

疑难病杂志

Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases

月刊 2002年6月创刊 每月18日出版 第18卷第4期 2019年4月18日



主管

中华人民共和国国家
卫生健康委员会

主办

中国医师协会

协办

河北以岭医药研究院

编辑

疑难病杂志编辑委员会

顾问

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

总编辑

吴以岭

社长 主编

马智

出版

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

印刷

石家庄市汇昌印刷有限公司

发行范围

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

订购

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

零售

疑难病杂志编辑部

广告发布登记号

冀石工商广登字 13010120190001 号

定价

每期 12.00 元 全年 144.00 元

中国标准连续出版物号

ISSN 1671-6450
CN 13-1316/R

2019年版权归疑难病杂志社所有

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

目次

论著·临床

伊伐布雷定对糖尿病合并慢性心力衰竭患者心功能及心率
变异性的影响

..... 杨茂 贾静 王岩 张莹莹 田佳丽 张丽丽 于晓光 325

药物洗脱支架治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病效果

及对预后的影响 霍建霞 朱芳一 库广东 桑明敏 329

胺碘酮联合磷酸肌酸钠治疗室性心律失常疗效及对血清 NF-κB、

CD40L 水平的影响 李延辉 陈瑶 黄莺 郝艳丽 334

病毒性心肌炎患儿血清 miR-133 及 miR-155 水平的表达

及临床意义 邓国清 鲁利群 杨欣 贺静 王旭 黄莉 339

长期应用棕榈酸帕利哌酮治疗精神分裂症患者对其临床症状

和内分泌代谢的影响 徐晓津 房茂胜 缪楹 徐艳芬 344

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

..... 才开·莎热丽 迪丽努尔·乌甫尔 拜合提尼沙·吐尔地

裴华莲 王可 徐思成 348

新生儿感染性肺炎血清 sTREM-1 水平与炎性因子、

免疫球蛋白的相关性分析 翁海美 许花芬 蔡冬 周丽霞 353

支原体肺炎患儿血清补体、免疫球蛋白含量与炎性应激反应

的相关性 梁振明 辜德明 陈运旺 符玉水 陈石娇 徐莉 358

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

..... 李迎婕 魏晓岩 贾军利 吴晓芸 王会芳

王慧 吴清雷 陈晓丹 时秀文 364

| | | |
|---|--------------------------|---------------------|
| 核苷类抗病毒药物联合微生态制剂治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者的临床效果 | 侯慧 刘慧敏 周丽莉 刘晶 何思锐 李可 | 369 |
| 腹部创伤脓毒症患者腹腔引流液可溶性髓样细胞触发受体-1 水平变化的临床意义 | 陈明科 朱永 谢晓红 李娜 周忠义 雷振林 | 374 |
| 鲑鱼降钙素注射液、辛伐他汀联合金天格胶囊治疗老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折的疗效观察 | 赵洪霄 李英 王学武 陈俊玲 陈敬博 | 379 |
| 伊班膦酸钠联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症患者的临床效果及对生活质量的影响 | 苟静 岳建彪 李霞 索钢 | 383 |
| 胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血的相关性及其危险因素分析 | 李素霞 牡丹丽 王立群 梁利梅 叶国柳 | 388 |
| 多囊卵巢综合征患者糖耐量低减的相关因素分析 | 张美微 侯丽辉 李妍 王颖 匡洪影 | 392 |
| 肺原发性软骨瘤 12 例多层螺旋 CT 征象及病理分析 | 彭旭 杨智 杨大兴 付兵 宋莉 | 396 |
| 论著·基础 | | |
| miR-17-92 通过靶向抑制 QKI 促进结直肠癌转移 | 肖慧敏 柳青峰 臧辉 肖明明 孙田 褚飞 祖富强 | 398 |
| 山奈酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的影响 | 段斌 高妍婷 杜鹏 张蓬杰 李振江 | 403 |
| 转化生长因子- β_1 对子宫内膜上皮细胞增殖和转分化的影响 | 单铁英 李伟 韩文华 李静霞 毛希瑞 | 407 |
| 罕见病例 | | |
| 间断乳糜性腹水 1 例 | 朱曼 邵雪 张倩 杨岚岚 金珍婧 | 411 |
| 肺泡微结石症 1 例 | 刘鹏 曹国定 甄平 | 413 |
| 综述 | | |
| 嗜酸性粒细胞性心肌炎研究进展 | 王燕 程丽君 叶岚 | 415 |
| 环状 RNA 在结直肠癌中的研究进展 | 张宇宏 李云龙 李胜龙 张博森 黄跃南 | 419 |
| Mda-9/Syntenin 在肿瘤进展中的作用研究进展 | 周菊兰 周中银 | 424 |
| 热休克蛋白保护缺血再灌注损伤的研究进展 | 向都 叶启发 王彦峰 | 428 |
| 作者·编者·读者 | | 333、363、378、406、414 |

期刊基本参数: CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 112 * zh * P * ¥12.00 * 7 000 * 25 * 2019-04

本期责任编辑: 马智 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 18, Number 4 18 April, 2019

Responsible Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

Co-organizer

Hebei Yiling Medical Academy

Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult
and Complicated Cases

Adviser

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

Editor-in-Chief

WU Yiling

Managing Director

MA Zhi

Publishing

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

Printing

Shijiazhuang Huichang Printing House

Overseas Distributor

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

Overseas Price

\$ 12.00 per issue; \$ 144.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

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

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

CONTENTS

Original Article : Clinical Research

- Effect of ivabradine on cardiac function and heart rate variability in patients
with diabetes mellitus complicated with chronic heart failure**
..... YANG Mao, JIA Jing, WANG Yan, et al 325
- Effect of drug-eluting stent in the treatment of coronary atherosclerotic heart
disease and its influence on prognosis**
..... HUO Jianxia, ZHU Fangyi, YAN Guangdong, et al 329
- Efficacy of amiodarone combined with sodium creatine phosphate in the
treatment of ventricular arrhythmia and its effect on serum NF- κ B
and CD40L levels**
..... LI Yanhui, CHEN Yao, HUANG Ying, et al 334
- Expression and clinical significance of serum levels of microRNA-133 and
microRNA-155 in children with viral myocarditis**
..... DENG Guoqing, LU Liqun, YANG Xin, et al 339
- Effects of long-term palmitate paliperidone on clinical symptoms and
endocrine metabolism in schizophrenic patients**
..... XU Xiaojin, FANG Maosheng, MIAO Ying, et al 344
- Observation on the effect of noninvasive positive pressure ventilation on
pulmonary rehabilitation and quality of life in patients with respiratory
failure caused by interstitial lung disease in stable stage**
..... CAIKAI · Shareli, DILINUER · Wufuer, BAIHETINISHA · Tuerdi, et al 348
- Analysis of correlation between serum sTREM-1 level and inflammatory factors
and immunoglobulin in neonates with infectious pneumonia**
..... WENG Haimei, XU Huafen, CAI Dong, et al 353
- The correlation between serum complement and immunoglobulin levels and
inflammatory stress response in children with mycoplasma pneumonia**
..... LIANG Zhenming, GU Deming, CHEN Yunwang, et al 358
- Analysis of correlation between serum NT-proBNP, BPV and cardiovascular
events in patients with end-stage renal hypertension after maintenance
hemodialysis** LI Yingjie, WEI Xiaoyan, JIA Junli, et al 364

| | | |
|--|--|-----|
| Clinical effect of nucleoside antiviral drugs combined with microecological agents in the treatment of decompensated cirrhosis due to HBV infection | <i>HOU Hui, LIU Huimin, ZHOU Lili, et al</i> | 369 |
| Clinical significance of soluble myeloid cell trigger receptor-1 level in peritoneal drainage fluid of patients with abdominal trauma sepsis | <i>CHEN Mingke, ZHU Yong, XIE Xiaohong, et al</i> | 374 |
| Therapeutic effect of sputum calcitonin injection, simvastatin combined with Jintiange capsule on senile osteoporosis I degree thoracolumbar vertebral compression fracture | <i>ZHAO Hongxiao, LI Ying, WANG Xuewu, et al</i> | 379 |
| Clinical effect of ibandronate combined with zoledronic acid in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis and its impact on the quality of life of patients | <i>GOU Jing, YUE Jianbiao, LI Xia, et al</i> | 383 |
| The correlation between placental attachment and dangerous postpartum hemorrhage of placenta previa and its risk factors | <i>LI Suxia, DU Danli, WANG Liqun, et al</i> | 388 |
| Analysis of related factors of impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome | <i>ZHANG Meiwei, HOU Lihui, LI Yan, et al</i> | 392 |
| MSCT findings and pathological analysis of 12 cases of primary chondroma of the lung | <i>PENG Xu, YANG Zhi, YANG Daxing, et al</i> | 396 |
| Original Article ;Basic Research | | |
| The serum miR 17-92 promotes colorectal cancer metastasis by targeting inhibition of QKI | <i>XIAO Huimin, LIU Qingfeng, ZANG Hui, et al</i> | 398 |
| Effects of kaempferol on oxidative stress and apoptosis of human glomerular endothelial cells under high glucose | <i>DUAN Bin, GAO Yanting, DU Peng, et al</i> | 403 |
| Effect of TGF-β_1 on proliferation and transdifferentiation of human endometrial epithelium cells | <i>SHAN Tieying, LI Wei, HAN Wenhua, et al</i> | 407 |
| Rare Case Report | | |
| Intermittent chylous ascites;a case report | <i>ZHU Man, SHAO Xue, ZHANG Qian, et al</i> | 411 |
| Pulmonary alveolar microlithiasis;a case report | <i>LIU Peng, CAO Guoding, ZHEN Ping</i> | 413 |
| Review | | |
| Advances in eosinophilic myocarditis | <i>WANG Yan, CHENG Lijun, YE Lan</i> | 415 |
| Research progress of circ RNA in colorectal cancer | <i>ZHANG Yuhong, LI Yunlong, LI Shenglong, et al</i> | 419 |
| Research progress on the role of Mda-9/Syntenin in cancer progression | <i>ZHOU Julan, ZHOU Zhongyin</i> | 424 |
| Research progress of heat shock protein protecting ischemia reperfusion injury | <i>XIANG Du, YE Qifa, WANG Yanfeng</i> | 428 |

伊伐布雷定对糖尿病合并慢性心力衰竭患者 心功能及心率变异性的影响

杨茂, 贾静, 王岩, 张莹莹, 田佳丽, 张丽丽, 于晓光

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-120)

作者单位: 150001, 哈尔滨医科大学第四临床医学院心内科

通信作者: 于晓光, E-mail: yxg301@163.com

【摘要】 目的 观察传统治疗基础上联合伊伐布雷定治疗对糖尿病合并心力衰竭患者心功能和心率变异性(HRV)的影响。方法 入选 2016 年 2 月—2018 年 10 月在哈尔滨医科大学第四临床医学院心内科收治的糖尿病合并心力衰竭患者 113 例,按信封随机分组模式分为伊伐布雷定组($n=56$)和常规治疗组($n=57$)。在常规抗心力衰竭治疗基础上,伊伐布雷定组给予伊伐布雷定,观察记录 2 组患者治疗前、治疗 8 周后左室射血分数(LVEF)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心率变异性(SDNN、SDANN 和 RMSSD)水平,记录心率和 6 min 步行距离。结果 治疗 8 周后,伊伐布雷定组和常规治疗组心率、LVEF、NT-proBNP 水平及 6 min 步行距离均较治疗前明显改善($P<0.01$),且伊伐布雷定组患者上述指标改善明显优于常规治疗组($t=-19.344, 6.105, 8.697, -13.790, P<0.001$)。治疗 8 周后,常规治疗组患者 SDNN、SDANN 及 RMSSD 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),而伊伐布雷定组患者 SDNN、SDANN 及 RMSSD 水平与治疗前比较明显升高($P<0.01$),且高于常规治疗组患者,差异有统计学意义($t=21.614, 18.293, 14.807, P$ 均 <0.001)。结论 伊伐布雷定可进一步改善糖尿病合并心力衰竭患者心功能及心率变异性,且具有改善预后的作用。

【关键词】 伊伐布雷定; 糖尿病; 心力衰竭; 心功能; 心率变异性

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.001

Effect of ivabradine on cardiac function and heart rate variability in patients with diabetes mellitus complicated with chronic heart failure YANG Mao, JIA Jing, WANG Yan, et al. Department of Cardiology, Fourth Clinical Medical College, Harbin Medical University, Heilongjiang Province, Harbin 150001, China

Corresponding author: YU Xiaoguang, E-mail: yxg301@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of combined ivabradine treatment on cardiac function and heart rate variability (HRV) in patients with diabetes mellitus complicated with heart failure. **Methods** Enrolled from February 2016 to October 2018, 113 patients with diabetes mellitus complicated with heart failure admitted to the Department of Cardiology, the Fourth Clinical Medical College of Harbin Medical University were divided into the ivabradine group ($n=56$) according to the random grouping pattern of envelopes. Conventional treatment group ($n=57$). On the basis of conventional anti-heart failure treatment, ivabradine was given ivabradine, and left ventricular ejection fraction (LVEF) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT proBNP) were observed before treatment and after 8 weeks of treatment, heart rate variability (SDNN, SDANN, and RMSSD) levels, heart rate and 6 min walking distance were recorded. **Results** After 8 weeks of treatment, heart rate, LVEF, NT proBNP level and 6 min walking distance were significantly improved in the ivabradine group and the conventional treatment group ($P<0.01$), and the above indicators were significantly improved in the ivabradine group. In the conventional treatment group ($t=-19.344, t=6.105, t=8.697, t=-13.790, P<0.001$). After 8 weeks of treatment, the levels of SDNN, SDANN and RMSSD in the conventional treatment group were not significantly different from those before treatment ($P>0.05$), while the levels of SDNN, SDANN and RMSSD in the ivabradine group were significantly higher than those before treatment ($P<0.01$), and higher than the conventional treatment group, the difference was statistically significant ($t=21.614, t=18.293, t=14.807, P<0.001$). **Conclusion** Ivabradine can further improve cardiac function and heart rate variability in patients with diabetes mellitus complicated with heart failure, and has a prognostic effect.

【Key words】 Ivabradine; Diabetes; Heart failure; Cardiac function; Heart rate variability

糖尿病和慢性心力衰竭(chronic cardiac failure, CHF)是两种常见疾病,患病率随着人群年龄的增长而增高,对公共健康来说是重要的负担。在 CHF 患者中,合并糖尿病的患者占 20%~40%,与 CHF 的不良结局有关,反之亦然^[1-3]。糖尿病和慢性心力衰竭均会导致肾功能的恶化,对预后产生不利影响。糖尿病是 CHF 发展的独立危险因素,可增加 CHF 患者发病率、住院率和病死率^[4]。在 SHIFT 研究中,发现伊伐布雷定显著降低心率超过 70 次/min 的 CHF 患者心血管疾病(CVD)病死率或 CHF 加重^[5],显著降低相关预后风险。本研究探讨伊伐布雷定治疗糖尿病合并 CHF 的有效性和安全性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 2 月—2018 年 10 月在哈尔滨医科大学第四临床医学院心血管内科治疗的糖尿病合并 CHF 患者 113 例,按信封随机分组模式分成伊伐布雷定组($n=56$)和常规治疗组($n=57$)。所有患者在入选前均接受 4 周以上的标准化抗心力衰竭治疗。入选标准:(1)糖尿病伴有明确的长期心绞痛或心肌梗死病史;(2)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II、III 级;(3)超声心动图显示左室射血分数

(LVEF) $\leq 45\%$,且左室舒张末期内径 > 55 mm;(4)窦性心律,静息状态下平均心率 > 70 次/min。排除标准:(1)治疗过程中出现急性心力衰竭;(2)伴有病态窦房结综合征或合并高度房室传导阻滞;(3)出现房颤或房扑;(4)合并重度心脏瓣膜病、先天性心脏病、扩张型心肌病;(5)因为心率过慢或血压过低而停药。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。本研究已经通过医院伦理委员会批准,并与患者或家属签署临床试验知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者均给予常规治疗,包括抗血小板、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等药物治疗,空腹血糖均控制在 7.0 mmol/L 之内。伊伐布雷定组患者在常规治疗基础上给予伊伐布雷定口服,伊伐布雷定初始剂量为 5 mg/次,每日 2 次,2 周后测定静息平均心率,如 > 60 次/min,则加量至 7.5 mg/次,每日 2 次;如心率在 50~60 次/min,则维持初始剂量治疗;如心率 < 50 次/min,则减量至 2.5 mg,每日 2 次,若降低剂量后心率仍 < 50 次/min 或出现心动过缓相关症状则立即停止伊伐布雷定的服用,终止试验。

表 1 伊伐布雷定组和常规治疗组临床资料比较

| 项目 | 常规治疗组($n=57$) | 伊伐布雷定组($n=56$) | t/χ^2 值 | P 值 |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------|-------|
| 人口学特征 | | | | |
| 男性[例(%)] | 40(70.18) | 43(76.79) | 0.633 | 0.426 |
| 年龄(岁) | 62.91 \pm 8.20 | 63.46 \pm 8.64 | 0.509 | 0.611 |
| 体质量指数(kg/m ²) | 30.21 \pm 3.88 | 30.71 \pm 4.01 | 0.772 | 0.442 |
| 心脏参数 | | | | |
| 静息心率(次/min) | 87.14 \pm 3.62 | 87.58 \pm 4.17 | 0.540 | 0.590 |
| 收缩压(mmHg) | 127.48 \pm 11.71 | 127.28 \pm 12.65 | 0.067 | 0.947 |
| 舒张压(mmHg) | 57.14 \pm 5.17 | 57.80 \pm 5.60 | 0.054 | 0.875 |
| LVEF(%) | 32.98 \pm 5.87 | 33.89 \pm 5.52 | 0.931 | 0.354 |
| NYHA 分级[例(%)] | | | | |
| II 级 | 25(43.86) | 26(46.43) | 0.075 | 0.784 |
| III 级 | 32(56.14) | 30(53.57) | 0.075 | 0.784 |
| 合并疾病[例(%)] | | | | |
| 心肌梗死 | 20(35.09) | 21(37.50) | 0.071 | 0.790 |
| 高血压 | 35(61.40) | 33(58.93) | 0.072 | 0.788 |
| 脑血管疾病 | 36(63.16) | 36(64.29) | 0.100 | 0.751 |
| 肾功能异常 | 18(31.58) | 22(39.29) | 0.734 | 0.394 |
| 用药情况[例(%)] | | | | |
| 地高辛 | 14(24.56) | 15(26.79) | 0.073 | 0.787 |
| β 受体阻滞剂 | 46(80.70) | 48(85.71) | 0.507 | 0.476 |
| ACEI/ARB | 48(84.21) | 50(89.29) | 0.632 | 0.427 |
| 襻利尿剂 | 17(29.82) | 18(32.14) | 0.071 | 0.790 |
| 螺内酯 | 39(68.42) | 41(73.21) | 0.314 | 0.575 |
| 沙库巴曲/缬沙坦 | 10(17.54) | 12(21.43) | 0.272 | 0.602 |

注:NYHA. 美国纽约心脏病学会;LVEF. 左心室射血分数;ACEI. 血管紧张素转换酶抑制剂;ARB. 血管紧张素 II 受体拮抗剂

1.3 观察指标与方法 2 组患者在入组前和入组启动治疗后 8 周检测血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,心脏彩超测定左室射血分数(LVEF)水平,动态心电图测定心率变异性(HRV)及 6 min 步行距离。

1.3.1 血浆 NT-proBNP 检测:采取空腹早晨外周静脉血,加抗凝离心取血浆。采用美国 Biosite 公司提供的 Triage 干式快速定量法测定,所有操作流程严格按照使用说明书进行。

1.3.2 LVEF 水平测定:心脏超声检查采用美国 GE 公司 VIVID 7 心脏超声诊断仪进行,所有入选患者均由 2 名有经验的心脏超声专业医师进行心脏超声检查,记录每位患者 LVEF 水平。

1.3.3 6 min 步行距离:试验参照美国胸科医师协会发表的 6 分钟步行试验指南进行,记录 6 分钟内其能完成的最远距离。

1.3.4 HRV 测定:采用深圳博英医疗仪器公司提供的 B19800 型动态心电图仪采集 24 h 动态心电图。经计算机软件处理分析,按照时域分析法测定 HRV。共检测以下参数:(1)标准差(SDNN),24 h 所有 RR 间期标准差;(2)均值标准差(SDANN),以 5 min 间隔分成连续时段,每个时段内 RR 间期平均值的标准差;(3)均方根(RMSSD),24 h 所有相邻 RR 间期差值的均方根。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用率(%)表示,比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后心功能比较 2 组患者入组前心率、LVEF、6 min 步行距离及血浆 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在治疗 8 周后,常规治疗组和伊伐布雷定组上述指标均较治疗前明显改善($P < 0.01$),且伊伐布雷定组患者改善明显优于常规治疗组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 2 组治疗前后 HRV 比较 2 组患者在入组前 SDNN、SDANN 及 RMSSD 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周后,常规治疗组患者 SDNN、SDANN 及 RMSSD 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而伊伐布雷定组患者 SDNN、SDANN 及 RMSSD 水平与治疗前比较明显升高,且高于常规治疗组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

在 CHF 患者中,糖尿病的存在导致代谢的不利变化,有助于神经激素和炎症反应机制的激活,内皮功能障碍,并发展为进展性动脉粥样硬化,导致较非糖尿病性 CHF 患者更差的结果^[6]。心力衰竭通过增加交感神经系统活性促进胰岛素抵抗,胰岛素分泌减少和糖元异生增加。糖尿病是 CHF 患者常见的危险因素,CHF 的发展是由神经激素平衡和糖尿病引起的糖尿病(糖尿病心肌病)的有害变化促进的^[7]。有数据统计,12% 的糖尿病患者合并 CHF,且随年龄升高而升高^[8]。CHF 患者中有糖尿病存在与预后差有关^[9]。

静息心率是糖尿病合并心脏病患者的一个危险因

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

| 组 别 | 时间 | 心率(次/min) | LVEF(%) | 6 min 步行距离(m) | NT-proBNP(ng/L) |
|---------------------|-----|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 常规治疗组 (n=57) | 治疗前 | 87.14 ± 3.62 | 32.89 ± 5.85 | 288.22 ± 51.08 | 2 164.03 ± 621.33 |
| | 治疗后 | 84.10 ± 3.55 | 36.71 ± 5.39 | 321.05 ± 53.08 | 1 599.12 ± 309.31 |
| 伊伐布雷定组 (n=56) | 治疗前 | 87.58 ± 4.17 | 33.89 ± 5.52 | 296.23 ± 55.37 | 2 298.21 ± 608.26 |
| | 治疗后 | 71.64 ± 3.22 | 40.67 ± 4.96 | 423.03 ± 70.50 | 754.46 ± 344.41 |
| <i>t/P</i> 常规治疗组内值 | | 4.694/ < 0.001 | -3.626/ < 0.001 | -3.364/0.001 | 6.145/ < 0.001 |
| <i>t/P</i> 伊伐布雷定组内值 | | 22.622/ < 0.001 | -6.833/ < 0.001 | -10.585 < 0.001 | 16.674/ < 0.001 |
| <i>t/P</i> 治疗后组间值 | | -19.344/ < 0.001 | 6.105/ < 0.001 | 8.697/ < 0.001 | -13.790/ < 0.001 |

表 3 2 组患者治疗前后 HRV 的比较 ($\bar{x} \pm s, ms$)

| 组 别 | 时间 | SDNN | SDANN | RMSSD |
|---------------------|-----|------------------|------------------|------------------|
| 常规治疗组 (n=56) | 治疗前 | 59.15 ± 8.97 | 56.94 ± 7.51 | 20.45 ± 3.07 |
| | 治疗后 | 60.70 ± 9.14 | 58.57 ± 9.16 | 20.66 ± 2.84 |
| 伊伐布雷定组 (n=57) | 治疗前 | 60.01 ± 9.42 | 59.25 ± 8.60 | 20.76 ± 3.11 |
| | 治疗后 | 98.91 ± 9.64 | 88.64 ± 8.27 | 31.57 ± 4.75 |
| <i>t/P</i> 常规治疗组内值 | | -0.910/0.365 | -1.051/0.296 | -0.308/0.705 |
| <i>t/P</i> 伊伐布雷定组内值 | | -21.589/ < 0.001 | -18.337/ < 0.001 | -14.269/ < 0.001 |
| <i>t/P</i> 治疗后组间值 | | -21.614/ < 0.001 | -18.293/ < 0.001 | -14.807/ < 0.001 |

素。在最近对 2 608 例稳定型冠心病患者的研究中,糖尿病患者和非糖尿病患者根据静息心率分为 4 组,糖尿病患者静息心率增加 10 次/min,其 1 年全因死亡率相比无糖尿病的风险增加($HR = 1.34, 95\% CI = 1.06 \sim 1.69, P = 0.015$)。这些患者中位静息心率为 75(62 ~ 78)次/min,患者的静息心率增加与 1 年的心血管事件(所有导致死亡、非致死性心肌)密切相关^[10]。降低心率和改善心脏功能是通过舒张期延长和心脏效率的提高来改善冠状动脉充盈的。欧洲联合心脏学会(ESC)/欧洲糖尿病研究协会(EASD)指南对于糖尿病、糖尿病前期和心血管疾病的治疗推荐使用伊伐布雷定作为治疗策略,其中 ACEI、 β 受体阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂是 CHF 的关键治疗。CHF 治疗的目标包括缓解症状、预防再住院。SHIFT 研究表明^[5],伊伐布雷定可降低窦性心律患者的心血管病死亡率或 CHF 住院率,证实伊伐布雷定降低心率的益处。尤其在糖尿病合并 CHF 患者中。本研究发现,伊伐布雷定进一步改善了糖尿病合并 CHF 的心功能。本研究还发现,在应用伊伐布雷定 8 周后,CHF 患者的 HRV 水平明显改善。HRV 可以直观地反映心律不齐的程度,间接反映自主神经对窦房结的平衡协调^[11]。研究表明,HRV 与多种心血管疾病的预后密切相关^[12]。糖尿病患者交感神经和迷走神经相互作用平衡调控紊乱,导致 CHF 加重甚至死亡,因此应用伊伐布雷定能够维持甚至改善自主神经系统对窦房结的功能,改善患者预后。而且,糖尿病患者对于一些治疗 CHF 药物并非耐受良好。有血管舒张功能的药物可能会引起精神障碍以及潜在低血压发生,并且用 β 受体阻滞剂还会掩盖/延迟低血糖症状,伊伐布雷定的即时应用可以弥补这一不足。

综上所述,伊伐布雷定对糖尿病合并 CHF 患者的心功能和 HRV 具有较好的改善作用,由此推测伊伐布雷定可以进一步改善糖尿病合并 CHF 患者的远期预后。本研究伊伐布雷定对于 HRV 的影响仅观察了临床效果,其作用机制仍需进一步研究。针对伊伐布雷定在糖尿病合并 CHF 患者中应用引发的不良反应和远期的心血管事件,以及如何使用伊伐布雷定对糖尿病合并 CHF 患者进行心率管理等问题,仍有待更多的大样本研究。

利益冲突:无

作者贡献声明

杨茂:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;于晓光:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张莹莹、田佳丽:收集整理资料;贾静:分析数据;王岩:图表设计;张丽丽:收集整理

资料

参考文献

- [1] Buggley J, Alenezi F, Yoon HJ, et al. Left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: outcomes following an acute heart failure hospitalization [J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(4):432-439. DOI: 10.1002/ehf2.12159.
- [2] Dei CA, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2015, 96(3):136-145. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.08.004.
- [3] Sharma A, Ezekowitz JA. Diabetes, impaired fasting glucose, and heart failure: it's not all about the sugar [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(13):1153-1156. DOI: 10.1002/ejhf.179.
- [4] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(10):803-869. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
- [5] Swedberg K, Komajda M, Bhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376:875-885.
- [6] Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure [J]. Am J Cardiol. 2017, 120(1S):S37-S47. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.05.014.
- [7] Macdonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2008, 29:1224-1240. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn156.
- [8] Baliga V, Sapsford R. Diabetes mellitus and heart failure-an overview of epidemiology and management [J]. Diab Vasc Dis Res, 2009, 6:164-171. DOI: 10.1177/1479164109338773.
- [9] 李琳,莫卿,莫婷,等.老年慢性心力衰竭患者临床特征和药物治疗状况多中心回顾性分析[J],中华医学杂志,2018,98(9):673-677. DOI: 10.1001/jama.2014.4115. 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.09.010.
- [10] Aune D, O'Hartaigh B, Vatten LJ. Resting heart rate and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(6):526-534. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.02.008.
- [11] Opdahl A, Ambale-Venkatesh B, Fernandes VRS, et al. Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12):1182-1189. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.027.
- [12] Chen Y, Yu Y, Zou W, et al. Association between cardiac autonomic nervous dysfunction and the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease [J]. J Int Med Res, 2018, 46(9):3729-3740. DOI: 10.1177/0300060518778416.

