对患者死亡预后预测价值,以期临床诊治该疾病提供一定依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 1 月—2020 年 3 月重庆市开州区人民医院重症医学科收治的感染性休克并发 ARDS 患者 82 例作为研究对象,男 47 例,女 35 例,年龄 52~78(64.83±18.82)岁。基础疾病:高血压 41 例,糖尿病 33 例,冠心病 26 例;感染部位:肺部感染 27 例,腹部感染 41 例,泌尿系统感染 14 例。根据 28 d 预后结局分为生存组 45 例,死亡组 37 例。生存组与死亡组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、合并高血压比例、合并糖尿病比例、合并冠心病比例、感染部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。死亡组患者氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)显著低于生存组,急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE II 评分)、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分高于生存组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 组患者临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	生存组($n=45$)	死亡组($n=37$)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	26/19	21/16	0.009	0.926
年龄(岁)	63.24±19.08	65.16±21.31	0.430	0.668
BMI(kg/m^2)	22.95±1.36	23.27±1.69	0.950	0.345
合并高血压[例(%)]	19(42.22)	22(59.46)	1.773	0.183
合并糖尿病[例(%)]	16(35.56)	17(45.95)	0.531	0.466
合并冠心病[例(%)]	12(26.67)	14(37.84)	0.711	0.399
感染部位[例(%)]			0.059	0.971
肺部	15(33.33)	12(32.43)		
腹部	22(48.89)	19(51.35)		
泌尿系统	8(17.78)	6(16.22)		
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	131.51±39.02	112.47±36.36	2.267	0.026
APACHE II 评分(分)	24.31±4.67	32.59±5.83	7.142	0.000
SOFA 评分(分)	11.36±2.01	13.05±2.44	3.440	0.001

1.2 病例选择标准 (1)诊断标准:ARDS 诊断符合欧洲危重症协会“ARDS 柏林定义”^[5];感染性休克诊断符合脓毒症与脓毒症休克国际指南^[6]。(2)纳入标准:①确诊为感染性休克并发 ARDS;②需行脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测;③均为初次治疗且临床资料完整;④无家族遗传史。(3)排除标准:①心、肾、肝脏功能严重不全者;②患有严重精神疾病者;③患有恶性肿瘤者;④患有慢性阻塞性肺疾病、大面积肺栓塞者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 PiCCO 指标监测:患者经锁骨下或颈内静脉留置静脉导管,与压力换能器、监护仪(型号 M8003AD,美国 Philips 公司)连接,监测中心静脉压(CVP)。由股动脉留置 PiCCO 动脉导管,经静脉导管、PiCCO 系统温度探头,与 PiCCO 监测仪(型号 PC8500,德国 Pulsion 公司)连接,采用经肺热稀释法测定 PiCCO 指标。测量时 5 s 内快速注入冰生理盐水 15 ml,需在 5 min 内进行 3 次弹丸注射,用 3 次测量值计算平均值,分别于患者入组时、1 d、2 d、3 d 时记录 EVLWI、全心舒张期末容量指数(GEDVI)、胸腔内血容量指数(ITBVI)等 PiCCO 监测指标。

1.3.2 PIE-1 水平检测:于入组时、1 d、2 d、3 d 时清

晨采集患者空腹肘静脉血 5 ml, 于抗凝管中静置 30 min 后, 离心血浆分装于无菌 EP 管中, 于 -80℃ 保存备用。采用 ELISA 法检测 PIE-1 水平, 严格按照试剂盒(上海樊克生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行 *t* 检验, 多时点比较采用 *F* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 使用 Logistic 回归模型分析影响感染性休克并发 ARDS 患者预后危险因素, 采用 ROC 曲线分析各指标诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者入组时 PiCCO 检测指标及 PIE-1 水平比较 2 组患者入组时, PiCCO 相关检测指标 GEDVI、ITBVI 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。死亡组患者 EVLWI、PIE-1 水平明显高于生存组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.2 2 组 EVLWI、PIE-1 水平动态变化比较 生存组 EVLWI、PIE-1 水平随时间延长均逐渐降低 ($P < 0.01$), 而死亡组均逐渐升高 ($P < 0.01$); 同一时点比较, 死亡组 EVLWI、PIE-1 水平均高于生存组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 2 组患者 EVLWI、PIE-1 水平动态变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	EVLWI(ml/kg)	PIE-1 (pmol/L)
生存组 (n=45)	1 d	10.70 ± 3.15	1.42 ± 0.51
	2 d	9.04 ± 2.72 ^a	1.21 ± 0.39 ^a
	3 d	7.40 ± 2.23 ^{ab}	1.02 ± 0.36 ^{ab}
死亡组 (n=37)	1 d	13.54 ± 3.67	3.19 ± 0.63
	2 d	15.35 ± 2.91 ^a	3.84 ± 0.87 ^a
	3 d	16.96 ± 3.18 ^{ab}	4.65 ± 0.96 ^{ab}
F/P 生存组内值		16.799/0.000	9.975/0.000
F/P 死亡组内值		10.139/0.000	28.616/0.000
t/P 1 d 组间值		3.771/0.000	14.063/0.000
t/P 2 d 组间值		10.129/0.000	18.194/0.000
t/P 3 d 组间值		15.960/0.000	23.463/0.000

注: 组内与 1 d 比较, ^a $P < 0.01$; 组内与 2 d 比较, ^b $P < 0.01$

2.3 EVLWI 与 PIE-1 水平相关性分析 死亡组患者 EVLWI 与 PIE-1 水平呈正相关 ($r = 0.421, P =$

0.009)。

2.4 EVLWI、PIE-1 水平对感染性休克并发 ARDS 患者预后评估价值 EVLWI 预测感染性休克并发 ARDS 患者死亡的曲线下面积 (AUC) 为 0.811, cut-off 值为 12.11 ml/kg, 敏感度为 70.30%, 特异度为 86.70%, 约登指数为 0.569。PIE-1 预测感染性休克并发 ARDS 患者死亡的 AUC 为 0.841, cut-off 值 2.24 pmol/L, 敏感度为 78.40%, 特异度为 82.20%, 约登指数为 0.606。二者联合预测感染性休克并发 ARDS 患者死亡的 AUC 为 0.898, 敏感度为 81.10%, 特异度为 91.10%, 约登指数为 0.722, 二者联合预测感染性休克并发 ARDS 患者效能最好, 见图 1。

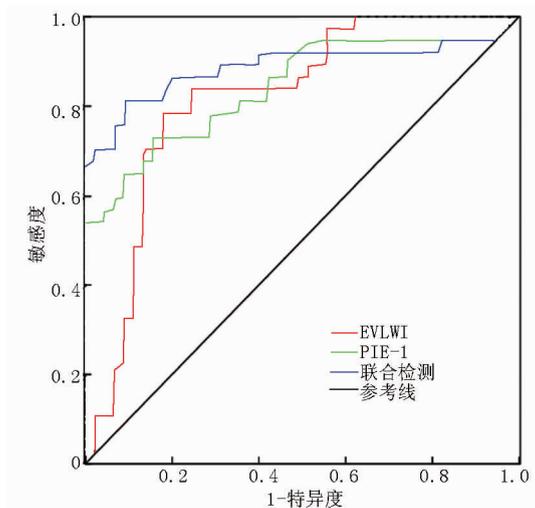


图 1 EVLWI、PIE-1 水平对感染性休克并发 ARDS 患者预后评估效能

2.5 影响感染性休克并发 ARDS 患者预后危险因素分析 以入组时患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、EVLWI 水平、PIE-1 水平平均值 (27.85 分、12.47 分、12.56 ml/kg、2.31 pmol/L) 为界, 分为高表达和低表达。Logistic 回归分析结果显示, 高 APACHE II 评分、高 SOFA 评分、高 EVLWI 水平、高 PIE-1 水平是影响感染性休克并发 ARDS 患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 2 组患者入组时 PiCCO 检测指标及 PIE-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EVLWI(ml/kg)	GEDVI(ml/m ²)	ITBVI(ml/m ²)	PIE-1 (pmol/L)
生存组	45	11.07 ± 3.31	683.61 ± 151.05	734.19 ± 169.04	1.75 ± 0.53
死亡组	37	13.46 ± 4.73	695.72 ± 163.14	752.48 ± 173.26	2.92 ± 0.87
t 值		2.685	0.348	0.482	7.493
P 值		0.009	0.728	0.631	0.000

表 4 影响感染性休克并发 ARDS 患者预后危险因素分析

指标	β 值	SE 值	wald 值	P 值	OR 值	95% CI
高 APACHE II 评分	0.671	0.315	4.543	0.033	1.957	1.055 ~ 3.628
高 SOFA 评分	0.873	0.389	5.036	0.025	2.394	1.117 ~ 5.132
高 EVLWI 水平	1.016	0.401	6.414	0.011	2.761	1.258 ~ 6.059
高 PIE-1 水平	1.121	0.435	6.641	0.010	3.068	1.308 ~ 7.197

3 讨论

感染性休克患者早期神志尚清,常出现烦躁、焦虑、紧张、恶心、呕吐、心率加快等症状。随着病情发展,患者逐渐表现出意识不清、心音低钝、呼吸浅速,若病情不能得到有效控制,患者将出现组织细胞缺氧缺血、机体代谢紊乱、功能障碍及急性心、肾、肝脏等器官功能衰竭^[7-9]。ARDS 为感染性休克并发症之一,严重影响患者生存率。本研究根据感染性休克并发 ARDS 患者预后结局分为生存组和死亡组,以研究影响其预后的因素和机制,对临床提高感染性休克并发 ARDS 治疗效果有重要意义。

本研究中,生存组与死亡组患者性别、年龄、BMI、感染部位及各基础疾病比例相比无显著差异,可排除上述因素/指标对本研究结果的干扰,使 2 组其他数据具有可比性。但与生存组相比,死亡组患者 PaO₂/FiO₂ 值明显降低,APACHE II 评分、SOFA 评分明显升高,表明初始肺功能损伤等病情更加严重的患者不良预后发生的几率较大。

EVLWI 是一种评价肺损伤严重程度的指标。高延秋等^[10] 研究报道,重症肺炎 ARDS 合并感染性休克患者中,死亡组 EVLWI 水平明显高于存活组,与患者预后有关。本研究结果显示,死亡组患者 EVLWI 明显高于生存组,与上述研究结果相似,提示 EVLWI 高水平可能对感染性休克并发 ARDS 患者不良预后发生具有较高的预测价值,还可能作为治疗靶点,提高临床治疗效果^[11-12]。本研究还发现,随入院时间增加,生存组 EVLWI 水平逐渐降低,而死亡组 EVLWI 水平逐渐升高,且同一时点死亡组 EVLWI 水平均较生存组高,表明生存组 EVLWI 水平随病情好转逐渐降低,而死亡组 EVLWI 水平随病情加重逐渐升高,EVLWI 水平越高表明患者病情越严重,进而提示患者不良预后的发生。EVLWI 水平可能通过反映机体血流动力学功能、肺功能损伤程度等预示病情严重程度及患者预后。

内皮素广泛存在于各种组织和细胞中,与血管生成和血管功能调节有关。Coelho 等^[13] 研究表明,内皮细胞中内皮素-1(ET-1) 过表达可持续引起血压升高和血管损伤。有研究证实,感染性休克患者经治疗后 ET-1 水平显著降低,预示病情有效缓解^[14-15]。大内皮

素-1 是 ET-1 前体,比 ET-1 具有更高诊断或评估价值^[16]。本结果显示,与生存组相比,死亡组患者血浆大内皮素-1 明显升高,且其水平在 1 d、2 d、3 d 时依次显著升高,表明血浆大内皮素-1 随患者病情加重而升高。研究表明,血管通透性增加导致心功能障碍等多器官功能衰竭,是感染性休克患者死亡主要原因^[17-19]。大内皮素-1 可能通过靶向 ET-1 影响血管平滑肌细胞迁移促进动脉内膜增生和血管闭塞等加重感染性休克^[20-21],另外可能通过促进肺动脉平滑肌细胞增殖等影响净释放速率和肺清除率改变等肺功能异常发生,进而促进感染性休克并发 ARDS 发生发展^[22-23]。

研究报道,EVLWI 是 ARDS 患者死亡独立危险因素,可较准确地评估患者预后^[24]。高水平血浆大内皮素-1 与患者病情加重、心血管死亡率升高有关,可作为预测肥厚性心肌病患者预后的生物标志物^[16]。APACHE II 评分、脓毒症严重程度、合并真菌感染等还可能作为影响感染性休克和 ARDS 患者预后不良的危险因素^[25-26]。本研究结果显示,高 APACHE II 评分、高 SOFA 评分、高 EVLWI 水平、高血浆大内皮素-1 水平是影响感染性休克并发 ARDS 患者死亡发生的独立危险因素,与以往研究结果相似,进一步提示高 EVLWI 水平、高大内皮素-1 水平与感染性休克并发 ARDS 患者较高病死率有关。本研究还发现,死亡组患者 EVLWI 与血浆大内皮素-1 水平呈正相关,且二者联合预测感染性休克并发 ARDS 患者死亡的 AUC 及敏感度、特异度均较高,表明二者联合检测对感染性休克并发 ARDS 患者死亡预测价值较高,可作为相关辅助指标,较准确预测该疾病患者死亡结局。

综上所述,死亡组患者 EVLWI、血浆大内皮素-1 水平明显高于生存组,是感染性休克并发 ARDS 患者死亡发生的独立危险因素,二者联合检测对该疾病患者死亡预测价值较高。但由于本研究方法较为简单、纳入样本较少,具体预测机制尚需进一步深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

梁华兵:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李红梅:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;李小英:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;桂大芳:进行统计学分析;韩文龙:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 王金莉,陈杰明,穆恩. PICCO 技术对感染性休克并发急性呼吸窘迫综合征患者液体管理和预后的改善作用分析[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(9):737-740. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.09.016.
- [2] 陈牡丹,陈健良,王金柱,等. C-反应蛋白与血清白蛋白比值预

- 测感染性休克患者发生急性呼吸窘迫综合征的价值分析[J]. 中国急救医学, 2018, 38(2): 164-168. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2018.02.015.
- [3] 周小林, 陈晓鑫. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭患者血管外肺水指数及胸腔内血容积指数检测的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10): 2387-2389. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.10.035.
- [4] Machuca TN, Cypel M, Zhao Y, et al. The role of the endothelin-1 pathway as a biomarker for donor lung assessment in clinical ex vivo lung perfusion[J]. J Heart Lung Transpl, 2015, 34(6): 849-857. DOI:10.1016/j.healun.2015.01.003.
- [5] 俞森洋. 对急性呼吸窘迫综合征诊断新标准(柏林定义)的解读和探讨[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(1): 1-4. DOI:10.7507/1671-6205.20130001.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637. DOI:10.1007/s00134-012-2769-8.
- [7] 辛璐, 张扬. 血清 PCT、CRP、cTnI 及 NT-pro BNP 水平与感染性休克患者病情危重程度的相关性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3): 207-211. DOI:10.11768/nkjwzzzz20200308.
- [8] 吴忠勇, 王小智, 王金忠, 等. 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[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(2): 127-131. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.005.
- [9] 谭乐明, 杨成, 周水英, 等. 脓毒症的早期诊断相关研究进展[J]. 中国医药, 2020, 15(5): 796-800. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.05.039.
- [10] 高延秋, 张根生, 李双凤, 等. 血管外肺水指数联合血管内皮生长因子受体 1 对重症肺炎 ARDS 合并感染性休克患者预后的评估[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(12): 1381-1387. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.12.013.
- [11] Wernly B, Haumann S, Masyuk M, et al. Extravascular lung water index and Halperin score to predict outcome in critically ill patients[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(17-18): 505-510. DOI:10.1007/s00508-018-1370-8.
- [12] 林诗惠. 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[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(12): 1288-1291, 1296. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.026.
- [13] Coelho SC, Berillo O, Caillon A, et al. Three-month endothelial human endothelin-1 overexpression causes blood pressure elevation and vascular and kidney injury[J]. Hypertension, 2018, 71(1): 208-216. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09925.
- [14] 李立为, 王智超, 刘明蓉, 等. 生脉注射液在高龄感染性休克患者中的应用价值及对内皮素 1 和一氧化氮表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(9): 1956-1958. DOI:10.11816/cn.ni.2017-163279.
- [15] 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.
- [16] Zhang C, Tian J, Jiang L, et al. Prognostic value of plasma big endothelin-1 level among patients with three-vessel disease: A cohort study[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(11): 959-969. DOI:10.5551/jat.47324.
- [17] 黄莉莉, 缪华杰, 陆洋, 等. 肺血管通透性指数和降钙素原与感染性休克相关的急性呼吸窘迫综合征的关系[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2018, 38(5): 547-551. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2018.05.013.
- [18] 唐勇, 刘川. 连续性血液净化联合抗菌药治疗急性呼吸窘迫综合征并肺部感染的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(10): 89-92. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.016.
- [19] 余凤, 蒋双兰, 杜邦. 急性肺损伤及急性呼吸窘迫综合征肺部超声表现初步观察[J]. 中国现代医生, 2019, 57(34): 113-116, 120.
- [20] Klapa S, Müller A, Koch A, et al. Decreased endothelin receptor A autoantibody levels are associated with early ischaemic events in patients with giant-cell arteritis[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(10): 1443-1444. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215341.
- [21] Chen Y, Li JX, Song Y, et al. Plasma big endothelin-1 and stent thrombosis: An observational study in patients undergoing percutaneous coronary intervention in China[J]. Thrombo Res, 2017, 159(1): 5-12. DOI:10.1016/j.thromres.2017.09.013.
- [22] Chang CC, Chuang CL, Hsin IF, et al. A high-dose rapamycin treatment alleviates hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats[J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(1): 32-40. DOI:10.1097/JCMA.000000000000194.
- [23] Latus H, Karanatsios G, Basan U, et al. Clinical and prognostic value of endothelin-1 and big endothelin-1 expression in children with pulmonary hypertension[J]. Heart, 2016, 102(13): 1052-1058. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308743.
- [24] Ma S, Zhao M L, Wang K, et al. Association of Ang-2, vWF, and EVLWI with risk of mortality in sepsis patients with concomitant ARDS: A retrospective study[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(5): 950-956. DOI:10.1016/j.jfma.2019.11.005.
- [25] 杨斌, 王锦权, 陶晓根, 等. 影响感染性休克患者预后高危因素的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(9): 1078-1082. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.004.
- [26] 李兴杰, 余静, 黄文娟, 等. ICU 创伤患者发生 ARDS 的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(10): 978-982. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.015.

(收稿日期:2020-08-18)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.004

论著·临床

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 Epworth 嗜睡评分与甲状腺激素的相关性

王海月, 燕存子, 戴月梅, 夏宇, 孙峰, 王在义

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C207)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心

通信作者: 王在义, E-mail: wzaiyi9981@163.com

【摘要】目的 分析阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者甲状腺激素水平与患者 Epworth 嗜睡评分(ESS)的关系。**方法** 选取2018年1月—2019年12月新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心收治 OSAHS 患者 83 例为研究对象,入院时参照 ESS 评分评估患者嗜睡程度,分为轻度嗜睡组($n=51$)和中重度嗜睡组($n=32$);采集患者基线资料,比较各组血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、瘦素水平,并分析甲状腺激素水平与 ESS 评分的相关性。**结果** 中重度嗜睡组 TSH、 FT_4 水平低于轻度嗜睡组,瘦素水平高于轻度嗜睡组($t=3.942, 5.252, 8.661, P$ 均 <0.001);TSH、 FT_4 水平与 OSAHS 患者 ESS 评分呈负相关($r=-0.526, -0.500, P$ 均 <0.001);TSH、 FT_4 低表达,瘦素过表达是患者嗜睡程度加重的危险因素($OR=18.401, 12.096, 54.493, P$ 均 <0.05)。TSH、 FT_4 预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险的 AUC 分别为 0.896、0.873,两者联合检测的 AUC 为 0.901。**结论** OSAHS 患者的甲状腺激素(TSH、 FT_4)水平与 ESS 评分呈负相关,TSH、 FT_4 低表达可能提示 OSAHS 患者嗜睡程度加重。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;Epworth 嗜睡评分;甲状腺激素;相关性

【中图分类号】 R562.1

【文献标识码】 A

Correlation between Epworth sleepiness score and thyroid hormones in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Wang Haiyue, Yan Cunzi, Dai Yuemei, Xia Yu, Sun Feng, Wang Zaiyi, Respiratory and Respiratory Critical Care Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830054, China

Corresponding author: Wang Zaiyi, E-mail: wzaiyi9981@163.com

Funding program: Natural Science Foundation Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2018D01C207)

【Abstract】 Objective To detect thyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), to analyze the relationship between thyroid hormone levels and the Epworth Sleepiness Score (ESS) of patients. **Methods** 83 patients with OSAHS admitted to the Respiratory and Respiratory Critical Care Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to December 2019 were selected as the research subjects; on admission, referred to the ESS score to evaluate the sleepiness of the patients and divided them into groups; collected baseline data of patients, compared various laboratory indicators, focused on comparing the levels of thyroid hormones [serum thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4)], and analyzed the correlation between thyroid hormone levels and ESS score. **Results** Among 83 OSAHS patients, 51 cases were mild sleepiness; 32 cases were moderate to severe sleepiness; the TSH and FT_4 levels of the moderate to severe sleepiness group were lower than those of the mild sleepiness group, and the leptin level was higher than that of the mild sleepiness group ($t=3.942, 5.252, 8.661, both P<0.001$); thyroid hormones (TSH, FT_4) were negatively correlated with the ESS score of OSAHS patients ($r=-0.526, -0.500, all P<0.001$); low expression of TSH and FT_4 and overexpression of leptin were the influencing factors for the aggravation of sleepiness in patients ($OR=18.401, 12.096, 54.492, P<0.05$); the combination of TSH and FT_4 predicted the AUC of the risk of increased sleepiness in OSAHS patients were 0.901, which were higher than 0.896 and 0.873 of TSH and FT_4 . **Conclusion** The level of thyroid hormones (TSH, FT_4) in OSAHS patients is negatively correlated with the ESS score. Low expression of TSH and FT_4 may indicate the risk of increased degree of sleepiness in OSAHS patients.

【Key words】 Obstructive sleep apnea syndrome; Epworth sleepiness score; Thyroid hormone; Correlation

上呼吸道狭窄及阻塞可引起阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAHS), 据报道, OSAHS 中男性发病率为 3% ~ 7%, 女性为 2% ~ 5%, 肥胖及中老年群体发病率较高, 其可降低患者生活质量^[1]。研究显示, 采取积极有效措施早期评估、判断 OSAHS 患者病情至关重要, 对指导早期干预、促进患者良性预后具有重要意义^[2]。Epworth 嗜睡评分 (ESS) 是用来评估 OSAHS 患者日常生活不同情况下的白天嗜睡程度, 与 OSAHS 病情程度密切相关^[3-4]。研究发现, OSAHS 患者常合并甲状腺疾病, 随着甲状腺内分泌调节机制紊乱加重 OSAHS 患者病情亦加重^[5]。因此推测 OSAHS 患者 ESS 评分与甲状腺激素具有一定联系, 但目前关于此类研究较少。现观察 OSAHS 患者甲状腺激素水平状况, 并分析甲状腺激素水平与 ESS 评分的关系, 为早期预测、干预 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险提供依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心收治 OSAHS 患者 83 例为研究对象, 男 54 例, 女 29 例; 年龄 41 ~ 68 (56.47 ± 5.21) 岁; 体质指数 (BMI) 18.9 ~ 28.7 (24.24 ± 1.28) kg/m²; 合并基础疾病: 高血压 21 例, 糖尿病 15 例, 血脂异常 12 例; 呼吸暂停低通气指数 (AHI) ≤ 15 次/h 57 例, > 15 次/h 26 例; 美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级^[6]: I 级 32 例, II 级 41 例, III 级 10 例。以 ESS 评分高低分组: 6 分 < 总分 ≤ 11 分纳为轻度嗜睡组, 总分 > 11 分纳为中

重度嗜睡组。2 组患者临床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批准, 患者及家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合“阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (基层版)”^[7] 中 OSAHS 诊断标准, 经心电图、睡眠监测等确诊; ②患者在本院接受治疗并获得随访; ③患者依从性好; ④精神正常, 可正常沟通交流。(2) 排除标准: ①单纯鼾症患者; ②合并重要脏器病变; ③既往存在甲状腺疾病病史; ④合并甲状腺癌、肺癌等恶性肿瘤; ⑤伴自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 ESS 评分^[8]: 入院时向每位患者讲解 ESS 量表内容及评价意义等, 使患者完全理解量表中每项内容, 并协助完成量表的填写。ESS 量表共包括 8 个条目, 每个条目 0 ~ 3 分 (从不打盹记为 0 分, 很少打盹记为 1 分, 有时打盹记为 2 分, 经常打盹记为 3 分), 总分为 24 分, 分数越高, 提示患者嗜睡越严重。

1.3.2 甲状腺功能与瘦素指标检测: 患者入院后次日清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml, 置于 EDTA 抗凝管中混合均匀, 室温下放置 30 min, 离心取血清于 -80℃ 环境下保存待检; 采用罗氏 cobase601 型电化学发光免疫分析仪 (美国罗氏公司生产) 及原装试剂测定血清促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄) 等水平; 并采用放射免疫法测定血清瘦素水平, 试剂盒由美国 DSL 公司提供; 操作过程均严格遵照说明书进行。

表 1 2 组患者相关资料比较 [例(%)]

项目		轻度嗜睡组 (n = 51)	中重度嗜睡组 (n = 32)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
性别	男	34 (66.67)	20 (62.50)	0.150	0.698
	女	17 (33.33)	12 (37.50)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		56.62 ± 5.19	56.23 ± 5.13	0.335	0.739
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		25.36 ± 2.13	25.06 ± 2.10	0.628	0.532
基础疾病	有	32 (62.75)	16 (50.00)	1.310	0.252
	无	19 (37.25)	16 (50.00)		
NYHA 分级	I 级	20 (39.22)	12 (37.50)	0.429	0.668
	II 级	26 (50.98)	15 (46.88)		
	III 级	5 (9.80)	5 (15.62)		
AHI	≤ 15 次/h	37 (72.55)	20 (62.50)	0.923	0.337
	> 15 次/h	14 (27.45)	12 (37.50)		
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)		2.01 ± 0.32	2.15 ± 0.35	1.871	0.065
既往治疗史	有	9 (17.65)	5 (15.62)	0.078	0.780
	无	42 (82.35)	27 (84.38)		
家族遗传史	有	11 (21.57)	6 (18.75)	0.096	0.757
	无	40 (78.43)	26 (81.25)		

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;经单项目 Logistic 回归分析,并建立 Logistic 多元回归模型,分析标志物对 OSAHS 患者嗜睡程度的影响;相关性采用一般线性双变量 Pearson 直线相关检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC),并计算曲线下面积(AUC),以检验甲状腺激素预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险的价值,AUC 值 >0.9 表示预测性能较高,0.7~0.9 表示有一定预测性能,0.5~0.7 表示预测性能较差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 OSAHS 患者 ESS 评分比较 OSAHS 患者 83 例中有轻度嗜睡表现 51 例(61.45%),ESS 评分(8.63 ± 2.01)分;中重度嗜睡 32 例(38.55%),ESS 评分(13.36 ± 2.04)分。2 组 ESS 评分比较,差异有统计学意义($t = 11.263, P < 0.001$)。

2.2 2 组甲状腺功能指标水平比较 中重度嗜睡组患者 TSH、FT₄ 水平低于轻度嗜睡组,差异有统计学意义($P < 0.01$);2 组 FT₃ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者甲状腺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TSH(mIU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
轻度嗜睡组	51	2.79 ± 0.82	5.35 ± 1.76	18.20 ± 3.02
中重度嗜睡组	32	2.10 ± 0.70	5.10 ± 1.73	14.65 ± 2.96
<i>t</i> 值		3.942	0.634	5.252
<i>P</i> 值		<0.001	0.528	<0.001

2.3 2 组瘦素水平比较 中重度嗜睡组瘦素水平为(14.69 ± 2.21) $\mu\text{g/L}$,高于轻度嗜睡组(10.61 ± 2.01) $\mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($t = 8.661, P < 0.001$)。

2.4 甲状腺激素水平与 OSAHS 患者 ESS 评分的相关性 经 Pearson 直线相关性检验结果显示,OSAHS 患者 ESS 评分与甲状腺激素(TSH、FT₄)呈负相关($r = -0.526、-0.500, P$ 均 < 0.001)。

2.5 影响 OSAHS 患者嗜睡程度危险因素的多元 Logistic 回归分析 将 OSAHS 患者嗜睡程度(ESS 评分)作为因变量(1 = 中重度嗜睡,0 = 轻度嗜睡),将血清 TSH、FT₄、瘦素作为自变量,建立多元 Logistic 回归模型,结果显示,TSH、FT₄ 低表达,瘦素高表达是 OSAHS 患者嗜睡程度加重的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

2.6 预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险价值分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 TSH、FT₄ 联合预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险的 AUC 为 0.901,高于 TSH、FT₄ 的 0.896、0.873,见表 4。

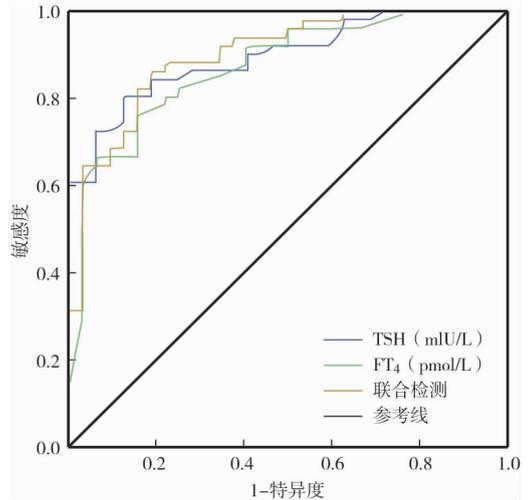


图 1 TSH、FT₄ 水平单独及联合预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险价值的 ROC 曲线

3 讨论

OSAHS 患者因夜间常出现呼吸暂停,易出现低氧

表 3 OSAHS 患者嗜睡程度影响因素的 Logistic 多元回归模型分析

项目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
TSH	2.912	0.827	12.399	<0.001	18.401	3.638 ~ 93.087
FT ₃	0.205	0.145	2.011	0.156	1.228	0.825 ~ 1.630
FT ₄	2.493	1.165	4.576	0.032	12.096	1.232 ~ 118.735
瘦素	3.998	2.114	3.577	0.042	54.493	0.865 ~ 3 433.216

表 4 甲状腺激素水平单独及联合预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险价值分析

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	<i>P</i> 值	特异度	敏感度	约登指数
TSH	2.919(mIU/L)	0.896	0.831 ~ 0.961	<0.001	0.625	0.961	0.586
FT ₄	15.105(pmol/L)	0.873	0.797 ~ 0.949	<0.001	0.500	0.941	0.441
联合	-	0.901	0.834 ~ 0.967	<0.001	0.625	0.980	0.605

血症及高碳酸血症,且夜间反复觉醒易导致患者白天嗜睡、焦虑等异常精神活动,对其生活及工作造成严重影响^[9-11]。因此,寻求积极有效的可准确评估 OSAHS 患者嗜睡及病情程度的检验方式十分必要。ESS 评分是评估患者主观嗜睡程度的重要量表,研究显示,ESS 评分可在一定程度上反映 OSAHS 患者病情严重程度,评估患者 ESS 评分,对早期预测、判定病情程度具有重要意义^[12-13]。

下丘脑—垂体—甲状腺轴(HPT轴)是人体重要的神经内分泌调节激素轴,在调节多种生理功能中发挥重要作用,据报道,OSAHS 患者常发生低氧血症且睡眠状态较差,容易损伤甲状腺激素调节轴,导致甲状腺相关激素水平异常^[14-16]。故推测甲状腺激素可能参与 OSAHS 发生及发展,与 ESS 评分具有一定联系。TSH、FT₃、FT₄ 均是常见的甲状腺激素,其中 FT₃ 是甲状腺滤泡细胞合成及分泌的激素,浓度与代谢状态一致,对诊断非甲状腺疾病也有一定价值^[17-18]。但本研究发现,轻度嗜睡组、中重度嗜睡组患者血清 FT₃ 水平比较并无明显差异,提示血清 FT₃ 可能不参与 OSAHS 发展。考虑原因可能为,与常规缺氧患者比较,OSAHS 患者快速动眼期时间较少,睡眠时体温调节中枢较正常人群兴奋,但是夜间容易受到刺激,增加肝脏及脂肪组织中相关脱碘酶活性,使 T₄ 脱碘转化为 T₃,T₄ 水平降低,但 T₃ 相对稳定^[19],与朱建华等^[20] 研究结果相似。

除观察 FT₃ 外,本研究还将 TSH、FT₄ 纳为主要甲状腺激素观察指标,其中 TSH 是一种含有 211 个氨基酸的糖蛋白,主要通过腺苷酸环化酶途径对甲状腺发挥一定作用,对调控甲状腺激素细胞生长、增殖等均有重要作用^[21-23]。FT₄ 是反映甲状腺功能的重要指标,在生理及病理状态下,可引起血浆甲状腺结合蛋白浓度改变^[24-25]。李树奇等^[26] 研究显示,反复间断低氧血症常使患者 HPT 轴调节功能受损,TSH 分泌减少、FT₄ 水平降低,而 OSAHS 患者常出现低氧血症。故推测 TSH 可能参与 OSAHS 发生及发展,与 ESS 评分具有一定联系。瘦素是一种循环激素,可通过血脑屏障作用于神经中枢系统,调节机体自主活动,在控制、调节体质量等方面起到重要作用,据报道,OSAHS 患者血液中瘦素水平较高^[27-28]。故推测瘦素与 OSAHS 病情具有一定联系。

本结果显示,与轻度嗜睡组比较,中重度嗜睡组患者 TSH、FT₄ 水平较低,且瘦素水平较高,经 Logistic 多元回归模型结果发现,TSH、FT₄ 低表达,瘦素高表达是 OSAHS 患者嗜睡程度加重的影响因素,提示 TSH、

FT₄、瘦素均可能参与 OSAHS 发生及发展;经相关性检验结果发现,TSH、FT₄ 与 OSAHS 患者 ESS 评分呈负相关,进一步证实甲状腺激素与 OSAHS 患者 ESS 评分的关系。分析原因可能为,OSAHS 与甲状腺疾病具有相似临床特征,OSAHS 常导致低氧血症及高碳酸血症,进而通过神经系统机制造成内分泌紊乱,损伤 HPT 轴,甲状腺激素分泌异常,加重 OSAHS 患者病情发展^[29-31]。而 ESS 评分是评估 OSAHS 患者病情的重要量表,且 TSH、FT₄ 均是甲状腺激素重要指标,因此 TSH、FT₄ 与 OSAHS 患者 ESS 评分呈负相关。但目前关于瘦素对 OSAHS 患者 ESS 评分影响的机制尚未明确,还需临床进一步证实。本研究绘制 ROC 曲线发现,TSH、FT₄ 水平单独及联合预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重风险的 AUC 均有一定价值,提示 TSH、FT₄ 可作为早期预测 OSAHS 患者嗜睡程度加重的重要指标,但本研究仍有一定局限,如仅选取 TSH、FT₃、FT₄ 这 3 个甲状腺激素指标进行分析,还有其他可能影响 OSAHS 患者 ESS 评分的甲状腺激素尚待临床进一步研究证实。

综上所述,OSAHS 患者甲状腺激素(TSH、FT₄)水平与 ESS 评分呈负相关,TSH、FT₄ 低表达可能提示 OSAHS 患者嗜睡程度有加重风险,建议可早期监测 OSAHS 患者甲状腺激素指标,以预测嗜睡程度加重风险,指导早期干预。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王海月:实施研究过程,论文撰写;燕存子:提出研究思路,课题设计,实施研究过程;戴月梅:设计研究方案,资料搜集整理,分析试验数据;夏宇:资料搜集整理,进行统计学分析;孙峰:实施研究过程,资料搜集整理;王在义:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(8): 1311-1322. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
- [2] Seguro F, Bard V, Sedkaoui K, et al. Screening obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in hypertensive patients: a comparative study of the efficiency of the Epworth sleepiness scale [J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 173-174. DOI: 10.1186/s12890-018-0737-y.
- [3] Bonzelaar LB, Salapat AM, Yang J, et al. Validity of the Epworth sleepiness scale as a screening tool for obstructive sleep apnea [J]. Laryngoscope, 2017, 127(2): 525-531. DOI: 10.1002/lar.26206.
- [4] Amra B, Javani M, Soltaninejad F, et al. Comparison of Berlin questionnaire, STOP-bang, and Epworth sleepiness scale for diagnosing obstructive sleep apnea in Persian patients [J]. Int J Prev Med, 2018, 9(1): 28-29. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_131_17.

- [5] 张仙强,李南方,姚晓光,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺转录因子-1 及甲状腺激素的相关性[J]. 中国临床研究,2017,30(4):433-436. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2017.04.001.
- [6] Dounya S, Mager YL, Oort FJ, et al. New York Heart Association class assessment by cardiologists and outpatients with congenital cardiac disease: a head-to-head comparison of three patient-based versions [J]. *Cardiol Young*, 2012, 22(1):26-33. DOI:10.1017/S1047951111000825.
- [7] 何权瀛,王莞尔. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(4):398-405. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.07.007.
- [8] Haghighi KS, Montazeri A, Montazeri A, et al. The Epworth Sleepiness Scale; translation and validation study of the Iranian version [J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(1):419-426. DOI:10.1007/s11325-012-0645-x.
- [9] Lin Z, Jiang K, Zhao L, et al. Detection on pharyngeal wall floppiness in patients with nonstructural factor-induced obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome Difference in position detection [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(9):2200-2205. DOI:10.1002/Lar.27082.
- [10] 谭晓丽,沈嘉诚,陈文字. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并肥胖症患者的治疗进展[J]. 中国现代医生,2020,58(31):189-192.
- [11] 张丽伟,董文泽,贾倩倩,等. 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[J]. 疑难病杂志,2020,19(9):931-935. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.016.
- [12] Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 36(5):57-70. DOI:10.1016/j.smrv.2016.10.004.
- [13] 王博谦,白云飞,张姝,等. 氧减指数联合 ESS 评分对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床诊断价值[J]. 广东医学,2019,40(15):2222-2224. DOI:10.13820/j.cnki.gdxy.20190294.
- [14] 陈晶,柯亭羽,舒筠然,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺功能减退症的相关性研究进展[J]. 医学综述,2018,24(23):4705-4709,4715. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2018.23.025.
- [15] Bielicki P, Przybyowski T, Kumor M, et al. Thyroid hormone levels and TSH activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 878(180):67-71. DOI:10.1007/5584_2015_180.
- [16] 卢琳,何杰,李培培,等. 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 [J]. 疑难病杂志,2020,19(8):778-784. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.006.
- [17] 胡皖平,刘瑞奎. 血清促甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素水平变化与年龄的相关性研究[J]. 实用老年医学,2019,33(7):713-715. DOI:10.3969/j.issn.1003-9198.2019.07.022.
- [18] Po W, Rui DU, Lin L, et al. Association between Free Triiodothyronine Levels and Peripheral Arterial Disease in Euthyroid Participants [J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30(2):128-133. DOI:10.3967/bes2017.016.
- [19] 梁燕,徐家欢,李文扬,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者下丘脑垂体甲状腺轴激素水平与抑郁状态的相关性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(8):591-595. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.08.006.
- [20] 朱建华,刘同赏,王爱英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺功能的相关性[J]. 中国综合临床,2015,31(8):715-717. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2015.08.012.
- [21] 马海丽,胡艳红,李万森. 甲亢患者血清促甲状腺激素水平与甲状腺激素及血糖、血脂代谢水平的相关性[J]. 中国实用医刊,2020,47(2):91-93. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2020.02.027.
- [22] Zhang Z, Boelen A, Bisschop PH, et al. Hypothalamic effects of thyroid hormone [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 15(12):143-148. DOI:10.1016/j.mce.2017.01.018.
- [23] 闫素英,姚淋尹,冯燕军. 阻塞性睡眠呼吸暂停与咽喉反流性疾病的伴发情况及治疗交叉反应 [J]. 中国医药,2020,15(8):1237-1240. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.08.021.
- [24] Korzeniowska KA, Brzeziński M, Szarejko K, et al. The association of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT₄) concentration levels with carbohydrate and lipid metabolism in obese and overweight teenagers [J]. *Endokrynol Pol*, 2019, 70(2):172-178. DOI:10.5603/EP.a2018.0090.
- [25] 孙东升,徐少坤,张丽,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关性高血压研究进展 [J]. 中国医药,2020,15(10):1642-1645. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.10.036.
- [26] 李树奇,林其昌. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者甲状腺激素水平的变化 [J]. 国际呼吸杂志,2011,31(13):1004-1007. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.013.011.
- [27] 贺群,李明晖. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征程度与血压变异性和血清瘦素相关性研究 [J]. 中华全科医学,2017,15(2):258-260. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.02.023.
- [28] Cundrie I, Somers VK, Singh P, et al. Low leptin concentration may identify heart failure patients with central sleep apnea [J]. *J Sleep Res*, 2018, 27(2):240-243. DOI:10.1111/jsr.12574.
- [29] 耿赫,王蓓. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺疾病的相关性研究进展 [J]. 国际呼吸杂志,2015,35(1):57-59. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2015.01.014.
- [30] 徐彦飞,李一禄,陈济明,等. 持续气道正压通气对非急性期卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者嗜睡及神经功能的改善作用 [J]. 中国医药科学,2020,10(5):19-22. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2020.05.005.
- [31] 杨珂,刘文君,梅彬彬,等. 甲状腺功能减退合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性分析 [J]. 中国临床医生杂志,2016,44(7):28-30. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2016.07.010.

(收稿日期:2020-09-23)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.005

论著·临床

生物免疫疗法联合放疗对小细胞肺癌患者肿瘤标志物及 T 淋巴细胞亚群水平的影响

李龙, 郑振东, 刘渤娜, 高霄丽, 芦洪波

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(20170540966)

作者单位: 110011 沈阳, 北部战区总医院肿瘤科

通信作者: 郑振东, E-mail: llqu52@163.com

【摘要】目的 观察生物免疫疗法联合放疗对小细胞肺癌(SCLC)患者肿瘤标志物及 T 淋巴细胞亚群水平的影响。**方法** 选取 2018 年 12 月—2019 年 12 月北部战区总医院肿瘤科治疗小细胞肺癌患者 62 例, 根据随机数字表法分为放疗组、联合治疗组(联合组), 每组 31 例。放疗组患者采取放疗, 联合组患者在放疗基础上联合生物免疫疗法。比较 2 组治疗效果, 治疗前后细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、T 淋巴细胞亚群变化, 并观察不良反应。**结果** 治疗后联合组治疗总有效率为 80.65%, 高于放疗组的 54.84% ($\chi^2 = 4.723, P = 0.029$)。与放疗组比较, 联合组治疗后, CYFRA21-1、CEA、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 水平均降低 ($t = 6.600, 7.286, 5.081, 16.900, 5.005, P$ 均 = 0.001); 联合组 $CD4^+$ 水平升高, $CD8^+$ 水平降低 ($t = 7.310, 7.018, P$ 均 = 0.001); 联合组不良反应发生率低于放疗组 (12.90% vs. 35.48%, $\chi^2 = 4.309, P = 0.037$)。**结论** 通过生物免疫疗法联合放疗对 SCLC 患者进行治疗, 可有效调控肿瘤标志物 CYFRA21-1、CEA 水平, 提高机体免疫能力, 有效抑制癌组织生长, 治疗效果显著。

【关键词】 小细胞肺癌; 生物免疫疗法; 放射治疗; 肿瘤标志物; T 淋巴细胞亚群

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A

Effect of bioimmunotherapy combined with radiotherapy on tumor markers and T lymphocyte subpopulation level in SCLC patients. Li Long, Zheng Zhendong, Liu Bona, Gao Xiaoli, Lu Hongbo. Oncology Department, North War Zone General Hospital, Liaoning Province, Shenyang 110011, China

Corresponding author: Zheng Zhendong, E-mail: llqu52@163.com

Funding program: Science and Technology Planning Project of Liaoning Province (20170540966)

【Abstract】 Objective To explore the effect of bio-immunotherapy combined with radiotherapy on tumor markers and T lymphocyte subsets in SCLC patients. **Methods** From December 2018 to December 2019, 62 patients with small cell lung cancer were treated in the Oncology Department of the North War Zone General Hospital. According to the digital allocation method, they were randomly divided into radiotherapy group and combined treatment group (combined group), with 31 patients in each group. Patients in the radiotherapy group were treated with radiotherapy, while patients in the combination group were treated with bioimmunotherapy on the basis of radiotherapy. The therapeutic effects, cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), T lymphocyte subsets and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combined treatment group was 80.65%, 54.84% of that of the radiotherapy group ($\chi^2 = 4.723, P = 0.029$), after treatment the levels of CYFRA21-1, CEA, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 were decreased ($t = 6.600, 7.286, 5.081, 16.900, 5.005, P = 0.001$); the levels of $CD4^+$ increased and $CD8^+$ decreased in the combined group ($t = 7.310, 7.018, P = 0.001$); the adverse reaction rate in the combined group was lower than that in the radiotherapy group (12.90% vs. 35.48%, $\chi^2 = 4.309, P = 0.037$).

Conclusion The treatment of SCLC patients by bio-immunotherapy combined with radiotherapy can effectively regulate the levels of tumor markers CYFRA21-1 and CEA, improve the immune capacity of the body, effectively inhibit the growth of cancer tissues, and have significant therapeutic effects.

【Key words】 Small cell lung cancer; Bioimmunotherapy; Radiotherapy; Tumor markers; T lymphocyte subsets

小细胞肺癌是特殊类型肺癌, 占有肺癌类型 20% 左右, 其病情发展速度快且易发生转移。临床上治疗小细胞肺癌方法以手术、放疗及化疗为主^[1-2]。化学治疗及放射治疗受小细胞肺癌独特生物学行为影响, 近期治疗效果较好, 但容易复发及转移, 且由于患者过度接受放化疗使其机体免疫能力下降, 加速死亡^[3]。近年来, 生物免疫疗法越来越多应用于临床治疗, 通过提取患者血清单核细胞, 经相关技术进行体外培养, 获得具有识别和杀灭肿瘤功能的细胞, 通过静脉注射进行回输, 达到更好的治疗效果, 同时还可激发机体产生抗肿瘤免疫反应, 对肿瘤复发可以进行有效免疫监控^[4-6]。现观察生物免疫疗法联合放疗对 SCLC 患者的治疗效果及对 T 淋巴细胞亚群的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 12 月—2019 年 12 月北部战区总医院肿瘤科治疗小细胞肺癌患者 62 例, 根据随机数字表法分为放疗组、联合治疗组(联合组), 每组 31 例。放疗组男 17 例, 女 14 例, 年龄 44 ~ 57 (50.5 ± 5.2) 岁; 病程 2 ~ 8 (5.1 ± 2.5) 个月; TNM 分期: I ~ II 期 7 例, III 期 12 例, IV 期 12 例。联合组男 13 例, 女 18 例, 年龄 47 ~ 63 (55.0 ± 6.4) 岁; 病程 3 ~ 8 (5.5 ± 2.1) 个月; TNM 分期: I ~ II 期 5 例, III 期 14 例, IV 期 12 例。2 组患者性别、年龄、病程、分期比较, 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: 经影像学、细胞学检查确诊为小细胞肺癌患者, 且首次接受治疗。(2) 排除标准: ① 病例资料不全患者; ② 患有先天性疾病; ③ 精神疾病患者; ④ 合并心脑血管、肝肾等原发性疾病。

1.3 治疗方法 放疗组: 放疗前对患者采用 CMS 治疗计划系统进行 CT 定位, 以 Varian2100C/D 直线加速器 6MV-X 射线对肺部原发病灶、肺门及纵隔采用胸部照射野, 剂量 DT = 40 Gy/20 次, 每次 2 Gy, 1 次/d, 1 周 5 次; 4 周后局部加量, 追加 DT 10 ~ 30 Gy 1 ~ 3 周, 总量 DT 为 50 ~ 70 Gy。锁骨淋巴结转移照射 6 周, DT = 60 Gy。联合组: 在放疗组治疗基础上联合生物免疫疗法, 放疗结束后, 对患者采用多种细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)生物免疫法。采取静脉血 50 ml, 分离单核细胞, 0.9% 氯化钠洗涤 3 次。使用 RPMI1640 培养基密度调节为 2×10^6 /ml, 于第 1 天加入 2 000 U/ml 重组干扰素, 常温环境下进行培养。第 2 天加入浓

度为 1 000 U/ml 白介素 2 及 5 μ g/ml 抗 CD3 单抗。每 3 天更换营养液, 补充白介素, 测定单个核细胞。用自体血清培养皿培养后, 收集 CIK, 洗涤后加入 5% 人白蛋白、白介素 2。静脉滴注定容 250 ml 氯化钠溶液, 每次回输细胞 10^9 个, 每次间隔 1 d, 3 次为 1 个疗程。回输前均进行无菌检测, 达标后回输。

1.4 治疗效果评价标准^[7] CR: 肿瘤组织完全消失; PR: 肿瘤直径缩小 50%; SD: 肿瘤组织得到一定的缩减但没有达到部分缓解的程度, 或有一定的增加且增加不明显; PD: 肿瘤组织增长 25% 或出现新肿瘤组织。总有效率 = (CR + PR) / 总例数 \times 100%。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 血清细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)水平测定: 采用免疫透射比浊法检测, 治疗前后抽取患者空腹肘静脉血 6 ml, 离心分离上层血清, -70℃ 环境中保存待检。标记 3 个试管为空白管、测定管和标准管, 分别加入蒸馏水、血清、LIF 标准液各 25 μ l, 均加入缓冲液 350 μ l 并摇晃均匀, 常温下静置 5 ~ 10 min, 随后使用 SR-722 型分光光度计(上海舍岩仪器有限公司生产)对其进行比色, 在 500 nm 波长处以空白管调零为准, 记录吸光度, 计算血清 CYFRA21-1、CEA 水平^[8]。

1.5.2 血清 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 水平检测: 治疗前后分别抽取患者清晨空腹肘静脉血 4 ml, 采用酶联免疫吸附法对 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 水平进行检测。

1.5.3 T 淋巴细胞亚群水平检测: 对待测标本做抗凝处理, 分为 2 管, 分别加入 CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺ 单克隆抗体 20 μ l, 室温环境下孵育 30 min 后在各管中加入溶血剂, 待其完全溶血后进行离心处理, 弃上清液, 使用洗涤液对其进行洗涤后在各管中加入固定剂 150 μ l, 使用 0.5 ml PBS 混合均匀制备为悬液, 使用流式细胞仪检测 T 细胞亚群 CD4⁺、CD25⁺ 水平。

1.5.4 不良反应发生情况: 对治疗过程中出现的白细胞减少、食管炎、骨髓抑制等不良反应进行统计比较。

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

2 结果

2.1 2 组治疗效果比较 联合组患者治疗总有效率为 80.65%, 高于放疗组的 54.84%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者治疗效果比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
放疗组	31	10(32.26)	7(22.58)	9(29.03)	5(16.13)	54.84
联合组	31	15(48.39)	10(32.26)	5(16.13)	1(3.22)	80.65
U/χ^2 值			$U=0.719$			$\chi^2=4.723$
P 值			0.390			0.029

2.2 2 组治疗前后血清 CYFRA21-1、CEA 水平比较
 治疗前 2 组血清 CYFRA21-1、CEA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后,2 组血清 CYFRA21-1、CEA 水平均降低,且联合组低于放疗组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后血清 CYFRA21-1、CEA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	时间	CYFRA21-1	CEA
放疗组 ($n=31$)	治疗前	14.45 ± 3.86	12.55 ± 3.41
	治疗后	9.27 ± 2.74	8.49 ± 2.57
联合组 ($n=31$)	治疗前	14.49 ± 3.85	12.57 ± 3.38
	治疗后	5.46 ± 1.68	4.18 ± 2.06
t/P 放疗组内值		6.199/0.001	5.294/0.001
t/P 联合组内值		11.970/0.001	11.800/0.001
t/P 治疗后组间值		6.600/0.001	7.286/0.001

2.3 2 组治疗后血清 VEGFR 水平比较
 治疗前,2 组血清 VEGFR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后,2 组血清 VEGFR 水平均降低,且联合组低于放疗组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后血清 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	时间	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3
放疗组 ($n=31$)	治疗前	30.55 ± 5.47	94.57 ± 19.46	97.57 ± 20.45
	治疗后	18.02 ± 4.44	40.04 ± 6.21	54.33 ± 8.42
联合组 ($n=31$)	治疗前	30.61 ± 5.41	94.62 ± 19.40	97.52 ± 20.41
	治疗后	13.13 ± 3.00	18.81 ± 3.22	43.87 ± 8.03
t/P 放疗组内值		9.902/0.001	14.860/0.001	10.890/0.001
t/P 联合组内值		15.730/0.001	21.460/0.001	13.620/0.001
t/P 治疗后组间值		5.081/0.001	16.900/0.001	5.005/0.001

2.4 2 组治疗前后血清 T 淋巴细胞亚群水平比较
 治疗前,2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);疗程结束后,2 组 $CD4^+$ 水平升高, $CD8^+$ 水平降低,且联合组升高/降低较放疗组更明显($P < 0.01$),见表 4。

2.5 2 组不良反应发生率比较
 放疗组患者不良反应率为 35.48%,高于联合组的 12.90%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.039, P = 0.037$),见表 5。

表 4 2 组患者治疗前后血清 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	时间	$CD4^+$	$CD8^+$
放疗组 ($n=31$)	治疗前	36.22 ± 2.45	37.75 ± 3.45
	治疗后	44.74 ± 3.89	32.45 ± 3.24
联合组 ($n=31$)	治疗前	36.25 ± 2.41	37.80 ± 3.41
	治疗后	52.17 ± 4.11	26.71 ± 3.20
t/P 放疗组内值		10.320/0.001	6.235/0.001
t/P 联合组内值		18.600/0.001	13.200/0.001
t/P 治疗后组间值		7.310/0.001	7.018/0.001

表 5 2 组不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	白细胞减少	食管炎	骨髓抑制	总发生率(%)
放疗组	31	4(12.90)	4(12.90)	3(9.68)	35.48
联合组	31	2(6.46)	1(3.22)	1(3.22)	12.90

3 讨论

小细胞肺癌是一种起源于支气管黏膜或腺体的一种恶性肿瘤,小细胞肺癌的胞质具有神经分泌颗粒,其能够分泌激肽、组胺等物质。支气管镜下的小细胞肺癌浸润生长最为明显,病变侵及范围广,与正常组织之间的边界极其模糊,导致支气管表面肿胀,有时可见血性分泌物^[9-10]。小细胞癌的增长速度极快,该病的发病病因和发病机制目前还没有明确,目前研究表明,与空气污染、吸烟、饮食和遗传基因有关^[11]。生物免疫疗法由患者静脉采集外周血,经过体外分离后培养,获得更加有效和特异性抗肿瘤杀伤细胞,在实验室进行培养后,分次进行回输,有效杀死肿瘤情况下,保证机体免疫系统结构及功能不受损伤,提高机体免疫能力。生物免疫疗法是近几年来发现的一种治疗肿瘤的方法,其可以控制肿瘤细胞,增强患者的免疫功能^[12-14]。

相关资料显示,作为肿瘤标志物的 CYFRA21-1 在小细胞肺癌患者血清中表达出现异常,其水平变化与小细胞肺癌分期及肿瘤组织大小等具有密切联系,具有重要诊断价值。CYFRA21-1 异常表达与小细胞肺癌患者预后密切相关,对 CYFRA21-1 水平检测能够有效对患者治疗效果进行评价。CEA 属于光谱血清肿瘤标志物,是具有抗原特性的糖蛋白,肿瘤组织的发生发展与其水平表达关系密切。CEA 进入血液导致其血清浓度增加,最终导致机体脏器中细胞发生癌变,对

CEA 水平进行检查可以辅助对小细胞肺癌的诊断^[15]。本研究结果显示,通过生物免疫疗法联合放疗对 SCLC 患者进行治疗,可有效调控肿瘤标志物 CYFRA21-1、CEA 水平,对诊断及预后具有重要作用。

VEGF 是一种具有高度生物活性的二聚体阳离子糖蛋白,特异性作用于血管内皮细胞,有效提升机体血管通透性、促进血管形成。VEGF 作为促进血管内皮细胞生长的重要因子对肿瘤细胞增殖具有重要作用,因此对 VEGF 进行检测可以有效直观的对治疗效果进行评价。VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 属于 VEGF 受体,对癌组织新生血管形成具有重要影响,与癌细胞的生长具有密切联系^[16-17]。本研究结果显示,通过生物免疫疗法联合放疗对 SCLC 患者进行治疗,血清 VEGFR 水平降低,对癌组织的发生发展具有明显抑制作用。

T 细胞在免疫系统中扮演重要角色,临床与研究证明,小细胞肺癌的发生发展会对机体免疫功能造成损伤^[18]。CD4⁺ 是 T 细胞辅助细胞,对体液免疫和细胞免疫功能具有明显辅助效果。作为细胞毒 T 细胞或 T 抑制细胞,CD8⁺ 主要作用包括抑制细胞毒作用及免疫作用。相关研究资料显示,通过治疗对小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群水平进行调控,能够有效提高免疫功能^[19]。本研究结果显示,通过生物免疫疗法联合放疗对 SCLC 患者进行治疗,能够有效调控 T 淋巴细胞亚群水平,达到改善免疫功能的治疗效果。

综上所述,通过生物免疫疗法联合放疗对 SCLC 患者进行治疗,可有效调控肿瘤标志物 CYFRA21-1、CEA 水平,提高自身机体免疫能力,有效抑制癌组织及癌组织细胞新生血管的生长,治疗效果显著,对小细胞肺癌的诊断及预后具有一定参考价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李龙:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郝振东:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘渤娜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;高霄丽:进行统计学分析;芦洪波:课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Peek M, Mufk J. Malobuněny karcinom plíc: epidemiologie, diagnostika a léba Small-cell lung cancer: epidemiology, diagnostics and therapy[J]. Vnitř Lek, 2018,63(11):876-883.

[2] 潘喜峰,马艳菊,唐域,等.上调 LINC00665 对小细胞肺癌 H446 细胞增殖的影响及其作用机制[J].现代肿瘤医学,2020,28(19):3284-3288. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2020.19.002.

[3] Pacheco J, Bunn PA. Advancements in small-cell lung cancer: The Changing Landscape Following IMpower-133[J]. Clin Lung Cancer, 2019,20(3):148-160, e2. DOI:10.1016/j.clcc.2018.12.019.

[4] 杨柳,李新,宣奇迹,等.小细胞肺癌血清相关肿瘤标志物研究

进展[J].临床军医杂志,2020,48(9):1113-1115. DOI:10.16680/j.1671-3826.2020.09.45.

[5] 于涛,钟殿胜.小细胞肺癌免疫治疗研究进展[J].中国肺癌杂志,2018,21(12):918-923. DOI:103779/j.issn.1009-3419.2018.12.10.

[6] Gelsomino F, Lamberti G, Parisi C, et al. The evolving landscape of immunotherapy in small-cell lung cancer: A focus on predictive biomarkers[J]. Cancer Treat Rev, 2019,79:101887. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.08.003.

[7] 周展,陈巧林,郑秀霞,等.重组人血管内皮抑素治疗初治广泛期小细胞肺癌的效果[J].中外医学研究,2020,18(26):11-13. DOI:10.14033/j.cnki.cfmr.2020.26.004.

[8] 高翔,陈艳炯.血清肿瘤标志物 NSE、CEA、SCC、ProGRP 及 CYFRA21-1 对肺癌病理类型的鉴别诊断价值[J].检验医学与临床,2020,17(3):366-368. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.03.022.

[9] 邓宇,郝博,耿庆.小细胞肺癌治疗现状及展望[J].临床外科杂志,2020,28(7):696-699. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2020.07.030.

[10] Tsiouprou I, Zaharias A, Spyros D. The role of immunotherapy in extensive stage small-cell lung cancer: A review of the literature[J]. Can Respir J, 2019,2019:6860432. DOI:10.1155/2019/6860432.

[11] 曹新桥,王兵,赵冬梅.参芪扶正注射液依托 EP 方案治疗 SCLC 伴脑转移瘤的临床疗效[J].实用癌症杂志,2018,33(9):1539-1541. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.09.045.

[12] 庞敏,盛立军,宿超,等.单用安罗替尼对广泛期小细胞肺癌维持治疗的临床研究[J].实用医学杂志,2020,36(18):2559-2562. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.18.021.

[13] 代佩灵,李文辉,陈凯,等.磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路对肺癌细胞放射后生物学行为变化影响的研究进展[J].中国医药,2019,14(1):139-142. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.01.034.

[14] 陈丽娜,杨伟忠,孔雨曦.程序性死亡配体 1 与肺癌患者临床病理特征及预后关系的 Meta 分析[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(3):24-27,33. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.006.

[15] 杜淑英.血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、ProGRP、SCCAg 水平检测诊断肺癌的价值分析[J].中国药物与临床,2020,20(11):1899-1900. DOI:10.11655/zgywylc.2020.11.067.

[16] 王晶,李凯.小细胞肺癌治疗中的抗血管生成药物研究进展[J].中华肿瘤杂志,2020,42(8):624-628. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20200217-00097.

[17] 李元芹,刘文静,孙宜田,等.一线化疗前后血清 VEGF 改变与小细胞肺癌疗效的相关性分析[J].临床肺科杂志,2020,25(7):1017-1020. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2020.07.010.

[18] 周旭升,崔兆磊,林莺莺,等.NSE、ProGRP、CYFRA21-1 和 CEA 在局限期和广泛期小细胞肺癌疗效评估中的价值[J].中国医药导报,2018,15(32):92-96.

[19] 何丽杰,冯贺强,褚相南,等.DC-CIK 生物治疗后肺癌患者 ProGRP 和 T 淋巴细胞亚群对免疫功能评价的临床意义[J].中国现代医学杂志,2018,28(19):55-61. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.19.011.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.006

论著·临床

CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者肾功能损伤的修复作用

魏增玉, 涂福泉, 吴文伟, 刘青

基金项目: 福建医科大学启航基金项目(2018QH1025)

作者单位: 350001 福州, 福建医科大学附属协和医院急诊内科

通信作者: 吴文伟, E-mail: wgnv35@163.com

【摘要】目的 观察持续静脉血液滤过(CVVH)联合连续性肾脏替代治疗(CRRT)对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者肾功能损伤的修复作用。**方法** 选取2018年7月—2019年7月福建医科大学附属协和医院急诊内科收治脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者114例,按照随机数字表法分为CRRT组与联合治疗组,每组57例。CRRT组行CRRT,联合治疗组行CRRT联合CVVH治疗。比较2组治疗前后平均动脉压(MAP)、多巴胺用量、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸(LA)、内皮素(ET)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、钾、钠、氯浓度和血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)浓度、排尿量,以及治疗总有效率。**结果** 联合治疗组治疗总有效率高于CRRT组(89.47% vs. 73.68%, $\chi^2/P=4.728/0.030$);与CRRT组比较,治疗后联合治疗组MAP、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平升高,多巴胺用量减少($t/P=8.301/0.001, 4.903/0.001, 2.984/0.001$),联合治疗组 β_2 -MG、ET指标较低($t/P=22.570/0.001, 25.110/0.001$),LA高于CRRT组($t/P=5.143/0.001$);联合治疗组hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平及钾、钠、氯浓度,SCr、BUN浓度均低于CRRT组($t/P=203.800/0.001, 10.690/0.001, 11.630/0.001, 9.788/0.001, 6.833/0.001, 10.360/0.001, 7.483/0.001, 9.752/0.001$),而排尿量高于CRRT组($t/P=4.621/0.001$)。**结论** CVVH联合CRRT对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者进行治疗,可降低脓毒症风险,有效改善患者体内毒素,降低炎症反应程度,改善电解质平衡,促进肾功能损伤修复,治疗效果显著。

【关键词】 脓毒血症;肾功能衰竭,急性;连续性肾脏替代治疗;持续静脉血液滤过;炎症因子

【中图分类号】 R692.5 **【文献标识码】** A

Repair effect of CVVH combined with CRRT on renal function damage in patients with sepsis and acute renal failure

Wei Zengyu, Tu Fuquan, Wu Wenwei, Liu Qing. *Emergency Internal Medicine, Union Medical College Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Province, Fuzhou 350001, China*

Corresponding author: Wu Wenwei, E-mail: wgnv35@163.com

Funding program: Fujian Medical University Sailing Fund Project (2018QH1025)

【Abstract】 Objective To observe the repair effect of continuous venous hemofiltration (CVVH) combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) on renal damage in patients with sepsis and acute renal failure. **Methods** From July 2018 to July 2019, 114 patients with sepsis and acute renal failure were admitted to the Department of Emergency Medicine, Union Hospital of Fujian Medical University, and were divided into CRRT group and combination treatment group according to the random number table, with 57 cases in each group. CRRT group received CRRT, combined treatment group received CRRT combined CVVH treatment. Compare the MAP, dopamine dosage, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, β_2 -MG, LA, ET, hs-CRP, IL-6, TNF- α levels, potassium, sodium, chloride concentration and Cr, BUN concentration, urine output, and total effective rate of treatment before and after treatment in the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in the combination therapy group was higher than that in the CRRT group (89.47% vs. 73.68%, $\chi^2/P=4.728/0.030$). Compared with the CRRT group, the combined treatment group increased the levels of MAP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, and reduced the dosage of dopamine ($t/P=8.301/0.001, 4.903/0.001, 2.984/0.001$), and the combined treatment group had lower β_2 -MG and ET indexes ($t/P=22.570/0.001, 25.110/0.001$), LA was higher than CRRT group ($t/P=5.143/0.001$). The levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α and the concentrations of potassium, sodium, and chlorine, Cr and BUN in the combined treatment group were lower than those in the CRRT group ($t/P=203.800/0.001, 10.690/0.001, 11.630/0.001, 9.788/0.001, 6.833/0.001$), and urine output was higher than CRRT group ($t/P=4.621/0.001$).

10.360/0.001, 7.483/0.001, 9.752/0.001), and urine output was higher than the CRRT group ($t/P = 4.621/0.001$).

Conclusion CVVH combined with CRRT for the treatment of patients with sepsis and acute renal failure can reduce the risk of sepsis, effectively improve toxins in the patient, reduce the degree of inflammatory response, improve electrolyte balance, and promote the repair of renal damage. The treatment effect is significant.

【Key words】 Sepsis; Renal failure, acute; Continuous renal replacement therapy; Continuous venous hemofiltration; Inflammatory factors

随着我国人口老龄化日趋严重,基础病病情严重,导致使用免疫药物增多^[1]。有研究显示,与 20 世纪 50 年代比较,目前脓血症的病死率增加了约 13 倍^[2];同时脓毒血症非常容易导致急性肾衰竭,现在已经成为重症监护室内非心脏患者死亡的主要原因之一^[3-4]。由于连续性肾脏替代治疗(CRRT)技术的不断进步,目前除了在治疗肾损伤中得到广泛应用外,在治疗脓毒血症中也能突显其优势^[5]。持续静脉血液滤过(CVVH)作为目前临床上常用的一种血液透析疗法,能有效清除体内排泄物、各类毒素废物、炎性介质等而受到广泛的关注与重视^[6-7]。关于 CVVH 与 CRRT 联合进行治疗还鲜有报道,本研究旨在探究 CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者肾功能损伤的修复作用,并观察治疗效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 7 月—2019 年 7 月福建医科大学附属协和医院急诊内科收治脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者 114 例,按照随机数字表法分为 CRRT 组与联合治疗组,每组 57 例。CRRT 组男 35 例,女 22 例,年龄 58~67(62.5±4.05)岁;原发疾病:肺部感染 24 例,胰腺炎 8 例,胆管炎 12 例,腹膜炎 13 例;有既往治疗史 5 例,家族遗传史 3 例。联合治疗组男 37 例,女 20 例,年龄 57~69(62.9±5.49)岁;原发疾病:肺部感染 23 例,胰腺炎 7 例,胆管炎 13 例,腹膜炎 14 例;有既往治疗史 5 例,家族遗传史 3 例。2 组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全部患者均符合中华医学会对脓毒血症的诊断标准^[8],经过临床症状、影像学、实验室等诊断为脓毒血症合并急性肾功能衰竭。(2)排除标准:①病例资料不全或治疗前 3 个月内有服用免疫抑制剂、进行抗感染、放化疗等相关治疗;②严重器官损伤或移植;③由原发性肾炎、急慢性肾脏疾病等非脓毒血症引发的急性肾功能衰竭;④有免疫、神经等系统严重性疾病;⑤哺乳期、妊娠期女性或有恶性肿瘤患者。

1.3 治疗方法 2 组患者均进行利尿、抗感染、调整电解质及调整酸碱平衡、补液等常规治疗。CRRT 组实施 CRRT:使用瑞典金宝公司 CRRT 机、HIPS18、APS18 滤器,配套选择 CRRT 专用管路,治疗模式为连续性静脉—静脉血液滤过(CVVH),血流量 160~200 ml/h。运用 port 配方处理置换液,进行 70% 前稀释、30% 后稀释,流速 1~2 L/h;依据患者每天液体出入量进行调整超滤,普通肝素进行抗凝,应以正常值水平 2 倍时间进行维持活化部分凝血活酶。联合治疗组进行 CRRT 联合 CVVH 治疗:CRRT 治疗方法与 CRRT 组实施保持一致,先行 CRRT 治疗,后进行 CVVH 治疗;在右颈内静脉或股静脉留置 12 F 三腔导管(美国 ARRW 公司),使用 Prismaflex 床旁血液净化系统及 AN69-M100 聚丙烯腈膜血滤器(瑞典金宝公司),并使用 AK200 血液透析滤过机制备(瑞典金宝公司)进行参数为碳酸氢盐置换液,前后稀释均为 1 000 ml/h,以 180~200 ml/h 血流速度,依据患者每天液体出入量进行调整超滤,普通肝素进行抗凝,维持活化部分凝血活酶时间为正常值水平 2 倍。2 组患者均连续治疗 7 d。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 MAP、多巴胺用量、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)测定:治疗前及治疗 72 h 后,应用 GEM 3000 血气分析仪(美国贝克曼库尔特实验系统有限公司)测定 MAP、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,并对多巴胺用量进行记录。

1.4.2 β_2 -MG、LA、ET 指标检测:治疗前及治疗 7 d,患者均于清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml 后,置于 -40℃ 环境下待测。采用免疫透射比浊法检测尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸(LA)、内皮素(ET),检测所用正戊醇、乙酸—乙酸钠缓冲液、硼酸盐缓冲液均购自 Invitrogen 公司。

1.4.3 炎性因子检测:治疗前及治疗 7 d,采用酶联免疫法检测高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤细胞因子- α (TNF- α)水平,试剂盒购自 NV 公司。

1.4.4 血钾、钠、氯、SCr、BUN 浓度检测:治疗前及治疗 7 d,使用 AU5400 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特实验系统有限公司生产)检测钾、钠、氯浓度及

血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)浓度,

1.5 疗效判定标准^[9] 显效:临床症状改善明显,肾功能恢复显著;有效:临床症状得到缓解,肾功能得到恢复;无效:临床症状未得到改善,肾功能情况不变。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 21.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗疗效比较 联合治疗组治疗总有效率为 89.47%,显著高于 CRRT 组的 73.68%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
CRRT 组	57	19(33.33)	23(40.35)	15(26.32)	73.68
联合治疗组	57	27(47.37)	24(42.11)	6(10.53)	89.47
U/χ^2 值		$U = 8.220$			$\chi^2 = 4.736$
P 值		0.027			0.030

表 2 2 组患者治疗前后 MAP、多巴胺用量、PaO₂/FiO₂ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	MAP(mmHg)	多巴胺用量($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)
CRRT 组 ($n = 57$)	治疗前	62.32 ± 4.25	11.87 ± 6.52	167.58 ± 38.86
	治疗后 72 h	83.31 ± 7.14	8.16 ± 3.12	237.29 ± 42.35
联合治疗组 ($n = 57$)	治疗前	62.46 ± 4.37	11.91 ± 6.73	166.82 ± 39.25
	治疗后 72 h	95.24 ± 8.17	6.57 ± 2.54	286.34 ± 62.53
t/P CRRT 组内值		19.070/0.001	3.875/0.001	9.157/0.001
t/P 联合治疗组内值		26.710/0.001	5.605/0.001	3.297/0.001
t/P 治疗后组间值		8.301/0.001	2.984/0.001	4.903/0.001

表 3 2 组患者治疗前后血清 β_2 -MG、LA、ET 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	β_2 -MG($\mu\text{g/ml}$)	LA(g/L)	ET(pg/ml)
CRRT 组 ($n = 57$)	治疗前	6.37 ± 0.57	60.26 ± 3.51	50.59 ± 4.96
	治疗后	4.79 ± 0.35	63.57 ± 3.78	38.16 ± 3.92
联合治疗组 ($n = 57$)	治疗前	6.32 ± 0.49	60.32 ± 3.43	50.62 ± 5.02
	治疗后	3.45 ± 0.28	67.25 ± 3.86	22.35 ± 2.69
t/P CRRT 组内值		17.830/0.001	4.845/0.001	14.840/0.001
t/P 联合治疗组内值		38.390/0.001	10.130/0.001	38.480/0.001
t/P 治疗后组间值		22.570/0.001	5.143/0.001	25.110/0.001

表 4 2 组患者治疗前后血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mg/l)	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
CRRT 组 ($n = 57$)	治疗前	50.19 ± 5.27	185.47 ± 9.86	97.82 ± 9.27
	治疗后	31.08 ± 0.25	157.14 ± 13.47	78.15 ± 7.56
联合治疗组 ($n = 57$)	治疗前	50.23 ± 5.16	185.53 ± 9.93	97.58 ± 9.34
	治疗后	22.92 ± 0.17	131.28 ± 12.33	63.21 ± 6.08
t/P CRRT 组内值		27.350/0.001	12.810/0.001	12.410/0.001
t/P 联合治疗组内值		39.940/0.001	25.870/0.001	23.280/0.001
t/P 治疗后组间值		203.800/0.001	10.690/0.001	11.630/0.001

2.2 2 组治疗前及治疗后 72 h MAP、多巴胺用量、PaO₂/FiO₂ 比较 治疗前 2 组 MAP、多巴胺用量、PaO₂/FiO₂ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 72 h,联合治疗组 MAP、PaO₂/FiO₂ 水平高于 CRRT 组,多巴胺用量低于 CRRT 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 2 组治疗前后血清 β_2 -MG、LA、ET 指标比较 治疗前 2 组 β_2 -MG、LA、ET 指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,2 组 β_2 -MG、ET 均降低,LA 均升高,且联合治疗组降低/升高幅度较 CRRT 组更明显,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 2 组治疗前后血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较 治疗前 2 组患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,2 组均降低,且联合治疗组均低于 CRRT 组($P < 0.01$),见表 4。

2.5 2 组治疗前后血钾、钠、氯浓度比较 治疗前 2 组患者钾、钠、氯浓度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,2 组均降低,且联合治疗组低于 CRRT 组($P < 0.01$),见表 5。

2.6 2 组治疗前后 SCr、BUN 浓度及排尿量比较 治疗前,2 组患者 SCr、BUN 浓度及排尿量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者 SCr、BUN 浓度均降低,排尿量升高,且联合治疗组降低/升高幅度大于 CRRT 组($P < 0.01$),见表 6。

3 讨论

脓毒血症常因其复杂多变合并各种疾病,脓毒血症合并急性肾衰竭是较为典型的疾病^[9]。脓毒血症作为全身性恶性炎性反应状态,是由于一系列刺激导致出现较多的炎性介质,同时也是脓毒血症伴急性肾功能衰竭发展的根本原因,有预后差、病死率高的特点^[10-12]。相关研究显示,炎性因子在脓毒血症的发生发展过程中具有关键作用,而脓毒血症合并急性肾衰竭中其浓度与疾病的严重程度和预后有着密切联系^[13-15]。对于危重症治疗过程中,CRRT 已得到广泛应用,CRRT 有较好的抗感染治疗手段,同时能够有效降低炎症反应程度。CRRT 还具有血液动力学稳定,可用于床旁治疗等优势^[16]。由于脓毒血症伴急性肾功能衰竭的病情复杂多变,应用 CRRT 的优势治疗还远远不够,CVVH 在治疗严重脓毒症中,能够有效降低并发症的发生率,通过联合其他药物,在临床中取得显著效果^[17-18]。

MAP、PaO₂/FiO₂ 是预估脓毒症死亡高风险信息的重要表达,MAP、PaO₂/FiO₂ 异常降低能够增加脓毒症的死亡风险,在早期通过检测 MAP、PaO₂/FiO₂ 能够为脓毒症预后评估提供可靠信息^[19]。临床医师通过观察记录多巴胺使用情况,来判定治疗疗效。而本研

究显示,CVVH 联合 CRRT 治疗脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者,MAP、PaO₂/FiO₂ 表达较高,多巴胺用量降低,说明二者联合治疗,能够降低脓毒症死亡风险,改善患者病情。

有研究显示,LA 清除情况在脓毒血症中具有预警机制,且能够及时判断出脓毒血症的危险程度,为临床提供重要的参考依据^[20-21]。 β_2 -MG 广泛存在于人体血浆、尿液、脑脊液、唾液等,能够由肾小球滤过后在肾小管近端被全部吸收^[22]。因此,正常情况下 β_2 -MG 很少会被排出,当机体肾小球滤过功能、负荷增大时,血清、尿液中 β_2 -MG 才会出现过表达情况^[23]。当内毒素进入机体后,将作用在机体的多个系统引起微循环障碍,同时还可使循环免疫复合物增加从而沉积肾脏器官内,导致肾功能衰竭。本研究显示,CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者, β_2 -MG、ET 指标降低,LA 升高,说明二者联合治疗,能够有效改善患者危险程度,抑制脓毒血症伴急性肾功能衰竭的发展。

hs-CRP、IL-6、TNF- α 参与免疫调节、介导炎症反应等作用,将会在脓毒血症患者的血清中出现明显升高^[24-25]。而炎症反应作为疾病发生发展的核心机制,在脓毒血症合并急性肾衰竭过程中具有重要作用。CVVH 与 CRRT 都对炎性介质具有良好清除作用,炎性介质 hs-CRP、IL-6、TNF- α 在脓毒血症发病过程起着重要作用,炎性介质与疾病的严重程度和预后有关^[26-27]。肾脏作为炎性因子产生及最终发挥作用的靶器官,当炎性因子无法获得及时的控制情况下,极易

表 5 2 组患者治疗前后血钾、钠、氯浓度比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	时间	血钾	血钠	血氯
CRRT 组 (n=57)	治疗前	4.38 ± 0.37	137.34 ± 7.63	109.53 ± 8.71
	治疗后	3.96 ± 0.28	131.89 ± 6.82	97.95 ± 6.85
联合治疗组 (n=57)	治疗前	4.35 ± 0.31	138.19 ± 7.85	107.39 ± 7.67
	治疗后	3.57 ± 0.11	122.96 ± 7.13	85.74 ± 5.68
t/P CRRT 组内值		6.834/0.001	4.021/0.001	7.890/0.001
t/P 联合治疗组内值		17.900/0.001	10.840/0.001	17.130/0.001
t/P 治疗后组间值		9.788/0.001	6.833/0.001	10.360/0.001

表 6 2 组患者 SCr、BUN 浓度及排尿量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	排尿量(ml/24 h)
CRRT 组 (n=57)	治疗前	4.38 ± 0.37	137.34 ± 7.63	339.32 ± 28.67
	治疗后	3.96 ± 0.28	131.89 ± 6.82	392.57 ± 37.26
联合治疗组 (n=57)	治疗前	4.35 ± 0.31	138.19 ± 7.85	337.29 ± 35.42
	治疗后	3.57 ± 0.11	122.96 ± 7.13	429.54 ± 47.54
t/P CRRT 组内值		6.834/0.001	4.021/0.001	8.551/0.001
t/P 联合治疗组内值		17.900/0.001	10.840/0.001	11.750/0.001
t/P 治疗后组间值		7.483/0.001	9.752/0.001	4.621/0.001

合并肾损伤。TNF- α 是最重要的炎性细胞因子之一,介导了炎症反应的重要过程。hs-CRP、IL-6 是炎症反应中的代表性因子,显著表达促进炎症反应的发生发展。本研究显示, CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者, hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平下降,说明二者联合治疗,能够有效改善患者炎症反应程度,改善疾病严重程度。

钾、钠、氯等作为体内较为常见且重要的电解质,是脓毒血症患者电解质平衡评估指标,能够有效反映体内电解质平衡状态^[28]。通过 CVVH 与 CRRT 治疗,能够保证在小分子溶质清除基础上,增强对大、中分子溶质的清除,能够做到大范围过滤血液内的杂质。本研究显示, CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者,钾、钠、氯浓度下降,说明二者联合治疗,能够维护电解质平衡,改善肾功能情况。

通过评估机体 Cr、BUN 浓度,来观察肾功能的指标,脓毒血症伴肾功能衰竭患者的 SCr、BUN 浓度越高,说明患者肾功能受损越严重^[29]。肾脏是人体排泄尿素的主要器官,在肾脏损害的早期,患者的 SCr、BUN 浓度处在正常范围内,当患者肾脏功能出现损伤时, SCr 浓度会随着升高,因此 SCr 浓度能够反映患者的肾实质损伤情况。当肾小球滤过率下降到一定程度时, BUN 浓度迅速升高。因此, BUN 的检测对肾损伤具有重要意义。患者通过排尿量的增加,能够有效将杂质排除体外。本研究显示, CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者, SCr、BUN 浓度显著下降,排尿量升高,说明二者联合治疗,改善肾损伤情况,从而改善患者病情。

综上所述, CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者进行治疗,能够明显清除体内代谢废物毒素、减轻炎症反应损伤,促进机体电解质平衡的恢复,改善肾功能情况,促进肾功能损伤的修复作用,效果显著。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

魏增玉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;涂福泉:进行统计学分析;吴文伟:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘青:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. BMJ, 2019, 364: k4891. DOI: 10. 1136/bmj. k4891.

[2] Ma S, Evans RG, Iguchi N, et al. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation[J]. Microcirculation, 2019, 26(2): e12483. DOI: 10. 1111/micc. 12483.

[3] 林文利. 连续性肾脏替代治疗对脓毒血症合并急性肾损伤患者

脏器功能及存活率影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(1): 22-24. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2019. 01. 007.

[4] Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, et al. Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): 582-589. DOI: 10. 1164/rcm. 201812-2342OC.

[5] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 32. DOI: 10. 1186/s13613-020-0648-y.

[6] Wu J, Ren J, Liu Q, et al. Effects of changes in the levels of damage-associated molecular patterns following continuous veno-venous hemofiltration therapy on outcomes in acute kidney injury patients with sepsis[J]. Front Immunol, 2019, 9: 3052. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 03052.

[7] Premuzic V, Basic-Jukic N, Jelakovic B, et al. Differences in CVVH vs. CVVHDF in the management of sepsis-induced acute kidney injury in critically ill patients[J]. J Artif Organs, 2017, 20(4): 326-334. DOI: 10. 1007/s10047-017-0970-9.

[8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426. DOI: 10. 3760/j. issn. 2095-4352. 2015. 06. 001.

[9] 何伟强, 夏剑民, 黄秋敏. 持续性血液净化治疗脓毒症急性肾衰竭患者疗效及对毒素清除率的影响分析[J]. 中国医药科学, 2018, 8(6): 204-206. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2018. 06. 063.

[10] 王涛, 何朝霞, 朱长亮. 脓毒症合并急性肾损伤不同血液净化时机临床回顾性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(5): 690-693. DOI: 10. 3969/J. issn. 1672-6790. 2019. 05. 032.

[11] 热孜万古丽·阿布都拉, 贾依娜西·阿扎提, 姜鸿, 等. 老年终末期肾病患者腹膜透析对肾功能及心功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 349-352, 357. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 04. 006.

[12] 李迎婕, 魏晓岩, 贾军利, 登. 维持性血液透析终末期肾性高血压病患者血清 NT-proBNP、BPV 与心血管事件的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(4): 364-368. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 04. 009.

[13] 高政钦, 侍冬成, 黄剑吟, 等. 血清胱抑素、降钙素原及 N 末端前体脑钠肽水平与脓毒症疾病严重程度的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(21): 2137-2139. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2017. 21. 017.

[14] Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5376. DOI: 10. 3390/ijms20215376.

[15] 牛文明, 薛兰芬, 康希, 等. 多模式组合透析对慢性肾功能衰竭患者铁调素、骨硬化蛋白、N 末端脑钠肽前体的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(9): 910-914. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 09. 011.

[16] 张琪, 费雅楠, 姜利. ICU 脓毒症合并急性肾损伤患者 CRRT 后死亡危险因素: 一项多中心观察研究数据的二次分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(2): 155-159. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2019. 02. 007.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.007

论著·临床

肾炎舒片联合还原型谷胱甘肽对慢性肾小球肾炎患者血清 IL-1、TNF- α 、IL-6 和尿液 mALB 的影响

张瑶琳, 葛琪容, 罗海波, 乔建芬, 林建美, 戴传强

基金项目: 四川省医学会课题(2019SAT17)

作者单位: 641300 四川省资阳市第一人民医院肾病内科

通信作者: 张瑶琳, E-mail: hnlzm80@163.com

【摘要】目的 探讨肾炎舒片联合还原型谷胱甘肽对慢性肾小球肾炎患者血清 IL-1、TNF- α 、IL-6 和尿液 mALB 水平的影响。**方法** 选取 2017 年 8 月—2019 年 8 月四川省资阳市第一人民医院肾内科住院治疗的慢性肾小球肾炎患者 64 例作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组各 32 例, 对照组患者给予还原型谷胱甘肽片口服, 观察组在对照组的基础上给予肾炎舒片口服, 2 组疗程均为 4 周。比较 2 组治疗前后肾功能[血清尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(CCr)], 炎性因子[血清白介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)], 血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM), 尿蛋白指标[尿微量蛋白(mALB)、血清胱抑素 C(Cysc)、尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)]等指标变化。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为 96.88%, 高于对照组的 68.75% ($\chi^2/P=4.777/0.029$)。治疗 4 周后, 2 组患者的血清 BUN、SCr、Cysc、NGAL 指标均低于治疗前 ($P<0.05$), 尿 NGAL、24h-Upro、尿 mALB、 β_2 -MG 指标均低于治疗前, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), CCr 低于治疗前 ($P<0.05$); 血清炎性因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均低于治疗前, 具有显著性差异 ($P<0.05$); 血清 IgA、IgG、IgM 水平均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。且上述各项指标比较, 观察组均优于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 肾炎舒片与还原型谷胱甘肽联合治疗, 慢性肾小球肾炎患者肾功能恢复明显, 有效降低血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平及尿 mALB 等实验室指标, 临床疗效显著。

【关键词】 慢性肾小球肾炎; 肾炎舒片; 还原型谷胱甘肽; 血清炎性因子; 尿微量蛋白**【中图分类号】** R692.3 **【文献标识码】** A

Effect of Shenyanhu tablets combined with reduced glutathione on serum IL-1, TNF- α , IL-6 and urine mALB in patients with chronic glomerulonephritis Zhang Yaolin, Ge Qirong, Luo Haibo, Qiao Jianfen, Lin Jianmei, Dai Chuanqiang. Department of Nephrology, Ziyang First People's Hospital, Sichuan Province, Ziyang 641300, China

Corresponding author: Zhang Yaolin, E-mail: hnlzm80@163.com

Funding program: Sichuan Province Medical Association Project(2019SAT17)

【Abstract】 Objective To explore the effect of Shenyanhu tablets combined with reduced glutathione on serum IL 1, TNF α , IL 6 and urine mALB levels in patients with chronic glomerulonephritis. **Methods** From August 2017 to August 2019, 64 patients with chronic glomerulonephritis who were hospitalized in the Department of Nephrology, First People's Hospital of Ziyang City, Sichuan Province were selected as the research objects. According to the random number table, they were divided into control group and observation group with 32 cases each. Patients in the control group were given oral reduced glutathione tablets, and the observation group was given oral administration of Shenyanhu tablets based on the control group. The course of treatment in both groups was 4 weeks. Compare the serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), endogenous creatinine clearance (CCr); interleukin 1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon γ (IFN- γ); serum immunoglobulin (IgA, IgG, IgM); urine microalbumin (mALB), serum cystatin C (Cysc), urine β_2 microglobulin (β_2 -MG) and other indicators. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 96.88% higher than that of the control group 68.75% ($\chi^2/P=4.777/0.029$). After treatment, the BUN, SCr, blood Cysc, and blood NGAL indexes of the two groups of patients were all lower than before treatment ($P<0.05$), and the indexes of urine NGAL, 24h Upro, urine mALB, and β_2 -MG were all lower than those of the patients before treatment, and they were all significant Difference ($P<0.05$), CCr was lower than before treatment ($P<0.05$). The levels of serum inflammatory factors IL-1, IL-6,

TNF- α , and IFN- γ were lower than before treatment, with significant difference ($P < 0.05$). Serum IgA, IgG and IgM levels were higher than before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In addition, the observation group is better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of *Shenyanshu* tablets and reduced glutathione can significantly restore renal function in patients with chronic glomerulonephritis, effectively reducing serum levels of IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ and urine mALB and other laboratory indicators, and clinical efficacy Significantly.

【Key words】 Chronic glomerulonephritis; *Shenyanshu* tablets; Reduced glutathione; Serum inflammatory factors; Urine microprotein

慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 简称慢性肾炎, 是一种临床较常见的疾病, 该病存在多种诱发因素, 且逐渐趋于年轻化。临床主要表现为腰痛、水肿、尿少、蛋白尿、高血压等症状^[1]。西医多采用单种药物治疗, 临床疗效不满意^[2]。中医学将慢性肾小球肾炎归属于“虚劳、水肿”等病证范畴, 认为病因主要在脾肾两脏, 脾肾功能失调, 导致机体内精微物质不能正常代谢分布, 致使疾病的发生^[3]。肾炎舒片可改善肾脏血流量及肾小球内高滤过状态, 对恢复肾功能具有良好的作用^[4-5]。本研究旨在探讨肾炎舒片联合还原型谷胱甘肽对慢性肾小球肾炎患者血清炎症因子和尿液微量蛋白 (mALB) 水平的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 8 月—2019 年 8 月在四川省资阳市第一人民医院肾内科住院治疗的慢性肾小球肾炎患者 64 例, 根据随机数字表法分为对照组和观察组各 32 例。对照组男 17 例, 女 15 例, 年龄 31 ~ 67 (48.37 \pm 3.29) 岁; 病程 (6.6 \pm 3.2) 年; 体质指数 (27.3 \pm 4.8) kg/m²。观察组男 18 例, 女 14 例, 年龄 34 ~ 65 (46.78 \pm 4.48) 岁; 病程 (5.7 \pm 2.3) 年; 体质指数 (28.4 \pm 3.9) kg/m²。2 组性别、年龄、病程及体质指数等临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 纳入标准: (1) 符合“慢性肾小球肾炎诊疗指南”^[6] 诊断标准和“中药新药临床研究指导原则”^[7] 诊断标准; (2) 就诊前 1 周末进行药物治疗。排除标准: (1) 就诊前使用药物治疗者; (2) 患有严重的心肺功能障碍者; (3) 对药物过敏者; (4) 患有血液性疾病及免疫性疾病者; (5) 妊娠妇女或精神障碍者。

1.3 治疗方法 所有患者均按照一般常规治疗 (包括饮食、适当锻炼)。对照组患者口服还原型谷胱甘肽片 (重庆药友制药有限公司生产), 400 mg/次, 3 次/d, 疗程 4 周。观察组在对照组的基础上口服肾炎舒片 (吉林鹿王制药股份有限公司生产), 1.62 g/次, 3 次/

d, 疗程 4 周。

1.4 观察指标与方法 所有患者治疗前后均在清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml, 2 000 r/min 离心 10 min 后, 分离出血清待检, 保存在 -40℃ 冰箱备用。同时采集清洁尿液 20 ml 送检。(1) 肾功能指标: 应用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定血清尿素氮 (BUN)、肌酐 (SCr)、内生肌酐清除率 (CCr)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (血 NGAL)、胱抑素 C (CysC); (2) 尿蛋白指标: 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (尿 NGAL)、24 小时尿蛋白定量 (24 h-Upro)、尿 mALB、尿 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG) 均采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测; (3) 血清炎症因子指标: 白介素-1 (IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ) 水平均采用免疫散射比浊法检测; (4) 血清免疫球蛋白: IgA、IgG、IgM 均采用 ELISA 法检测; (5) 观察 2 组在治疗期间不良反应的发生情况。

1.5 疗效判定标准^[8] 显效: 尿常规检查蛋白减少 2 个“+”, 24 小时尿蛋白定量减少 $\geq 40\%$ 以上, 临床症状基本消失, 肾功能正常。有效: 尿常规检查蛋白减少 1 个“+”, 24 小时尿蛋白定量减少 $< 40\%$, 临床症状明显好转, 肾功能改善。无效: 实验室检查与临床症状均无改善或加重。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 正态分布计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较用 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 两两比较采用 χ^2 检验; 等级资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 结果发现, 对照组总有效率 68.75%, 观察组总有效率 96.88%, 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 2 组患者肾功能指标比较 治疗前, 2 组患者的 BUN、SCr、CCr、血 CysC、血 NGAL 指标对比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 2 组 BUN、SCr、血 CysC、血 NGAL 指标均低于治疗前, CCr 高于治疗前

($P < 0.05$); 且观察组各项指标改善均优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 对照组与观察组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	32	13(40.62)	9(28.13)	10(31.25)	68.75
观察组	32	24(75.00)	7(21.88)	1(3.12)	96.88
U/χ^2 值		$U = 1.528$		$\chi^2 = 4.777$	
P 值		0.216		0.029	

2.3 2 组患者治疗前后尿蛋白指标比较 在治疗前, 2 组患者尿 NGAL、24h-Upro、尿 mALB、 β_2 -MG 指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 2 组患者、尿 NGAL、24 h-Upro、尿 mALB、 β_2 -MG 指标均低于治疗前, 且观察组改善优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 2 组患者治疗前后血清炎性因子比较 治疗前, 2 组患者血清炎性因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 2 组患者血清炎性因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均低于治疗前, 且观察组改善优于对照组, 差异具有统计

表 2 2 组治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BUN (mmol/L)	SCr (umol/L)	CCr (ml/min)	CysC (mg/L)	血 NGAL (ng/ml)
对照组 (n=32)	治疗前	21.21 \pm 3.28	146.27 \pm 31.29	63.26 \pm 5.34	5.96 \pm 0.45	71.04 \pm 22.16
	治疗后	11.24 \pm 2.09	118.42 \pm 21.33	86.39 \pm 6.42	3.28 \pm 0.77	54.39 \pm 17.09
观察组 (n=32)	治疗前	21.23 \pm 3.72	147.34 \pm 28.35	64.51 \pm 6.33	5.89 \pm 0.63	72.11 \pm 21.46
	治疗后	6.67 \pm 3.18	86.46 \pm 19.04	117.31 \pm 6.37	2.05 \pm 0.33	36.54 \pm 16.49
t/P 对照组内值		9.572/0.017	24.078/0.001	16.048/0.027	2.103/0.036	14.072/0.005
t/P 对照组内值		13.794/0.004	31.054/0.001	22.304/0.016	3.027/0.004	15.142/0.001
t/P 治疗后组间值		5.395/0.032	25.494/0.001	19.472/0.033	1.028/0.039	11.373/0.001

表 3 2 组治疗前后尿蛋白相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	尿 NGAL (ng/ml)	24 h-Upro (g)	尿 mALB (mg/L)	β_2 -MG (mg/L)
对照组 (n=32)	治疗前	151.36 \pm 34.08	1.371 \pm 0.71	122.43 \pm 11.32	1.87 \pm 0.66
	治疗后	124.21 \pm 23.71	0.984 \pm 0.53	87.45 \pm 4.29	0.97 \pm 0.12
观察组 (n=32)	治疗前	152.41 \pm 32.44	1.403 \pm 0.67	124.53 \pm 11.61	1.93 \pm 0.43
	治疗后	98.92 \pm 22.15	0.471 \pm 0.57	57.39 \pm 4.61	0.33 \pm 0.22
t/P 对照组内值		21.451/0.001	0.427/0.041	21.141/0.001	21.141/0.001
t/P 对照组内值		19.312/0.001	0.938/0.017	25.391/0.001	25.391/0.001
t/P 治疗后组间值		22.421/0.001	0.573/0.032	14.332/0.001	14.332/0.001

表 4 2 组治疗前后血清炎性因子比较 ($\bar{x} \pm s, pg/ml$)

组别	时间	IL-1	IL-6	TNF- α	IFN- γ
对照组 (n=32)	治疗前	164.35 \pm 21.42	31.27 \pm 12.48	153.34 \pm 5.38	543.21 \pm 23.15
	治疗后	121.42 \pm 16.32	23.52 \pm 11.62	113.17 \pm 5.28	496.36 \pm 13.25
观察组 (n=32)	治疗前	163.72 \pm 22.14	32.41 \pm 12.42	152.63 \pm 5.17	533.46 \pm 21.31
	治疗后	87.35 \pm 16.38	17.39 \pm 11.49	86.34 \pm 7.56	413.27 \pm 12.53
t/P 对照组内值		21.531/0.001	8.392/0.011	27.941/0.001	17.038/0.003
t/P 对照组内值		34.281/0.001	13.427/0.001	31.426/0.001	22.417/0.001
t/P 治疗后组间值		12.048/0.001	7.314/0.034	25.049/0.001	20.837/0.001

学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 2 组患者治疗前后血清免疫球蛋白比较 治疗前, 2 组患者血清 IgA、IgG、IgM 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 2 组患者血清 IgA、IgG、IgM 水平均高于治疗前, 且观察组改善优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 2 组治疗前后血清免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	时间	IgA	IgG	IgM
对照组 (n=32)	治疗前	0.46 \pm 0.53	5.33 \pm 0.47	0.38 \pm 0.27
	治疗后	1.13 \pm 0.47	8.34 \pm 0.61	1.45 \pm 0.56
观察组 (n=32)	治疗前	0.49 \pm 0.61	5.29 \pm 0.53	0.39 \pm 0.29
	治疗后	2.21 \pm 0.44	14.37 \pm 0.43	2.78 \pm 0.47
t/P 对照组内值		1.438/0.032	4.291/0.015	1.473/0.002
t/P 对照组内值		2.043/0.019	6.328/0.001	0.989/0.011
t/P 治疗后组间值		1.732/0.024	4.397/0.009	1.028/0.006

2.6 2 组患者药物不良反应情况分析 对照组不良反应总发生率 21.88%, 观察组不良反应总发生率 9.38%, 观察组显著低于对照组 ($\chi^2 = 4.716, P = 0.029$), 见表 6。

表 6 2 组患者药物不良反应比较

组别	例数	恶心呕吐	胃痛	食欲不振	皮疹	总发生率(%)
对照组	32	2(6.25)	2(6.25)	2(6.25)	1(3.13)	21.88
观察组	32	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	0	9.38

3 讨论

慢性肾小球肾炎主要是因感染、遗传、免疫、环境、饮食等多种因素引起,发病过程比较复杂,其中参与肾脏发病的包括免疫细胞、血管内皮细胞、白细胞、炎性因子、蛋白等引起微小病变型肾病,开始表现为腰痛及乏力等症状,逐渐演变成慢性病变^[9]。随着慢性肾小球肾炎的逐渐发展,致使肾小球滤过功能降低,严重时导致肾衰竭的发生,甚至危及患者生命^[10]。中医学将慢性肾小球肾炎归属于“虚劳、水肿”等病证范畴,认为此病与脾肺两脏密切相关,其中脾脏失调,下不能助肾利水,上不能散精于肺,致使机体内精微物质发生外泄,而肾脏受损,肾的蒸化功能失调,致使水液逐渐泛滥肌肤,造成水肿。治疗以健脾补肾、疏通肺气为目的^[11],中药制剂种类较多,其中肾炎舒片由生晒参(去芦)、茯苓、苍术、菟丝子、黄精、金银花、蒲公英、枸杞子、白茅根、防己等十味中药组成,其中生晒参具有补气益血、养心安神的作用;茯苓具有渗湿利水、健脾和胃的能力;苍术具有祛风胜湿、健脾的功效;菟丝子有补肾助阳、固精缩尿的作用;黄精有养阴润肺、补脾益气之功;金银花有清热解毒、消肿宽胀作用;蒲公英有消肿清热散结的功效;枸杞子具有滋补肝肾、养血益精的作用;白茅根有清热利尿、凉血止血;防己有利水渗湿的功效;诸药合用临床疗效显著,其功效具有健脾益肾,利水消肿,活血化瘀,利湿泄浊,以补肾健脾为主,从而增强机体的抗病能力^[12]。西医治疗主要是改善和缓解临床症状,防治并发症的发生,其中还原型谷胱甘肽能够有效改善肾脏内细胞的代谢功能,使肾脏滤过屏障功能得到好转,减少蛋白尿的发生^[13]。2 种药物联合应用可有效改善肾功能减退的速度,增强机体免疫系统的能力,降低炎性因子的作用,从而达到治疗及保护肾脏的效果^[14]。

本研究结果显示,观察组患者的 BUN、SCr、CCr 治疗后均低于对照组,表明肾炎舒片与还原型谷胱甘肽联合治疗,肾功能改善明显,临床症状均得到有效缓解。另有研究表明,BUN、SCr 可预测未来肾功能,免疫抑制治疗对肾功能的潜在影响被排除^[15]。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清炎性因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均低于对照组,表明不同类型患者血清炎性因子 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平,所有

测量到的细胞因子水平均升高,证实在肾损伤期间细胞因子水平升高^[16]。另有研究表明,即使在临床缓解的患者中,肾实质的炎性过程仍在持续,可能与亚临床肾免疫反应有关^[17]。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清 IgA、IgG、IgM 水平均高于对照组,表明肾炎舒片联合还原型谷胱甘肽可以有效缓解肾小管上皮细胞肿胀,降低肾间质纤维化,调节免疫功能。另有研究表明,慢性肾炎是由免疫损伤所导致,患者的免疫功能低于健康人水平,因此调节免疫系统功能可以直接调控肾脏组织的免疫损伤^[18]。本研究结果显示,治疗后观察组患者的尿 mALB、CysC、 β_2 -MG 指标均低于对照组,表明由于肾小球的壁膜遭到破坏,致使尿 mALB 等物质可以通过肾小球的壁膜,导致实验室检测尿液时发现尿 mALB 等物质的出现。另有研究表明,健康人中尿液中 mALB 等物质含量极低,而肾炎患者的尿液中 mALB 等物质含量明显升高,反映出尿 mALB 与慢性肾炎具有相关性^[19]。

综上所述,选用肾炎舒片与还原型谷胱甘肽联合治疗,慢性肾小球肾炎患者肾功能恢复明显,有效降低血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平及尿 mALB 等实验室指标,临床疗效显著,值得临床借鉴与参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张瑶琳、罗海波:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;葛琪容:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;乔建芬:课题设计,论文撰写;林建美:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;戴传强:进行统计学分析

参考文献

- [1] 杨晖,徐舒蔓. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎脾肾气虚型疗效分析[J]. 实用中医药杂志, 2015, (10):920-921. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2015.10.030.
- [2] 谭菲,阿勇. 肾炎舒片与氯沙坦钾联用对慢性肾小球肾炎患者的疗效及其对血清 LKN-1 和 TNF- α 及 IL-33 的影响[J]. 抗感染药学, 2017, 14(3):661-663. DOI: CNKI:SUN;KGY. 0.2017-03-078.
- [3] 石秀祯,李琴,罗琼,等. 血清细胞因子和尿液微量白蛋白对慢性肾小球肾炎病情发展的作用[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(3):305-308. DOI: CNKI:SUN;ZLYS. 0.2020-03-016.
- [4] 顾惠英. 肾炎舒片治疗慢性肾炎的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 21(45):128-134. DOI: CNKI:SUN;WMIA. 0.2016-45-092.
- [5] 刘垠浩. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床观察[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(10):101-102. DOI: 10.11954/ytcty.201710044.
- [6] 中华中医药学会. 慢性肾小球肾炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 09(9):129-132. DOI: CNKI:SUN;ZZYY. 0.2011-09-117.
- [7] 肖爽,刘清泉,陈洁瑛,等. 关于中药新药临床试验方案的认知

- 调查[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8):996-1001.
- [8] 麦提艾力·艾比布拉. 氯沙坦联合复方肾炎片治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效研究[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(14):31-32. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-5552. 2012. 14. 0019.
- [9] Yan-Ping M, Yi-Ping W, Cheng C, et al. Effect of Shendi Granules on Immune and Inflammatory Disorder Mediated by CTLA-4/B7-1 in Chronic Glomerulonephritis Patients with Spleen-kidney Insufficiency Syndrome[J]. journal of guangzhou university of traditional chinese medicine, 2019, 45(23):2415-2421. DOI: CNKI: SUN:ZYNE. 0. 2019-01-011.
- [10] Xin-Bo Y, Jie-Qiong W U, Yi X, et al. Effects of Shenfukang Capsule Combined with Sodium Ferulate on Inflammatory Factors and Immune Function of Patients with Chronic Glomerulonephritis[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 33(21):783-789. DOI: 10.1093/ndt/gfr017.
- [11] 董立明, 刘坤, 毕维成. 中西医结合治疗慢性肾小球肾炎临床研究[J]. 四川中医, 2016, 34(3):73-76. DOI: CNKI:SUN:SC-ZY. 0. 2016-03-033.
- [12] 倪悦芳, 杨华, 张化冰. 肾炎舒片治疗慢性肾小球肾炎 60 例临床观察[J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2012, 41(10):497-498. DOI: 10.3969/j. issn. 0253-9926-B. 2012. 05. 044.
- [13] Yu-Tzu C, Hung-Lien W, How-Ran G, et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases[J]. Nephrol Dial Transplant. 2016, 27(11):3588-3595. DOI: 10.1093/ndt/gfr013.
- [14] Kamysheva E S, Shvetsov M Y, Kutyrina I M, et al. Clinical value of TNF, IL-6, and IL-10 gene polymorphic markers in chronic glomerulonephritis. [J]. Terapevticheskiy arkhiv, 2016, 88(6):454-460. DOI: 10.17116/terarkh201688645-50.
- [15] Kalavrizioti D, Gerolymos M, Rodi M, et al. Thelper (Th)-cytokines in the urine of patients with primary glomerulonephritis treated with immunosuppressive drugs: Can they predict outcome[J]. Cytokine, 2015, 76(2):1628-1634. DOI: 10.1016/j. cyto. 2015. 08. 002.
- [16] 张万泉. 还原型谷胱甘肽在肾病学综合征临床治疗中的应用价值[J]. 中国现代药物应用, 2017, 34(20):154-159. DOI: 10.14164/j. cnki. cn11-5581/r. 2017. 11. 058.
- [17] Hutton H L, Levin A, Gill J, et al. Cardiovascular risk is similar in patients with glomerulonephritis compared to other types of chronic kidney disease: a matched cohort study [J]. BMC Nephrology, 2017, 18(1):952-958. DOI: 10.1186/s12882-017-0511-z.
- [18] Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of chronic glomerulonephritis and hemolytic uremic syndrome[J]. Nihon Shoni Jinzobyō Gakkai Zasshi, 2018, 31(2):96-108. DOI: 10.3165/jjpn. rv. 2018. 0002.
- [19] Hui, Zhou, Min, et al. Polymorphisms in NADPH oxidase CYBA gene modify the risk of ESRD in patients with chronic glomerulonephritis[J]. Renal Failure, 2016, 25(11):2141-2147. DOI: 10.3109/0886022X. 2015. 1117905.
- (收稿日期:2020-08-19)
- (上接 245 页)
- [17] 张连钰, 陈艳萍, 杨恒, 等. CVVH + HP 模式血液净化治疗联合乌司他丁对严重脓毒症患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(9):804-806. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-587X. 2018. 09. 017.
- [18] 李晓帆, 周晓霜, 薄天慧, 等. 血液透析患者低三碘甲状腺原氨酸综合征与代谢性酸中毒的相关性研究[J]. 中国医药, 2020, 15(7):1049-1052. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2020. 07. 019.
- [19] 邹贻武, 莫代伟. 连续性静脉-静脉血液滤过在脓毒症急性肾衰竭合并脂肪肝患者中的应用及对肾功能的影响[J]. 医疗装备, 2019, 32(1):96-97. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-2376. 2019. 01. 057.
- [20] 王亚梅, 陈艳. 前列地尔联合黄芪注射液治疗脓毒症合并急性肾损伤的疗效及对免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(3):556-558, 579. DOI: 10.13935/j. cnki. sjzx. 200337.
- [21] 邹蕾, 黄志远, 高燕, 等. 连续低效每日血液透析滤过联合血液灌流对严重脓毒症患者炎症应激和肾功能及微循环的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(10):1543-1547. DOI: 10.3760/j. issn. 1673-4777. 2019. 10. 025.
- [22] 谢顺岚. 大黄剂联合参麦注射液治疗脓毒症合并急性肾功能损伤 32 例[J]. 西部中医药, 2019, 32(12):67-70.
- [23] Ma J, Li YT, Zhang SX, et al. MiR-590-3p attenuates acute kidney injury by inhibiting tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 in septic mice[J]. Inflammation, 2019, 42(2):637-649. DOI: 10.1007/s10753-018-0921-5.
- [24] 张必斌, 杜梅仙, 马晓燕. 高剂量连续静脉血液透析对脓毒症所致急性肾衰竭患者炎症及免疫功能的影响[J]. 中国初级卫生保健, 2019, 33(8):113-115. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-568X. 2019. 08. 0041.
- [25] 陶怡婷. 血液净化技术在危重患者治疗中的应用进展[J]. 中国现代医生, 2020, 58(19):188-192.
- [26] 李倩, 杜娟, 刘艳青, 等. MHD 与 CVVH 方案对重症狼疮性肾炎患者近期疗效、肾脏功能及免疫功能指标的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(12):1823-1824, 封 3. DOI: 10.13820/j. cnki. gdx. 20186833.
- [27] Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6):483-492. DOI: 10.1097/MCC. 0000000000000544.
- [28] 王明禄, 邢柏, 周森. 液体平衡调整血肌酐水平对接受连续性肾脏替代治疗的脓毒症相关急性肾损伤患者预后的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42(17):1837-1842. DOI: 10.12056/j. issn. 1006-2785. 2020. 42. 17. 2020-176.
- [29] 卜阳. 持续血液滤过治疗脓毒症并急性肾衰竭的临床价值研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(3):29-30. DOI: 10.14164/j. cnki. cn11-5581/r. 2019. 03. 016.
- (收稿日期:2020-09-25)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.008

论著·临床

青年结直肠黏液腺癌预后列线图的建立与验证

张育建, 杨栋, 胡浩, 李永浩, 翟林柱, 李佳殷

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873147); 广东省中医药局基金资助项目(20191106)

作者单位: 510405 广州中医药大学第一临床医学院(张育建、杨栋、胡浩); 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科

(李永浩、翟林柱、李佳殷)

通信作者: 李佳殷, E-mail: ljy_hd@163.com

【摘要】目的 利用美国监测、流行病学和最终结果数据库(SEER)建立青年结直肠黏液腺癌(MAC)预后列线图并对其进行验证。**方法** 收集SEER数据库中2004—2015年936例青年结直肠MAC的资料,利用R软件将其随机分为建模组($n=656$)和验证组($n=280$)。通过COX比例风险回归模型筛选建模组人群的预后因素,并建立列线图。利用一致性指数(C-index)和校准曲线对列线图进行内部验证与外部验证,评估其预测效能。**结果** 建模组的COX回归分析显示,婚姻状态、分化程度、T分期、N分期、M分期、手术是患者预后的独立危险因素,以上因素均用于构建列线图。建模组的C-index为0.813(95%CI 0.788~0.838),验证组的C-index为0.779(95%CI 0.740~0.818)。2组1、3、5年的特异生存率校准曲线图亦显示出良好的一致性。**结论** 研究构建的预后列线图对青年结直肠MAC患者生存具有良好的预测价值,可提高其预测准确度。

【关键词】 结直肠黏液腺癌;青年;预后;列线图**【中图分类号】** R735.3⁺5 **【文献标识码】** A

Establishment and verification of prognostic nomogram for young colorectal mucinous adenocarcinoma Zhang Yujian*, Yang Dong, Hu Hao, Li Yonghao, Zhai Linzhu, Li Jiayin. *The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Province, Guangzhou 510405, China

Corresponding author: Li Jiayin, E-mail: ljy_hd@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81873147); Guangdong Bureau of Traditional Chinese Medicine (20191106)

【Abstract】 Objective To establish and validate the prognostic nomogram of colorectal mucinous adenocarcinoma (MAC) in young people by using American surveillance, epidemiology and end results database (SEER). **Methods:** The data of 936 cases of young colorectal MAC in the SEER database from 2004 to 2015 were collected and randomly divided into modeling group ($n=656$) and verification group ($n=280$) using R software. The COX proportional hazard regression model was used to screen the prognostic factors of the modeling group and establish a nomogram. Use the consistency-index (C-index) and the calibration curve to verify the nomogram internally and externally to evaluate its predictive performance. **Results** The COX regression analysis of the modeling group showed that marital status, degree of differentiation, T staging, N staging, M staging, and surgery are independent risk factors for the prognosis of patients. The above factors are used to construct a nomogram. The C-index of the modeling group was 0.813 (95%CI 0.788~0.838), and the C-index of the verification group was 0.779 (95%CI 0.740~0.818). The calibration curves of 1-year, 3-year, and 5-year specific survival rates of the two groups also showed good agreement. **Conclusion** The prognostic nomogram constructed in this study has a good predictive value for the survival of young colorectal MAC patients and can improve its prediction accuracy.