(收稿日期:2018-11-27)

药物洗脱支架治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病效果及对预后的影响

霍建霞, 朱芳一, 庠广东, 桑明敏

作者单位: 810000 西宁, 青海省心脑血管病专科医院心律失常二科

通信作者: 桑明敏, E-mail: Jiexing2857@sina.com

【摘要】目的 观察药物洗脱支架治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病效果及对预后的影响。**方法** 选择 2014 年 5 月—2016 年 2 月青海省心脑血管病专科医院心律失常二科诊治的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 134 例作为研究对象, 按照治疗方式的不同分为观察组与对照组各 67 例, 在对患者常规治疗的基础上, 观察组采用置入药物洗脱支架治疗, 对照组加用阿托伐他汀治疗。对比分析 2 组患者治疗前后血压 (SBP、DBP、PP)、血脂 (TC、HDL-C、LDL-C)、炎性因子 (IL-6、TNF- α 、CRP)、MR 心肌灌注评分、心功能、血液流变学指标、冠状动脉造影结果, 以及随访 1 年患者并发症发生情况。**结果** 治疗后 2 组患者的血压、血脂、炎性因子水平均较治疗前改善 (P 均 < 0.01), 观察组患者的血压、血脂、炎性因子改善较对照组更明显 (P 均 < 0.01); 左室代谢总评分、左室灌注总评分、LVEF 明显高于对照组 ($t = 3.967, 2.053, 2.254, P = 0.000, 0.014, 0.026$), 而 LVEDD 低于对照组 ($t = 2.077, P = 0.040$); 观察组 NpI、Np、Nbh 及 EAI 水平低于对照组 ($t = 20.860, 10.360, 17.316, 12.787, P$ 均 $= 0.000$), 最小管腔直径大于对照组 ($t = 4.143, P = 0.000$), 直径狭窄程度小于对照组 ($t = 5.648, P = 0.000$); 随访 1 年观察组患者并发症总发生率 20.90% 低于对照组的 80.60% ($\chi^2/P = 47.772/0.000$)。**结论** 在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中置入药物洗脱支架疗效更显著, 且置入药物洗脱支架在近、远期疗效均优于药物治疗。

【关键词】 药物洗脱支架; 阿托伐他汀; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 预后

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.002

Effect of drug-eluting stent in the treatment of coronary atherosclerotic heart disease and its influence on prognosis

HUO Jianxia, ZHU Fangyi, YAN Guangdong, SANG Mingmin. Department of Arrhythmia, Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Xining 810000, China

Corresponding author: SANG Mingmin, E-mail: Jiexing2857@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of drug-eluting stent in the treatment of coronary atherosclerotic heart disease and its influence on prognosis. **Methods** One hundred and thirty-four patients with coronary atherosclerotic heart disease were selected from the second Department of arrhythmia, Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital from May 2014 to February 2016. According to the different treatment methods, they were divided into observation group and control group, 67 cases in each group. On the basis of routine treatment of patients, the observation group was treated with drug-eluting stent. The patients in the control group were treated with atorvastatin. The blood pressure (SBP, DBP, PP), blood lipids (TC, HDL-C, LDL-C), inflammatory factors (IL-6, TNF- α , CRP), MR myocardial perfusion score, cardiac function, hemorheological parameters, coronary angiographic results and complications were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the blood pressure, blood lipid and inflammatory factors were improved in both groups ($P < 0.01$). Compared with the control group, the blood pressure, blood lipid, inflammatory factors were improved more significantly in the observation group (all $P < 0.01$). Total metabolic score, total left ventricular perfusion score and LVEF were significantly higher than those in the control group ($t = 3.967, t = 2.053, t = 2.254, P = 0.000, P = 0.014, P = 0.026$), while LVEDD was lower than those in the control group ($t = 2.077, P = 0.040$). The levels of NpI, Np, Nbh and EAI in the observation group were lower than those in the control group ($t = 20.860, t = 10.360, t = 17.316, t = 12.787, P = 0.000$), and the minimum lumen diameter was larger in the control group ($t = 4.143, P = 0.000$), the degree of diameter stenosis was less than that in the control group ($t = 5.648, P = 0.000$); the total incidence of complications in the observation group was 20.90% lower than that in the control group (80.60%) ($\chi^2/P = 47.772/0.000$). **Conclusions** Drug-

eluting stent implantation is more effective in the treatment of coronary atherosclerotic heart disease, and the short-term and long-term efficacy of drug-eluting stent implantation is better than drug treatment.

【Key words】 Drug eluting stent; Atorvastatin; Coronary atherosclerotic heart disease; Prognosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)又称冠心病,在欧美国家较为多见,但近年来在我国呈现出增长趋势^[1]。动脉粥样硬化是冠心病发生的主要原因之一。脂联素是内源性生物活性分子,具有抗动脉粥样硬化的作用^[2]。阿托伐他汀可有效降低患者血脂,降低心血管不良事件及保护心血管的作用。因此,临床上广泛用于预防和治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病。已有研究表明,经皮冠状动脉内支架植入术及球囊成形术已成为治疗冠心病的首选手段^[3]。但是经皮冠脉内介入(PCI)后出现再狭窄问题,严重影响患者疗效。而药物洗脱支架(DES)可有效解决术后平滑肌细胞增殖、血管壁弹性回缩及新生内膜过度增生等因素形成血管壁再狭窄问题^[4]。氯吡格雷是常用抗血小板药物,现比较氯吡格雷联合 DES 与阿托伐他汀治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 5 月—2016 年 2 月青海省心脑血管病专科医院心律失常二科诊治冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 134 例作为研究对象,均经冠状动脉造影,确诊为冠心病。按照治疗方式的不同分为观察组与对照组各 67 例,观察组:男性 52 例,女性 15 例,年龄 45~79 (58.75 ± 10.35) 岁,病程 ≥ 6 个月;合并症:高血压 33 例,糖尿病 20 例,高胆固醇血症 19 例;Killip 分级:I 级 52 例,II 级 10 例,III 级 3 例,IV 级 2 例,Gensini 冠脉评分^[5]:轻度(Gensini 评分 < 20 分) 48 例,中度(Gensini 评分 20~40 分) 14 例,重度(Gensini 评分 > 40 分) 5 例。对照组:男 54 例,女性 13 例,年龄 44~80 (59.63 ± 11.26) 岁,病程 ≥ 6 个月;合并症:高血压 35 例,糖尿病 23 例,高胆固醇血症 26 例;Killip 分级:I 级 50 例,II 级 11 例,III 级 4 例,IV 级 2 例;Gensini 冠脉评分:轻度 50 例,中度 14 例,重度 3。134 例患者均无严重肝肾功能损伤、无凝血与纤溶障碍、近期无使用非甾体类抗炎药物、糖皮质激素史及出血输血史等。2 组患者在年龄、性别及病程等基线资料方面对比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者入院后均纠正电解质紊乱,干预膳食及调整血压等治疗,常规药物治疗(如单硝酸异山梨酯扩张冠状动脉,阿司匹林抗凝及改善心肌代谢

等)。对照组另加用阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司生产,批准文号 M97466) 20 mg/次口服,每天 1 次,4 周为 1 疗程。观察组应用德国西门子 Coroskop Plus 型血管造影机对冠状动脉进行造影,然后置入药物洗脱支架(DES)治疗。手术操作由同一临床经验丰富的医师完成。置入支架指征:冠状动脉管径减少 ≥ 70%,支架长度覆盖损伤和病变部位。以 PCI 后残余狭窄 < 10%,TIMI 血流分级 ≥ 3 级,且未出现并发症为手术成功^[6]。支架置入后继续常规对症治疗。

1.3 观察指标与方法:(1) 血压测定:治疗前、治疗后 12 周清晨连续测量血压[舒张压(DBP)、收缩压(SBP)及脉压差(PP)] 3 次,间隔 3 min,取平均值。(2) 血脂、炎性因子检测:治疗前、治疗后 12 周空腹采取肘静脉血 3 ml,离心取上清液,置于 -20℃ 冰柜存储。以氧化酶学法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清总胆固醇(TC),双抗体夹心 ELISA 法测定白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α),免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)。(3) 心肌灌注评分^[7]及左室功能测定:于治疗前及治疗 12 周后在 MR 下进行左室代谢总评分、左室灌注总评分(应用飞利浦 iE33 超声仪双探头进行门控心肌灌注显像,负荷实验采用腺苷负荷,共采集 64 帧图像,每帧采集 25s,重建图像后,将左室心肌灌注图像分为 17 个节段,采用半定量 5 分法获得左室代谢总评分、左室灌注总评分,得分越高心肌功能越好),左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)。(4) 血液流变学检测:采用北京世帝科学仪器公司生产的 R80a 型血液流变全自动分析仪检测:血黏度(NpI)、血浆比黏度(Np)、高切变率下全血黏度(Nbh)、红细胞聚集指数(EAI)。(5) 冠脉造影变化:治疗前、治疗 6 个月后冠状动脉造影检查最小管腔直径及直径狭窄程度^[8]。(6) 随访 12 个月统计并发症情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数/百分率(%)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 血压、血脂、炎性因子比较 治疗前,2 组患者的血压、血脂、炎性因子水平比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$); 治疗 4 周后, 2 组均得到改善, 且观察组血压、血脂、炎性因子改善更明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 MR 心肌灌注评分及心功能比较 治疗前 2 组患者的左室代谢总评分、左室灌注总评分、LVEF 及 LVEDD 比较无明显差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者的左室代谢总评分、左室灌注总评分、LVEF 明显升高, 而 LVEDD 降低, 且观察组升高或降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 血液流变力学比较 治疗前 2 组患者的血液流变力学各指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者的 NpI、Np、Nbh 及 EAI 水平均明显降低, 且观察组降低更显著 ($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 冠脉造影比较 治疗前, 2 组患者的冠脉最小管腔直径、直径狭窄程度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者的最小管腔直径均增大, 而直

径狭窄程度降低, 且观察组增大/降低更显著 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 随访情况比较 2 组均成功完成 12 个月随访调查。观察组并发症总发生率 20.90% 低于对照组的 80.60%, 患者发生不良心脑血管事件率、再狭窄率、并发症发生率及再次血运重建率均低于对照组患者 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化是一种慢性炎性病变, 其在生命的早期就开始安静缓慢的发展甚至可达几十年之久, 到了女性 60 ~ 70, 男性 50 ~ 60 岁, 临床上常见表现为心肌梗死或缺血、猝死、脑卒中等^[9]。动脉粥样硬化作为缺血性卒中的基础病变, 不仅是脂质聚集, 还是一个慢性炎性反应过程。CHD 的发生、发展严重影响患者的生活质量乃至危及患者生命安全^[10-13]。

冠心病的治疗有多种方法, 但主要为药物降脂、溶

表 1 2 组患者治疗前后血压、血脂、炎性因子改变情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 指 标 | 观察组 (n=67) | | | 对照组 (n=67) | | | t/P 治疗后组间值 | |
|--------------|------------|---------------|---------------|--------------|----------------|---------------|--------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | t/P 值 | 治疗前 | 治疗后 | t/P 值 | | |
| 血压 (mmHg) | SBP | 155.61 ± 8.23 | 126.61 ± 8.38 | 20.210/0.000 | 151.43 ± 12.63 | 133.56 ± 8.15 | 9.731/0.000 | 4.867/0.000 |
| | DBP | 83.75 ± 8.12 | 71.75 ± 8.05 | 4.522/0.000 | 81.56 ± 7.69 | 77.51 ± 7.85 | 3.017/0.003 | 4.193/0.000 |
| | PP | 75.42 ± 7.91 | 56.71 ± 6.12 | 15.313/0.000 | 73.21 ± 7.12 | 67.13 ± 6.23 | 5.260/0.000 | 9.766/0.000 |
| 血脂 (mmol/L) | TC | 5.16 ± 0.51 | 2.65 ± 0.14 | 38.848/0.000 | 5.15 ± 0.61 | 3.12 ± 0.30 | 24.444/0.000 | 11.621/0.000 |
| | HDL-C | 0.92 ± 0.16 | 1.87 ± 0.53 | 14.046/0.000 | 0.92 ± 0.18 | 1.36 ± 0.41 | 8.043/0.000 | 6.230/0.000 |
| | LDL-C | 3.24 ± 0.17 | 1.46 ± 0.34 | 38.329/0.000 | 3.12 ± 0.24 | 1.61 ± 0.36 | 28.567/0.000 | 2.480/0.014 |
| 炎性因子 (pg/μl) | IL-6 | 19.16 ± 4.16 | 9.05 ± 1.14 | 19.185/0.000 | 19.15 ± 4.61 | 11.23 ± 1.32 | 13.519/0.000 | 10.231/0.000 |
| | INF-α | 17.92 ± 3.16 | 7.64 ± 0.50 | 26.301/0.000 | 17.94 ± 3.52 | 13.53 ± 1.25 | 9.664/0.000 | 35.811/0.000 |
| | CRP | 11.22 ± 3.16 | 3.46 ± 0.34 | 19.985/0.000 | 11.22 ± 3.42 | 6.61 ± 0.36 | 10.973/0.000 | 52.070/0.000 |

表 2 2 组患者治疗前后的 MR 心肌灌注评分及心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组 别 | 时间 | 左室代谢总评分(分) | 左室灌注总评分(分) | LVEF (%) | LVEDD (mm) |
|------------|-----|--------------|--------------|---------------|---------------|
| 对照组 (n=67) | 治疗前 | 18.51 ± 5.21 | 22.14 ± 4.21 | 44.21 ± 12.48 | 63.42 ± 7.89 |
| | 治疗后 | 20.25 ± 4.85 | 23.64 ± 2.79 | 45.64 ± 10.23 | 60.14 ± 10.29 |
| 观察组 (n=67) | 治疗前 | 18.52 ± 3.73 | 22.89 ± 4.29 | 44.13 ± 6.25 | 63.12 ± 10.54 |
| | 治疗后 | 22.86 ± 2.34 | 24.92 ± 3.12 | 51.64 ± 6.98 | 56.89 ± 7.63 |
| t/P 对照组内值 | | 2.001/0.047 | 2.431/0.016 | 2.039/0.043 | 2.071/0.040 |
| t/P 观察组内值 | | 8.068/0.000 | 3.132/0.002 | 6.561/0.000 | 3.919/0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 3.967/0.000 | 2.503/0.014 | 2.254/0.026 | 2.077/0.040 |

表 3 2 组患者治疗前后的血液流变力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组 别 | 时间 | NpI (F) | Np (mPa · s) | Nbh (%) | EAI |
|------------|-----|--------------|----------------|--------------|--------------|
| 对照组 (n=67) | 治疗前 | 10.21 ± 2.33 | 402.06 ± 52.76 | 8.04 ± 1.24 | 8.31 ± 2.06 |
| | 治疗后 | 6.17 ± 0.64 | 289.43 ± 35.24 | 5.45 ± 0.87 | 5.59 ± 0.86 |
| 观察组 (n=67) | 治疗前 | 10.47 ± 2.03 | 407.15 ± 27.32 | 8.16 ± 1.29 | 8.23 ± 1.98 |
| | 治疗后 | 4.26 ± 0.39 | 228.21 ± 33.13 | 3.02 ± 0.75 | 4.02 ± 0.52 |
| t/P 对照组内值 | | 13.686/0.000 | 14.531/0.000 | 13.996/0.000 | 9.974/0.000 |
| t/P 观察组内值 | | 24.590/0.000 | 34.109/0.000 | 28.195/0.000 | 16.883/0.000 |
| t/P 治疗后组间值 | | 20.860/0.000 | 10.360/0.000 | 17.316/0.000 | 12.787/0.000 |

表 4 2 组患者治疗后 6 个月的冠状动脉造影结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 最小管腔直径(mm) | | t 值 | P 值 | 直径狭窄程度(%) | | t 值 | P 值 |
|-----|----|-------------|-------------|-------|-------|--------------|--------------|-------|-------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 对照组 | 67 | 2.37 ± 0.44 | 2.57 ± 0.36 | 2.880 | 0.005 | 25.43 ± 6.88 | 18.87 ± 4.21 | 6.657 | 0.000 |
| 观察组 | 67 | 2.48 ± 0.51 | 2.85 ± 0.42 | 4.584 | 0.000 | 25.62 ± 8.64 | 14.37 ± 4.98 | 9.234 | 0.000 |
| t 值 | | 1.337 | 4.143 | | 0.141 | 5.648 | | | |
| P 值 | | 0.184 | 0.000 | | 0.888 | 0.000 | | | |

表 5 2 组患者的随访情况比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 再狭窄率 | 再次血运重建率 | 并发症发生率 | 不良心脑血管事件率 | 总发生率 |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 67 | 14(20.90) | 17(25.37) | 12(17.91) | 11(16.42) | 54(80.60) |
| 观察组 | 67 | 4(5.97) | 5(7.46) | 3(4.48) | 2(2.98) | 14(20.90) |
| χ^2 值 | | 6.418 | 7.831 | 6.081 | 6.900 | 47.772 |
| P 值 | | 0.011 | 0.005 | 0.014 | 0.009 | 0.000 |

栓和 PCI 治疗。药物治疗具有操作方便、经济无创、疗效迅速及对仪器要求低等优点,适用于基层医院。但也有不足,如治疗后血管再通率 < 70%,血管狭窄或梗死再次发生等,严重影响患者的治疗效果^[14-15]。药物洗脱支架(DES)经皮冠状动脉介入治疗已成为冠状动脉疾病最常用的治疗方法之一,冠心病支架治疗可分为三个阶段,冠状动脉血管成型术、BMS 置入术及 DES 植入术。大量研究结果表明,DES 不仅可以立即重建血流,还可以通过缓慢释放药物来预防近期支架内再狭窄,有效降低治疗后严重不良事件发生及靶血管再次血运重建等发生率,同时提高患者近、远期疗效^[16-18]。冠状动脉粥样硬化患者有明显的血液黏稠度异常,并且随其变化而呈正相关变化。阿托伐他汀因其调脂作用被临床上广泛应用。其通过抑制 HMG-CoA 还原酶,减少存储胆固醇和干胆固醇合成,加快 LDL-C 代谢清除,从而降低总胆固醇水平。血清胆固醇水平升高是 CHD 的主要危险因素。本研究结果显示,治疗后,2 组均得到改善,观察组血压、血脂、炎症因子改善更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与杨伟等^[19]研究结果一致。随着 CHD 研究的日益深入,慢性炎症反应在冠心病发生、发作过程中的作用也越来越得到人们的重视^[20]。白介素 6 是一种生物学活性细胞因子,具有调节免疫和促炎的作用,其与冠状动脉内斑块及稳定性关系密切。其通过促进巨噬细胞表达基质金属蛋白酶、细胞黏附分子与组织因子;诱导肝细胞和 CRP;促进血管平滑肌细胞的增殖、增加肿瘤坏死因子表达与血小板聚集等多种方式参与到冠心病的发生、发展过程中。C 反应蛋白是冠状动脉炎性标志物,也是预测心血管风险的独立因子^[21]。因此,在治疗过程中对上述因子的检测,可一定程度评价 CHD 的治疗效果。药物洗脱支架治疗术与阿托伐他

汀相比,如在缩小梗死面积、保护心肌存活功能及促进心功能恢复方面具有优势,其早期可有效开通梗死病灶部位血流量和恢复心肌血流灌注,且残留狭窄血管少,能迅速改善心功能,血管再狭窄及梗死率低,有利于改善 CHD 患者的近、远期疗效。本研究结果显示,DES 患者治疗后 MRI 心肌灌注评分及心功能、血液流变学指标,以及治疗后 6 个月观察组最小管腔直径增大幅度,直径狭窄程度降低幅度,均优于对照组。与余盛龙等^[22]研究结果一致。此外,由于 DES 在早期使得冠状动脉充分开通,使患者心室收缩及舒张功能较好恢复,有利于减少患者并发症及心脑血管不良事件的发生。本研究随访 12 个月不良心脑血管事件率、再狭窄率、并发症发生率及再次血运重建率均低于对照组患者($P < 0.05$)。

综上所述,在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中置入药物洗脱支架,可有效提高患者的近、远期疗效,且有效减少患者不良事件与并发症发生率,提高患者疗效及生活质量。

利益冲突:无

作者贡献声明

霍建霞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱芳一:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;廖广东:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;桑明敏:进行统计学分析,课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 兰亚明. 糖尿病合并冠心病患者药物洗脱支架术后应用氯吡格雷的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(1): 65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.01.032.
- [2] Upadhaya S, Baniya R, Madala S, et al. Drug-eluting stent placement versus coronary artery bypass surgery for unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Card Surg, 2017, 32(2): 70-79. DOI: 10.1111/jocs.13090.
- [3] Qian C, Feng H, Cao J, et al. Meta-Analysis of Randomized Control

- Trials Comparing Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Significant Left Main Coronary Narrowing[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119 (9): 1338-1343. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2017. 01. 027.
- [4] 陈新敬. 冠状动脉内药物洗脱支架置入通过困难不同锚定方法的对比[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(12): 1884-1888. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-4344. 2015. 12. 015.
- [5] 胡宾, 贾德安, 方哲, 等. 非顺应球囊后扩张对置入药物洗脱支架预后的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(2): 299-302. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2015. 02. 024.
- [6] 敬锐, 林文华. 病变冠状动脉内置入不同类型药物洗脱支架的冠心病患者支架内血栓发生率比较[J]. *山东医药*, 2015, 55(23): 61-63. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2015. 23. 024.
- [7] 朱茜, 陈莎莎, 宁忠平, 等. 血流储备分数联合心肌声学造影评价硝酸甘油对冠状动脉粥样硬化患者血流储备及心肌灌注的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(6): 682-686. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2017. 06. 11.
- [8] 何旭春, 郑宗富. 阿托伐他汀治疗冠心病患者的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(22): 6382-6383. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2015. 22. 030.
- [9] 朱明辉, 盛宇峰, 焦念方, 等. 比较血管内超声与冠脉造影指导药物洗脱支架治疗冠心病的 Meta 分析[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2016, 27(11): 1407-1412. DOI: 10. 7655/NYDX-BNS20161130.
- [10] 刘军, 高传玉, 寇洁. 年龄对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者药物洗脱支架介入治疗术后主要心脑血管不良事件的影响[J]. *中国医药*, 2018, 13(10): 1445-1447. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2018. 10. 002.
- [11] 张伟, 陆士娟, 钟江华. 氯吡格雷应用于药物洗脱支架置入术后冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的临床疗效[J]. *中国医药*, 2018, 13(3): 337-340. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4777. 2018. 03. 005.
- [12] 曹宏. 冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄影响因素与防治策略研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(10): 1171-1175. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2018. 10. 023.
- [13] 刘杲, 毛亚妮, 伊争伟, 等. 不同支架冠状动脉置入联合氯吡格雷治疗冠心病的效果及其对血液流变学的影响[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(3): 256-259. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2016. 03. 010.
- [14] Choi WG, Rha SW, Choi BG, et al. The Impact of Prediabetes on Two-Year Clinical Outcomes in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention[J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(4): 489-494. DOI: 10. 3349/ymj. 2018. 59. 4. 489.
- [15] 陆元喜, 李浪. 支架内再狭窄的治疗进展[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(5): 515-517. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 05. 023.
- [16] Kim YH, Her AY, Rha SW, et al. Five-year major clinical outcomes between first-generation and second-generation drug-eluting stents in acute myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(8): 523-533. DOI: 10. 11909/j. issn. 1671-5411. 2018. 08. 006.
- [17] 周莉, 唐雷, 邢潇, 等. 不同剂量阿托伐他汀对老年冠心病合并心房颤动患者超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、脂联素水平及预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(12): 2892-2893. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2016. 12. 030.
- [18] Xue C, Bian L, Xie YS, et al. Impact of smoking on health-related quality of Life after percutaneous coronary intervention treated with drug-eluting stents: a longitudinal observational study[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2017, 15(1): 1. DOI: 10. 1186/s12955-016-0578-4.
- [19] 杨伟, 腾林, 喻红. 依泽替米贝联合阿托伐他汀对动脉粥样硬化斑块的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 18(22): 2007-2011. DOI: 10. 13286/j. cnki. chinhosppharmacy. 2016. 22. 18.
- [20] Ali WE, Vaidya SR, Ejeh SU, et al. Meta-analysis study comparing percutaneous coronary intervention/drug eluting stent versus coronary artery bypass surgery of unprotected left main coronary artery disease: Clinical outcomes during short-term versus long-term (> 1 year) follow-up[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(7): e9909. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000009909.
- [21] 陆建洪, 张树鑫, 陈捷, 等. 血清炎症因子对冠心病患者的影响与临床治疗研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 44(20): 4645-4646, 4658. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2015-151277.
- [22] 余盛龙, 郭惠庄, 张稳柱, 等. 氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗高血压、冠心病合并颈动脉粥样硬化患者的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 39(4): 823-825. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2016. 04. 024.