【Key words】 Colorectal mucinous adenocarcinoma; Youth; Prognosis; Nomogram

据报道^[1],2018年新增癌症1810多万例,因癌症死亡960万例,其中,结直肠癌新增人数及死亡人数各占1/10,其发病率和病死率分别排所有癌种的第三和第二。近年来,中国结直肠癌的发病率和病死率略有下降,但仍然是第五大常见的肿瘤^[2]。虽然青年人的

结直肠癌发病率低于老年人,但是随着生活方式的改变,其发病率一直呈上升的趋势^[3]。有研究发现^[4],青年结直肠癌具有独特的临床特征和预后,然而其研究对象包括所有组织学类型的患者。黏液腺癌(mucinous adenocarcinoma, MAC)是结直肠癌一种罕见且

特殊的组织学亚型,其临床特征不同于非 MAC,总体生存率较非 MAC 低^[5]。有研究证实,青年发生结直肠癌 MAC 的风险较老年高,而且 MAC 是青年结直肠癌预后的独立危险因素^[6-8]。目前,关于青年结直肠癌 MAC 研究较少,其临床特征和预后因素尚不清楚,亟待大样本的研究以加强医师对它的认识并更好地指导临床工作。

迄今为止,国内外未统一规定青年患者的年龄,本研究拟通过美国国立卫生研究院癌症研究所肿瘤数据库即“监测、流行病学和结果数据库”(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)收集≤40岁青年结直肠癌 MAC 患者的病例资料,并将其随机分为建模组和验证组,利用建模组构建预后列线图,并使用验证组对此列线图进行验证,以建立一个有效的评价体系,从而预测青年结直肠癌 MAC 的特异生存率,报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究患者相关信息来源于 SEER 数据库(<https://seer.cancer.gov/>),包括患者的性别、年龄、婚姻状况、组织学类型、肿瘤分期、分化程度、肿瘤大小、手术、放疗、化疗、生存时间、死亡原因等信息。它是北美最具代表性的大型肿瘤数据库之一,记录了美国部分州县 40 年来肿瘤患者的发病及结局资料,覆盖了大约 28% 的美国人口,并且具有较高的准确性,为预后分析等提供了可靠的数据支持^[9]。

1.2 研究对象 通过 SEER * Stat(version 8.3.6) 软件收集病例。纳入标准:(1) 诊断年龄 18~40 岁;(2) 确诊年份 2004—2015 年;(3) 原发部位为结直肠(不包括阑尾);(4) 病理检查确诊为 MAC(ICD-O-3 恶性肿瘤形态学编码:8480、8481);(5) 患者死因为结直肠癌 MAC。排除标准:(1) 2 种或 2 种以上恶性肿瘤;(2) 原位癌;(3) 生存时间未知及随访 1 个月内死亡的病例。本研究共收集结直肠癌 MAC 936 例,分为建模组($n=656$)和验证组($n=280$),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。

1.3 统计学方法 本研究采用 Excel 2016 软件整理资料,计数资料用频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。通过 X-tile 软件确定年龄的最佳截断值;利用 R 软件(3.6.2)的“caret 包”将所有患者进行简单随机抽样,以 7:3 的比例将患者分为建模组和验证组;通过易俪统计软件(Empowerstats)进行统计描述,基于建模组人群的数据进行单因素 COX 比例回归分析,筛选影响青年结直肠癌 MAC 患者预后的因素,然后将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素分析,最终得到影响

青年结直肠癌 MAC 患者预后的独立危险因素;通过 R 软件“survival 包”建立列线图模型,计算其 C-index,同时绘制校准曲线图评估模型的准确度,并采用 Bootstrap 法(自抽样次数=500 次)进行内部验证和外部验证。

2 结果

2.1 患者的一般资料和临床病理学特征 X-tile 软件分析显示,年龄分组的最佳截断值为 32 岁。由于 T1 期、高分化、未分化组患者例数较少,故将 T1 和 T2 期、高分化和中分化、低分化和未分化组分别进行合并。建模组和验证组患者的一般资料临床病理特征见表 1。2 组患者的性别、年龄、婚姻状态、肿瘤部位、分化程度、肿瘤大小、T 分期、N 分期、M 分期、手术、化疗、放疗的分布情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2 组患者的临床病理学特征比较 [例(%)]

项 目	建模组 ($n=656$)	验证组 ($n=280$)	χ^2 值	P 值	
性别	男	394(60.06)	175(62.50)	0.39	0.484
	女	262(39.94)	105(37.50)		
年龄(岁)	18~32	207(31.55)	92(32.86)	0.10	0.696
	33~40	449(68.45)	188(67.14)		
婚姻状态	已婚	371(56.56)	176(62.86)	4.40	0.111
	未婚	255(38.87)	97(34.64)		
	未知	30(4.57)	7(2.50)		
肿瘤部位	结肠	475(72.41)	196(70.00)	0.45	0.454
	直肠	181(27.59)	84(30.00)		
分化程度	高/中分化	417(63.57)	160(57.14)	5.63	0.060
	低/未分化	151(23.02)	85(30.36)		
	未知	88(13.41)	35(12.50)		
肿瘤大小(cm)	≤5	201(30.64)	91(32.50)	2.10	0.350
	>5	368(56.10)	144(51.43)		
	未知	87(13.26)	45(16.07)		
T 分期	T1/T2	54(8.23)	26(9.29)	3.18	0.365
	T3	373(56.86)	144(51.43)		
	T4	196(29.88)	90(32.14)		
	未知	33(5.03)	20(7.14)		
N 分期	N0	236(35.98)	98(35.00)	0.21	0.976
	N1	205(31.25)	86(30.71)		
	N2	191(29.12)	85(30.36)		
	未知	24(3.65)	11(3.93)		
M 分期	M0	472(71.95)	196(70.00)	4.01	0.135
	M1	172(26.22)	83(29.64)		
	未知	12(1.83)	1(0.36)		
手术	无	51(7.77)	33(11.79)	3.39	0.050
	有	605(92.23)	247(88.21)		
放疗	无	504(76.83)	218(77.86)	0.07	0.732
	有	152(23.17)	62(22.14)		
化疗	无	170(25.91)	62(22.14)	1.30	0.221
	有	486(74.09)	218(77.86)		

2.2 2 组生存分析比较 建模组患者生存时间为 1~155 个月,中位生存时间为 41 个月,1、3、5 年特异生存

率为 90.97%、71.97%、65.66%。验证组患者生存时间为 2~155 个月,中位生存时间为 36 个月,1、3、5 年特异生存率为 91.26%、69.47%、59.77%。2 组特异生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 影响预后的危险因素分析 将建模组的 656 例患者进行 COX 比例回归分析,将单因素中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析,结果显示,影响患者预后的独立因素包括:婚姻状态、分化程度、T 分期、N 分期、M 分期、手术情况(P 均 < 0.05)。未婚患者死亡风险较高;分化程度越低,T、N、M 分期越高,患者预后越差;手术可明显降低患者死亡风险,见表 2。

2.4 列线图模型的建立与验证 将建模组多因素分析筛选出的独立危险因素纳入预测模型,并建立列线图(图 1)。利用 Bootstrap 法对列线图进行验证,内部验证 C-index 为 0.813(95% CI 0.788~0.838),外部验证 C-index 为 0.779(95% CI 0.740~0.818),说明

该模型预测效能较好。同时,建模组和验证组 1 年、3 年、5 年特异生存率的校准曲线见图 2、图 3,提示以该模型预测的特异生存率与实际的特异生存率有较好的一致性。

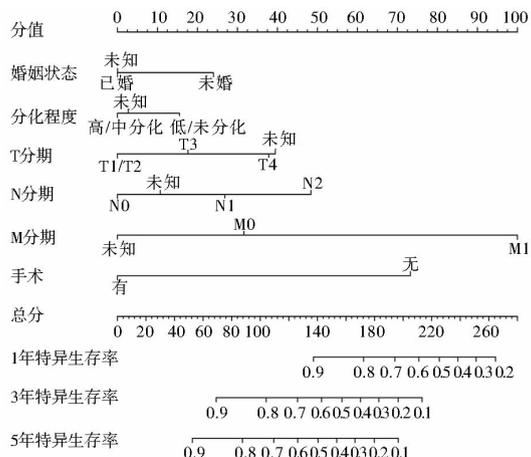


图 1 青年结直肠 MAC 患者特异生存率的列线图

表 2 单因素和多因素 COX 比例回归分析结果

项 目	单因素分析		多因素分析		
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)	18~32	1		1	
	33~40	0.657(0.506~0.852)	0.002	0.839(0.626~1.124)	0.240
性别	男	1			
	女	1.055(0.817~1.363)	0.682		
婚姻状态	已婚	1		1	
	未婚	1.788(1.382~2.314)	<0.001	1.587(1.199~2.099)	0.001
	未知	1.217(0.618~2.400)	0.570	0.936(0.466~1.880)	0.852
肿瘤部位	结肠	1			
	直肠	1.274(0.970~1.674)	0.082		
分化程度	高/中分化	1		1	
	低/未分化	2.088(1.567~2.780)	<0.001	1.412(1.042~1.915)	0.026
	未知	2.279(1.613~3.221)	<0.001	1.037(0.689~1.560)	0.864
肿瘤大小(cm)	≤5	1		1	
	>5	1.160(0.862~1.561)	0.329	0.970(0.709~1.327)	0.847
	未知	2.091(1.438~3.040)	<0.001	0.983(0.607~1.593)	0.945
T 分期	T1/T2	1		1	
	T3	1.491(0.778~2.857)	0.228	1.431(0.728~2.812)	0.299
	T4	4.329(2.262~8.287)	<0.001	2.154(1.077~4.307)	0.030
	未知	8.573(4.070~18.056)	<0.001	2.116(0.887~5.048)	0.091
N 分期	N0	1		1	
	N1	2.444(1.668~3.580)	<0.001	1.719(1.141~2.589)	0.010
	N2	4.255(2.952~6.133)	<0.001	2.745(1.815~4.152)	<0.001
	未知	9.191(5.254~16.077)	<0.001	1.267(0.591~2.720)	0.543
M 分期	M0	1		1	
	M1	7.525(5.763~9.826)	<0.001	4.286(3.150~5.832)	<0.001
	未知	1.570(0.578~4.266)	0.377	0.594(0.193~1.833)	0.365
手术	无	1		1	
	有	0.177(0.125~0.251)	<0.001	0.208(0.112~0.384)	<0.001
放疗	无	1			
	有	1.284(0.968~1.702)	0.083		
化疗	无	1		1	
	有	2.311(1.608~3.322)	<0.001	1.158(0.779~1.719)	0.468

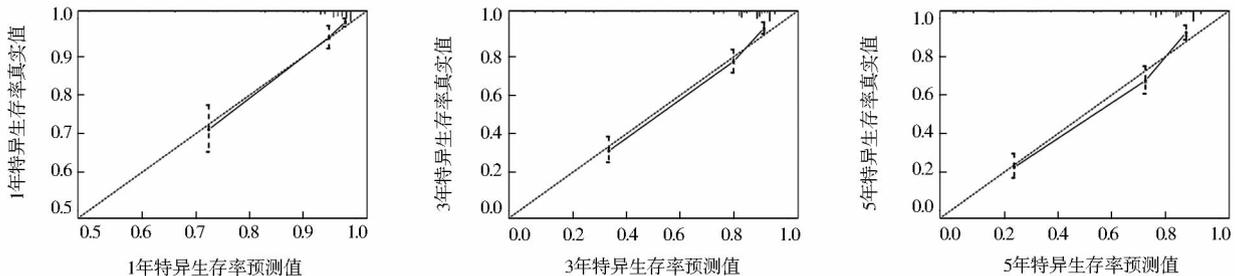


图2 建模组 1、3、5 年特异生存率的校准曲线图

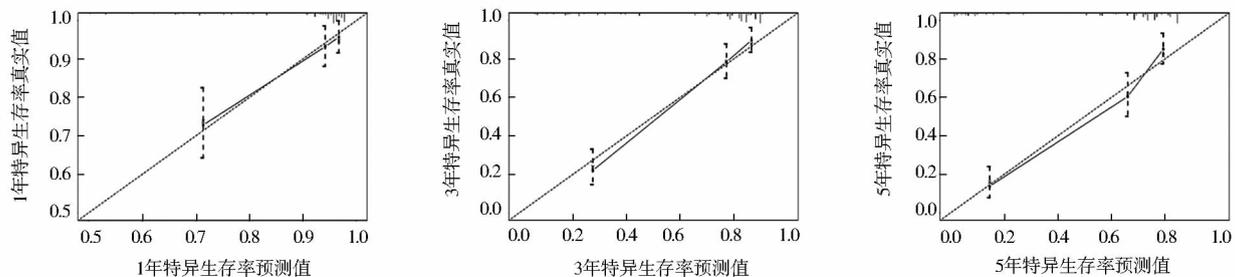


图3 验证组 1、3、5 年特异生存率的校准曲线图

3 讨论

尽管青年人比高龄者更容易发生结直肠 MAC,但由于结直肠 MAC 相对罕见,青年结直肠 MAC 患者的诊断率仍然较低,其相关研究的数量也有限。Zhang 等^[10]发现 CEA 水平及辅助化疗的周期是青年结直肠 MAC 和印戒细胞癌患者预后的独立危险因素。Wang 等^[11]建立了一个预后列线图预测青年结直肠 MAC 和印戒细胞癌的总生存率。但是 2 个研究的样本量均仅有 90 例,为小样本、单中心的研究。另外,其研究对象不仅包括黏液腺癌还包括印戒细胞癌,印戒细胞癌和 MAC 是 2 种不同的组织学类型,它们的预后存在差异。以上均使其研究结果缺乏说服力。本研究通过 SEER 数据库分析青年结直肠 MAC 的临床特征及预后,是目前样本量最大的青年结直肠 MAC 的人群研究,其结果具有一定的临床参考价值。

本研究首次通过 SEER 数据库建立预后列线图,预测青年结直肠 MAC 的 1 年、3 年、5 年特异生存率,并随机分为建模组和验证组评估此预后列线图的预测效能。通过单因素及多因素分析,婚姻状态、分化程度、T 分期、N 分期、M 分期、手术为青年结直肠 MAC 的独立危险因素。多项研究中,婚姻状态均是影响结直肠癌患者预后的重要因素^[12-13]。本研究发现,青年结直肠 MAC 中未婚患者的死亡风险较已婚患者增加了 58.7% ($HR = 1.587, 95\% CI 1.199 \sim 2.099$),这可能与心理因素、内分泌因素等相关,家人的照顾与鼓励会起到一定的作用。

近年来,临床病理学特征是肿瘤治疗和预后评估的重要因素,如肿瘤分化程度、T 分期、N 分期及 M 分期等。对于分化程度,低/未分化的结直肠癌发生远处转移的几率较大,侵袭性也随之升高^[14]。因此,分化程度会影响预后。本研究通过单因素及多因素 COX 回归分析,证明 T 分期、N 分期及 M 分期越高,预后越差。T4 期患者死亡风险为 T1/T2 期患者的 2.154 倍 ($HR = 2.154, 95\% CI 1.077 \sim 4.307$);N1 期和 N2 期患者的死亡风险分别为 N0 期患者的 1.719 倍、2.745 倍 ($HR = 1.719, 95\% CI 1.141 \sim 2.589$; $HR = 2.745, 95\% CI 1.815 \sim 4.152$);M1 期患者的死亡风险为 M0 期患者的 4.286 倍 ($HR = 4.286, 95\% CI 3.150 \sim 5.832$)。此外,Li 等^[15]对结直肠 MAC 全部患者(包括青年和非青年)进行预后研究,发现 T 分期、N 分期、M 分期也是独立预后因素。这说明 T、N、M 分期对结直肠 MAC 患者的预后评估具有十分重要的意义。由此可见,早期诊断、早期治疗能在一定程度上改善患者的预后。

目前,没有指南专门指导结直肠 MAC 的治疗,也无针对青年结直肠 MAC 的治疗。本研究中,接受手术的患者预后好于未接受手术的患者,其死亡风险降低 79.2% ($HR = 0.208, 95\% CI 0.112 \sim 0.384$)。一方面,手术是实体瘤最有效的治疗方法之一,随着手术的广泛开展,结直肠癌的治疗效果越来越好,甚至一部分局部病灶具有潜在切除可能性的晚期大肠癌患者生存时间延长^[16-17]。另一方面,根据 SEER 数据库的描述,

患者不接受手术的原因是禁忌证或不推荐,这表明这些患者通常有不可切除的晚期癌症或更糟糕的身体状况,从而导致这些患者预后不良。因此,手术可以给青年结直肠 MAC 患者带来生存益处,应该推荐给所有有机会进行手术的患者,而不可切除的晚期患者的治疗策略仍需进一步探索。对于化疗,既往研究表明结直肠 MAC 对氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂等药物的反应较弱^[18]。本研究中化疗没有显著影响青年结直肠 MAC 患者的预后,证明了上述结果。对于放疗,有研究表明术后放疗应常规用于 II 期直肠 MAC 患者^[19];新辅助放化疗也被用于部分直肠 MAC 患者^[20]。本研究单因素及多因素分析均未发现其是预后因子,可能是因为研究对象除了直肠癌患者,还包括结肠癌患者,这些患者的存在会对结果产生影响。

AJCC TNM 分期系统是接受度较高的肿瘤预后评估体系,但是它并不全面,缺少一些重要的影响因素如患者的一般信息、治疗方法等。按照此系统,处于同一 TNM 分期的患者具有相似的预后,这显然不能很好地区分患者预后的异质性。列线图可以弥补这些缺陷,它集成了各种预测因子,而且可以计算患者的生存几率,具有较高的准确性和实用性^[21-22]。本研究将独立危险因素纳入列线图,最终构建的列线图既包括病理学特征,还包括社会人口学特征和治疗方法。此外,建模组和验证组的 C-index 指数分别达到 0.813 和 0.779,可信度较高;校准曲线显示 1 年、3 年、5 年的预测生存率与实际生存率具有良好的一致性。因此,此列线图具有较高的预测效能。

虽然本研究为青年结直肠 MAC 患者建立了一个有效的预后列线图,但仍然存在一些缺陷。首先,本研究使用的是 SEER 数据库的回顾性数据,得到的结果需要更多的前瞻性试验证实;其次,SEER 数据库未纳入一些可能影响生存的因素,如吸烟、饮酒、饮食习惯、环境、遗传等复杂的因素及靶向治疗、免疫治疗等,这些因素可能会改善预测效果;最后,本研究的研究对象来自美国癌症协会的 SEER 数据库,由于生活方式及人种等方面的差异,研究结果不一定适合中国患者,收集国内人群的资料并进行分析是下一步的研究方向。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张育建:选题,提取数据,撰写论文;杨栋、胡浩:数据统计,协助撰写论文;李永浩、翟林柱、李佳殷:审核论文,提出修改意见

参考文献

[1] Cai Z, Liu Q. Understanding the Global Cancer Statistics 2018: im-

lications for cancer control[J]. *Sci China Life Sci*, 2019. DOI:10.1007/s11427-019-9816-1.

[2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39 (1) : 22. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6.

[3] Siegel R L, Jakubowski C D, Fedewa S A, et al. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2020, 40: 1-14. DOI: 10.1200/EDBK_279901

[4] Wang W, Chen W, Lin J, et al. Incidence and characteristics of young-onset colorectal cancer in the United States: An analysis of SEER data collected from 1988 to 2013[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43 (2) : 208-215. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.09.003.

[5] Li ZP, Liu XY, Kao XM, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal mucinous adenocarcinoma and nonmucinous adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) population-based study [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (5) : 205. DOI: 10.21037/atm.2020.01.52.

[6] Soliman BG, Karagkounis G, Church JM, et al. Mucinous histology signifies poor oncologic outcome in young patients with colorectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61 (5) : 547-553. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001060.

[7] Tan Y, Fu J, Li X, et al. A minor (< 50%) signet-ring cell component associated with poor prognosis in colorectal cancer patients: a 26-year retrospective study in China[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3) : e121944. DOI: 10.1371/journal.pone.0121944

[8] 熊启敏, 严文跃, 胡静, 等. 原发性年轻结直肠癌患者的病理特征及预后分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26 (6) : 888-892. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.06.018.

[9] 杨津, 柳青青, 耿辉, 等. SEER 数据库的申请及数据提取方法与流程[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10 (7) : 781-784. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.03.

[10] Zhang R, Zhao J, Xu J, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of young patients with mucinous and signet-ring cell colorectal cancer[J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16 (2) : 359-365. DOI: 10.5114/aoms.2020.93342.

[11] Wang B, Zeng J, Liu Y. Using nomograms to predict prognostic factors in young colorectal mucinous and signet-ring cell adenocarcinoma patients[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39 (7) : BSR20181863. DOI: 10.5114/aoms.2020.93342.

[12] Wang Z, Wang Y, Yang Y, et al. A competing-risk nomogram to predict cause-specific death in elderly patients with colorectal cancer after surgery (especially for colon cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18 (1) : 30. DOI: 10.1186/s12957-020-1805-3.

[13] Ge H, Yan Y, Xie M, et al. Construction of a nomogram to predict overall survival for patients with MI stage of colorectal cancer: A retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2019, 72: 96-101. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.10.021.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.009

论著·临床

外周血 Th1、Th17 细胞比值与布氏杆菌性脊柱炎术后复发的相关性

贾永利, 杨新明, 张培楠, 孟宪勇, 胡长波

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20190120); 河北省卫生健康技术研究暨成果转化重点项目(ZH2018014); 河北省医学适用技术跟踪项目(G2018074); 张家口市市级科技计划项目(17120010D)

作者单位: 075000 张家口, 河北北方学院附属第一医院骨外科

通信作者: 杨新明, E-mail: yxm11200@126.com

【摘要】目的 分析外周血 Th1、Th17 细胞表达与布氏杆菌性脊柱炎术后复发的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月—2020 年 3 月河北北方学院附属第一医院骨外科收治布氏杆菌性脊柱炎患者 68 例作为研究对象(脊柱炎组), 选取同期医院健康体检者 70 例为健康对照组。检测 2 组外周血 Th1、Th17 细胞比例, 血清白介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、IL-17、IL-23、IL-6 水平; 分析影响布氏杆菌性脊柱炎术后复发的危险因素。**结果** 与健康对照组比较, 脊柱炎组患者外周血单核细胞 Th17 细胞比例及术前血清 IL-17、IL-6、IL-23 水平均升高($t/P=5.711/0.000, 45.567/0.000, 58.709/0.000, 17.221/0.000$), 外周血单核细胞 Th1 细胞比例及血清 IL-2、IFN- γ 水平降低($t/P=34.024/0.000, 8.991/0.000, 5.948/0.000$); 与未复发亚组比较, 复发亚组患者外周血单核细胞 Th17 细胞比例及术后血清 IL-17、IL-6、IL-23 水平升高($t/P=5.509/0.000, 37.286/0.000, 46.074/0.000, 18.982/0.000$), 外周血单核细胞 Th1 细胞比例及血清 IL-2、IFN- γ 水平降低($t/P=15.960/0.000, 3.450/0.001, 2.712/0.000$)。术后 Th1、Th17 细胞百分比及 IL-17、IL-6、IL-23、IL-2、IFN- γ 均是布氏杆菌性脊柱炎术后复发的危险因素[OR(95% CI) = 2.375(1.657~3.405)、2.454(1.737~3.472)、2.273(1.661~3.109)、2.219(1.619~3.043)、2.278(1.684~3.082)、2.261(1.546~3.308)、2.337(1.624~3.364)]。**结论** 布氏杆菌性脊柱炎术后复发患者外周血 Th17 细胞比例升高、Th1 细胞比例降低, Th1、Th17 细胞表达与布氏杆菌性脊柱炎术后恢复有密切关系。

【关键词】 脊柱炎; 布氏杆菌性; 复发; Th1 细胞; Th17 细胞; 外周血; 相关性

【中图分类号】 R516.7 **【文献标识码】** A

Correlation between the ratio of Th1 and Th17 cells in peripheral blood and the recurrence of brucellosis spondylitis

Jia Yongli, Yang Xinming, Zhang Peinan, Meng Xianyong, Hu Changbo. Department of Orthopedic Surgery, the First Hospital Affiliated to Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

Correspondence author: Yang xinming, E-mail: yxm11200@126.com

Funding program: Hebei Medical Science Research Program (20190120); Hebei Health Technology Research and Achievement Transformation Key Program (ZH2018014); Hebei Medical Applicable Technology Tracking Program (G2018074); Zhangjiakou Municipal Science and Technology Program (17120010D)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between the ratio of Th1 and Th17 cells in peripheral blood and the recurrence of brucellosis spondylitis. **Methods** From January 2017 to March 2020, 68 patients with brucellosis spondylitis admitted to the Department of Orthopedic Surgery of the First Affiliated Hospital of Hebei North University were selected as the research object (spondylitis group), and 70 patients with healthy physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. The proportion of Th1 and Th17 cells in the peripheral blood of the two groups was detected, and the levels of serum interleukin 2 (IL-2), interferon gamma (IFN- γ), IL-17, IL-23, and IL-6 were detected. To analyze the risk factors affecting the recurrence of brucellosis spondylitis after surgery. **Results** Compared with the healthy control group, the proportion of peripheral blood mononuclear cells Th17 cells in the spondylitis group and the preoperative serum IL-17, IL-6, IL-23 levels increased ($t/P=5.711/0.000, 45.567/0.000, 58.709/0.000, 17.221/0.000$), the proportion of peripheral blood mononuclear cells Th1 cells and serum IL-2, IFN- γ levels decreased ($t/P=34.024/0.000, 8.991/0.000, 5.948/0.000$). Compared with the non-recurring subgroup, the proportion of peripheral blood mononuclear cells Th17 cells and postoperative serum IL-17, IL-6, IL-23 levels in the recurring subgroup increased ($t/P=5.509/0.000, 37.286/$

0.000, 46.074/0.000, 18.982/0.000), the proportion of peripheral blood mononuclear cells Th1 cells and serum IL-2, IFN- γ levels decreased ($t/P = 15.960/0.000, 3.450/0.001, 2.712/0.000$). The percentage of Th1, Th17 cells and IL-17, IL-6, IL-23, IL-2, IFN- γ after surgery are all risk factors for the recurrence of brucellosis spondylitis [$OR(95\% CI) = 2.375 (1.657 \sim 3.405), 2.454 (1.737 \sim 3.472), 2.273 (1.661 \sim 3.109), 2.219 (1.619 \sim 3.043), 2.278 (1.684 \sim 3.082), 2.261 (1.546 \sim 3.308), 2.337 (1.624 \sim 3.364)$]. **Conclusion** The proportion of Th17 cells in the peripheral blood of patients with recurrence after brucellosis spondylitis increases, while the proportion of Th1 cells decreases. The expression of Th1 and Th17 cells is closely related to the recovery of brucellosis spondylitis after surgery.

【Key words】 Spondylitis, brucellosis; Recurrence; Th1 cells; Th17 cells; Peripheral blood; Correlation

布氏杆菌性脊柱炎是由布氏杆菌侵袭脊柱引发椎体或椎间盘炎性反应改变的一种感染性疾病^[1]。临床病理特征为肉芽肿性炎^[2]。其最先累及软骨组织,继而累及椎间盘,引起骨质破坏和椎间盘形态改变,最终导致椎间盘发生功能及形态的改变^[3]。布氏杆菌性脊柱炎的发病机制尚不明确,但有研究发现,机体免疫功能可能与脊柱炎的发生发展密切相关;CD4⁺T 细胞包括 Th1 细胞、Th17 细胞等,是机体免疫应答的重要部分^[4]。Th17 细胞是产生白介素-17 (IL-17) 等细胞因子的辅助性 T 细胞,IL-17 可诱导炎性细胞因子产生并导致组织器官发生炎性损伤和组织损伤^[5]。目前,Th1、Th17 细胞在布氏杆菌性脊柱炎中的作用尚不清楚。现分析布氏杆菌性脊柱炎患者外周血中 Th1、Th17 细胞比值水平,并从免疫学角度为布氏杆菌性脊柱炎发病机制及临床诊断提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2020 年 3 月河北北方学院附属第一医院骨外科收治布氏杆菌性脊柱炎患者 68 例作为研究对象(脊柱炎组),男 44 例,女 24 例,年龄 42 ~ 70 (56.94 \pm 7.78) 岁;病程 3 ~ 26 (6.18 \pm 1.14) 个月;感染原因:因饲养、放牧而受污染 30 例,接触病畜的尿粪及其污染物 15 例,饮用未经消毒乳制品或吃生羊肉 11 例,处理病畜生产而受污染 8 例,屠宰病畜或分离内脏而受污染 4 例;发病部位:1 个椎体受累 8 例,2 个椎体受累 37 例,3 个椎体受累 23 例;病灶部位腰椎多于胸椎。选取同期医院体检健康者 70 例为健康对照组,男 44 例,女 26 例,年龄 42 ~ 70 (57.64 \pm 8.28) 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。本研究通过医院伦理委员会批准,研究对象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以腰腿痛为主要症状就诊;②磁共振成像检查发现脊柱存在感染性病变;③经血清学或病理活检,确诊感染菌为布氏杆菌;④病例资料齐全,术后同意接受随访。(2) 排除标准:①近 6 个月使用糖皮质激素等激素类药物;②合并

其他类型自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎等);③妊娠期或哺乳期女性;④合并慢性炎性反应疾病;⑤合并严重肝、肾功能异常。(3) 布氏杆菌感染诊断标准^[6]:①有明确的流行病学接触史(如家畜、野生动物);②实验室虎红平板凝集实验结果为阳性;③细菌学培养结果为阳性。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 Th1 和 Th17 细胞百分比率检测:患者于术前及术后 3 d、体检者当日清晨空腹采集肘静脉血 5 ~ 6 ml,平均分成 2 份,一份置于普通采血管中,4 $^{\circ}$ C 离心留取上清,冻存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中,待测;另一份置于含乙二胺四酸二钾采血管中, -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存。上述直接冻存的静脉血解冻,离心分离出上层血浆,向试管中加入等体积的 PBS 稀释液,再加入淋巴细胞分离液,继续梯度离心,获取外周血单核细胞。加入藻红蛋白 (PE) 标记的 CD8 单抗 20 μ l 和 PE-Cy5 标记的 CD3 单抗 10 μ l,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 20 min,加入溶血素 1 ml,室温静置 15 min,离心弃上清后,PBS 清洗 1 次。加入破膜剂 500 μ l,离心弃上清后进行胞内细胞因子染色;然后加入 IFN- γ (FITC 标记)抗体和 IL-17A (FITC 标记)进行胞浆染色,4 $^{\circ}$ C 避光温育 20 min,PBS 清洗 1 次,重悬细胞,置于 Accuri C6 型流式细胞仪(美国 BD 公司)中检测分析 Th1、Th17 细胞比例,CD3⁺CD8⁻IFN- γ ⁺ 即为 Th1 细胞,CD3⁺CD8⁻IL-17⁺ 即为 Th17 细胞。

1.3.2 血清炎性因子检测:取上述冻存血清解冻。采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 测定血清白介素-2 (IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、IL-17、IL-23、IL-6;IL-2、IL-6 ELISA 试剂盒购自(上海晶抗生物工程有限公司),IFN- γ ELISA 试剂盒购自(上海广锐生物科技有限公司),IL-17 ELISA 试剂盒购自(北京百奥莱博科技有限公司),IL-23 ELISA 试剂盒购自(南京赛泓瑞生物科技有限公司)。均严格参照操作说明书进行。

1.3.3 随访:术后对布氏杆菌性脊柱炎患者随访 3 个月,根据患者恢复情况分为未复发亚组 60 例和复发亚组 8 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。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 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较行独立样本 *t* 检验;应用多因素 Logistic 回归分析影响布氏杆菌性脊柱炎术后复发因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组术前外周血单核细胞 Th1、Th17 细胞百分率比较 与健康对照组比较,脊柱炎组患者外周血单核细胞 Th17 细胞比例升高,Th1 细胞比例降低(P 均 < 0.01),见表 1。

表 1 2 组术前外周血单核细胞 Th1、Th17 细胞比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	Th1	Th17
健康对照组	70	12.02 \pm 1.61	0.83 \pm 0.38
脊柱炎组	68	4.72 \pm 0.72	1.43 \pm 0.79
<i>t</i> 值		34.024	5.711
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 2 组术前血清炎性因子比较 与健康对照组比较,脊柱炎组患者血清 IL-17、IL-6、IL-23 水平升高,IL-2、IFN- γ 水平降低(P 均 < 0.01),见表 2。

2.3 脊柱炎患者 2 亚组外周血单核细胞 Th1、Th17 细

胞百分率比较 与未复发亚组比较,复发亚组患者术后外周血单核细胞 Th17 细胞比例升高,Th1 细胞比例降低(P 均 < 0.01),见表 3。

表 3 术后 2 亚组外周血单核细胞 Th1、Th17 细胞比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	Th1	Th17
未复发亚组	60	11.24 \pm 1.24	0.99 \pm 0.40
复发亚组	8	4.08 \pm 0.66	1.95 \pm 0.82
<i>t</i> 值		15.960	5.509
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.4 脊柱炎患者 2 亚组血清炎性因子水平比较 与未复发亚组比较,复发亚组患者术后血清 IL-17、IL-6、IL-23 水平升高,IL-2、IFN- γ 水平降低(P 均 < 0.01),见表 4。

2.5 影响布氏杆菌性脊柱炎术后复发因素分析 以布氏杆菌性脊柱炎术后是否复发为因变量,术后 Th1 细胞百分比、Th17 细胞百分比、IL-17、IL-6、IL-23、IL-2、IFN- γ 为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示,术后 Th1、Th17 细胞百分比及 IL-17、IL-6、IL-23、IL-2、IFN- γ 均是布氏杆菌性脊柱炎术后复发的危险因素,见表 5。

表 2 2 组术前血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	例数	IL-17	IL-6	IL-23	IL-2	IFN- γ
健康对照组	70	8.78 \pm 1.47	3.59 \pm 1.09	0.08 \pm 0.02	27.85 \pm 5.76	11.79 \pm 3.22
脊柱炎组	68	40.55 \pm 5.64	33.25 \pm 4.08	0.23 \pm 0.07	20.19 \pm 4.08	9.11 \pm 1.88
<i>t</i> 值		45.567	58.709	17.221	8.991	5.948
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 术后 2 亚组血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	例数	IL-17	IL-6	IL-23	IL-2	IFN- γ
未复发亚组	60	9.89 \pm 1.50	4.26 \pm 1.08	0.10 \pm 0.02	26.45 \pm 5.69	10.87 \pm 2.87
复发亚组	8	42.82 \pm 5.74	34.59 \pm 4.36	0.33 \pm 0.08	19.26 \pm 4.02	8.04 \pm 1.74
<i>t</i> 值		37.286	46.074	18.982	3.450	2.712
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.001	0.000

表 5 多因素 Logistic 回归分析影响布氏杆菌性脊柱炎术后复发因素

项目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
Th1 细胞百分比	0.856	0.211	16.811	0.002	2.375	1.657 ~ 3.405
Th17 细胞百分比	0.898	0.201	19.941	0.000	2.454	1.737 ~ 3.472
IL-17	0.821	0.226	13.192	0.005	2.273	1.661 ~ 3.109
IL-6	0.797	0.231	11.913	0.009	2.219	1.619 ~ 3.043
IL-23	0.823	0.237	12.069	0.008	2.278	1.684 ~ 3.082
IL-2	0.816	0.239	11.657	0.009	2.261	1.546 ~ 3.308
IFN- γ	0.849	0.244	12.107	0.008	2.337	1.624 ~ 3.364

3 讨论

布氏杆菌病是人畜共患的地区性流行病,属于乙类传染病。人类患病的主要原因是与携带或感染布氏杆菌的牛、猪、羊等牲畜有接触,主要通过呼吸道、皮肤及消化道途径进入人体,寄生在人血液中,会引发人体发热及多器官损伤,如骨骼肌、肝脏、脾脏等,但对脊柱的损伤最为常见^[7-8]。正常人脊柱布氏杆菌感染的几率为 2%~77%,多发生在 50 岁左右的人群中,尤其以男性患病居多,且与患者职业相关性较大^[9]。本病以腰背疼痛为常见临床症状,其可能原因是脊柱周围软组织及椎间盘的炎性反应导致脊神经受压^[10]。

检测外周血中 Th1 细胞、Th17 细胞数量,有助于判断布氏杆菌性脊柱炎病情及预后评估。CD4⁺T 细胞在机体免疫中扮演重要角色。Th1 细胞可分泌促炎细胞因子 IFN- γ 、IL-2 等参与机体细胞免疫过程。研究显示,若 Th1 细胞异常活跃,可能会引起机体组织或器官损伤,或导致自身免疫性疾病发生^[11]。IFN- γ 、IL-2 等细胞因子可清除外来细菌和病毒,在局部炎性反应中发挥着促炎作用。IFN- γ 可激活巨噬细胞,促进炎性反应,从而参与关节炎的发病过程^[12]。王翠玲等^[13]研究显示,发作期的强直性脊柱炎患者外周血中 Th1 细胞百分比率比稳定期低,血清中 IFN- γ 、IL-2 水平显著降低,可能因炎性反应作用向关节内迁移导致 Th1 细胞向关节内转移,从而导致外周血中 Th1 细胞百分比率降低。另有研究显示,宿主(如小鼠)体内 Th2 细胞水平增高,从而抑制 Th1 细胞的免疫反应,使 Th1 细胞/Th2 细胞失衡,也会导致布氏杆菌病发生^[14]。本研究发现,脊柱炎组患者术前外周血 Th1 细胞比例、血清 IL-2、IFN- γ 水平显著低于健康对照组,与庞盼等^[15]研究结果相一致,提示 Th1 细胞比例可能与布氏杆菌性脊柱炎的发生有关,猜测外周血中 Th1 细胞比例下降可能是由于 Th1 细胞集中于脊关节部位,加重病情。术后复发亚组患者外周血 Th1 细胞比例及血清 IL-2、IFN- γ 水平显著低于未复发亚组,提示 Th1 细胞比例变化可能与布氏杆菌性脊柱炎患者术后复发密切相关。

Th17 细胞是近年研究发现的 Th 细胞亚群,可参与机体局部微环境炎性反应。Th17 细胞可分泌 IL-17、IL-6、IL-23 等促炎细胞因子,介导细胞免疫反应,与组织器官特异性免疫反应发病具有密切联系。Th17 细胞与自身免疫性疾病的发生有紧密联系,若减弱 Th17 细胞的分化,降低 IL-17、IL-23 水平,可能会减轻自身免疫性疾病病情严重程度^[16]。IL-17 可通过作用于巨噬细胞、上皮细胞等,进一步促进促炎细胞因子的表

达,并募集活化的中性粒细胞迁移至炎性反应部位和组织损伤部位^[17]。IL-23 可刺激 Th17 细胞的增殖,并延长细胞的生存期^[18]。有文献报道,IL-23 可通过与白介素-23 受体(IL-23R)特异性结合,激活蛋白酪氨酸激酶,随后磷酸化信号转导子及转录激活子,激活 IL-17 的产生,IL-17、IL-23 共同参与强直性脊柱炎发病机制^[19-20]。孟珊等^[21]研究发现,强直性脊柱炎患者外周血中 Th17 细胞百分比率较健康者高,且血清 IL-17、IL-23、IL-6 水平也显著升高。本研究发现,脊柱炎组患者术前外周血 Th17 细胞比例及血清 IL-17、IL-6、IL-23 水平显著高于健康对照组,提示 Th17 细胞比例增大可能会促进布氏杆菌性脊柱炎的发生。术后复发亚组患者外周血 Th17 细胞比例及血清 IL-17、IL-6、IL-23 水平显著高于未复发亚组,提示 Th17 细胞比例及 IL-17、IL-23 等细胞因子水平变化可能影响布氏杆菌性脊柱炎患者术后复发,猜测 Th17 细胞影响术后复发可能与 Th17 细胞具有促炎作用有关。但当前针对布氏杆菌性脊柱炎的研究结果甚少,且纳入研究对象仅有 68 例,可能使结果有所偏倚,对于其具体机制尚需深入探究。此外,Logistic 回归分析显示,术后 Th1 细胞百分比、Th17 细胞百分比、IL-17、IL-6、IL-23、IL-2、IFN- γ 均是布氏杆菌性脊柱炎术后复发的危险因素,提示监测布氏杆菌性脊柱炎患者外周血 Th1 细胞及 Th17 细胞百分比,对预估患者术后是否会出现复发可能具有重大意义。

综上所述,布氏杆菌性脊柱炎术后复发患者外周血 Th17 细胞百分率较高、Th1 细胞百分率较低,可能参与布氏杆菌性脊柱炎患者术后复发。但本研究未深入研究 Th1 细胞、Th17 细胞水平与布氏杆菌性脊柱炎术后复发机制的关系,后续还需进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

贾永利:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杨新明:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张培楠:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;孟宪勇:进行统计学分析;胡长波:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 张培楠,杨新明,贾永利,等. 不同方式应用氨甲环酸对布氏杆菌性脊柱炎患者围手术期失血的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1898-1901. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2018. 11. 035.
- [2] Zhang T, Liu H, Yang C, et al. Three cases of brucellar spondylitis with noncontiguous multifocal involvement [J]. World Neurosurg, 2020, 139(1): 608-613. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2020. 03. 209.
- [3] 吴朋,张玉姣,秦芳,等. 弥散张量成像对布氏杆菌脊柱炎椎间盘病变的诊断价值及疗效评估[J]. 中国医学科学院学报,

- 2018, 40(4):519-527. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.10114.
- [4] Fan X, Chi G, Yan L, et al. Treg-promoted new bone formation through suppressing TH17 by secreting interleukin-10 in ankylosing spondylitis[J]. *Spine*, 2019, 44(23):1349-1355. DOI:10.1097/BRS.0000000000003169.
- [5] 任青青. 白细胞介素-17 在脑梗死及其危险因素中的研究进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2018, 43(5):699-701. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.05.043.
- [6] 农业部兽医局. 动物布鲁氏菌病防治指导手册[M]. 北京: 中国农业出版社, 2012:90-91.
- [7] 李会侠, 王祺, 张建中, 等. 磁共振成像对布氏杆菌性脊柱炎诊断的临床应用价值[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(37):2935-2938. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.37.013.
- [8] Asakura S, Makingi G, Kazwala R, et al. Herd-level risk factors associated with *Brucella* sero-positivity in cattle, and perception and behaviours on the disease control among agro-pastoralists in Tanzania[J]. *Acta Trop*, 2018, 187(1):99-107. DOI:10.1016/j.actatropica.2018.07.010.
- [9] Unuvar GK, Kilic AU, Doganay M. Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis[J]. *North Clin Istanbul*, 2019, 6(4):415-420. DOI:10.14744/nci.2019.05658.
- [10] 高旭, 段炼, 陈奇, 等. 脊柱布氏杆菌感染的临床特征表现及抗菌方案的研究[J]. *骨科*, 2020, 11(3):206-209. DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2020.03.005.
- [11] 王万朋, 张岩, 刘海燕, 等. Th1 和 Th2 细胞与急性胰腺炎严重程度关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(7):880-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.07.015.
- [12] 郑慧, 郝慧琴, 张莉芸, 等. 自噬在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(1):63-66. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.01.015.
- [13] 王翠玲, 李开智, 崔文. 强直性脊柱炎患者外周血 Th1, Th17, Treg 细胞含量及相关细胞因子表达水平研究[J]. *慢性病杂志*, 2018, 19(9):1154-1156. DOI:10.16440/j.cnki.1674-8166.2018.09.003.
- [14] 庞盼, 张峰波, 丁剑冰. 布鲁菌感染中免疫细胞作用的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(2):283-286. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.008032.
- [15] 庞盼, 张甜, 关建萍, 等. 布鲁氏菌病合并脊柱炎和关节炎的疼痛分值与血清中细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-4 和 IL-2 的变化特点[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(15):1880-1886. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.15.017.
- [16] 董海德. Th17、Treg、IL-23 和 IL-17 对强直性脊柱炎发病发展过程的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(11):1886-1889. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2017.11.006.
- [17] Jenei A, Dajnoki Z, Medgyesi B, et al. Apocrine gland-rich skin has a non-inflammatory IL-17-related immune milieu, that turns to inflammatory IL-17-mediated disease in hidradenitis suppurativa[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(4):964-968. DOI:10.1016/j.jid.2018.10.020.
- [18] Villegas JA, Bayer AC, Ider K, et al. IL-23/Th17 cell pathway: A promising target to alleviate thymic inflammation maintenance in myasthenia gravis[J]. *J Autoimmun*, 2019, 98(1):59-73. DOI:10.1016/j.jaut.2018.11.005.
- [19] 张征, 常显, 朱宁, 等. 瘦素、IL-6、IL-17、IL-23 在强直性脊柱炎患者中的表达及意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(13):1885-1888. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.13.006.
- [20] Hulya D, Cagliyan TA, Cansel OZ, et al. Biological and genetic evaluation of IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis patients[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2019, 44(4):433-439. DOI:10.5114/cej.2019.92805.
- [21] 孟珊, 范韶光, 马超, 等. Th17 细胞与 Treg 细胞比例失衡对强直性脊柱炎发病的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(8):1364-1365. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.08.022.

(收稿日期:2020-10-17)

(上接 255 页)

- [14] 王泉杰, 池畔, 林惠铭, 等. 建立非转移性结直肠癌患者预后的列线图预测模型[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(6):654-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.08.009.
- [15] Li ZP, Liu XY, Kao XM, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal mucinous adenocarcinoma and nonmucinous adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) population-based study[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5):205. DOI:10.21037/atm.2020.01.52.
- [16] 张忠涛, 杨盈赤. 结直肠癌外科临床研究进展及展望[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(1):65-69. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.01.12.
- [17] 刘铭, 邢宝才. 结直肠癌肝转移——外科治疗的争议与共识[J]. *结直肠肛门外科*, 2019, 25(4):381-385. DOI:10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2019.04.003.
- [18] Mekenkamp LJ, Heesterbeek KJ, Koopman M, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):501-509. DOI:10.1016/j.ejca.2011.12.004.
- [19] Bhangu A, Brown G, Nicholls R J, et al. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(4):563-571. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182a4e85a.
- [20] Li Q, Li Y, Dai W, et al. Adjuvant radiotherapy improves cause specific survival in stage II, not stage III mucinous carcinoma of the rectum[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):80. DOI:10.1186/s12885-017-3048-4.
- [21] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):e173-e180. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71116-7.
- [22] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1364-1370. DOI:10.1200/JCO.2007.12.9791.

(收稿日期:2020-05-18)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.010

论著·临床

不典型硬脊膜动静脉瘘 6 例临床分析

矫黎东, 宋旻, 陆慧, 王向波, 李海峰

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者: 李海峰, E-mail: drlh@163.com

【摘要】 硬脊膜动静脉瘘(SDAVF)是脊髓血管畸形疾病中最常见的一种,主要表现为横贯性脊髓损害,影像学多表现为长节段脊髓病变伴脊髓表面增多迂曲血管影。该病临床上相对少见,并且可有不典型表现,极易漏诊或误诊为脊髓炎、炎症性疾病或椎间盘退行性变等,早期诊断和治疗能明显改善预后。文章对 6 例不典型 SDAVF 患者临床特征和实验室资料进行分析,为临床医师提供经验。

【关键词】 硬脊膜动静脉瘘; 脑脊液; 磁共振成像; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R744.1 **【文献标识码】** A

Clinical analysis of 6 cases of atypical spinal dural arteriovenous fistula Jiao Lidong, Song Yang, Lu Hui, Wang Xiangbo, Li Haifeng. Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China
Corresponding author: Li Haifeng, E-mail: drlh@163.com

【Abstract】 Spinal dural arteriovenous fistula (SDAVF) is the most common type of spinal vascular malformation. It mainly manifests as transverse spinal cord injury. The imaging manifestations are mostly long-segment spinal cord lesions with increased tortuous vascular shadows on the spinal cord surface. The disease is relatively rare in clinical practice, and may have atypical manifestations. It is easy to be missed or misdiagnosed as a spinal inflammatory disease or intervertebral disc degeneration. Early diagnosis and treatment can significantly improve the prognosis. This article analyzes the clinical characteristics and laboratory data of 6 patients with atypical SDAVF to provide clinicians with experience.

【Key words】 Dural arteriovenous fistula; Cerebrospinal fluid; Magnetic resonance; Diagnosis; Treatment

硬脊膜动静脉瘘(spinal dural arteriovenous fistula, SDAVF)是主要的脊髓血管畸形,占后者的 60% ~ 80%。SDAVF 在临床上相对少见,容易误诊,需要与脊髓炎、肿瘤和椎间盘退变相鉴别^[1]。不典型 SDAVF 更易被误诊误治,严重影响临床预后。笔者总结 6 例不典型 SDAVF 患者资料,对其临床表现及实验室资料进行回顾性分析,以期加深对 SDAVF 的认识,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月—2019 年 10 月首都医科大学宣武医院神经内科收治并经全脊髓血管造影(DSA)检查确诊的 SDAVF 6 例。其中男 5 例,女 1 例,年龄 42 ~ 64 岁,中位年龄 53 岁;病程 8 d ~ 24 个月;急性起病 2 例,慢性病程 4 例;均否认家族遗传史。6 例首诊均误诊,误诊为脊髓炎 5 例(应用甲强龙冲击治疗 4 例,对症治疗 1 例),误诊为腰椎间盘突出 1 例(行腰椎髓核摘除术治疗)。

1.2 临床表现 6 例患者均表现为肢体无力,其中双上肢 5 级、双下肢 2 级 1 例,双上肢 4 级、双下肢 1 级

1 例,双上肢近端 3 级、远端 4 级 2 例,双下肢 4 级 1 例,双下肢 2 级 1 例;伴颈部疼痛 1 例,伴双下肢疼痛 1 例;尿潴留 2 例,尿失禁 2 例;神经系统查体无感觉平面 2 例,有感觉平面 4 例;双侧病理征阳性 5 例,阴性 1 例。

1.3 实验室检查 行腰椎穿刺脑脊液检查 5 例,颅内压 130 ~ 160 mmH₂O,均在正常范围内;脑脊液白细胞数 0 ~ 5 个/mm³,均正常;脑脊液蛋白明显升高 2 例,分别为 1.86 g/L 和 0.98 g/L(正常参考值 0.15 ~ 0.45 g/L);免疫球蛋白 IgG 升高 2 例,分别为 20.3 mg/dl 和 8.4 mg/dl(正常参考值 0.48 ~ 5.86 mg/dl);24 h IgG 鞘内合成率升高 2 例,分别为 37.38 mg/24 h 和 16.42 mg/24 h(正常参考值 0 ~ 9 mg/24 h);寡克隆区带(OB) 5 例均阴性。

1.4 影像学检查

1.4.1 MR 检查:6 例患者均行脊髓 MR + 强化检查,6 例 T2 加权像可见脊髓内长节段高信号伴肿胀,分别位于 T7 ~ T12、T10 ~ L1、C5 ~ T3、C1 ~ C6、C3 ~ T10 及 T7 ~ T12 椎体水平对应的脊髓节段,5 例 T2 加权像可

见脊髓边缘迂曲血管流空信号(图 1A), T1 增强扫描可见髓内强化信号 2 例, T1 增强扫描像可见脊髓边缘虫蚀样强化信号 5 例(图 1B)。



注:A. T2 加权像可见颈段脊髓内高信号伴脊髓肿胀和脊髓边缘流空信号;B. T1 增强像可见脊髓腹侧及背侧虫蚀样增强信号

图 1 患者脊髓 MR 检查

1.4.2 全脊髓血管造影检查(DSA):6 例患者均行全脊髓 DSA 检查。其中瘘口位于颈段 3 例(C1、C2、C5),由椎动脉供血;瘘口位于胸段 1 例(T12),由左侧胸 12 肋间动脉供血;瘘口位于腰段 1 例(L2),由左侧腰动脉供血;瘘口位于终丝 1 例,由左侧髂内动脉一骶外侧动脉分支供血。

1.5 治疗与转归 6 例患者中 5 例行半侧椎板切开入路硬脊膜处瘘和/或引流静脉根部切断术,1 例(终丝瘘口)行微导管介入对供血动脉末端实施 Onyx 栓塞术。6 个月及 12 个月后电话随访,1 例患者术后没有明显肌力恢复,余 5 例患者均在原有肌力基础上恢复(1~2 级),随访期间无复发。

2 讨论

SDAVF 指神经根或硬脊膜的供血动脉与硬膜下或脊髓引流静脉形成了直接交通^[2],引起脊髓缺血、水肿、变性或坏死,至今病因不明。SDAVF 是脊髓血管畸形疾病中最常见的一种,好发于中老年人,男性发病率高于女性,本组 6 例患者中男女比例 5:1,与以往报道相符。临床上 SDAVF 很容易漏诊和误诊,不典型 SDAVF 更是如此。SDAVF 是可治性疾病,难在诊断,经及时诊断和治疗多数预后良好。

SDAVF 具有脊髓疾病共有的临床表现,包括肢体无力、感觉障碍、植物神经功能障碍等^[3]。大多数为隐袭起病、慢性病程,在整个病程中可有症状波动,但总体自然病程为逐渐加重。症状波动的主要原因是异常交通的供血动脉压力突然升高,打破了原有动脉—

静脉压力平衡,如在负重用力、腹压增加情况下,部分患者可突然出现症状或原有症状加重。SDAVF 脊髓 MR 可见长节段 T2 高信号伴肿胀,有研究者认为该影像表现见于所有 SDAVF 患者^[4],但这一结论在疾病的早期阶段有可能不成立。典型 SDAVF 患者 MR 的 T2 像显示脊髓边缘可见迂曲的流空血管影,而 T1 加强像可见病变脊髓边缘虫蚀样强化改变,这 2 个征象是提示诊断 SDAVF 的重要依据^[5],也是与其他长节段脊髓病变鉴别的重要依据,最终需行全脊髓 DSA 进一步明确诊断并确定瘘口位置,为进一步外科或介入治疗奠定基础。另外,不是所有 SDAVF 都有明显的上述影像学改变,本组中 1 例患者 T2 加权像没有异常流空血管影,1 例患者仅在冠状位增强扫描看到不典型异常血管影(矢状位增强扫描未见虫蚀样改变征象)。因此,影像学是临床诊断的重要工具,但不能完全替代病史和查体,需要综合分析做出怀疑或待排除诊断。SDAVF 患者大多数髓内病灶 MR 增强扫描强化不明显,本组 1 例患者呈片状强化,而 1 例明显强化,均相对少见。本组患者 5 例行腰椎穿刺检查,脑脊液压力、白细胞数均在正常范围内,OB 均为阴性,2 例出现 IgG 增高,2 例蛋白明显升高(考虑与马尾神经根受累有关)。

SDAVF 鉴别诊断主要包括脊髓炎、肿瘤(偶尔包括感染),临床上最常被误诊疾病是脊髓炎(尤其是视神经脊髓炎谱病和播散性脑脊髓炎),因为三者在影像学上均可呈长节段脊髓病变。本组 2 例患者表现为双下肢无力明显不对称;1 例患者经甲强龙冲击治疗后症状虽然有加重,但 MR 显示髓内病灶较前明显缩小;1 例患者急性发病,双下肢无力伴尿潴留,类似炎症反应表现;1 例患者亚急性起病,MR 表现为长节段坏死样病灶;1 例患者 MR 长节段病灶明显强化。6 例患者的上述表现均不符合典型 SDAVF 的临床或影像学表现,是误诊误治的主要原因。本组 6 例均被误诊,5 例患者给予了针对性干预治疗,其中 1 例患者进行了不必要的腰椎髓核摘除术(手术打击)。5 例误诊为脊髓炎的患者中,4 例给予激素冲击治疗后均有症状加重,与文献报道一致^[6-7]。在临床工作中,SDAVF 最常被误诊为脊髓炎,很多患者应用激素冲击治疗会出现临床症状加重,并且部分患者是不可逆性的。虽然脊髓炎性疾病发病率在临床上远超 SDAVF,但诊断尤其是治疗时还应该特别谨慎。本组 1 例患者诊断为腰椎间盘突出,这也是 SDAVF 患者就诊骨科最常被诊断的疾病,但前者多数为单侧发病、伴发疼痛多见,尿失禁少见(膀胱功能受双侧支配),神经系统查体通常病

理征阴性,需要引起骨科医生的重视。SDAVF 治疗方式包括瘻切除术或介入栓塞术 2 种,目前多数采取手术切除方式,因为其复发率低^[8]。本组 5 例患者采取瘻切除术,1 例采取栓塞术。其中 5 例术后肌力部分恢复,1 例无改善,后者考虑与严重的脊髓静脉回流障碍导致的永久性损害(坏死)有关,也不排除激素应用加重了脊髓损害。

总之,不典型 SDAVF 是很容易漏诊和误诊的疾病,漏诊和误诊误治可能导致不可逆的脊髓功能损害,严重影响患者的生活质量。临床医生应加强对该病的认识,提高诊断水平,为患者争取最佳的治疗时机。

参考文献

- [1] 周祎,王军. 硬脊膜动静脉瘘 15 例临床特征分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35 (9): 823-825. DOI: 10. 19845/j. cnki. zfsyjbzz. 2018. 09. 012.
- [2] 彭秋菊,金涌,高想杰,等. 脊髓血管畸形 22 例误诊分析[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22 (2): 101-105. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-0478. 2015. 02. 010.
- [3] Brinjikji W, Yin R, Lanzino G, et al. Spinal epidural arterio-venous fistulas [J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(12): 1305-1310. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2015-012181.
- [4] Shin DA, Park KY, Ji GY, et al. The use of magnetic resonance imaging in predicting the clinical outcome of spinal arteriovenous fistula [J]. Yonsei Med J, 2015, 56(2): 397-402. DOI: 10. 3349/ ymj. 2015. 56. 2. 397.
- [5] Brinjikji W, Nasr DM, Morris JM, et al. Clinical outcomes of patients with delayed diagnosis of Spinal dural arteriovenous fistulas [J]. Am J Neuroradiol. 2016, 37(2): 380-386. DOI: 10. 3174/ajnr. a4504.
- [6] Nasr DM, Brinjikji W, Rabinstein AA, et al. Clinical outcomes following corticosteroid administration in patients with delayed diagnosis of spinal arteriovenous fistulas [J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(6): 607-610. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2016-012430.
- [7] Ma Y, Zhang H, Lu J, et al. Glucocorticoid induced acute paraplegia in a patient with intracranial dural arteriovenous fistula [J]. Neurol Sci, 2019, 40 (11): 2411-2414. DOI: 10. 1007/ s10072-019-03940-1.
- [8] 李萌,张鸿祺,支兴龙,等. 硬脊膜动静脉瘘的诊断和治疗[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(2): 99-102. DOI: 10. 3760/j. issn: 0529-5815. 2003. 02. 007.

(收稿日期:2020-07-29)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

- 1 前言 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅需提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。不要涉及本研究中的数据或结论。一般以 200 ~ 300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 2 方法 描述研究对象(人或实验动物,包括对照组)的选择及其基本情况,以及研究所采用的方法(包括分组方法)。实验研究的论文常写成“材料与与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。临床试验研究还应说明试验程序是否经所在单位或地区伦理学相关机构的批准,研究对象是否知情同意并签署知情同意书。
 - 2.1 观察对象:观察对象为患者,需注明病例和对照者来源、选择标准、一般情况、观察指标和疗效判断标准等。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。
 - 2.2 研究方法:详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,应以引用文献的方式给出方法的出处,无须详细描述。
 - 2.3 药品与试剂:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位、生产时间及给药途径。
 - 2.4 仪器、设备:应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述工作原理。
 - 2.5 统计学处理:描述统计学方法及其选择依据,并说明所使用的统计学软件。
- 3 结果 “结果”是指实验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨,不应与讨论内容相混淆。应着重总结重要的研究成果。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计值,例如: $t = 2.85, P < 0.01$ 。
- 4 讨论 “讨论”是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论。着重讨论研究成果的创新之处及从中得出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。如果不能导出结论,也可通过讨论,提出建议、设想、改进意见或待解决的问题等。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,并列相关参考文献。不必重复已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不应列入图或表。

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.011

论著·临床

膝关节骨关节炎患者单髁置换术前血脂水平与术后功能活动的相关性

李雷疆, 邓迎杰, 方锐, 廖军, 任晓强

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C239)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属中医医院骨二科(关节外科)

通信作者: 方锐, E-mail: xjfr@163.com

【摘要】目的 观察行单髁置换术的膝关节骨关节炎(KOA)患者术前血脂水平及其与术后功能活动的相关性。**方法** 回顾性分析2017年6月—2019年6月新疆医科大学附属中医医院骨二科(关节外科)单髁置换术治疗KOA患者84例临床资料;随访6个月,采用美国纽约特殊外科医院膝关节功能量表(HSS)评估患者膝关节功能活动情况,分为恢复优良组(优、良)59例,恢复不良组(中、差)25例;分析术前血脂水平与术后功能活动的相关性。**结果** KOA患者84例术后功能活动恢复优、良、中、差分别为26例、33例、20例、5例;恢复不良组术前TC、TG、LDL-C水平均高于恢复优良组,HDL-C水平低于恢复优良组($t/P=3.377/0.001, 4.782/0.000, 4.962/0.000, 2.774/0.007$);KOA患者功能活动恢复(HSS评分)与术前HDL-C水平呈正相关($r=0.710, P=0.000$),与TC、TG、LDL-C水平呈负相关($r=-0.478, -0.460, -0.768, P$ 均 $=0.000$);术前TC、TG、LDL-C水平升高,HDL-C水平降低是KOA患者术后功能活动恢复不良的影响因素[$OR(95\%CI)=4.987(2.215\sim 11.227), 16.304(3.589\sim 74.056), 423.158(28.981\sim 6178.636), 415.569(25.697\sim 6054.697)$];TC、TG、HDL-C、LDL-C用于预测KOA患者术后膝关节功能活动恢复不良风险的曲线下面积分别为0.791、0.751、0.934、0.960,且HDL-C、LDL-C的预测价值更好。**结论** KOA患者单髁置换术前血脂水平对术后功能活动的恢复有一定影响,可用于预测KOA患者术后功能活动恢复不良风险,对早期风险预测与干预指导有积极意义。

【关键词】 膝关节骨关节炎;单髁置换术;血脂;膝关节功能;相关性**【中图分类号】** R684.3 **【文献标识码】** A

Correlation between blood lipid level before unicompartmental replacement and functional activity after operation in patients with knee osteoarthritis Li Leijiang, Deng Yingjie, Fang Rui, Liao Jun, Ren Xiaoliang. Department of Orthopedics, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Fang Rui, E-mail: xjfr@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2017D01C239)

【Abstract】 Objective To observe the preoperative blood lipid level and its correlation with postoperative functional activities in patients with knee osteoarthritis (KOA) undergoing unicompartmental replacement. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 84 patients with KOA treated by unicompartmental replacement in the Second Department of Orthopedics (Joint Surgery) of the Affiliated Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University from June 2017 to June 2019; follow-up for 6 months, using the New York Special Surgery Hospital (HSS) Knee joint function scoring assesses the functional activities of the knee joints of patients, and is divided into an excellent recovery group (excellent and good) with 59 cases and a poor recovery group (moderate and poor) with 25 cases; analysis of the correlation between preoperative blood lipid levels and postoperative functional activities. **Results** The functional recovery of 84 patients with KOA after operation was excellent, good, moderate, and poor, respectively, 26, 33, 20, and 5 respectively. The preoperative TC, TG, LDL-C levels of the poor recovery group were higher than those of the good recovery group, and HDL-C The C level was lower than that of the excellent recovery group ($t/P=3.377/0.001, 4.772/0.000, 4.962/0.000, 2.774/0.007$). The functional recovery of KOA patients (HSS score) was positively correlated with the preoperative HDL-C level ($r=0.710, P=0.000$), negatively correlated with TC, TG, LDL-C levels ($r=-0.478, -0.460, -0.768, P$ 均 $=0.000$). Before surgery, TC, TG, LDL-C levels increased, HDL-C levels Decrease is the influencing factor of poor functional activity recovery in KOA patients [$OR(95\%CI)=4.987(2.215\sim 11.227), 16.304(3.589\sim 74.056), 423.158(28.981\sim 6178.636), 415.569(25.697\sim 6054.697)$]. The area

under the curve of TC, TG, HDL-C, and LDL-C for predicting the risk of poor recovery of knee joint function in KOA patients are 0.791, 0.751, 0.934, 0.960, respectively, and HDL-C and LDL-C have better predictive value. **Conclusion** The blood lipid level before unicondylar replacement in KOA patients has a certain impact on the recovery of postoperative functional activities, which can be used to predict the risk of poor functional recovery after surgery in KOA patients, and has positive significance for early risk prediction and intervention guidance.