(收稿日期: 2018-08-24)

《疑难病杂志》参考文献引用技巧

目前我刊参考文献是按照 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。

胺碘酮联合磷酸肌酸钠治疗室性心律失常疗效及对血清 NF- κ B、CD40L 水平的影响

李延辉, 陈瑶, 黄莺, 郝艳丽

作者单位: 110016 辽宁省辽阳, 辽宁省金秋医院心内四科

通信作者: 郝艳丽, E-mail: 43607524@qq.com

【摘要】目的 观察胺碘酮联合磷酸肌酸钠治疗室性心律失常疗效及对血清 NF- κ B、CD40L 水平的影响。**方法** 收集 2015 年 1 月—2017 年 12 月辽宁省金秋医院心内四科收治室性心律失常患者 90 例作为研究对象, 随机数字表法分为 2 组, 每组 45 例。对照组患者给予胺碘酮治疗, 观察组患者给予胺碘酮联合磷酸肌酸钠治疗。每个疗程 7 d, 治疗 2 个疗程后, 比较 2 组患者的治疗效果、肾上腺素受体自身抗体水平、校正 QT 离散度 (QTc) 和心率、血清炎症因子、血清 NF- κ B、CD40L、生活质量评分、不良反应等。**结果** 观察组心律失常治疗总有效率高于对照组 (86.67% vs. 73.33%, $\chi^2 = 4.711$, $P = 0.031$); QTc 高于对照组 ($t/P = 3.023/0.003$), 心率低于对照组 ($t/P = 3.546/0.001$); 抗 β_1 、抗 β_2 、抗 α_1 抗体阳性病例明显低于对照组 ($\chi^2/P = 5.481/0.019$, $17.861/0.000$, $3.881/0.049$); 观察组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、NF- κ B、CD40L 水平均低于对照组 ($t/P = 21.498/0.000$, $9.146/0.000$, $3.959/0.000$, $18.635/0.000$, $4.761/0.000$); 观察组生活质量和活动能力评分均高于对照组 ($t/P = 7.275/0.000$, $10.346/0.000$)。**结论** 胺碘酮联合磷酸肌酸钠治疗室性心律失常能有效降低患者的血清炎症因子水平以及血清 NF- κ B、CD40L 表达水平, 下调肾上腺素抗体 α_1 、 β_1 及 β_2 水平, 提升患者的生活质量和活动能力, 值得在临床进行推广。

【关键词】 磷酸肌酸钠; 胺碘酮; 心律失常, 室性; 校正 QT 离散度; 核转录因子 κ B; 人可溶性 CD40 配体

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.003

Efficacy of amiodarone combined with sodium creatine phosphate in the treatment of ventricular arrhythmia and its effect on serum NF- κ B and CD40L levels LI Yanhui, CHEN Yao, HUANG Ying, HAO Yanli. Department of Cardiology, Liaoning Jinqiu Hospital, Liaoyang 110016, China

Corresponding author: HAO Yanli, E-mail: 43607524@qq.com

【Abstract】Objective To observe the effect of amiodarone combined with sodium creatine phosphate on ventricular arrhythmia and the effects of serum NF- κ B and CD40L levels. **Methods** From January 2015 to December 2017, 90 patients with ventricular arrhythmia in the Department of Cardiology of Liaoning Province Jinqiu Hospital were enrolled as subjects. The random number table method was divided into 2 groups, 45 cases in each group. Patients in the control group were treated with amiodarone, and patients in the observation group were treated with sodium creatine phosphate combined with amiodarone. After 7 days of treatment, after 2 courses of treatment, the therapeutic effects, adrenergic receptor autoantibody levels, corrected QT dispersion (QTc) and heart rate, serum inflammatory factors, serum NF- κ B, CD40L, and life were compared between the two groups. Quality score, adverse reactions, etc. **Results** The total effective rate of arrhythmia treatment in the observation group was higher than that in the control group (86.67% vs. 73.33%, $\chi^2 = 4.711$, $P = 0.031$); QTc was higher than the control group ($t/P = 3.023/0.003$), and the heart rate was lower than the control group ($t/P = 3.546/0.001$); anti- β_1 , anti- β_2 , anti- α_1 antibody positive cases were significantly lower than the control group ($\chi^2/P = 5.481/0.019$, $\chi^2/P = 17.861/0.000$, $\chi^2/P = 3.881/0.049$); the serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8, NF- κ B and CD40L in the observation group were lower than those in the control group ($t/P = 21.498/0.000$, $t/P = 9.146/0.000$, $t/P = 3.959/0.000$, $t/P = 18.635/0.000$, $t/P = 4.761/0.000$); the quality of life and activity scores of the observation group were higher than those of the control group ($t/P = 7.275/0.000$, $t/P = 10.346/0.000$). **Conclusion** Amiodarone combined with sodium creatine phosphate in the treatment of ventricular arrhythmia can effectively reduce serum inflammatory factor levels and serum NF- κ B, CD40L expression levels, down-regulate the levels of adrenergic antibodies α_1 , β_1 and β_2 . It is worth promoting in clinical practice to improve the quality of life and activity ability of patients.

【Key words】 Creatine phosphate sodium; Amiodarone; Arrhythmia, ventricular; Corrected QT dispersion; Nuclear factor κ B; Soluable CD40L

室性心律失常是临床常见的心律失常类疾病,其主要表现为室性早搏、室性心动过速以及室颤。当室性心律失常合并严重的器质性心脏病变,患者容易造成室颤以及猝死,严重影响患者的生命安全^[1]。室性心律失常多见于冠心病、风湿性心脏病以及二尖瓣脱垂患者,临床心电图检测显示,常表现为 QRS 波畸形或提前^[2],由于患者的心室收缩不规律,电信号波动异常,极易造成患者的心肌细胞损伤,引起心脏器质性病变,最终形成恶性循环。在临床治疗中,胺碘酮在心律失常合并心力衰竭患者的治疗中有明显疗效,但是对于难治性心力衰竭患者的治疗以及心脏功能的改善还存在不足^[3]。在心律失常治疗中磷酸肌酸钠主要保护心肌细胞,提升心脏功能。核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 在细胞静息电位时水平较低,其水平的高低与患者心律失常状态相关。人可溶性 CD40 配体 (soluble CD40 ligand, CD40L) 为跨膜转运糖蛋白,对于心肌细胞的电位转运具有指示作用。现观察胺碘酮联合磷酸肌酸钠治疗室性心律失常的效果及对血清 NF- κ B、CD40L 水平的影响,为临床治疗提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2015 年 1 月—2017 年 12 月辽宁省金秋医院心内四科收治室性心律失常患者 90 例作为研究对象,利用随机数字表法分为对照组和观察组,每组 45 例,2 组患者的性别、年龄、病程、心脏功能评价、基础疾病等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,

所有患者均签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准:①所有患者符合室性心律失常的临床症状^[4];②左室射血分数正常 (LVEF $\geq 45\%$);③左心室舒张功能异常,左室舒张末期容积 (LVEDV) < 97 ml。(2) 排除标准:①存在瓣膜及心包疾病的患者;②肥厚型心肌病;③浸润型心肌病;④左室舒张末期内径 (LVEDD) > 55 mm 的患者;⑤对本研究药物过敏的患者。

1.3 治疗方法 2 组均予以常规治疗,包括吸氧,卧床休息,维持酸碱平衡,及时纠正水电解质平衡;应用利尿剂、洋地黄、血管紧张素转化酶抑制剂等,感染者应用抗生素,血压过高予以降压;同时加强健康教育,帮助患者养成健康的生活方式,合理饮食,严格控制食盐的摄入量;根据患者的体能水平,及时有效进行体能训练。在常规治疗的基础上,对照组患者给予胺碘酮 [赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司生产] 150 mg/d;观察组在对照组基础上给予磷酸肌酸钠 (吉林英联生物技术有限公司生产) 1 g/d,每个疗程 7 d,2 组均治疗 2 个疗程后评价疗效。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 心功能指标测定: 采用 NEC3321 型号 12 导联心电图仪测量心脏去极化和复极作用的指标——校正 QT 间期 (QTc)、心率变化情况。

1.4.2 血清肾上腺素受体自身抗体检测: 采集入组后和治疗 2 周后清晨空腹静脉血,离心取血清,以 ELISA 方法测定血清肾上腺素受体自身抗体水平 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$,并分别以三者血清阳性与血清阴性的吸光度

表 1 2 组基线资料对比

| 项 目 | 观察组 (n=45) | 对照组 (n=45) | χ^2/t 值 | P 值 |
|--------------------------|------------------|------------------|--------------|-------|
| 男/女(例) | 21/24 | 23/22 | 0.181 | 0.673 |
| 年龄(岁) | 63.11 \pm 2.32 | 63.37 \pm 2.03 | 0.653 | 0.515 |
| 病程(年) | 1.82 \pm 1.33 | 1.72 \pm 0.98 | 0.469 | 0.640 |
| 心功能(Ⅲ/Ⅳ级,例) | 30/15 | 36/9 | 2.051 | 0.153 |
| 诱因(情绪/体力劳动/药物/饮食,例) | 12/13/11/9 | 11/10/13/11 | 0.801 | 0.849 |
| 心律失常类型(室性早搏/室性心动过速/室颤,例) | 17/22/6 | 19/21/5 | 0.231 | 0.894 |
| 基础疾病[例(%)] | | | | |
| 高血压 | 41(91.1) | 39(86.7) | 0.453 | 0.502 |
| 糖尿病 | 23(51.1) | 21(46.7) | 0.181 | 0.673 |
| 冠心病 | 43(95.6) | 39(86.7) | 2.201 | 0.138 |
| 脑卒中 | 21(46.7) | 23(51.1) | 0.181 | 0.673 |
| 既往史[例(%)] | 13(28.9) | 15(33.3) | 0.213 | 0.649 |
| 家族史[例(%)] | 15(33.3) | 17(37.8) | 0.192 | 0.659 |

比值比较(P/N), P/N > 2.1 则为阳性, 否则为阴性。

1.4.3 血清炎性/细胞因子检测: 采集入组后和治疗 2 周后清晨空腹静脉血, 离心取血清, 以 ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)及 NF-κB、CD40L 水平, 所有试剂均来自上海酶联生物有限公司, 操作过程严格按照说明书进行。

1.4.4 生命质量评估: 以生活活动能力评分、生活质量评分表示。生活活动能力使用改良的 Barthel 指数计分法^[5]来进行评定(每项 0 ~ 10 分, 共 10 个项目); 生活质量评分则使用生活质量的综合问卷(Generic Quality of Life Inventory-74, GQOL-74)^[6]评定。以上评分分值越高, 则效果越好。

1.4.5 不良反应: 观察记录治疗过程中发生的不良反应, 如静脉炎、心动过缓、血压下降等。

1.5 疗效判定标准^[5] 短阵室性心动过速发作情况减少 > 90%, 成对室性期前收缩的数量减少量 > 80%, 室性期前收缩频发数量 > 70% 为显效; 心动过速发作情况减少 > 50% ~ 90%, 成对室性期前收缩的数量减少量 > 50% ~ 80%, 室性期前收缩频发数量 > 60% + 70% 为有效; 经过治疗, 效果未达到有效则为无效。总有效率 = (有效 + 显效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料以率(%)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 心律失常疗效比较 心律失常治疗总有效率观察组为 86.67%, 明显高于对照组的 73.33% (P <

0.05), 见表 2。

表 2 2 组患者心律失常治疗效果比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|---------------|----|-----------|-----------|-----------|------------------|
| 对照组 | 45 | 11(24.44) | 22(48.89) | 12(26.67) | 73.33 |
| 观察组 | 45 | 21(46.67) | 18(40.00) | 6(13.33) | 86.67 |
| U/ χ^2 值 | | U = 2.302 | | | $\chi^2 = 4.711$ |
| P 值 | | 0.022 | | | 0.031 |

2.2 心功能指标比较 治疗前, 2 组 QTc 和心率比较差异无统计学意义(P > 0.05); 治疗后, 2 组 QTc 均增加、心率较治疗前均降低(P < 0.01), 且观察组变化较对照组更明显(P < 0.01), 见表 3。

2.3 血清肾上腺素受体自身抗体比较 治疗前 2 组患者肾上腺素受体自身抗体水平抗 α1、抗 β1、抗 β2 抗体阳性率比较差异无统计学意义(P > 0.05); 治疗后, 除对照组抗 α1 抗体水平较治疗前无变化外(P > 0.05), 2 组患者抗 β1、抗 β2 和观察组抗 α1 抗体阳性率均低于对照组(P < 0.05), 且观察组患者抗 α1、抗 β、抗 β2 抗体阳性率明显低于对照组(P 均 < 0.05), 见表 4。

2.4 血清炎性/细胞因子比较 治疗前, 2 组血清 TNF-α、IL-6、IL-8、NF-κB、CD40L 水平比较差异无统计学意义(P > 0.05); 治疗后, 2 组血清 TNF-α、IL-6、IL-8、NF-κB、CD40L 水平均低于治疗前, 且观察组降低较对照组更明显(P < 0.05), 见表 5。

2.5 生命质量评分比较 治疗前, 2 组患者 Barthel 活动能力和 GQOL-74 生活能力评分比较差异无统计学意义(P > 0.05); 治疗后, 2 组 Barthel 评分和 GQOL-74 评分均较治疗前提高(P < 0.01), 且观察组高于对

表 3 2 组患者 QTc 和心率比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | QTc(ms) | | t/P 值 | 心率(次/min) | | t/P 值 |
|-----|----|----------------|----------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | 治疗前 | 治疗后 | |
| 对照组 | 45 | 371.87 ± 32.34 | 388.23 ± 31.32 | 2.438/0.017 | 83.11 ± 14.33 | 74.18 ± 12.22 | 3.193/0.002 |
| 观察组 | 45 | 378.11 ± 33.12 | 411.56 ± 41.22 | 4.244/0.000 | 86.38 ± 13.11 | 64.31 ± 14.12 | 7.684/0.000 |
| t 值 | | 0.904 | 3.023 | | 1.129 | 3.546 | |
| P 值 | | 0.368 | 0.003 | | 0.262 | 0.001 | |

表 4 2 组患者肾上腺素受体自身抗体阳性率比较 [例(%)]

| 组别 | 时间 | 抗 α1 抗体 | χ^2 值 | P 值 | 抗 β1 抗体 | χ^2 值 | P 值 | 抗 β2 抗体 | χ^2 值 | P 值 |
|-----------------|-----|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|-----------|------------|-------|
| 对照组 (n = 45) | 治疗前 | 23(51.11) | 0.181 | 0.673 | 37(82.22) | 5.411 | 0.021 | 21(46.67) | 4.551 | 0.033 |
| | 治疗后 | 21(46.67) | | | 27(60.00) | | | 31(68.89) | | |
| 观察组 (n = 45) | 治疗前 | 21(46.67) | 3.881 | 0.049 | 39(86.67) | 4.110 | 0.043 | 20(44.44) | 3.991 | 0.045 |
| | 治疗后 | 12(26.67) | | | 31(68.89) | | | 11(24.44) | | |
| χ^2 治疗后组间值 | | 3.881 | | | 5.481 | | | 17.861 | | |
| P 治疗后组间值 | | 0.049 | | | 0.019 | | | 0.000 | | |

表 5 2 组患者血清炎症因子/细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | TNF- α ($\mu\text{g/L}$) | IL-6($\mu\text{g/L}$) | IL-8($\mu\text{g/L}$) | NF- κB (pg/ml) | CD40L($\mu\text{g/L}$) |
|---------------|-----|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 对照组 (n=45) | 治疗前 | 3.49 \pm 0.22 | 41.42 \pm 12.43 | 99.24 \pm 19.33 | 45.87 \pm 3.34 | 5.11 \pm 1.33 |
| | 治疗后 | 4.15 \pm 0.44 | 30.89 \pm 7.79 | 37.69 \pm 9.57 | 38.23 \pm 3.32 | 2.18 \pm 1.22 |
| 观察组 (n=45) | 治疗前 | 3.39 \pm 0.21 | 42.21 \pm 11.21 | 99.07 \pm 22.35 | 45.11 \pm 3.12 | 5.38 \pm 1.11 |
| | 治疗后 | 2.11 \pm 0.46 | 15.85 \pm 7.81 | 11.67 \pm 9.55 | 25.56 \pm 3.22 | 1.31 \pm 0.12 |
| t/P 对照组内值 | | 9.000/0.000 | 4.815/0.000 | 19.143/0.000 | 11.030/0.000 | 10.890/0.000 |
| t/P 观察组内值 | | 16.981/0.000 | 12.943/0.000 | 24.123/0.000 | 29.250/0.000 | 24.454/0.000 |
| t/P 治疗后组间值 | | 21.498/0.000 | 9.146/0.000 | 3.959/0.000 | 18.635/0.000 | 4.761/0.000 |

表 6 2 组患者 Barthel 指数和 QOL-74 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | Barthel 指数 | | t/P 值 | QOL-74 评分 | | t/P 值 |
|-----|----|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | 治疗前 | 治疗后 | |
| 对照组 | 45 | 50.19 \pm 4.98 | 83.12 \pm 6.54 | 26.873/0.000 | 60.24 \pm 6.81 | 80.15 \pm 6.11 | 14.595/0.000 |
| 观察组 | 45 | 50.32 \pm 5.56 | 93.32 \pm 6.76 | 32.956/0.000 | 60.39 \pm 6.13 | 94.33 \pm 6.87 | 24.728/0.000 |
| t 值 | | 0.117 | 7.275 | | 0.116 | 10.346 | |
| P 值 | | 0.907 | 0.000 | | 0.908 | 0.000 | |

照组 ($P < 0.01$), 见表 6。

2.6 不良反应 观察组患者静脉炎 1 例, 血压异常 1 例, 未见心动过缓患者; 而对照组患者静脉炎 2 例, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

室性心律失常患者常见于冠心病、风湿性心脏病以及二尖瓣脱垂患者, 由于心肌细胞的大量损伤甚至纤维化, 心肌细胞代偿性增大^[7], 进而形成了心律失常的电生理基础, 心脏结构进一步发生病理性改变, 心室射血功能明显减弱, 血液循环功能降低, 加之心律失常造成的节律性改变, 使病死风险逐渐升高, 严重影响患者的生命安全。胺碘酮可以有效阻断钠离子通道, 降低心率; 同时, 也可阻断细胞钾离子通道^[8], 使心房心室动作电位的负极时间延长, 避免出现尖端扭转型室速现象。所以, 胺碘酮可以通过降低心率, 延长动作电位的负极时间, 进而达到缓解心律失常现象。而磷酸肌酸钠在心肌细胞的能量代谢中发挥重要作用, 是心肌和骨骼肌中的重要化学能量储备, 利于 ATP 合成, 通过 ATP 分解形成肌动球蛋白最终为心肌提供能量。在心律失常患者中, 患者心肌细胞能量供给不足是心肌损伤的重要原因, 通过在患者的治疗过程中使用磷酸肌酸钠, 增加患者细胞内高能磷酸化化合物的数量, 提升患者心肌细胞的生存时间和收缩能力, 对于心肌细胞具有一定的保护作用, 促进患者的预后及生命质量提高。

在临床中, 对于难治性心律失常的治疗, 虽然有很多类似于胺碘酮等有效药物, 但是, 对于心律失常患者的治疗仍极为困难, 所以及时寻找低毒有效的联合用药策略对于室性心律失常患者显得尤为重要^[9]。本研

究中观察组患者进行胺碘酮治疗的同时, 及时使用磷酸肌酸钠, 促进患者的能量供给, 调节患者的心肌细胞收缩能力, 有效保护了患者的心肌细胞, 对于患者的预后具有积极的作用。观察组患者的心脏功能和心电图结果均优于对照组, 并且生命质量以及活动能力明显提升, 本结果与张艳霞^[10]研究一致。

NF- κB 属于转录因子, 以无活性的方式存在于胞浆中^[11], 当心肌细胞动作电位发生紊乱时, NF- κB 活性被激活, 血液 NF- κB 水平明显升高。CD40L 属于活化的 CD4 细胞^[12], 在机体免疫功能和心脏功能异常时大量分泌, 其在室性心律失常患者中处于较高水平, 对于心脏功能恢复具有重要意义。肾上腺素受体抗体水平与交感神经激活相关, 动物实验证实^[13], $\beta 1$ 抗体水平长期处于较高数值, 可有效激活患者专一性识别 $\beta 1$ 抗体功能表位肽作用, 激活患者类激动剂样的正性变时效应, 同时通过对患者心肌细胞膜的 L 型钙离子通道激活, 加强患者钙离子内流, 缩短患者的 QT 间期, 导致患者心率的增加^[14-16]。而 $\beta 2$ 和 $\alpha 1$ 受体对于钙离子通道具有激活作用, 使细胞膜膜电位不稳定, 诱发室速或者室颤, 造成心律失常患者病情恶化^[17]。而在使用胺碘酮和磷酸肌酸钠后, 患者在心肌细胞的保护作用下, 有效阻断钾、钠离子通道, 改善患者心肌电位, 促进患者的细胞膜电位稳定^[18]。韩世华^[19]对急性冠状动脉综合征的研究指出, 炎症因子水平以及 CD40L 表达水平与室性心律失常症状呈现负相关, 与本研究报告一致。从患者的炎症因子分析, 观察组患者的炎症因子表达水平显著改善, 分析认为, 随着患者心肌细胞受损情况的改善, 患者局部心肌细胞的内皮损伤好转, 由此导致的炎症因子分泌随之降低, 患者的

心肌功能得到有效恢复,进一步提示胺碘酮和磷酸肌酸钠联合使用在对患者心肌细胞保护的同时,有效促进心肌细胞的功能恢复。

通过对 2 组患者的治疗不良反应分析,观察组患者并未由于加入磷酸肌酸钠治疗,其不良反应增加,2 组患者不良反应差异无统计学意义,安全性较好。

综上所述,胺碘酮联合磷酸肌酸钠治疗室性心律失常,可有效降低患者的血清炎症因子水平以及 NF- κ B、CD40L 表达水平,下调肾上腺素抗体 α 1、 β 1 及 β 2 水平,提升患者的生活质量和活动能力,值得临床推广应用。

利益冲突:无

作者贡献声明

李延辉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈瑶:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;黄莺:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;郝艳丽:进行统计学分析,课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 王圣,黄乾海,程兆云,等.注射用磷酸肌酸钠对非体外循环下冠状动脉旁路移植术患者动脉血氧分压、心肌酶及心律失常的影响[J].中国心血管病研究,2018,16(6):562-565. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2018.06.022.
- [2] 张莉.新生儿严重快速心律失常应用胺碘酮治疗的临床分析[J].数理医药学杂志,2016,29(7):1030-1031. DOI:10.3969/j.issn.1004-4337.2016.07.040.
- [3] 孙珺.磷酸肌酸钠对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心功能影响的观察[J].临床医药实践,2016,25(11):830-831.
- [4] Packer M. Unbelievable folly of clinical trials in heart failure: the inconvenient truth about how investigators and guidelines weigh evidence[J]. Circulation Heart Failure, 2016, 9(4):e002837. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.002837.
- [5] Macisaac RL, Ali M, Taylorrowan M, et al. Use of a 3-item short-form version of the barthel index for use in stroke: systematic review and external validation. [J]. Stroke, 2017, 48(3):618-623. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014789.
- [6] Golukhova EZ, Gromova O, Grigoryan M, et al. Noninvasive predictors of malignant arrhythmias[J]. Cardiology, 2016, 135(1):36. DOI: 10.118565/cardio.2015.6.5-14.
- [7] 邓超.磷酸肌酸钠治疗小儿心肌炎的效果分析[J].上海医药,2017,38(14):37-39. DOI:10.3969/j.issn.1006-1533.2017.14.013.
- [8] 姜本大.磷酸肌酸钠预先给药对全膝关节置换术中骨水泥植入后血流动力学影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(23):2607-2609. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.23.036.
- [9] 折开娥,张凌燕,赵清侠.磷酸肌酸钠治疗妊娠合并心力衰竭的临床观察[J].临床医学研究与实践,2016,1(21):135-136.
- [10] 张艳霞.磷酸肌酸钠对急性心肌梗死后室性心律失常的影响[J].中国临床研究,2014,27(11):1337-1338. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2014.11.011.
- [11] 李万太.磷酸肌酸钠治疗急性病毒性心肌炎的疗效探析[J].当代医药论丛,2017,15(19):32-33. DOI:10.3969/j.issn.2095-7629.2017.19.022.
- [12] 武艳.磷酸肌酸钠治疗新生儿窒息致心脏损害的疗效和可能机制[J].中国妇幼保健,2017,32(12):2657-2660. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.12.51.
- [13] Ghembaza MEA, Lounici A. Bradycardia induced by amiodarone-sofosbuvir co-administration[J]. Indian J Gastroenterol, 2016, 35(4):1-2. DOI: 10.1007/s12664-016-0684-6.
- [14] 李琴,刘长城,于洋,等.双极射频消融治疗室壁瘤相关性室性心律失常对心率变异性的影响[J].中国医药,2017,12(5):695-697. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.05.01.
- [15] 刘鹏,李古月.替罗非班对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后心率变异性和恶性心律失常发生率的影响[J].中国医药,2017,12(5):691-694. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.05.012.
- [16] 周晓丹,潘磊,王磊,等.门冬氨酸钾镁联合胺碘酮对慢性心力衰竭合并心律失常患者心功能、血液流变学和炎症因子的影响[J].疑难病杂志,2018,17(10):1089-1093. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.10.003.
- [17] Khan SU, Winnicka L, Saleem MA, et al. Amiodarone, lidocaine, magnesium or placebo in shock refractory ventricular arrhythmia: A Bayesian network meta-analysis[J]. Heart & Lung, 2017, 46(6):417-424. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.09.001.
- [18] 桑明敏,朱芳一,马生龙,等.胺碘酮分别联合比索洛尔与美托洛尔治疗收缩性心力衰竭合并室性心律失常效果比较[J].疑难病杂志,2018,17(8):762-766. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.08.002.
- [19] 韩世华.急性冠状动脉综合征患者 CD40L、TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 水平与室性心律失常相关性研究[J].中国现代医药杂志,2016,18(5):57-59. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2016.05.017.

(收稿日期:2018-11-13)

病毒性心肌炎患儿血清 miR-133 及 miR-155 水平的表达及临床意义

邓国清, 鲁利群, 杨欣, 贺静, 王旭, 黄莉

基金项目: 四川省教育厅科研重点项目(18ZA0153)

作者单位: 610500 成都医学院第一附属医院儿科

通信作者: 杨欣, E-mail: 12680228@qq.com

【摘要】 目的 观察病毒性心肌炎(VMC)患儿血清微小 RNA-133(miR-133)和微小 RNA-155(miR-155)的表达及临床意义。方法 选取2016年2月—2018年6月成都医学院第一附属医院儿科收治VMC患儿97例,根据患儿左心室射血分数(LVEF)和肌钙蛋白I(cTnI)分为轻度VMC亚组(56例)和重度VMC亚组(41例)。另选择同期于医院进行健康体检的健康儿童40例作为健康对照组。比较3组儿童血清miR-133、miR-155表达水平及心肌损伤指标[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、cTnI、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、可溶性凋亡相关因子配体(sFasL)、炎症因子[白介素-10(IL-10)、白介素-17(IL-17)、白介素-21(IL-21)]、免疫功能指标(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平,并分析VMC患儿血清miR-133和miR-155的表达与各指标间的相关性。结果 与健康对照组比较,轻度VMC亚组、重度VMC亚组CD8⁺及血清CK-MB、cTnI、sFasL、Caspase-3、IL-17、IL-21水平明显升高($F = 1.658, 2.571, 1.958, 2.306, 1.834, 1.745, 1.941, P$ 均 < 0.05),而CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-10明显降低($F = 1.686, 1.752, 1.895, P$ 均 < 0.05),与轻度VMC亚组患儿比较,重度VMC亚组患儿血清CK-MB、cTnI、sFasL水平明显升高,而CD4⁺水平明显降低($P < 0.05$)。与健康对照组比较,轻度VMC亚组、重度VMC亚组患儿血清miR-133表达水平明显降低,miR-155表达水平明显升高($F = 9.238, 13.387, P < 0.01$),与轻度VMC亚组比较,重度VMC亚组血清miR-133表达水平明显降低,血清miR-155表达水平明显升高($P < 0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,VMC血清miR-133表达与CD4⁺/CD8⁺呈明显正相关($r = 0.548, P = 0.000$),与CK-MB、cTnI呈明显负相关($r = -0.508, -0.496, P$ 均 $= 0.000$),miR-155表达与CD4⁺/CD8⁺呈明显负相关($r = -0.567, P = 0.000$),与CK-MB、cTnI呈明显正相关($r = 0.395, 0.587, P = 0.013, 0.000$)。结论 VMC患儿血清miR-133表达水平降低,miR-155表达水平升高,且两者表达水平与部分心肌损伤及免疫功能指标有关,可作为VMC病情判断的辅助指标。

【关键词】 心肌炎,病毒性;微小RNA-133;微小RNA-155;临床意义

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.004

Expression and clinical significance of serum levels of microRNA-133 and microRNA-155 in children with viral myocarditis DENG Guoqing, LU Liqun, YANG Xin, HE Jing, WANG Xu, HUANG Li. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Sichuan Province, Chengdu 610500, China

Corresponding author: YANG Xin, E-mail: 12689228@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the expression and clinical significance of serum microRNA-133(miR-133) and microRNA-155(miR-155) in children with viral myocarditis (VMC). **Methods** Ninety-seven children with VMC were selected from the Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College from February 2016 to June 2018. According to left ventricular ejection fraction (LVEF) and troponin I, they were divided into mild VMC subgroup (56 cases) and severe VMC subgroup (41 cases). Another 40 healthy children who underwent physical examination in the same period were selected as healthy control group. The expression levels of serum miR-133 and miR-155 and the indexes of myocardial injury (CK-MB, cTnI, Caspase-3, sFasL), inflammatory factors (IL-10, IL-17, IL-21), immune function (CD4⁺, CD8⁺) were compared among three groups of children. The levels of CD4⁺/CD8⁺, and the correlation between the expression of serum miR-133 and miR-155 in VMC children and the indicators were analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of CD8⁺ and serum CK-MB, cTnI, sFasL, Caspase-3, IL-17, and IL-21 in the mild VMC subgroup, severe VMC subgroup were significantly higher ($F = 1.658, F = 2.571, F = 1.958, F = 2.306, F = 1.834, F = 1.745, F =$

1.941, $P < 0.05$), while $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, IL-10 were significantly decreased ($F = 1.686, F = 1.752, F = 1.895, P < 0.05$), Compared with children with mild VMC subgroup, serum CK-MB, cTnI, and sFasL levels were significantly elevated in the severe VMC subgroup, while $CD4^+$ levels were significantly lower ($P < 0.05$). Compared with healthy controls, serum miR-133 expression was significantly decreased in mild VMC subgroup and severe VMC subgroup, and miR-155 expression level was significantly increased ($F = 9.238, F = 13.387, P < 0.01$). Compared with the mild VMC subgroup, the serum level of miR-133 was significantly decreased in the severe VMC subgroup, and the serum miR-155 expression level was significantly increased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of miR133 in VMC serum was positively correlated with $CD4^+/CD8^+$ ($r = 0.548, P = 0.000$), and negatively correlated with CK-MB and cTnI ($r = -0.508, r = -0.496, P = 0.000, P = 0.000$), miR-155 expression was significantly negatively correlated with $CD4^+/CD8^+$ ($r = -0.567, P = 0.000$), and positively correlated with CK-MB and cTnI ($r = 0.395, r = 0.587, P = 0.013, P = 0.000$). **Conclusion** The expression level of serum microRNA-133 decreased and that of microRNA-155 increased in children with VMC, and both levels were related to some indexes of myocardial injury and immune function, which could be used as an auxiliary index for judging the condition of VMC.

【Key words】 Viral myocarditis; microRNA-133; microRNA-155; Clinical significance

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是由亲心肌细胞病毒感染引起的心肌细胞炎性反应,常见病毒包括柯萨奇 B 组病毒、巨细胞病毒及肠病毒等的感染均可导致 VMC^[1]。VMC 患儿临床表现不一,严重时可引起心力衰竭、心源性休克等并发症,危及患儿生命^[2]。微小 RNA(micro RNAs, miRNA)是一类小的内源性非编码 RNA,长度 18~25 个核苷酸,miRNA 可以通过与信使 RNA(mRNAs)结合以阻止蛋白质翻译,并在转录或转录后下调基因表达,其在多种生物过程中发挥重要作用,如细胞增殖分化、炎症反应、肿瘤、免疫等病理生理过程的调控^[3]。近年来有研究表明,某些 miRNA 的异常表达,如 miR-133、miR-155 等,与心肌炎、动脉粥样硬化等多种心血管疾病有关^[4],检测患者循环血中 miRNA 表达水平有助于对疾病严重程度的判断以及治疗方式的选择^[5-6]。miR-133 定位于人类第 6 号染色体上,是一个多功能 miRNA;miR-155 定位于人染色体 21q21,其由 B 细胞整合簇第 3 个外显因子的高度保守区域编码而成。本研究通过检测 VMC 患儿血清中 miR-133、miR-155 的表达水平,并分析两者与 VMC 患儿心肌损伤、炎症因子及免疫功能等指标的相关性,以初步探讨其临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 2 月—2018 年 6 月成都医学院第一附属医院儿科收治的急性期 VMC 患儿 97 例作为病例组,根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)结果,将病例组分为轻度 VMC 亚组和重度 VMC 亚组,其中轻度 VMC 亚组(LVEF $\geq 50\%$, cTnI ≤ 0.1 ng/ml)56 例,男 31 例,女 25 例;年龄 1~12(6.25 \pm 1.18)岁;病程 2~15(8.21 \pm 5.10)d;诱因:上呼吸道

感染 32 例,肠道感染 14 例,原因不明 10 例;临床症状:乏力 27 例,心悸 16 例,多汗 13 例;合并心力衰竭 2 例,合并严重心律失常 1 例。重度 VMC 亚组(LVEF $< 50\%$, cTnI > 0.1 ng/ml)41 例,男 25 例,女 16 例;年龄 11 个月~11 岁(6.11 \pm 1.26)岁;病程 2~17(9.13 \pm 4.80)d;诱因:上呼吸道感染 23 例,肠道感染 11 例,原因不明 7 例;临床症状:乏力 21 例,心悸 11 例,多汗 9 例;合并心力衰竭 2 例,合并严重心律失常 4 例。另选取同期于医院进行健康体检的健康儿童 40 例作为健康对照组,其中男 24 例,女 16 例,年龄 11 个月~12 岁。3 组儿童的性别、年龄等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准通过,全部患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①所有患儿均符合中华医学会制定的 VMC 诊断标准^[7],包括存在心功能不全、心源性休克,影像学存在心脏扩大、异常的心电图改变,肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)或 cTnI 升高,病原学检查呈阳性;②患儿年龄 ≤ 12 岁。(2)排除标准:①由先天性心脏病、风湿性心肌炎及代谢性疾病导致的心肌损害患儿;②合并肝肾等系统疾病患儿;③既往有 VMC 病史或家族史的患儿。

1.3 观测指标与方法 分别于 VMC 患儿入院次日以及健康对照组儿童健康体检时抽取受试儿童晨起空腹静脉血 5 ml 待测。

1.3.1 免疫指标检测:上述血样 2 ml 置于 EDTA 抗凝管中,采用流式细胞仪(美国 BD 公司)检测血浆 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 值。

1.3.2 心肌损伤与炎症因子指标检测:上述血样 3 ml

室温下静置 0.5 h 后,离心取上清液,部分置于 -20℃ 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自北京北方免疫试剂研究所)检测血清 CK-MB、白介素-10 (IL-10)、白介素-17 (IL-17)、白介素-21 (IL-21)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3 (cysteine aspartate proteolytic enzyme, Caspase-3)、可溶性凋亡相关因子配体 (soluble apoptosis-related factor ligand, sFasL) 水平,采用电化学发光法(试剂盒购自美国 Spectral Diagnostics 公司)检测血清 cTnI 水平,以上操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 血清 miR-133 与 miR-155 表达水平检测:余部分血清置于 EP 管中,保存于 -80℃ 冰箱,应用 miR-Neasy Serum 试剂盒(德国 QIAGEN 公司)提取血清中总 RNA,采用紫外分光光度计鉴定 RNA 提纯液纯度后,将样本保存于 -80℃ 冰箱。应用荧光实时定量 PCR 试剂盒(德国 QIAGEN 公司)在荧光定量 PCR 仪器(ABI 7000)上进行 PCR 反应。miR-133 特异性正向引物序列:5'-TTGCTCCCCTTCAACCAGCTGT-3', miR-155 正向引物序列:5'-TTAATGCTAATCGTGATAGGGCT-3',内参基因 U6 上游序列:5'-CTCGCTTCGCGCAGACA-3',通用的下游引物:5'-CAGTCCGTGTCGTGGAGT-3'。反应体系:SYBR Green Mix 10 μl, cDNA 模板 2 μl,无 RNA 酶水 4 μl,引物 2 μl。反应条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 1 min,40 个循环,每个样本重复 3 次。应用相对定量法对结果进行分析,以 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 miR-133 与 miR-155 的相对表达量。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用 *t* 检验,3 组间比较采用单因素方差分析。血清 miR-133 与 miR-155 的表达与各指标的相关性采用 Pearson 相关性分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫功能、心肌损伤、炎性因子指标比较 与健康对照组比较,重度 VMC 亚组患儿 CD8⁺、CK-MB、cTnI、sFasL、Caspase-3、IL-17、IL-21 水平明显升高,而血浆 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-10 明显降低(*P* < 0.05),轻度 VMC 亚组患儿 CD8⁺、CK-MB、sFasL、Caspase-3、IL-17、IL-21 水平明显升高,而 IL-10 水平明显降低(*P* < 0.05);与轻度 VMC 亚组患儿比较,重度 VMC 亚组患儿 CK-MB、cTnI、sFasL 水平明显升高,而 CD4⁺ 水平明显降低(*P* < 0.05);余指标 3 组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 血清 miR-133 和 miR-155 表达水平比较 与健康对照组比较,重度 VMC 亚组、轻度 VMC 亚组血清 miR-133 表达水平明显降低,miR-155 表达水平明显升高(*P* < 0.05);与轻度 VMC 亚组患儿比较,重度 VMC 亚组患儿血清 miR-133 表达水平明显降低,miR-155 表达水平明显升高(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 各组血清 miR-133 和 miR-155 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | miR-133 | miR-155 |
|------------|----|-------------|-------------|
| 健康对照组 | 40 | 3.60 ± 0.61 | 1.12 ± 0.25 |
| 重度 VMC 亚组 | 41 | 2.01 ± 0.75 | 3.31 ± 0.55 |
| 轻度 VMC 亚组 | 56 | 2.63 ± 0.72 | 2.84 ± 0.63 |
| <i>F</i> 值 | | 52.988 | 201.598 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 |

2.3 血清 miR-133、miR-155 的表达与各指标的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,VMC 患儿血清 miR-133 的表达与 CD4⁺/CD8⁺ 呈正相关,与 CK-MB、cTnI 呈负相关(*P* < 0.01),与 CD4⁺、CD8⁺、sFasL、Caspase-3、IL-10、IL-17、IL-21 无明显相关性(*P* > 0.05);miR-155 的表达与 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关,与 CK-MB、cTnI 呈正相关(*P* < 0.05),与 CD4⁺、CD8⁺、sFasL、Caspase-3、IL-10、IL-17、IL-21 无明显相

表 1 各组心肌损伤、炎性因子及免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 健康对照组(<i>n</i> = 40) | 重度 VMC 亚组(<i>n</i> = 41) | 轻度 VMC 亚组(<i>n</i> = 56) | <i>F</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|------------|------------|
| CD4 ⁺ (%) | 42.58 ± 4.84 | 32.27 ± 4.55 | 38.26 ± 5.13 | 45.776 | 0.000 |
| CD8 ⁺ (%) | 21.32 ± 3.27 | 25.60 ± 4.66 | 24.31 ± 4.29 | 11.469 | 0.000 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 1.99 ± 0.40 | 1.26 ± 0.39 | 1.57 ± 0.41 | 33.777 | 0.000 |
| CK-MB(U/L) | 14.60 ± 8.61 | 72.85 ± 20.54 | 43.69 ± 11.67 | 168.879 | 0.000 |
| cTnI(μg/L) | 0.05 ± 0.04 | 0.58 ± 0.24 | 0.07 ± 0.03 | 214.325 | 0.000 |
| sFasL(pg/ml) | 27.69 ± 3.55 | 75.77 ± 10.31 | 35.80 ± 7.60 | 469.690 | 0.000 |
| Caspase-3(pg/ml) | 2.61 ± 0.39 | 10.61 ± 1.26 | 8.54 ± 1.09 | 702.355 | 0.000 |
| IL-10(ng/L) | 34.35 ± 5.83 | 19.62 ± 3.39 | 23.37 ± 4.03 | 120.173 | 0.000 |
| IL-17(ng/L) | 3.60 ± 0.49 | 7.66 ± 0.39 | 6.22 ± 0.40 | 951.369 | 0.000 |
| IL-21(ng/L) | 31.73 ± 4.47 | 72.30 ± 8.05 | 65.27 ± 9.06 | 330.706 | 0.000 |

关性($P > 0.05$),见表 3。

表 3 VMC 患儿血清 miR-133、miR-155 的表达与各指标的相关性分析

| | miR-133 | | miR-155 | |
|------------------------------------|---------|-------|---------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| CD4 ⁺ | 0.248 | 0.112 | -0.271 | 0.167 |
| CD8 ⁺ | -0.276 | 0.159 | 0.239 | 0.158 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 0.548 | 0.000 | -0.567 | 0.000 |
| CK-MB | -0.508 | 0.000 | 0.395 | 0.013 |
| cTnI | -0.496 | 0.000 | 0.587 | 0.000 |
| sFasL | -0.128 | 0.320 | 0.307 | 0.106 |
| Caspase-3 | -0.131 | 0.308 | 0.285 | 0.226 |
| IL-10 | 0.226 | 0.212 | -0.269 | 0.198 |
| IL-17 | -0.231 | 0.187 | 0.255 | 0.133 |
| IL-21 | -0.242 | 0.173 | 0.279 | 0.102 |

3 讨论

血清中生物标志物的检测是诊断心血管疾病的重要手段。近年来研究表明,miRNA 参与了心血管疾病的发生、发展,循环中的 miRNA 具有灵敏度高、稳定、序列保守等优点,是一种可应用于心血管疾病诊断和预后评估的生物标志物^[8]。VMC 患儿血清中存在多种 miRNA 异常表达的现象,如在心力衰竭患者中,miR-133 可以抑制 ERG 基因中 mRNA 和蛋白质水平的表达,调节 ERG 编码的钾离子通道的表达,抑制病理性 QT 间期延长,从而可以抑制心肌的电生理重塑,进而发挥保护性作用^[9-10]。有研究表明,VMC 患儿血清 miR-133 表达调控功能失常,患儿易发生恶性心律失常及心功能下降^[11]。miR-155 在多种心血管疾病中均存在异常表达的现象,如在急性心肌梗死动物模型中,活化巨噬细胞的外泌体中 miR-155 的表达增加,富含 miR-155 的外泌体可以抑制成纤维细胞增殖并促进成纤维细胞炎症反应,而敲除 miR-155 可以明显降低急性心肌梗死后心脏破裂的发生率^[12]。此外,在 VMC 大鼠中,血清 miR-155 表达上调,而在敲除 miR-155 后,心肌细胞的损伤及炎症反应减轻,心脏功能失调也明显减轻^[13]。上述研究表明 miR-133、miR-155 的表达可能与 VMC 的发生、发展存在一定关联。

本结果显示,VMC 患儿与健康对照组间 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CK-MB、cTnI、sFasL、Caspase-3、IL-10、IL-17、IL-21 水平有明显差异,表明机体的免疫功能、心肌损伤、炎症因子的异常与 VMC 的发生、发展关系密切。当发生 VMC 时,患儿体内的单核巨噬细胞、T 淋巴细胞介导的细胞免疫及 IL-10、IL-17、IL-21 等细胞因子可以形成复杂的炎症反应调控网络,其参与了 VMC 过程中炎症反应的发生发展^[14]。另外,患儿一旦发生 VMC,病毒感染将促使单核细胞等免疫细

胞释放大量细胞因子,从而可以促进心肌细胞表面 CD54 表达,进而造成淋巴细胞黏附及氧自由基介导的损伤。

本研究中,VMC 患儿血清 miR-155 表达水平明显高于健康对照组,且重度 VMC 患儿血清 miR-155 表达水平明显高于轻度 VMC 患儿,结果表明 VMC 患儿血清 miR-155 表达水平上调,其表达水平上调程度与疾病的严重程度有关。目前 VMC 患儿血清 miR-155 水平上调机制尚不清楚,可能与炎症反应微环境中某些物质通过激活促炎细胞因子的产生有关。miR-155 表达上调后可影响免疫细胞的功能,其可促进巨噬细胞向 M2 型极化,从而可以发挥抑制免疫的功能。有研究表明,VMC 期间的心脏损伤不是由病毒对心肌细胞的直接细胞毒作用引起,而是通过诱导免疫应答对心肌细胞进行损伤^[15-16]。本研究中进一步分析了 VMC 患儿血清 miR-155 与各指标间的相关性,结果显示,VMC 患儿血清 miR-155 的表达与 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关。miR-155 可能通过抑制免疫细胞如 Treg、Th17 细胞的活化,影响 IL-4、IL-10 等细胞因子的分泌,从而发挥免疫抑制的作用。另外,miR-155 的表达与 CK-MB、cTnI 呈正相关,表明 miR-155 的表达与患者心功能损伤的严重程度有关,其有可能成为评价心肌损伤严重程度的指标。国内学者亦报道 VMC 患儿外周血中高表达 miR-155 能够造成心肌细胞损伤及凋亡^[17]。

miR-133 特异性表达于心肌与骨骼肌中,包括 miR-133a 和 miR-133b 等 2 种类型,其参与了调控心肌细胞的分化、增生、肥大及凋亡,并能影响心肌细胞钙离子通道的功能,维持正常心肌细胞动作电位复极化^[18]。本研究中,VMC 组患儿血清 miR-133 表达水平明显低于健康对照组儿童,且重度 VMC 亚组患儿血清 miR-133 表达水平明显低于轻度 VMC 亚组,表明 VMC 患儿血清 miR-133 表达水平下降,且其表达水平下降程度与疾病的病情严重程度有关。分析其可能原因为当患儿发生 VMC 时,肌细胞分化的关键因子,如肌细胞增强因子-2、肌原性分化因子-1 等减少,从而导致以上因子调控 miR-133 的转录作用下降,进而使得 miR-133 表达水平下降^[19]。另外,当患儿发生 VMC 时,转录因子 CASP9 的表达下降,也可导致 miR-133 的表达下降^[20]。有研究表明,正常心肌细胞中 miR-133 能抑制血清反应因子(serum response factor,SRF)的激活,而 VMC 患儿心肌细胞中 miR-133 表达下调,结合在启动子调控区的 SRF 被激活,从而促进了心肌细胞特异性生长和分化因子的表达,进而促使心肌细胞肥大,结构重塑^[21]。此外,miR-133 水平降低后,其

丧失了对肌成纤维细胞的 Cyclin D1 的抑制作用,肌成纤维细胞将过度增殖,从而促进间质纤维化形成^[21]。本研究中,VMC 患儿血清 miR-133 的表达与 CD4⁺/CD8⁺ 呈正相关,与心肌损伤指标 CK-MB、cTnI 呈负相关,表明 miR-133 同样参与了 VMC 中炎症反应免疫调控,影响心肌细胞损伤的过程^[22]。

综上所述,VMC 患儿血清 miR-133 表达水平降低,而 miR-155 表达水平升高,两者均与部分心肌损伤及免疫功能指标存在相关性,其参与了 VMC 发生、发展的过程,检测 VMC 患儿血清 miR-133 和 miR-155 表达水平可能有助于疾病诊断、病情严重程度判断。

利益冲突:无

作者贡献声明

邓国清:提出研究方向、研究思路、研究选题;鲁利群:设计研究方案、研究流程;杨欣:实施研究过程,数据收集,分析整理;贺静:进行文献调研与整理;王旭:设计论文框架,撰写论文;黄莉:起草论文、修订论文、论文终审

参考文献

[1] 顾熙东,章晓鹰,徐金龙,等. 病毒性心肌炎患者血清 CK-MB、hs-CRP、IL-35 及 cTnI 水平的表达[J]. 现代生物医学进展,2017,17(6):1099-1101. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.06.025.

[2] 高瑞波,江红. 大剂量 VitC 联合免疫球蛋白治疗小儿病毒性心肌炎的临床价值[J]. 海南医学院学报,2018,24(4):556-559. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20180129.004.

[3] Cha S, Mona M, Lee KE, et al. MicroRNAs in Autoimmune Sjgren's Syndrome[J]. Genomics Inform, 2018, 16(4):e19. DOI:10.5808/GI.2018.16.4.e19.

[4] Mellis D, Caporali A. MicroRNA-based therapeutics in cardiovascular disease: screening and delivery to the target [J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(1):11-21. DOI:10.1042/BST20170037.

[5] 仲娇月,李彩莹,梁雨亭,等. 病毒性心肌炎中柯萨奇 B3 病毒对宿主直接损伤机制的研究进展[J]. 心血管病学进展,2017,38(3):355-358. DOI:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2017.03.028.

[6] Zhang Y, Sun L, Sun H, et al. Overexpression of microRNA-133b reduces myocardial injuries in children with viral myocarditis by targeting Rab27B gene [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(10):80-86. DOI:10.14715/cmb/2017.63.10.13.

[7] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会. 病毒性心肌炎诊断标准(修订草案)[J]. 中华儿科杂志,2000,38(2):75. DOI:10.3760/j.issn:0578-1310.2000.02.003.

[8] 刘洋,陈宇,张伟丽. 早期影像和血清 microRNA 检测在冠状动脉斑块稳定性评估中的作用[J/OL]. 中国医学前沿杂志:电子版,2018,10(10):31-35. DOI:10.12037/YXQY.2018.10-07.

[9] Wang D, Li T, Cui H, et al. Analysis of the Indicating Value of Cardiac Troponin I, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-18, Mir-1 and Mir-146b for Viral Myocarditis among Children[J]. Cell Physiol Bio-

chem, 2016, 40(6):1325-1333. DOI:10.1159/000453185.

[10] Li N, Zhou H, Tang Q. miR-133: A Suppressor of Cardiac Remodeling. Front Pharmacol, 2018, 9:903. DOI:10.3389/fphar.2018.00903.

[11] Ruiz AJ, Hadac EM, Nace RA, et al. MicroRNA-Detargeted Mengovirus for Oncolytic Virotherapy [J]. J Virol, 2016, 90(8):4078-4092. DOI:10.1128/JVI.02810-15.

[12] Park M, Choi S, Kim S, et al. NF- κ B-responsive miR-155 induces functional impairment of vascular smooth muscle cells by downregulating soluble guanylyl cyclase [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(2):17. DOI:10.1038/s12276-019-0212-8.

[13] Wang C, Zhang C, Liu L, et al. Macrophage-Derived mir-155-Containing Exosomes Suppress Fibroblast Proliferation and Promote Fibroblast Inflammation during Cardiac Injury [J]. Mol Ther, 2017, 25(1):192-204. DOI:10.1016/j.ymt.2016.09.001.