[Key words] Osteoarthritis of the knee; Unicondylar replacement; Blood lipids; Knee function; Correlation

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)病因复杂,体质量升高、高龄、关节过度应用及损伤等可能参与 KOA 的发生^[1]。KOA 治疗方案是根据患者情况选择药物、关节镜等治疗,虽可缓解患者症状,但在改善膝关节功能活动方面效果不显著^[2-3]。单髁置换术具有微创、术后恢复快等优点,可改善患者膝关节功能,但仍有部分患者术后膝关节功能恢复较差^[4-5]。既往临床常研究 KOA 患者血清及关节液中生化指标改变以观察其关节功能所受影响^[6]。但研究显示,KOA 也属于代谢性疾病,关节中各组成部分受到脂肪细胞因子调节,脂质是代谢综合征重要组成部分^[7]。故推测血脂水平可能参与 KOA 发生、发展。现观察 KOA 患者术前血脂水平及术后关节功能恢复情况,并分析二者相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2017 年 6 月—2019 年 6 月新疆医科大学附属中医医院骨二科(关节外科)单髁置换术治疗 KOA 患者 84 例临床资料,按患者膝关节功能活动恢复程度分组;将优、良等级患者纳为恢复优良组;将中、差等级患者纳为恢复不良组。2 组患者性别、年龄、病程、体质量指数、合并基础病、家族史、病变部位、分期及术前膝关节屈曲角度等资料比较,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所有患者均符合“骨关节炎诊疗指南(2018 年版)”^[8]中 KOA 的诊断标准,患者均有不同程度的关节疼痛、肿胀、活动受限等症状,且患者手术假体均选择 Oxford 活动平台单髁;②患者临床资料、影像学资料均完整;③膝关节内侧间室病变,外侧间室软骨、韧带及半月板均正常;④膝关节活动度 $\geq 110^\circ$ 、内翻畸形 $< 15^\circ$ 、屈曲畸形 $< 10^\circ$;⑤不从事体育运动或重体力劳动。(2)排除标准:①合并心、肝、肾等重要脏器病变;②合并类风湿性关节炎,或肥胖;③合并膝关节周围骨折或关节创伤病史;④合并心脑血管疾病、中枢神经系统疾病等;⑤合并精神疾病或认知功能障碍;⑥既往存在血脂异常史,或近 3 个月内使用过影响血脂的药物。

1.3 单髁置换术 患者取平卧屈膝位,行硬膜外麻醉,选择髌骨内侧缘向关节线远端 3 cm 处做旁正中切口(6~8 cm);切除部分髌骨下脂肪垫。于胫骨上放置胫骨截骨导向器,行胫骨垂直截骨、切除胫骨平台,确定胫骨假体尺寸。股骨截骨:在髌间窝前内侧角前方 1 cm 处安装髓内定位杆,放入胫骨模板,安放股骨钻孔导向器,切除股骨后髁,研磨股骨髁,确定股骨假体尺寸。安装假体试模、做软组织平衡测试;冲洗骨

表 1 2 组患者临床资料比较 [例(%)]

项 目		恢复不良组(n=25)	恢复优良组(n=59)	χ^2/t 值	P 值
性别	男	8(32.00)	18(30.51)	0.018	0.893
	女	17(68.00)	41(69.49)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		60.25 \pm 4.21	60.85 \pm 5.01	0.525	0.601
病程($\bar{x} \pm s$, 年)		5.19 \pm 1.21	5.29 \pm 1.23	0.342	0.733
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		24.50 \pm 2.16	24.01 \pm 2.06	0.983	0.329
合并基础病(高血压、糖尿病等)	有	9(36.00)	18(30.51)	0.243	0.622
	无	16(64.00)	41(69.49)		
家族史	有	6(24.00)	12(20.34)	1.445	0.229
	无	19(76.00)	47(79.66)		
病变部位	左膝	12(48.00)	27(45.76)	0.035	0.851
	右膝	13(52.00)	32(54.24)		
分期	中期	16(64.00)	39(66.10)	0.184	0.854
	晚期	9(36.00)	20(33.90)		
术前膝关节屈曲角度($\bar{x} \pm s$, °)		125.02 \pm 10.06	126.00 \pm 10.12	0.406	0.685

面,调和骨水泥,安装胫骨、股骨假体。放置止血带,冲洗伤口,放置负压引流,关节切口。术后给予常规预防感染处理。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 膝关节功能活动评价:参照美国纽约特殊外科医院膝关节功能量表(HSS)^[9]标准,评估 KOA 患者术前、术后 6 个月的膝关节功能活动情况,该量表共包括疼痛(30 分)、功能(22 分)、活动度(18 分)、肌力(10 分)、屈膝畸形(10 分)、稳定性(10 分)等 6 项内容,满分 100 分,分数越高,表示患者膝关节功能活动恢复越好;其中优 \geq 85 分,良 70~84 分,中 60~69 分,差 \leq 59 分。

1.4.2 血脂水平检测:术前 1 d 采集患者清晨空腹肘静脉血 3 ml,离心分离血清,采用酶检测法测定血清总胆固醇(TC),采用磷酸甘油氧化酶法测定血清三酰甘油(TG),采用选择性抑制法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,采用直接匀相法测定低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量,试剂盒均购自北京永辉生物科技有限公司,各项指标操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;术前血脂水平与功能活动评分的相关性采用一般线性双变量 Pearson 直线相关性检验;术前血脂水平对术后功能活动的影响采用 Logistic 回归分析检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC)并计算曲线下面积(AUC),检验术前血脂水平预测 KOA 患者功能活动价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组膝关节功能活动恢复比较 单髁置换术 KOA 患者 84 例经 HSS 量表评估结果显示,术后功能活动恢复优、良、中、差分别为 26 例(30.95%)、33 例(39.29%)、20 例(23.81%)、5 例(5.95%)。恢复优良组患者 59 例,优良率为 70.24%,HSS 评分为(82.39 \pm 7.31)分;恢复不良组患者 25 例,恢复不良

率为 29.76%,HSS 评分为(62.64 \pm 4.26)分。

2.2 2 组术前血脂水平比较 膝关节功能活动恢复不良组患者术前 TC、TG、LDL-C 水平均高于恢复优良组,HDL-C 水平低于恢复优良组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 2 组患者术前血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
恢复不良组	25	5.84 \pm 1.10	1.97 \pm 0.84	1.29 \pm 0.38	3.09 \pm 0.86
恢复优良组	59	4.89 \pm 1.21	1.23 \pm 0.55	1.58 \pm 0.46	2.24 \pm 0.65
<i>t</i> 值		3.377	4.782	2.774	4.962
<i>P</i> 值		0.001	0.000	0.007	0.000

2.3 术前血脂水平与功能活动恢复(HSS 评分)的相关性 HSS 评分与术前 HDL-C 水平呈正相关($r = 0.710$, $P = 0.000$),与 TC、TG、LDL-C 水平呈负相关($r = -0.478$ 、 -0.460 、 -0.768 , P 均 $=0.000$)。

2.4 术前血脂水平对术后功能活动影响的 Logistic 回归分析 将 KOA 患者术后膝关节功能活动恢复情况作为因变量(1 = 恢复不良组,0 = 恢复优良组),将术前血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)水平作为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,术前 TC、TG、LDL-C 高水平,HDL-C 低水平是 KOA 患者术后膝关节功能活动恢复不良的影响因素($P < 0.01$),见表 3。

2.5 术前血脂水平预测术后功能活动恢复不良的价值分析 将 KOA 患者术后膝关节功能活动恢复情况作为状态变量(1 = 功能活动恢复不良,0 = 功能活动恢复良好),将术前血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线(见图 1、2),结果显示,术前 TC、TG、HDL-C、LDL-C 预测 KOA 患者术后膝关节功能活动恢复不良的曲线下面积分别为 0.791、0.751、0.934、0.960,均有一定预测价值,且以 HDL-C、LDL-C 检测价值较好,见表 4。

3 讨论

单髁置换术是近年治疗 KOA 的新型术式之一,具有创伤小、手术时间短及术后恢复快等优点,可保留 KOA 患者正常本体感觉及膝关节稳定性,在掌握手术适应证前提下,其手术效果较好^[10]。但随着研究不断

表 3 KOA 患者术前血脂水平对术后功能活动影响的 Logistic 回归分析

指标	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
TC	1.607	0.414	15.064	0.000	4.987	2.215~11.227
TG	2.719	0.772	13.069	0.000	16.304	3.589~74.056
HDL-C	5.888	1.201	24.039	0.000	415.569	25.697~6 054.697
LDL-C	6.048	1.368	19.546	0.000	423.158	28.981~6 178.636

表 4 术前血脂水平预测术后功能活动恢复不良的价值分析

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	P 值	特异度	灵敏度	约登指数
TC	4.745 mmol/L	0.791	0.692 ~ 0.890	0.000	0.610	0.960	0.570
TG	1.165 mmol/L	0.751	0.608 ~ 0.859	0.001	0.898	0.960	0.858
HDL-C	1.185 mmol/L	0.934	0.885 ~ 0.983	0.000	0.523	0.983	0.506
LDL-C	2.165 mmol/L	0.960	0.922 ~ 0.998	0.000	0.411	0.960	0.371

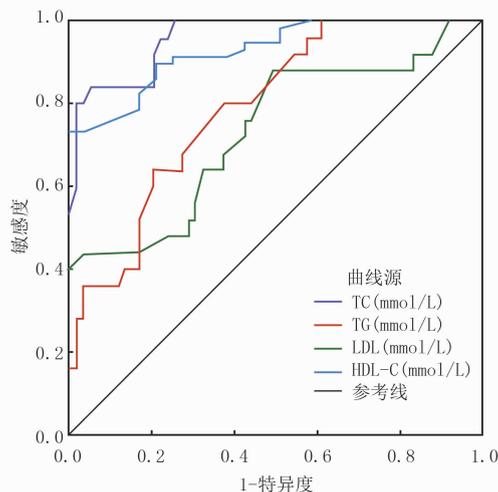


图 1 术前 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平预测 KOA 患者术后功能活动 ROC 曲线图

深入,仍有部分 KOA 患者经单髁置换术后膝关节功能恢复不佳,活动仍受限^[11]。因此,探寻单髁置换术后功能活动恢复不佳的影响因素成为临床研究难点。

研究显示,KOA 是一种多因素导致的复杂疾病,KOA 患者体内与代谢综合征患者具有高度相似的细胞因子环境,故 KOA 也可归类为代谢综合征范畴^[12]。而血脂作为代谢综合征重要因素之一,血脂水平异常往往伴有脂联素的降低,可导致促炎细胞因子活化,可能在 KOA 发生及发展中起到重要作用^[13]。但目前关于血脂与 KOA 疾病的发生及发展研究并不多见,尤其是血脂水平与 KOA 患者单髁置换术后膝关节功能活动的关系研究更少。血脂是血浆中脂肪及类脂的总称,是生命细胞的基础代谢必须产物,正常情况下人体血脂水平稳定,当因各种原因引起血脂紊乱,有害代谢产物升高,将诱发各种疾病^[14]。肖延成等^[15]研究显示,KOA 患者常伴不同程度的脂类代谢异常,血脂可能通过炎性介质的产生、微循环障碍等参与 KOA 的发生及发展。但目前关于此类研究并不多见,为探究二者的关系,本研究进行观察分析,结果显示,恢复不良组患者术前 TC、TG、LDL-C 水平高于恢复优良组,且 HSS 评分与术前 TC、TG、LDL-C 水平呈负相关,提

示 KOA 患者经单髁置换术后功能活动恢复不良与术前 TC、TG、LDL-C 水平升高有关,与上述研究结果相似。进一步做 Logistic 回归分析结果显示,术前血脂 TC、TG、LDL-C 水平升高是 KOA 患者术后功能活动恢复不良的风险因子,提示 TC、TG、LDL-C 水平与 KOA 患者术后功能活动恢复情况有关。分析其原因可能为,TG 参与人体能量代谢,可储能及供能,还可保护内脏,正常情况下,血浆中的 TG 保持着动态平衡,一旦该项指标水平异常升高,则提示参与某种疾病的发生与发展,提示机体脂代谢异常,进而影响 KOA 术后恢复^[16]。血清 TC 浓度可作为脂代谢的重要指标,其水平异常升高,提示脂代谢异常,可能产生炎性介质,影响 KOA 术后功能恢复^[17-18]。LDL-C 在血液中常以脂蛋白的形式存在,可激活滑膜细胞,引起白介素-6、白介素-8、单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子的产生及释放,形成骨赘,导致滑膜炎性反应形成,进而参与 KOA 的病理过程^[19]。最后绘制 ROC 曲线图发现,TC、TG、LDL-C 预测 KOA 患者术后膝关节功能活动的曲线下面积较大,均有一定预测价值,可能对指导早期干预有一定积极意义。

除上述 3 种主要血脂指标外,HDL-C 也是血脂重要指标之一,可将机体肝外组织的胆固醇运送到肝脏,进而防止游离胆固醇在肝外组织细胞上沉积,常被用于冠心病的诊断,HDL-C 水平升高对防治及延缓动脉粥样硬化发展具有重要意义^[20]。张艳等^[21]研究显示,关节炎好发于肥胖人群,因脂肪组织过量后易释放游离脂肪酸,导致脂类代谢紊乱,如 TC、TG、LDL-C 升高,HDL-C 下降。因此推测血脂 HDL-C 降低参与 KOA 疾病的发生及发展,但目前关于该项指标与 KOA 患者术后功能活动恢复的关系研究较少。本研究结果显示,恢复不良组术前 HDL-C 水平低于恢复优良组,且 KOA 患者功能恢复与术前 HDL-C 水平呈正相关,提示 KOA 患者经单髁置换术后功能活动恢复不良可能与 HDL-C 水平降低有关;进一步做 Logistic 回归分析结果显示,术前 TC、TG、LDL-C 升高与 HDL-C 降低是 KOA 患者术后功能活动恢复不良的危险因素,初步证实 HDL-C 水平降低可能会增加 KOA 患者术后功能活动恢复不良的风险,但目前关于 HDL-C 与 KOA 术

后功能恢复的具体关系机制尚未阐明,具体结论尚待证实。最终绘制 ROC 曲线图发现,HDL-C 用于预测 KOA 患者术后膝关节功能活动不佳的 AUC 为 0.934,预测价值高,故认为术前 HDL-C 水平检测也可作为预测 KOA 术后功能活动恢复的指标。但本研究纳入样本量少,且属于回顾性分析,所得资料可能与实际情况有所偏差;加之本研究并未对 TC、TG、LDL-C、HDL-C 指标之间的相关性进行研究,关于各项指标之间是否会相互作用、相互影响尚不清楚,以及联合检测对预测 KOA 患者术后功能活动恢复情况的价值尚不明确,还需在未来展开大样本、前瞻性、多中心的研究加以验证。

综上所述,KOA 患者单髁置换术前血脂水平对术后功能活动的恢复有一定影响,考虑可将术前血脂水平检测结果用于预测 KOA 患者术后功能活动恢复不良风险,可能对早期风险预测与干预指导有积极意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李雷疆:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;邓迎杰:实施研究过程,分析试验数据;方锐:设计研究方案,论文终审;廖军:数据收集,进行统计学分析;任晓强:实施研究过程,数据收集

参考文献

- [1] Zheng X, Wan Q, Jin X, et al. Fall efficacy and influencing factors among Chinese community-dwelling elders with knee osteoarthritis [J]. *Int J Nur Pract*, 2016, 22 (3): 275-283. DOI: 10.1111/ijn.12423.
- [2] Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective [J]. *The Adv Musculoskelet Dis*, 2017, 9(9): 231-246. DOI: 10.1177/1759720X17729641.
- [3] 薛浩, 刘岩, 冉博, 等. 膝关节骨性关节炎治疗现状 [J]. *医学综述*, 2018, 24 (2): 321-325, 330. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.02.021.
- [4] Becker R, Hirschmann M. The pertinent question in treatment of unicompartmental osteoarthritis of the knee: high tibial osteotomy or unicompartmental knee arthroplasty or total knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25 (3): 637-638. DOI: 10.1007/s00167-017-4466-1.
- [5] 林治平, 汤焯焯, 谭宏昌, 等. 单髁置换术与全膝关节置换术治疗膝单间室骨性关节炎的疗效比较 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2016, 31 (4): 424-425. DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2016.04.033.
- [6] Kraus VB, Collins JE, Hargrove D, et al. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (1): 186-195. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209252.
- [7] 王飞, 薛庆云. 代谢综合征与骨关节炎发生、发展相关性的研究

进展 [J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36 (4): 248-256. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209252.

- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南 (2018 年版) [J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38 (12): 705-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2018.12.001.
- [9] Mccarthy M, Mallett K, Abola M, et al. Hospital for special surgery ACL registry: 2-year outcomes suggest low revision and return to OR rates [J]. *HSS J*, 2017, 13 (2): 119-127. DOI: 10.1007/s11420-016-9532-6.
- [10] Kulshrestha V, Datta B, Kumar S, et al. Outcome of unicompartmental knee arthroplasty vs total knee arthroplasty for early medial compartment arthritis: A randomized study [J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32 (5): 1460-1469. DOI: 10.1016/j.arth.2016.12.014.
- [11] Stempin R, Kaczmarek W, Stempin K, et al. Midterm results of cementless and cemented unicompartmental knee arthroplasty with mobile meniscal bearing: A prospective cohort study [J]. *Open Orthop J*, 2017, 11 (1): 1173-1178. DOI: 10.2174/1874325001711011173.
- [12] 廖秋菊, 黄旭, 魏廉, 等. 合并代谢综合征的膝骨关节炎患者临床特点分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28 (36): 74-79. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.014.
- [13] 陈江水, 杨华瑞, 方志, 等. 脂质代谢异常与骨关节炎关系研究进展 [J]. *海南医学*, 2018, 29 (5): 682-684. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.05.028.
- [14] 戴小宇, 王昭明, 姚尧, 等. 骨性关节炎与类风湿性关节炎患者常见血脂含量的比较 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2016, 31 (1): 52-53. DOI: CNKI; SUN; GGJS. 0.2016-S1-027.
- [15] 肖延成, 王培民, 徐波, 等. 异常代谢网络调控膝骨关节炎的研究进展 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27 (6): 79-82. DOI: CNKI; SUN; ZGZG. 0.2019-06-023.
- [16] 杨丽, 马翠丽, 李萍. 活动期类风湿关节炎患者血脂水平与疾病活动及骨侵蚀相关性研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19 (2): 256-259. DOI: CNKI; SUN; ZSZZ. 0.2015-02-029.
- [17] De HJL, Davidson LM, Kritchevsky D. An enzymatic assay for determining free and total cholesterol in tissue [J]. *Clin Chem*, 2019, 24 (3): 433-435. DOI: 10.1093/clinchem/24.3.433.
- [18] 朱琳, 孙玄静, 陈鹏, 等. 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 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19 (5): 490-495. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.05.013.
- [19] Hashimoto K, Yutaka O, Nakamura F, et al. Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1-deficient mice show resistance to age-related knee osteoarthritis: [J]. *Eur J Histochem*, 2017, 61 (1): 2762-2765. DOI: 10.4081/ejh.2017.2762.
- [20] Joshi PH, Toth PP, Lirette ST, et al. Association of high-density lipoprotein subclasses and incident coronary heart disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies [J]. *Eur J Prev cardi*, 2016, 23 (1): 41-49. DOI: 10.1177/2047487314543890.
- [21] 张艳, 徐庶. 类风湿关节炎患者血脂代谢、颈动脉粥样硬化斑块与疾病活动的关系 [J]. *江苏医药*, 2017, 43 (3): 35-38. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.03.09.

(收稿日期: 2020-09-29)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.012

论著·临床

维生素 D 辅助低分子肝素钙对子痫前期母体血清维生素 D 水平及妊娠结局的影响

钱娅, 付荣, 包建华, 李祥雯

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C317)

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院产科

通信作者: 李祥雯, E-mail: 2371015388@qq.com

【摘要】目的 观察维生素 D 辅助低分子肝素钙对子痫前期母体血清维生素 D 水平及妊娠结局的影响。**方法** 选择 2017 年 5 月—2020 年 1 月新疆医科大学第一附属医院产科诊治子痫前期患者 100 例作为研究对象, 随机数字表法分为对照组($n=50$)和观察组($n=50$)。对照组患者给予低分子肝素钙治疗, 观察组在上述治疗的基础上加用维生素 D 辅助治疗。比较 2 组患者母体血清学指标及妊娠结局的差异。**结果** 与治疗前比较, 2 组患者治疗后 TT、FIB 及血清 LDL-C、TG、TC、S/D 值明显降低, 血清维生素 D、PT、APTT 及血清 HDL-C、羊水量明显升高, 且观察组变化更明显($t/P=7.153/ <0.001, 6.314/ <0.001, 13.461/ <0.001, 9.988/ <0.001, 8.004/ <0.001, 10.519/ <0.001, 12.715/ <0.001, 6.022/ <0.001, 3.955/ <0.001, 5.330/ <0.001, 10.338/ <0.001$)。治疗后, 观察组患者视网膜病变分级与对照组比较, 差异具有统计学意义($\chi^2/P=10.231/ <0.001$)。2 组患者妊娠结局比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 维生素 D 辅助低分子肝素钙治疗子痫前期患者, 可以有效升高母体血清维生素 D 水平, 改善机体凝血功能和脂质代谢, 增加羊水量, 降低脐动脉 S/D 值, 效果显著。

【关键词】 子痫前期; 维生素 D; 低分子肝素钙; 妊娠结局**【中图分类号】** R714.24⁺6**【文献标识码】** A

Effect of vitamin D assisted low molecular weight heparin calcium on maternal serum vitamin D level and pregnancy outcome in preeclampsia Qian Ya, Fu Rong, Bao Jianhua, Li Xiangwen. Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Li Xiangwen, E-mail: 2371015388@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D01C317)

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D01C317)

【Abstract】 Objective To observe the effect of vitamin D-assisted low-molecular-weight heparin calcium on maternal serum vitamin D levels and pregnancy outcome in preeclampsia. **Methods** From May 2017 to January 2020, 100 patients with preeclampsia diagnosed and treated in the Obstetrics Department of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected as the research objects. Random number table method was divided into control group ($n=50$) and observation group ($n=50$). Patients in the control group were treated with low-molecular-weight heparin calcium, and the observation group was treated with vitamin D on the basis of the above treatment. Compare the differences in maternal serum indexes and pregnancy outcomes between the two groups. **Results** Compared with before treatment, TT, FIB and serum LDL-C, TG, TC, S/D values of the two groups were significantly reduced after treatment, and serum vitamin D, PT, APTT, serum HDL-C, and amniotic fluid volume were significantly increased. Group changes were more obvious ($t/P=7.153/ <0.001, 6.314/ <0.001, 13.461/ <0.001, 9.988/ <0.001, 8.004/ <0.001, 10.519/ <0.001, 12.715/ <0.001, 6.022/ <0.001, 3.955/ <0.001, 5.330/ <0.001, 10.338/ <0.001$). After treatment, the grading of retinopathy in the observation group was compared with the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2/P=10.231/ <0.001$). There was no significant difference in pregnancy outcomes between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Vitamin D assisted low-molecular-weight heparin calcium in the treatment of patients with preeclampsia can effectively increase maternal serum vitamin D levels, improve the body's coagulation function and lipid metabolism, increase amniotic fluid volume, and reduce umbilical artery S/D values.

【Key words】 Preeclampsia; Vitamin D; Low molecular weight heparin calcium; Pregnancy outcome

子痫前期是一种威胁母婴健康的妊娠期妇科疾病。临床将发生于孕 34 周之前的患者定义为早发性子痫前期,其通常具有母婴预后不良、发病早及病情重的临床特点^[1]。目前,关于早发型子痫前期患者的发病机制尚未有权威性说明,多数研究者认为其可能与胎盘植入不良及早期胎盘螺旋动脉重塑障碍关系密切,进而造成胎盘缺血^[2]。而晚发型子痫前期患者发病则与母体心血管疾病或代谢性疾病等基础状态关系密切。相关研究显示,钙离子降低可以有效地改善细胞膜通透性和血管收缩,降低子宫胎盘血流灌注,而低分子肝素具有抗凝、抗血栓、抗炎及保护血管内皮功能的作用^[3]。其还可维持绒毛膜基底膜通透性,保持血管膜的光滑度和完整性,有利于营养物质和胎盘水分的交换,有益于胎儿的健康发育^[4]。有研究显示,维生素 D 在细胞增殖、疾病预防、骨矿物化、钙磷代谢、机体免疫功能等方面作用显著,可一定程度降低出现子痫前期的风险^[5]。现观察维生素 D 辅助低分子肝素钙对子痫前期母体血清维生素 D 水平及妊娠结局的影响,为其临床诊治提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017 年 5 月—2020 年 1 月新疆医科大学第一附属医院产科诊治子痫前期患者 100 例作为研究对象,孕周 27 ~ 34 周。患者均无既往治疗史、家族遗传史。根据随机数字表法分为对照组($n = 50$)和观察组($n = 50$),2 组患者在年龄、孕周、BMI、妊娠次数及分娩次数等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n = 50$)	观察组($n = 50$)	t 值	P 值
年龄(岁)	27.15 ± 2.19	27.51 ± 2.25	0.811	0.210
孕周(周)	28.87 ± 2.59	28.74 ± 2.71	0.245	0.403
BMI(kg/m^2)	23.25 ± 2.18	23.33 ± 2.14	0.185	0.427
妊娠次数(次)	1.84 ± 0.21	1.80 ± 0.18	1.023	0.155
分娩次数(次)	1.71 ± 0.19	1.67 ± 0.15	1.168	0.123

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准:参考 2015 年中华医学会制定的“妊娠期高血压疾病诊治指南”中关于子痫前期的诊断标准^[6]:无蛋白尿但伴有一定程度的系统或器官异常改变,累及胎儿、胎盘等;孕 20 周后出现 SBP > 140 mmHg 或 DBP > 90 mmHg,且随机尿蛋白/肌酐比值 > 0.3,尿蛋白 > 0.3 g/24 h,尿蛋白定性为 (+)。(2) 纳入标准:①符合上述诊断标准;②经 B 型超声确认为单胎妊娠;③临床资料完整。(3) 排除

标准:①合并严重的肝肾功能障碍者;②对研究药物过敏者;③并发白内障和糖尿病者;④精神系统障碍者;⑤出血性疾病者。

1.3 治疗方法 2 组均予以常规治疗:硫酸镁解痉、适当利尿、合理扩容、镇静、降压及强化营养(低脂高蛋白饮食、补充适量维生素、补钙)。对照组孕妇给予低分子肝素钙(天津红日药业股份有限公司生产)在脐周附近 5 cm 皮下注射治疗,6 000 IU/次,1 次/d,共 5 d,并对其凝血时间进行监测(凝血时间 > 30 min 为过量),通过鱼精蛋白进行对抗,同时降低药量或停止用药;另外,当血小板计数 < $50 \times 10^9/\text{L}$ 时,停止用药,最大剂量 6 000 IU/次。观察组在上述治疗基础上加用维生素 D 滴剂[国药控股星鲨制药(厦门)有限公司]1 粒/d 口服。1 周为 1 疗程。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血清维生素 D 检测:2 组患者于治疗前后清晨空腹采集静脉血 5 ml,离心取上层血清, -80℃ 冰箱保存待测。采用化学发光法测定血清维生素 D 水平。

1.4.2 凝血功能指标检测:上述血清采用 CA500 型全自动凝血分析系统(日本 Sysmex 公司)对血清凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FIB)水平进行测定。

1.4.3 血脂测定:上述血清采用 MAGLUMI 1000 型全自动化学免疫分析仪(上海寰熙医疗器械有限公司)对血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)及总胆固醇(TC)水平进行测定。

1.4.4 视网膜病变分级^[7]:分为 I ~ III 级,其中 I 级为动脉痉挛期,II 级为动脉硬化期,III 级为视网膜病变期。

1.4.5 脐动脉血流 S/D 值计算:记录 2 组患者治疗前后 S/D 值,即妊娠晚期脐动脉收缩末期峰值(S)/舒张末期峰值(D)。

1.4.6 羊水量测定:采用羊水指数对羊水量进行评估^[7],正常参考范围为 10 ~ 20 cm。

1.4.7 妊娠结局:收集 2 组患者终止妊娠孕周、新生儿质量、平均出血量、分娩方式等妊娠结局资料。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后血清维生素 D 水平比较 治疗前对照组、观察组血清维生素 D 水平分别为($17.35 \pm$

2.69) ng/ml 和 (17.23 ± 2.84) ng/ml, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 1 周后, 2 组均较治疗前升高, 分别为 (25.39 ± 4.06) ng/ml 和 (36.29 ± 4.51) ng/ml ($t/P = 11.673 / < 0.001$, 25.287 / < 0.001), 且观察组升高较对照组明显 ($t/P = 12.715 / < 0.001$)。

2.2 2 组治疗前后凝血指标比较 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者 TT、FIB 明显降低, PT 和 APTT 升高, 且观察组变化较对照组更明显 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 2 组治疗前后血脂指标比较 与治疗前比较, 治疗后 2 组患者血清 LDL-C、TG、TC 水平明显降低, HDL-C 水平明显升高, 且观察组变化较对照组更明显 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 2 组治疗前后视网膜病变分级及 S/D 值比较 与治疗前比较, 2 组治疗后视网膜病变程度及 S/D 值均有显著改善, 且观察组较对照组改善更明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 < 0.01), 见表 4。

2.5 2 组治疗前后羊水量比较 治疗前对照组和观察组羊水量分别为 (4.51 ± 0.36) cm 和 (4.58 ± 0.39) cm, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2 组均较治疗前升高, 分别为 (5.49 ± 0.45) cm 和 (6.67 ±

0.67) cm ($t/P = 12.025 / < 0.001$, 19.063 / < 0.001), 且观察组升高较对照组明显 ($t/P = 10.338 / < 0.001$)。

表 4 2 组患者治疗前后视网膜病变分级及 S/D 值比较 [例 (%)]

组别	时间	I 级	II 级	III 级	S/D 值 ($\bar{x} \pm s$)
对照组 (n=50)	治疗前	9(18.00)	22(44.00)	19(38.00)	2.97 ± 0.35
	治疗后	12(24.00)	30(60.00)	8(16.00)	2.61 ± 0.29
观察组 (n=50)	治疗前	10(20.00)	22(44.00)	18(36.00)	2.94 ± 0.37
	治疗后	14(28.00)	26(52.00)	10(20.00)	2.05 ± 0.24
$\chi^2/t/P$ 对照组内值		6.141/0.046		5.600 / < 0.001	
$\chi^2/t/P$ 观察组内值		8.689/0.013		14.270 / < 0.001	
$\chi^2/t/P$ 治疗后组间值		10.231 / < 0.001		10.519 / < 0.001	

2.6 妊娠结局比较 2 组患者妊娠结局比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

3 讨论

妊娠期高血压是一种临床常见的妊娠并发症, 发病率为 5% 左右, 对母婴健康产生较为严重的损伤^[8]。妊娠期高血压的主要发病机制为全身小血管痉挛和组织缺氧, 血管收缩和舒张功能失调^[9]。在围生结局、临床特点、处理原则、病因及发病机制方面, 晚发型和

表 2 2 组患者治疗前后凝血功能指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TT(s)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)
对照组 (n=50)	治疗前	22.15 ± 2.15	10.04 ± 1.26	27.15 ± 2.69	3.35 ± 0.48
	治疗后	18.95 ± 1.68	11.25 ± 1.74	28.99 ± 2.65	2.89 ± 0.39
观察组 (n=50)	治疗前	22.19 ± 2.05	10.01 ± 1.25	27.18 ± 2.58	3.38 ± 0.46
	治疗后	16.87 ± 1.74	13.31 ± 1.68	31.25 ± 3.05	2.41 ± 0.37
t/P 对照组内值		8.293 / < 0.001	3.983 / < 0.001	3.446 / < 0.001	5.259 / < 0.001
t/P 观察组内值		8.731 / < 0.001	4.390 / < 0.001	7.204 / < 0.001	11.619 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		7.153 / < 0.001	6.022 / < 0.001	3.955 / < 0.001	6.314 / < 0.001

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

组别	时间	LDL-C	HDL-C	TG	TC
对照组 (n=50)	治疗前	6.39 ± 0.41	1.52 ± 0.25	6.03 ± 0.54	8.96 ± 1.25
	治疗后	5.12 ± 0.38	1.87 ± 0.29	5.01 ± 0.42	8.01 ± 1.22
观察组 (n=50)	治疗前	6.43 ± 0.43	1.48 ± 0.26	6.09 ± 0.51	8.92 ± 1.34
	治疗后	4.21 ± 0.29	2.19 ± 0.31	4.21 ± 0.38	6.21 ± 1.02
t/P 对照组内值		16.064 / < 0.001	6.464 / < 0.001	10.543 / < 0.001	3.846 / 0.000
t/P 观察组内值		30.266 / < 0.001	12.408 / < 0.001	20.902 / < 0.001	11.379 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		13.461 / < 0.001	5.330 / < 0.001	9.988 / < 0.001	8.004 / < 0.001

表 5 2 组患者妊娠结局比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	终止妊娠孕周 (周)	新生儿体质量 (kg)	平均出血量 (ml)	分娩方式 [例 (%)]	
					剖宫产	阴道分娩
对照组	50	35.89 ± 1.26	2.36 ± 0.15	114.36 ± 4.59	5(10.00)	45(90.00)
观察组	50	35.93 ± 1.31	2.34 ± 0.17	113.51 ± 4.63	8(16.00)	42(84.00)
t/χ^2 值		0.156	0.624	0.922	0.796	
P 值		0.438	0.267	0.179	0.372	

早发型子痫前期有显著不同^[10-12]。早发型子痫前期的发病与相关凝血因子的突变基因关系密切,如凝血酶原基因、蛋白 C 基因等基因突变可对患者血管内皮功能产生损伤,造成血管通透性增加,肾小球蛋白漏出,组织水肿,血液浓缩等;抗凝血因子和血管扩张因子减少,促凝血因子和血管收缩因子增多,损伤部位致使凝血因子合成和凝血系统激活,最终造成血小板凝聚和血栓的形成^[13-15]。对于正常的妊娠期妇女,如果机体处于高凝状态,会出现一定程度的微循环功能障碍和内皮细胞功能受损^[16-17]。相关研究显示,早发型子痫前期患者通常存在不同程度的 MATHR 基因突变、蛋白 C 缺陷、凝血因子 V Leiden 变异,可引发获得性磷脂抗体综合征等发生,形成局部微血栓,造成组织缺氧缺血,引发微循环障碍,危及母婴健康^[18]。

孕期妇女维生素 D 的缺乏与子痫前期的发病关系较为密切,妊娠早期妇女血清维生素 D 水平降低较为普遍^[19-20]。维生素 D 可有效改善机体钙磷代谢,促进骨骼和牙齿的生理发育。维生素 D 还直接参与葡萄糖代谢、胎儿心脏形成、生殖系统发育及母婴中枢神经系统新陈代谢等^[21-22]。维生素 D 不足可引发子痫前期、糖脂代谢、妊娠糖尿病等^[23-24]。临床上通常给予妊娠期妇女补充钙质,但很多子痫前期患者的血清维生素 D 和血钙水平仍然较低。本研究中妊娠前 24 h,观察组患者血清维生素 D 水平明显高于对照组,说明维生素 D 辅助治疗可以更好升高子痫前期患者血清维生素 D 水平,从而改善机体脂质代谢,提高母体对钙磷的吸收,降低血管僵硬,提高血管顺应性,降低血压。全身小动脉痉挛作为子痫前期患者最为基本的一种病理性改变,可引起机体视网膜病变,终止妊娠的一种依据即为眼底血管改变,可对子痫前期病情和胎儿功能情况进行评价^[25-26]。本研究结果显示,观察组患者的视网膜眼底血管改善优于对照组,羊水量也明显高于对照组。这说明维生素 D 辅助低分子肝素钙可以有效地改善子痫前期患者眼底血管情况,增加胎盘灌注量和胎儿循环量,改善胎盘循环,进而使羊水量增加。本研究结果显示,观察组患者的血脂代谢指标、凝血指标及 S/D 值改善明显优于对照组,这说明维生素 D 辅助低分子肝素钙可以明显降低血管阻力,增强胎盘血流灌注,改善脂质代谢,降低 S/D 值,改善胎儿预后。这可能是由于胎儿子宫内监测是早发型子痫前期患者最为期待的治疗环节之一,脐动脉血流可以对血管阻力进行监测,而脐动脉 S/D 值是评估心脏收缩功能、血管弹性、外周阻力的综合指标。S/D 值越高,胎儿宫内缺氧越严重,必要时可以终止妊娠^[27]。

而维生素 D 联合低分子肝素钙可以明显改善胎盘功能,预防血栓形成,降低胎儿—胎盘循环阻力,改善胎盘功能,进而使 S/D 值降低^[28]。另外,由于子痫前期患者多存在凝血功能亢进,纤溶活性降低,形成血栓的倾向,故大都存在一定程度的凝血指标异常,而本研究中维生素 D 联合低分子肝素钙可有效增强机体纤溶活性,从而改善机体高凝状态,降低形成血栓的风险。

综上所述,维生素 D 辅助低分子肝素钙治疗子痫前期患者,可以有效升高母体血清维生素 D 水平,改善机体凝血功能和脂质代谢,增加羊水量,降低脐动脉 S/D 值,效果显著,具有一定的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

钱娅:提出研究方向、研究思路,研究选题,论文撰写,论文审核;付荣:文献调研与整理,论文修改,进行统计学分析,设计论文框架;包建华:分析试验数据;李祥雯:设计研究方案、研究流程,实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] Granger JP, Spradley FT, Bakrania BA. The endothelin system; A critical player in the pathophysiology of preeclampsia[J]. *Current Hypertension Reports*, 2018, 20(4):32-39. DOI: 10.1007/s11906-018-0828-4.
- [2] Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, et al. ASPRE trial: incidence of preterm preeclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by the FMF algorithm[J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018, 51(5):738-742. DOI: 10.1002/uog.19019.
- [3] Wan J, Hu Z, Zeng K, et al. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia[J]. *Pregnancy Hypertension*, 2018, 11(9):18-25. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.12.003.
- [4] Niu ZR, Han T, Sun XL, et al. MicroRNA-30a-3p is overexpressed in the placentas of patients with preeclampsia and affects trophoblast invasion and apoptosis by its effects on IGF-1[J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2018, 218(2):249-261. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.568.
- [5] Rossella A, Isabelle K, Benedetta M, et al. Reflux nephropathy and the risk of preeclampsia and of other adverse pregnancy-related outcomes: a systematic review and meta-analysis of case series and reports in the new millennium[J]. *Journal of Nephrology*, 2018, 31(6):833-846. DOI: 10.1007/s40620-018-0515-1.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):721-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.10.001.
- [7] 孙建华, 王龙琼, 漆洪波. 低分子肝素钙对早发型重度子痫前期患者临床疗效与母体血清学指标及母婴结局的影响[J]. *西部医学*, 2018, 30(11):1583-1588. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.11.006.
- [8] Giorgina P, Isabelle K, Rossella A, et al. A systematic review on maternal-foetal outcomes in pregnant women with IgA nephropathy: A

- case of "Late-Maternal" preeclampsia [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, 7(8):212-220. DOI: 10.3390/jcm7080212.
- [9] León Reyes G, Sosa SEY, Medina-Navarro R, et al. Oxidative modifications of foetal LDL-c and HDL-c lipoproteins in preeclampsia [J]. *Lipids in Health & Disease*, 2018, 17(1):110-115. DOI: 10.1186/s12944-018-0766-9.
- [10] Furuhashi FH, Hiroaki T, Kaneda MK, et al. Safety and dose-finding trial of tadalafil administered for the treatment of preeclampsia [J]. *Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 33(1):167-170. DOI: 10.1080/14767058.2018.1487946.
- [11] 龙青云, 包婧, 王小丽, 登. 妊娠高血压综合征患者病情严重程度与免疫、凝血功能的相关性分析 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(5):493-497. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.05.015.
- [12] 王永霞, 赵敏. 妊娠期高血压疾病患者产后血压恢复的相关因素分析 [J]. *中国医药*, 2019, 14(5):760-762. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.05.029.
- [13] Leavey K, Wilson SL, Bainbridge SA, et al. Epigenetic regulation of placental gene expression in transcriptional subtypes of preeclampsia [J]. *Clinical Epigenetics*, 2018, 10(1):28-38. DOI: 10.1186/s13148-018-0463-6.
- [14] Winkler K, Contini C, Knig B, et al. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H. E. L. P.) apheresis: The Freiburg Preeclampsia HELP -Apheresis Study [J]. *Pregnancy Hypertension*, 2018, 12(9):136-143. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.04.007.
- [15] Nordqvist M, Jacobsson B, Brants Ter AL, et al. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway [J]. *Bmj Open*, 2018, 8(1):e018021-e018033. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018021.
- [16] 李嘉健. 氧化应激作用在子痫前期发病机制中的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(4):417-422. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.04.022.
- [17] Esteve Valverde E, Ferrer Oliveras R, Gil Aliberas K, et al. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review [J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2018, 73(1):40-55. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000522.
- [18] Li B, Yang H, Zhang W, et al. Fatty acid-binding protein 4 predicts gestational hypertension and preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):e0192347. DOI: 10.1371/journal.pone.0192347.
- [19] Saleh L, Tahitu SIM, Jan Danser AH, et al. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies [J]. *Pregnancy Hypertension*, 2018, 14(9):222-227. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.03.014.
- [20] 何月, 史玉霞, 张霞, 等. 妊娠期母体血清维生素 D 水平与早发型重度子痫前期的相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(11):2443-2446. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.11.08.
- [21] Qu HM, Qu LP, Li XY, et al. Overexpressed HO-1 is associated with reduced STAT3 activation in preeclampsia placenta and inhibits STAT3 phosphorylation in placental JEG-3 cells under hypoxia [J]. *Archives of Medical Science*, 2018, 14(3):597-607. DOI: 10.5114/aoms.2016.63261.
- [22] 邓娜, 范翠芳. 维生素 D 对子痫前期的影响及作用机制的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(8):1441-1444. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.003.
- [23] 陈晓妮. 早、晚发型重度子痫前期产妇产后临床指标特征及与围产儿结局的影响 [J]. *中国医药科学*, 2019, 9(18):116-119. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2019.18.033.
- [24] 胡彦, 李岚, 黄文珍, 等. 低分子肝素联合硫酸镁治疗对 PE 患者血清中 sFlt-1、25-羟基维生素 D、D-二聚体、vWF 水平的影响 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 5(3):211-213. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2019.03.007.
- [25] Zhao Y, Lin L, Lai A. Expression and significance of aquaporin-2 and serum hormones in placenta of patients with preeclampsia [J]. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2017, 38(1):42-48. DOI: 10.1080/01443615.2017.1327516.
- [26] 郭丽, 雷娟, 李玲. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子比值与重度子痫前期孕产妇分娩后血压及降压药需求的相关性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(10):48-55. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.009.
- [27] 姚长芳, 徐敏, 孙彩凤, 等. 双侧子宫动脉 S/D 值联合血清 25(OH)D 水平检测在子痫前期中的诊断价值 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(4):634-637. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.04.028.
- [28] 彭燕霞, 陈平. 妊娠期糖尿病孕妇胎儿脐动脉血流 S/D 值随孕周变化情况及其与胎儿窘迫的相关性 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(10):2221-2224. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.10.14.

(收稿日期:2020-08-28)

作者 · 编者 · 读者

欢迎关注《疑难病杂志》微信公众平台

本刊已开通微信公众平台并取得认证,借助该平台可以即时查询本刊简介、阅读稿约、浏览杂志全文或摘要,学习论文写作知识和技巧,并可在微社区进行互动交流。为加强作者、读者和编者之间的联系提供了更为方便快捷的手段,欢迎大家予以关注!关注方法:扫描中文目次首页的二维码,或直接搜索公众号“疑难病杂志”。

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.013

论著·临床

糖皮质激素联合综合康复治疗对 Duchenne 型肌营养不良患儿认知功能及炎症反应水平的影响

马燕燕,岳雪艳,茹凉,严媚,罗琼,李芳

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2019D1C310)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院小儿内二科

通信作者:茹凉,E-mail:18997953075@163.com

【摘要】目的 观察糖皮质激素联合综合康复治疗对 Duchenne 型肌营养不良(DMD)患儿认知功能及炎症因子水平的影响。**方法** 选取 2017 年 5 月—2019 年 5 月新疆医科大学第一附属医院小儿内二科诊治 Duchenne 型肌营养不良患儿 120 例,随机数字表法分为对照组(60 例)和观察组(60 例)。对照组给予糖皮质激素治疗,观察组在上述治疗基础上加用综合康复治疗,疗程均为 3 个月。比较 2 组患儿临床疗效,治疗前后认知功能评分及血清 CPK、LDH、AST 炎症因子、免疫球蛋白水平变化。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组(93.33% vs. 70.00%, $\chi^2/P = 10.909/0.001$)。与治疗前比较,治疗后 2 组患者血清 CK、LDH、AST、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IgM 水平降低,FSIQ 评分及血清 IgA、IgG、IgE 水平升高,且观察组各指标较对照组改善更为显著($t/P = 10.095/ < 0.001, 10.567/ < 0.001, 5.386/ < 0.001, 64.538/ < 0.001, 50.993/ < 0.001, 12.187/ < 0.001, 9.937/ < 0.001, 3.762/ 0.000, 2.957/ 0.002, 10.853/ < 0.001, 7.395/ < 0.001$)。**结论** 糖皮质激素联合综合康复治疗 DMD 患儿,可以有效减轻机体炎症反应,增强免疫力,提高认知功能,改善病情,具有一定的临床应用价值。

【关键词】 Duchenne 型肌营养不良;糖皮质激素;综合康复治疗;认知功能;炎症因子**【中图分类号】** R746.2 **【文献标识码】** A

Effect of glucocorticoid combined with comprehensive rehabilitation therapy on cognitive function and inflammatory response level in children with Duchenne muscular dystrophy

Ma Yanyan, Yue Xueyan, Ru Liang, Yan Mei, Luo Qiong, Li Fang. Department of Pediatric Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Ru Liang, E-mail: 18997953075@163.com

Funding program: Department of Science and Technology of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D1C310)

【Abstract】 Objective To observe the effect of glucocorticoid combined with comprehensive rehabilitation therapy on the cognitive function and the level of inflammatory factors in children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). **Methods** From May 2017 to May 2019, 120 children with Duchenne muscular dystrophy were diagnosed and treated in the Second Department of Pediatric Internal Medicine of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. The random number table was divided into a control group (60 cases) and an observation group (60 cases). The control group was given glucocorticoid treatment, and the observation group was treated with comprehensive rehabilitation therapy on the basis of the above treatment. The course of treatment was 3 months. The clinical efficacy of the two groups of children were compared, the cognitive function score, serum, CPK, LDH, AST inflammatory factors, and immunoglobulin levels before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group (93.33% vs. 70.00%, $\chi^2/P = 10.909/0.001$). Compared with before treatment, after treatment, serum CK, LDH, AST, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IgM levels in the two groups decreased, and FSIQ score serum IgA, IgG, IgE levels increased, and the above indicators in the observation group were higher than those in the control group. The improvement is more significant ($t/P = 10.095/ < 0.001, 10.567/ < 0.001, 5.386/ < 0.001, 64.538/ < 0.001, 50.993/ < 0.001, 12.187/ < 0.001, 9.937/ < 0.001, 3.762/ 0.000, 2.957/ 0.002, 10.853/ < 0.001, 7.395/ < 0.001$). **Conclusion** Glucocorticoids combined with comprehensive rehabilitation treatment of children with DMD can effectively reduce the body's inflammatory response, enhance immunity, enhance their cognitive function, and improve their condition. It has certain clinical application value.

【Key words】 Duchenne muscular dystrophy; Glucocorticoid; Comprehensive rehabilitation therapy; Cognitive function; Inflammatory factors

进行性营养不良(PMD)是一组以假性肥大型肌营养不良、进行性肌肉萎缩和无力为主要临床特征的遗传性肌肉变性疾病^[1]。其中最为常见的是假性肥大型肌营养不良,其是 X 染色体隐性遗传的一种等位基因病,包括贝壳型肌营养不良(BMD)和杜兴型肌营养不良(DMD)2 种类型^[2]。调查显示,DMD 在我国活产男婴中的病发率高达 1/3 500,且无种族性或地域性差异,且致死率和致残率相对较高^[3]。临床病情发展至 12 岁左右时,患者不能行走,至 20 多岁时可因并发心肌病或呼吸功能衰竭而死亡^[4]。目前临床治疗方式有导入肌营养不良蛋白小基因、终止密码子通读、外显子跳跃、病毒载体导入 DMD 基因及干细胞移植等方法;由于免疫排斥反应、干细胞的定向分化、不能转染不分裂细胞、不易获得高滴度的载体及体内转染效率低、不稳定等,限制了其临床推广使用^[5-6]。目前临床上唯一经过验证有效的疗法为激素治疗,但长期使用会产生免疫力低下、白内障、生长发育迟滞,严重者甚至出现股骨头坏死等不良反应^[7]。现观察糖皮质激素联合综合康复疗法对 DMD 患儿认知功能及炎症反应水平的影响,为其临床诊治提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 5 月—2019 年 5 月新疆医科大学第一附属医院小儿内二科诊治 Duchenne 型肌营养不良患儿 120 例,按随机数字表法分为对照组(60 例)和观察组(60 例)。对照组年龄 3~10(5.10±0.35)岁;发病年龄 3.0~5.3(4.14±0.21)岁;病程 0.8~3.5(2.20±0.18)年。观察组年龄 3~11(5.18±0.39)岁;发病年龄 3.0~5.5(4.05±0.24)岁;病程 0.9~3.8(2.29±0.15)年。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准,患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)诊断标准:参考第七版《诸福棠儿科学》中关于 DMD 中的诊断标准^[8]:①心电图结果显示肌源性损害;②实验室检查 CK 值显著升高;③ Gower 征阳性,腓肠肌假性肥大;④临床主要表现为运动能力减退或进行性近端肌肉无力;⑤经肌肉病理活检和基因检测诊断确定。(2)纳入标准:①符合上述诊断标准;②病例资料完整,无家族遗传病史。(3)排除标准:①合并严重的心、肝、肾功能障碍者;②晚期完全丧失活动能力;③不能坚持或不适于针

灸治疗者;④合并严重精神障碍者;⑤因肌无力等原因无法配合韦氏儿童智力量表检查者;⑤激素过敏者;⑥依从性差,中途退出者。

1.3 治疗方法 对照组患儿清晨空腹给予泼尼松(上海上药信谊药厂有限公司生产)0.75mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗。观察组在对照组基础上联合综合康复疗法:(1)针刺,取夹脊、肝俞、胃俞、脾俞、三阴交、阳陵泉、足三里、伏兔、髀关、合谷、曲池、肩髃,上述穴位根据患儿的病情进行针刺治疗,并根据穴位的不同分别采用补法、斜刺或直刺,得气后,留针 30 min。(2)电磁波照射,采用 TDP 治疗仪(四川恒明科技开发有限公司生产,L-I-2 型)对背部针刺部位距皮肤 25 cm 左右进行照射,表皮温度维持在(40±2)℃,照射停止以皮肤出现红晕为宜,1 次/d,5 次/周,90 次/疗程。(3)按摩,采用小儿推拿法对肌肉萎缩部位进行推拿,行泻法时主要以肢体痉挛处施弹拨手法强刺激为主,行补法时以轻拿、揉为主,力度取患儿耐受为限。以上 1 次/d,5 次/周。疗程均为 3 个月。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 认知功能评分^[9]:在安静条件下,采用韦氏儿童智力表(第 IV 版),由同一名专业人员对患儿进行测试,时间 30~40 min。最终评分可概括为全量表智商(FSIQ),共包含 2 大部分:操作智商(PIQ)和语言智商(VIQ)。FSIQ 评分>130 分为非常优秀,120~129 分为优秀,110~119 分为中上(聪明),90~109 分为中等状态,80~89 分为中下(迟钝),70~79 分为临界状态,<70 分为智力缺陷。

1.4.2 血清酶类水平测定:治疗前后晨起采集患儿空腹静脉血 3 ml,离心取上清液,-75℃下备存待测。采用全自动生化分析仪(AU680 型,贝克曼库尔特)测定磷酸肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.4.3 血清炎症因子测定:上述血清采用酶联免疫吸附法测定血清白介素 1β(IL-1β)、IL-10 及肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平,相关试剂盒由上海联迈生物工程有限公司提供,严格按照说明书要求进行执行。

1.4.4 血清免疫球蛋白水平测定:上述血清采用免疫比浊法测定免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG、IgE)水平,试剂盒购于北京百奥莱博科技有限公司,操作方法严格按照说明书执行。

1.5 疗效评价标准^[10] 痊愈:血清 CK、LDH、AST 中

有 ≥ 2 项下降 $> 50\%$, 上楼梯时间和 10 m 步行接近正常值, 临床体征和症状好转; 显效: 血清 CK、LDH、AST 中有 1~2 项降低至 25%~50%, 上楼梯时间和 10 m 步行缩短 $> 50\%$, 临床体征和症状好转; 有效: 血清 CK、LDH、AST 水平降低 15%~24%, 上楼梯时间和 10 m 步行缩短至 25%~50%, 临床体征和症状好转; 无效: 血清 CK、LDH、AST 水平降低 $< 15\%$, 上楼梯时间和 10 m 步行缩短 $< 25\%$, 临床体征和症状无好转。临床总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.00 软件对数据进行统计学处理分析。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, 等级资料行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后观察组患儿总有效率为 93.33%, 高于对照组的 70.00% ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 2 组患儿临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	60	0	16(26.67)	26(43.33)	18(30.00)	70.00
观察组	60	3(5.00)	23(38.33)	30(50.00)	4(6.67)	93.33
U/χ^2 值		$U = 13.451$		$\chi^2 = 10.909$		
P 值		0.009		0.001		

2.2 2 组治疗前后认知功能评分比较 治疗前, 对照组和观察组患儿 FSIQ 评分分别为 (76.52 ± 3.65) 分和 (77.02 ± 3.58) 分, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月后 2 组 FSIQ 评分明显升高, 对照组和观察组患儿分别为 (87.63 ± 4.84) 分和 (96.33 ± 4.75) 分 ($t/P = 14.196 / < 0.001$, $25.147 / < 0.001$), 观察组升高较对照组更显著 ($t/P = 9.937 / < 0.001$)。

2.3 2 组治疗前后血清酶类水平比较 与治疗前比较, 治疗 3 个月后 2 组血清 CK、LDH、AST 水平均降低, 且观察组降低较对照组更显著 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 2 组患儿治疗前后血清酶类水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{IU/L}$)

组别	时间	CPK	LDH	AST
对照组 ($n = 60$)	治疗前	4 038.25 \pm 358.54	639.87 \pm 36.98	152.32 \pm 28.54
	治疗后	3 412.39 \pm 305.87	571.29 \pm 33.66	142.56 \pm 25.61
观察组 ($n = 60$)	治疗前	4 048.39 \pm 361.54	641.78 \pm 37.51	153.41 \pm 28.74
	治疗后	2 864.91 \pm 287.94	510.08 \pm 29.67	121.36 \pm 16.54
t/P 对照组内值		10.287 / < 0.001	10.623 / < 0.001	1.972 / 0.026
t/P 观察组内值		19.834 / < 0.001	21.330 / < 0.001	7.487 / < 0.001
t/P 疗后组间值		10.095 / < 0.001	10.567 / < 0.001	5.386 / < 0.001

2.4 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较 与治疗前比较, 治疗 3 个月后 2 组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低, 且观察组降低较对照组更显著 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 2 组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	时间	IL-1 β	IL-6	TNF- α
对照组 ($n = 60$)	治疗前	21.23 \pm 1.25	43.25 \pm 5.41	21.05 \pm 5.32
	治疗后	17.23 \pm 1.41	37.38 \pm 4.98	14.25 \pm 6.15
观察组 ($n = 60$)	治疗前	21.18 \pm 1.18	43.87 \pm 5.29	21.14 \pm 5.25
	治疗后	4.65 \pm 0.54	4.54 \pm 0.29	4.52 \pm 0.65
t/P 对照组内值		16.443 / < 0.001	6.184 / < 0.001	6.477 / < 0.001
t/P 观察组内值		99.668 / < 0.001	57.503 / < 0.001	24.336 / < 0.001
t/P 疗后组间值		64.538 / < 0.001	50.993 / < 0.001	12.187 / < 0.001

2.5 2 组治疗前后血清免疫球蛋白水平比较 与治疗前比较, 治疗 3 个月后 2 组血清 IgM 水平降低, IgA、IgG、IgE 水平升高, 且观察组降低/升高较对照组更显著 ($P < 0.01$), 见表 4。

3 讨论

目前临床上对于 DMD 并无根治手段, 糖皮质激素是唯一被临床试验证明可以减缓 DMD 患儿病情的一种药物^[11]。相关研究显示, 其可能主要通过以下机制发挥作用: (1) 体外试验表明, 甲泼尼龙可以明显提高肌膜骨架蛋白的表达; (2) 因补体沉积, 造成 DMD 患儿肌细胞产生一定程度纤维变性, 而糖皮质激素可一定程度减少补体的沉积, 延缓病程; (3) 肌营养不良的肌细胞对内环境的炎症反应相对较为敏感, 而糖皮

表 4 2 组患儿治疗前后血清免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	时间	IgA	IgM	IgG	IgE
对照组 ($n = 60$)	治疗前	0.89 \pm 0.41	1.39 \pm 0.35	6.89 \pm 0.35	68.75 \pm 10.25
	治疗后	1.54 \pm 0.49	1.21 \pm 0.36	8.03 \pm 0.41	98.69 \pm 11.35
观察组 ($n = 60$)	治疗前	0.85 \pm 0.34	1.42 \pm 0.33	6.85 \pm 0.34	68.54 \pm 10.32
	治疗后	1.81 \pm 0.51	1.01 \pm 0.20	8.98 \pm 0.54	116.33 \pm 14.58
t/P 对照组内值		7.880 / < 0.001	2.777 / 0.003	16.381 / < 0.001	15.164 / < 0.001
t/P 观察组内值		8.962 / < 0.001	8.230 / < 0.001	25.855 / < 0.001	20.724 / < 0.001
t/P 疗后组间值		2.957 / 0.002	3.762 / 0.000	10.853 / < 0.001	7.395 / < 0.001

质激素可以通过抑制前列腺素,起到减轻炎症反应的效果^[12-14]。而近年研究显示,70% DMD 患儿是由 X 染色体相关基因的重复突变或缺失造成的,西药治疗具有一定的局限性^[15]。中医认为 DMD 属于“痿证”范畴,因胃、脾、肾、肝虚损,元气不足,造成内伤致痿^[16]。针刺治疗可起到固本培元、开胃健脾、疏通经络的效果^[17]。TDP 照射产生的红外线具有一定的热疗效果,其电磁波可激活植物神经—介质血管反应系统,改善微循环,减少收缩反应,从而增强机体免疫力,促进机体代谢。红外线和针刺同时治疗可以达到强筋健骨、温经通络的效果,临床再辅以按摩作用,从而起到调和气血,疏经通络^[18]。按摩可促进神经纤维的再生,增强肌肉纤维收缩,进而改善患儿神经肌肉功能^[19]。

DMD 患儿肌细胞受损时,损伤的肌细胞、巨噬细胞和肥大细胞可以释放细胞因子,诱发单核细胞系统聚集和血管反应^[20]。炎症因子为关键性的诱导物,可对一系列组织产生不同程度的损伤,影响患儿认知功能。IgG 抗体在机体免疫应答中起到中和多种毒素和补体激活效果,在再次免疫应答中作用显著。IgM 是机体胚胎期开始合成分泌的一种抗体;IgE 主要在胃肠道、泌尿生殖道及呼吸道上皮结缔组织的肥大细胞上,当病原体进入组织后,其会诱导 IgE 表达,进而刺激机体肥大细胞,促使其释放大量的趋化因子和炎症介质,吞噬细胞和募集补体来清除病原体^[21]。本研究结果提示,糖皮质激素联合综合康复治疗可以有效地减轻炎症反应、增强机体免疫力,改善患儿的认知功能,这是因为综合康复治疗,可有效调整患儿脏腑气血阴阳,改善其肢体功能,有效避免肌肉发生萎缩。随着病情发展,DMD 患儿肌萎缩与肌无力会进行性加重,导致肌力减弱,乃至肌力消失,而按摩、红外线及针刺可起到活络通经的效果,增强肌细胞代谢,促进机体蛋白质合成,改善认知功能。

综上所述,糖皮质激素联合综合康复治疗 DMD 患儿,可以有效减轻机体炎症反应,增强免疫力,增强其认知功能,改善病情,具有一定的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马燕燕:提出研究方向、研究思路,研究选题,论文撰写,论文审核;岳雪艳:分析试验数据;茹凉:设计研究方案、研究流程;严媚:进行文献调研与整理,论文修改;罗琼:进行统计学分析,设计论文框架;李芳:实施研究过程,搜集整理资料

参考文献

[1] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management[J]. *Lancet Neurology*,

2018,17(4):347-361. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
 [2] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management[J]. *Lancet Neurology*, 2018,17(3):251-267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
 [3] Verrill HL, Pickard NA, Gruemer HD. Diminished cap formation in lymphocytes from patients and carriers of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Clinical Chemistry*, 2019,77(12):2341-2353. DOI: 10.1007/BF02457939.
 [4] Karachunski P, Dalton J, Paulson R, et al. Therapeutic readthrough strategy for suppression of nonsense mutations in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Archives of Disease in Childhood*, 2018, 64(8): 1017-1021. DOI:10.3233/JND-190454.
 [5] Al-Khalidi R, Panicucci C, Cox P, et al. Zidovudine ameliorates pathology in the mouse model of Duchenne muscular dystrophy via P2RX7 purinoceptor antagonism[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2018, 6(1):27. DOI:10.1186/s40478-018-0530-4.
 [6] Salmaninejad A, Valilou SF, Bayat H, et al. Duchenne muscular dystrophy: an updated review of common available therapies[J]. *International Journal of Neuroence*, 2018,128(9):1-24. DOI:10.1080/00207454.2018.1430694.
 [7] Aminzadeh MA, Rogers RG, Fournier M, et al. Exosome-mediated benefits of cell therapy in mouse and human models of duchenne muscular dystrophy[J]. *Stem Cell Reports*,2018,10(3):942-955. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.01.023.
 [8] 麻宏伟. Duchenne 型肌营养不良症的诊断与治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2007, 22(7):552-554. DOI:10.3969/j.issn.1005-2224.2007.07.026.
 [9] 马沛沛,董玉茹,吴士文. Duchenne 型肌营养不良患儿认知功能特点及与 Dp140 表达的关系[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(11):950-955. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.11.08.
 [10] 张淑,王丹,张昊,等. 糖皮质激素对 Duchenne 型肌营养不良患者运动功能的影响[J]. *武警医学*, 2018,29(6):545-548. DOI:10.3969/j.issn.1004-3594.2018.06.003.
 [11] Utsumi K, Takano K, Okahara Y, et al. Operation of a P300-based brain-computer interface in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):1753-1759. DOI:10.1038/s41598-018-20125-6.
 [12] Yuko SM, Terumi M, En K, et al. Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis[J]. *SORphanet Journal of Rare Diseases*, 2018, 13(1):93-99. DOI: 10.1186/s13023-018-0834-2.
 [13] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan[J]. *Lancet Neurology*, 2018,17(5):445-455. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
 [14] Wells DJ. Tracking progress: an update on animal models for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2018, 11(6): 774-781. DOI: 10.1242/dmm.035774.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.014

论著·基础

PI3K/AKT 介导的凋亡信号通路在百草枯中毒致心脏损伤中的作用

李玉华,袁媛,王韞文,赵敏

基金项目: 国家临床重点专科建设项目[卫办医政函(2012)649号];辽宁省科学技术研究计划项目(201602879)

作者单位: 110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院急诊科

通信作者: 赵敏, E-mail: zhaom@sj-hospital.org

【摘要】目的 探讨 PI3K/AKT 介导的凋亡信号通路在百草枯(PQ)中毒致心脏损伤中的作用。**方法** 2019年7月—2020年1月于中国医科大学附属盛京医院本溪基地实验中心进行实验。选取健康成年雄性SD大鼠20只按随机数字表法均分为2组,百草枯中毒组(PQ组,10只)和对照组(10只)。百草枯中毒组大鼠予以一次性腹腔注射百草枯溶液20 mg/kg,对照组给予等量生理盐水。48 h后处死大鼠并心脏采血及收集心脏组织标本。HE染色观察2组大鼠心脏组织病理变化;检测2组大鼠血清CK、LDH水平,心脏组织SOD、MDA水平及PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、Bcl2、Bax、Caspase-3相关蛋白的表达水平。**结果** 与对照组比较,PQ组心脏结构完整性破坏,心脏损伤明显。PQ组血清CK及LDH水平明显高于对照组($t/P = 67.304/0.001, 33.619/0.001$),且PQ组大鼠心肌组织中SOD水平下降,MDA水平显著升高($t/P = 18.339/0.001, 31.568/0.001$)。PQ组大鼠在PQ暴露48 h后p-PI3K、p-AKT、Bcl-2表达水平明显下调($t/P = 30.369/0.001, 13.751/0.001, 33.100/0.001$),Bax、Caspase-3表达明显上调($t/P = 13.765/0.001, 12.649/0.001$)。**结论** 在百草枯中毒诱导心脏损伤中,PI3K/AKT介导的Bcl-2抗凋亡信号通路被抑制,进而导致促凋亡因子Bax和Caspase-3的表达上调,介导了心肌细胞的凋亡及心脏损伤。

【关键词】 百草枯中毒;心脏损伤;氧化应激;PI3K/AKT;凋亡;大鼠**【中图分类号】** R139⁺.3;R541**【文献标识码】** A

The role of PI3K/AKT-mediated apoptosis signaling pathway in paraquat poisoning-induced cardiac injury Li Yuhua, Yuan Yuan, Wang Yunwen, Zhao Min. Department of Emergency, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning Province, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Zhao Min, E-mail: zhaom@sjhospital.org

Funding program: National Key Clinical Specialty Construction Program[WBH(2012)No.649]; Science and Technology Research Program of Liaoning Province(201602879)

【Abstract】 Objective To explore the role of PI3K/AKT-mediated apoptosis signaling pathway in paraquat (PQ) poisoning-induced heart damage. **Methods** From July 2019 to January 2020, the experiment was conducted at the Experimental Center of Benxi Base, Shengjing Hospital, China Medical University. Twenty healthy adult male SD rats were divided into 2 groups according to the random number table method, the paraquat poisoning group (PQ group, 10) and the control group (10). The rats in the paraquat poisoning group were given a one-time intraperitoneal injection of 20 mg/kg of paraquat solution, and the control group was given the same amount of normal saline. After 48 hours, the rats were sacrificed and blood was collected from the heart and heart tissue samples were collected. HE staining was used to observe the pathological changes in the heart tissues of the two groups of rats. The levels of serum CK, LDH, SOD, MDA levels in the heart tissues and the expression of PI3K, p-PI3K, AKT, p-AKT, Bcl-2, Bax, Caspase-3 related proteins were detected Level. **Results** Compared with the control group, the integrity of the heart structure in the PQ group was damaged, and the heart injury was obvious. Serum CK and LDH levels in the PQ group were significantly higher than those in the control group ($t/P = 67.304/0.001, 33.619/0.001$), and the SOD level in the myocardial tissue of rats in the PQ group decreased, and the MDA level increased significantly ($t/P = 18.339/0.001, 31.568/0.001$). In the PQ group, the expression levels of p-PI3K, p-AKT, and Bcl-2 were significantly down-regulated ($t/P = 30.369/0.001, 13.751/0.001, 33.100/0.001$), and the expressions of Bax and Caspase-3 were significantly up-regulated ($t/P = 13.765/0.001, 12.649/0.001$). **Conclusion** In paraquat poisoning-induced

cardiac injury, the PI3K/AKT-mediated Bcl-2 anti-apoptotic signaling pathway is inhibited, which in turn leads to the up-regulation of the expression of pro-apoptotic factors Bax and Caspase-3, which mediate cardiomyocyte apoptosis and heart damage.