[14] 宿瑞俊,刘晓雷. 病毒性心肌炎与细胞因子的关系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2003, 3(2):119-124. DOI:10.3969/j.issn.1671-6272.2003.02.012.

[15] Tili E, Chiabai M, Palmieri D, et al. Quaking and miR-155 interactions in inflammation and leukemogenesis [J]. Oncotarget, 2015, 6(28):24599-24610. DOI:10.18632/oncotarget.5248.

[16] Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(6):499-506. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.957415.

[17] 龙元,张勇. 病毒性心肌炎患儿外周血 miR-146b 及 miR-155 表达量与 Treg 免疫、心肌损伤的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(21):2976-2979. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20171012.004.

[18] 刘蒙蒙,赵翠芬,孔清玉,等. miR-1/133 对病毒性心肌炎小鼠心肌细胞离子通道表达的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2016,54(8):6-11. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2015.1171.

[19] Wang Y, Wei CX, Shao LQ, et al. MiRNA Signaling in Viral Myocarditis Novel and Unique Pathological Features [J]. Acta Cardiol Sin, 2018, 34(1):77-86. DOI:10.6515/ACS.201801.34(1).20170901A.

[20] Liu Y, Liang Y, Zhang JF, et al. MicroRNA-133 mediates cardiac diseases: Mechanisms and clinical implications [J]. Exp Cell Res, 2017, 354(2):65-70. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.03.037.

[21] Duan LJ, Qi J, Kong XJ, et al. MiR-133 modulates TGF- β 1-induced bladder smooth muscle cell hypertrophic and fibrotic response: implication for a role of microRNA in bladder wall remodeling caused by bladder outlet obstruction [J]. Cell Signal, 2015, 27(2):215-227. DOI:10.1016/j.cellsig.2014.11.001.

[22] Li W, Zhong Y, Shuang Y, et al. High concentration of miR-133 is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. Cancer Biomark, 2017, 20(2):159-164. DOI:10.3233/CBM-170054. DOI:10.3233/CBM-170054.

(收稿日期:2019-01-11)

长期应用棕榈酸帕利哌酮治疗精神分裂症患者对其临床症状和内分泌代谢的影响

徐晓津, 房茂胜, 缪楹, 徐艳芬

基金项目: 武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX18D32)

作者单位: 430012 武汉市精神卫生中心精神科

通信作者: 房茂胜, E-mail: quabfdkj@sina.com

【摘要】 目的 观察长期应用棕榈酸帕利哌酮对精神分裂症患者临床症状和内分泌代谢的影响。方法 选择 2014 年 1 月—2017 年 1 月武汉市精神卫生中心精神科诊治精神分裂症患者 196 例作为研究对象, 随机数字表法分为 2 组各 98 例。对照组患者口服利培酮片剂治疗, 观察组患者给予棕榈酸帕利哌酮长效针剂治疗。分别于治疗前、治疗 8 周末和治疗 1 年后, 测评人际和社会能力表(PSP)、阳性和阴性症状量表(PANSS), 检测 2 组患者空腹血糖(FPG)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、皮质醇(COR)和血清泌乳素(PRL)水平, 进行不良反应症状量表(TESS)、用药满意度问卷调查(MSQ)评定。结果 与治疗前比较, 治疗后 8 周末、1 年后 2 组的 PANSS 和 TESS 评分均显著改善, 且观察组改善优于对照组($F=8.025, 8.169, P$ 均 $=0.000$); 对照组血糖、血脂水平显著升高($P<0.01$), 而观察组无显著变化($P>0.05$)。对照组血清 COP 水平显著降低, PRL 水平显著升高($P<0.01$), 而观察组 COR、PRL 水平均较对照组显著降低($P<0.01$); PSP 和 MSQ 评分显著升高($F=220.485, 612.846, P$ 均 $=0.000$)。结论 长期应用棕榈酸帕利哌酮可以有效地调节患者的内分泌代谢, 改善精神分裂症患者的神经症状, 提高患者的人际和社会能力。

【关键词】 棕榈酸帕利哌酮; 精神分裂症; 神经症状; 内分泌代谢

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.005

Effects of long-term palmitate paliperidone on clinical symptoms and endocrine metabolism in schizophrenic patients

XU Xiaojin, FANG Maosheng, MIAO Ying, XU Yanqin. Department of Psychiatry, Wuhan Mental Health Center, Hubei Province, Wuhan 430012, China

Corresponding author: FANG Maocheng, E-mail: quabfdkj@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of long-term palmitate paliperidone on clinical symptoms and endocrine metabolism in schizophrenic patients. **Methods** One hundred and ninety-six patients with schizophrenia in the Department of psychiatry of Wuhan Mental Health Center from January 2014 to January 2017 were selected as the study subjects. They were randomly divided into two groups with 98 cases in each group. The patients in the control group were treated with risperidone tablets, while the patients in the observation group were treated with paliperidone palmitate long-acting injection. The interpersonal and social competence scale (PSP), positive and negative symptoms scale (PANSS) were evaluated before treatment, 8 weeks after treatment and 1 year after treatment. The levels of fasting blood glucose (FPG), cholesterol (TC), triglyceride (TG), cortisol (COR) and serum prolactin (PRL), adverse reaction symptom scale (TESS), drug satisfaction questionnaire (MSQ) were measured in the two groups. **Results** Compared with before treatment, the PANSS and TESS scores of the two groups were significantly improved after 8 weeks, 1 year treatment, and the improvement of the observation group was better than that of the control group ($F=8.025, F=8.169, P$ 均 $=0.000$). The blood glucose and blood lipid levels in the control group were significantly increased ($P<0.01$), but there was no significant change in the observation group ($P>0.05$). Serum COP levels were significantly decreased and PRL levels were significantly increased in the control group ($P<0.01$), while the levels of COR and PRL were significantly lower in the observation group ($P<0.01$). PSP and MSQ scores were significantly increased ($F=220.485, F=612.846, P$ 均 $=0.000$). **Conclusion** Long-term application of palmitate paliperidone can effectively regulate the endocrine metabolism of patients, improve neurological symptoms of patients with schizophrenia, and improve their interpersonal and social abilities.

【Key words】 Paliperidone palmitate; Schizophrenia; Neurological symptoms; Endocrine metabolism

精神分裂症是一种常见的精神病,其病因复杂,病情易反复,临床上多表现为思维、情感交流和认知功能等障碍,严重影响了患者及其家人的正常生活^[1]。目前治疗精神分裂症主要是通过长期的抗精神病药物治疗,控制病情的发展,改善患者的长期预后,减少疾病的复发^[2-3]。棕榈酸帕利哌酮是目前治疗精神分裂症的一种长效的非典型性抗精神病药物,可以有效地改善精神分裂症患者的精神病理症状和人际社会能力^[4]。帕利哌酮的有效成分是利培酮的活性代谢产物,可选择性作用于多巴胺能神经系统,改善精神分裂症患者的症状,与利培酮的临床疗效相当,但不良反应少且患者满意度高^[5]。目前有研究证实棕榈酸帕利哌酮可以有效控制精神分裂症的复发率,在急性期起效快、依从性好、中断率低,能明显改善患者的社会认知能力^[6-7]。现观察长期应用棕榈酸帕利哌酮治疗精神分裂症患者对其临床症状及内分泌代谢的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 1 月—2017 年 1 月武汉市精神卫生中心精神科诊治精神分裂症患者 196 例作为研究对象,随机数字表法分为 2 组各 98 例,对照组男 54 例,女 44 例,年龄 18 ~ 64 (32.32 ± 9.68) 岁;病程 1 ~ 5 (3.20 ± 0.78) 年;受教育年限 9 ~ 19 (13.43 ± 2.46) 年;病因:遗传史 18 例,心理因素 39 例,环境因素 33 例,内在生物学因素 8 例;既往治疗史:应用第 2 代非典型精神病药物氯氮平、齐拉西酮等 28 例,第 3 代非典型抗精神病药物利培酮、奥氮平、阿利哌唑等 70 例。观察组男 55 例,女 43 例,年龄 18 ~ 65 (33.74 ± 9.94) 岁;病程 1 ~ 5 (3.42 ± 0.93) 年;受教育年限 9 ~ 19 (12.85 ± 2.17) 年;病因:遗传史 17 例,心理因素 41 例,环境因素 31 例,内在生物学因素 9 例;既往治疗史:应用第 2 代非典型精神病药物 29 例,第 3 代非典型抗精神病药物 69 例。2 组患者性别、年龄、受教育情况及病程、病因、治疗史等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会审核批准,患者家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准:符合美国精神疾病诊断与统计手册第 4 版 (DSM-IV-TR) 精神分裂症诊断标准^[8],现处于精神分裂症急性发作期;研究前至少 1 周内未服用抗精神病药物。(2) 排除标准:患者存在其他精神障碍疾病 (抑郁症、精神发育迟缓等),存在精神分裂症外的其他系统疾病 (心、肝、肾功能障碍等) 者;合并心血管疾病或其他系统代谢紊乱者;治疗期间

联合服用其他抗精神病药物者;对棕榈酸帕利哌酮和利培酮过敏者;临床资料不完整者。

1.3 治疗方法 对照组给予利培酮 (西安杨森有限公司生产) 起始剂量 1 mg/d 口服,8 d 后为 4 mg/d;最高剂量为 6 mg/d,根据患者实际情况予以给药。观察组给予棕榈酸帕利哌酮注射液 (西安杨森有限公司生产) 150 mg,第 1 d 三角肌肌内注射,第 8 d 于另一侧三角肌肌内注射;之后于三角肌或臀肌肌内注射 100 mg,每月 1 次。治疗过程中,患者若出现失眠、锥外体系等不良反应,可给予相应的药物治疗 (苯海索、普萘洛尔、安定等),不联合应用其他抗精神病药物治疗。2 组均进行为期 12 个月的治疗。

1.4 观测指标与方法 (1) 神经/精神状态:分别于治疗前、治疗 8 周末和治疗 1 年后,根据文献^[8] 进行相关量表评分,患者人际和社会功能量表 (PSP),分值 1 ~ 100 分,分值越高,功能越强;阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评分,包含一般精神病理 (7 项)、阴性症状 (7 项)、阳性症状 (16 项),总分 100 分,症状越严重,得分越高。(2) 血糖、血脂、BMI:采集患者空腹血液,离心取血清,采用血糖检测仪检测空腹血糖 (FPG),采用全自动生化分析仪 (美国贝克曼,型号 DXC800) 检测血清胆固醇 (TC) 及三酰甘油 (TG) 水平,根据患者身高和体质量计算其体质量指数 (BMI)。(3) 激素水平:采用放射免疫分析法测定血清皮质醇 (COR) 和泌乳素 (PRL) 水平。(4) 不良反应:采用不良反应症状量表 (TESS) 评定不良反应,分值 0 ~ 100 分,分值越高,不良反应症状越严重。(5) 用药满意度:采用用药满意度问卷调查 (MSQ) 评分包含长式量表 (21 个量表) 和短式量表 (3 个分量表),总分 10 分,分值越高,满意度越高。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内不同时间点之间比较采用方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PANSS、PSP 评分比较 治疗前 2 组 PANSS、PSP 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗 8 周、1 年后 2 组 PANSS 评分降低 ($P < 0.01$)、PSP 评分升高 ($P < 0.01$),且观察组变化较对照组幅度更大 (P 均 < 0.01),见表 1。

2.2 血糖、血脂 BMI 水平比较 与治疗前比较,治疗 8 周、1 年后对照组的血糖和血脂水平显著升高 ($P <$

表 1 各组患者治疗前后的 PANSS 和 PSP 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 时间 | PANSS 总分 | PSP 评分 |
|---------------|--------|---------------|---------------|
| 对照组 (n=98) | 治疗前 | 77.54 ± 6.59 | 42.67 ± 6.01 |
| | 治疗 8 周 | 58.12 ± 5.03 | 52.22 ± 6.25 |
| | 治疗 1 年 | 47.74 ± 4.16 | 69.74 ± 7.23 |
| 观察组 (n=98) | 治疗前 | 78.59 ± 6.93 | 42.49 ± 5.83 |
| | 治疗 8 周 | 51.86 ± 4.67 | 57.36 ± 6.79 |
| | 治疗 1 年 | 42.65 ± 4.70 | 78.65 ± 8.02 |
| F/P 对照组内值 | | 252.783/0.000 | 217.433/0.000 |
| F/P 观察组内值 | | 275.390/0.000 | 220.485/0.000 |
| t/P 治疗 8 周组间值 | | 9.029/0.000 | 5.953/0.000 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 8.028/0.000 | 8.169/0.000 |

0.01), BMI 无显著差异 ($P > 0.05$), 观察组血糖、血脂和 BMI 均无显著变化 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 治疗后观察组血糖和血脂水平显著降低 ($P < 0.05$), BMI 无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 激素水平比较 与治疗前比较, 治疗 8 周、1 年后 2 组血清 COR 水平降低 ($P < 0.01$), PRL 水平显著升高 ($P < 0.01$), 观察组治疗后血清 COR 和 PRL 水平显著低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后血清 COR 和 PRL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | COR(μg/L) | PRL(μg/L) |
|---------------|--------|----------------|---------------|
| 对照组 (n=98) | 治疗前 | 367.29 ± 38.19 | 49.35 ± 4.58 |
| | 治疗 8 周 | 235.37 ± 25.32 | 58.79 ± 4.28 |
| | 治疗 1 年 | 178.93 ± 16.79 | 62.65 ± 4.18 |
| 观察组 (n=98) | 治疗前 | 372.14 ± 35.83 | 48.87 ± 4.76 |
| | 治疗 8 周 | 213.78 ± 24.78 | 55.38 ± 5.13 |
| | 治疗 1 年 | 146.89 ± 13.28 | 51.54 ± 4.94 |
| F/P 对照组内值 | | 343.542/0.000 | 188.627/0.000 |
| F/P 观察组内值 | | 457.698/0.000 | 43.350/0.000 |
| t/P 治疗 8 周组间值 | | 6.033/0.000 | 20.738/0.000 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 14.817/0.000 | 36.555/0.000 |

2.4 MSQ 和 TESS 评分比较 与治疗前比较, 治疗 8 周、1 年后对照组和观察组的 MSQ 评分显著升高 ($P < 0.01$), TESS 评分显著降低 ($P < 0.01$); 且观察组变化

幅度较对照组更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后的 MSQ 和 TESS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 时间 | MSQ 评分 | TESS 评分 |
|---------------|--------|---------------|---------------|
| 对照组 (n=98) | 治疗前 | 2.22 ± 0.22 | 13.68 ± 1.46 |
| | 治疗 8 周 | 4.14 ± 0.27 | 11.28 ± 1.38 |
| | 治疗 1 年 | 6.29 ± 0.75 | 9.54 ± 0.93 |
| 观察组 (n=98) | 治疗前 | 2.36 ± 0.29 | 14.02 ± 1.53 |
| | 治疗 8 周 | 4.71 ± 0.42 | 10.36 ± 1.56 |
| | 治疗 1 年 | 7.78 ± 0.71 | 8.45 ± 0.84 |
| t/P 对照组内值 | | 514.366/0.000 | 195.782/0.000 |
| t/P 观察组内值 | | 612.846/0.000 | 221.593/0.000 |
| t/P 治疗 8 周组间值 | | 11.301/0.000 | 4.373/0.000 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 14.282/0.000 | 8.610/0.000 |

3 讨论

精神分裂症是一种常见的精神病, 临床上主要表现为思维、认知功能、情感交流等障碍, 严重影响患者的正常生活^[9]。精神分裂症病因复杂, 病情易反复发作, 长期有效的抗精神病药物治疗是目前治疗精神分裂症的主要方法^[10-12]。治疗精神分裂症的药物根据其作用机制可分为典型和非典型抗精神病药物, 典型抗精神病药物可以改善大部分患者的阳性症状, 但在长期治疗过程中, 复发率高, 不良反应尤其明显^[13-14]。非典型抗精神病药物能改善患者的阳性和阴性症状, 且不良反应少, 临床上常用的药物有利培酮、齐拉西酮、帕利哌酮和阿立哌唑等^[15-16]。

利培酮是临床常用的一种非典型抗精神病药物, 可有效改善患者的阳性和阴性症状, 但其可引起患者机体内分泌系统紊乱, 导致并发症^[17-19]。棕榈酸帕利哌酮是利培酮经肝脏 CYP2D6 酶代谢后的活性代谢产物, 结构与利培酮较为相似, 疗效相当, 但棕榈酸帕利哌酮的不良症状轻, 对机体内分泌代谢影响较小, 且患者依从性好, 满意度高^[20]。贺楚梅等^[21]研究发现, 与利培酮治疗比较, 经棕榈酸帕利哌酮治疗后患者的阳性和阴性症状以及一般精神病症状均明显改

表 2 2 组患者治疗前后血糖血脂和体质量指数水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | FPG (mmol/L) | TG (mmol/L) | TC (mmol/L) | BMI (kg/m ²) |
|---------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|
| 对照组 (n=98) | 治疗前 | 4.66 ± 0.56 | 1.74 ± 0.19 | 4.79 ± 0.43 | 23.74 ± 2.10 |
| | 治疗 8 周 | 4.92 ± 0.51 | 1.91 ± 0.21 | 5.02 ± 0.47 | 24.50 ± 2.18 |
| | 治疗 1 年 | 5.13 ± 0.44 | 2.08 ± 0.23 | 5.13 ± 0.52 | 24.64 ± 2.47 |
| 观察组 (n=98) | 治疗前 | 4.68 ± 0.43 | 1.78 ± 0.27 | 4.80 ± 0.47 | 23.68 ± 2.31 |
| | 治疗 8 周 | 4.75 ± 0.49 | 1.83 ± 0.32 | 4.85 ± 0.50 | 24.33 ± 2.36 |
| | 治疗 1 年 | 4.82 ± 0.51 | 1.87 ± 0.25 | 4.89 ± 0.51 | 24.82 ± 2.19 |
| F/P 对照组内值 | | 21.117/0.000 | 46.726/0.000 | 13.222/0.001 | 0.526/0.641 |
| F/P 观察组内值 | | 0.743/0.512 | 0.697/0.538 | 0.124/0.825 | 0.584/0.612 |
| t/P 治疗 8 周组间值 | | 2.380/0.018 | 2.069/0.040 | 2.452/0.015 | 0.524/0.601 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 4.556/0.000 | 6.120/0.000 | 3.262/0.001 | 0.540/0.590 |

善,人际和社会功能显著提高,且患者满意度高,不良反应症状轻,显著优于利培酮。本研究结果与其一致,进一步证实棕榈酸帕利哌酮具有良好的临床疗效,对内分泌代谢无明显影响,且其为长效制剂,1 个月注射 1 次,大大提高了患者的依从性,可有效地应用于临床精神分裂症患者的治疗。

目前,抗精神病药物的不良反应主要集中在对精神分裂症患者血清泌乳素、糖脂代谢方面等的影响^[22]。Saatli 等^[23]的研究表明,利培酮可以作用于多巴胺能神经元,抑制催乳素受体,导致催乳素分泌增加,从而引起下丘脑—垂体—性腺轴功能紊乱。本研究发现与利培酮比较,棕榈酸帕利哌酮可以显著降低患者的 COR 和 PRL 水平,提示棕榈酸帕利哌酮可以通过降低患者体内 COR 和 PRL 水平,改善患者的精神病理症状;棕榈酸帕利哌酮对患者血糖、血脂和 BMI 等影响不显著。COR 是应激反应产生的一种类激素,其水平升高可导致精神异常,PRL 是机体重要的神经内分泌因子,与机体的内分泌代谢密切相关^[24]。范北方等^[25]的研究表明,与利培酮比较,帕利哌酮不会引起患者严重的脂质代谢和内分泌激素紊乱,更适用于临床治疗,本研究结果与其一致,提示棕榈酸帕利哌酮可能通过降低患者体内 COR 和 PRL 水平,进一步改善患者的神经症状,可长期用于临床精神分裂症患者的治疗。

本研究目前只收集到了患者服用棕榈酸帕利哌酮 1 年的数据,有一定的局限性,可延长时间,扩充数据,收集 3~5 年的数据进一步研究。

综上所述,长期应用棕榈酸帕利哌酮可以有效降低患者的内分泌激素 COR 和 PRL 水平,改善精神分裂症患者的精神病性症状、提高患者的社会能力,且对患者的血糖、血脂代谢和体质量指数无显著影响,不良反应症状轻,安全性高。

利益冲突:无

作者贡献声明

徐晓津、房茂胜:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写; 缪楹:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;徐艳芬:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析

参考文献

[1] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia [J]. Lancet, 2016, 388 (10039): 86-97. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 01121-6.
 [2] 许梦蓓,单纯烁,郑国庆. 精神疾病治疗进展(一):精神分裂症 [J]. 医药导报,2017,36(10):1133-1137. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.10.011.
 [3] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies

of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care [J]. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2017, 21 (2): 82-90. DOI: 10.1080/13651501.2017.1291839.
 [4] Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study [J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 56(3):330-339. DOI: 10.1002/jcph.597.
 [5] Alphas L, Bossie C, Lian M, et al. Treatment effect with paliperidone palmitate compared with oral antipsychotics in patients with recent-onset versus more chronic schizophrenia and a history of criminal justice system involvement [J]. Early Intervention in Psychiatry, 2018, 12(1):55-65. DOI: 10.1111/eip.12271.
 [6] Koshikawa Y, Takekita Y, Kato M, et al. The Comparative Effects of Risperidone Long-Acting Injection and Paliperidone Palmitate on Social Functioning in Schizophrenia: A 6-Month, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Trial [J]. Neuropsychobiology, 2016, 73(1):35-42. DOI: 10.1159/000442209.
 [7] Taylor M, Huang HC. A stitch in time: 3-monthly long-acting injectable paliperidone palmitate in schizophrenia [J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2017, 7 (10): 231-233. DOI: 10.1177/2045125317721874.
 [8] 蒋健昌,李晓玲,汤超华,等. 棕榈酸帕利哌酮注射液与帕利哌酮缓释片对精神分裂症患者疗效和安全性的比较 [J]. 广东医学, 2014,35(9):1414-1416. DOI:10.13820/j.cnki.gdxy.2014.09.047.
 [9] 李四冬,戢汉斌,熊花朝,等. 帕利哌酮对精神分裂症首发患者代谢及体质量的影响 [J]. 临床精神医学杂志,2015,25(5):315.
 [10] 杨飞瀑,何洋,王震,等. 抗精神分裂症药物研究进展 [J]. 药学报,2016,51(12):1809-1821. DOI:10.16438/j.0513-4870.2016-0449.
 [11] 王春艳. 氯氮平联合齐拉西酮治疗难治性精神分裂症的临床分析 [J]. 中国冶金工业医学杂志,2019,36(1):93.
 [12] 王健. 帕里哌酮治疗首发精神分裂症的临床疗效观察 [J]. 中国处方药,2017,15(11):68-69. DOI:10.3969/j.issn.1671-945X.2017.11.045.
 [13] Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2016, 15(7):485-515. DOI: 10.1038/nrd.2016.28.
 [14] 秦秋红,姜涛. 盐酸丁螺环酮片联合利培酮片对稳定期精神分裂症患者阴性症状的疗效观察 [J]. 中国医药,2018,13(6):866-869. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.06.017.
 [15] Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression [J]. Nature Reviews Neuroscience, 2016, 17(8):524-532. DOI: 10.1038/nrn.2016.57.
 [16] 王倩,白录东,张明,等. 甜梦口服液联合非典型抗精神病药物治疗对精神分裂症患者血清泌乳素和性激素水平的影响 [J]. 中国医药,2018,13(6):870-874. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.06.018.

(下转 357 页)

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

才开·莎热丽, 迪丽努尔·乌甫尔, 拜合提尼沙·吐尔地, 裴华莲, 王可, 徐思成

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C330)

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: 徐思成, E-mail: 462612545@qq.com

【摘要】 目的 观察无创正压通气(NPPV)对间质性肺疾病(ILD)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情况。**方法** 选取2016年7—12月新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心诊治的ILD合并呼吸衰竭患者40例作为研究对象,以随机数字表法分成2组,每组20例。对照组行常规药物+家庭氧疗,观察组行常规药物+NPPV治疗。随访2年,观察并比较2组治疗前后血清炎症因子、血气指标、肺功能、运动能力和生活质量。**结果** 与治疗前比较,治疗1、2年后2组的血清C反应蛋白(CRP)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分均降低($F/P_{\text{对照组}} = 5.627/0.014, 3.071/0.035, 3.845/0.024$; $F/P_{\text{观察组}} = 7.481/0.008, 3.224/0.032, 4.126/0.022$),动脉血氧分压(PaO_2)、肺总量(TLC)、肺活量(VC)、功能残气量(FRC)、第1秒用力呼气末容积(FEV_1)占用力肺活量(FVC)的百分比(FEV_1/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)占预计值的百分比(DLCO%) and 6分钟步行试验(6MWT)较治疗前升高($F/P_{\text{对照组}} = 7.524/0.007, 4.722/0.018, 4.561/0.019, 4.273/0.021, 5.251/0.016, 5.627/0.014, 7.436/0.007$; $F/P_{\text{观察组}} = 8.358/0.005, 5.306/0.016, 5.086/0.017, 4.885/0.018, 6.436/0.010, 6.144/0.012, 8.564/0.005$),其中观察组的CRP、 PaO_2 、TLC、VC、FRC、 FEV_1/FVC 、DLCO%和6MWT、SGRQ较对照组改善更显著($t/P_{1\text{年}} = 3.852/0.022, 6.342/0.010, 4.045/0.022, 4.013/0.025, 3.604/0.026, 4.515/0.019, 3.355/0.027, 5.802/0.012, 3.624/0.026$; $t/P_{2\text{年}} = 3.173/0.033, 7.051/0.008, 4.368/0.020, 4.176/0.024, 3.906/0.025, 4.337/0.020, 3.689/0.025, 5.371/0.015, 3.458/0.027$)。**结论** 无创正压通气对间质性肺疾病所致呼吸衰竭稳定期患者肺康复的治疗效果更为显著,可明显改善患者血气指标和肺功能,提高患者运动能力和生活质量。

【关键词】 无创正压通气;间质性肺疾病;呼吸衰竭;稳定期;肺康复;生活质量

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.006

Observation on the effect of noninvasive positive pressure ventilation on pulmonary rehabilitation and quality of life in patients with respiratory failure caused by interstitial lung disease in stable stage CAIKAI · Shareli, DILINUER ·

Wufuer, BAIHETINISHA · Tuerdi, PEI Hualian, WANG Ke, XU Sicheng. Respiratory and Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830054, China

Corresponding author: XU Sicheng, E-mail: 462612545@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) on pulmonary rehabilitation and quality of life in patients with respiratory failure caused by interstitial lung disease (ILD) in stable stage. **Methods** Forty patients with ILD complicated with respiratory failure were selected from the Respiratory and Respiratory Critical Care Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from July to December 2016. They were randomly divided into two groups with 20 cases in each group. The control group was treated with routine drugs plus home oxygen therapy, while the observation group was treated with routine drugs plus NPPV. After 2 years of follow-up, the serum inflammatory factors, blood gas index, lung function, exercise ability and quality of life were observed and compared between the two groups before and after treatment. **Results** Compared with before treatment, serum C-reactive protein (CRP), arterial blood carbon dioxide partial pressure (PaCO_2), and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores were decreased in both groups after 1 and 2 years of treatment (control group: $F/P = 5.627/0.014, F/P = 3.071/0.035, F/P = 3.845/0.024$; Observation group: $F/P = 7.481/0.008, F/P = 3.224/0.032, F/P = 4.126/0.022$), arterial oxygen Partial pressure (PaO_2),

total lung volume (TLC), vital capacity (VC), functional residual capacity (FRC), percentage of forced vital capacity at the end of forced expiratory volume (FEV₁/FVC), The percentage of carbon monoxide diffusion (DLCO) as a percentage of the predicted value (DLCO%) and the 6-minute walk test (6MWT) were higher than before treatment (control group: $F/P = 7.524/0.007$, $F/P = 4.722/0.018$, $F/P = 4.561/0.019$, $F/P = 4.273/0.021$, $F/P = 5.251/0.016$, $F/P = 5.627/0.014$, $F/P = 7.436/0.007$; observation group: $F/P = 8.358/0.005$, $F/P = 5.306/0.016$, $F/P = 5.086/0.017$, $F/P = 4.885/0.018$, $F/P = 6.436/0.010$, $F/P = 6.144/0.012$, $F/P = 8.564/0.005$), where observation The CRP, PaO₂, TLC, VC, FRC, FEV₁/FVC, DLCO% and 6MWT, SGRQ of the group were more significant than the control group (1 year: $t/P = 3.852/0.022$, $t/P = 6.342/0.010$, $t/P = 4.045/0.022$, $t/P = 4.013/0.025$, $t/P = 3.604/0.026$, $t/P = 4.515/0.019$, $t/P = 3.355/0.027$, $t/P = 5.802/0.012$, $t/P = 3.624/0.026$; 2 years: $t/P = 3.173/0.033$, $t/P = 7.051/0.008$, $t/P = 4.368/0.020$, $t/P = 4.176/0.024$, $t/P = 3.906/0.025$, $t/P = 4.337/0.020$, $t/P = 3.689/0.025$, $t/P = 5.371/0.015$, $t/P = 3.458/0.027$). **Conclusion** Non-invasive positive pressure ventilation is more effective in the treatment of pulmonary rehabilitation of patients with respiratory failure caused by interstitial lung disease in stable stage. It can significantly improve the blood gas index and pulmonary function of patients, and improve the exercise ability and quality of life of patients.

【Key words】 Noninvasive positive pressure ventilation; Interstitial lung disease; Respiratory failure; Stable phase; Lung rehabilitation; Quality of life

呼吸衰竭治疗中经气管有创机械通气是常用方法,但其会损伤气道和并发呼吸机相关性肺炎,对疾病治疗效果影响较大^[1]。随着医疗技术的进步,机械通气逐渐应用到临床,其中无创正压通气(noninvasive positive pressure ventilation, NPPV)在呼吸衰竭中的治疗作用受到临床医师重视并得到广泛应用^[2]。间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是发生在肺间质的一类疾病的总称,其可导致肺功能呈进行性减退,呼吸衰竭为其严重并发症^[3]。目前,关于慢性阻塞性肺疾病(COPD)所致的呼吸衰竭中应用 NPPV 的治疗研究报道较多,结论均表明 NPPV 治疗可降低患者呼吸频率,防止肺泡萎缩,明显改善肺功能^[4-5]。但关于其在 ILD 所致呼吸衰竭中的应用报道较少。因此,现观察 ILD 所致呼吸衰竭稳定期患者使用 NPPV 治疗的肺康复效果及生活质量的改善,旨在进一步探索 NPPV 对 ILD 所致呼吸衰竭的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 7—12 月新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心诊治的 ILD 合并呼吸衰竭患者 40 例作为研究对象,以随机数字表法分成 2 组。对照组 20 例,男 12 例,女 8 例,年龄 51~78 (61.2±5.7)岁;病程 2~9 (4.6±2.4)年;基础病:特发性 9 例,非特发性 4 例,其他形式 3 例,未分型 4 例;诱因:感染 10 例,感染合并基础病加重 8 例,基础病急性加重 2 例;临床表现:咳嗽 18 例,气促 17 例,咯痰 8 例,胸痛 2 例。观察组 20 例,男 11 例,女 9 例,年龄 50~78 (61.1±5.8)岁;病程 2~10 (4.7±2.5)年;基础病:特发性 7 例,非特发性 5 例,其他形式 4 例,未分

型 4 例;诱因:感染 11 例,感染合并基础病加重 8 例,基础病急性加重 1 例;临床表现:咳嗽 19 例,气促 20 例,咯痰 7 例,胸痛 2 例。2 组的临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准,患者/家属同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①ILD 诊断符合中华医学会呼吸病学分会制定的相关标准^[6],血气分析检测达到呼吸衰竭标准^[7];②近 6 个月病情一直处于稳定期。(2)排除标准:①患严重心血管疾病;②患恶性肿瘤疾病;③合并症较为严重,未得到有效控制;④上消化道活动性出血;⑤面部损伤面积大,导致面、鼻罩密封性差;⑥患严重精神障碍疾病,无自主意识;⑦对 NPPV 治疗不耐受者(神经—肌肉疾病、睡眠呼吸暂停综合征)。

1.3 治疗方法 出院前均对患者进行院后治疗讲解和指导,讲解内容主要包括用药方法、用量和不良反应,制氧机和无创呼吸机的操作方法、使用的意义和目的及可能出现的不良反应;指导内容包括制氧机和无创呼吸机的开关机、佩戴、调试和并发症处理等内容。2 组患者均常规口服甲泼尼龙(商品名:美卓乐,意大利辉瑞制药生产)40~60 mg/d,分 3~4 次,病情稳定后每 4 周减量 5 mg,剂量减至 20 mg/d 时,改为每周减量 2.5 mg,最终维持剂量为 10 mg/d。对照组:常规药物治疗+家庭氧疗。氧疗采用 KS-N3 家庭制氧机(广州市邦善医疗器械有限公司生产)供氧,经单侧或双侧鼻导管吸氧,氧流量控制 1~3 L/min, 10~15 h/d。观察组:常规药物治疗+NPPV 治疗。NPPV 采用

VENTI motion 2(德国万曼医疗公司生产)无创呼吸机供氧,经口鼻面罩吸氧,通气模式设置为辅助,吸气、呼气压力设置为 8~14 cmH₂O 和 4~5 cmH₂O,带机 8~12 h/d,建议患者睡觉期间带机治疗,有条件者可 1~3 L/min 全天低流量吸氧。患者定期(6 个月)返院进行随访复查。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 炎症指标检测:清晨患者空腹抽取肘静脉血 8 ml,分别采用血清分离胶促凝管和 EDTA-K₂ 抗凝管收集,每支 4 ml。对 EDTA-K₂ 抗凝管收集的血液采用日本希森美康仪器公司 XE-2100 型血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC);对血清分离胶促凝管收集的血液离心收集血清,并均分为 2 份,1 份采用贝克曼库尔特公司 AU5800 型全自动生化分析仪检测血清 C 反应蛋白(CRP),另 1 份采用贝克曼库尔特公司 DXI800 型全自动免疫分析仪检测血清降钙素原(PCT)。

1.4.2 动脉血气分析测定:抽取患者桡动脉血检查动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、酸碱度(pH),采用美国库尔特公司 IL1610 型血气分析仪。

1.4.3 肺功能测定:采用日本 MINATO 医科学(株)生产的 as-507 型肺功能检测仪检测肺总量(TLC)、肺活量(VC)、功能残气量(FRC)、第 1 秒用力呼气末容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)和一氧化碳弥散量(DLCO),计算 FEV₁ 占 FVC 的百分比(FEV₁/FVC)和 DLCO 占预计值的百分比(DLCO%)。

1.4.4 运动能力评价:以 6 分钟步行试验(6 minutes walk test, 6MWT)检测患者运动前后 6 min 内步行的距离,取 3 次测量均值。

1.4.5 生活质量评价:采用圣乔治呼吸问卷(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)^[8] 对患者的生活质量进行评价,总分 100,分值与生活质量呈

反比。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学处理。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,组内不同时间的均数比较采用方差分析;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 随访情况 随访 2 年,剔除死亡和未按要求返院复查患者,最终对照组有 19 例患者、观察组有 17 例患者得到随访。

2.2 2 组患者血 WBC、CRP、PCT 比较 治疗前,2 组血 WBC、CRP、PCT 比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 1、2 年后 CRP 较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组降低较对照组更为显著($P < 0.05$),2 组的其他指标变化不明显(P 均 > 0.05),见表 1。

2.3 2 组患者动脉血气分析比较 治疗前,2 组血气指标比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 1、2 年后,2 组 PaO₂ 较治疗前升高($P < 0.05$)、PaCO₂ 降低($P < 0.05$),pH 无明显变化($P > 0.05$);观察组 PaO₂ 较对照组更高($P < 0.05$),2 组间 PaCO₂ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.4 2 组患者肺功能比较 治疗前,2 组肺功能比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 1、2 年后,2 组 TLC、VC、FRC、FEV₁/FVC、DLCO% 均较治疗前升高(均 $P < 0.05$),且观察组较对照组改善更显著(P 均 < 0.05),见表 3。

2.5 2 组患者运动能力和生活质量比较 治疗前,2 组运动能力和生活质量比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗 1、2 年后,2 组 6MWT、SGRQ 较治疗前均有改善(均 $P < 0.05$),且观察组改善较对照组更显著(P 均 < 0.05),见表 4。

表 1 2 组患者治疗前后血 WBC、CRP、PCT 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | WBC($\times 10^9/L$) | CRP(mg/L) | PCT(ng/ml) |
|-------------------|---------|------------------------|-----------------|---------------|
| 对照组 ($n=19$) | 治疗前 | 9.456 ± 3.397 | 22.837 ± 12.346 | 0.056 ± 0.005 |
| | 治疗 1 年后 | 8.935 ± 2.956 | 14.372 ± 8.519 | 0.053 ± 0.005 |
| | 治疗 2 年后 | 8.635 ± 2.413 | 5.824 ± 4.373 | 0.051 ± 0.004 |
| 观察组 ($n=17$) | 治疗前 | 9.329 ± 3.461 | 23.126 ± 12.537 | 0.055 ± 0.005 |
| | 治疗 1 年后 | 8.872 ± 2.837 | 12.552 ± 7.194 | 0.053 ± 0.004 |
| | 治疗 2 年后 | 8.519 ± 2.526 | 3.071 ± 2.538 | 0.051 ± 0.003 |
| F/P 对照组内值 | | 0.346/0.275 | 5.627/0.014 | 0.426/0.209 |
| F/P 观察组内值 | | 0.361/0.278 | 7.481/0.008 | 0.443/0.182 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 0.136/0.542 | 3.852/0.022 | 0.342/0.260 |
| t/P 治疗 2 年组间值 | | 0.134/0.542 | 3.173/0.033 | 0.361/0.256 |

表 2 2 组患者治疗前后动脉血气分析比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | PaO ₂ (mmHg) | PaCO ₂ (mmHg) | pH |
|-----------------|---------|-------------------------|--------------------------|---------------|
| 对照组 (n = 19) | 治疗前 | 52.345 ± 7.284 | 43.223 ± 3.356 | 7.327 ± 0.017 |
| | 治疗 1 年后 | 64.341 ± 8.930 | 37.484 ± 2.761 | 7.354 ± 0.032 |
| | 治疗 2 年后 | 73.578 ± 9.631 | 36.853 ± 2.605 | 7.396 ± 0.040 |
| 观察组 (n = 17) | 治疗前 | 52.530 ± 7.305 | 43.179 ± 3.342 | 7.331 ± 0.014 |
| | 治疗 1 年后 | 69.273 ± 8.950 | 37.127 ± 2.734 | 7.366 ± 0.029 |
| | 治疗 2 年后 | 81.527 ± 9.847 | 36.276 ± 2.612 | 7.412 ± 0.037 |
| F/P 对照组内值 | | 7.524/0.007 | 3.071/0.035 | 0.127/0.416 |
| F/P 观察组内值 | | 8.358/0.005 | 3.224/0.032 | 0.119/0.412 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 6.342/0.010 | 0.343/0.260 | 0.096/0.535 |
| t/P 治疗 2 年组间值 | | 7.051/0.008 | 0.362/0.252 | 0.094/0.535 |

表 3 2 组患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | TLC(L) | VC(L) | FRC(L) | FEV ₁ /FVC(%) | DLCO(%) |
|-----------------|---------|---------------|---------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| 对照组 (n = 19) | 治疗前 | 3.345 ± 0.872 | 2.245 ± 0.372 | 1.863 ± 0.317 | 67.205 ± 4.015 | 52.623 ± 15.425 |
| | 治疗 1 年后 | 4.128 ± 0.942 | 2.728 ± 0.442 | 2.216 ± 0.524 | 72.316 ± 5.842 | 60.235 ± 16.527 |
| | 治疗 2 年后 | 5.032 ± 1.116 | 3.332 ± 0.516 | 2.765 ± 0.544 | 78.465 ± 6.044 | 69.792 ± 17.046 |
| 观察组 (n = 17) | 治疗前 | 3.362 ± 0.856 | 2.262 ± 0.356 | 1.881 ± 0.295 | 66.815 ± 4.267 | 52.831 ± 15.393 |
| | 治疗 1 年后 | 4.772 ± 0.959 | 3.272 ± 0.459 | 2.672 ± 0.537 | 77.392 ± 5.937 | 66.132 ± 16.748 |
| | 治疗 2 年后 | 6.203 ± 1.184 | 3.803 ± 0.584 | 3.124 ± 0.552 | 84.424 ± 6.127 | 77.697 ± 17.532 |
| F/P 对照组内值 | | 4.722/0.018 | 4.561/0.019 | 4.273/0.021 | 5.251/0.016 | 5.627/0.014 |
| F/P 观察组内值 | | 5.306/0.016 | 5.086/0.017 | 4.885/0.018 | 6.436/0.010 | 6.144/0.012 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 4.045/0.022 | 4.013/0.025 | 3.604/0.026 | 4.515/0.019 | 3.355/0.027 |
| t/P 治疗 2 年组间值 | | 4.368/0.020 | 4.176/0.024 | 3.906/0.025 | 4.337/0.020 | 3.689/0.025 |

表 4 2 组患者治疗前后运动能力和生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 6MWT(m) | SGRQ(分) |
|-----------------|---------|-------------------|----------------|
| 对照组 (n = 19) | 治疗前 | 352.372 ± 115.650 | 58.731 ± 5.746 |
| | 治疗 1 年后 | 397.329 ± 120.135 | 55.431 ± 5.229 |
| | 治疗 2 年后 | 442.165 ± 125.873 | 52.976 ± 4.845 |
| 观察组 (n = 17) | 治疗前 | 353.541 ± 114.461 | 58.975 ± 5.661 |
| | 治疗 1 年后 | 418.725 ± 120.331 | 52.856 ± 4.951 |
| | 治疗 2 年后 | 483.216 ± 123.467 | 47.327 ± 4.439 |
| F/P 对照组内值 | | 7.436/0.007 | 3.845/0.024 |
| F/P 观察组内值 | | 8.564/0.005 | 4.126/0.022 |
| t/P 治疗 1 年组间值 | | 5.802/0.012 | 3.624/0.026 |
| t/P 治疗 2 年组间值 | | 5.371/0.015 | 3.458/0.027 |

3 讨论

间质性肺病早期以炎性病变为主,后期进展会呈纤维化改变,可严重影响肺的通气 and 弥散功能,多数患者会并发呼吸衰竭,导致出现呼吸受限、意识变化和头痛等不适症状。该疾病治疗时间相对较长,在患者病情稳定后,多会回家作康复治疗^[9]。大量研究表明,在慢性阻塞性肺疾病所致呼吸衰竭稳定期患者的肺康复治疗中进行长期 NPPV 治疗,有助于患者的肺功能康复^[4-5]。而目前关于 ILD 所致呼吸衰竭稳定期患者行长期 NPPV 治疗是否获益尚未有明确定论。因此,本研究进行了相关的随访治疗研究,以期为该疾病的临床治疗提供一定参考资料。

血 WBC、PCT 和 CRP 水平检测常用来反映机体内的炎性病变情况^[10]。由于 ILD 合并呼吸衰竭患者年龄多偏高,机体免疫低下,WBC 在其中的敏感性较低,PCT 虽然诊断炎性病变具有较高的敏感性和特异性,但其只在程度高、范围大的炎性病变中水平明显升高,对于趋于稳定和小范围的病变反映不明显,而 CRP 水平不受性别、年龄、药物等诸多因素的影响^[11-12]。本研究中,2 组的上述炎性指标比较,观察组治疗 1、2 年后的 CRP 较治疗前和对照组明显降低,而 WBC 和 PCT 组内和组间的比较无差异,与上述分析相符,结合本研究结果提示 NPPV 治疗可以改善患者的炎性反应。本研究中,2 组的血气分析指标对比,观察组治疗 1、2 年后的 PaO₂ 较治疗前和对照组明显升高,2 组的 PaCO₂ 在治疗 1 年后明显下降;肺功能各指标比较,观察组治疗 1、2 年后的 TLC、VC、FRC、FEV₁/FVC、DLCO% 均较治疗前和对照组升高。结果提示,NPPV 治疗可明显增加患者肺部氧供应,改善肺功能。结果表明,与家庭氧疗比较,NPPV 治疗可对呼吸道提供不同压力支持通气,使肺泡压力明显升高,复张萎陷肺泡,增加肺容积、功能残气量和氧供应,提高肺活量和肺弥散功能,通气/血流比例改善,PaO₂ 明显升高,PaCO₂ 一定程度降低,另外还有助于降低呼吸功耗和氧耗,解除患者呼吸肌疲劳,进而改善患者机体和精神症状,促

进肺功能康复。张永红等^[13]关于 NPPV 在慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭稳定期肺康复治疗效果的研究表明, NPPV 对肺功能的康复治疗效果较家庭氧疗更显著, 与本研究结果相近。另外, NPPV 治疗后炎症反应降低, 抑制了肺纤维化进展, 对疾病治疗的效果也可能起到一定改善作用^[14-15]。

ILD 患者并发呼吸衰竭后活动耐力下降, 严重影响患者的日常活动, 使其生活质量降低明显。SGRQ 是用于呼吸病患者生活质量评价的有效工具^[16-17]。6MWT 反映患者的运动能力, 可作为预测 ILD 患者预后和生活质量的独立指标^[18]。本研究中, 与治疗前和相应对照组比较, 治疗后观察组的 6MWT 明显增加、SGRQ 明显下降。结果提示, NPPV 治疗可明显恢复患者的运动能力, 提高生活质量。分析结果认为, 可能是 NPPV 治疗明显改善患者呼吸功能, 促进肺功能康复, 患者运动中呼吸困难症状明显改善, 进而运动耐力提升, 可参与较多的社会活动, 精神生活逐渐丰富, 生活质量因此得到明显提高。

综上所述, 无创正压通气对间质性肺疾病所致呼吸衰竭稳定期患者肺康复治疗的效果显著, 可明显改善患者血气指标和肺功能, 提高患者运动能力和生活质量。本研究还存在一些不足: 其一为纳入样本量较少; 其二患者均在家治疗, 是否均依照治疗要求进行治疗未进行统计, 对本研究结果可能有一定影响, 在后续将考虑以上问题作进一步研究。

利益冲突: 无

作者贡献声明

才开·莎热丽、迪丽努尔·乌甫尔: 设计研究方案, 实施研究过程, 课题设计, 论文撰写; 拜合提尼沙·吐尔地、裴华莲: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 王可: 进行统计学分析; 徐思成: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

参考文献

[1] Kreppein U, Litterst P, Westhoff M. Hypercapnic respiratory failure. Pathophysiology, indications for mechanical ventilation and management[J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2016, 111(3): 196-201. DOI: 10.1007/s00063-016-0143-2.

[2] 徐非凡. 有创和无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭患者的效果比较[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(8): 128-131.

[3] Arcadu A, Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease[J]. *Respirology*, 2017, 22(2): 352-359. DOI: 10.1111/resp.12909.

[4] 石莹心, 朱光发. 无创正压通气治疗不同病因所致急性呼吸衰竭的疗效与安全性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(2): 96-101. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.02.006.

[5] Altintas N. Update: Non-Invasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to COPD[J]. *COPD*, 2016, 13(1): 110-121. DOI: 10.3109/15412555.2015.1043520.

[6] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.005.

[7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 138.

[8] Obaseki DO, Erhabor GE, Awopeju OF, et al. Determinants of health related quality of life in a sample of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Nigeria using the St. George's respiratory questionnaire[J]. *Afr Health Sci*, 2013, 13(3): 694-702. DOI: 10.4314/ahs.v13i3.25.

[9] 宋润旭, 周颖, 第五丹琳, 等. 特发性肺纤维化的临床研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(4): 317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.04.016.

[10] 刘艳丽. PCT、hs-CRP、WBC 及 NEUT 在肺部感染诊断中的临床价值[J]. *解剖学研究*, 2017, 39(1): 58-61. DOI: CNKI:SUN:GDJP.0.2017-01-0.

[11] 卢俊慧, 仲从平, 李庆, 等. 白介素-6 联合降钙素原在鉴别结缔组织病间质性肺病和合并肺部感染中的意义[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(11): 1213-1216, 1224. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.11.007.

[12] 范万里, 郑臻, 李仕成, 等. DNA 免疫吸附和传统 DMARD 对狼疮间质性肺炎患者疗效、肺功能、免疫功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(9): 895-898. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.09.008.

[13] 张永红, 刘红红, 李爱军. 无创正压通气治疗稳定期 COPD 的临床疗效观察[J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(10): 1316-1317.

[14] 冯瑞娥. 漫谈致纤维化性间质性肺炎的病理诊断[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6): 419-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.002.

[15] Koo SM, Uh ST. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(4): 600-610. DOI: 10.3904/kjim.2016.212.

[16] 陈浩, 王莹. 圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值[J]. *安徽医学*, 2014, 35(8): 1052-1054. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2014.08.010.

[17] Agarwal D, Gupta PP, Sood S. Assessment for Efficacy of Additional Breathing Exercises Over Improvement in Health Impairment Due to Asthma Assessed using St. George's Respiratory Questionnaire[J]. *Int J Yoga*, 2017, 10(3): 145-151. DOI: 10.4103/0973-6131.213472.

[18] Huppman PI, Szczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(2): 444-453. DOI: 10.1183/09031936.00081512.

(收稿日期: 2019-01-16)

新生儿感染性肺炎血清 sTREM-1 水平与炎性因子、免疫球蛋白的相关性分析

翁海美, 许花芬, 蔡冬, 周丽霞

基金项目: 海南自然科学基金面上项目(817333)

作者单位: 570311 海口, 海南省人民医院新生儿科

通信作者: 翁海美, E-mail: whmgirl@163.com

【摘要】 目的 观察新生儿感染性肺炎血清可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)水平与炎性因子和免疫球蛋白的相关性。**方法** 选择 2015 年 1 月—2018 年 3 月在海南省人民医院新生儿科治疗的新生儿感染性肺炎患儿 314 例,按照疾病严重程度分为重症肺炎组($n=73$)和轻症肺炎组($n=241$),选择同时时间段在医院出生的正常新生儿作为健康对照组($n=150$),对 3 组新生儿血清中 sTREM-1、炎性因子(IL-10、IL-17、PCT 和 CRP)、免疫球蛋白(IgM、IgA、IgG)进行比较,并对全部患儿 sTREM-1 与 IL-10、IL-17、PCT、CRP、IgA、IgG、IgM 的相关性进行分析。**结果** 3 组患者的血清 sTREM-1 水平比较,重症肺炎组 > 轻症肺炎组 > 健康对照组,差异均具有统计学意义($F=27.361, P<0.01$);3 组患者血清 IL-10、IL-17、PCT、CRP 水平比较均为重症肺炎组 > 轻症肺炎组 > 健康对照组,差异均具有统计学意义($F=22.375, 28.641, 27.911, 33.471, P<0.01$),3 组患者血清 IgA、IgG、IgM 水平比较均为重症肺炎组 > 轻症肺炎组 > 健康对照组,差异均具有统计学意义($F=37.568, 28.941, 23.657, P<0.01$);全部患儿的 sTREM-1 与 IL-10、IL-17、PCT、CRP、IgA、IgG、IgM 之间均呈正相关($r=0.381, 0.298, 0.403, 0.214, 0.421, 0.207, 0.238, P<0.05$)。**结论** 感染性肺炎的新生儿血清 sTREM-1、炎性因子指标和免疫球蛋白水平会出现较为明显的变化,并且这种变化的程度与病情严重程度之间具有一定关系。血清 sTREM-1 与炎性因子指标和免疫球蛋白含量之间呈正相关。

【关键词】 新生儿;肺炎,感染性;可溶性髓样细胞触发受体-1;炎性因子;免疫球蛋白;相关性

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.007

Analysis of correlation between serum sTREM-1 level and inflammatory factors and immunoglobulin in neonates with infectious pneumonia WENG Haimei, XU Huafen, CAI Dong, ZHOU Lixia. Department of Newborn Pediatrics, Hainan Provincial People's Hospital, Hainan Province, Haikou 570311, China

Corresponding autor: WENG Haimei, E-mail: whmgirl@163.com

【Abstract】 Objective To observe the correlation between serum soluble myeloid cell triggering receptor 1 (sTREM-1) level and inflammatory factors and immunoglobulin in neonates with infectious pneumonia. **Methods** Three hundred and fourteen cases of neonatal infectious pneumonia were selected from January 2015 to March 2018 in the Department of Neonatology, Hainan People's Hospital. According to the severity of the disease, they were divided into severe pneumonia group ($n=73$) and mild pneumonia group ($n=241$). Normal neonates born in hospital at the same time were selected as healthy control group ($n=150$). Serum sTREM-1, inflammatory factors (IL-10, IL-17, PCT, CRP) in three groups of neonates were measured. 17. PCT and CRP, immunoglobulin (IgM, IgA, IgG) were compared, and the correlation between sTREM-1 and IL-10, IL-17, PCT, CRP, IgA, IgG and IgM was analyzed. **Results** Serum sTREM-1 levels were compared between the three groups, severe pneumonia group > mild pneumonia group > healthy control group, the difference was statistically significant ($F=27.361, P<0.01$); three groups of patients serum IL-10, IL-17, PCT The CRP levels were all in the severe pneumonia group > mild pneumonia group > healthy control group, the difference was statistically significant ($F=22.375, F=28.641, F=27.911, F=33.471, P<0.01$), 3 groups of patients Serum IgA, IgG, IgM levels were compared in severe pneumonia group > mild pneumonia group > healthy control group, the difference was statistically significant ($F=37.568, F=28.941, F=23.657, P<0.01$), all children There was a positive correlation between sTREM-1 and IL-10, IL-17, PCT, CRP, IgA, IgG, IgM ($r=0.381, r=0.298, r=0.403, r=0.214, r=0.421, r=0.207, r=0.238, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum sTREM-1, inflammatory factors and immunoglobulin in neonates with infectious pneumonia will change obviously,

and the degree of this change is related to the severity of the disease. The serum sTREM-1 is positively correlated with inflammatory factors and immunoglobulin content.