【Key words】 Paraquat; Cardiac injury; Oxidative stress; PI3K/AKT; Apoptosis; Rats

百草枯(paraquat, PQ)是一种高效广谱、廉价的非选择性接触性除草剂,其中毒是全球范围内最主要的中毒事件之一,且目前没有特效解毒药物和治疗方案。PQ 摄入对包括人类在内的哺乳动物具有剧毒,可损伤多器官,包括肺、肾、肝、心脏和神经系统等,导致全身多器官功能衰竭甚至死亡,其中心脏损伤是百草枯中毒死亡的重要原因之一^[1-6]。目前关于 PQ 毒性作用的机制尚未完全阐明,但既往有报道表明该化学物质会导致氧化应激反应及由此诱发的炎性级联反应^[1]。过量活性氧自由基的释放及氧化应激可诱导细胞大分子的氧化修饰,抑制蛋白质功能,并最终促进细胞凋亡^[7]。磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 是人体内重要信号转导通路之一,在调控细胞代谢、生长发育、增殖凋亡等过程中发挥着重要作用^[8]。该信号通路通过直接或间接调控凋亡相关因子参与细胞凋亡的不同阶段,使其与心血管疾病发生发展过程中心肌细胞凋亡程度密切相关,在心肌细胞存活和程序性死亡的过程中发挥关键的调控作用^[9]。PQ 中毒诱导的心脏毒性损伤可破坏心肌细胞的氧化抗氧化平衡,造成心肌细胞内活性氧(ROS)的蓄积,引起氧化应激反应,导致心肌细胞凋亡和坏死,大量心肌细胞坏死和凋亡进一步加重心脏损伤的严重程度^[10]。目前,对于 PQ 诱导心肌细胞氧化应激反应导致细胞凋亡的机制研究尚不完善,本研究旨在探讨 PI3K/AKT 介导的抗凋亡信号通路在百草枯中毒心脏损伤过程中的作用机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)动物:清洁级雄性 SD 大鼠 20 只,体重 250 ~ 300 g,由中国医科大学实验动物中心提供。适应性饲养 1 周,室内温度 20 ~ 25℃、湿度 40% ~ 70%,昼夜节律 12 h,自由进食水。(2)试剂:百草枯(美国 Sigma-Aldrich 公司),肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)检测试剂盒(南京建成生物公司); β -actin 抗体(美国 Proteintech 公司),PI3K 和 p-PI3K 抗体(美国 Affinity Bioscience 公司),AKT、p-AKT、Bax(美国 Cell Signaling technology 公司),Bcl-2、Caspase-3(美国 Abcam 公司);其余均为进口或国产分析纯化学试剂。(3)仪器设备:生物组织石蜡包埋机、组织脱水机、烘片机、全自动组织染片机(德国 Leica 公司)、全自动轮

转切片机(美国 Thermo 公司);光学显微镜(日本 Nikon 公司);酶标仪(美国 BioTek 公司);化学发光成像系统(美国 UVP 公司)。

1.2 实验方法 2019 年 7 月—2020 年 1 月于中国医科大学附属盛京医院本溪基地实验中心进行实验,并经过中国医科大学动物伦理委员会批准。雄性 SD 大鼠 20 只随机数字表法均分为 2 组,每组 10 只。百草枯中毒组(PQ 组):按照百草枯 20 mg/kg 腹腔注射;对照组(CON 组):等体积生理盐水腹腔注射。2 组大鼠于腹腔注射 48 h 后,以 10% 水合氯醛 300 mg/kg 腹腔注射麻醉。将大鼠仰卧位固定于鼠台上,常规消毒后,打开胸腔及腹腔,暴露胸、腹腔内各脏器,并观察心脏、肺脏、肝脏、肾脏的形态学变化;经大鼠腹主动脉采血 2 ml,经室温静置 > 2 h 后,4℃ 离心收集上清液置于 -80℃ 保存备用;而后无菌条件下迅速剥离心脏,放入冰生理盐水中,除去杂质及脂肪,洗净残留的血液,并用滤纸吸干多余水分;部分心脏置于 -80℃ 保存以备检测,部分置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 48 h 以上,以备 HE 病理染色检测,观察心肌组织结构。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 心脏组织损伤观察:上述 4% 多聚甲醛溶液中固定 48 h 以上的心脏,经梯度脱水石蜡包埋,连续切片厚度 5 μ m,并行 HE 染色,然后将切片脱水并固定,封片后在光学显微镜下观察心肌组织结构。

1.3.2 心肌酶检测:(1)CK、LDH 活性,上述大鼠腹主动脉采血 2 ml 离心留取血清,使用 CK、LDH 测定试剂盒并严格按照说明书检测血清 CK 和 LDH 活性,评估心肌细胞损伤;(2)SOD、MDA 吸光度,取心脏组织 100 mg 搅碎后溶于缓冲液中做成 5% 组织匀浆,采用 BCA 法测定 SOD 和 MDA。根据 SOD、MDA 试剂盒说明书,使用 96 孔板在 460 nm 测量组织匀浆中 SOD、MDA 的吸光度值。整个过程严格按照 SOD 和 MDA 检测试剂盒说明书执行。

1.3.3 心脏组织相关蛋白表达:使用 Western-blot 法检测组织细胞总蛋白。取上述置于 -80℃ 保存的部分心脏组织,在含有蛋白酶抑制剂及磷酸酶抑制剂的冰冷 RIPA 裂解液中充分研磨剪碎以制备组织匀浆,BCA 法检测总蛋白浓度;进行蛋白定量后,加样品缓冲液煮沸 5 min,各取 5 μ l 加样,使用 10% 聚丙烯酰胺凝胶通过 SDS-PAGE 电泳分离蛋白质,将其转移至

PVDF 膜上;5% 脱脂牛奶或 5% BSA 封闭液封闭 2 h, 并使用对应的抗体按说明书推荐浓度比例在 4℃ 过夜;用含 0.1% TWEEN-20 的 TBST 冲洗 10 min (3 次),然后在室温下与相应的二抗(1:5 000)孵育 1 h, 使用 ECL 发光液进行可视化显影,测得各条带的灰度值,以 β -actin 为内对照标准化后,比较心脏组织 PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 蛋白表达量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组心脏组织病理学变化比较 与对照组比较, PQ 组大鼠在中毒后心肌出现明显的病理变化,心肌纤维排列紊乱、肿胀,心肌细胞核肿胀或消失,染色变淡,见图 1。

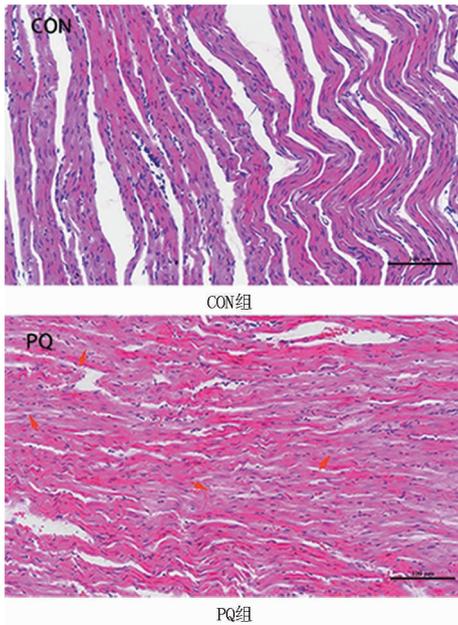


图 1 各组大鼠心脏组织病理学变化(HE 染色, $\times 200$)

2.2 2 组血清 CK、LDH 水平比较 与对照组比较, PQ 组血清 CK 和 LDH 水平均升高(P 均 < 0.001),见表 1。

2.3 2 组心脏组织 SOD 和 MDA 水平比较 PQ 组大鼠心脏组织 SOD 水平较对照组降低,而 MDA 水平较对照组明显上升($P < 0.001$),见表 2。

2.4 2 组心脏组织相关蛋白表达比较 PQ 组大鼠心脏组织 p-PI3K、p-AKT、Bcl-2 蛋白表达和 Bcl-2/Bax 较对照组均显著下降,而 Bax、Caspase-3 蛋白表达量明显

增加,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01),见图 2、表 3、表 4。

表 1 2 组大鼠血清心肌坏死标志物 CK 和 LDH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	CK(U/g Protein)	LDH(U/L)
CON 组	10	49.02 \pm 1.13	53.70 \pm 2.68
PQ 组	10	178.00 \pm 1.55	149.21 \pm 0.95
t 值		212.635	106.221
P 值		0.000	0.000

表 2 2 组大鼠心肌细胞氧化损伤指标 SOD 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	SOD(U/mg)	MDA(nmol/mg prot)
CON 组	10	146.10 \pm 4.25	140.30 \pm 3.62
PQ 组	10	59.75 \pm 2.04	362.60 \pm 6.04
t 值		57.920	99.830
P 值		0.000	0.000

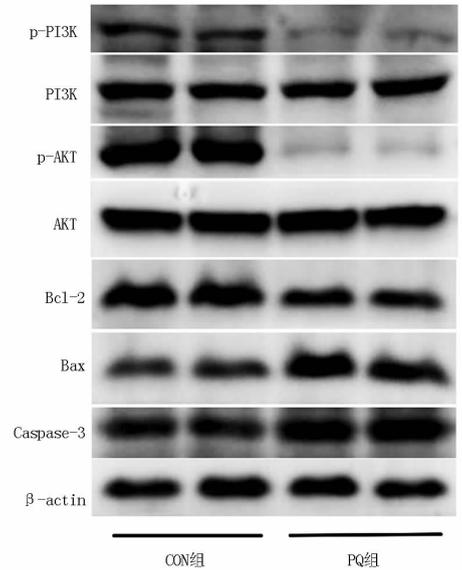


图 2 各组大鼠心脏组织中相关蛋白表达水平比较

表 3 2 组大鼠心脏组织中 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 蛋白相对量表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	p-PI3K	PI3K	p-AKT	AKT
CON 组	10	0.93 \pm 0.01	1.12 \pm 0.03	0.83 \pm 0.03	1.30 \pm 0.07
PQ 组	10	0.55 \pm 0.01	1.11 \pm 0.03	0.45 \pm 0.01	1.31 \pm 0.06
t 值		84.971	1.375	38.000	1.130
P 值		0.000	0.726	0.000	0.907

表 4 2 组大鼠心脏组织中 Bcl-2、Bax、Caspase-3 蛋白相对量表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	Bcl-2	Bax	Bcl-2/Bax	Caspase-3
CON 组	10	1.04 \pm 0.05	0.38 \pm 0.01	2.70 \pm 0.07	0.72 \pm 0.05
PQ 组	10	0.54 \pm 0.01	1.12 \pm 0.05	0.48 \pm 0.01	1.43 \pm 0.03
t 值		31.009	45.893	99.281	38.505
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

目前,关于百草枯中毒导致心脏损伤及损伤相关的生物学机制尚未阐明,但迄今认为百草枯中毒诱发机体的氧化应激及相应的级联炎症反应是导致多器官功能衰竭的重要原因。百草枯具有较强的氧化还原特性,在体内经还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、黄嘌呤氧化酶等的综合作用下,产生大量的过氧化物阴离子,体内 ROS、氮类物质增加,抗氧化酶系消耗,导致细胞对氧化应激的敏感性增高,使机体处于氧化应激状态,引起线粒体损伤、脂质过氧化反应、细胞内钙超载、DNA 损伤、炎症反应、细胞增殖及凋亡等^[10-12]。PQ 中毒后诱导心脏损伤并减弱心肌细胞的收缩功能,该毒性作用与 ROS 的增加有关,且伴随氧化应激、凋亡、钙超载、炎症反应、自噬等多种病理过程^[13-14]。目前研究数据表明,百草枯急性暴露引起的心脏毒性损伤,表现为心脏组织结构完整性破坏,心肌细胞坏死标志物 CK 及 LDH 水平显著升高。同时,PQ 暴露破坏了心肌细胞氧化与抗氧化的平衡状态,心肌抗氧化能力不足,表现为 PQ 组大鼠心脏组织中抗氧化物 SOD 活力水平较对照组明显下降,而促氧化物 MDA 水平显著增加。因此,氧化应激参与了 PQ 导致的心脏毒性损伤过程,且心肌细胞内 ROS 的蓄积,引起氧化应激反应,导致心肌细胞凋亡和坏死,大量心肌细胞坏死和凋亡又进一步加重心肌细胞损伤的严重程度^[14-15]。

细胞凋亡是各种生物体内较常见的细胞死亡方式,在心血管疾病中发挥关键作用,如缺血/再灌注损伤、高血压和糖尿病性心脏病等^[16-17]。PI3K/AKT 是一种广泛的信号传导途径,可参与机体多种细胞生物学过程^[18]。该信号通路可被细胞内外各种病理或应激刺激而激活,如炎症反应、缺血、缺氧和氧化应激,多项研究表明,该信号通路对缺血再灌注和多种药理介质诱导的氧化应激及炎症反应具有保护作用^[19-21]。AKT 是 PI3K 的关键下游介质之一,活化的 PI3K 将膜结合的磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3),PIP3 作为细胞内的第二信使可结合并活化 PI3K 下游的信号蛋白 AKT^[22]。AKT 作为强有力的 Bad 激酶,其活化后可使 Bad 位点磷酸化,磷酸化 Bad(失活态)使 Bcl-2 或 Bcl-XL 游离,发挥抗凋亡作用。同时,活化的 AKT 还可抑制 Caspase-3 的级联活化,促进细胞存活^[23-26]。本实验结果表明,急性百草枯中毒显著抑制了 PI3K 及 AKT 的磷酸化,从而显著降低了抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平,而促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 水平则升高。结果与既往研究报道一致,PI3K/AKT 通路作为控制心肌细胞存活和功

能的重要促增殖及抗凋亡信号通路之一,在心肌细胞存活和程序性死亡的过程中发挥着关键的调控作用^[9]。

总之,百草枯中毒可以通过氧化还原反应及诱发的炎症级联反应等一系列复杂的生物学过程抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活,进而抑制该通路下游抗凋亡蛋白 Bcl-2 的分离和表达,促进心脏组织的损伤和心肌细胞的凋亡。因此,PI3K/AKT 介导的 Bcl-2 抗凋亡信号通路在百草枯中毒诱导心脏损伤的过程中发挥极其重要的生物学作用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李玉华:设计研究方案,实施研究过程,资料收集整理,分析实验数据,论文撰写,论文修改;袁媛、王温文:资料收集整理,论文修改;赵敏:提供研究方向、研究思路,研究选题,设计研究方案,修订论文,论文终审

参考文献

- [1] Sun B, Chen YG. Advances in the mechanism of paraquat-induced pulmonary injury[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016, 20(8): 1597-1602. DOI: 10.26355/eurrev_202102_24886.
- [2] 谭丹, 曾小琴, 徐伟, 等. 百草枯中毒患者肺部抗菌肽 LL-37 和细胞因子的变化[J]. *西南医科大学学报*, 2019, 42(2): 121-124. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2019.02.004.
- [3] Guo L, Li YZ, Chen Y, et al. DNaseI protects against Paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis mediated by mitochondrial DNA [J]. *BioMed Research International*, 2015, 2015: 386952. DOI: 10.1155/2015/386952.
- [4] Sharifi-Rigi A, Heidarian E, Amini SA. Protective and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic leaf extract of *Origanum vulgare* on oxidative stress, TNF- α gene expression and liver histological changes in paraquat-induced hepatotoxicity in rats[J]. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2019, 125(1): 56-63. DOI: 10.1080/13813455.2018.1437186.
- [5] 赵波, 菅向东, 张忠臣, 等. 百草枯染毒大鼠组织中毒物含量与脏器损伤的关系[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2020, 28(3): 220-223. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-9391.2010.03.019.
- [6] 李开济, 郝晓方, 章广玲, 等. 赖氨酸大黄酸减轻百草枯中毒小鼠心脏损伤[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35(9): 1171-1175. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2015.09.005.
- [7] Zhao G, Cao K, Xu C, et al. Crosstalk between mitochondrial fission and oxidative stress in Paraquat-induced apoptosis in mouse alveolar type II cells [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2017, 13(7): 888-900. DOI: 10.7150/ijbs.18468.
- [8] Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: Navigating the Network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.001.
- [9] Deng C, Sun Z, Tong G, et al. α -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *PLoS One*,

- 2013, 8(3): e58371. DOI: 10.1371/journal.pone.0058371.
- [10] Kong D, Ding Y, Liu J, et al. Chlorogenic acid prevents paraquat-induced apoptosis via Sirt1-mediated regulation of redox and mitochondrial function[J]. *Free Radical Research*, 2019, 53(6): 680-693. DOI:10.1080/10715762.2019.1621308.
- [11] Zhu Y, Deng G, Ji A, et al. Porous Se@SiO₂nanospheres treated paraquat-induced acute lung injury by resisting oxidative stress[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12:7143-7152. DOI: 10.2147/IJN.S143192.
- [12] 许勇民, 宋春青, 孙大壮, 等. MnTMPyP 通过抑制线粒体凋亡通路对百草枯诱导肺上皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(10): 900-905. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.10.014.
- [13] Wang S, Zhu X, Xiong L, et al. Ablation of Akt2 prevents paraquat-induced myocardial mitochondrial injury and contractile dysfunction: Role of Nrf2 [J]. *Toxicology Letters*, 2017, 269: 1-14. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.01.009.
- [14] Lei Y, Li X, Yuan F, et al. Toll-like receptor 4 ablation rescues against paraquat-triggered myocardial dysfunction; Role of ER stress and apoptosis [J]. *Environmental Toxicology*, 2017, 32(2): 656-668. DOI:10.1002/tox.22267.
- [15] Manzanero S, Santro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury [J]. *Neurochemistry International*, 2013, 62(5): 712-718. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.11.009.
- [16] Hou X, Fu M, Cheng B, et al. Galanthamine improves myocardial ischemia-reperfusion-induced cardiac dysfunction, endoplasmic reticulum stress-related apoptosis, and myocardial fibrosis by suppressing AMPK/Nrf2 pathway in rats [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2019, 7(22): 634. DOI:10.21037/atm.2019.10.108.
- [17] Guan Y, Zhou L, Zhang Y, et al. Effects of PP2A/Nrf2 on experimental diabetes mellitus-related cardiomyopathy by regulation of autophagy and apoptosis through ROS dependent pathway [J]. *Cellular Signalling*, 2019, 62: 109339. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.06.004.
- [18] Guo J, Dai X, Laurent B, et al. AKT methylation by SETDB1 promotes AKT kinase activity and oncogenic functions [J]. *Nature Cell Biology*, 2019, 21(2): 226-237. DOI:10.1038/s41556-018-0261-6.
- [19] 孙凤娟, 赵圣刚, 江力勤. PI3K/AKT 信号通路 with 心肌梗死再灌注损伤 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(11): 968-972. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2017.11.003.
- [20] Ebner B, Lange SA, Hollenbach D, et al. In situ postconditioning with neuregulin-1β is mediated by a PI3K/Akt-dependent pathway [J]. *The Canadian Journal of Cardiology*, 2015, 31(1): 76-83. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.10.035.
- [21] Shu Z, Yang Y, Yang L, et al. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway [J]. *Food Function*, 2019, 10(1): 203-215. DOI: 10.1039/c8fo01256c.
- [22] Zhu H, Luo P, Fu Y, et al. Dihydromyricetin prevents cardiotoxicity and enhances anticancer activity induced by Adriamycin [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3254-3267. DOI: 10.18632/oncotarget.2410.
- [23] Zhang L, Zhao H, Zhang X, et al. Nobiletin protects against cerebral ischemia via activating the p-Akt, p-CREB, BDNF and Bcl-2 pathway and ameliorating BBB permeability in rat [J]. *Brain Research Bulletin*, 2013, 96: 45-53. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2013.04.009.
- [24] Nakano N, Matsuda S, Ichimura M, et al. PI3K/AKT signaling mediated by G-proteincoupled receptors is involved in neurodegenerative Parkinson's disease (Review) [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2017, 39(2): 253-260. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2833.
- [25] Sangawa A, Shintani M, Yamao N, et al. Phosphorylation status of Akt and caspase-9 in gastric and colorectal carcinomas [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 3312-3317.
- [26] 朱美霞, 郝旭亮. PI3K/AKT 与细胞线粒体途径凋亡因子相关性研究进展 [J]. *生命科学研究*, 2015, 19(5): 432-436. DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2015.05.014.

(收稿日期:2020-09-14)

(上接 277 页)

- [15] Bier A, Berenstein P, Kronfeld N, et al. Placenta-derived mesenchymal stromal cells and their exosomes exert therapeutic effects in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Biomaterials*, 2018, 174(5): 67-78. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.04.055.
- [16] 梁颖茵, 黎规典, 何荣兴, 等. Duchenne 型肌营养不良症肌肉磁共振成像脂肪浸润和水肿特点分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(7): 44-48. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.07.006.
- [17] 张昊, 周宁, 吴士文. Duchenne 型肌营养不良患者运动功能分析 [J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(2): 96-100. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2018.02.018.
- [18] 李竹. Duchenne 型进行性肌营养不良症药物治疗研究进展 [J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(9): 49-52. DOI:CNKI:SUN:EKYX.0.2018-09-018.
- [19] 杨茜, 范贤峰, 何志超, 等. 假肥大型肌营养不良症病人血清学指标检测的临床意义 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(6): 1155-1158. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.06.023.
- [20] Barthélémy F, Wein N. Personalized gene and cell therapy for duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuromuscular Disorders*, 2018, 28(10): 803-824. DOI:10.1016/j.nmd.2018.06.009.
- [21] Randeree L, Eslick GD. Eteplirsen for paediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: A pooled-analysis [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2018, 49(5): 1-6. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.10.082.

(收稿日期:2020-08-20)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.015

论著·基础

基于 TGF- β_1 /CTGF 信号通路探讨山茱萸总甙对人骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的影响

王冠贤, 李宝林, 唐爱民, 黄永湘

基金项目: 海南省自然科学基金项目(817395)

作者单位: 571700 海南省儋州市人民医院骨科

通信作者: 唐爱民, E-mail: xinglin2100@163.com

【摘要】目的 基于转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/结缔组织生长因子(CTGF)信号通路观察山茱萸总甙对人骨关节炎(OA)软骨细胞增殖和凋亡的影响。**方法** 2020年4—5月于海南省儋州市人民医院实验室进行实验。取软骨组织培养软骨细胞,而后分为OA软骨细胞组、罗非昔布组(200 $\mu\text{g}/\text{ml}$)及山茱萸总甙低、高剂量组(200、400 $\mu\text{g}/\text{ml}$);各组细胞分别设6个平行样,培养72 h。培养结束后,噻唑蓝(MTT)染色测定细胞活力,吉姆萨染色测定细胞群落数,流式细胞仪测定细胞凋亡水平,实时荧光定量PCR(qRT-PCR)及免疫印迹(WB)法测定OA软骨细胞TGF- β_1 、CTGF mRNA和蛋白表达水平。**结果** 与OA软骨细胞组比较,罗非昔布组及山茱萸总甙低、高剂量组OD值、存活率、群落数明显升高($F/P = 15.635/0.000, 54.547/0.000, 156.632/0.000$),凋亡率、TGF- β_1 及CTGF的mRNA和蛋白表达水平明显降低($F/P = 54.236/0.000, 36.214/0.000, 39.365/0.000, 19.541/0.000, 23.547/0.000$);与罗非昔布组比较,山茱萸总甙低剂量组OD值、存活率、群落数明显降低($q/P = 8.954/0.000, 8.321/0.000, 149.651/0.000$),凋亡率及TGF- β_1 、CTGF mRNA和蛋白表达水平明显升高($q/P = 23.458/0.000, 8.654/0.000, 14.548/0.000, 15.458/0.000, 22.154/0.000$);山茱萸总甙高剂量组OD值、存活率、群落数、凋亡率及TGF- β_1 、CTGF mRNA和蛋白表达水平与罗非昔布组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);且山茱萸总甙高剂量组OD值、存活率、群落数高于山茱萸总甙低剂量组($q/P = 10.654/0.000, 8.324/0.000, 89.695/0.000$),凋亡率及TGF- β_1 、CTGF mRNA和蛋白表达水平低于山茱萸总甙低剂量组($q/P = 38.419/0.000, 16.874/0.000, 25.654/0.000, 19.545/0.000, 26.524/0.000$)。**结论** 山茱萸总甙能明显促进人骨关节炎软骨细胞增殖,抑制其凋亡,且呈剂量依赖性;其机制与山茱萸总甙抑制人骨关节炎软骨细胞TGF- β_1 /CTGF信号通路激活有关。

【关键词】 转化生长因子- β_1 /结缔组织生长因子信号通路;山茱萸总甙;骨关节炎;软骨细胞;增殖;凋亡

【中图分类号】 R681.3 **【文献标识码】** A

The effect of cornus officinalis on TGF- β_1 /CTGF signaling pathway in the proliferation and apoptosis of human osteoarthritis chondrocytes Wang Guanxian, Li Baolin, Tang Aimin, Huang Yongxiang. Department of Orthopedics, Danzhou People's Hospital, Hainan Province, Danzhou 571700, China

Corresponding author: Tang Aimin, E-mail: xinglin2100@163.com

Funding program: Hainan Natural Science Foundation Project (817395)

【Abstract】 Objective Based on the transforming growth factor β_1 (TGF- β_1)/connective tissue growth factor (CTGF) signaling pathway, the effects of total glycosides of cornus on the proliferation and apoptosis of human osteoarthritis (OA) chondrocytes were explored. **Methods** From April to May 2020, the experiment was conducted in the Laboratory of the People's Hospital of Danzhou City, Hainan Province. The cartilage tissues were taken to culture chondrocytes, and then divided into OA chondrocyte group, rofecoxib group (200 $\mu\text{g}/\text{ml}$), and cornus total glycosides low and high dose groups (200, 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$). There were 6 cells in each group. Two parallel samples were cultured for 72 h. After incubation, thiazolyl blue (MTT) staining was used to determine cell viability, Giemsa staining to determine the number of cell colonies, flow cytometry to determine the level of apoptosis, real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) and western blot (WB) methods to determine OA cartilage Cell TGF- β_1 , CTGF mRNA and protein expression levels. **Results** Compared with the OA chondrocyte group, the OD value, survival rate and number of colonies in the rofecoxib group and the low and high dose groups of cornus total glycosides increased significantly ($F/P = 15.635/0.000, 54.547/0.000, 156.632/0.000$), Apoptosis rate, TGF- β_1 ,

CTGF mRNA and protein expression levels were significantly reduced ($F/P = 54.236/0.000, 36.214/0.000, 39.365/0.000, 19.541/0.000, 23.547/0.000$); compared with the rofecoxib group, the total dogwood The OD value, survival rate and number of colonies in the low-dose glycoside group were significantly reduced ($q/P = 8.954/0.000, 8.321/0.000, 149.651/0.000$), and the apoptosis rate, TGF- β_1 , CTGF mRNA and protein expression levels were significantly increased ($q/P = 23.458/0.000, 8.654/0.000, 14.548/0.000, 15.458/0.000, 22.154/0.000$). There was no significant difference in OD value, survival rate, colony number, apoptosis rate, TGF- β_1 , CTGF mRNA and protein expression levels in the high-dose dogwood total glycosides group compared with the rofecoxib group ($P > 0.05$); and the dogwood total glycosides were high The OD value, survival rate, and number of colonies in the dose group were higher than those in the low-dose group ($q/P = 10.654/0.000, 8.324/0.000, 89.695/0.000$), and the apoptosis rate, TGF- β_1 , CTGF mRNA and protein expression levels were lower The low-dose group of total glycosides of cornus ($q/P = 38.419/0.000, 16.874/0.000, 25.654/0.000, 19.545/0.000, 26.524/0.000$). **Conclusion** Fructus corni total glycosides can significantly promote the proliferation of human osteoarthritis chondrocytes and inhibit their apoptosis in a dose-dependent manner; the mechanism is related to the inhibition of TGF- β_1 /CTGF signal pathway activation in human osteoarthritis chondrocytes.

【Key words】 TGF- β_1 /CTGF signaling pathway; Total cornus glycosides; Osteoarthritis; Chondrocytes; Proliferation; Apoptosis

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最普遍的变性关节疾病之一,以关节软骨降解为特征^[1-2]。在 OA 发病期间,软骨细胞激活了促炎细胞因子,例如白介素-1 β (IL-1 β),它可以刺激基质金属蛋白酶(MMPs)和聚集蛋白聚糖酶(一种整合素样和金属蛋白酶与血小板反应蛋白,ADAMTS)的表达^[3]。这些与基质降解相关的蛋白水解酶促成细胞外基质(ECM)的降解和软骨的破坏,并最终加剧了 OA 的病理过程^[4]。结缔组织生长因子(CTGF)是一种富含半胱氨酸的分泌蛋白,在多种组织中作为转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的下游介质发挥作用^[5]。在关节炎中观察到 CTGF 的上调,由 TGF- β_1 介导的 CTGF 参与类风湿性关节炎的发展,抑制 CTGF 会减弱 IL-1 β 介导的膝骨 OA 模型炎症反应^[6-7]。山茱萸总甙是山茱萸果实提取物,中医认为其具有补肝肾、涩精气、固虚脱的功效,其可治疗腰膝酸痛、眩晕、耳鸣、阳痿、遗精、小便频数,肝虚寒热,虚汗不止,心摇脉散^[8]。有研究显示,山茱萸总甙可促进成骨方向的骨代谢转变,提高骨密度,防治骨质疏松^[9]。近期有研究发现,山茱萸总甙具有明显抗炎作用^[10]。但山茱萸总甙对 OA 的影响和作用机制尚未有研究。本研究拟基于 TGF- β_1 /CTGF 信号通路观察山茱萸总甙对人骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的影响,为 OA 的治疗提供理论依据,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 试药试剂:山茱萸总甙(原料药,纯度 98%,成都嘉叶生物科技有限公司生产);罗非昔布(原料药,纯度 99%,杭州甫洛生物科技有限公司生产);青霉素、红霉素(美国 Sigma 公司生产);重组人

IL-1 β (生工生物工程上海股份有限公司生产);胎牛血清(FBS)、DMEM 培养基(上海传秋生物科技有限公司生产);二甲基亚砜(DMSO)、噻唑蓝(MTT)、Bradford 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术研究生产);AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(上海复申生物科技有限公司生产);RNAisoPlus 试剂(宝日医生物技术北京有限公司生产);逆转录试剂盒(美国 Fermentas 公司生产);SYBR Premix Ex Taq II 实时荧光定量 PCR 试剂盒(武汉优博生物技术有限公司生产);RIPA 裂解液(北京普利莱基因技术有限公司生产);聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(上海登宁科技有限公司生产);TGF- β_1 、CTGF 单克隆抗体(上海联迈生物工程有限公司生产); β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(上海江莱生物科技有限公司生产);鼠抗人二抗(青岛捷世康生物科技有限公司生产)。(2) 仪器设备:ICX41 型倒置显微镜(舜宇光学科技有限公司生产);MB16-414 型酶标仪(上海皓庄仪器有限公司生产);FACSCalibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司生产);Mx3005P 型实时荧光定量 PCR 仪(安捷伦科技中国有限公司生产);E-Gel Imager 型凝胶成像系统(美国 Invitrogen 公司生产)。

1.2 实验方法 2020 年 4—5 月于海南省儋州市人民医院实验室进行实验。

1.2.1 OA 细胞培养:将本院 OA 患者进行膝关节置换术的软骨组织使用胰酶消化成细胞悬液,而后加入含 10% FBS、200 U/ml 青霉素、100 U/ml 红霉素的 DMEM 培养基。用 IL-1 β 受体处理软骨细胞建立 OA 细胞模型。OA 细胞达到 70% 融合率,将培养基换成含 0.5% FBS 和含有抗生素的 DMEM,并加入重组人

IL-1 β ,作用时间 24 h 以模拟 OA 软骨细胞。在 24 h 后更换营养液,然后每 3 天更换一次营养液。在倒置显微镜下观察细胞生长直至细胞汇合达到 85% 后,收集细胞用于后续实验。

1.2.2 分组用药:OA 软骨细胞根据给药不同分为 4 组,OA 软骨细胞组不做任何处理;山茱萸总甙低、高剂量组分别加入山茱萸总甙,浓度分别为 200、400 $\mu\text{g/ml}$ (预试验求出山茱萸总甙对 OA 软骨细胞 ED₅₀ 为 800 $\mu\text{g/ml}$,以 1/4、1/2 ED₅₀ 为低、高剂量水平);罗非昔布组加入罗非昔布 200 $\mu\text{g/ml}$ [11]。每组细胞设 6 个复孔,再培养 72 h。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 OA 软骨细胞活力检测:将培养结束的细胞接种在 96 孔板中(1 \times 10⁴ 个细胞/孔),孵育 24 h 直至细胞黏附。然后移除培养基,并用含有 DMSO 作为载体对照的新鲜培养基代替,并将细胞再孵育 48 h。向每个孔中加入 MTT 20 μl ,并将混合物在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO₂ 环境下温育 4 h。而后小心除去培养基,并加入 DMSO 150 μl 以溶解由活细胞从 MTT 产生的甲基紫。使用酶标仪在 490 nm 下读取光密度(OD 值)。细胞存活率 = (实验组 OD 值 - 蒸馏水调零组 OD 值) / (OA 软骨细胞组 OD 值 - 蒸馏水调零组 OD 值) \times 100%。

1.3.2 OA 软骨细胞群落数测定:选择处于指数生长期的细胞接种到 60 mm 培养皿中,用梯度因子进一步稀释细胞悬浮液,将约 500 个细胞加入培养皿中,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 2 ~ 3 周直至出现可见的群落,用 PBS 轻轻洗涤培养皿 2 次,将群落用 5 ml 甲醇固定 15 min,用吉姆萨染色 10 ~ 30 min 然后计数。

1.3.3 OA 软骨细胞凋亡水平测定:细胞培养结束后,将细胞用 DMSO 刺激 48 h,然后收集进行分析。使用 Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒在流式细胞仪上分析细胞凋亡。

1.3.4 OA 软骨细胞 TGF- β_1 、CTGF mRNA 水平测定:使用 RNAiso Plus 分离细胞总 RNA,再进行逆转录反应合成 cDNA,使用 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒在实时荧光定量 PCR 仪上进行反应。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 2 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,62 $^{\circ}\text{C}$ 40 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 20 s,最后在 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。将 TGF- β_1 、CTGF 表达标准化为内参基因 U6。各引物序列:TGF- β_1 正向 5'-TGGACTGACAAC-TACGTACT-3' 和反向 5'-GGTTAAAACCTGAATGG-TAGTGAC-3'; CTGF 正向 5'-CGTACTTCAGTGCAT-GACGAA-3' 和反向 5'-TGACGTGGTCGTACGT-3'; U6 正向 5'-GTAACCCGTTGAACCCATT-3' 和反向 5'-TGACGTAATCGGTAGTGTAC-3'。引物均由北京普利

莱基因技术有限公司合成。2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 算法定量评估 TGF- β_1 、CTGF mRNA 相对表达量。

1.3.5 OA 软骨细胞 TGF- β_1 、CTGF 蛋白水平测定:细胞培养结束后,将细胞用冷 PBS 洗涤 3 次,并在裂解液中溶解。处理 30 min 后,收集上清液,并通过 Bradford 试剂盒对蛋白浓度进行定量。将 40 μg 总蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后转移至 PVDF 膜。将膜用封闭缓冲液封闭 1.5 h,然后与 TGF- β_1 、CTGF、 β -actin 一抗(1:1 000 稀释)在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜,加入鼠抗人二抗(1:5 000 稀释),使用凝胶成像系统检测蛋白条带;蛋白质水平的半定量分析被标准化为 β -actin 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 OA 软骨细胞 OD 值、存活率比较 与 OA 软骨细胞组比较,罗非昔布组及山茱萸总甙低、高剂量组 OD 值、存活率明显升高($P < 0.05$);与罗非昔布组比较,山茱萸总甙低剂量组 OD 值、存活率明显降低($q/P = 8.954/0.000$ 、 $8.321/0.000$),山茱萸总甙高剂量组 OD 值、存活率无明显变化($P > 0.05$);且山茱萸总甙高剂量组 OD 值、存活率高于山茱萸总甙低剂量组($q/P = 10.654/0.000$ 、 $8.324/0.000$),见表 1。

表 1 各组 OA 软骨细胞 OD 值、存活率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	OD 值	存活率(%)
OA 软骨细胞组	6	0.63 \pm 0.04	59.59 \pm 5.96
罗非昔布组	6	0.89 \pm 0.03 ^a	87.41 \pm 5.48 ^a
山茱萸总甙低剂量组	6	0.72 \pm 0.02 ^{ab}	67.26 \pm 6.21 ^{ab}
山茱萸总甙高剂量组	6	0.90 \pm 0.05 ^{ac}	89.21 \pm 4.28 ^{ac}
<i>F/P</i> 值		15.635/0.000	54.547/0.000

注:与 OA 软骨细胞组比较,^a $P < 0.05$;与罗非昔布组比较,^b $P < 0.01$;与山茱萸总甙低剂量组比较,^c $P < 0.01$

2.2 各组 OA 软骨细胞群落数比较 与 OA 软骨细胞组群落数[(250.74 \pm 36.35) 个]比较,罗非昔布组[(583.63 \pm 25.84) 个]、山茱萸总甙低剂量组[(384.36 \pm 36.72) 个]、高剂量组[(593.61 \pm 35.69) 个]群落数明显升高($F/P = 156.632/0.000$);与罗非昔布组比较,山茱萸总甙低剂量组群落数明显降低($q/P = 149.651/0.000$),山茱萸总甙高剂量组群落数无明显变化($P > 0.05$);且山茱萸总甙高剂量组群落

数高于山茱萸总甙低剂量组 ($q/P = 89.695/0.000$)。

2.3 各组 OA 软骨细胞凋亡率比较 与 OA 软骨细胞组 [(9.29 ± 0.42)%] 比较, 罗非昔布组 [(3.00 ± 0.39)%]、山茱萸总甙低剂量组 [(7.89 ± 0.42)%]、高剂量组 [(3.00 ± 0.29)%] 凋亡率均降低 ($F/P = 54.236/0.000$); 与罗非昔布组比较, 山茱萸总甙低剂量组凋亡率明显升高 ($q/P = 23.458/0.000$), 山茱萸总甙高剂量组凋亡率无明显变化 ($P > 0.05$); 且山茱萸总甙高剂量组凋亡率低于山茱萸总甙低剂量组 ($q/P = 38.419/0.000$)。

2.4 各组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF mRNA 表达水平比较 与 OA 软骨细胞组比较, 罗非昔布组及山茱萸总甙低、高剂量组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF mRNA 表达水平明显降低 ($F/P = 36.214/0.000$ 、 $39.365/0.000$); 与罗非昔布组比较, 山茱萸总甙低剂量组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF mRNA 表达水平明显升高 ($q/P = 8.654/0.000$ 、 $14.548/0.000$), 山茱萸总甙高剂量组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF mRNA 表达水平无明显变化 ($P > 0.05$); 且山茱萸总甙高剂量组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF mRNA 表达水平低于山茱萸总甙低剂量组 ($q/P = 16.874/0.000$ 、 $25.654/0.000$), 见表 2、图 1。

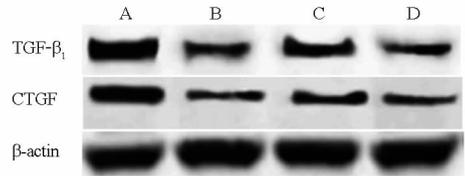
2.5 各组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF 蛋白表达水平比较 与 OA 软骨细胞组比较, 罗非昔布组及山茱萸总甙低、高剂量组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF 蛋白表达水平均降低 ($F/P = 19.541/0.000$ 、 $23.547/0.000$); 与罗非昔布组比较, 山茱萸总甙低剂量组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF 蛋白表达水平明显升高 ($q/P = 15.458/0.000$ 、 $22.154/0.000$), 山茱萸总甙高剂量组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF 蛋白表达水平无明显变化 ($P > 0.05$); 且山茱萸总甙高剂量组 OA 软骨细胞

TGF-β₁、CTGF 蛋白表达水平低于山茱萸总甙低剂量组 ($q/P = 19.545/0.000$ 、 $26.524/0.000$), 见图 2、表 3。

表 2 各组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF-β ₁ mRNA	CTGF mRNA
OA 软骨细胞组	6	5.63 ± 0.56	5.29 ± 0.36
罗非昔布组	6	2.52 ± 0.48 ^a	2.51 ± 0.42 ^a
山茱萸总甙低剂量组	6	3.52 ± 0.38 ^{ab}	3.65 ± 0.39 ^{ab}
山茱萸总甙高剂量组	6	2.49 ± 0.42 ^{ac}	2.53 ± 0.40 ^{ac}
F/P 值		36.214/0.000	39.365/0.000

注: 与 OA 软骨细胞组比较, ^a $P < 0.01$; 与罗非昔布组比较, ^b $P < 0.01$; 与山茱萸总甙低剂量组比较, ^c $P < 0.01$



注: A. OA 软骨细胞组; B. 罗非昔布组; C. 山茱萸总甙低剂量组; D. 山茱萸总甙高剂量组

图 1 各组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF 蛋白印迹图

表 3 各组 OA 软骨细胞 TGF-β₁、CTGF 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF-β ₁	CTGF
OA 软骨细胞组	6	0.98 ± 0.13	0.86 ± 0.10
罗非昔布组	6	0.53 ± 0.09 ^a	0.42 ± 0.08 ^a
山茱萸总甙低剂量组	6	0.75 ± 0.09 ^{ab}	0.69 ± 0.05 ^{ab}
山茱萸总甙高剂量组	6	0.54 ± 0.07 ^{ac}	0.45 ± 0.07 ^{ac}
F/P 值		19.541/0.000	23.547/0.000

注: 与 OA 软骨细胞组比较, ^a $P < 0.01$; 与罗非昔布组比较, ^b $P < 0.01$; 与山茱萸总甙低剂量组比较, ^c $P < 0.01$

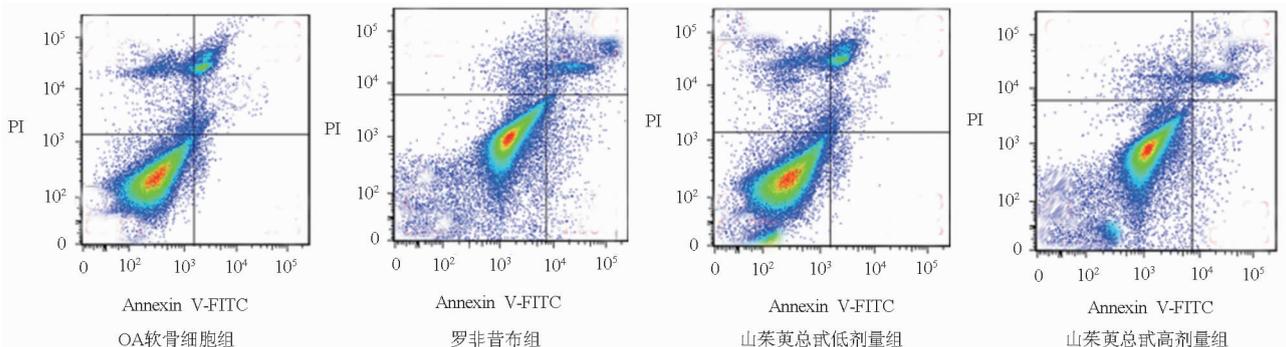


图 2 各组 OA 软骨细胞凋亡率比较

3 讨论

山茱萸总甙为山茱萸科植物山茱萸的果实提取物。山茱萸总甙可抑制致炎剂引起的大鼠足垫肿胀^[12],此外,山茱萸总甙可抑制心肌梗死大鼠心肌炎性因子,进而改善其心脏功能^[13]。本研究中,罗非昔布组及山茱萸总甙低、高剂量组 OD 值、存活率、群落数明显高于 OA 软骨细胞组;山茱萸总甙高剂量组 OD 值、存活率、群落数高于山茱萸总甙低剂量组,说明山茱萸总甙对人骨关节炎软骨细胞具有抗炎促增殖作用。研究发现,山茱萸总甙可抑制软骨细胞凋亡,软骨细胞的凋亡主要是由线粒体和外部途径引起的,山茱萸总甙可阻断这两种途径,从而抑制软骨细胞凋亡和软骨基质降解^[14]。山茱萸总甙可抑制内质网应激进而抑制大鼠软骨细胞凋亡,并降低关节软骨中软骨聚集蛋白聚糖和 II 型胶原等细胞外基质蛋白的 mRNA 表达^[15]。而本研究中,罗非昔布组及山茱萸总甙低、高剂量组凋亡率明显低于 OA 软骨细胞组;山茱萸总甙高剂量组凋亡率低于山茱萸总甙低剂量组。这与上述讨论一致,同时说明山茱萸总甙能明显抑制人骨关节炎软骨细胞凋亡。

TGF- β_1 在生长发育过程中对关节软骨的形成起着关键作用,它可以刺激软骨细胞合成和分泌蛋白聚糖和 II 型胶原^[16-17]。有研究发现,TGF- β_1 的过表达与蛋白聚糖的降解密切相关,从而导致 OA 的发生。据报道^[18],TGF- β_1 受体抑制剂 sB-505124 可以显著降低前交叉韧带 (ACL) 诱导的 OA 小鼠中与软骨退化相关的标志物,包括 MMP-9 和 MMP-13,提示骨增生中 TGF- β_1 水平的升高可加重 OA 的发展,而软骨下 TGF- β_1 表达的下调可改善软骨降解。此外研究表明,抑制关节软骨细胞中 TGF- β_1 信号传导可降低 OA 大鼠的软骨降解^[19-20]。已证明 TGF- β_1 可通过阻断细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 和细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 的活性来诱导多种癌细胞的凋亡,而抑制 TGF- β_1 则可逆转软骨细胞生长的抑制作用和凋亡诱导作用^[21]。研究报道,CTGF 是重要的下游调节剂,并且在各种组织中还充当 TGF- β_1 的下游效应分子^[22]。同时,TGF- β_1 发挥某些依赖 CTGF 的生物学功能,包括促进细胞增殖和 ECM 合成,CTGF 在响应软骨损伤的 TGF- β_1 激活中起着重要作用。据报道,CTGF 已被证明可以通过增强 p38 的活化作用,来增强滑膜炎的强度和持续性抑制 OA 中分解代谢因子的表达^[23-24]。本研究发现,山茱萸总甙明显抑制人 OA 软骨细胞 TGF- β_1 、CTGF mRNA 和蛋白的表达,且山茱萸总甙高剂量组的效果与临床经典药物罗非昔布相似。表明山茱萸

总甙可能通过抑制 TGF- β_1 和 CTGF 的表达,进而影响软骨细胞增殖过程所需的 TGF- β_1 激活及 CTGF 响应作用;同时 CTGF 表达受抑制,其通过增强 p38 的活化作用来增强炎症反应的强度,进而可影响人骨关节炎软骨细胞的生物学功能。

综上所述,山茱萸总甙能明显促进人骨关节炎软骨细胞增殖,抑制其凋亡;其机制与山茱萸总甙抑制人骨关节炎软骨细胞 TGF- β_1 、CTGF mRNA 和蛋白的表达,进而抑制 TGF- β_1 /CTGF 信号通路的激活有关。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王冠贤:设计研究方案,课题设计,实施研究过程,论文撰写;李宝林:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;唐爱民:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;黄永湘:进行统计学分析

参考文献

- [1] Ma Y, Song Y, Li L, et al. Mechano growth factor pretreatment yield mechanical stimuli induced cell stress responses in ligament fibroblasts of osteoarthritis via activating ATF-2[J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(8):1337-1349. DOI: 10.1007/s10529-020-02866-5.
- [2] Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies [J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(10):642-650. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098043.
- [3] Jia T, Cai M, Ma X, et al. Oridonin inhibits IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes by activating PPAR- γ [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69(1):382-388. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.01.049.
- [4] Kropáková T, Sléglová O, Ruzicková O, et al. Lower serum clusterin levels in patients with erosive hand osteoarthritis are associated with more pain[J]. *Bmc Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1):264-267. DOI: 10.1186/s12891-018-2179-3.
- [5] Cheng JC, Yi Y, Chang HM, et al. TGF- β_1 up-regulates cadherin-11 expression through Snail: A potential mechanism for human trophoblast cell differentiation[J]. *Cell Signal*, 2018, 43(1):55-61. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.12.004.
- [6] Tu M, Yao Y, Qiao FH, et al. The pathogenic role of connective tissue growth factor in osteoarthritis[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7):1374-1381. DOI:10.1042/BSR20191374.
- [7] Tang X, Muhammad H, McLean C, et al. Connective tissue growth factor contributes to joint homeostasis and osteoarthritis severity by controlling the matrix sequestration and activation of latent TGF β [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(9):1372-1380. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-212964.
- [8] 戎兆赢, 杨健, 徐娜, 等. 基于系统药理学对山茱萸“救脱”原理的物质基础研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19):1920-1925. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.19.02.
- [9] 李绍烁, 赵京涛, 何昌强, 等. 山茱萸总甙干预骨质疏松模型大

- 鼠骨代谢:TRPV6、TRPV5 通路的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (11): 1749-1754. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-4344. 1138.
- [10] 张玉霞, 朱海东. 山茱萸总甙对 IgA 肾病大鼠血清白介素-18、转化生长因子- β_1 水平及肾组织病理变化的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33 (17): 1327-1331. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2018. 17. 011.
- [11] Guan PP, Guo JW, Yu X, et al. The role of cyclooxygenase-2, interleukin-1 β and fibroblast growth factor-2 in the activation of matrix metalloproteinase-1 in sheared-chondrocytes and articular cartilage[J]. Sci Rep, 2015, 5(1):10412. DOI:10. 1038/srep10412.
- [12] 雷小小, 苏艳莹, 李美云, 等. 山茱萸环烯醚萜苷中马钱苷和莫诺苷的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(1):104-108. DOI: 10. 16305/j. 1007-1334. 2018. 01. 030.
- [13] 陈丹, 李建军, 张丽婷, 等. 山茱萸总苷及山茱萸多糖对急性心肌梗死大鼠心肌保护作用的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9):1090-1098. DOI:10. 7661/CJIM. 2015. 09. 1090.
- [14] 黄佳纯, 林燕平, 陈桐莹, 等. 山茱萸新苷 I 对成骨细胞的增殖及成骨分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 6(1):47-49. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-7108. 2020. 01. 002.
- [15] 周瑞, 唐志书, 武婧, 等. 基于抗类风湿关节炎作用评价膜分离技术富集山茱萸抗炎组分的适用性[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1182-1188. DOI:10. 7501/j. issn. 0253-2670. 2019. 05. 023.
- [16] Kim DH, Kim WD, Kim SK, et al. TGF- β_1 -mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5):548-519. DOI: 10. 1038/s41419-020-2618-6.
- [17] 朱琳, 孙玄静, 陈鹏, 等. 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[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 490-495. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 05. 013.
- [18] Khan GJ, Gao Y, Gu M, et al. TGF- β_1 causes EMT by regulating N-Acetyl glucosaminyl transferases via downregulation of non muscle myosin II-A through JNK/P38/P13K pathway in lung cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2018, 18(2):209-219. DOI:10. 2174/1568009617666170807120304.
- [19] Zhang RK, Li GW, Zeng C, et al. Mechanical stress contributes to osteoarthritis development through the activation of transforming growth factor beta 1 (TGF- β_1) [J]. Bone Joint Res, 2018, 7(11): 587-594. DOI: 10. 1302/2046-3758. 711. BJR-2018-0057. R1.
- [20] 门广美. 磁共振 T2 图在膝关节骨性关节炎诊断中的应用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2):204-207. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 02. 025.
- [21] Xu C, Corces VG. Nascent DNA methylome mapping reveals inheritance of hemimethylation at CTGF/cohesin sites[J]. science, 2018, 359(6380):1166-1170. DOI:10. 1126/science. aam5480.
- [22] Nakai K, Karita S, Igarashi J, et al. COA-Cl prevented TGF- β_1 -induced CTGF expression by Akt dephosphorylation in normal human dermal fibroblasts, and it attenuated skin fibrosis in mice models of systemic sclerosis[J]. J Dermatol Sci, 2019, 94(1):205-212. DOI:10. 1016/j. jdermsci. 2019. 02. 003.
- [23] Yang X, Lin K, Ni S, et al. Serum connective tissue growth factor is a highly discriminatory biomarker for the diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 257-268. DOI:10. 1186/s13075-017-1463-1.
- [24] Nishida T, Kubota S, Aoyama E, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) treatment of cultured chondrocytes stimulates production of CCN family protein 2 (CCN2), a protein involved in the regeneration of articular cartilage: mechanism underlying this stimulation[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(5):759-769. DOI: 10. 1016/j. joca. 2016. 10. 003.