【Key words】 Neonatal; Infectious pneumonia; soluble myeloid cell triggering receptor 1; Inflammatory factor; Immune function; Correlation

新生儿感染性肺炎的定义是新生儿在子宫内或者娩出后出现的肺部感染, 研究结果显示多种病原体均可以导致该种肺部感染的出现, 其中最为主要的病原体包括细菌、病毒以及衣原体等^[1-3]。流行病学调查结果显示, 新生儿感染性肺炎目前已经成为新生儿死亡的主要原因之一^[4-5]。新生儿的免疫系统发育不完善, 因此即使出现肺部感染, 患儿的早期体征也多不明显, 如果等到双肺出现较为显著的肺部湿啰音时, 病情大多已经进展到严重阶段, 此时再进行治疗一方面较为困难, 另一方面患儿死亡或者出现后遗症的风险也会增高^[6]。所以能够在早期发现新生儿肺部出现感染, 具有重要的实际意义, 同时也是目前医学界的研究重点之一。血清学指标对于感染的早期诊断价值已经得到广泛的认可^[7-8], 而如何利用血清学指标的浓度变化对新生儿肺部感染进行诊断, 目前的研究角度不一, 多种指标之间的相关性也缺乏报道。有鉴于此, 本研究对新生儿感染性肺炎血清可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 含量、炎性因子和免疫功能的相关性进行探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 1 月—2018 年 3 月在海南省人民医院新生儿科进行治疗的新生儿感染性肺炎患儿 314 例的资料进行回顾性分析, 其中新生儿感染性肺炎患儿按照疾病严重程度, 参照参考文献^[9]标准分为重症肺炎组 ($n = 73$) 和轻症肺炎组 ($n = 241$), 另选择同时间段内在医院出生的正常新生儿作为健康对照组 ($n = 150$)。3 组新生儿的一般情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经过医院医学伦理委员会的批准, 所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 选择标准 纳入标准: (1) 诊断为新生儿感染性

肺炎者, 均符合《诸福常实用儿科学》(第 7 版)^[10] 诊断标准, 并处于急性期之内 (发病 8 d 内); (2) 新生儿为单胎活产且足月分娩; (3) 新生儿未患有严重合并症等可能对检测结果造成影响的疾病; (4) 有关本研究的数据资料完整, 可以进行对比分析。排除标准: (1) 新生儿合并有先天性心脏病、肝脏疾病等严重影响本研究结果的疾病; (2) 在入组前已经接受相关治疗, 可能对本研究结果构成影响; (3) 有关本研究的数据资料不完整, 无法分析。

1.3 观察指标与方法 (1) 血清 sTREM-1 含量检测; (2) 血清炎性因子水平检测: 包括白介素-10 (IL-10)、白介素-17 (IL-17)、降钙素原 (PCT) 和 C 反应蛋白 (CRP) 4 项指标; (3) 免疫球蛋白水平检测: 包括 IgM、IgA、IgG 3 项指标。指标检测方法: 全部入组新生儿在使用治疗干预前抽取血液样本, 均收集晨起空腹肘部静脉血 5 ml 以 4 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清, 放入 -70°C 低温冰箱内待用。利用美国贝克曼库尔特 AU7800 全自动生化分析仪, 使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 对以上指标进行测量。试剂购自美国贝克曼库尔特公司, 所有操作过程严格按照试剂与仪器说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。符合正态分布计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较采用 t 检验, 3 组及以上计量数据比较采用方差分析; 计数资料用频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 数据变量间相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 sTREM-1 含量比较 重症肺炎组、轻症肺炎组患儿和健康对照组血清 sTREM-1 含量分别为 $(92.03 \pm 23.32) \text{ ng/L}$ 、 $(57.82 \pm 14.27) \text{ ng/L}$ 、 $(21.23 \pm$

表 1 3 组新生儿的一般情况比较

| 组 别 | 例数 | 性别 [例 (%)] | | 体质量 ($\bar{x} \pm s, \text{g}$) | 孕周 ($\bar{x} \pm s, \text{周}$) | 出生时 Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$) |
|--------------|-----|------------|-----|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| | | 男 | 女 | | | |
| 重症肺炎组 | 73 | 33 | 40 | 3 106.08 \pm 532.23 | 39.31 \pm 1.32 | 8.62 \pm 1.78 |
| 轻症肺炎组 | 241 | 130 | 111 | 3 236.71 \pm 482.13 | 39.28 \pm 1.28 | 8.79 \pm 1.19 |
| 健康对照组 | 150 | 81 | 69 | 3 207.45 \pm 447.08 | 39.29 \pm 1.29 | 8.83 \pm 1.82 |
| χ^2/F 值 | | 1.893 | | 1.023 | 1.145 | 2.237 |
| P 值 | | 0.388 | | 0.354 | 0.312 | 0.126 |

7.17)ng/L,3 组间比较,差异均具有统计学意义($F = 27.361, P < 0.01$);轻度肺炎组、重度肺炎组患儿血清 sTREM-1 含量显著高于健康对照组,重症肺炎组患儿血清 sTREM-1 含量显著高于轻症肺炎组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 血清炎性因子含量比较 重症肺炎组、轻症肺炎组患儿血清 IL-10、IL-17、PCT、CRP 含量显著高于健康对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.01$);重症肺炎组患儿血清 IL-10、IL-17、PCT、CRP 含量显著高于轻症肺炎组,差异均具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 免疫球蛋白含量比较 重症肺炎组、轻症肺炎组患儿血清 IgA、IgG、IgM 含量显著高于健康对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.01$);重症肺炎组患儿血清 IgA、IgG、IgM 含量显著高于轻症肺炎组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 3 组新生儿的免疫球蛋白含量比较 ($\bar{x} \pm s, g/L$)

| 组别 | 例数 | IgA | IgG | IgM |
|-------|-----|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 健康对照组 | 150 | 1.02 ± 0.17 | 6.01 ± 2.18 | 0.89 ± 0.15 |
| 轻症肺炎组 | 241 | 1.63 ± 0.23 ^a | 11.73 ± 2.25 ^a | 2.11 ± 0.32 ^a |
| 重症肺炎组 | 73 | 2.07 ± 0.32 ^{ab} | 18.03 ± 2.27 ^{ab} | 3.85 ± 0.41 ^{ab} |
| F 值 | | 37.568 | 28.941 | 23.657 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与轻症肺炎组比较,^b $P < 0.01$

2.4 肺炎患儿血清 sTREM-1 与 IL-10、IL-17、PCT、CRP、IgA、IgG、IgM 的相关性 经 Pearson 相关性分析,肺炎患儿血清 sTREM-1 与 IL-10、IL-17、PCT、CRP、IgA、IgG、IgM 之间均呈正相关($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

流行病学调查结果显示,感染性肺炎目前已经成为了新生儿阶段最为严重的感染性疾病之一,而尽早发现该种疾病并进行合理治疗,也被认为是保护新生

儿个体安全的关键点^[11-12]。但是新生儿感染性肺炎的发病较为隐匿,尤其在出现感染的早期阶段,缺乏具有特异性的临床症状与体征,因此误诊和漏诊难以避免,也给该病的治疗造成极大的困难^[13]。尽管在实际工作中将血液病原体培养结果和药敏试验结果作为感染性肺炎确诊与治疗方案确定的金标准。但是血液标本的培养时间较长,往往需要 3 d 左右才可以得到结果,而新生儿感染性肺炎的病情进展十分迅速,如果延误治疗则出现治疗效果下降,后遗症或者死亡的风险会急剧上升^[14-15]。因此寻找可以在早期对该病进行诊断的指标,成为了医学界的难题。血清标志物、炎性因子和免疫指标诊断目前已经成为研究的重点方向,利用该种指标对新生儿感染性肺炎进行早期诊断,可以取得较为良好的敏感度和特异度,并且获取结果时间短,操作简单,可以进行连续性的观察,对患儿造成的创伤程度非常低,以上优势均使得该类指标成为优先选择^[16-18]。本研究中主要研究了 3 类指标,即血清 sTREM-1、炎性因子和免疫球蛋白指标。sTREM-1 是在病原体感染人体的过程中被释放入血的灵敏度较高的一种血清标志物,而在其他非感染性疾病中,该物质的表达水平很低,且大多处于相对稳定的状态。sTREM-1 特异性地表达在中性粒细胞和单核细胞表面,在接收到各类病原体,如细菌、病毒的刺激下,其表达程度明显增加并且释放,所以成为人体出现感染的主要血清标志物^[19-20]。

全身性的炎性反应是新生儿罹患感染性肺炎最为经典的病理性表现,而且炎性反应因子也是直观上衡量出现感染患者的病情严重程度的最主要指标。本研究选择血清 IL-10、IL-17、PCT 和 CRP 等 4 项炎性指标。其中 IL-10 是人体内具有多种免疫效应的细胞因子,该因子的存在可以同时抑制其他相关白介素、肿瘤坏死因子- α 等多种促炎性反应因子分泌与释放,IL-10

表 2 3 组新生儿的血清炎性因子含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IL-10 (pg/ml) | IL-17 (pg/ml) | PCT ($\mu g/L$) | CRP (mg/L) |
|-------|-----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 健康对照组 | 150 | 5.37 ± 1.91 | 2.69 ± 0.15 | 1.61 ± 0.71 | 1.03 ± 0.79 |
| 轻症肺炎组 | 241 | 21.35 ± 5.28 ^a | 16.51 ± 4.41 ^a | 18.25 ± 5.31 ^a | 23.25 ± 10.37 ^a |
| 重症肺炎组 | 73 | 45.35 ± 5.63 ^{ab} | 23.25 ± 3.51 ^{ab} | 31.61 ± 6.36 ^{ab} | 56.67 ± 17.25 ^{ab} |
| F 值 | | 22.375 | 28.641 | 27.911 | 33.471 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与轻症肺炎组比较,^b $P < 0.01$

表 4 肺炎患儿血清 sTREM-1 与 IL-10、IL-17、PCT、CRP、IgA、IgG、IgM 的相关性分析

| | IL-10 | IL-17 | PCT | CRP | IgA | IgG | IgM |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| r 值 | 0.381 | 0.298 | 0.403 | 0.214 | 0.421 | 0.207 | 0.238 |
| P 值 | 0.012 | 0.000 | 0.002 | 0.003 | 0.010 | 0.000 | 0.002 |

的分泌量缺乏可以使炎症反应连续,或可造成多种组织无法逆转的损伤,目前被定义为一类保护性抗炎因子,在出现病原体感染后,该因子会以极快的速度合成而增加,抑制其他炎症因子继续分泌,所以其血清含量与多种促炎因子含量变化相同^[21];IL-17 是由 Th17 细胞所分泌的,该因子具有强烈的促炎性反应作用,可以诱导白介素-6 等多种炎症因子分泌,目前已经有若干研究结果显示,在多种感染性疾病中,IL-17 的表达水平均出现增高^[22];PCT 也是目前研究较多的与人体感染过程密切相关的糖蛋白,在正常生理状态下,PCT 的含量很低,仅有数量极少的 PCT 释放入血,但是在出现严重的细菌感染后,PCT 可以通过人体内多种细胞释放入血,其浓度也出现明显增高^[23];CRP 是人体内较为经典的急性时相反应蛋白,其反应的灵敏性非常高,该因子在病原体的感染初期浓度就会出现大幅度的增高,而且其含量随着患者的病情变化而波动。

感染性肺炎发生之后,新生儿的机体抵抗能力会出现较为明显的下降,同时也会对患者的病情转归构成直接的影响。随着机体抵抗能力的减弱,病原体的侵袭力、毒力与病情会相应地增高。人体内的体液免疫是参加到各种感染性疾病病程中的主要免疫途径之一,而各类免疫球蛋白就成为执行体液免疫功能的主要分子,主要以 IgA、IgM 和 IgG 为主。IgA 是在儿童患者中需要特殊关注的一类免疫球蛋白,该种球蛋白可以在新生儿或者儿童时期的呼吸道上皮组织或者其他部位的黏膜组织中发挥免疫屏障功能,出现感染之后,IgA 含量会出现明显的增加,对抗炎性反应^[24];IgM 是人体出现各类病原体感染之后第一个出现浓度增高的免疫球蛋白,对人体的早期感染诊断与现况评估具有重要的意义^[25];IgG 则是在病原体感染之后浓度逐渐增高的一种免疫球蛋白,并且也是清除病原体的主力,在患者恢复期内该种球蛋白的浓度会达到峰值,对于患者感染病原体的情况具有一定的指导意义。

从本研究的结果可见,出现感染性肺炎的新生儿体内以上所述各类炎症反应因子的数值均出现明显的增高,而且随着病情的加重,这种增高的幅度加大,数据差异均具有统计学意义($P < 0.01$),提示随着患儿病情的严重,炎症反应的程度也在不断增加。而各类免疫球蛋白的变化也同炎症因子的变化相一致,说明在出现感染性肺炎的新生儿体内,存在着体液免疫过度激活的状态,由各类病原体和毒性分泌物对免疫器官与免疫细胞造成刺激所致。当然这种现象也是人体的正常免疫防御屏障。从各个指标的相关性分析可见,血清 sTREM-1 与 IL-10、IL-17、PCT、CRP、IgA、IgG、

IgM 等指标之间均呈正相关($P < 0.05$),提示各个指标之间存在密切的联系。

综上所述,感染性肺炎新生儿体内血清 sTREM-1、炎症因子指标和免疫球蛋白含量会出现较为明显的变化,并且这种变化的程度与病情严重程度之间具有一定关系。血清 sTREM-1 与炎症因子指标和免疫球蛋白含量之间具有密切联系。

利益冲突:无

作者贡献声明

翁海美:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;许花芬:实施研究过程,进行统计学分析;蔡冬、周丽霞:分析试验数据,论文审核,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 姚强,江进平,赵燕凤,等. 头孢类抗菌药物治疗新生儿感染性肺炎的疗效及对肠道菌落的影响[J]. 中国生化药物杂志,2017,5(5):63-65. DOI:10.3969/j.issn.1005-1678.2017.05.019.
- [2] 朱灵娇,赵灵芳,张凌姿,等. 静注人免疫球蛋白在治疗新生儿感染性肺炎治疗与干预中的效果观察[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(8):388-389. DOI:10.3969/j.issn.1005-1678.2017.08.166.
- [3] 付淑芳,徐之良. 新生儿常见疾病早期血浆 D-二聚体的检测及意义[J]. 中国儿童保健杂志,2017,25(2):180-182. DOI:10.11852/zgetbjzz2017-25-02-21.
- [4] 刘梁,宋红,周川,等. 血清 25 羟维生素 D 与新生儿感染性肺炎的关系研究[J]. 中国全科医学,2018,21(19):2330-2334. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.041.
- [5] 郑肖瑾,蔡江云,张耀,等. 人免疫球蛋白对新生儿感染性肺炎免疫指标的影响及疗效[J]. 检验医学与临床,2017,14(22):3404-3406. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.050.
- [6] 符晓虹. 免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎疗效分析[J]. 临床肺科杂志,2017,22(9):1620-1622. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2017.09.020.
- [7] 陆伟恒,罗成宏,廖成钜,等. 尤瑞克林联合阿司匹林对急性脑梗死患者血清学指标及临床疗效的影响[J]. 实用医学杂志,2017,33(21):3615-3618. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.21.029.
- [8] 刘凯,丁威威,吴性江,等. 血清学指标在早期诊断急性肠系膜缺血性疾病的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志,2015,15(10):1068-1070. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.025.
- [9] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children [J]. PLoS One, 2016, 11(5):e0156465. DOI:10.1371/journal.pone.0156465.
- [10] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1185.
- [11] 潘育林. 布地奈德/氨溴索雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效分析[J]. 西北药学杂志,2016,31(1):93-95. DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2016.01.028.
- [12] 刘娟,姚淑文. 美洛西林钠舒巴坦钠治疗新生儿感染性肺炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(3):347-348.

- DOI:10.14009/j.issn.1672-2124.2018.03.019.
- [13] 骆文龙,田静.降钙素原联合 C 反应蛋白检测在新生儿感染性肺炎中的诊疗价值[J].中国妇幼保健,2018,33(11):2497-2500. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.11.33.
- [14] 吴松.免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的临床效果[J].中国妇幼保健,2017,32(14):3196-3198. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.14.37.
- [15] 王景,刘芳怡.盐酸氨溴索对新生儿感染性肺炎的治疗效果观察[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(59):48-49,51. DOI:10.3877/j.issn.2095-8242.2018.59.027.
- [16] 李秀凤,李奇玉,唐英,等.阿奇霉素与红霉素治疗支原体肺炎患儿临床效果及相关指标的比较[J].疑难病杂志,2018,17(1):22-25,34. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.01.006.
- [17] 邓英,唐霞,张雪琼,等.鼻塞式持续气道正压通气治疗高原地区重症肺炎患儿效果及对血气指标的影响[J].疑难病杂志,2017,16(11):1123-1126. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.11.012.
- [18] 马永德,刘慧萍.兰州地区 334 例新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析[J].中国医药,2018,13(7):1043-1047. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.07.021.
- [19] 秦珊,何先弟,汪华学,等.外周血 PCT IL-17 及 sTREM-1 检测在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的价值[J].中国急救医学,2017,37(5):427-432. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2017.05.010.
- [20] 毛云,盛孝燕,朱红阳,等.血清降钙素原和可溶性髓样细胞触发受体-1 及可溶性 CD14 亚型水平联合预测脓毒症患者 28d 病死率的价值研究[J].中国全科医学,2017,20(36):4494-4500. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.177.
- [21] 殷银霞,刘永华,刘香玉,等.久泻灵颗粒对脾胃阳虚型溃疡性结肠炎大鼠 IL-2、IL-4、IL-10 表达的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(23):5766-5768. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.23.009.
- [22] 周钦,凌月福.IL-23 和 IL-17 在 OSAHS 患者外周血中的水平变化及意义[J].安徽医科大学学报,2017,52(4):601-604. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.04.031.
- [23] 乔文兴,延春红.细菌性肺炎患儿血清降钙素原、可溶性髓样细胞触发受体-1 及肺表面活性蛋白 A 水平变化及意义[J].中国临床医生杂志,2017,45(1):87-89. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2017.01.032.
- [24] 李春梅.分泌型 IgA 联合常规抗感染药物治疗对小儿上呼吸道感染炎症反应、免疫应答的影响[J].海南医学院学报,2018,24(1):60-63. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20171120.033.
- [25] 褚福禄,李琛,赵辉,等.呼吸道病原体 IgM 抗体检测及炎性指标的诊断价值分析[J].国际免疫学杂志,2018,41(4):419-424. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2018.04.012.

(收稿日期:2018-12-22)

(上接 347 页)

- [17] 潘艳娟,王来海,张瑞岭,等.153 例利培酮致精神分裂症患者心动过缓分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(08):842-844. DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2018.08.09.
- [18] 徐德毅,李琴繁,易军,等.精神分裂症患者 DRD1-48 A/G 基因多态性与工作记忆能力的关系分析[J].疑难病杂志,2016,15(12):1271-1274. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2016.12.016.
- [19] 严峻,高作惠,李毅,等.长期服用帕利哌酮对首发精神分裂症患者社会认知功能的影响[J].中国医药,2015,10(4):532-536. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.04.024.
- [20] 唐伟,杨馥银,温娜,等.棕榈酸帕利哌酮长效制剂与利培酮治疗首次发病精神分裂症患者的随机对照研究[J].中华精神科杂志,2016,49(2):76-80. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.02.003.
- [21] 贺楚梅,阳前军,王珍兰.帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的临床观察[J].中国药房,2016,27(11):1542-1544. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.33.
- [22] 张彬,闻传毅,李霞,等.帕利哌酮对首发精神分裂症患者血脂、血糖的影响及临床疗效的观察[J].贵州医药,2017,41(3):308-309. DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2017.03.037.
- [23] Saatli B, Kizildag S, Cagliyan E, et al. Alteration of apoptosis-related genes in postmenopausal women with uterine prolapse [J]. International Urogynecology Journal, 2014, 25(7):971-977. DOI:10.1007/s00192-014-2347-4.
- [24] 薛坤喜,万静,任衍镇,等.精神分裂症患者攻击行为与甲状腺激素和皮质醇的相关性[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(2):143-148. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2017.02.010.
- [25] 范北方,李泽辉,杨硕,等.帕利哌酮与利培酮治疗对精神分裂症患者血脂及 Hcy 代谢、内分泌激素影响的差异[J].海南医学院学报,2017,23(21):3036-3038,3042. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20171103.002.

(收稿日期:2018-12-18)

欢迎投稿,欢迎订阅!

支原体肺炎患儿血清补体、免疫球蛋白含量与炎性应激反应的相关性

梁振明, 辜德明, 陈运旺, 符玉水, 陈石娇, 徐莉

基金项目: 海南省自然科学基金项目(20168294)

作者单位: 570311 海口, 海南医学院第二附属医院儿科

通信作者: 徐莉, E-mail: 476174288@qq.com

【摘要】 目的 探讨支原体肺炎患儿血清补体、免疫球蛋白含量与炎性应激反应指标之间的相关性。方法 选择 2015 年 8 月—2017 年 2 月期间在海南医学院第二附属医院儿科治疗的支原体肺炎患儿 314 例, 其中按照患儿的疾病严重程度分为重症组 ($n = 73$) 和轻症组 ($n = 241$), 选择同时间段内到医院体检的健康儿童作为健康对照组 ($n = 150$), 对 3 组儿童的血清补体 (C3、C4)、免疫球蛋白 (IgM、IgA、IgG) 和炎性应激反应介质 (sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA) 含量、炎性应激分子 (LR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2) 表达量进行比较, 对全部患儿 C3、C4、IgM、IgA、IgG 的含量与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 的浓度及 LR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 的荧光强度相关性进行分析。结果 3 组受试者血清 C3、C4、IgM、IgA 含量均为重症组 > 轻症组 > 对照组 ($P < 0.05$), IgA 水平为重症组 < 轻症组 < 对照组 ($P < 0.05$), 但 IgG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 水平均为重症组 > 轻症组 > 对照组 ($P < 0.05$); 3 组受试者的 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 表达量比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 均为重症组 > 轻症组 > 对照组 ($P < 0.05$)。全部患儿的 C3、C4、IgM 与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 均呈正相关 (C3: $r = 0.238, 0.321, 0.257, 0.251, 0.338$, C4: $r = 0.214, 0.351, 0.308, 0.291, 0.314$, IgM: $r = 0.421, 0.391, 0.445, 0.391, 0.374$, $P < 0.05$), 全部患儿的 IgA 与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 均呈负相关 ($r = -0.207, -0.425, -0.507, -0.513, -0.386$, $P < 0.05$), 全部患儿的 C3、C4、IgM 与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 的荧光强度均呈正相关 (C3: $r = 0.286, 0.421, 0.413, 0.387, 0.371, 0.391$, C4: $r = 0.228, 0.415, 0.391, 0.317, 0.441, 0.391$, IgM: $r = 0.357, 0.378, 0.492, 0.358, 0.269, 0.462$, $P < 0.05$), 全部患儿的 IgA 与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 的荧光强度均呈负相关 ($P < 0.05$), IgG 与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 的荧光强度之间无相关性 ($P > 0.05$)。结论 支原体肺炎患儿体内血清补体、免疫球蛋白含量与病情严重程度之间具有一定关系。异常的血清补体和免疫球蛋白变化结果与患儿炎性反应、应激反应具有明显的相关性。

【关键词】 支原体肺炎; 补体; 免疫球蛋白; 炎性反应; 应激反应

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.008

The correlation between serum complement and immunoglobulin levels and inflammatory stress response in children with mycoplasma pneumonia LIANG Zhenming, GU Deming, CHEN Yunwang, FU Yushui, CHEN Shijiao, XU Li. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan Province, Haikou 570311, China Corresponding author: XU Li, E-mail: 476174288@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between serum complement, immunoglobulin and inflammatory stress response in children with Mycoplasma pneumonia. **Methods** Three hundred and fourteen children with mycoplasmal pneumonia who were treated by Pediatrics in the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from August 2015 to February 2017 were selected, including the severe group ($n = 73$) and the mild group according to the severity of the disease. ($n = 241$), select healthy children in the same period to the hospital for healthy examination as a healthy control group ($n = 150$), serum complement (C3, C4), immunoglobulin (IgM, IgA, IgG) for the three groups of children. Compared with the expression levels of inflammatory stress media (sICAM1, scd401, HMGB1, Cor, MDA) and inflammatory stress molecules (LR2, TLR4, CD11b, CD18, MPO, NOX2), all children C3, C4 The contents of IgM, IgA, and IgG were correlated with the concentrations of sICAM1, scd401, HMGB1, Cor, MDA, and the fluorescence intensity of LR2, TLR4, CD11b, CD18, MPO, and NOX2. **Results** The serum levels of C3, C4, IgM and IgA in the three groups were all in the severe group >

mild group > control group ($P < 0.05$), and the IgA level was in the severe group < light group < control group ($P < 0.05$), but There was no significant difference in IgG ($P > 0.05$). The levels of sICAM1, scd401, HMGB1, Cor and MDA in the three groups were severe group > mild group > control group ($P < 0.05$); TLR2 and TLR4 of the three groups were observed. The expression differences of CD11b, CD18, MPO and NOX2 were statistically significant ($P < 0.01$), all were in severe group > slight group > control group ($P < 0.05$). C3, C4, IgM were positively correlated with sICAM1, scd401, HMGB1, Cor, and MDA in all children (C3: $r = 0.238, r = 0.321, r = 0.257, r = 0.251, r = 0.338$, C4: $r = 0.214, r = 0.351, r = 0.308, r = 0.291, r = 0.314$, IgM: $r = 0.421, r = 0.391, r = 0.445, r = 0.391, r = 0.374, P < 0.05$), IgA of all children sICAM1, scd401, HMGB1, Cor, MDA were negatively correlated ($r = -0.207, r = -0.425, r = -0.507, r = -0.513, r = -0.386, P < 0.05$), all children's C3, The fluorescence intensities of C4 and IgM were positively correlated with TLR2, TLR4, CD11b, CD18, MPO, and NOX2 (C3: $r = 0.286, r = 0.421, r = 0.413, r = 0.387, r = 0.371, r = 0.391$, C4: $r = 0.228, r = 0.415, r = 0.391, r = 0.317, r = 0.441, r = 0.391$, IgM: $r = 0.357, r = 0.378, r = 0.492, r = 0.358, r = 0.269, r = 0.462, P < 0.05$), the fluorescence intensity of IgA and TLR2, TLR4, CD11b, CD18, MPO and NOX2 were negatively correlated ($P < 0.05$), IgG and TLR2, TLR4, CD11b, CD18, MPO, There was no correlation between the fluorescence intensities of NOX2 ($P > 0.05$). **Conclusion** The serum complement and immunoglobulin levels in children with mycoplasma pneumonia were correlated with the severity of the disease. Abnormal changes of serum complement and immunoglobulin were significantly correlated with inflammatory and stress reactions in children.