(收稿日期:2020-08-03)

作者·编者·读者

关于参考文献标注和著录的要求

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

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

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

黄色肉芽肿性肾盂肾炎 1 例并文献复习

陈柯行, 穆毅, 陈攀, 唐开发

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81300541); 中国博士后基金(2015M582760XB)

作者单位: 550004 贵州医科大学附属医院泌尿外科

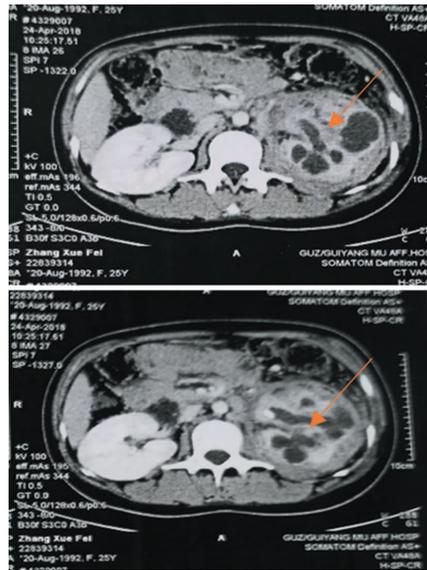
通信作者: 唐开发, E-mail: doc. tangkf@ hotmail. com

【关键词】 黄色肉芽肿性肾盂肾炎; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R692.3 【文献标识码】 B

患者, 女, 25 岁, 因“左腰部疼痛 1 个月, 加重 1 周”入院。患者 1 个月前无明显原因出现左侧腰部疼痛, 1 周前左腰部疼痛加重, 反复发热, 伴呕吐 5~6 次/d, 偶有寒战、盗汗, 无胸闷、气促, 尿色稍红, 无膀胱刺激征。就诊外院诊断为左肾结核, 行抗结核治疗, 疗效不佳, 遂转至我院。体格检查: T 39℃, P 108 次/min, R 20 次/min, BP 106/72 mmHg。双侧肋脊角无压痛, 左肾区叩击痛, 右肾区无叩击痛, 余无异常。血常规: WBC $15.1 \times 10^9/L$, N 81.2%, Hb 100 g/L; PCT 0.55 ng/ml, hs-CRP 86.17 mg/L, ESR 120 mm/h; 尿常规: RBC $118 \times 10^6/L$, WBC $2403 \times 10^6/L$; 肝功能: ALT 105.86 U/L, AST 144.69 U/L; 肾功能: BUN 35.5 mmol/L, SCr 100.5 $\mu\text{mol/L}$; PPD(-)。腹部 CT 示: 左侧输尿管肾盂移行处、左肾肾区窦区可见多发结节状高密度影, 较大者位于肾盂输尿管移行处, 大小约 1.6 cm \times 2.5 cm \times 3.0 cm, 左肾积水、体积明显增大, 周围可见条絮状渗出影; 左肾见不均匀强化, 强化程度明显减低, 肾实质内可见多处不强化呈“脓腔”样改变, 腹膜后多发淋巴结增大(图 1)。入院完善相关检查, 在全麻下行根治性左肾切除术。术中见左肾明显增大, 肾脏表面呈结节状, 见左输尿管明显增厚, 且输尿管与周围组织紧密粘连。术后病理示: 肾实质结构破坏, 被炎性肉芽肿组织替代, 其内可见含有大量脂质的巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和成纤维细胞等, 肾盂黏膜周围可见大量中性粒细胞和坏死碎屑, 偶可见异物巨细胞, 诊断为黄色肉芽肿性肾盂肾炎(图 2)。术后予哌拉西林他唑巴坦和替硝唑抗感染治疗, 康复出院。术后 1 周、6 个月复查腹部增强 CT 及泌尿系超声未见异常, 患者恢复可, 未诉不适。

讨论 黄色肉芽肿性肾盂肾炎(xanthogranulomatous pyelonephritis, XGP)是一种以慢性肾实质感染为主的疾病, 往往与慢性泌尿系梗阻引起的持续感染有关^[1]。由于与肾脏肿瘤的局部侵袭和破坏能力类似, 被称为假肿瘤^[2]。XGP 的病理特征是肾实质被富含脂质的巨噬细胞所形成的肉芽肿组织破坏和替代^[3]。XGP 可分为弥漫性和局灶性 2 种类型, 以弥漫性最为常见^[4]。XGP 的发生率为 0.6%~1.0%, 女性高于男性, 以中青年为主, 且无特定的种族偏好。尽管在大多数病例中, 单侧肾脏受累较为多见, 但在少数情况下也会发生双侧肾脏同时受累的情况。



注: 左肾见不均匀强化, 强化程度明显减低, 左侧输尿管壁厚并强化, 可见结石, 腹膜后淋巴结增大, 可见“熊掌征”

图 1 患者腹部 CT 影像表现

目前 XGP 的发病机制仍未取得一致结论。但大多数病例发病的主要原因是由于慢性尿路梗阻, 且多数以鹿角结石梗阻(占患者的近 80%)引起的感染病灶最常见^[5]。镜下病变组织以花萼为中心, 以白细胞、淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、坏死组织等组成 3 个不同区域。大体病理表现为黄色组织, 伴有坏死和出血^[6]。

本病通常没有特征性的临床表现, 患者以单侧腰腹部疼痛伴发热为最常见的主诉, 疼痛呈持续性钝痛, 或有排尿困难, 血尿或尿频等泌尿系统症状; 少数情况下会出现厌食、发冷和体质量减轻^[7]。术前对 XGP 的诊断较为困难, 腹部 CT 对其诊断具有重要的价值。增强 CT 可能显示扩张的集合系统多个低密度区域替代了正常的肾组织, 该区域被造影剂增强的边缘包围, 从而导致多部位出现“熊掌征”^[8,9], 同时可以识别肾脏集合系统内的结石。CT 还可确定病变范围和局部浸润程度, 并可用于疾病分期。血常规显示 RBC 减少, WBC 增多, Hb 降低, ESR 和 CRP 通常升高。肾功能检查可能显示 BUN 和 SCr 水平升

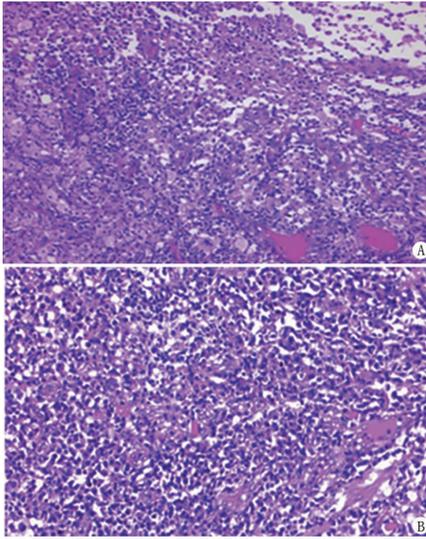


图2 患者术后左肾病理表现(HE染色, A. $\times 10$; B. $\times 20$)

高。肝功能检查有转氨酶水平升高。尿液分析可能显示尿道感染(UTI)迹象,其中包括脓尿、菌尿和血尿。尿液培养可能发现大肠杆菌、奇异变形杆菌、假单胞菌等。XGP目前尚无统一的诊断标准,术前常被误诊为其他肾脏病,故确诊主要靠术后病理学检查。

局灶性XGP可以使用抗生素和经皮肾穿刺引流进行治疗,如果病情没有改善,可以进行部分肾切除术或根治性肾切除术。对于诊断为弥漫性或晚期XGP的患者,治疗方法以根治性肾切除术为主。手术前后使用抗生素可控制局部感染并避免其他并发症。手术目的是切除所有病变组织,以免形成瘻管。如果发现瘻管形成,应及时予以修复^[10]。目前关于开放式肾切除(ON)和腹腔镜肾切除(LN)何种术式更具优势尚存在争议。由于该XGP的炎性反应性质,使腹腔镜肾切除术具有较高的挑战性,并且腹腔镜中转开腹肾切除的转化率为50%^[11]。

综上所述,由于XGP缺乏特异性的临床表现,使其术前诊断较为困难。术前应全面结合病史、实验室及影像学检查。腹部增强CT对XGP的术前诊断有较高的价值,同时能够准确评估肾脏与周围组织器官的关系,以便分期和指导治疗。此外术前诊断应与肾癌和肾结核加以鉴别。根治性肾切除术是主要的治疗方法,术前后需要积极抗感染治疗,以控制感染和减

少并发症的发生。

参考文献

- [1] Korkes F, Favoretto RL, Bróglia M, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 41 cases[J]. *Urology*, 2008, 71(2): 178-180. DOI:10.1016/j.urology.2007.09.026.
- [2] Siddappa S, Ramprasad K, Muddegowda MK, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis: a retrospective review of 16 cases[J]. *Korean J Urol*, 2011, 52(6): 421-424. DOI: 10.4111/kju.2011.52.6.421.
- [3] Goyal S, Gupta M, Goyal R. Xanthogranulomatous pyelonephritis: A rare entity[J]. *N Am J Med Sci*, 2011, 3(5): 249-250. DOI: 10.4297/najms.2011.3249.
- [4] Bansal K, Sureka B, Jain V, et al. Bilateral xanthogranulomatous pyelonephritis: morphologically rotund, functional lame [J]. *Indian J Nephrol*, 2015, 25: 255-256. DOI: 10.4103/0971-4065.149960.
- [5] Korkes F, Favoretto RL, Bróglia M, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 41 cases[J]. *Urology*, 2008, 71(2): 178-180. DOI: 10.1016/j.urology.2007.09.026.
- [6] Marinacci LX, Rosales I. Xanthogranulomatous pyelonephritis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10): 940. DOI: 10.1056/NEJM1710400.
- [7] Kim SW, Yoon BI, Ha US. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 21 cases[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(6): 1221-1224. DOI: 10.1007/s10156-013-0611-z.
- [8] Lee JH, Kim SS, Kim DS. Xanthogranulomatous pyelonephritis: "Bear's paw sign"[J]. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 2019, 103(1): 31. DOI: 10.5334/jbsr.1807.
- [9] 黄晶晶, 袁阳光, 韩丽莹, 等. 黄色肉芽肿性肾盂肾炎与囊实性肾盂鳞状细胞癌的CT鉴别诊断[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(11): 1883-1887. DOI: CNKI;SUN;LCFS.0.2018-11-029.
- [10] Chandanwale SS. Xanthogranulomatous pyelonephritis: unusual clinical presentation; a case report with literature review[J]. *Family Med Prim Care*, 2013, 2(4): 396-398. DOI: 10.4103/2249-4863.123942.
- [11] Campanario-Pérez R, Súz-Marengo R, Amores-Bermúdez J, et al. Laparoscopic nephrectomy for the management of xanthogranulomatous pyelonephritis: still a challenging procedure[J]. *J Endourol*, 2018, 32: 859-864. DOI: 10.1089/end.2018.0467.

(收稿日期: 2020-08-30)

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

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

电话: 0311-85901735

E-mail: ynbzz@163.com

网址: <http://www.ynbzz.com>

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.017

罕见病例

成人先天性动脉导管未闭合并心脏原发性神经纤维瘤 1 例

刘莉, 刘云, 宋汉香, 赵敏

基金项目: 重庆市自然科学基金(cstc2018jcyjAX0321)

作者单位: 400037 重庆, 陆军军医大学新桥医院心内科(刘莉), 放射科(刘云), 病理科(宋汉香), 麻醉科(赵敏)

通信作者: 赵敏, E-mail: 1281352@qq.com

【关键词】 先天性心脏病; 动脉导管未闭; 神经纤维瘤; 诊断; 治疗

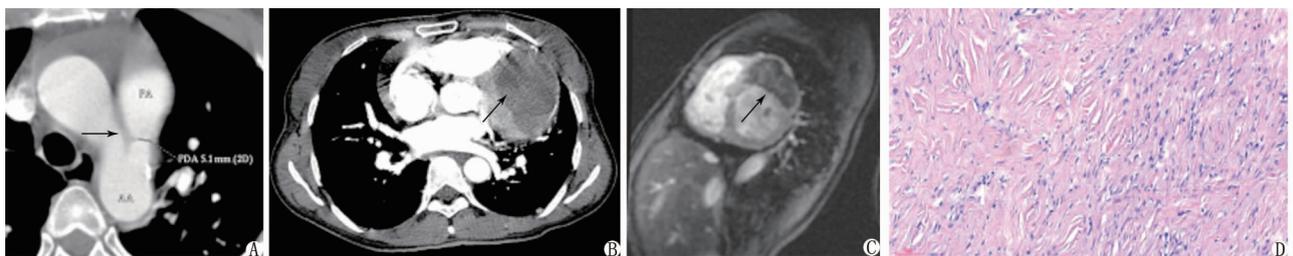
【中图分类号】 R541.1; R739.4 【文献标识码】 B

患者, 女, 39 岁, 主诉反复胸闷 2 个月, 加重 10 d, 于 2018 年 12 月 28 日入院。入院前 2 个月无明显诱因出现胸闷, 活动后明显, 休息后缓解, 伴明显咳嗽, 可感乏力不适, 偶发大汗淋漓, 无咯血、心前区疼痛, 外院考虑“感冒”, 治疗后病情可明显缓解, 但反复发作。入院前约 10 d 患者症状加重, 夜间需半卧位, 并逐渐出现小便发黄、量少及双下肢水肿。入院查体: 心率 73 次/min, 心律齐, 胸骨左缘第二肋间可闻及连续性杂音; 双下肢重度凹陷性水肿。实验室检查: B 型促尿钠排泄缩氨酸 1 290 pg/ml; 糖类抗原 CA19-9 48.29 U/ml, CA125 192.6 U/ml。心脏超声: (1) 动脉导管未闭(内径 0.5 cm, 左向右分流), 肺动脉增宽; 三尖瓣、肺动脉瓣中度反流, 反流压差明显增高; (2) 左心室外侧壁等回声肿块, 左心室腔受压变形缩小, 收缩功能偏低; (3) 心包积液; 胸部 CT(图 1A、B): (1) 动脉导管未闭, 直径约为 0.51 cm, 肺动脉增宽, 主干直径约为 3.7 cm; (2) 左心室外侧壁稍低密度肿块, 大小为 6.8 cm × 4.4 cm × 4.0 cm, 边界清楚, 密度均匀; (3) 双肺感染。心脏 MR(图 1C): (1) 先天性动脉导管未闭伴继发性肺动脉高压; (2) 左心室外侧壁 T₁WI 等信号、T₂WI 稍高信号肿块, 信号均匀, 边界较清, 首过灌注病灶强化程度较正常心肌低, 延迟期病灶明显不均匀强化。心电图: (1) 窦性心动过速; (2) I、aVL 导联见异常 Q 波。患者于 2019 年 1 月 4 日行手术治疗见: (1) 全心增大, 肺动脉明显增宽、压力增高; (2) 动脉导管未闭, 直径为 0.6 cm; (3) 左心室外侧壁心肌内占位, 大小为 7.0 cm × 5.0 cm × 4.0 cm, 呈浅黄色, 结构致密,

与周围心肌粘连紧密; 手术结扎未闭的动脉导管, 切除左心室外侧壁肿瘤。病理检查: 灰白小灶黄褐色不规则包块 1 枚, 大小为 7.0 cm × 4.5 cm × 4.0 cm, 表面粗糙, 切面黄白色, 实性, 质中偏软。镜下病理示肿瘤细胞排列疏松, 且弥漫浸润受累神经, 部分肿瘤透明变性, 瘤细胞主要为纤细的梭形细胞, 呈波浪状, 细胞质淡染, 核梭形或卵圆形, 梭形核纤细, 弯曲, 深染, 部分瘤细胞可呈上皮样, 间质多数为胶原纤维, 少量为黏液样物质(图 1D)。免疫组织化学标记: Vimentin、CD34、SMA、S-100 阳性; CK、EMA 散在少量弱阳, Ki-67 < 2%。病理诊断: 神经纤维瘤。术后半年复查, 患者临床症状缓解, 肿瘤未见复发。

讨论 动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是常见的先天性心脏病, 占先天性心脏病的 10% ~ 21%, 以女性多见^[1]。若治疗不及时, 绝大部分可导致肺动脉压力增高, 艾森曼格综合征发生率可高达 50%^[2]; 因受地域诊疗水平、经济状况及患者重视程度等因素影响, 我国动脉导管未闭早期诊断率、早期治疗率均较低, 故往往成年患者就诊时已合并重度肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)。PDA 术后 PAH 不能完全恢复正常, 且可能出现再次加重的风险, 使患者出现右心衰竭症状^[3]。先天性动脉导管未闭如未合并其他心脏器质性病变, 目前以介入封堵治疗为主, 本例患者因合并心脏肿瘤, 故采取开胸动脉导管结扎术。

神经纤维瘤是一种神经源性良性肿瘤, 起源于鞘内的神经膜细胞, 质软, 无明显包膜; 本病可发生于周围神经的任何部



注: A. 胸部 CT 增强示主-肺动脉间见未闭的动脉导管(箭头); B. 胸部 CT 增强(动脉期)示左心室外侧壁低强化肿块(箭头), 边界清楚; C. 心脏 MR 增强(动脉期)示左心室外侧壁低强化肿块(箭头), 边界清楚; D. 心脏神经纤维瘤镜下检查, 瘤细胞为纤细的梭形细胞, 呈波浪状, 细胞质淡染, 核梭形或卵圆形, 梭形核纤细, 弯曲, 深染, 间质为胶原纤维(HE 染色, ×20)

图 1 患者影像学检查及病理检查结果

位,也可发生在神经末梢或沿神经干的任何部位。单发神经纤维瘤为周围神经纤维成分局限或弥漫性增生所形成的瘤样肿物,好发于四肢和头面部,原发于心脏的神经纤维瘤极为罕见,Pung 于 1954 年首次报道,既往国内外文献多以个案报道为主;本病病程长,肿瘤生长缓慢,患者早期常无明显临床症状,随肿瘤逐渐增大,可阻塞压迫心腔而影响患者心功能,出现相应的临床症状,如呼吸困难、胸闷、乏力等,还可能引发心力衰竭、肺与体循环栓塞等严重并发症,甚至导致患者猝死^[4]。神经纤维瘤不易恶变,外科手术切除是其首选治疗方式,术后不辅以放疗,预后良好。本病需与其他心脏常见良性肿瘤鉴别,如心脏黏液瘤、心脏横纹肌瘤等。心脏黏液瘤多见于左心房,呈息肉或葡萄状突入心腔内生长,常有瘤蒂附着于房间隔,瘤体可随心动周期而活动。心脏横纹肌瘤多见于婴幼儿,常累及心室壁及房室瓣,大约 80% 的心脏横纹肌瘤与结节性硬化症有关^[5]。

PDA 与神经纤维瘤发病机制具有明显差异,目前并无研究表明其具有相关性,本例患者两种病变同时出现多系偶然

事件。

参考文献

- [1] 王志远,金梅,王霄芳,等. 成人动脉导管未闭合并重度肺动脉高压介入治疗及随访研究[J]. 心肺血管病杂志,2020,39(1):19-22. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2020.01.005.
- [2] 李海嵘,陈关良,方小丽,等. 成人动脉导管未闭合并重度肺动脉高压介入治疗术后分析[J]. 中国介入心脏病学杂志,2018,26(7):377-380. DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2018.07.004.
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志,2015,23(2):61-69. DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2015.02.001.
- [4] 张文刚. 原发性心脏肿瘤外科治疗效果及预后的影响因素研究[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(5):685-687.
- [5] 李敏,郭晨,吕永会,等. 常见心脏肿瘤的诊疗思路[J]. 心血管病学进展,2019,40(1):100-103. DOI:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.01.028.

(收稿日期:2020-06-29)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.018

罕见病病例

原发于子宫内弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例

董朝玉,胡红文,岳红萍,周喆焱,王秀芳,李寅

基金项目:云南省应用基础研究计划项目(2018FD118)

作者单位:650011 昆明,云南省第三人民医院妇科(董朝玉、胡红文、岳红萍、李寅),病理科(周喆焱),病案统计科(王秀芳)

通信作者:李寅,E-mail:15825255619@163.com

【关键词】 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;异时性双重癌;利妥昔单抗;生殖系统;诊断;治疗

【中图分类号】 R551.2 【文献标识码】 B

患者,女,76 岁,主因 B 型超声检查发现宫腔占位 1 d 于 2019 年 6 月 14 日入院。生育史 4-0-0-4(足月顺产)。患者既往月经规律,47 岁自然绝经。绝经后无阴道流血、流血等症状。既往有高血压病史 10 余年,血压控制可;2000 年 1 月诊断膀胱移行上皮乳头状癌,行膀胱肿瘤及部分膀胱切除术,术后规律放化疗;有输血史。6 月 13 日患者常规妇科 B 型超声检查示:子宫内实性占位,大小 5.1 cm × 5.0 cm × 4.1 cm,边界不清,形态不规则,血流信号丰富,肿块与内膜关系无法辨认(图 1)。妇科检查:外阴老年型;阴道畅,阴道黏膜皱襞消失,有局部充血点;宫颈萎缩、光滑、无触血;宫体后位,正常大小、质硬,无压痛;双附件区未及明显异常。浅表淋巴结未触及肿大。查肿瘤标志物未见异常;宫颈液基细胞学(TCT)正常,人乳头瘤病毒(HPV)阴性。盆腔 MR:子宫腔占位,侵及子宫肌层、右侧输卵管及附件可能;腹部 B 型超声未见异常。6 月 18 日在全麻下行分段诊刮术。宫颈管未刮出组织,宫腔刮出组织病检结果示:免疫组化 CK(-)、CK20(-)、Ki-67(+ ,约 70%)、P53(-)、S100(-)、CD34(-)、Actin(-)、Desmin(-)、EMA(-)、CD3

(+ ,约 10%)、CD20(+)、CD117(-)、DoG1(-)、LCA(+)、SMA(-)、Inhibin(-)、CK-P(-)、MUM-1(+)、Bcl-2(+)、Bcl-6(-)、C-myc(+) ,约 10%) ,诊断:(宫腔)弥漫大 B 细胞淋巴瘤(non-GCB)(图 2)。建议患者进一步化疗,患者拒绝,签字出院。于外院行骨髓穿刺检查未见异常细胞;全身 PET-CT 检查提示病灶位于子宫腔,右侧附件区受累,其余未见病灶。予以患者 R-CHOP 方案化疗,2 个疗程后患者出现呼吸困难、喘息严重,暂停化疗,经积极治疗后上述症状好转,患者拒绝再次化疗。此后患者间断口服乌苯美司胶囊及中药治疗,2020 年 6 月随访,患者一般情况良好,生活自理,精神可,无特殊不适。

讨论 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(NHL)常见类型,发病率占 NHL 的 31%~34%,亚洲国家可达 >40%^[1]。DLBCL 可以原发于淋巴结或结外起病,是一组在形态学、细胞遗传学、免疫表型、临床表现及预后等方面具有很大异质性的疾病;既往文献报道该病可原发骨髓、脾脏、乳腺、双肺、双侧肾上腺、鼻咽部、回盲部、

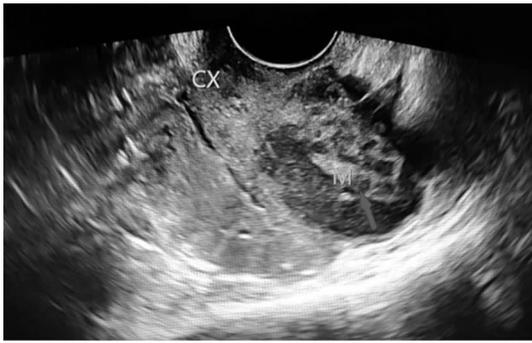
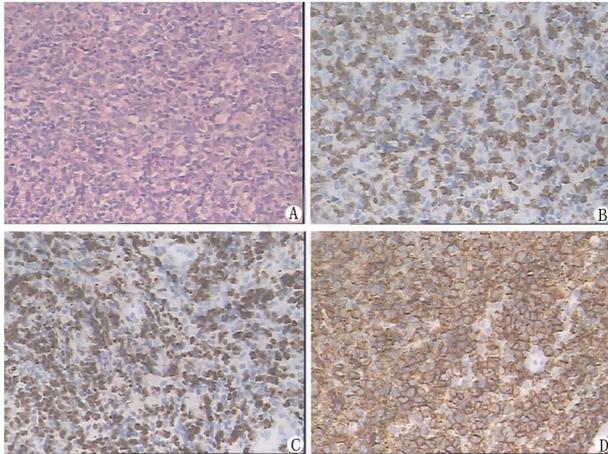


图 1 患者 B 型超声检查结果



注:A. HE 染色(×200);B. CD3 阳性(×200);C. Ki-67 阳性(×400);D. CD20 阳性(×200)

图 2 宫腔组织病理检查结果

胸壁、尺神经、子宫及双侧附件等部位^[2,4]。其中原发于女性生殖系统的 DLBCL 诊断标准为:(1)以生殖系统病变为首发症状,可累及临近器官或淋巴结;(2)外周血、骨髓无异常细胞;(3)既往无淋巴瘤病史^[5]。原发于子宫腔的 DLBCL 比较罕见,患者可出现阴道不规则流血、流血、下腹痛的表现,B 型超声、CT、MR 检查可提示盆腔有肿物,其中 PET-CT 对 DLBCL 分期诊断准确率为 91.9%^[6-7]。本例患者绝经后无异常阴道流血、流血、腹痛等临床表现,因常规妇科 B 型超声检查意外发现宫腔内占位病变,行分段诊刮后病理检查明确诊断为 DLBCL,骨髓穿刺检查未见异常细胞,全身 PET-CT 示病灶位于子宫,右侧附件受累;患者既往无淋巴瘤病史,故确诊为原发于子宫的 DLBCL。且患者既往有膀胱移行上皮乳头状癌病史,是同一患者 2 个不同器官、相隔 6 个月以上发生的原发性恶性肿瘤,属异时性双重癌,实属罕见。

目前 DLBCL 的临床一线化疗方案为利妥昔单抗联合 CHOP 方案(即 R-CHOP 方案,利妥昔单抗+环磷酰胺+表柔比星+长春新碱或长春地辛+泼尼松),利妥昔单抗是一种针对 CD20 阳性细胞设计的靶向治疗药物,既往文献报道,利妥昔单抗可导致呼吸困难、间质性肺疾病或急性呼吸窘迫综合征(ARDS),治疗包括停用利妥昔单抗、使用糖皮质激素及呼吸支持^[8-10]。本例患者化疗期间出现呼吸困难、喘息严重,考虑出现药物引起的 ARDS,停用化疗药物后经积极治疗患者症状缓解。

化疗联合中药治疗也可提高疗效,胡姗姗等^[11]研究指出,对于 DLBCL 患者,参麦注射液联合化疗能提高机体免疫功能和临床疗效,减轻化疗对机体的损伤和不良反应,本例患者 R-CHOP 方案化疗 2 次,目前间断性口服中药治疗,现一般情况可,将继续随访。DLBCL 采用标准的一线方案规范化治疗,5 年总生存率可达 60%~70%^[12]。

原发于子宫内的 DLBCL 发病率极低,诊断需要依靠组织病理学,排除子宫内膜、子宫颈及子宫体恶性肿瘤。临床医师需提高对本病的认识,减少漏诊及误诊,诊断明确后,尽早规范治疗,提高患者生存率。

参考文献

- [1] Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Pathology, 2018, 50(1): 74-87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.006.
- [2] 李青,张云岗,路军,等.原发 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 9 例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志, 2019, 35(4): 388-392. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.04.003.
- [3] 胡紫玥,卢漫.超声造影诊断尺神经弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例[J].中华超声影像学杂志, 2019, 28(4): 364. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2019.04.018.
- [4] 刘璐,李月红,王玉荣,等.原发性子宫及双侧附件弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例[J].实用妇产科杂志, 2018, 34(12): 957-958.
- [5] Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 88 cases[J]. Adv Anat Pathol, 2001, 8(4): 200-217. DOI: 10.1097/00125480-200107000-00002.
- [6] 王光演,郑飞云.原发子宫内膜弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例[J].温州医科大学学报, 2017, 47(12): 919-920, 923. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2017.12.015.
- [7] 王万里,董志辉,郭淑利,等. PET-CT 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊治中的应用[J].中国 CT 和 MRI 杂志, 2019, 17(3): 146-149. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.03.044.
- [8] Ohmachi K. Diffuse large B-cell lymphoma: standard treatment and research questions[J]. Rinsho Ketsueki, 2019, 60(9): 1193-1198. DOI: 10.11406/rinketsu.60.1193.
- [9] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会.中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版)[J].中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.019.
- [10] 黄辰,陆志伟,杨玉琼,等.利妥昔单抗相关间质性肺疾病临床特点分析[J].中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(10): 730-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.10.005.
- [11] 胡姗姗,施方静,黄沆,等.参麦注射液联合化疗对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床疗效[J].中成药, 2019, 41(7): 1747-1749. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.07.056.
- [12] Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YA. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors[J]. Arkh Patol, 2019, 81(3): 59-65. DOI: 10.17116/patol20198103159.

(收稿日期: 2020-06-15)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2021. 03. 019

综 述

脑淀粉样血管病相关疾病的临床特征研究进展

杨林肖,原梦综述 王建秀审校

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 王建秀, E-mail: ytb19711231@163.com

【摘要】 脑淀粉样血管病(CAA)是 β -淀粉样蛋白(A β)沉积在软脑膜和大脑皮质血管壁中引起的一种脑小血管疾病。随着人口的老龄化,其在老年患者中很常见,发病率较高,临床上常与多种类型的脑损伤有关,但发病形式隐匿、临床表现多样且不具有特异性,因此识别这种疾病以避免高风险药物的使用至关重要。文章就 CAA 的定义、流行病学及 CAA 相关疾病临床表现的研究进展作一综述。

【关键词】 脑淀粉样血管病;相关疾病;临床表现

【中图分类号】 R597⁺.2 **【文献标识码】** A

Research progress of clinical characteristics of cerebral amyloid angiopathy related diseases Yang Linxiao, Yuan Meng, Wang Jianxiu. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Province, Harbin 150000, China
Corresponding author: Wang Jianxiu, E-mail: ytb19711231@163.com

【Abstract】 Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a type of cerebral small blood vessel disease caused by β -amyloid protein (A β) deposited in the pia mater and cerebral cortex blood vessels. With the aging of the population, it is very common in elderly patients, with a high incidence, and is often clinically related to various types of brain injury, but the form of the disease is hidden, the clinical manifestations are diverse and not specific, so it is recognized Disease avoiding the use of high-risk drugs is essential. This article reviews the research progress of the definition, epidemiology, and clinical manifestations of CAA-related diseases.

【Key words】 Cerebral amyloid angiopathy; Related diseases; Clinical characteristics

脑淀粉样血管病(CAA)是老年人一种独立的脑血管病,常与老年人原发性、非外伤性、非高血压性脑出血相关,随着老年人群中抗凝、溶栓、抗血小板等药物的普遍使用,CAA 相关性脑出血在临床上很常见。此外 CAA 还可表现为短暂性局限性神经系统症状、脑缺血性病损、认知障碍和痴呆,以及 CAA 相关炎症反应引起的亚急性白质脑病等。由于 CAA 的临床表现众多,如诊断不及时可能会导致有出血风险药物的使用,因此总结 CAA 相关疾病较为全面的临床表现具有重要意义。

1 脑淀粉样血管病概述

脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一种与年龄相关的进行性脑小血管疾病(cSVD),其病理特征是 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)在大脑皮质的中小型动脉血管壁及软脑膜毛细血管中积累所致,严重程度会随着年龄的增长而增加^[1]。 β -淀粉样蛋白的沉积会导致脑血管的退行性改变,出现血管壁增厚、平滑肌破坏、内皮功能障碍、微动

脉瘤、血管破裂、血脑屏障破坏及持续的炎性反应等。CAA 最常见于老年人和阿尔茨海默病(AD)患者,与老年人原发性脑叶出血和认知功能减退密切相关,近年来也被认为是血管性认知障碍和痴呆的重要危险因素。

CAA 发病率随年龄增长而增加,但在一般的老年人中,很难评估其确切的患病率,因为诊断的金标准依赖于尸检时对脑组织的病理检查。尸检研究表明,年龄在 60~69 岁之间 CAA 的患病率约为 30%,在 70~89 岁的年龄段中患病率超过 50%,在 90 岁以上的人群中患病率超过 70%^[2-3]。约 50% 60 岁以上的老年人受到 CAA 的影响,在无临床症状的老年人中发现 CAA 的比例为 23%~57%,通常 CAA 在脑出血和痴呆症患者中的发病率更高。相对于所有原因引起的脑出血 CAA 约占 10%,但在脑叶出血的情况下,由 CAA 引起出血的可能性增加至 30% 以上^[2],并以女性占多数。研究显示在 50% 以上的老年痴呆症患者和 80% 以上的 AD 患者中均发现了 CAA,并且在非痴呆症患者中

也很普遍,患病率为 20~40%^[4-5]。

2 临床特征

轻度 CAA 可无相应的临床表现,而重度 CAA 引起的脑血管疾病,表现为复发性或多发性脑叶出血,短暂性局灶性神经系统症状,认知障碍和痴呆,以及由 CAA 相关炎性反应引起的亚急性白质脑病等与多种类型的脑损伤有关。其中出血性病病变的发展包括脑叶出血、皮质微出血、皮质表面含铁血黄素沉积及局灶性凸性蛛网膜下腔出血;缺血性病病变包括皮质微梗死和白质的缺血性改变。

2.1 CAA 相关出血性病变

2.1.1 脑叶出血(ICH):CAA 是老年人脑叶出血(intracerebral hemorrhage, ICH)最常见的原因之一,占非外伤性脑出血的 15%~40%^[6],55 岁以上发生自发性 ICH 时均应考虑 CAA 的诊断。CAA 相关出血的部位常发生在大脑后部的皮质或皮质下区域,也可能影响小脑半球。这种模式主要与淀粉样蛋白沉积的位置分布有关,它们更易发生于颞叶和枕叶的皮质、皮质下小动脉血管壁中。CAA 相关 ICH 最常保留较深的大脑结构,如基底神经节、丘脑、脑干等,这些结构在高血压性出血中更常见^[7]。但高血压和 CAA 都随着年龄的增长而增加,并且经常并存,因此医生常无法准确诊断与 CAA 相关的 ICH。通过病史或影像学检查确定的多发性 ICH 史有助于 CAA 相关 ICH 的诊断。CAA 相关 ICH 临床表现随出血的大小、部位和范围及既往存在脑损伤的情况而变化,可引起癫痫发作,脑膜刺激症状,头痛,短暂性偏瘫,意识障碍,失语症和视野缺损等局灶性神经系统表现,病情严重可直接导致患者死亡。但这些症状往往不容易与其他脑血管疾病相鉴别,从而被误诊,导致抗凝、溶栓或抗血小板等药物的使用,诱发或加重 ICH 风险。CAA 相关 ICH 的总病死率在 10%~40% 之间,进一步发病的主要原因是复发性出血,其发生率比高血压性 ICH 高,每年的复发率约为 10%^[1]。

2.1.2 皮质微出血(CMBs):皮质微出血(cerebral microbleeds, CMBs)在 CAA 患者中很常见,这种多无临床症状的微出血仅在磁共振梯度回波 T₂ 加权像(T₂WI)和磁敏感加权成像(SWI)上表现为单个或多个圆形或类圆形低信号的腔隙,直径通常为 2~5 mm,主要分布在后皮质区域的脑叶上,颞叶和枕叶的发生率较高,倾向聚集在血肿和新的微出血部位附近,并且优先发生在淀粉样蛋白沉积物局部增加的区域,这表明淀粉样蛋白沉积严重程度的增加可能与该区域出血风险的增加有关。在临床诊断为可能的 CAA 患者中,

约 73% 的患者磁共振检查显示有 CMBs^[8]。明确排除颅脑外伤、缺血性脑卒中、动静脉畸形、出血性肿瘤及血管炎等脑出血的其他原因后,同时存在多个微出血点并且聚集在同一脑叶时,可引起亚临床脑实质损害,对于判断老年人患有严重的 CAA 具有高度特异性,可作为 CAA 的诊断指标,阳性预测值高达 87.5%^[9]。在患有大叶 ICH 的老年患者中,微出血的发生率比大出血更常见,约 50% 的患者经历了新的多处微出血,并且与疾病的进展及复发性脑出血相关^[7]。

2.1.3 皮质表面含铁血黄素沉积(cSS):皮质表面含铁血黄素沉积(cortical superficial siderosis, cSS)是血液分解产物含铁血黄素在大脑皮质、皮质下间隙和潜在皮质凸状部位的线性沉积所致,在 T₂WI 或 SWI 上表现为线性或双线性低信号,而在 T₁ 加权像(T₁WI)或液体衰减反转恢复序列(FLAIR)上没有相应部位的高信号^[10]。cSS 在临床上可能没有任何表现,或仅表现为局灶性癫痫发作或短暂性局灶性神经系统症状发作,很容易被误诊为短暂性脑缺血发作(TIA),而使用抗血小板或抗凝治疗,从而诱发 CAA 相关 ICH 的发生^[11]。研究表明,普通人群中 cSS 的患病率从 0.7%~1.4% 不等,因 AD 引起的痴呆症患者 cSS 的患病率上升至 7.1%,在 CAA 患者中 cSS 的患病率高达 40%~60%,而在非 CAA 相关的 ICH 和脑小血管疾病患者中很少见^[10-12]。近年来 cSS 已被确定为 CAA 典型的影像学标志物,2010 年 Linn 等在修改的 Boston 标准中纳入了 cSS 作为诊断标准的一部分,可将 CAA 的检测敏感度提高近 5% (从 90% 到 95%),而又不影响特异度^[9]。cSS 反映出广泛携带淀粉样蛋白的皮质和软脑膜血管破裂,并且 cSS 的数量增加和多灶性与 CAA 患者发生 ICH 的风险密切相关,被认为是未来大叶 ICH 风险的标志^[11]。

2.1.4 局灶性凸性蛛网膜下腔出血(cSAH):局灶性凸性蛛网膜下腔出血(convexity subarachnoid hemorrhage, cSAH)是指出血局限于大脑皮质半球凸面的蛛网膜下腔,常累及相邻的数个脑沟,而不累及邻近的脑实质或延伸至半球间裂、基底池或脑室,是 CAA 一种常见的影像学表现。与 CAA 相关 ICH 同时出现的 cSAH,被认为是由于脑实质出血扩展到蛛网膜下腔而引起的,而单独发生的 cSAH 主要由 CAA 引起的软脑膜血管破裂所致,因此,cSAH 可能是血管脆弱性的标志^[13]。在 T₂WI 上表现为蛛网膜下腔的线样低信号,累及一个或多个脑沟,同时 T₁WI 或 FLAIR 上出现相应部位的高信号^[14]。cSAH 的发病率较低,在老年人中较少见,60 岁以上的老年人中 CAA 是引起 cSAH 最

常见的原因^[15]。急性 cSAH 患者在临床上常表现为短暂性局灶性神经系统症状,也容易被误诊为 TIA,从而使用抗栓药物增加 ICH 风险。cSAH 的存在不仅是提示潜在 CAA 的影像学标志,而且还是复发性 ICH 的有力预兆,对预后具有重要意义,伴有 cSAH 的 CAA 患者预后较差,未来发生复发性 ICH 和死亡的风险很高^[16]。

2.2 CAA 相关短暂性局灶性神经系统发作(TFNE)

短暂性局灶性神经系统发作(transient focal neurological episodes, TFNE)也被称为“淀粉样咒语”,在 CAA 患者中发生率约为 14%^[17],是 CAA 的第二大常见临床表现,仅次于具有急性神经功能缺损的脑微出血和大出血。TFNE 的临床表现可分为两类,阳性症状包括“先兆样”扩散性感觉异常,阳性的视觉现象或肢体抽搐;阴性症状为类似 TIA 发作的表现,如突然发作的肢体无力,吞咽困难或视力减退等,一项研究表明,在 TFNE 患者中,阳性和阴性症状发生率分别为 52% 和 48%^[18]。通常表现为反复发作的、刻板的、短暂的、局灶性神经系统症状,发作时间从几秒到几分钟不等,持续时间不超过 30 min^[9]。其发作形式类似于典型的 TIA,偏头痛先兆样表现和痫性发作样的局部运动症状等,经常被误认为是癫痫发作、偏头痛或 TIA,从而延迟或错过对 CAA 的诊断。因此,对所有描述非典型的复发性局灶性神经症状发作的患者,无论其确切性质如何,均应行头部磁共振检查包括 T₂WI、FLAIR、弥散加权成像(DWI)等,多个序列联合应用更有价值。最近的一项研究表明,TFNE 可能是 CAA 最早的临床标志,影像学检查上常与 CAA 出血性病变更尤其是 cSS 或 cSAH 密切相关,并且也可能与随后发生 ICH 的风险增加相关^[19]。因此对 CAA 相关 TFNE 的识别至关重要,从而可避免抗血栓药物用于有潜在出血风险的患者。对于反复出现 TFNE 应用抗血栓药难以预防的患者,应考虑 CAA 相关 TFNE 的可能。

2.3 CAA 相关缺血性病变更

2.3.1 皮质微梗死:CAA 相关缺血性病变更导致的微小梗死病灶通常位于大脑皮质,称为皮质微梗死,好发于 CAA 严重程度较高的枕叶,是 CAA 等脑小血管病新型的影像学标志物^[17]。研究表明,CAA 相关的微小皮质梗死与普通微栓塞在磁共振上的特征是不同,一般直径 ≥ 5 mm、较大的病灶主要由微栓塞引起,而直径在 0.2~0.5 mm 之间较小的病灶与 CAA 密切相关^[20]。皮质微梗死可能是 β -淀粉样蛋白沉积增加的结果,发生在受 CAA 影响的完整小动脉中,这些小动脉的特征是淀粉样蛋白广泛积累,导致血管壁增厚、平

滑肌破坏和管腔狭窄,容易发生灌注不足和/或阻塞^[21]。研究显示,CAA 患者中皮质微梗死的发生率明显高于非 CAA 患者,在 CAA 相关 ICH 的患者中很常见,发病率约为 23%^[17],多发的脑微出血是皮质微梗死的独立预测指标,两者可能与 CAA 患者的认知障碍及运动功能恶化有关,但与 CAA 严重性的关系并不完全明确。CAA 相关的皮质微梗死可能无任何临床表现,也可能以 TIA 或轻度卒中的形式出现,一般在梗死急性期(1~2 周)DWI 上可呈限制扩散的高信号病灶^[20]。

2.3.2 白质的缺血性改变:脑白质的缺血性改变影像学上表现为白质高信号(white matter hyperintensities, WMH),也称为白质疏松,在老年患者中很普遍,现已明确 CAA 与 WMH 的存在和严重程度密切相关,是 CAA 的常见影像学特征^[17,22-23],在 T₂WI 或 FLAIR 成像上表现为双侧侧脑室周围或皮质下白质多发的点状、斑片状或融合性高信号病灶。研究发现,高达 77% 的 CAA 患者 CT 检查显示有 WMH 的改变,并发现 CAA 患者中发生脑白质高信号病变的体积远大于正常老年人、阿尔茨海默病及认知功能下降的患者,WMH 的分布呈多发性,主要位于以枕叶为主后皮质区域的脑叶上,与淀粉样蛋白的主要后部分布的特点相符^[9]。CAA 患者中 WMH 比健康的老年人或 AD 患者更为严重,在 CAA 晚期的情况下,WMH 量随时间迅速增加,1~2 年将会增加 18%。CAA 相关白质的缺血性改变是 ICH 复发的危险因素,与新发脑叶微出血有关,可用于衡量与 CAA 相关的脑损伤。

2.4 CAA 相关认知障碍和痴呆 CAA 在老年痴呆患者中更为普遍,发病率为 64.0%~84.9%,它在脑实质中的分布主要位于海马和皮质区域,可能与 CAA 引起的认知障碍有关,但至今尚无明确的潜在致病机制^[24]。CAA 相关的认知能力下降可能与疾病中发生的多种缺血性和出血性病变更的累积及炎症反应有关。虽然轻度认知障碍和痴呆在临床诊断的 CAA 患者中非常普遍,但认知障碍与其他与年龄相关的脑部疾病不可避免的重叠,很难评估 CAA 对老年人认知功能障碍的具体作用,然而在各种基于人群的研究中,痴呆患者的 CAA 患病率始终高于认知完好的患者。CAA 的整体认知特征与 AD 的特征相似即执行功能障碍和处理速度受损,相对保留的情景记忆^[25]。大多数 AD 患者并存 CAA,在多达 80%~90% 的 AD 患者中已有报道,研究表明,患有 AD 和 CAA 的患者认知能力要低于无 CAA 的 AD 患者^[26]。虽然越来越多地认识到 CAA 与认知障碍和痴呆之间的关联,但病例报道表

明,CAA 可以表现出其他行为和精神症状,包括谵妄、抑郁和性格改变等,由于报道的数据较少,有待进一步研究^[27]。

2.5 CAA 相关炎性反应引起的亚急性白质脑病
CAA 可伴有明显的炎性反应,表现为对免疫抑制疗法有反应的亚急性白质脑病,是一种罕见但日益得到认可的可逆性脑病综合征^[28]。CAA 炎性反应主要包括两种:一种是血管周围炎性细胞浸润所致的血管周围炎性反应(CAA-related inflammation, CAA-RI);另一种是与 β -淀粉样蛋白相关的透壁性血管炎($A\beta$ -related angiitis, ABRA)。主要影响老年人群,平均年龄为 67 岁,其中 55% 的患者为男性。临床表现包括头痛、急性/亚急性认知能力下降、行为改变、癫痫发作和局灶性神经系统症状。在 214 例确诊病例分析的研究中显示,最常见的临床表现是认知功能减退占 48%,其他常见表现为癫痫发作和头痛分别占 32%^[29]。CAA 相关炎性反应具有炎性反应和水肿的影像学特征,在 T_2 WI 和 FLAIR 成像上通常显示皮质下或深部脑组织单发或多发白质高信号病灶,呈非对称性分布,SWI 可见皮质及皮质下多发微出血病灶,增强 MR 有时可见软脑膜强化。此外磁共振上还可发现 CAA 相关出血的影像学标志物,如 CMBs 和 cSS 等。另外 CAA 相关的炎性反应与脑脊液中抗 $A\beta$ 抗体的增加有关,因此抗 $A\beta$ 抗体可能是诊断的有用标志物^[30]。

CAA-RI 的诊断标准^[31]于 2011 年首次提出,随后在 2014 年进行了修订,可能的 CAA-RI 诊断标准需要符合以下各项条件:(1)症状的急性或亚急性发作;(2)年龄 ≥ 40 岁;(3)以下临床表现至少存在 1 种,包括头痛、意识下降、行为改变、局灶性神经系统症状和癫痫发作等;(4)在 T_2 WI 和 FLAIR 上存在位于皮质、皮质下或深部的单发或多发白质高信号病灶,呈非对称性并延伸至皮质下白质;(5)有 CAA 的影像学特征,存在单次/多次、皮质或皮质下出血病灶,包括大出血、微出血、cSS 等;(6)没有肿瘤、感染或其他原因。确定的 CAA-RI 需符合以上所有条件,并进行组织病理学检查以确诊:(1)血管壁内或血管周围炎性反应;(2)淀粉样蛋白沉积在受影响区域的皮质血管中^[31-32]。临床上应注意与可逆性后部脑病综合征(PRES)、急性播散性脑脊髓炎、进行性多灶性白质脑病、桥本脑病、单纯疱疹或自身免疫性脑炎和原发性免疫性脑炎多灶性白质脑病(PML)等疾病相鉴别^[28]。

CAA 相关炎性反应的患者通常比典型的 CAA 患者年轻,有高达 60% 的患者死亡或患有严重的后遗症,70% ~ 80% 的 CAA-RI 患者对皮质类固醇反应良

好,在临床和影像学上都有显著改善,但也存在 23% ~ 25% 的患者使用皮质类固醇治疗后,出现了病情的进展或复发^[33-34]。尽管此病临床相对少见,但由于大多数患者对免疫抑制疗法反应良好,因此早期识别和诊断这种潜在的可逆性疾病并进行及时有效的治疗具有重要意义。

3 小结

CAA 在老年人中越来越普遍存在,其发生率也随着年龄的增加而升高。对抗栓药物的普遍使用减少了老年人群缺血性脑卒中发生的同时,也增加了 CAA 导致脑出血的风险。CAA 的临床表现在不断发展与多种类型的脑损伤有关,且表现较为复杂,往往与其他脑血管疾病不易鉴别,因此临床医师应仔细全面的了解 CAA 相关疾病的临床表现,在考虑抗凝、溶栓、抗血小板治疗时应仔细评估患者是否有 CAA 的可能性,权衡抗栓治疗带来的风险与收益并制定出更合理的治疗方案。

参考文献

- [1] Rachdi I, Daoud F, Zoubeidi H, et al. Angiopathie amyloïde cérébrale ou atteinte des microvaisseaux cérébraux en rapport avec l'HTA : un challenge clinique [Cerebral amyloid angiopathy revealed or hypertension-related cerebral small vessel diseases: A clinical challenge] [J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2019, 68 (4): 279-282. DOI: 10.1016/j.ancard.2019.07.006.
- [2] Block F, Dafotakis M. Cerebral amyloid angiopathy in stroke medicine [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114 (3): 37-42. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0037.
- [3] 莫柳媚,代祥洋,董蛟璇,等. 脑淀粉样血管病研究进展 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24 (1): 72-74. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0021.
- [4] Gkanatsiou E, Portelius E, Toomey CE, et al. A distinct brain beta amyloid signature in cerebral amyloid angiopathy compared to Alzheimer's disease [J]. Neurosci Lett, 2019, 701: 125-131. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.02.033.
- [5] Charidimou A, Shoamanesh A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: The need for a balanced approach [J]. Int J Stroke, 2018, 13 (2): 117-120. DOI: 10.1177/1747493017741384.
- [6] 辛浩琳. 脑淀粉样血管病的研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32 (7): 970-972. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.07.013.
- [7] Weber SA, Patel RK, Lutsep HL. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies [J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18 (6): 503-513. DOI: 10.1080/14737175.2018.1480938.
- [8] Renard D, Tatu L, Thouvenot E. Infratentorial cerebral microbleeds in patients with cerebral amyloid angiopathy [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27 (9): 2534-2537. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.015.
- [9] Chen S, Tsai H, Tsai L, et al. Advances in cerebral amyloid angi-

- opathy imaging [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1278065681. DOI:10.1177/1786419844113.
- [10] Mendes A, Herrmann F, Scheffler M, et al. Cortical superficial siderosis: A descriptive analysis in a memory clinic population [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73 (4): 1467-1479. DOI: 10.3233/JAD-190619.
- [11] Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2017, 88 (17): 1607-1614. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003866.
- [12] Wollenweber F, Baykara E, Zedde M, et al. Cortical superficial siderosis in different types of cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2017, 48 (5): 1404-1407. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016833.
- [13] Raposo N, Charidimou A, Roongpiboonsopit D, et al. Convexity subarachnoid hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage: A prognostic marker [J]. *Neurology*, 2020, 94 (9): e968-e977. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009036.
- [14] Charidimou A, Boulouis G, Fotiadis P, et al. Acute convexity subarachnoid haemorrhage and cortical superficial siderosis in probable cerebral amyloid angiopathy without lobar haemorrhage [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89 (4): 397-403. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316368.
- [15] Yost M, Fiebelkorn C, Rabinstein A, et al. Incidence of convexal subarachnoid hemorrhage in the elderly: The mayo clinic study of aging [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (12): 104451. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104451.
- [16] Calviere L, Viguier A, Patsoura S, et al. Risk of intracerebral hemorrhage and mortality after convexity subarachnoid hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Stroke*, 2019, 50 (9): 2562-2564. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026244.
- [17] 朱婷珂, 徐俊. 脑淀粉样血管病非出血性表现及新型磁共振成像标志物研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21 (12): 1336-1338. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.12.028.
- [18] 孙金梅, 杨佳, 李继梅, 等. 脑淀粉样血管病相关短暂性局灶性神经症状发作的临床、影像及诊治分析 (附 3 例病例报告及文献复习) [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36 (5): 401-405. DOI: 1003-2754 (2019)05-0401-05.
- [19] Charidimou A. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurological episodes (CAA-TFNs): A well-defined clinical-radiological syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 406: 116496. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116496.
- [20] Ishikawa H, Ii Y, Shindo A, et al. Cortical microinfarcts detected by 3-Tesla magnetic resonance imaging: Differentiation between cerebral amyloid angiopathy and embolism [J]. *Stroke*, 2020, 51 (3): 1010-1013. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028202.
- [21] van Veluw S, Scherlek A, Freeze W, et al. Different microvascular alterations underlie microbleeds and microinfarcts [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86 (2): 279-292. DOI: 10.1002/ana.25512.
- [22] 张丽环, 张晓燕, 王贺波. 以消化道症状为首发表现的家族性淀粉样多发性神经病一家系报道并文献复习 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (11): 1103-1107. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.11.006.
- [23] 玛依拉·吐尔逊, 殷立新, 阿加儿·木合大. 阿尔茨海默病小鼠脑组织中微小 RNA-129 和淀粉样前体蛋白水平异常导致认知功能损伤的机制研究 [J]. *中国医药*, 2020, 15 (10): 1549-1553. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.10.015.
- [24] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27 (12): 1711-1722. DOI: 10.1177/0963689718795148.
- [25] Charidimou A, Boulouis G, Gurol M, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy [J]. *Brain*, 2017, 140 (7): 1829-1850. DOI: 10.1093/brain/awx047.
- [26] DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, et al. Cerebral amyloid angiopathy: Diagnosis, clinical implications, and management strategies in Atrial Fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (9): 1173-1182. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.724.
- [27] Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88 (11): 982-994. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314697.
- [28] Makarewicz K, Zarycańska K, Machowska-Sempruch K, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAARI): case report [J]. *Folia Neuropathol*, 2019, 57 (2): 205-210. DOI: 10.5114/fn.2019.86297.
- [29] Corovic A, Kelly S, Markus H. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13 (3): 257-267. DOI: 10.1177/1747493017741569.
- [30] Sakai K, Ueda M, Fukushima W, et al. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26 (12): 1487-1493. DOI: 10.1111/ene.14031.
- [31] Chung K, Anderson N, Hutchinson D, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82 (1): 20-26. DOI: 10.1136/jnnp.2009.204180.
- [32] Rajczewska-Oleszkiewicz C, Cyganek A, Stadnik A, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation—A case report presenting diagnostic difficulties [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52 (2): 298-305. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.12.014.
- [33] Schaumberg J, Trauscheid M, Eckert B, et al. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation [J]. *Nervenarzt*, 2018, 89 (6): 682-691. DOI: 10.1007/s00115-017-0469-x.
- [34] 梁沛哲, 杨沙, 沈燕, 等. β 淀粉样蛋白与阿尔茨海默病的关系及针刺干预研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17 (28): 56-59.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.020

综 述

蒽环类药物相关心脏毒性的研究进展

郭辅定, 赖燕秋综述 江洪审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81770364, 81530011)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科/武汉大学心脏自主神经研究中心/武汉大学心血管病研究所/心血管病湖北省重点实验室

通信作者: 江洪, E-mail: Hongj0505@126.com

【摘要】 蒽环类药物是治疗恶性肿瘤最有效的化疗药物之一, 临床广泛用于治疗血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤。心脏毒性是蒽环类药物潜在的严重不良反应, 也是限制其临床应用的重要考量因素。目前, 蒽环类药物相关心脏毒性尚缺乏有效的治疗手段, 早期监测和提前预防蒽环类药物相关心脏毒性的发生尤为重要。文章就蒽环类药物相关心血管疾病的发生机制、监测手段及防治策略进行综述, 以期临床防治蒽环类药物相关心脏毒性提供新思路。

【关键词】 蒽环类药物; 心脏毒性; 发病机制; 不良反应**【中图分类号】** R595.4 **【文献标识码】** A

Research progress of anthracycline-related cardiotoxicity Guo Fuding, Lai Yanqiu, Jiang Hong. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Jiang Hong, E-mail: Hongj0505@126.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81770364, 81530011)

【Abstract】 Anthracyclines are one of the most effective chemotherapeutics for the treatment of malignant tumors, and are widely used clinically to treat hematological malignancies and solid tumors. Cardiotoxicity is a potentially serious adverse reaction of anthracyclines, and it is also an important factor limiting its clinical application. At present, there is no effective treatment for anthracycline-related cardiotoxicity. Early monitoring and prevention of anthracycline-related cardiotoxicity are particularly important. This article reviews the occurrence mechanism, monitoring methods and prevention and treatment strategies of anthracycline-related cardiovascular diseases, in order to provide new ideas for the clinical prevention and treatment of anthracycline-related cardiotoxicity.

【Key words】 Anthracyclines; Cardiotoxicity; Pathogenesis; Adverse reaction

蒽环类药物由蒽环通过糖苷键与氨基糖连接而成, 故又称蒽环糖苷类抗生素, 由 H. Brockmann 在 1950 年首次命名, 其以高效的抗肿瘤疗效成为许多血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤化疗的基石^[1]。蒽环类药物半衰期较长, 可达 50 h, 其绝大部分在肝脏代谢, 后经胆汁排出^[2]。柔红霉素是首个合成用于临床治疗的蒽环类药物, 至今仍广泛用于实体肿瘤的治疗, 随后阿霉素、表阿霉素、吡喃阿霉素、米托蒽醌等蒽环类药物极大提高了肿瘤患者的远期生存率^[3]。然而, 蒽环类药物具有潜在的心脏毒性, 早在 1966 年即有研究报道蒽环类药物治疗可诱导心肌损伤, 甚至在高达 30% 的患者中观察到心脏毒性, 且随病情呈不可逆性改变^[1]。目前, 蒽环类药物导致剂量依赖性的不可逆转的心肌损伤已被广泛认可, 许多国内外的指南均对其临床特征、发生机制、监测手段及防治措施等相关问

题进行了探讨, 但各国制定的临床实践指南之间存在一定分歧^[4-6]。因此, 探讨防治蒽环类药物相关心脏毒性的最佳策略, 为有效的临床诊疗提供参考是目前肿瘤心脏病学发展的重要任务。

1 蒽环类药物致心脏毒性的发生机制

1.1 氧化应激 蒽环类药物通过非特异性的方式嵌入 DNA 碱基对之间, 促进拓扑异构酶裂解 DNA, 增加 DNA 断裂, 干扰 DNA 转录和 RNA 合成^[2,7]。目前认为, 铁介导的活性氧生成及其触发的氧化应激是蒽环类药物致心脏毒性的主要机制。高水平的活性氧可激活细胞毒信号, 导致 DNA 损伤、线粒体功能障碍、蛋白质合成减弱和钙超载^[8-9]。线粒体是活性氧产生的主要场所^[8], 蒽环类药物可触发铁蓄积在心肌细胞线粒体, 从而破坏脂质膜, 尤其是线粒体膜, 导致心肌线粒体 DNA 受损和脂质过氧化, 同时刺激活性氧生成, 加

速 Ca^{2+} 内流,导致心肌细胞能量代谢障碍,最终造成心肌细胞不可逆性损伤^[10-12]。

1.2 拓扑异构酶 拓扑异构酶 2 (topoisomerase 2, Top2) 与蒽环类药物诱导心脏毒性密切相关^[13-14]。哺乳动物中有两种不同的 Top2 亚型,即 Top2 α 和 Top2 β ,分别位于第 17 号和第 3 号染色体上。Top2 α 在细胞复制和增殖过程中起主要作用,蒽环类药物通过与 Top2 α 结合诱导肿瘤细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用,而 Top2 β 与蒽环类药物的长期不良反应有关,如心脏毒性和继发性恶性肿瘤。蒽环类药物与心肌细胞内的 Top2 β 结合可导致 DNA 双链断裂,引起心肌细胞死亡^[7,8,14]。研究表明,特异性敲除小鼠心肌细胞中的 Top2 β 基因,可以避免小鼠心肌细胞损伤^[13],提示 Top2 β 是治疗蒽环类药物相关心脏毒性的一个重要靶点。

1.3 铁死亡 铁死亡在蒽环类药物诱导的心肌病中发挥着关键作用^[10]。蒽环类药物可促进心肌细胞释放游离铁,导致线粒体膜脂质过氧化,进一步加速游离铁释放,蒽环类药物螯合游离铁,形成活性氧—阿霉素复合物,加速活性氧的生成。给予铁死亡抑制剂和高铁饮食可明显减轻心肌细胞内铁蓄积,避免线粒体结构和功能的破坏,显著降低心脏毒性发生^[10]。

1.4 染色质和 DNA 损伤 染色质和 DNA 损伤 2 种机制在蒽环类药物所致心脏毒性中发挥协同作用。Qiao 等^[15]在动物模型中模拟蒽环类药物临床用药剂量和疗程,通过 1.5 年的观察,发现只有同时具备染色质和 DNA 损伤 2 种机制的阿霉素才会导致心脏毒性发生,而只存在 DNA 损伤的依托泊苷和只存在染色质损伤的阿柔比星则不会造成心脏毒性。体外研究同样表明,当阿柔比星联合只具备 DNA 损伤的氨柔比星治疗时,可在功能上模拟阿霉素造成心脏组织电生理紊乱。这为通过化学修饰开发新的蒽环类药物提供了新思路。

1.5 炎症反应 炎症反应是蒽环类药物诱导心脏毒性的重要特征。新近研究表明,蒽环类药物可激活前列腺素 D2,前列腺素 D2 进一步诱导其受体 DP1 和 CRTH2 介导炎症反应。经蒽环类药物治疗的小鼠,其心肌细胞中 CRTH2 受体表达显著上调,通过敲除小鼠 CRTH2 受体或给予 CRTH2 受体抑制剂治疗可显著改善心脏功能,减少心肌细胞凋亡,降低病死率^[16]。

1.6 自噬与内质网应激 自噬能够维持细胞和组织在正常和应激条件下的平衡。研究表明,蒽环类药物会增加心肌细胞自噬空泡的形成,造成心脏损伤,抑制自噬启动和自噬小体形成能保护心脏功能,避免心肌

受损^[17-18]。此外,自噬和内质网应激可产生协同作用,内质网应激通过激活未折叠蛋白反应促进细胞自噬,加重细胞凋亡,因此抑制内质网应激和自噬可改善心肌细胞损伤^[19-20]。

1.7 促凋亡转录因子 p53 蒽环类药物可非特异性激活 p53,在抗肿瘤治疗同时促进心肌细胞凋亡。Saleme 等^[21]利用氧化还原代谢酶丙酮酸激酶 2 (PKM2)治疗肺肿瘤小鼠,发现 PKM2 可抑制心肌组织中凋亡蛋白 p53 活性,从而避免心肌细胞凋亡,同时 PKM2 可以激活肿瘤组织中 p53 表达,诱导肿瘤细胞死亡,从而在发挥抗肿瘤作用的同时避免心脏毒性发生。

1.8 基因变异 Garcia-Pavia 等^[22]对 171 例接受蒽环类药物治疗后出现心肌病的患者进行基因测序,发现化疗后心肌病患者出现了较多罕见蛋白变异,其中以肌联蛋白截短变异最显著,其能明显增加心肌细胞损伤、心力衰竭 (HF) 及房颤发生率。

2 蒽环类药物相关心脏毒性

2.1 蒽环类药物相关心脏毒性分类 根据发病时间的不同,蒽环类药物相关心脏毒性可分为 3 种类型:(1)急性心脏毒性,发生在单次给药或治疗 1 个疗程后,2 周内出现的临床症状,常表现为心脏传导紊乱和心律失常,多为暂时性的心肌损伤,可无明显的后遗症;(2)早发性慢性心脏毒性,在用药后 1 年内发生,这是临床最常见的心脏毒性,通常表现为左心室功能障碍,最终可发展为心力衰竭;(3)迟发性慢性心脏毒性,用药后数年甚至几十年后发生,可表现为心力衰竭、心肌病及心律失常等,严重影响患者生存质量和远期预后^[2,23]。

2.2 蒽环类药物相关心血管疾病 心血管疾病的发生是使用蒽环类药物治疗最严重的不良反应之一。对接受蒽环类药物治疗的 731 例患者进行 2 年的随访,发现随访期间任意时间点肌钙蛋白 T 异常率为 78.4%,二维超声心动图异常率 64.6%,三维超声心动图异常率 79.5%,期间 91.56% 的患者出现轻度心肌损伤^[24]。研究表明,每次使用蒽环类药物都会导致心肌细胞损伤,在单次给药数小时后心肌组织活检已经出现病理学的改变^[25]。心力衰竭是与蒽环类药物治疗关系最密切的心血管疾病,其发生率与蒽环类药物的累积剂量相关,蒽环类药物累积剂量 400 mg/m^2 时 HF 发生风险为 3% ~ 5%,550 mg/m^2 时为 7% ~ 26%,700 mg/m^2 时为 18% ~ 48%^[12,26]。韩国最新一项全国性回顾性队列研究发现,接受标准小剂量蒽环类药物显著增加晚期充血性 HF 发生风险^[27]。此外,

晚期心脏毒性也是儿童期肿瘤幸存者晚期发病率和非复发相关死亡率的主要原因, Feijen 等^[28]研究表明, 在接受蒽环类药物治疗的儿童期肿瘤幸存者中有着较高的 HF 发生风险。目前, 蒽环类药物治疗与心律失常之间关系的流行病学证据有限, 其确切发生率尚未知晓。基础研究表明, 经阿霉素治疗的犬会出现 ST 段抬高、T 波倒置、QT 间期延长、心律失常等异常心电图表现^[29]。

3 蒽环类药物相关心脏毒性的监测手段

3.1 生物标志物 蒽环类药物可破坏心肌细胞膜, 造成心肌细胞损伤, 因此心肌损伤标志物如肌钙蛋白和 B 型利钠肽及其代谢产物氨基末端 BNP 前体对于诊断蒽环类药物心脏毒性具有重要意义^[30]。肌钙蛋白可作为化疗后心脏毒性发生的独立预测因子, 与髓过氧化物酶联合检测时可提高心脏毒性发生风险评估的准确性^[31-32]。新近研究表明, 心肌细胞应激反应释放物 ST2 与 HF 病死率相关, ST2 可作为乳腺癌放疗所致心脏毒性的风险预测标志物^[33]。

3.2 心电图 心电图作为最简单便捷的检查方式, 可用于蒽环类药物心脏毒性的筛查, 程宇^[34]研究分析了 253 例接受蒽环类药物化疗的患者, 发现 92 例患者化疗期间出现心电图异常改变。在阿霉素治疗的患者中记录到了各类心律失常事件, 包括室性期前收缩、房室传导阻滞、ST-T 段改变等。对接受蒽环类治疗的患者均应在化疗前、化疗中及化疗后接受心电图筛查。

3.3 超声心动图 超声心动图是评估和监测蒽环类药物所致心脏毒性最常用的手段, 但存在滞后性。近年来, 二维斑点追踪超声心动图相关扭转及应变参数可早期检测出左心室亚临床功能的变化, 显示低剂量蒽环类药物对心肌造成的隐匿性损伤^[35]。Zhao 等^[36]研究发现, 基于实时三维超声心动图测量的右心室容积及应变参数与右心室射血分数相关, 右心室游离壁纵向应变和右心室收缩末期容积可作为预测蒽环类药物致右心室毒性的早期预测指标。

3.4 其他 心脏磁共振能准确反映心肌细胞炎症反应、水肿、纤维化等, 其检测出心肌内胶质细胞水肿是蒽环类药物所致心脏毒性最早的反应, 这为临床早期预测心肌细胞损伤提供了新的标志物^[37], 但心脏磁共振价格昂贵, 目前不作为首选检查手段。心内膜活检是发现蒽环类药物心脏毒性最敏感, 特异度最高的检查手段, 但为有创操作, 技术要求高, 不适用于常规检查。

4 蒽环类药物相关心脏毒性的防治策略

4.1 改变输注策略 新近荟萃分析表明, 静脉滴注时

间 ≥ 6 h 较短时间输注可以显著减少左心室功能障碍^[38]。此外, 蒽环类药物的最大累积剂量与较高的 HF 发生率相关, 剂量大于 550 mg/m^2 会导致 26% 的患者发生阿霉素相关性心肌病, 因此在确保抗肿瘤疗效的同时, 应尽可能降低累积剂量, 避免最大累积剂量超过 450 mg/m^2 ^[39]。

4.2 改变剂型 脂质体包裹蒽环类药物已广泛应用于临床, 其可有效减轻蒽环类药物相关心脏毒性, 延缓药物作用时间从而提高化疗效果。目前, 脂质体蒽环类药物已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗卵巢癌、卡波西肉瘤和多发性骨髓瘤。Olivieri 等^[40]研究表明, 非聚乙二醇脂质体包裹阿霉素可降低淋巴瘤患者心脏毒性的发生率, 尤其对于合并多种心血管危险因素或共病的患者。然而, 接受脂质体阿霉素治疗的患者皮肤不良反应增加, 尤其是掌底红斑感觉障碍, 其具体机制有待进一步研究阐明。

4.3 药物治疗

4.3.1 右雷佐生: 右雷佐生是目前研究最多的心脏保护剂, 其通过干扰铁介导的自由基形成, 诱导 Top2 β 的快速降解, 从而避免蒽环类药物所致心脏毒性^[41-42]。一项荟萃分析表明, 右雷佐生可降低接受蒽环类药物治疗的 2 177 例患者充血性 HF 和其他心脏事件的发生风险^[43]。然而, 右雷佐生存在诱发继发性恶性肿瘤的风险, 且对肿瘤患者远期生存率的影响尚存在争议, 基于此, 美国食品药品监督管理局目前仅批准接受了至少 300 mg/m^2 的阿霉素治疗的转移性乳腺癌患者使用右雷佐生。

4.3.2 常用心血管药物: 肾素-血管紧张素系统的激活是触发 HF 发生进展的重要因素, 在临床前研究中, 肾素-血管紧张素系统的激活能增强蒽环类药物诱导心肌病的发生风险。在预防乳腺癌辅助治疗期间心功能不全 (PRADA) 试验中, 130 例服用蒽环类药物的早期乳腺癌患者随机分为坎地沙坦、美托洛尔或安慰剂组, 利用心脏磁共振成像测量 LVEF 的变化, 发现坎地沙坦可以防止患者早期整体左心室功能下降^[44]。螺内酯在预防蒽环类药物相关心脏毒性中的作用已初步得到认可, Akpek 等^[45]在给予蒽环类药物的同时使用螺内酯治疗乳腺癌患者, 发现螺内酯能避免 LVEF 降低, 减少肌钙蛋白及 NT-proBNP 的升高, 避免心脏收缩和舒张功能的恶化。2018 年, Avila 等^[46]进行了 β 受体阻滞剂卡维地洛预防化疗所致心脏毒性 (CEC-CY) 试验, 这是目前用于蒽环类药物心脏毒性一级预防最大规模的随机、对照试验, 192 例 LVEF 正常的乳腺癌患者随机接受卡维地洛或安慰剂治疗, 结果表明

卡维地洛的使用可显著降低患者肌钙蛋白水平,避免心脏舒张功能障碍,然而对早期 LVEF 降低的发生率没有影响。此外, Martín-García 等^[47]开展了目前最大样本量的评价沙库巴曲缬沙坦对抗肿瘤治疗相关心功能不全患者的疗效,结果提示沙库巴曲缬沙坦可以显著改善抗肿瘤治疗相关心功能不全患者超声心动图功能和结构参数、降低血浆 NT-proBNP 水平,改善患者临床症状。但现有证据以回顾性研究为主,且样本量小,随访时间短,对蒽环类药物所致心脏毒性的保护作用有待进一步研究验证。

4.3.3 中医药:参芪扶正注射液、生脉注射液、稳心颗粒等药物在防治蒽环类相关心血管疾病方面已取得一定成果^[48]。但目前尚缺乏高质量的随机对照研究来验证其临床疗效,且中药成分复杂,药理作用机制尚不明确,中药注射剂在应用过程中不良反应较多,其有效性和安全性有待证实。

4.4 行为治疗 有氧运动已被证明具有心脏保护作用,最近美国心脏协会提出了心脏—肿瘤康复(cardio-oncology rehabilitation, CORE)概念,推荐使用大剂量蒽环类药物(ANT)、低剂量 ANT 序贯曲妥珠单抗或单用低剂量 ANT,但合并心功能不全、年龄 ≥ 60 岁、高血压、糖尿病等危险因素的患者可能从 CORE 中获益^[49]。CORE 的提出明确了肿瘤患者实施心脏康复可行且有效,丰富了肿瘤生存者的管理,进一步推动了肿瘤心脏病学的发展。

5 小结与展望

蒽环类药物抗肿瘤疗效确切,但其潜在的毒性限制了其临床应用。蒽环类药物诱导心脏毒性的机制尚未完全阐明,因此,使用蒽环类药物治疗时需全面评估心脏毒性发生风险,定期接受心脏毒性监测,包括心脏生物标志物、心电图、超声心动图等检查。对已发生心脏毒性的患者应尽早给予治疗,肾素—血管紧张素系统拮抗剂、 β 受体阻滞剂、沙库巴曲缬沙坦等常用心血管药物对化疗药物所致心脏毒性具有良好保护作用,但常规应用证据不足,未来需要进一步探索。随着对蒽环类药物相关心脏毒性的认识不断深入,寻找早期预测心脏毒性发生的标志物,早期识别心脏毒性发生风险,探索有效的干预手段是未来肿瘤心脏病学发展的重点。

参考文献

[1] Sobczuk P, Czerwinska M, Kleibert M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system—from molecular mechanisms to therapeutic applications[J]. Heart Fail Rev, 2020. DOI:10.1007/s10741-020-09977-1.

[2] 石远凯, 巴一, 冯继锋, 等. 中国蒽环类药物特性专家共识[J]. 中

国肿瘤临床, 2018, 45(3): 110-112. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.03.955.

[3] Martins Teixeira MB, Carvalho I. Antitumour anthracyclines: Progress and perspectives[J]. Chem Med Chem, 2020, 15(11): 933-948. DOI:10.1002/cmde.202000131.

[4] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(36): 2768-2801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211.

[5] Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(8): 893-911. DOI:10.1200/JCO.2016.70.5400.

[6] Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(8): e445-e456. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30535-1.

[7] Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention[J]. Heart, 2018, 104(12): 971-977. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312103.

[8] Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, et al. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: A common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, 2017: 1521020. DOI:10.1155/2017/1521020.

[9] Farias JG, Molina VM, Carrasco RA, et al. Antioxidant therapeutic strategies for cardiovascular conditions associated with oxidative stress [J]. Nutrients, 2017, 9(9): 966. DOI:10.3390/nu9090966.

[10] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(7): 2672-2680. DOI:10.1073/pnas.1821022116.

[11] Tocchetti CG, Cadeddu C, Di LD, et al. From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: A translational overview[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 30(18): 2110-2153. DOI:10.1089/ars.2016.6930.

[12] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 309-325. DOI:10.3322/caac.21341.

[13] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Nat Med, 2012, 18(11): 1639-1642. DOI:10.1038/nm.2919.

[14] Marinello J, Delcuratolo M, Capranico G. Anthracyclines as topoisomerase II Poisons: From early studies to new perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3480. DOI:10.3390/ijms19113480.

[15] Qiao X, Van Der Zanden SY, Wander DPA, et al. Uncoupling

- DNA damage from chromatin damage to detoxify doxorubicin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(26): 15182-15192. DOI:10.1073/pnas.1922072117.
- [16] Zuo S, Kong D, Wang C, et al. CRTH2 promotes endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis through m-calpain [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(3): e8237. DOI: 10.15252/emmm.201708237.
- [17] Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46663-46680. DOI: 10.18632/oncotarget.16944.
- [18] Ma Y, Yang L, Ma J, et al. Rutin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating autophagy and apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1904-1911. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.12.021.
- [19] Fu HY, Sanada S, Matsuzaki T, et al. Chemical endoplasmic reticulum chaperone alleviates doxorubicin-induced cardiac dysfunction [J]. *Circ Res*, 2016, 118(5): 798-809. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307604.
- [20] Xu ZM, Li CB, Liu QL, et al. Ginsenoside Rg1 prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through the inhibition of autophagy and endoplasmic reticulum stress in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3658. DOI:10.3390/ijms19113658.
- [21] Saleme B, Gurtu V, Zhang Y, et al. Tissue-specific regulation of p53 by PKM2 is redox dependent and provides a therapeutic target for anthracycline-induced cardiotoxicity [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(478): eaau8866. DOI:10.1126/scitranslmed.aau8866.
- [22] Garcia-Pavia P, Kim Y, Alejandra Restrepo-Cordoba M, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2019, 140(1): 31-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
- [23] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy [J]. *Circulation*, 2015, 131(22): 1981-1988. DOI:10.1161/circulationaha.114.013777.
- [24] Lopez Sendon J, Alvarez Ortega C, Zamora Aunon P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(18): 1720-1729. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa006.
- [25] Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1154-1156. DOI:10.1056/NEJMeibr1214975.
- [26] Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer [J]. *Journal Of Clinical Oncology*, 2007, 25(25): 3808-3815. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4976.
- [27] Chung IY, Lee JW, Moon HG, et al. Effect of standard low-dose anthracycline chemotherapy on late congestive heart failure in breast cancer survivors aged between 50 and 59 at diagnosis: A nationwide study [J]. *Breast*, 2020, 53: 125-129. DOI: 10.1016/j.breast.2020.07.006.
- [28] Feijen E, Font Gonzalez A, Van Der Pal HJH, et al. Risk and temporal changes of heart failure among 5-year childhood cancer survivors: a DCOG-LATER Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(1): e009122. DOI:10.1161/JAHA.118.009122.
- [29] Xin Y, Zhang S, Gu L, et al. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of antioxidants in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in the beagle dogs [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(10): 1523-1526. DOI: 10.1248/bpb.34.1523.
- [30] Simoes R, Silva LM, Cruz A, et al. Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 989-996. DOI:10.1016/j.biopha.2018.08.035.
- [31] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy [J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2749-2754. DOI:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
- [32] Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(8): 809-816. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.061.
- [33] Aula H, Skytta T, Tuohinen S, et al. ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer [J]. *Breast*, 2020, 49: 183-186. DOI:10.1016/j.breast.2019.12.001.
- [34] 程宇. 253 例乳腺癌患者蒽环治疗相关急性心脏毒性的临床研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [35] Yang AQ, Yu Z, Xu MJ, et al. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy [J]. *Echocardiography*, 2019, 36(3): 495-502. DOI:10.1111/echo.14252.
- [36] Zhao R, Shu F, Zhang C, et al. Early detection and prediction of anthracycline-induced right ventricular cardiotoxicity by 3-dimensional Echocardiography [J]. *JACC: Cardio Oncology*, 2020, 2(1): 13-22. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.007.
- [37] Galan-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, et al. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(7): 779-791. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.046.
- [38] Van Dalen EC, Van Der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3(3): CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub4.
- [39] Graffagnino J, Kondapalli L, Arora G, et al. Strategies to prevent cardiotoxicity [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(4): 32. DOI:10.1007/s11864-020-0722-6.
- [40] Olivieri J, Perna GP, Bocci C, et al. Modern management of anthracycline-induced cardiotoxicity in lymphoma patients: Low occurrence of cardiotoxicity with comprehensive assessment and tailored substitution by nonpegylated liposomal doxorubicin [J]. *Oncologist*, 2017, 22(4): 422-431. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0289.
- [41] Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, et al. Late mortality after dexrazoxane treatment: A report from the children's oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24): 2639-2645. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4473.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.021

综 述

急性呼吸窘迫综合征的诊疗研究进展

李茂新, 李秋玲, 刘嘉欣综述 赵宏宇审核

基金项目: 辽宁省重点研发计划项目(2020JH2/10300126)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院急诊科

通信作者: 赵宏宇, E-mail: zhaohy3@yeah.net

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是以肺部严重炎症反应伴肺泡上皮和血管内皮通透性增高为表现的临床综合征。常继发于多种疾病,现有的临床及实验研究对其认识尚不十分明确,致使 ARDS 患者的预后差、病死率高。文章就 ARDS 的诊断、治疗进行综述。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;诊断;治疗

【中图分类号】 R441.8 **【文献标识码】** A

Progress in diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome Li Maoxin, Li Qiuling, Liu Jiaxin, Zhao Hongyu. Department of Emergency, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning Province, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Zhao Hongyu, E-mail: zhaohy3@yeah.net

Funding program: Key R & D Projects in Liaoning Province (2020JH2/10300126)

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome characterized by severe lung inflammation with increased permeability of alveolar epithelium and vascular endothelium. Often secondary to a variety of diseases, the existing clinical and experimental studies are not very clear on its understanding, resulting in poor prognosis and high mortality in ARDS patients. This article reviews the diagnosis and treatment of ARDS.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Diagnosis; Treatment

1967 年, Ashbaugh 等^[1]描述了 12 例感染或创伤后出现呼吸急促、顽固性低氧血症,胸部 X 线片上弥漫性浸润的患者。7 例死亡患者中,有 6 例患者出现曾被认为是新生儿呼吸窘迫综合征所特有的透明膜,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)由此被提出。在 2016 年一项涉及 29 144 例患者的国际研究中^[2], ICU 病房中 10% 患者是 ARDS 患者,机械通气患者中有 23% 的患者患有 ARDS, ARDS 的病死率从 35% ~ 46% 不等。目前尚无可靠的方法及生物标志物预测疾病的发展,临床上以支持治疗为主。本文将就 ARDS 的诊断标准及治疗的研究进展作一综述。

1 ARDS 诊断

自 1967 年 ARDS 被首次提出,很长时间没有一个被广泛接受的定义,直至 1994 年欧美共识会议(American-European Consensus Conference, AECC)对 ARDS 的定义被确立^[3],对于 ARDS 的诊断需满足以下 4 项标准:(1)急性发作;(2)胸片表现为双侧病变;(3)

PAWP \leq 18 mmHg,或无左心房压增高;(4)氧合异常, PaO₂/FiO₂ \leq 300 mmHg,但是 AECC 的诊断标准仍存在一定的局限性(表 1)。鉴于此欧洲重症监护医学会在 2012 年重新修订了 ARDS 的定义,由此产生的 ARDS 柏林定义也得到了美国胸科学会和重症监护医学会的认可^[4]。柏林定义明确了急性发作的时间范围;将 ARDS 的严重程度按照 PaO₂/FiO₂ 分为轻、中、重 3 个等级,取消了急性肺损伤(ALI)的概念;提出了呼吸末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)的指标,删除了 PAWP 对心功能不全的诊断;阐明了胸部放射照片标准;增加了导致 ARDS 的危险因素(表 1)。然而在一些医疗资源稀缺的国家,血气分析、机械通气、胸部 CT 是缺乏的,这给 ARDS 的诊断带来了一定的难度。在一项关于国外一家医院的分析中^[5],研究人员发现使用柏林定义诊断标准时,1 046 例患者均不符合 ARDS 诊断标准,因此他们使用了 Kigali 对柏林标准的修改,包括以 SpO₂/FiO₂ \leq 315 mmHg 代替了 PaO₂/FiO₂ \leq 300 mmHg;删除 PEEP 要求;使用胸部

表 1 ARDS AECC 定义与柏林定义比较^[9]

项目	AECC		柏林定义	
	定义	限制	定义	解决的问题
时间	急性发作	未对急性进行相关解释	起病 1 周内具有明确的危险因素或 1 周内出现新的/突然加重的呼吸系统症状	解释了急性发作的时限
ALI 范畴	所有患者的 PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg	ALI 经常被误解为仅指 PaO ₂ /FiO ₂ 在 201 ~ 300 mmHg 的患者, 导致混淆“ALI/ARDS”术语	轻度: 200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg 伴 PEEP 或 CPAP ≥ 5 cmH ₂ O; 中度: 100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg; 重度: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg	按严重程度划分的 3 个相互排斥的 ARDS 子组; 删除了 ALI 概念
氧合指数	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg (不考虑 PEEP)	由于 PEEP 和 FiO ₂ 的影响, PaO ₂ /FiO ₂ 比值不一致	轻度: PEEP 或 CPAP ≥ 5 cmH ₂ O; 中度或重度: PEEP ≥ 5 cmH ₂ O	(1) 在各子组之间添加最低的 PEEP 水平; (2) FiO ₂ 效应在严重 ARDS 亚组中的相关性较低
胸部 X 线片	胸片双侧浸润	不同医生对同一胸片的解读不一致	两肺透光度减低, 不能用渗出、小叶/肺不张或结节解释	阐明了胸部放射照片标准; 提出了示例 X 射线照片
PAWP	测得的 PEEP ≤ 18 mmHg 或无左心房高压的证据	(1) PAWP 升高和 ARDS 可能并存; (2) PAWP 与左心房高血压临床评估的观察间可靠性差	呼吸衰竭不能完全用心力衰竭或液体负荷解释	(1) 取消了 PAWP 要求, 静水压升高的肺水肿不是呼吸衰竭的主要原因; (2) 建立了临床实例排除静水压升高的肺水肿
风险因素	无	定义中未正式包括	如果没有危险因素, 需要客观评估(如超声心动图)以排除静水压增高型水肿	(1) 包括肺炎、创伤、脓毒症、胰腺炎等; (2) 当没有确诊时, 需要客观地排除静水压升高导致的肺水肿

超声或胸片(若有)确定两肺浸润, 确诊了 42 例 ARDS 患者。同时在一些血清标志物的研究中, 血管紧张素 2(ANG2)作为一种血管通透性标志物也用来评价 ARDS 的严重程度^[6]。促炎细胞因子 TNF-α 和白介素也被认为是最有前途评价 ARDS 严重程度的生物标志物^[7]。在 ARDS 患者的尸检中弥漫性肺泡损伤是最常见的病理改变, 尤其在重度 ARDS 患者中, 弥漫性肺泡损伤比例可达 46%^[8-9]。随着人们对 ARDS 研究不断深入, ARDS 的诊断标准也会更加充实。

2 ARDS 的通气辅助治疗

目前针对 ARDS 的治疗除积极处理原发病外, 呼吸支持技术是主要的治疗方式, 其目的是纠正顽固性低氧血症, 防止肺泡塌陷, 减轻肺水肿程度, 改善氧合, 减轻呼吸机疲劳。

2.1 小潮气量、低平台压通气 尽管高潮气量 (> 10 ml/kg 预计体质量) 和提高气道平台压 (Pplat) 可能会增加肺复张。但在 ARDS 患者中, 大潮气量可能会导致肺过度拉伸, 引起肺及全身的炎性细胞反应。潮气量的减少可减轻呼吸机诱发的肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI), 从而改善患者的预后^[10]。在一项随机对照试验中, 与潮气量为 12 ml/kg 预计体质量、Pplat ≤ 50 cmH₂O 的通气策略相比, 目标潮气量为 6 ml/kg 预计体质量、Pplat ≤ 30 cmH₂O 的通气策略可

降低 ARDS 患者的病死率^[11]。有研究将潮气量从 6 ml/kg 预计体质量调整至 4 ml/kg 预计体质量, 可以减少肺泡过度通气, 有效预防呼吸性酸中毒^[12]。美国胸科学会等官方临床实践指南中, 对于所有 ARDS 患者, 强烈建议使用较低的潮气量 (4 ~ 8 ml/kg 预计体质量) 和较低的吸气压力 (Pplat < 30 cmH₂O) 进行机械通气^[13]。

2.2 PEEP 使用 PEEP 通常可以改善气体交换, 并有助于减少对高 FiO₂ 的需求。此外, 适当的 PEEP 可能会通过维持肺复张、改善肺顺应性和减少因反复打开和关闭肺泡减轻 VILI^[14-16]。在中重度 ARDS 患者中, PEEP 应至少设置为 5 cmH₂O, 采用较高 PEEP 时, ARDS 患者的病死率会降低^[13]。但在轻度 ARDS 患者中, 高水平 PEEP 与低水平 PEEP 相比病死率无明显统计学差异^[17-18]。一项 Meta 分析结果显示, 与高潮气量和低 PEEP 相比, 低潮气量和高 PEEP 的组合显著降低了住院病死率^[19]。但 PEEP 对 PaO₂/FiO₂ 比值影响较大, 应用高 PEEP 可掩盖 ARDS 的严重程度^[20]。对于患者的 PEEP 值设定, 可通过递减的 PEEP 实验以确定维持肺泡开放所需的最小 PEEP 值^[21]。另外可以测量食道压力, 作为胸膜压力的替代物, 用来估计肺内扩张压力, 调整最佳的 PEEP 设置^[22]。

2.3 俯卧位通气 在高 PEEP 通气的基础上增加俯卧位能够进一步增加肺通气,同时减少局部过度充气,减少呼吸周期中小气道的打开/关闭,降低 VILI 风险,另外俯卧位能够改善通气/血流比,从而改善氧合指数和 CO₂ 的清除^[23-24]。一项 Meta 分析结果显示,在严重 ARDS 患者中每天接受至少 12 h 俯卧位通气,可以明显改善患者的病死率^[25]。另外有临床试验证明,需对重度 ARDS 患者进行早期、长时间(>16 h/d)的俯卧位通气治疗,但在面部、颈部、脊柱创伤,近期胸骨切开患者或大面积腹部烧伤,颅内压升高,大咯血,需要心肺复苏或除颤的高危患者中不应进行俯卧位通气^[26]。

2.4 高频震荡通气(HFOV) HFOV(high-free quency oscillarty ventilaton)是一种独特的机械通气模式,它利用非传统的气体交换机制在相对较高的气道压下以极低潮气量和极高频率进行通气,从理论上讲 HFOV 是一种理想的肺保护策略^[27]。但在一项 Meta 分析中未发现 HFOV 可以改善患者生存率,将其用于 ARDS 患者早期肺保护措施可能是有害的^[28]。然而,另一项 Meta 分析表明,在常规机械通气中,HFOV 可以提高严重低氧血症(如 PaO₂/FiO₂ < 64 mmHg)患者的存活率^[29]。HFOV 作为伴顽固低氧血症的重度 ARDS 患者挽救疗法的作用仍需进行研究。对近期关于 HFOV 的随机对照试验收集的数据进一步进行 Meta 分析,也许可以为 HFOV 的使用提供更多的支持^[13]。

2.5 体外膜式氧合(ECMO) ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)可清除体内 CO₂、改善氧合、降低机械支持和 VILI 风险。鉴于 ECMO 的潜在有害不良影响,它应该应用于重度 ARDS 患者,并在经验丰富的 ECMO 中心进行^[30-31]。在 2 项回顾性分析中,将 2009 年 H1N1 流感相关的 ARDS 患者转移到 ECMO 中心治疗是有益处的^[32-33]。在 2019 年的一项 Meta 分析中,ECMO 能显著降低重度 ARDS 患者 60 d 病死率^[34]。ECMO 插管和管理方面的经验也可能是影响患者预后的一个重要因素,对于患有严重 ARDS 的患者,建议尽早转诊到具有 ECMO 能力的 ARDS 治疗中心^[35-36]。

2.6 无创通气(NIV) NIV(noninvasive ventilation)已广泛应用在呼吸衰竭患者,目前 NIV 在 ARDS 患者治疗中的潜在优势主要与避免过度通气、避免有创通气相关的并发症有关,但延迟气管插管可能导致患者病死率增加^[37]。在一项研究中,尽管 NIV 可以改善氧合,但 NIV 治疗并不能减少肺炎引起的早期轻度 ARDS 患者插管的需要^[38]。在 NIV 的选择上,ARDS

患者使用头盔 NIV 治疗较面罩 NIV 治疗可显著降低插管率,头盔 NIV 的 90 d 病死率也显著降低^[39]。NIV 一个可能的替代方案是应用经鼻高流量吸氧(high-flow nasal cannula, HFNC),HFNC 可以通过鼻腔输送经加热、增湿后的高浓度氧气。与 NIV 不同,HFNC 不需要任何鼻腔或面罩接口,这显著改善了长期耐受性和使用情况,但关于 HFNC 的治疗效果需更多的随机对照试验进行对比^[40]。NIV 在 ARDS 中的应用仍然存在争议,需要注意这种治疗的潜在局限性和缺陷,如果应用得当,可以减少气管插管的发生率。一项临床研究表明,脓毒症、肺炎和慢性肝病是 NIV 失败的强烈预测因子^[41]。

因此 ARDS 患者的治疗从最优化肺保护性通气开始,并根据气体交换的生理目标进行更复杂的侵入性干预^[9]。

3 ARDS 的药物治疗

3.1 神经肌肉阻滞剂(neuromuscular blocking agent, NMBA) NMBA 被认为可以通过抑制呼吸肌的收缩从而降低耗氧量,减少肺部和全身炎性反应,减少氧耗和心输出量,并且提高肺复张和混合静脉血氧分压,从而在 ARDS 患者中发挥有益作用^[42-43]。NMBA 还可以通过改善呼吸机的同步性来预防呼吸机诱导的肺损伤^[44]。对于危重患者,顺式阿曲库铵和阿曲库铵可能是首选,因其不利用器官进行代谢,患有肾功能或肝功能障碍的患者不需要调整剂量就可以使用^[45]。顺式阿曲库铵还可以通过阻断烟碱型乙酰胆碱受体而具有抗炎作用^[46]。在一项 Meta 分析中,应用 NMBA 可显著降低中重度 ARDS 患者的病死率,降低机械通气过程中气压伤的发生率^[47]。但 NMBA 的使用同样增加了静脉血栓栓塞的风险。除非有禁忌证,在接受 NMBA 治疗的同时,应为患者提供适当的深静脉血栓栓塞的预防措施^[48]。在 NMBA 的一项临床实践指南中,对于 PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg 的急性呼吸窘迫综合征患者,建议在病程早期给予神经肌肉阻滞剂持续静脉滴注^[49]。

3.2 免疫调节治疗 ARDS 的严重程度或慢性程度取决于具有相应免疫反应的病原物质的数量、特异性免疫细胞出现的持续时间或特异性免疫细胞的数量。因此,尽早使用全身免疫调节剂治疗可能降低 ARDS 潜在期的异常免疫反应^[50]。实验和临床研究已经证实,长期使用皮质类固醇可以积极改善炎性反应途径,有利于肺修复。然而,随机试验和 Meta 分析的结果是相互矛盾的,主要是因为不同研究中使用的治疗方案不同(不同的药物、剂量、持续时间、治疗开始和逐渐

减少的时间)^[51]。晚期 ARDS 患者长时间的大剂量皮质类固醇治疗可能会抑制所有正常工作的免疫细胞,包括可能控制致病物质的特异性 T 细胞和 B 细胞。因此,在由非特异性获得性免疫细胞执行的高免疫反应阶段,早期处理具有发展为 ARDS 的患者是至关重要的。有共识认为,如果开始糖皮质激素治疗,应该在确诊 ARDS 14 d 内开始进行^[52]。此外,与糖皮质激素相关的不良反应,包括电解质失衡、消化道出血、高血糖、胰腺炎、液体潴留、神经肌肉无力和感染率增加,可能是糖皮质激素的限制因素。基于糖皮质激素的使用,需要更多的大型临床试验进行研究。

静脉注射免疫球蛋白是另一种免疫调节剂,其适应证已经扩展到免疫介导的疾病。静脉注射免疫球蛋白对病毒性肺炎具有明显的治疗效果。免疫球蛋白通过与免疫细胞受体、致病物质或其他参与炎症反应途径的蛋白质结合对人体起作用^[50]。

因此,早期和充足剂量的免疫调节剂有可能减缓疾病的快速发展,降低发病率,并可能防止不可逆转的整体器官破坏。

3.3 血管扩张剂 吸入性一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)作为一种血管扩张剂,除吸入后可松弛血管和支气管平滑肌,舒张血管和扩张支气管改善 V/Q 比值外,iNO 还具有抗炎和抗血栓形成的作用,因此在治疗 ARDS 中具有一定的前景。然而在 Gebistorf 等^[53]的 Meta 分析中,iNO 只能够暂时改善氧合但不能降低病死率,且会增加肾损伤的风险。

吸入性前列环素(inhaled epoprostenol, iEPO)是另一种吸入性血管扩张剂,可扩张肺血管,减少分流,改善氧合,还具有免疫调节作用,降低中性粒细胞黏附,抑制中性粒细胞、巨噬细胞、血小板活化的作用。iEPO 可使体内前列环素/血栓素趋于平衡,使肺小血管舒张并防止微血栓的形成,有利于减轻 ARDS。目前可能因为缺乏足够大的研究人群,iEPO 在发病率和病死率上并未带来明显的收益,虽然 iEPO 较 iNO 更安全,但因其价格过高。所以并不推荐将 iEPO 作为 ARDS 的常规疗法^[54]。

除上述药物外,包括他汀类药物、肺泡表面活性物质、抗凝治疗等均已被用于 ARDS 的研究。其疗效需要更多临床随机试验验证。

4 小结

ARDS 作为临床常见的危重症之一,严重威胁患者健康,目前尚无特效疗法。临床上应以改善患者预后为目标,降低患者病死率。治疗上应以保护性通气策略为主,辅以药物治疗。随着对 ARDS 的深入研究,

期待未来能获得新的治疗方案,为临床提供帮助。

参考文献

- [1] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults [J]. *Lancet*, 1967, 2 (7511): 319-323. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *Jama*, 2016, 315 (8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [3] Keddissi JI, Youness HA, Jones KR, et al. Fluid management in Acute Respiratory Distress Syndrome: A narrative review [J]. *Can J Respir Ther*, 2019, 55: 1-8. DOI: 10.29390/cjrt-2018-016.
- [4] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *Jama*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [5] Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the kigali modification of the Berlin definition [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (1): 52-59. DOI: 10.1164/rccm.201503-0584OC.
- [6] Reilly JP, Wang F, Jones TK, et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis [J]. *Intensive Care Medicine*, 2018, 44 (11): 1849-1858. DOI: 10.1007/s00134-018-5328-0.
- [7] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: A clinical and molecular review [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140 (4): 345-350. DOI: 10.5858/arpa.2015-0519-RA.
- [8] Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187 (7): 761-767. DOI: 10.1164/rccm.201211-1981OC.
- [9] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment [J]. *Jama*, 2018, 319 (7): 698-710. DOI: 10.1001/jama.2017.21907.
- [10] Griffiths MJD, Meauley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6 (1): e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420.
- [11] Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342 (18): 1301-1308. DOI: 10.1056/nejm200005043421801.
- [12] Retamal J, Libuy J, Jimenez M, et al. Preliminary study of ventilation with 4 ml/kg tidal volume in acute respiratory distress syndrome: feasibility and effects on cyclic recruitment - derecruitment and hyperinflation [J]. *Critical care (London, England)*, 2013, 17 (1): R16. DOI: 10.1186/cc12487.
- [13] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome [J].

- Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (9): 1253-1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST.
- [14] Cressoni M, Chiumello D, Algieri I, et al. Opening pressures and atelectrauma in acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Medicine, 2017, 43 (5): 603-611. DOI: 10.1007/s00134-017-4754-8.
- [15] 余凤, 蒋双兰, 杜邦. 急性肺损伤及急性呼吸窘迫综合征肺部超声表现初步观察 [J]. 中国现代医生, 2019, 57 (34): 113-116, 120.
- [16] 唐勇, 刘川. 连续性血液净化联合抗菌药物治疗急性呼吸窘迫综合征并肺部感染的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (10): 89-92. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.016.
- [17] Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, et al. Higher PEEP versus Lower PEEP strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14 (Supplement_4): S297-S303. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-338OT.
- [18] 陈伟, 宋立强. 肺源性急性呼吸窘迫综合征患者预后影响因素研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (1): 43-48. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.006.
- [19] Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury [J]. Annals of Internal Medicine, 2009, 151 (8): 566-576. DOI: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00011.
- [20] Van Der Zee P, Gommers D. Recruitment maneuvers and Higher PEEP, the So-Called Open Lung Concept, in patients with ARDS [J]. Critical Care (London, England), 2019, 23 (1): 73. DOI: 10.1186/s13054-019-2365-1.
- [21] Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty years of research in ARDS. Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (11): 1429-1438. DOI: 10.1164/rccm.201610-2035CI.
- [22] Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, et al. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients [J]. Critical care (London, England), 2016, 20: 276. DOI: 10.1186/s13054-016-1446-7.
- [23] Mezidi M, Guerin C. Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients [J]. Annals of Translational Medicine, 2018, 6 (19): 384. DOI: 10.21037/atm.2018.05.50.
- [24] 宋德彬, 黎代强, 黄敬应, 等. 早期应用肌松剂联合机械通气治疗中重度急性呼吸窘迫综合征的临床效果 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (20): 108-111.
- [25] Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and Meta-analysis [J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14 (Supplement_4): S280-S288. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT.
- [26] Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, et al. Treatment of ARDS with prone positioning [J]. Chest, 2017, 151 (1): 215-224. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.032.
- [27] Sklar MC, Fan E, Goligher EC. High-frequency oscillatory ventilation in adults with ARDS: Past, Present, and Future [J]. Chest, 2017, 152 (6): 1306-1317. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.025.
- [28] Goligher EC, Munshi L, Adhikari NKJ, et al. High-frequency oscillation for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14 (Supplement_4): S289-S296. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-341OT.
- [29] Meade MO, Young D, Hanna S, et al. Severity of hypoxemia and effect of high-frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196 (6): 727-733. DOI: 10.1164/rccm.201609-1938OC.
- [30] Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 (5): 497-508. DOI: 10.1164/rccm.201404-0736CI.
- [31] 梁宏开. 无创正压通气对急性呼吸窘迫综合征患者的临床应用效果及患者呼吸功能改善情况分析 [J]. 中国医药科学, 2020, 10 (3): 254-256.
- [32] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1) [J]. Jama, 2011, 306 (15): 1659-1668. DOI: 10.1001/jama.2011.1471.
- [33] Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (3): 276-285. DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC.
- [34] Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. The Lancet. Respiratory Medicine, 2019, 7 (2): 163-172. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30452-1.
- [35] Millar JE, Bartnikowski N, Von Bahr V, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review of pre-clinical models [J]. Intensive Care Medicine Experimental, 2019, 7 (1): 18. DOI: 10.1186/s40635-019-0232-7.
- [36] 熊伶俐. 高容量血液滤过联合前列地尔治疗新生儿感染性休克合并急性呼吸窘迫综合征的效果 [J]. 中国医药导报, 2020, 17 (2): 76-80.
- [37] Grassi A, Foti G, Laffey JG, et al. Noninvasive mechanical ventilation in early acute respiratory distress syndrome [J]. Pol Arch Intern Med, 2017, 127 (9): 614-620. DOI: 10.20452/pamw.4088.
- [38] He H, Sun B, Liang L, et al. A multicenter RCT of noninvasive ventilation in pneumonia-induced early mild acute respiratory distress syndrome [J]. Critical Care (London, England), 2019, 23 (1): 300. DOI: 10.1186/s13054-019-2575-6.
- [39] Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of noninvasive ventilation delivered by Helmet vs Face Mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial [J]. Jama, 2016, 315 (22): 2435-2441. DOI: 10.1001/jama.2016.6338.
- [40] Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia; which strategy to choose [J]. Critical Care (London, England), 2016, 20 (1): 132. DOI: 10.1186/s13054-016-1304-7.

[41] Taha A, Larumbe-Zabala E, Abugroun A, et al. Outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory distress syndrome and their predictors: A National Cohort [J]. *Critical care research and practice*, 2019, 2019; 8106145. DOI: 10.1155/2019/8106145.

[42] Gattinoni L, Marini JJ. Prone positioning and neuromuscular blocking agents are part of standard care in severe ARDS patients: we are not sure [J]. *Intensive Care Medicine*, 2015, 41 (12): 2201-2203. DOI: 10.1007/s00134-015-4040-6.

[43] Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Medicine*, 2017, 43 (3): 408-418. DOI: 10.1007/s00134-016-4653-4.

[44] Beitler JR, Sands SA, Loring SH, et al. Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE criteria [J]. *Intensive Care Medicine*, 2016, 42(9): 1427-1436. DOI: 10.1007/s00134-016-4423-3.

[45] Torbic H, Duggal A. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome [J]. *Journal of Critical Care*, 2019, 49: 179-184. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.10.019.

[46] Fanelli V, Morita Y, Cappello P, et al. Neuromuscular blocking agent cisatracurium attenuates lung injury by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor-alpha [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124 (1): 132-140. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000907.

[47] Chang W, Sun Q, Peng F, et al. Validation of neuromuscular blocking agent use in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Critical Care*, 2020, 24(1): 54. DOI: 10.1186/s13054-020-2765-2.

[48] McCullough M, Kholdani C, Zamanian RT. Prevention of deep vein

thrombosis and pulmonary embolism in high-risk medical patients [J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(3): 483-492. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.04.002.

[49] Murray MJ, Deblock H, Erstad B, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(11): 2079-2103. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002027.

[50] Lee KY. Pneumonia, Acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(2): 388. DOI: 10.3390/ijms18020388.

[51] Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(144): 160116. DOI: 10.1183/16000617.0116-2016.

[52] Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 [J]. *Intensive Care Medicine*, 2017, 43(12): 1751-1763. DOI: 10.1007/s00134-017-4919-5.

[53] Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 2016(6): Cd002787. DOI: 10.1002/14651858.CD002787.pub3.

[54] Searcy RJ, Morales JR, Ferreira JA, et al. The role of inhaled prostacyclin in treating acute respiratory distress syndrome [J]. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2015, 9(6): 302-312. DOI: 10.1177/1753465815599345.

(收稿日期: 2020-06-16)

(上接 303 页)

[42] Asselin BL, Devidas M, Chen L, et al. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-Cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-hodgkin lymphoma: A report of the children's oncology group randomized trial pediatric oncology group 9404 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 854-862. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8851.

[43] Macedo AVS, Hajar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer [J]. *JACC: Cardio oncology*, 2019, 1(1): 68-79. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.003.

[44] Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(21): 1671-1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022.

[45] Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *Eur J*

Heart Fail, 2015, 17(1): 81-89. DOI: 10.1002/ehf.196.

[46] Avila MS, Ayub-Ferreira SM, De Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: The CECCY Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2281-2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.

[47] Martin-Garcia A, Lopez-Fernandez T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2): 763-767. DOI: 10.1002/ehf2.12627.

[48] 李艳阳, 孙海燕, 姜战胜, 等. 中医药防治抗肿瘤药物心脏毒性的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(11): 1602-1606. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2019.04.33.

[49] Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(21): e997-e1012. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000679.

(收稿日期: 2020-07-20)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.022

综 述

经鼻高流量湿化氧疗在 II 型呼吸衰竭中的应用进展

陈照家, 吴建华综述 王耀勇审校

基金项目: 中国宋庆龄基金会呼吸疾病临床研究公益基金(2018MZFT-110); 吕梁市科技重点研发项目(2018shfz65-4)

作者单位: 030000 太原, 山西医科大学(陈照家); 032200 山西医科大学附属汾阳医院呼吸与危重症医学科(吴建华、王耀勇)

通信作者: 王耀勇, E-mail: sxwyy7520@126.com

【摘要】 经鼻高流量湿化氧疗(HFNC)是近 20 年来在临床应用的新氧疗手段。HFNC 通过提供大流量恒定氧浓度的空气混合气体在口咽部形成呼吸末正压, 减少解剖死腔和呼吸做功, 成为治疗 II 型呼吸衰竭的新选择。文章就 HFNC 在 II 型呼吸衰竭应用的生理学机制、临床应用进展及存在的争议进行综述。

【关键词】 II 型呼吸衰竭; 经鼻高流量湿化氧疗; 辅助通气

【中图分类号】 R563.8 **【文献标识码】** A

Application progress of nasal high-flow humidified oxygen therapy in type II respiratory failure Chen Zhaojia*, Wu Jianhua, Wang Yaoyong. * Shanxi Medical University, Shanxi Province, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Wang Yaoyong, E-mail: sxwyy7520@126.com

Funding program: China Soong Ching Ling Foundation Respiratory Disease Clinical Research Public Welfare Fund (2018MZFT-110); Luliang Science and Technology Key Research and Development Program (2018SHFZ65-4)

【Abstract】 Nasal high-flow humidification oxygen therapy (HFNC) is a new oxygen therapy method that has been used clinically in the past 20 years. HFNC provides a large flow of air-oxygen mixture with a constant oxygen concentration to form a positive end-respiratory pressure in the oropharynx, reducing anatomical dead space and breathing work, and has become a new choice for the treatment of type II respiratory failure. This article reviews the physiological mechanism, clinical application progress and existing controversies of HFNC in type II respiratory failure.

【Key words】 Type II respiratory failure; High flow nasal cannula oxygen therapy; Auxiliary ventilation

目前治疗 II 型呼吸衰竭最常用的呼吸支持手段是无创正压通气(NPPV)^[1], 然而, 痰液黏稠不易咳出、人机同步困难、对 NPPV 恐惧等患者不适合应用 NPPV, 不恰当地应用 NPPV 会增加黏液栓形成的风险, 造成气胸等不良后果, 反而会加重病情^[2]。经鼻高流量湿化氧疗(HFNC)是临床近 20 年来新兴的呼吸支持手段之一, 在 I 型呼吸衰竭的应用已较为成熟^[3-5], 在 II 型呼吸衰竭的应用正逐步增多, 本文就 HFNC 在 II 型呼吸衰竭应用的生理学机制、临床应用进展及存在的争议进行阐述。

1 HFNC 应用于 II 型呼吸衰竭的生理学机制

HFNC 设备是一种开放性装置, 通过大口径鼻塞输送湿化空气混合气体, 根据患者的实际需求调控气体流速(10~60 L/min)、吸氧浓度(21%~100%)及温度(31~37℃)^[6]。HFNC 高流速的气体在体内形成的一系列生理学机制是应用在 II 型呼吸衰竭的关键。

1.1 提供高流速稳定的空气气体 Frizzola 等^[7]在动物模型上应用 HFNC, 实验结果证实, HFNC 降低体内

CO₂ 浓度不是压力的作用, 而是由于流量的冲刷作用。临床上为满足缺氧患者的需求常常要提高氧流量, 但高流量的氧气会抑制呼吸中枢, 造成 CO₂ 麻醉, 导致神经功能障碍。传统氧疗如鼻导管、面罩吸氧最高可给予 15 L/min 的氧气, 而 HFNC 最高可提供 60 L/min 的空气混合气体。HFNC 的高流量不等于高氧浓度, 其提供的是空气和纯氧的混合气体, 可以根据临床情况进行调控氧浓度。相关研究表明, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者通过合理氧疗, 使经皮氧饱和度维持在 88%~92% 范围内可降低患者死亡率^[8]。而传统氧疗和 NPPV 因结构特性均难以准确长时间维持在这个范围内^[9]。HFNC 则可以通过设置气体流量及氧浓度, 准确调控 FiO₂ 满足患者氧需求, 这是 HFNC 不同于其他氧疗方式的特点之一^[10]。

1.2 提供呼吸末正压效应及增加呼气末肺容积 高流量气体可在口咽部产生一个呼气末正压(PEEP)^[11], 这个压力不仅可以抵消呼气气体流动, 还可以随气体流量增加而增高。在正常人闭口呼吸状

态,流量每增加 10 L/min,压力增高 0.69 cmH₂O^[12],这个压力不是由机械产生的,而是高流速产生的,因此患者舒适度较 NPPV 更好。HFNC 还可以增加患者的呼气末肺容积,且呼气末容积会随着流量 (< 60 L/min) 增加而增加,有利于改善患者氧合^[12]。

1.3 减少解剖死腔 人体正常呼吸过程中,有 30% 的潮气量损失在不参与气体交换的解剖死腔中^[13],NPPV 的鼻面罩会增加解剖死腔,最终可以通过增加潮气量和分钟通气量来代偿,但也增加了呼吸机性肺损伤的可能^[14]。HFNC 产生的高流速 (> 20 L/min) 空氧混合气体可使塌陷程度较小的肺泡重新开放,增加肺泡通气量,用 CO₂ 含量较少的空氧混合气体取代肺泡内原有的气体,达到减少呼吸系统中解剖死腔的效果^[15]。而在高碳酸血症患者中,解剖死腔的体积会随着呼吸频率的增加而增加。因此 HFNC 减少解剖死腔的作用是其不同于其他呼吸支持方式的特点。

1.4 减少呼吸做功 呼吸做功是指呼吸肌群生理活动做的功,理论上讲,降低呼吸做功可从降低呼吸频率及胸腹运动的同步性两方面来说。Itagaki 等^[16]在低、中度 II 型呼吸衰竭患者中对比应用 HFNC 及普通面罩吸氧,通过呼吸体积感应描记法对比胸腹运动的同步性,结果显示应用 HFNC 较普通面罩吸氧可以改善患者的胸腹运动同步性、呼吸频率及 PaCO₂,HFNC 减少呼吸做功可能与产生的呼吸支持有关。一项研究表明,在成人急性呼吸衰竭的恢复期,HFNC 的流量分别设定为 20、40、60 min/L 时,其中 60 min/L 降低呼吸用力指数最明显,减少呼吸做功最多^[17]。

2 HFNC 在 II 型呼吸衰竭的临床应用

目前,HFNC 在慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、支气管哮喘、重症肺炎、心力衰竭、间质性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 及拔管后所致的 II 型呼吸衰竭均有临床应用。

2.1 在 COPD 中的应用 最新流行病学调查显示,我国 COPD 患病人数接近 1 亿,构成了主要的疾病负担^[18]。呼吸衰竭是评估 COPD 患者健康状况和预后的决定因素^[19]。相关研究表明,HFNC 治疗 COPD 减少了急性发作的次数和住院时间,患者感觉更加舒适,是治疗呼吸衰竭的有效手段^[20-21]。因此 HFNC 在 COPD 患者应用较多。

2.1.1 在 COPD 稳定期中的应用:长期 COPD 稳定期患者可能存在慢性 II 型呼吸衰竭,虽然部分患者可能没有临床表现,但 CO₂ 潴留可能会影响患者神经、心血管系统的正常生理功能,因此降低 PaCO₂ 是必要的。Pisani 等^[22]在 COPD 稳定期合并 II 型呼吸衰竭患

者中短时间 (30 min) 应用 HFNC,通过和 NPPV 的对比,发现 HFNC 与 NPPV 降低 PaCO₂ 的效果相似。HFNC 可以减慢 COPD 稳定期合并 II 型呼吸衰竭患者的呼吸频率,减少呼吸做功,降低 PaCO₂,且 PaCO₂ 可随着流速的增加而降低^[23]。一项观察性研究评估 HFNC 作为家庭氧疗应用在 COPD 稳定期合并慢性 II 型呼吸衰竭的效果,结果发现应用 6 周后不仅降低了 PaCO₂ 的浓度,而且改善了患者的生活质量^[24]。因此在 COPD 稳定期合并 II 型呼吸衰竭患者可以尝试长时间应用 HFNC 治疗,甚至可以作为长期家庭氧疗的方式。

2.1.2 在 AECOPD 中的应用:AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭是患者预后不良的指标^[19],如何缓解患者缺氧,降低 PaCO₂ 是临床医师需要考虑的问题。Doshi 等^[25]在 AECOPD 伴中、重度 II 型呼吸衰竭患者 (PaCO₂ > 55 mmHg) 中对比应用 HFNC 及 NPPV,结果发现 2 组的 PaCO₂、pH、插管率及病死率均相似。在 AECOPD 伴 II 型呼吸衰竭的患者中 HFNC 较 NPPV 更舒适,同时可以降低 PaCO₂^[26]。另外 2 项相似的研究表明,在 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者中,HFNC 可以减少患者气道护理次数,但 HFNC 和 NPPV 的插管率和病死率无显著差异^[27-28]。目前临床研究表明,在 AECOPD 患者应用 HFNC 不仅有助于患者排出痰液、减轻气道炎症反应^[29],而且还可以改善患者氧合及血液 CO₂ 浓度。

2.2 在支气管哮喘中的应用 支气管哮喘急性发作严重时可能会出现三凹征、肺部满布哮鸣音等典型临床症状,这时改善患者通气是治疗的主要方向。在支气管哮喘急性发作出现 II 型呼吸衰竭的患者中,HFNC 与传统氧疗在降低 PaCO₂ 方面差异无统计学意义^[30]。一项研究表明,在 COPD 合并支气管哮喘急性发作的患者,每天应用 HFNC 最少 8 h,其呼吸困难症状有所好转,但并不能降低 PaCO₂^[31]。HFNC 应用在支气管哮喘伴 II 型呼吸衰竭的研究相对较少,还需大量的临床研究证实其有效性。

2.3 在重症肺炎中的应用 重症肺炎常有高热、呼吸困难等临床症状,病情进展迅速,常伴随严重的并发症,甚至进展为感染性休克危及生命,呼吸支持是主要的治疗手段之一^[32]。Kim 等^[33]评估 HFNC 和传统氧疗在 II 型呼吸衰竭患者的疗效,认为 HFNC 组较传统氧疗组能更有效降低 PaCO₂。Lepere 等^[34]报道了 1 例因 H1N1 型流感所致的重症肺炎导致肺性脑病的病例,患者无法耐受 NPPV,PaCO₂ 进行性升高,更换 HFNC 继续治疗后,患者在 24 h 后恢复意识并且

PaCO₂ 也降至正常范围内。NPPV 虽然是重症肺炎常用的呼吸支持手段,但患者出现不耐受时,HFNC 可能是一个不错的选择。

2.4 在心力衰竭中的应用 急性左心衰竭患者可出现肺循环血容量过多,产生肺水肿进而出现低氧血症,当病情进一步进展出现 II 型呼吸衰竭时需要及时纠正 CO₂ 潴留,避免加重心肌损害。心力衰竭所致的 II 型呼吸衰竭患者中,HFNC 和 NPPV 在 pH、PaCO₂、呼吸频率、呼吸做功等方面差异无统计学意义^[35]。一项大规模随机对照研究显示,HFNC 与 NPPV 减低 PaCO₂ 的效果相似,证明了 HFNC 治疗心力衰竭所致 II 型呼吸衰竭的有效性^[36]。HFNC 在心力衰竭所致 II 型呼吸衰竭中的作用似乎和 NPPV 相似,未来也许会成为替代 NPPV 的新选择。

2.5 在间质性肺疾病中的应用 在间质性肺疾病呼吸衰竭患者中,有创机械通气的病死率较无创机械通气高,而且还影响患者生活质量,因此临床常应用无创通气手段治疗间质性肺疾病呼吸衰竭^[37]。因病情需要患者可能长期使用糖皮质激素治疗,其免疫功能可能处于抑制状态,HFNC 在免疫功能低下患者的治疗效果更好^[38]。Fiorentino 等^[39]报道了 1 例特发性肺纤维化急性加重的病例,患者拒绝使用 NPPV,尝试性应用 HFNC 治疗,经 12 d 治疗后患者的血气分析指标基本恢复正常。因此为治疗间质性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭提供了一个新方向。

2.6 在 ARDS 中的应用 ARDS 的特点是难纠正的低氧血症,治疗上应尽快纠正呼吸衰竭。辅助通气的目的在于复张萎陷的肺泡使其维持开放,增加肺容积,HFNC 可以达到这一点^[12,15]。Millar 等^[40]报道了 1 例入院时诊断为 ARDS 伴 II 型呼吸衰竭(PaCO₂ 69 mmHg)的患者,因为恐惧而拒绝 NPPV 治疗,改为 HFNC 继续治疗,6 h 后 PaCO₂ 降至 55 mmHg 且 pH 恢复正常。ARDS 的治疗需要辅助通气提供合适水平的 PEEP(8~18 cmH₂O)保持肺泡的开放状态,还没有研究证明 HFNC 可以提供一个稳定的 PEEP,因此临床在 ARDS 合并 II 型呼吸衰竭应用 HFNC 较少。

2.7 在拔管后患者中的应用 拔管后再插管是患者预后不良的指征^[41],因此需要有效的方法防止患者再插管。一项回顾性研究表明,在拔管后再发呼吸衰竭患者中,通过对比 HFNC 和 NPPV,发现在 I 型呼吸衰竭组 HFNC 与 NPPV 疗效大致相同且体验更舒适;而在 II 型呼吸衰竭两者的再插管率和病死率均无显著性差异^[42]。拔管后患者出现 II 型呼吸衰竭时应谨慎选择辅助通气方式。

3 HFNC 应用存在的争议

目前 HFNC 在应用和更换的时机、发生肺损伤的可能、增加院内感染的可能均存在争议。

3.1 应用和更换时机 目前 HFNC 应用在 II 型呼吸衰竭的研究较少,并没有共识或指南规定具体的应用和更换指征。

3.1.1 应用时机:HFNC 在 II 型呼吸衰竭的应用时机存在争议,有些医师仅在 50 mmHg < PaCO₂ < 55 mmHg 的 II 型呼吸衰竭选择应用 HFNC^[43],而有部分医师会根据实际情况在 PaCO₂ > 55 mmHg 的患者选择应用 HFNC,这主要根据临床医师对 HFNC 应用的熟练度及对患者病情的把握程度。一项在 ICU 的观察性研究显示^[44],通过比对高年资医师和低年资医师应用 HFNC 的异同,发现高年资医师在急性肺水肿所致的呼吸衰竭中应用比例为 74%,而低年资为 33%;在 HFNC 失败的原因中,72% 高年资医师认为循环衰竭是一个原因,而在低年资医师组只有 44% 认同这个观点。这是在临床工作中常见的状况,低年资医师的临床经验较少,应用 HFNC 时可能更加局限。

3.1.2 更换时机:Grieco 等^[45]研究表明,HFNC 如果应用不当,可能会延误插管时机,增加病死率。另一项回顾性研究分析,在 HFNC 插管失败的病例中,应用时长相对较短组比时长相对较长组的病死率更低^[46]。过分依赖应用 HFNC 可能会产生不利患者的后果,因此应及时评估临床症状及相关指标。当患者出现呼吸频率增加、胸腹运动不同步、意识模糊等加重症状,应及时更换 NPPV 或有创机械通气^[47]。

3.2 造成肺损伤的可能 高潮气量可能是造成肺损伤的原因之一^[48]。1 例白血病骨髓移植后发生闭塞性毛细支气管炎的患者应用 HFNC 治疗 II 型呼吸衰竭,尸检结果表明肺部有气压损伤^[49]。Sonobe 等^[50]报道了 1 例噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者,因呼吸衰竭使用 HFNC 导致出现局限性气胸、皮下气肿和巨大的纵隔气肿。这些病例都是免疫低下患者产生的肺损伤,在免疫功能正常的人群还没有病例报道,但临床应用中也应注意。

3.3 增加院内感染的可能 HFNC 在应用的过程中是否会产生大量气溶胶增加院内感染几率是临床医师关注的问题。有研究证明,HFNC 治疗过程中正常按规定使用,其呼气弥散程度是有限的,同其他辅助通气相似^[51]。但另外一项研究提出,接受 HFNC 辅助通气的试验者咳嗽时可能导致气溶胶分散超过 2 m^[52]。上述研究都是在健康人或模型测试的,在临床实际应用可能会有不一样的效果。Leung 等^[53]在 ICU 重症

细菌性肺炎的患者中,对比应用 HFNC 同传统氧疗对周围环境的细菌负荷影响,结果表明两者细菌负荷相似,但此研究没有区分致病菌及非致病菌。目前还没有关于应用 HFNC 对病毒气溶胶的扩散有无影响的研究,因此对于 HFNC 是否会增加院内感染尚未有明确的定论。最新的研究表明,在应用 HFNC 的实验模型上戴一个液滴形状的医用外科口罩,可以大大减少气溶胶的分散^[54],因此可以给住院患者佩戴外科口罩进行预防。

4 小结与展望

HFNC 在 I 型呼吸衰竭的应用已得到临床医师的认可,在 II 型呼吸衰竭的应用仅有小规模临床研究及病例报道,因此掺杂的影响因素较多。但大多数研究表明,HFNC 能减少 CO₂ 潴留,降低呼吸做功,缓解患者的临床症状,这些特点为 HFNC 的临床应用提供了新的方向。但未来还需大量的随机对照试验研究,证实 HFNC 治疗 II 型呼吸衰竭的可行性、安全性及有效性。

参考文献

[1] Seiler F, Trudzinski FC, Kredel M, et al. Update: acute hypercapnic respiratory failure [J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2019, 114(3): 234-239. DOI:10.1007/s00063-017-0318-5.

[2] Hernández G, Roca O, Colinas L. High-flow nasal cannula support therapy: new insights and improving performance [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 62. DOI:10.1186/s13054-017-1640-2.

[3] Liu Q, Zhu C, Lan C, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in patients with dyspnea and hypoxemia before hospitalization [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(4): 425-433. DOI:10.1080/17476348.2020.1722642.

[4] 吴桂超. 经鼻高流量氧疗湿化在呼吸衰竭患者中的应用进展 [J/OL]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2020, 20(59): 20-21. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2020.59.010.

[5] 孙晨晔, 陆洋, 王林华, 等. 经鼻高流量氧疗干预急性 I 型呼吸衰竭患者的效果及预后观察 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(12): 1320-1323, 1327. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.12.006.

[6] Xu Z, Li Y, Zhou J, et al. High-flow nasal cannula in adults with acute respiratory failure and after extubation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 202. DOI:10.1186/s12931-018-0908-7.

[7] Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(1): 67-74. DOI:10.1002/ppul.21326.

[8] 何权瀛. 慢性阻塞性肺疾病患者的合理氧疗 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(20): 1531-1533. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.20.005.

[9] Moloney ED, Kiely JL, McNicholas WT. Controlled oxygen therapy and carbon dioxide retention during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 526-528. DOI:10.1016/S0140-6736(00)04049-6

[10] Spicuzza L, Schisano M. High-flow nasal cannula oxygen therapy as an emerging option for respiratory failure: the present and the future [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320920106. DOI:10.1177/2040622320920106.

[11] Dres M, Demoule A. What every intensivist should know about using high-flow nasal oxygen for critically ill patients [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2017, 29(4): 399-403. DOI:10.5935/0103-507X.20170060.

[12] Zhang R, He H, Yun L, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula therapy on lung recruitment and overdistension in high-risk patient [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 82. DOI:10.5935/0103-507X.20170060.

[13] Biselli P, Fricke K, Grote L, et al. Reductions in dead space ventilation with nasal high flow depend on physiological dead space volume: metabolic hood measurements during sleep in patients with COPD and controls [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(5): 1702251. DOI:10.1183/13993003.02251-2017.

[14] Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23): 2185-2196. DOI:10.1056/NEJMoal503326.

[15] Brunlich J, Khler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 1077-1085. DOI:10.2147/COPD.S104616.

[16] Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients [J]. *Respir Care*, 2014, 59(1): 70-74. DOI:10.4187/respcare.02480.

[17] Delorme M, Bouchard PA, Simon M, et al. Effects of high-flow nasal cannula on the work of breathing in patients recovering from acute respiratory failure [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(12): 1981-1988. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002693.

[18] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China [the China Pulmonary Health (CPH) study]: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.

[19] Morantes Caballero JA, Fajardo Rodriguez HA. Effects of air pollution on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a descriptive retrospective study (pol-AECOPD) [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1549-1557. DOI: 10.2147/COPD.S192047.

[20] Spicuzza L, Schisano M. High-flow nasal cannula oxygen therapy as an emerging option for respiratory failure: the present and the future [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320920106. DOI: 10.1177/2040622320920106.

[21] Weinenreich UM. Domiciliary high-flow treatment in patients with COPD and chronic hypoxic failure: In whom can we reduce exacerbations and hospitalizations [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0227221. DOI: 10.1371/journal.pone.0227221.

[22] Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD [J]. *Thorax*, 2017, 72(4): 373-375. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209673.

[23] Brunlich J, Mauersberger F, Wirtz H. Effectiveness of nasal high flow

- in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18 (1) : 14. DOI: 10. 1186/s12890-018-0576-x.
- [24] Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. A multicenter randomized crossover trial [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15 (4) : 432-439. DOI: 10. 1513/AnnalsATS.
- [25] Doshi PB, Whittle JS, Dungan G 2nd, et al. The ventilatory effect of high velocity nasal insufflation compared to non-invasive positive-pressure ventilation in the treatment of hypercapnic respiratory failure: A subgroup analysis [J]. *Heart Lung*, 2020, 49 (5) : 610-615. DOI: 10. 1016/j. hrtlng. 2020. 03. 008.
- [26] Cortegiani A, Longhini F, Carlucci A, et al. High-flow nasal therapy versus noninvasive ventilation in COPD patients with mild-to-moderate hypercapnic acute respiratory failure: study protocol for a non-inferiority randomized clinical trial [J]. *Trials*, 2019, 20 (1) : 450. DOI: 10. 1186/s13063-019-3514-1.
- [27] Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12 (6) : 2046-2056. DOI: 10. 1111/crj. 12772.
- [28] Sun J, Li Y, Ling B, et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1229-1237. DOI: 10. 2147/ COPD. S206567.
- [29] Cirio S, Piran M, Vitacca M, et al. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation [J]. *Respir Med*, 2016, 118: 128-132. DOI: 10. 1016/j. rmed. 2016. 08. 004.
- [30] Geng W, Batu W, You S, et al. High-flow nasal cannula: A promising oxygen therapy for patients with severe bronchial asthma complicated with respiratory failure [J]. *Can Respir J*, 2020, 2020: 2301712. DOI: 10. 1155/2020/ 2301712.
- [31] Pisani L, Betti S, Biglia C, et al. Effects of high-flow nasal cannula in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation: a prospective pilot study [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20 (1) : 12. DOI: 10. 1186/s12890-020-1048-7.
- [32] 付会文, 赵智东, 郭安, 等. 经鼻高流量鼻导管湿化氧疗治疗中老年重症难治性肺炎合并呼吸衰竭的临床观察 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (2) : 136-139. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 02. 007.
- [33] Kim ES, Lee H, Kim SJ, et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (2) : 882-888. DOI: 10. 21037/jtd. 2018. 01. 125.
- [34] Lepere V, Messika J, La Combe B, et al. High-flow nasal cannula oxygen supply as treatment in hypercapnic respiratory failure [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34 (9) : 1914, e1-2. DOI: 10. 1016/j. ajem. 2016. 02. 020.
- [35] Marjanovic N, Flacher A, Drouet L, et al. High-flow nasal cannula in early emergency department management of acute hypercapnic respiratory failure due to cardiogenic pulmonary edema [J]. *Respir Care*, 2020, 65 (9) : 1241-1249. DOI: 10. 4187/respcare. 07278.
- [36] Haywood ST, Whittle JS, Volakis LI, et al. HVNI vs NIPPV in the treatment of acute decompensated heart failure: Subgroup analysis of a multi-center trial in the ED [J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37 (11) : 2084-2090. DOI: 10. 1016/j. ajem. 2019. 03. 002.
- [37] Taniguchi H, Kondoh Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Respirology*, 2016, 21 (5) : 810-820. DOI: 10. 1111/resp. 12786.
- [38] Tu G, He H, Yin K, et al. High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation for treatment of acute hypoxemic respiratory failure in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49 (6) : 1325-1330. DOI: 10. 1016/j. transproceed. 2017. 03. 088.
- [39] Fiorentino G, Lanza M, Spinelli S, et al. Unconventional use of high-flow nasal cannula in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with high levels of hypercapnia [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2020, 52 (1) : 78-82. DOI: 10. 5114/ait. 2020. 93713.
- [40] Millar J, Lutton S, O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2014, 8 (2) : 63-64. DOI: 10. 1177/ 1753465814521890.
- [41] Frutos Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation [J]. *J Crit Care*, 2011, 26 (5) : 502-509. DOI: 10. 1016/j. jcrc. 2010. 12. 015.
- [42] Yoo JW, Synn A, Huh JW, et al. Clinical efficacy of high-flow nasal cannula compared to noninvasive ventilation in patients with post-extubation respiratory failure [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31 (1) : 82-88. DOI: 10. 3904/ kjim. 2016. 31. 1. 82.
- [43] 才开·莎热丽, 迪丽努尔·乌甫尔, 拜合提尼沙·吐尔地, 等. 无创正压通气对间质性肺疾病所致呼吸衰竭稳定期患者的肺康复治疗效果及生活质量改善观察 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (4) : 348-352. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 04. 006.
- [44] Besnier E, Hobeika S, NSeir S, et al. High-flow nasal cannula therapy: clinical practice in intensive care units [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9 (1) : 98. DOI: 10. 1186/s13613-019-0569-9.
- [45] Grieco DL, Menga LS, Raggi V, et al. Physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (3) : 303-312. DOI: 10. 1164/ajrccm. 201904-0841OC.
- [46] Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (4) : 623-632. DOI: 10. 1007/ s00134-015-3693-5.
- [47] 刘京涛, 张玉想. 新型冠状病毒肺炎经鼻高流量氧疗: 机遇和挑战 [J]. *中国急救医学*, 2020, 40 (6) : 518-521. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2020. 06. 010.
- [48] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (22) : 2126-2136. DOI: 10. 1007/ s00134-015-3693-5.
- [49] Ito T, Suzuki T, Maeda M, et al. Pulmonary barotrauma following nasal high-flow therapy in a patient with bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *Am J Case Rep*, 2019, 20: 1619-1622. DOI: 10. 12659/ AJCR. 918580.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.023

综 述

气道上皮细胞损伤修复在哮喘中的研究进展

金明珠,陈晓秋综述 李钰,曹志伟审校

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.18236);辽宁省教育厅科学研究经费项目(JC2019010)

作者单位:110004 中国医科大学附属盛京医院鼻科(金明珠、陈晓秋、曹志伟),第一呼吸内科(李钰)

通信作者:曹志伟,E-mail:caozw@sj-hospital.org

【摘要】 气道上皮细胞是肺内环境与外界环境之间的第一道屏障,损伤修复功能是其维持屏障作用、保护内环境稳态的重要因素。目前研究认为,哮喘患者气道上皮细胞损伤修复功能下降,并导致气道炎性反应加重。气道炎性反应过程中分泌的炎性因子也会显著影响上皮细胞损伤修复功能。由于人体内损伤修复研究的局限性,人们探索出多种损伤修复模型,并利于各自的不同特点,寻找改善哮喘患者气道上皮细胞损伤修复功能的方法,为哮喘的治疗寻找新的靶点。

【关键词】 哮喘;气道上皮细胞;损伤修复**【中图分类号】** R562.2⁺5 **【文献标识码】** A

Research progress of airway epithelial cell damage and repair in asthma Jin Mingzhu*, Chen Xiaoqiu, Li Yu, Cao Zhiwei. *Department of Rhinology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Cao Zhiwei, E-mail: caozw@sjhospital.org

Funding Project: Wu Jieping Medical Foundation Clinical Research Fund (320.6750.18236); Liaoning Provincial Department of Education Scientific Research Fund Project (JC2019010)

【Abstract】 Airway epithelial cells are the first barrier between the lung environment and the external environment. The damage repair function is an important factor in maintaining the barrier function and protecting the homeostasis of the internal environment. Current studies suggest that the damage and repair function of airway epithelial cells in asthmatic patients is reduced, and the airway inflammatory response is aggravated. Inflammatory factors secreted in the process of airway inflammation can also significantly affect the function of epithelial cell damage and repair. Due to the limitations of human injury repair research, people have explored a variety of injury repair models, which are conducive to their different characteristics, looking for ways to improve the injury and repair function of airway epithelial cells in patients with asthma, and find new targets for the treatment of asthma.

【Key words】 Asthma; Epithelial cell; Wound repair

哮喘是一种常见的慢性炎症反应性气道疾病,全世界有超过 3 亿人患有哮喘,发病率逐年上升^[1]。哮喘的经典发病机制建立在气道炎症反应的基础上,过度的气道炎症反应被认为是推动哮喘发生发展的主要病理生理过程。感染、变应原刺激是哮喘发作常见的诱因,哮喘病因非常复杂,是一种多因素疾病^[2]。其中一种为“缺陷上皮”假说,即气道上皮细胞损伤修复的缺陷是哮喘的病因之一。事实上,许多损伤因素亦是哮喘发作的诱因,而且哮喘患者气道上皮已被证明有损伤存在,屏障完整性受损^[3]。以上皮损伤和修复受损为特征的气道重塑、网状基底膜增厚、气道平滑肌和杯状细胞肥大、增生及血管生成可与气道炎症反应并行发生。有研究认为气道高反应性继发于上皮损

伤^[4],这也进一步支持哮喘的缺陷上皮假说。尽管对哮喘的认识有所进展,目前尚无治疗方法能改变疾病的自然病史和进展,关于气道上皮细胞损伤修复的研究或许能对哮喘的治疗开拓新的方向。

1 气道上皮细胞的屏障作用及其损伤修复

气道上皮细胞处于肺内环境与外界环境的交界,是呼吸道抵御外界刺激,如微生物、过敏原等的第一道防线,它维持着肺内各种生物学功能的动态平衡^[5]。了解上皮细胞在内环境稳态和疾病病理学中的作用一直是医学研究的热点。

人类气道有多种上皮细胞,根据细胞结构、生化和功能特性,主要分为 3 种,包括基底立方上皮细胞、柱状纤毛上皮细胞和分泌型气道上皮细胞,它们共同组

成假复层黏膜上皮。基底细胞被认为是上皮细胞中的祖细胞,由其分化成分泌细胞和纤毛上皮细胞^[6];传导性气道的大部分上皮细胞是假复层纤毛柱状上皮细胞,来源于基底细胞或分泌上皮细胞,是它们的终末分化阶段^[7]。纤毛细胞的特征是其顶端表面多达 300 个的纤毛结构,细胞内大量的线粒体为纤毛摆动提供能量,这些纤毛以定向的方式,从肺部到喉部清除黏膜上的分泌物及异物;非纤毛上皮细胞,也称为分泌细胞,包括杯状细胞、浆液细胞、棒状细胞及神经内分泌细胞。杯状细胞主要存在于较大的传导性气道中,其特征是分泌黏蛋白颗粒,以捕获气道中的异物。浆液细胞虽与杯状细胞形态相似,但缺乏黏蛋白糖。棒状细胞主要产生表面活性剂和其他蛋白质成分。越来越多的新近证据表明,这些细胞发挥着重要的干细胞作用,即是纤毛细胞和黏液分泌细胞的祖细胞^[7]。气道上皮细胞最重要的功能之一是在损伤后以有效和协调的方式驱动上皮修复和恢复屏障的完整性。

作为对损伤的响应,气道上皮必须迅速修复和再生,以恢复其完整性和功能,提供对外部环境的保护屏障及有效的气体交换。细胞损伤修复过程的适当激活是恢复和维持上皮屏障功能的关键,这个过程包括初始炎性反应、细胞的迁移、增殖和分化、炎性反应的分解。这个复杂过程中的任何缺陷都会导致上皮细胞屏障功能的障碍和肺内组织的持续性损伤。伤口边缘的分泌上皮细胞具有去分化能力,而纤毛细胞可以转分化为鳞状细胞以暂时覆盖被剥落的区域。相邻的基底细胞,称为前缘细胞,能够迅速扩散和迁移,使伤口再次上皮化,然后增殖和分化^[8-9]。在动物模型中,受损基底膜的再上皮化初始过程主要是细胞迁移。尽管修复的初始阶段同时涉及迁移和增殖,但伤口的大小似乎决定了哪个过程占主导地位。迁移可闭合小的损伤,而并不需要细胞增殖。较大的损伤则需要迁移和增殖共同修复^[10]。作为修复过程的重要组成部分,有效的细胞迁移由高度协调的活动组成,它们包括前缘突出、基底黏附、细胞体移位、与基底脱离和后缘收缩。这些修复过程一直持续到气道上皮完全恢复完整屏障功能的假复层黏液纤毛上皮。

2 哮喘与气道上皮细胞的关系

哮喘患者气道上皮的异常一直为人们所熟知,对于支气管上皮的损伤如何导致哮喘患者的支气管高反应性,已有各种理论。人们在哮喘患者的痰液标本中发现存在 Creola 小体、大量的脱落气道上皮细胞,在支气管活检中也观察到气道上皮细胞的脱落。Creola 小体是上皮细胞的碎片,上皮的脱落与碎裂被认为在哮

喘发病中起重要作用。还有研究显示,气道的高反应性继发于上皮损伤。上皮细胞功能缺陷是哮喘发生发展的重要因素。

2.1 哮喘患者气道上皮细胞修复功能变化 对于哮喘患者气道上皮细胞的损伤愈合能力,多数研究认为哮喘患者上皮细胞愈合能力明显低于正常人^[11]。研究证明,哮喘气道上皮细胞具有较强的增殖能力,增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) mRNA 水平升高,但其修复功能失调^[12]。另外,哮喘上皮细胞分泌更多的纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI)-1、IL-1 β 、IL-10 及 IL-13,这些细胞因子在气道上皮的增殖、分化和修复中起着关键作用^[13]。哮喘上皮细胞显示出更为低分化的表型,而且分化出更多的基底细胞和杯状细胞,并有 p63 表达改变。哮喘患者细胞具有较低的跨上皮电阻 (transepithelial electrical resistance, TEER),细胞间紧密连接减少^[14]。表明哮喘患者气道上皮细胞的屏障功能本身就低于正常人。

有学者认为气道上皮是气道炎性反应和重塑的整体调节因子^[15],支气管上皮的损伤可能在哮喘中产生重要的结构和功能影响,导致上皮表型改变,其特点是屏障功能不全、损伤修复不良、感染后缺乏先天免疫应答。有研究显示,反复暴露于屋尘螨过敏原,会使气道发生损伤和重塑^[16]。气道的重塑包括基底膜增厚、上皮纤维化、血管生成增加和平滑肌细胞增生。其特征是上皮细胞增生,黏液分泌细胞数量增加,平滑肌肥大,血管生成增加,辅助型 T 淋巴细胞 (T helper cell type 2, Th2) 表型改变。这些特征都类似于人类持续性哮喘的情况。而气道重塑的发生可能继发于上皮损伤,是上皮修复障碍的结果。

2.2 哮喘炎性反应与气道上皮细胞损伤的关系 哮喘患者的气道上皮在损伤发生后,有多种细胞因子释放,其中包括 IL-13、IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 等。它们可以激活 2 型天然淋巴细胞,促进 Th2 炎性反应^[17-18]。但上皮细胞在损伤发生后的细胞因子分泌尚有争议。

有研究发现,不同表型和基因型的哮喘患者对吸入或口服皮质类固醇等抗炎治疗反应各异,其中一些患者不伴有气道嗜酸性粒细胞炎性反应,而以嗜中性粒细胞炎性反应为主^[19]。针对此类患者,用抗 IL-5 单克隆抗体 (美波利珠单抗) 或 T 细胞导向疗法 (可改善嗜酸性粒细胞炎性反应) 治疗后,症状控制不佳^[20]。值得注意的是,在没有特应性炎性反应或严重气道炎性反应的情况下,结构改变本身也与哮喘患者呼吸道症状和气道生理功能异常有关^[21]。以上皮损伤和修

复受损为特征的气道重塑、网状基底膜增厚、气道平滑肌和杯状细胞肥大、增生和血管生成不一定是继发于气道炎症反应,而可能与气道炎症反应并行发生。因此,哮喘患者潜在的上皮功能缺陷可能使其气道易于发生损伤、炎症反应、气道重塑及哮喘症状的持续。

2.3 哮喘 Th2 型炎症反应与气道上皮细胞损伤修复

哮喘患者气道上皮细胞较正常人损伤修复能力差,目前已有多项关于 Th2 型炎症反应的研究^[22],但对于 Th2 型炎症反应中各种重要的细胞因子上皮细胞损伤修复的作用,尚有争议^[23]。人们通过小鼠模型描述了 Th1、Th2 型炎症反应在免疫应答中的作用。结果显示,在过敏性哮喘模型中,炎症反应以 Th2 型反应为主^[17]。用皮质类固醇及靶向 Th2 通路组分的分子,如抗 IgE、IL-4 和 IL-13 治疗,证实了 Th2 型炎症反应与过敏性哮喘之间的关系^[18]。

在 Th2 型炎症反应与上皮细胞损伤修复关系的实验中,IL-13 颇受关注。已知 IL-13 能上调与气道上皮重塑相关蛋白的表达,其中包括 periostin 和表面蛋白 D^[24]。虽然 IL-13 会参与一系列与哮喘相关的炎症反应,但对上皮细胞屏障功能的作用尚存在矛盾。有学者认为 IL-13 对损伤修复起促进作用,也有实验显示 IL-13 会破坏上皮细胞的屏障功能,并降低细胞损伤修复能力^[23,25]。还有研究认为,IL-13 似乎具有双重作用:低水平的 IL-13 将有利于 BEC 迁移和伤口愈合,而高水平 IL-13 可能降低细胞损伤修复^[26]。

3 哮喘患者气道上皮细胞损伤修复的模型研究

许多体外和体内模型已被开发用于研究慢性气道疾病,拓宽对生理和病理状态的理解,以及发现新的治疗药物。然而,体内动物模型往往由于缺乏人体疾病如哮喘的解剖学或遗传学基础,并有显著的种间差异,而难以与人类生物学联系起来。例如动物模型缺乏人肺呼吸细支气管中基底细胞的单纯立方体上皮^[27]。在小鼠中,含有基底祖细胞的假复层上皮主要局限于小鼠气管,而在主支气管中没有基底细胞向柱状上皮的过渡^[27]。在人类哮喘的情况下,由于疾病的异质性和对疾病发病机制的有限知识,研究气道疾病中主要细胞类型的复杂相互作用十分困难,确定它们在发病和疾病发展中的作用颇具挑战,而目前尚没有完整的人类患者替代模型。鉴于实验过程中无法在人体支气管内行任何形式的损伤,为了克服种间差异,明确细胞对损伤的特异性反应,上皮细胞培养模型已被广泛使用。这些培养方式下的损伤修复模型对损伤修复过程的理解具有重要影响。

3.1 气道上皮单层细胞培养损伤修复模型 目前主

要的细胞培养方式是单层细胞培养,即常规培养皿培养^[28]。使用细胞培养单层损伤试验有诸多优点,如这种培养方式相对简单易行;细胞选择多样,既可以选择细胞系,亦可选择原代上皮细胞;连续动态观察细胞在损伤修复不同时段的表现。人们利用这种培养方式获得了许多气道上皮损伤修复的信息。

通过上皮细胞的单层培养损伤修复模型,人们发现哮喘上皮细胞存在损伤修复缺陷,即上皮缺陷假说,上皮的这种缺陷会在哮喘的发生发展中起重要作用^[29]。多项实验证实,损伤后的上皮细胞中,多种炎症性细胞因子,尤其是 Th2 相关细胞因子表达异常,说明上皮细胞的损伤会引起一系列哮喘相关炎症反应,而这些炎症反应也被认为是哮喘的重要驱动因素。在这个模型中,人们还发现,Th2 相关细胞因子会对细胞损伤修复产生影响。关于这种影响,学界还存在许多争议,用 Th2 相关细胞因子在不同浓度和不同时段刺激上皮细胞,会对损伤修复产生促进、抑制、甚至是浓度依赖的双重作用。Th1 相关细胞因子对损伤修复的影响则与 Th2 相关细胞因子相反^[4]。单层培养损伤修复模型为研究上皮细胞损伤修复与哮喘之间的关系提供了可能,随着研究的深入,人们对哮喘的发生发展有了更进一步的了解,这一问题仍是现今的研究热点。

另外,通过单层细胞培养,人们发现上皮细胞的扩散和迁移依赖于纤维连接蛋白及整合素介导的细胞间相互作用。还有研究使用支气管上皮细胞系(1HAEO-)体外模型发现,在正常损伤修复过程中,mRNA 的表达在不同时间点受到不同调节^[23]。但这些研究也显示,细胞系和原代细胞培养在损伤修复时间上的差异,1HAEO-细胞系在 24 h 内愈合,而相同条件下,原代细胞培养至少需要 48 h 才能愈合^[30]。

3.2 气道上皮细胞气液平面培养损伤修复模型

单层细胞培养解决了许多关于哮喘患者气道上皮细胞损伤修复的问题,但人体内的支气管上皮细胞时刻暴露在空气中,与空气只相隔细胞表面的黏液毯。而单层细胞培养过程中,上皮细胞浸泡于培养基中,与空气没有接触,细胞没有明显极性,与体内细胞有很大区别。常规的培养皿无法做到既提供细胞所需的养分,又保证细胞接触外界空气。如果要研究哮喘患者气道上皮的真实状态,就需要开发更接近人体内状态的损伤修复模型。借助肿瘤侵袭研究中常用的 transwell 小室培养板,人们研发出了气液平面 (air-liquid interface, ALI) 培养方式^[31]。在 transwell 培养板的下层放置培养基,细胞培养于上层 transwell 小室的半透膜上,培养基可以通过 transwell 小室的半透膜达到细胞下部,这

样既保证细胞所需养分,又能使细胞上表面暴露于空气,细胞自身分泌的黏液分布于细胞与空气之间,形成类似于人体内支气管上皮细胞上的黏液毯。

通过此模型,人们发现哮喘患者分化良好的上皮细胞与单层细胞不同。ALI 细胞培养模式会在很大程度上模拟人体内情况,培养的细胞会处于极化状态,多数实验通常选择培养 4 周左右的时间,细胞的上层会分化出纤毛^[10-11,32]。Wenzel 实验室发现,支气管上皮细胞培养至第 7 天即呈现极化状态,细胞表面出现纤毛,细胞呈现复层生长,这也大大缩短了观察时间,提高了实验效率^[33]。而且研究也发现,ALI 培养状态下细胞间连接形成^[32],以此研究细胞间相互作用对损伤修复的影响。

但 ALI 培养也有其局限性,在 ALI 培养状态下,除去培养皿底,光线还需穿过小室半透膜、底层培养基才能达到物镜,即倒置显微镜很难观察到细胞。小室的上部框架使得正置显微镜的物镜也无法贴近细胞。如何更好地利用 ALI 培养方式观察细胞损伤修复过程有待进一步研究。

3.3 气道上皮损伤修复研究的其他模型 技术的进步和跨学科研究带来了更多创新的模型开发。鼻息肉组织原代上皮二维培养被用于气道创伤修复的细胞力学研究,人们还开发出原位支气管黏膜组织的机械损伤模型和三维体外/硅创伤修复模型^[34-35]。其中肺泡上皮创伤修复的硅胶模型可以模拟细胞培养的损伤修复模式^[36]。另外,体外上皮损伤修复的数学模型也为创伤修复和细胞生物学领域提供了新的机会和工具。

4 小结

综上,有效的气道上皮损伤修复对维持气道环境稳态至关重要。细胞损伤修复过程的不同是在健康气道上皮和哮喘气道上皮的重要差别。各种创新的模型正在更加深入地研究气道上皮损伤修复与哮喘发生发展的关系,为哮喘的治疗寻找新的靶点。

参考文献

[1] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10122): 783-800. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33311-1.

[2] Mahler V, Esch RE, Kleine-Tebbe J, et al. Understanding differences in allergen immunotherapy products and practices in North America and Europe [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 143(3):813-828. DOI:10.1016/j.jaci.2019.01.024.

[3] Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 143(5): 1892-1903. DOI:10.1016/j.jaci.2018.11.016.

[4] Lloyd CM, Snelgrove RJ. Type 2 immunity: Expanding our view [J/OL]. *Science Immunology*, 2018, 3 (25): eaat1604. DOI:10.1126/sciimmunol.aat1604.

[5] Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity [J]. *Nature Immunology*, 2015, 16(1): 27-35. DOI:10.1038/ni.3045.

[6] Li Z, Zeng M, Deng Y, et al. 15-Lipoxygenase 1 in nasal polyps promotes CCL26/Eotaxin 3 expression through extracellular signal-regulated kinase activation [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 144(5): 1228-1241, e9. DOI:10.1016/j.jaci.2019.06.037.

[7] Carraro G, Stripp BR. A new notch for lung stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(2): 107-109. DOI:10.1016/j.stem.2015.01.012.

[8] Wang H, He L, Liu B, et al. Establishment and comparison of air-liquid interface culture systems for primary and immortalized swine tracheal epithelial cells [J]. *BMC Cell Biology*, 2018, 19(1): 10. DOI:10.1186/s12860-018-0162-3.

[9] Hasan S, Sebo P, Osicka R. A guide to polarized airway epithelial models for studies of host-pathogen interactions [J]. *The FEBS Journal*, 2018, 285(23): 4343-4358. DOI:10.1111/febs.14582.

[10] Kretschmer S, Pieper M, Klinger A, et al. Imaging of wound closure of small epithelial lesions in the mouse trachea [J]. *The American Journal of Pathology*, 2017, 187(11): 2451 - 2460. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.07.006.

[11] Inoue H, Hattori T, Zhou X, et al. Dysfunctional ErbB2, an EGF Receptor Family Member, Hinders Repair of Airway Epithelial Cells from Asthmatic Patients [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 143(6): 2075-2085, e10. DOI:10.1016/j.jaci.2018.11.046.

[12] Kicic A, Stevens PT, Sutanto EN, et al. Impaired airway epithelial cell responses from children with asthma to rhinoviral infection [J]. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 46(11): 1441-1455. DOI:10.1111/cea.12767.

[13] Ladjemi MZ, Gras D, Dupasquier S, et al. Bronchial epithelial IgA secretion is impaired in asthma. Role of IL-4/IL-13 [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, 197(11): 1396-1409. DOI:10.1164/rccm.201703-0561OC.

[14] Stefanowicz D, Ullah J, Lee K, et al. Epigenetic modifying enzyme expression in asthmatic airway epithelial cells and fibroblasts [J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2017, 17(1): 24. DOI:10.1186/s12890-017-0371-0.

[15] Lan B, Mitchel JA, O'sullivan MJ, et al. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction [J]. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2018, 315(5): L645-L652. DOI:10.1152/ajplung.00261.2018.

[16] Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation [J]. *Immunological Reviews*, 2017, 278(1): 162-172. DOI:10.1111/imr.12557.

[17] Walsh GM. Recent developments in the use of biologics targeting IL-5, IL-4, or IL-13 in severe refractory asthma [J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2018, 12(11): 957-963. DOI:10.1080/

17476348. 2018. 1520095.
- [18] Ling KM, Sutanto EN, Iosifidis T, et al. Reduced transforming growth factor B1 (TGF-B1) in the repair of airway epithelial cells of children with asthma [J]. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 2016, 21 (7): 1219-1226. DOI:10.1111/resp.12810.
- [19] Samitas K, Zervas E, GAGA M. T2-Low asthma: Current approach to diagnosis and therapy[J]. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2017, 23(1): 48-55. DOI:10.1097/MCP.0000000000000342.
- [20] Powell C, Milan SJ, Dwan K, et al. Mepolizumab versus Placebo for Asthma[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (7): CD010834. DOI:10.1002/14651858.CD010834.pub2.
- [21] Elliot JG, Jones RL, Abramson MJ, et al. Distribution of airway smooth muscle remodelling in asthma: Relation to airway inflammation[J]. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 2015, 20 (1): 66-72. DOI:10.1111/resp.12384.
- [22] Asosingh K, Weiss K, Queisser K, et al. Endothelial cells in the innate response to allergens and initiation of atopic asthma[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(7): 3116-3128. DOI: 10.1172/JCI97720.
- [23] Yang SJ, Allahverdian S, Saunders ADR, et al. IL-13 signaling through IL-13 receptor A2 mediates airway epithelial wound repair [J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33 (3): 3746-3757. DOI:10.1096/fj.201801285R.
- [24] Xu J, Singhera GK, Dorscheid DR. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium [J]. *Respiratory Research*, 2015, 16(1): 26. DOI:10.1186/s12931-015-0177-7.
- [25] Sugita K, Steer CA, Martinez-gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 141 (1): 300-310, e11. DOI:10.1016/j.jaci.2017.02.038.
- [26] Lambrecht BN, Hammad H. Allergens and the airway epithelium response; Gateway to allergic sensitization [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 134 (3): 499-507. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.036.
- [27] Rock JR, Randell SH, Hogan BLM. Airway basal stem cells: A perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling [J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2010, 3(9-10): 545 - 556. DOI: 10.1242/dmm.006031.
- [28] Langwinski W, Narozna B, Lackie PM, et al. Comparison of miRNA profiling during airway epithelial repair in undifferentiated and differentiated cells in vitro [J]. *Journal of Applied Genetics*, 2017, 58 (2): 205-212. DOI:10.1007/s13353-016-0370-5.
- [29] Iosifidis T, Sutanto EN, Buckley AG, et al. Aberrant cell migration contributes to defective airway epithelial repair in childhood wheeze [J/OL]. *JCI Insight*, 2020, 5 (7): e133125. DOI:10.1172/jci.insight.133125.
- [30] Naro NAB, Langwinski W, Jackson C, et al. MicroRNA-328 is involved in wound repair process in human bronchial epithelial cells [J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2017, 242: 59-65. DOI:10.1016/j.resp.2017.03.010.
- [31] Xiao C, Puddicombe SM, Field S, et al. Defective epithelial barrier function in asthma [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 128 (3): 549-556, e1-12. DOI:10.1016/j.jaci.2011.05.038.
- [32] Stefanowicz D, Lee JY, Lee K, et al. Elevated H3K18 acetylation in airway epithelial cells of asthmatic subjects [J]. *Respiratory Research*, 2015, 16(1): 95. DOI:10.1186/s12931-015-0254-y.
- [33] Wenzel SE, Tturina YY, Zhao J, et al. PEBPI wards ferroptosis by enabling lipoxygenase generation of lipid death signals [J]. *Cell*, 2017, 171(3): 628-641, e26. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.044.
- [34] Riahi R, Yang Y, Zhang DD, et al. Advances in wound-healing assays for probing collective cell migration [J]. *Journal of Laboratory Automation*, 2012, 17(1): 59-65. DOI:10.1177/2211068211426550.
- [35] Safferling K, Sütterlin T, Westphal K, et al. Wound healing revised; A novel reepithelialization mechanism revealed by in vitro and in silico models [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2013, 203 (4): 691-709. DOI:10.1083/jcb.201212020.
- [36] Schwartz CM, Dorn BA, Habtemariam S, et al. The wound healing capacity of undifferentiated and differentiated airway epithelial cells in vitro [J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2018, 112: 163-168. DOI:10.1016/j.ijporl.2018.07.006.

(收稿日期:2020-07-06)

(上接 314 页)

- [50] Sonobe S, Inoue S, Nishiwada T, et al. A case of subcutaneous emphysema/ mediastinal emphysema during the use of humidified high-flow nasal cannula [J]. *JA Clin Rep*, 2019, 5(1): 85. DOI: 10.1186/s40981-019-0305-3.
- [51] Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Versus Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy CPAP different masks [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53 (4): 1802339. DOI: 10.1183/13993003.02339-2018.
- [52] Loh NW, Tan Y, Taculod J, et al. The impact of high-flow nasal cannula (HFNC) on coughing distance: implications on its use during the novel coronavirus disease outbreak [J]. *Can J Anaesth*, 2020, 67(7): 893-894. DOI: 10.1007/s12630-020-01634-3.
- [53] Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial [J]. *J Hosp Infect*, 2019, 101 (1): 84-87. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.10.007.
- [54] Leonard S, Atwood CW Jr, Walsh BK, et al. Preliminary findings on control of dispersion of aerosols and droplets during high-velocity nasal insufflation therapy using a simple surgical mask: Implications for the high-flow nasal cannula [J]. *Chest*, 2020, 158 (3): 1046-1049. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.043.

(收稿日期:2020-07-31)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.024

综 述

内源性大麻素抗肺纤维化的作用研究进展

喻娟娟综述 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】 肺纤维化作为临床常见的呼吸系统危重症, 病因及发病机制复杂, 最终导致呼吸衰竭, 严重影响患者的生活质量。在肺组织、支气管平滑肌细胞、内皮细胞存在内源性大麻素和相应的大麻素受体, 内源性大麻素与大麻素受体结合后可能通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt) 信号通路和 TGF- β_1 /Smad3 信号通路参与调节免疫反应, 抑制炎症细胞分泌细胞因子, 减轻炎症反应, 并且抑制血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等表达, 抑制基底膜增生, 发挥抗纤维化作用。文章就内源性大麻素在抗肺纤维化中的作用进行综述。

【关键词】 肺纤维化; 内源性大麻素; 大麻素受体; 调节通路**【中图分类号】** R563.9 **【文献标识码】** A

Research progress on the anti-pulmonary fibrosis effect of endocannabinoids Yu Juanjuan, Ou Weilin. Department of Pediatrics, 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 of China (2014GXNSFAA18171)

【Abstract】 Pulmonary fibrosis, as a common clinical critical illness of the respiratory system, has complex etiology and pathogenesis, which eventually leads to respiratory failure and seriously affects the quality of life of patients. There are endocannabinoids and corresponding cannabinoid receptors in lung tissue, bronchial smooth muscle cells, and endothelial cells. The binding of endocannabinoids to cannabinoid receptors may pass through phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase (PI3K/Akt) signaling pathway and TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway are involved in regulating immune response, inhibiting inflammatory cells from secreting cytokines, reducing inflammatory response, and inhibiting the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, etc., inhibiting basement membrane proliferation, and exerting anti-fiber Effect. This article reviews the role of endocannabinoids in anti-pulmonary fibrosis.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Endocannabinoid; Cannabinoid receptor; Signaling pathway

内源性大麻素系统主要由大麻素受体(CBR)、大麻素及合成与降解内源性大麻素的酶组成^[1]。生物体内主要的大麻素受体是大麻素 I 型受体(CB1R)、大麻素 II 型受体(CB2R), 它们都是 G 蛋白偶联受体, 大麻素发挥生物活性效应的主要化学物质是 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ -THC)。现有研究证实, 内源性大麻素可通过与受体结合触发不同的信号传导通路, 发挥多种病理生理作用, 主要通过免疫系统调节炎症反应, 抑制炎症细胞释放炎症因子, 如对肝炎、肺部炎症反应、结肠炎等炎症调节作用^[2-4]。纤维化是组织被炎症反应等刺激后发生的一种修复或反应的病理过程, 主要表现为纤维结缔组织的过量形成和沉积, 最终导致组织器官结构和功能的不可逆性损伤, 文献报道, 内源性大麻素对心肌梗死后心肌纤维化、肝硬化、肾纤维化等有抗

纤维化作用^[5-7]。大多数呼吸系统疾病因呼吸道炎症反应反复发生最终发展成肺纤维化, 其发病机制复杂, 尚不完全清楚, 其中一个重要病变过程是长期反复炎症反应刺激导致气道重构, 肺功能发生不可逆损害, 国际上暂时还没有有效逆转肺纤维化的药物。内源性大麻素经其代谢途径抑制炎症反应, 逆转气道重构延缓肺纤维化的研究值得人们关注, 大麻素受体或许是治疗肺纤维化的一个新靶点。文章就内源性大麻素及其抗肺纤维化作用机制与调节通路进行综述。

1 内源性大麻素概述

1.1 内源性大麻素及大麻素受体 Di Marzo 和 Fontana 等最先提出内源性大麻素系统由内源性大麻素、大麻素受体, 以及涉及内源性大麻素合成、运输和降解的酶所构成。内源性大麻素主要通过 2 种特异性大麻

素受体发挥作用即 CB1R 和 CB2R, CB1R 和 CB2R 均为 G 蛋白偶联受体(GPCRs)(Gi/o),这 2 种受体主要通过 7 次跨膜发挥生物学效应。CB1 受体主要分布在神经系统、神经末梢和脂肪组织等多种组织中, CB2 主要在具有免疫功能的外周器官中表达,如扁桃体、脾脏、胸腺、骨髓、肺、肝脏^[8-11]。CB2R 主要依赖 K⁺通道和 Ca²⁺通道,对内源性大麻素在体内的代谢进行调节。

1.2 内源性大麻素活性成分 1964 年 Gaoni 和 Mechoulam 首次提取出大麻素发挥生物学效应的主要分子 Δ^9 -四氢大麻酚(THC),1992 年在哺乳动物猪脑中分离出的第一种内源性大麻素相关物质 N-花生四烯酸乙醇胺(N-AEA)。在随后几年中,人们发现了多种活性内源性大麻素物质,主要是花生四烯酸与乙醇胺或甘油结合的衍生物,2-花生四烯酸甘油乙醚、O-花生四烯酰乙醇胺及 N-花生四烯酰多巴胺等^[12-13]。

2 内源性大麻素抗肺纤维化的机制

2.1 参与免疫调节 内源性大麻素及其受体在免疫系统表达并参与免疫调节作用^[14],如 CB2 受体参与 B 细胞分化、巨噬细胞迁移和抗原处理,大麻素受体通过产生一氧化氮(NO)和前列腺素 E₂(PGE₂)参与肥大细胞活化。过去大多数研究都集中在内源性大麻素系统对中枢神经系统的影响上,但其在免疫、心血管、胃肠道和呼吸系统中具有多种生物学效应^[15]。近年来研究表明具有免疫调节功能的内源性大麻素系统是治疗炎症性疾病及纤维化疾病的靶点之一^[16]。文献报道, CB2R 通过参与 B 细胞分化、巨噬细胞迁移和磷酸化、抗原处理在免疫调节中发挥抗炎作用。内源性大麻素和大麻素受体的激活可通过减少炎症细胞的募集和增加抗炎症细胞因子的产生来抑制肝炎、肺炎、结肠炎中的炎症反应^[2-4]。有研究表明,用 CB2R 激动剂 HU308 对小鼠盲肠穿孔引起的脓毒症进行干预,结果表明 CB2R 激动剂 HU308 可减轻脂多糖对巨噬细胞的刺激,使促炎因子 TNF- α 、IL-18、IL-1 β 和 NLRP3 的表达降低^[14],说明 CB2R 通过抑制巨噬细胞释放促炎因子减轻肺部炎症反应损伤。

2.2 降解胶原纤维 纤维化的一个主要病理改变是基底膜增厚,基底膜由大多数上皮细胞和内皮细胞的细胞外基质构成^[17],细胞外基质和胶原沉积是基底膜增厚的一个重要表现,在各种生物学过程中发挥着重要作用,特别是在实质损伤后的组织重构中。肺组织细胞外基质的大分子由肺成纤维细胞(FB)分泌的纤维蛋白(胶原蛋白、弹性蛋白)、结构蛋白或黏附蛋白(纤维连接蛋白和层粘连蛋白)组成^[18],这些组成细胞外基质的大分子物质嵌合在透明质酸(HA)等糖胺聚

糖的水合多糖凝胶中。成纤维细胞在炎症介质刺激下转变为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞是 I 型胶原蛋白(Col I)和纤维连接蛋白(FN I)的主要来源,Col I 被认为是气道重构的早期标志,是体内含量最丰富也是分布最广泛的胶原,Col I 的沉积可引起气道壁增厚和僵硬^[19-20]。FN 是一种黏附性糖蛋白,在 Col I 合成之前就已经产生,能够刺激上皮细胞、成纤维细胞等细胞产生胶原纤维,不仅使大、小气道内胶原纤维增多,而且高度紊乱、碎片化参与气道重构^[21]。大麻素受体的激活可以降解胶原纤维,心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是心肌细胞受损后发生间质化且伴随大量胶原纤维的沉积导致心脏结构重构,可引起慢性心功能不全、恶性心律失常等事件的发生,并出现心功能进行性衰竭^[22]。研究表明,内源性大麻素系统中 CB2 受体激活可促进干细胞(如造血干/祖细胞和神经祖细胞)的增殖,心脏祖细胞激活和增殖在心肌梗死后心肌内源性再生和修复中发挥重要作用。用 CB2 受体激动剂 AM1241 干预通过调节 PI3K/Akt/Nrf-2 信号通路促进心肌梗死后心肌内源性再生,改善心脏功能和心脏结构重构,近年来用大麻素受体激动剂 AM1241 干预心肌梗死后心肌纤维化的研究发现, CB2 受体激活可降低心脏组织 I 型胶原、III 型胶原、纤维粘连蛋白、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1),同时还发现大麻素受体激动剂 AM1241 可抑制缺氧状态下心肌成纤维细胞的分泌和转型,从而改善心肌重构改善心肌纤维化^[6]。

2.3 抑制成纤维细胞分泌 肺成纤维细胞在肺纤维化的发生过程中起着重要的促进作用,主要通过自身的异常增殖与转型,大量分泌细胞外基质直接触发肺纤维化和作用于上皮细胞及一些炎症细胞间接参与肺纤维化进程。随着成纤维细胞数目的不断增加,肺部成纤维灶逐渐形成,并且逐渐取代正常的肺细胞组织,这是肺成纤维细胞通过细胞增殖转型引起肺部结构的异常重构,进而触发肺纤维化。但是在肺纤维化过程中部分成纤维细胞灶的细胞可能由其他肺部细胞如上皮-间质转化而来,肺泡上皮细胞向间质细胞转化。肾小管上皮细胞向肾纤维细胞转化导致肾纤维化的发生。肾脏中存在一个完整的内源性大麻素系统,内源性大麻素系统激活后抑制成纤维细胞分泌,降低肾组织成纤维的含量,肾脏纤维化是炎症反应刺激或免疫等因素所致肾间质胶原大量沉积、瘢痕化的一种病理表现,其纤维化的病因与肺纤维化的主要病因类似,都存在上皮间质转化途径。内源性大麻素系统有抗肾纤维化的作用,文献报道^[7],肾脏内源性大麻素系统通

过 CB2R 在炎性细胞或实质细胞上的信号传导产生抗炎作用并降低炎症反应引起的纤维化,而通过 CB1R 的信号传导促进氧化应激和炎症反应,导致细胞凋亡和纤维化,CB1R 和 CB3R 之间可能存在相互制约的作用。在 I 型糖尿病肾病、慢性肾纤维化、药物性肾小管损伤的动物模型中,当 CB1R 信号高于 CB2R 时导致氧化应激和炎症反应,随后出现细胞功能障碍、凋亡和纤维化,而抑制 CB1R 激活 CB2R 可减少炎症反应和纤维化的发生。大麻素 II 型受体通过抑制巨噬细胞释放促炎因子减轻组织炎症反应,通过降低胶原蛋白、纤维粘连蛋白、抑制成纤维细胞的分泌改善组织重构延缓纤维化的发生。

2.4 调控平滑肌细胞增生

气道平滑肌细胞发生增生、肥大、迁移和凋亡抑制,同时表达和释放细胞因子、生长因子及蛋白酶类,可导致上皮下基膜增厚和细胞外基质沉积,引起气道重构,是最终引起肺功能下降的主要原因。在肝纤维化中,内源性大麻素系统同样发挥抗纤维化的作用,肝纤维化是由多种原因导致的慢性肝损害,肝星形细胞和肌成纤维细胞在损伤区域增生、聚集,合成并分泌平滑肌肌动蛋白及促纤维发生的细胞因子,如转化生长因子(TGF- β 1)和生长因子。在中国慢性乙型肝炎是最主要致病原因,在欧美国家慢性酒精性肝炎是肝纤维化的主要原因,若损伤因素长期不能去除,肝纤维化会持续发展,长期慢性刺激导致细胞外基质过度沉积和纤维化瘢痕形成^[23],纤维组织逐渐增多取代原有肝细胞、破坏其正常结构,最终致肝纤维化。Munoz-Luque 等^[24]用 CB2R 激动剂 JWH133 干预 CCL4 诱导的大鼠肝硬化,可以降低大鼠肝组织单核细胞浸润、肝细胞凋亡、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达、胶原含量和基质金属蛋白酶(MMP)-2 的含量,最终减少肝纤维化的发生。结果表明,CB2R 激活后抑制炎症反应因子释放,抑制平滑肌细胞增生最终减少肝纤维化的发生。这可能是内源性大麻素通过调控平滑肌细胞增生抑制肺纤维化的发生。

2.5 调控基质金属蛋白酶表达

气道基底膜增厚是气道重构的特征性改变,上皮下基质金属蛋白大量沉积—纤维化,是哮喘气道重构的重要组成部分^[25-26]。基质金属蛋白酶(MMP)是一个锌依赖性分泌家族,它们能够降解基质的主要成分,如胶原蛋白、明胶和蛋白多糖。基质金属蛋白酶以潜伏形式分泌后,基质金属蛋白酶原酶被基质金属蛋白水解酶激活,其活性形式与特异性抑制剂基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)相互作用,调节肺癌和急慢性炎症疾病(包括 COPD、间质性肺纤维化)的病理生理。在基质金属蛋白酶家族

中,基质金属蛋白酶-2、明胶酶 A、基质金属蛋白酶-9、明胶酶 B 对基底膜的重要组成部分 IV 型胶原具有切割作用。细胞转化生长因子- β ₁(TGF- β ₁)通过调节 HTFs 中 MMPs 和 TIMP 的表达,显著提高纤维粘连蛋白和胶原蛋白的生成。CB2R 激动剂 HU308 和 JWH133 改善了 TGF- β ₁ 诱导的纤维连接蛋白、I 型和 III 型胶原的生成,以及 MMP-1 和 MMP-3 的表达,降低细胞外基质的重构、纤维粘连蛋白和 I 型胶原在瘢痕形成中起重要作用^[27]。因此,大麻素受体激活后可以调控基质金属蛋白酶表达进而干扰纤维化疾病的发展。

3 内源性大麻素抗肺纤维化的作用

气道炎症反应和气道重构是支气管哮喘 2 个主要病理学特征^[28]。气道平滑肌增厚等病理学表现是哮喘气道重构的一个重要特征,气道重构是肺纤维化的一个重要病变过程,常由于反复慢性炎症反应损伤和修复而引起气道壁结构改变,导致肺功能不可逆转损害,肺纤维化的病理改变主要包括间质纤维化、炎性细胞浸润、上皮细胞增生、胶原纤维增生、平滑肌增生、纤维结缔组织增生^[29]。内源性大麻素系统抗心肌纤维化、抗肝纤维化的研究已经得到证实,近年来关于内源性大麻素系统抗肺纤维化的研究逐渐被人们关注,有研究证实^[30],用内源性大麻素干预 OVA 诱导的过敏性哮喘小鼠可降低小鼠气道阻力,减少气道和肺间隔的胶原含量,减少嗜酸性粒细胞及炎症介质 IL-4、IL-5、IL-13、eotaxin 的释放,该研究表明,内源性大麻素系统可抑制气道炎症反应,降低气道和肺间隔胶原含量,逆转气道重构延缓肺纤维化的发生。

在百草枯中毒致大鼠急性肺损伤的实验中,用 JWH133 处理后可以减轻肺组织损伤程度,降低支气管肺泡灌洗液中 IL-1 β 和 TNF- α 水平,减少肺组织中 NF- κ B 和 AP-1 蛋白的表达,从而减轻百草枯所致的肺纤维化。文献报道^[17],用 CB2R 拮抗剂 AM630 干预尼古丁诱导的肺纤维化小鼠模型后,小鼠肺泡腔厚度增高,而且肺间质充血,肺结构破坏,II 型肺泡细胞增生和间质纤维化,该组结缔组织生长因子(CTGF)和 α -SMA 表达最高,而用 JWH133 干预尼古丁诱导的肺纤维化小鼠模型后肺组织结构正常,肺泡间隔最薄。即当 CB2R 被抑制时肺纤维化程度加重,当 CB2R 被激活时肺纤维化程度减轻。这一研究表明,内源性大麻素系统中大麻素 II 型受体被激活能降低气道阻力,减少炎性细胞浸润,降低炎症因子释放,抑制气道炎症反应,能减轻肺组织损伤程度,降低气道和肺间隔的胶原含量,抑制结缔组织和新生血管的形成延缓肺纤维化的发生。

一项关于 CB2 受体激动剂 JWH133 和抑制剂 SR144528 对卵蛋白诱导大鼠气道重构影响的实验结果显示, CB2 受体激动剂 JWH133 可以降低卵蛋白诱导的大鼠气道重构肺组织病理损伤, 减少肺组织胶原纤维沉积, 降低肺泡灌洗液中血管内皮生长因子的表达, 降低肺组织基质金属蛋白酶蛋白表达, 对卵蛋白诱导的大鼠气道重构有保护作用, CB2 受体抑制剂 SR144528 对卵蛋白诱导的大鼠气道重构没有保护作用。因此, 在外周可能主要是大麻素 II 型受体发挥抗纤维化的作用。

4 内源性大麻素抗肺纤维化的调节通路

4.1 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 (PI3K/Akt) 信号通路

既往研究发现, 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 (PI3K/Akt) 信号通路在肺部炎症反应方面起重要作用, 该通路是对细胞增殖、分化、凋亡及衰老进行调节的关键信号通路之一, Akt 在各种纤维化组织中被上调, 在炎症分子刺激下, PI3K 和 Akt 磷酸化并被激活, 进而通过转录调节细胞的生存、迁移和应激反应。近几年有研究表明, 抑制成纤维细胞的 PI3K 酶可减少 TGF- β_1 诱导的成纤维细胞分化和胶原蛋白的产生。有文献报道用 CB2R 激动剂 JWH133 干预肺缺血再灌注损伤的动物模型, 可以减轻小鼠肺水肿和肺组织病理学改变, 还可以提高肺组织氧合指数 (PaO₂/FiO₂), 降低肺组织炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达, 提高超氧化物酶 (SOD) 的活性, 而用 CB2R 拮抗剂 AM630 干预后 CB2 受体被激活保护肺缺血再灌注损伤的作用被阻断, 用 PI3K 抑制剂 LY294002 干预后 CB2R 对肺缺血再灌注损伤的保护作用也被阻断, 这一研究表明, 在不改变 CB2R 表达的情况下下调 p-AKT 表达可以阻断 CB2R 对肺缺血再灌注损伤的保护作用, PI3K/Akt 通路可能参与了内源性大麻素系统在减轻肺部炎症反应方面的作用^[27]。该通路通过减轻肺部炎症反应, 延缓气道重构的发生并达到抗肺纤维化的作用。

内源性大麻素系统能抑制肺巨噬细胞释放血管生长因子 (VEGF-A)、淋巴管生长因子 (VEGF-C), 研究发现肺巨噬细胞可以产生 2-花生四烯醇甘油、N-花生四烯醇乙醇等内源性大麻素, 同时巨噬细胞还表达 CB1R、CB2R。当予 CB1R 激动剂 ACEA、CB2R 激动剂 JWH133 干预后, 脂多糖 (LPS) 诱导巨噬细胞释放的 VEGF-A、VEGF-C 减少, 该研究表明在肺巨噬细胞内存在一个完整的内源性大麻素系统, 当加用钙螯合剂 EGTA 后巨噬细胞产生内源性大麻素的效应被抑制, 说明内源性大麻素的产生呈钙依赖性。用大麻素受体激动剂干预后巨噬细胞外调节蛋白激酶

(ERK1/2) 磷酸化上调和活性氧 (ROS) 生成增加^[31]。巨噬细胞是免疫反应和组织重构的关键效应细胞, 通过产生广泛的介质, 包括血管生成和淋巴管生成因子调节血管和组织重构, 在气道重构中, 激活肺巨噬细胞的大麻素受体可能是一种新的调节巨噬细胞逆转重构的靶点。

4.2 TGF- β_1 /Smad3 信号通路

TGF- β_1 是目前发现的促纤维化作用最强的生长因子, 其可刺激 PASCs 发生表型转换并过度分泌细胞外基质, 主要成分为 Col I、Col III, 引起肺动脉中膜层增厚, 从而导致了肺血管重构^[32]。Smad3 蛋白是 TGF- β_1 下游重要的信号分子之一, 当 TGF- β_1 与其配体结合后可介导 Smad3 蛋白磷酸化, 调控相关基因的转录和翻译, 促进胶原蛋白合成。吡非尼酮是 FDA 目前推荐的治疗特发性肺纤维化的两大药物之一, 有显著抗肺纤维化的作用, 吡非尼酮可降低血清炎症因子水平, 抑制成纤维细胞增殖, 显著改善博来霉素诱导的肺纤维化, 当予 CB2R 拮抗剂 SR144528 进行干预后, 吡非尼酮的这种抗纤维化作用减弱, CB2R 可能是吡非尼酮抗纤维化作用的靶点^[33]。有研究发现, 吡非尼酮通过促进 Sirt1 从而调控 TGF- β_1 /Smad3 信号通路来抑制肺纤维化。CB2R 在抗肺纤维化中的作用通路可能也包括 TGF- β_1 /Smad3 信号通路。经上述 2 种信号通路的初步研究表明, 激活 CB2R 能抑制巨噬细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 的磷酸化, 能抑制 Smad3 相关蛋白的表达, 提示 CB2R 在抗肺纤维化中的作用可能与上述 2 种信号分子介导的调节通路有关。

综上所述, 近年来关于内源性大麻素系统在心脏、肝脏、肾脏等组织抗纤维化的研究已经逐渐被人们认识, 但是目前国内外关于内源性大麻素系统抗肺纤维化的作用研究还处于动物实验阶段, 由于肺纤维化的发生机制复杂, 参与因素众多, 目前治疗仍然没有突破性的进展, 关于内源性大麻素系统抗肺纤维化的研究值得关注, 大麻素受体可能是治疗肺纤维化的新靶点, 能为进一步认识肺纤维化的发病机制及治疗提供新的方向和证据。

参考文献

- [1] 安慧慧, 曹佳, 周妮妮. 内源性大麻素系统在生殖系统中的作用研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(4): 335-336. DOI:10.3760/cma.j.cn101441-20190424-00169.
- [2] 池刚, 马沁雅, 裴晋红, 等. TLR2/4 配体增强的非特异性肝脏炎症对 BALB/c 小鼠自身免疫性肝炎的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(5): 945-949. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.05.027.
- [3] Tahamtan A, Samieipoor Y, Nayeri FS, et al. Effects of cannabinoid receptor type 2 in respiratory syncytial virus infection in human

- subjects and mice[J]. *Virulence*, 2018, 9(1): 217-230. DOI: 10.1080/21505594.2017.1389369.
- [4] 麦平,肖晓辉,付应明,等. 大麻素受体 2 通过调节巨噬细胞极化改善小鼠溃疡性结肠炎[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2020, 41(2): 210-215. DOI:10.7652/jdyxb202002011.
- [5] Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 2-15. DOI:10.1016/j.mam.2018.06.003.
- [6] 黎翔. 大麻素 II 型受体激动剂对小鼠心肌梗死后心肌纤维化的影响及分子机制研究[D]. 西安:第四军医大学, 2017.
- [7] Barutta F, Bruno G, Mastrocola R, et al. The role of cannabinoid signaling in acute and chronic kidney diseases [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(2): 252-258. DOI:10.1016/j.kint.2018.01.024.
- [8] 魏立雯,袁章琴,赵明德,等. 大麻素受体 1 对小鼠脂质代谢的作用研究[J]. *四川动物*, 2018, 37(1): 51-56. DOI: 10.11984/j.issn.1000-7083.20170165.
- [9] Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 833-838. DOI:10.3390/ijms19030833.
- [10] 郭建,陆晓晔,朱洪超,等. WIN55212-2 对百草枯中毒小鼠肺损伤的保护作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(11): 1205-1210. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.11.005.
- [11] 吴雅锋,龙翠珍,舒远辉,等. 大麻素受体-2 激动剂 AM1241 对急性肝损伤小鼠肝组织炎症性 NLRP3 影响[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(5): 571-573. DOI: 10.11847/zgggws1122242.
- [12] Tsuboi K, Uyama T, Okamoto Y, et al. Endocannabinoids and related N-acyl ethanolamines: biological activities and metabolism[J]. *Inflamm Regen*, 2018, 38: 28. DOI:10.1186/s41232-018-0086-5.
- [13] Grabner GF, Zimmermann R, Schicho R, et al. Monoglyceride lipase as a drug target: At the crossroads of arachidonic acid metabolism and endocannabinoid signaling[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175: 35-46. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.02.03.
- [14] 袁清红,刘安鹏,刘强胜,等. 激活大麻素 2 型受体在 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症因子分泌中的作用及其可能机制[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(8): 978-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.08.012.
- [15] Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R. Beyond THC and Endocannabinoids[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 637-659. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441.
- [16] Al-Zoubi R, Morales P, Reggio PH. Structural insights into CB1 receptor biased signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1837. DOI: 10.3390/ijms20081837.
- [17] Wawryk-Gawda E, Chlapek K, Zarobkiewicz MK, et al. CB2R agonist prevents nicotine induced lung fibrosis [J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(7): 344-351. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.11.029.
- [18] Zeng J, Li X, Cheng Y, et al. Activation of cannabinoid receptor type 2 reduces lung ischemia reperfusion injury through PI3K/Akt pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(11): 4096-4105. DOI: 10.1159/000350088.
- [19] Dudasova A, Keir SD, Parsons ME, et al. The effects of cannabidiol on the antigen-induced contraction of airways smooth muscle in the guinea-pig[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(3): 373-379. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.02.002.
- [20] Bozkurt TE, Larsson O, Adner M. Stimulation of cannabinoid CB1 receptors prevents nerve-mediated airway hyperreactivity in NGF-induced inflammation in mouse airways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 776: 132-138. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.045.
- [21] Mostaco-Guidolin LB, Osei ET, Ullah J, et al. Defective fibrillar collagen organization by fibroblasts contributes to airway remodeling in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(4): 431-443. DOI: 10.1164/rccm.201810-1855OC.
- [22] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 70-99. DOI:10.1016/j.mam.2018.07.001.
- [23] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 37-55. DOI:10.1016/j.mam.2018.09.002.
- [24] Munoz-Luque J, Ros J, Fernandez-Varo G, et al. Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(2): 475-483. DOI: 10.1124/jpet.107.131896.
- [25] Arafah MA, Raddaoui E, Kassimi FA, et al. Endobronchial biopsy in the final diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: a clinicopathological study[J]. *Ann Saudi Med*, 2018, 38(2): 118-124. DOI: 10.5144/0256-4947.2018.118.
- [26] Burgstaller G, Oehle B, Gerckens M, et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 605-628. DOI: 10.1183/13993003.01805-2016.
- [27] Guan T, Zhao G, Duan H, et al. Activation of type 2 cannabinoid receptor (CB2R) by selective agonists regulates the deposition and remodelling of the extracellular matrix[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1704-1709. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.085.
- [28] Trevor JL, Chipps BE. Severe asthma in primary care: Identification and management[J]. *Am J Med*, 2018, 131(5): 484-491. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.12.034.
- [29] 叶俏,代华平. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6): 427-432. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.005.
- [30] Vuolo F, Abreu SC, Michels M, et al. Cannabidiol reduces airway inflammation and fibrosis in experimental allergic asthma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 251-259. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.11.029.
- [31] Staiano RI, Loffredo S, Borriello F, et al. Human lung-resident macrophages express CB1 and CB2 receptors whose activation inhibits the release of angiogenic and lymphangiogenic factors[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(4): 531-540. DOI:10.1189/jlb.3HII214-584R.
- [32] 王丹殊,方莲花,杜冠华. 转化生长因子 β_1 在肺动脉高压中作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(6): 741-744. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2017.06.001.
- [33] Liu AP, Yuan QH, Zhang B, et al. Cannabinoid receptor 2 activation alleviates septic lung injury by promoting autophagy via inhibition of inflammatory mediator release[J]. *Cell Signal*, 2020, 69: 109556. DOI:10.1016/j.cellsig.2020.109556.