【Key words】 Mycoplasma pneumonia; Complement; Immunoglobulin; Inflammatory stress response

肺部感染目前已经成为儿科领域极为高发的疾病之一,各类微生物所导致的肺部感染也造成了各个患儿家庭与整个社会的沉重负担。目前全球领域内对于儿童肺部感染的研究力度均很高,其中支原体肺炎就是较为重要的一个分支。支原体肺炎的定义就是由于支原体引起人体肺部感染,导致呼吸系统出现的病理性改变。支原体的致病能力较弱,一般侵犯的人群以弱勢人群为主,因此儿童成为了支原体肺炎的主要发病人群之一^[1-3]。研究结果显示,儿童在各个年龄段均可以出现支原体的肺部感染,我国儿童人群中出现发病人数和疾病负担呈逐年增大的趋势,引发了社会的重视^[4]。在支原体肺炎病程中,机体的炎性反应、应激反应等均处于明显活跃的状态,病情严重的患儿可以进展为重症肺部感染并且出现合并多器官功能障碍或者衰竭的结局。尽管该种疾病的危害较重,目前对于肺部支原体感染之后的致病机制尚没有得到公认的解释,呼吸道内的局部反应异常和患者全身性的免疫功能障碍被认为与肺炎支原体在呼吸道内的定值和增殖之间有密切的联系^[5-6]。补体和免疫球蛋白都是人体内发挥免疫功能的重要活性物质,补体通过介入免疫应答与炎性反应的方式参与到肺部支原体感染后的局部损伤过程中,而免疫球蛋白通过体液免疫应答的方式对支原体进行直接的杀灭和清除。本研究选择支原体肺炎儿童患者 314 例和健康儿童 150 例的资料进行回顾性分析,对支原体肺炎患儿血清补体、免疫球蛋白含量与炎性应激反应指标之间的相关性进行探讨,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 8 月—2017 年 2 月期间海南医学院第二附属医院儿科治疗的支原体肺炎患儿 314 例和同时间段内在医院体检的健康儿童 150 例的资料进行回顾性分析。支原体肺炎患儿按照参考文献 [7] 分为重症组 73 例和轻症组 241 例。重症组男 33 例,女 40 例,年龄平均 (6.08 ± 2.23) 岁,轻症组:男 130 例,女 111 例,平均年龄 (6.71 ± 2.13) 岁;健康对照组男 81 例,女 69 例,平均年龄 (6.45 ± 2.08) 岁。3 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)被诊断为支原体肺炎,符合《诸福棠实用儿科学》(第 7 版)中关于儿童支原体肺炎的诊断标准^[8],并处于急性期之内(发病 8 d 内);(2)年龄在 3 ~ 15 岁之间;(3)无严重合并症等可能对检测结果造成影响的疾病;(4)数据资料完整,可以进行对比分析。排除标准:(1)合并有先天性心脏病、肝脏疾病等严重影响研究结果的疾病;(2)在入组前已经接受相关治疗,可能对研究结果构成影响;(3)研究资料不完整,无法分析。

1.3 观察指标与方法 全部患儿在治疗前、体检儿童在体检时,均收集晨起空腹肘部静脉血 10 ml,其中 5 ml 以 4 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清,放入 -70°C 低温冰箱内待用。另外 5 ml 利用 EDTA 进行抗凝取血浆,保存待测。

1.3.1 血清补体 (C3、C4) 和免疫球蛋白 (IgM、IgA、IgG) 含量测定: 利用美国贝克曼库尔特 AU7800 全自

动生化分析仪,使用酶联免疫吸附法对 C3、C4、IgM、IgA、IgG 的含量进行测定。试剂购自美国贝克曼库尔特公司,所有操作过程严格按照试剂与仪器说明书进行。

1.3.2 血清炎性应激反应介质(sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA)含量测定:利用美国贝克曼库尔特 AU7800 全自动生化分析仪,使用酶联免疫吸附法对 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 的含量进行测定。试剂购自美国贝克曼库尔特公司,所有操作过程严格按照试剂与仪器说明书进行。

1.3.3 血浆炎性应激因子(TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2)表达量测定:取 5 ml 静脉血利用 EDTA 进行抗凝的血样本,按照 0.1 ml/份的定量进行分装,通过荧光孵育的方法进行培养,经过 PBS 洗涤和离心处理后,利用美国 BD 公司的 FACSCalibur 流式细胞仪对 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 的荧光强度进行测定。

1.4 相关性分析 对全部患儿 C3、C4、IgM、IgA、IgG 的含量与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 的含量进行相关性分析;对全部患儿 C3、C4、IgM、IgA、IgG 的浓度与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 的荧光强度进行相关性分析。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。正态分布计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析,若结果阳性,则利用 q 检验进行两两比较;计数资料使用率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;变量间关联性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清补体(C3、C4)和免疫球蛋白(IgM、IgA、IgG)含量比较 3 组受试者的 C3、C4、IgM、IgA 含量比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$),其中 C3、C4、IgM 含量均为重症组 > 轻症组 > 对照组($P < 0.01$), IgA 含量为重症组 < 轻症组 < 对照组($P < 0.05$),3 组受试者的 IgG 含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 血清炎性应激反应介质(sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA)含量比较 3 组受试者的 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 含量比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 的含量均为重症组 > 轻症组 > 对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血浆炎性应激因子(TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2)表达量比较 3 组受试者的 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 表达量比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$),TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 表达量均为重症组 > 轻症组 > 对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 支原体肺炎患儿 C3、C4、IgM、IgA、IgG 的浓度与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 的浓度相关性 全部患儿的 C3、C4、IgM 与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 均呈正相关($P < 0.05$),全部患儿的 IgA 与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 均呈负相关($P < 0.05$),IgG 与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 之间无相关性($P > 0.05$),见表 4。

2.5 支原体肺炎患儿 C3、C4、IgM、IgA、IgG 浓度与

表 1 3 组受试者血清补体(C3、C4)和免疫球蛋白(IgM、IgA、IgG)含量比较 ($\bar{x} \pm s, g/L$)

| 组别 | 例数 | C3 | C4 | IgM | IgA | IgG |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| 对照组 | 150 | 1.23 ± 0.17 | 0.32 ± 0.05 | 1.04 ± 0.21 | 1.41 ± 0.08 | 8.60 ± 0.87 |
| 轻症组 | 241 | 1.82 ± 0.27 ^a | 0.42 ± 0.08 ^a | 1.51 ± 0.22 ^a | 0.73 ± 0.06 ^a | 8.61 ± 0.94 |
| 重症组 | 73 | 2.03 ± 0.32 ^{ab} | 0.61 ± 0.07 ^{ab} | 1.89 ± 0.24 ^{ab} | 0.41 ± 0.05 ^{ab} | 8.73 ± 0.98 |
| F 值 | | 27.361 | 33.586 | 37.652 | 28.147 | 1.721 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.215 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻症组比较,^b $P < 0.05$

表 2 3 组受试者炎性应激反应介质(sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA)含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | sICAM1 (ng/mL) | scd401 (pg/mL) | HMGB1 (ng/mL) | Cor (ng/mL) | MDA (nmol/mL) |
|-----|-----|------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 150 | 201.37 ± 38.91 | 8.69 ± 2.15 | 72.61 ± 18.21 | 175.61 ± 20.79 | 6.67 ± 0.89 |
| 轻症组 | 241 | 581.35 ± 60.28 ^a | 16.51 ± 4.41 ^a | 163.25 ± 25.31 ^a | 214.25 ± 33.37 ^a | 12.85 ± 3.17 ^a |
| 重症组 | 73 | 675.35 ± 78.63 ^{ab} | 23.25 ± 3.51 ^{ab} | 198.61 ± 27.36 ^{ab} | 256.67 ± 37.25 ^{ab} | 15.91 ± 2.07 ^{ab} |
| F 值 | | 22.375 | 28.641 | 27.911 | 33.471 | 31.058 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻症组比较,^b $P < 0.05$

表 3 3 组受试者的炎性应激分子(TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2)表达量比较 ($\bar{x} \pm s$, 吸光度值)

| 组别 | 例数 | TLR2 | TLR4 | CD11b | CD18 | MPO | NOX2 |
|-----|-----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 150 | 1.02 ± 0.17 | 1.01 ± 0.18 | 0.89 ± 0.15 | 1.03 ± 0.12 | 0.96 ± 0.14 | 1.01 ± 0.20 |
| 轻症组 | 241 | 2.23 ± 0.23 ^a | 1.73 ± 0.25 ^a | 2.11 ± 0.32 ^a | 2.74 ± 0.28 ^a | 1.84 ± 0.20 ^a | 2.31 ± 0.32 ^a |
| 重症组 | 73 | 2.57 ± 0.32 ^{ab} | 2.03 ± 0.27 ^{ab} | 2.85 ± 0.21 ^{ab} | 3.25 ± 0.35 ^{ab} | 2.23 ± 0.23 ^{ab} | 2.72 ± 0.35 ^{ab} |
| F 值 | | 37.568 | 28.941 | 23.657 | 30.561 | 34.448 | 30.897 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻症组比较,^b $P < 0.05$

表 4 支原体肺炎患儿 C3、C4、IgM、IgA、IgG 浓度与 sICAM1、scd401、HMGB1、Cor、MDA 浓度相关性 (r/P 值)

| 指标 | sICAM1 | scd401 | HMGB1 | Cor | MDA |
|-----|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| C3 | 0.238/ <0.001 | 0.321/0.002 | 0.257/ <0.001 | 0.251/0.004 | 0.338/ <0.001 |
| C4 | 0.214/0.001 | 0.351/ <0.001 | 0.308/0.003 | 0.291/0.012 | 0.314/ <0.001 |
| IgM | 0.421/ <0.001 | 0.391/ <0.001 | 0.445/0.002 | 0.391/ <0.001 | 0.374/ <0.001 |
| IgA | -0.207/0.021 | -0.425/0.017 | -0.507/0.010 | -0.513/ <0.001 | -0.386/0.005 |
| IgG | 0.105/0.132 | 0.135/0.113 | 0.281/0.251 | 0.271/0.106 | 0.227/0.089 |

表 5 支原体肺炎患儿 C3、C4、IgM、IgA、IgG 浓度与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 荧光强度相关性 (r/P 值)

| 指标 | TLR2 | TLR4 | CD11b | CD18 | MPO | NOX2 |
|-----|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| C3 | 0.286/ <0.001 | 0.421/ <0.001 | 0.413/ <0.001 | 0.387/ <0.001 | 0.371/0.002 | 0.391/0.004 |
| C4 | 0.228/0.021 | 0.415/ <0.001 | 0.391/0.003 | 0.317/0.022 | 0.441/0.005 | 0.391/ <0.001 |
| IgM | 0.357/0.003 | 0.378/ <0.001 | 0.492/ <0.001 | 0.358/ <0.001 | 0.269/ <0.001 | 0.462/0.005 |
| IgA | -0.228/ <0.001 | -0.410/ <0.001 | -0.403/0.012 | -0.387/0.011 | -0.369/0.003 | -0.481/ <0.001 |
| IgG | 0.253/0.231 | 0.137/0.112 | 0.284/0.325 | 0.295/0.176 | 0.181/0.327 | 0.267/0.237 |

TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 荧光强度相关性 全部患儿的 C3、C4、IgM 浓度与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 荧光强度均呈正相关($P < 0.05$),全部患儿的 IgA 浓度与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 荧光强度均呈负相关($P < 0.05$), IgG 浓度与 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 荧光强度之间无相关性($P > 0.05$),见表 5。

3 讨论

支原体肺部感染目前已经成为我国儿童人群中较为高发的呼吸系统急性疾病。儿童罹患支原体感染之后可以引发全身性的炎性反应,并且可以激活体内的应激反应,尽管该种病理变化的具体机制尚不十分清楚,但是该病给人群所带来的危害却呈现出逐渐加重的趋势^[9-11]。人体的免疫系统在各类病原体清除过程中扮演重要的角色,通过多种免疫活性物质发挥作用。而免疫球蛋白就是参加体液免疫应答过程的主要免疫活性物质之一。人体的免疫球蛋白由活化的 B 细胞分泌并释放进入血液循环,因此在实际临床工作中,经常通过对血清中不同类型免疫球蛋白浓度进行测量对人体的感染严重程度等完成评估^[12-13],也可以对人体对各类病原体的抵抗能力进行评估。其中 IgM 是人体出现各类病原体感染之后第一个出现浓度增高的免疫球蛋白,对人体的早期感染诊断与现况评估具有重要

的意义。IgG 则是在病原体感染之后浓度逐渐增高的一种免疫球蛋白,并且也是清除病原体的主力,在患者恢复期内该种球蛋白的浓度会达到峰值,对于患者感染病原体的既往情况具有一定的指导意义^[14]。IgA 是对儿童患者需要特殊关注的一类免疫球蛋白,该种球蛋白可以在新生儿或者儿童时期的呼吸道上皮组织或者其他部位的黏膜组织中发挥免疫屏障功能,如果 IgA 的合成量不足,会直接导致病原体在局部发生定植或者出现感染的风险^[15-17]。

补体是人体内与免疫功能具有密切关系的一类物质。其中补体 C3 和 C4 为参加补体的经典激活途径与补救激活途径中的重要免疫活性因子。当病原体感染人体之后,可以直接激活补体系统,再通过一系列的反应刺激免疫细胞及炎性细胞出现大量增殖与活化,参加到局部组织的损伤形成过程中^[18-21]。通过本研究结果可见,3 组患儿的 IgG 浓度比较差异无统计学意义,但其他补体和免疫球蛋白比较,均显示出显著的差异。其中 IgA 含量随着病情加重而降低,其余项目呈反方向变化。此结果提示,在支原体肺部感染的急性期患儿体内,IgG 含量由于出现反应性增多的时间较长,所以未能出现明显的含量变化,但是 IgA 含量降低将会直接加重患儿的病情,并且更加严重的支原体感染也意味着急性期之内免疫系统反应的强烈,与之

相对应的 IgM、C3、C4 含量也会出现显著的增加。

支原体在肺部所引发的感染可以导致患儿体内炎性反应与应激反应均被激活。炎性因子的级联释放就是炎性反应的激活过程中较为突出的特性。其中 sI-CAM1 是人体内具有细胞黏附能力的分子之一,scd401 具有较强的细胞趋化作用,可以促进多种类炎性细胞肺部感染病灶趋化、浸润和黏附。HMGB1 为炎性反应周期的末期,单核巨噬细胞所分泌入血的一种细胞因子,可以使炎性反应连续保持在激活的状态。人体在应激反应的状态之下,若干种内分泌激素的合成和氧化应激产物的合成量明显增加。其中 Cor 是人体的肾上腺皮质分泌的激素类物质,通过对于能量、水和电解质的调节实现对应激反应强度的控制,并且该种物质还可以稳定细胞膜的结构,避免由于应激过程过于强烈而导致组织损伤的出现。MDA 是描述氧化应激反应较为常用的指标之一,其本质是体内的氧自由基合成过程中由于细胞的脂质成分出现氧化后的产物,与应激过程中组织损伤的严重程度之间具有密切的联系^[22-24]。通过本研究的结果分析可见,在出现支原体肺部感染的患儿体内,以上所述的应激相关指标均出现了较为明显的增高,并且随着病情的加重,数值也出现上升。提示在支原体肺部感染的过程中,特别是急性期状态内,患儿体内的炎性反应和应激反应均处于激活状态,大量的炎性因子和应激介质被释放入血。在本研究的深入分析中可见,全部入组儿童的补体 C3、C4、IgM 的含量同各类炎性应激介质之间均呈正相关,而 IgA 同其他指标呈负相关,这也从一个角度说明了以上指标之间具有密切的联系。

支原体肺部感染的病程之中,炎性反应和应激反应多种因子的释放同整个路径的上游中多种类的信号分子的表达以及调控作用具有密切的相关性。其中 TLR2 和 TLR4 是人体内比较重要的模式识别受体,可以协助多种因子对支原体进行识别,并发生活化,介导细胞内部信号通路的传导,发起多种炎性因子与介质的表达^[25-26]。而 CD11b 与 CD18 是存在于中性粒细胞表面的分子,其主要作用是介导活化作用,在接收到病原体出现的炎性反应信号之后,2 种分子就会出现活化反应,从而促使中性粒细胞激活。被激活的中性粒细胞可以表达大量的 MPO,对电子链传递的过程产生干扰,导致活性氧的生成量上升,形成并引发氧化应激反应的出现。本研究中的 NOX2 指标是人体内除了 MPO 之外另一种可以催化活性氧合成的代谢酶,该因子隶属于 NOX 因子家族,并且在肺部的表达量较高。研究显示其生理作用方面可以协助 NADPH 的电子传

递过程,使氧分子得到电子而形成超氧阴离子。通过本研究结果可见,3 组患儿的 TLR2、TLR4、CD11b、CD18、MPO、NOX2 比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$),而且均随着病情严重而增高。提示在支原体肺部感染的患儿体内,多种炎性因子与应激因子的过度激活状态可以使炎性反应和应激反应的严重程度增高。从各个指标的相关性分析可见,全部入组儿童的补体 C3、C4、IgM 含量同各类炎性应激分子之间均呈正相关,而 IgA 同其他指标呈负相关,这也提示支原体肺部感染的病程之中,免疫球蛋白和补体含量变化同各类炎性应激分子的活化水平之间具有密切的联系。

综上所述,支原体肺部感染患儿体内血清补体、免疫球蛋白含量会出现较为明显的变化,并且这种变化的程度与病情严重程度之间具有一定关联。异常的血清补体和免疫球蛋白变化结果与患儿炎性反应、应激反应的激活与剧烈程度具有密切联系。

利益冲突:无

作者贡献声明

梁振明:设计论文框架及撰写论文;辜德明:设计研究方案,研究流程;陈运旺:实施研究过程;符玉水:进行文件调研和整理;陈石娇:提出研究方向,研究思路;徐莉:进行论文审核

参考文献

- [1] 姜文涛,褚亚苏,王剑,等.百蕊胶囊联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的疗效及对患儿血清 hs-CRP、EC、SIL-2R 的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(3):128-130. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.03.038.
- [2] 肖新广,谷梅兰,张新明,等.儿童支原体肺炎合并细菌感染的 CT 影像学特点分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(2):429-431. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-162492.
- [3] 余莉,何艳.痰热清、氨溴索联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的机制研究[J].海南医学院学报,2017,23(2):178-181. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20161114.011.
- [4] 雷兴丽,兰志建,徐军,等.盐酸溴己新联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对患儿血清炎性因子水平的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(1):248-250. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2017.01.074.
- [5] 陈秀英,赖茂.免疫球蛋白联合甲强龙对重症支原体肺炎患儿免疫功能的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(2):305-307. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.02.31.
- [6] 林文燕.丙种球蛋白联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的疗效及安全性[J].山东医药,2018,58(10):81-83. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.10.025.
- [7] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0156465. DOI: 10.1371/journal.pone.0156465. eCollection 2016.
- [8] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1185.
- [9] 张俭俭,庄伟.莫西沙星与孟鲁司特钠联合治疗支原体肺炎及感

- 染后咳嗽的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(2): 207-208, 211. DOI: 10. 14009/j. issn. 1672-2124. 2017. 02. 022.
- [10] 衣兰霞, 朱淑霞. 清肺止咳定喘膏联合阿奇霉素治疗支原体肺炎的临床疗效及对血清炎性因子的影响[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(1): 46-49. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4394. 2018. 01. 010.
- [11] 毕颖薇, 王红, 王未, 等. 环酯红霉素对支原体肺炎临床症状改善情况、免疫球蛋白水平变化及作用机制分析[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(17): 1295-1298. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2018. 17. 004.
- [12] 韦瑞含, 罗晶丹, 王毅, 等. 小儿肺炎支原体肺炎发病机制与血清免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 G 水平相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(4): 454-455. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2018. 04. 22.
- [13] 张跃栋, 赵杰, 李晓燕, 等. 儿童肺炎链球菌感染对患儿 T 细胞亚群和血清免疫球蛋白水平的影响[J]. 公共卫生与预防医学, 2018, 29(4): 87-90. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2483. 2018. 04. 023.
- [14] 陈炳龙, 杜红心, 周政, 等. EBV-DNA 与 VCA-IgM、VCA-IgG 亲和力检测在儿童 EB 病毒早期感染中的差异研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(16): 2441-2444. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 024.
- [15] 刘雅婷, 刘健胜, 卢思广, 等. 呼吸道前驱感染对 IgA 血管炎患儿血清 IL-23、MIP-3 α 水平的影响及意义[J]. 徐州医学院学报, 2017, 37(7): 478-482. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-2065. 2017. 07. 017.
- [16] 李秀凤, 李奇玉, 唐英, 等. 阿奇霉素与红霉素治疗支原体肺炎患儿临床效果及相关指标的比较[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(1): 22-25, 34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2018. 01. 006.
- [17] 郑茂, 陈瑶, 符佳. 难治性肺炎支原体肺炎患儿的早期临床特征及相关细胞因子水平变化[J]. 中国医药, 2017, 12(10): 1499-1502. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4777. 2017. 10. 015.
- [18] 李艳红, 陈永森. 不同肺炎支原体感染病期婴幼儿免疫功能及炎性因子的动态变化[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(2): 240-243. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20161115. 023.
- [19] 朱芳娟, 李敏, 杨铭, 等. 槲皮素及其衍生物对补体旁路激活致内皮细胞炎症反应的干预作用[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1539-1543. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1978. 2018. 11. 013.
- [20] 杨剑敏, 高原, 姜林林, 等. 反复呼吸道感染患儿血清微量元素及体液免疫水平测定及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(2): 293-296, 338. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2018. 02. 022.
- [21] 陈微, 郝丽娜, 管敏昌, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿肺泡灌洗液细胞学计数及肺炎支原体耐药基因检测的临床意义[J]. 中国医药, 2017, 12(3): 351-355. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4777. 2017. 03. 008.
- [22] Chang PY, Tsao SM, Chang JH, et al. Plasma levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 as a biomarker for disease severity of patients with community-acquired pneumonia [J]. Clin Chim Acta, 2016, 1(463): 174-180. DOI: 10. 1016/j. cca. 2016. 10. 030. Epub 2016 Oct 28.
- [23] Wang HL, Tsao SM, Yeh CB, et al. Circulating level of high mobility group box 1 predicts the severity of community acquired pneumonia: Regulation of inflammatory responses via the c Jun N terminal signaling pathway in macrophages [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 2361-2366. DOI: 10. 3892/mmr. 2017. 6892.
- [24] Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update [J]. Front Endocrinol, 2016, 20(7): 70. DOI: 10. 3389/fendo. 2016. 00070. eCollection 2016.
- [25] Cheng Y, Du J, Han J, et al. Polymyxin B Attenuates LPS-Induced Death but Aggravates Radiation-Induced Death via TLR4-Myd88-IL-6 Pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(3): 1120-1126. DOI: 10. 1159/000478767. Epub 2017 Jun 29.
- [26] Nucci LA, Santos SS, Brunialti MK, et al. Expression of genes belonging to the interacting TLR cascades, NADPH-oxidase and mitochondrial oxidative phosphorylation in septic patients [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172024. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0172024. eCollection 2017.

(收稿日期: 2018-12-05)

《疑难病杂志》特色栏目征稿

《疑难病杂志》是国内唯一报道有关疑难病症的国家级核心期刊, 由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办。本刊为美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)来源期刊, 已被确定为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”“中国生物医学核心期刊”, 并被“中国期刊全文数据库”“中文科技期刊数据库”“中国生物医学文献数据库”等国内多家数据库收录。为了体现刊物的特色, 真正做到“引导潮流、荟萃精华、贴近临床、服务读者”的办刊宗旨, 特向广大从事中医、西医、中西医结合的医药工作者征集以下特色栏目稿件。

疑难病研究 即有关疑难病的临床研究和实验研究, 2019 年着重报道心血管病、脑血管病、糖尿病及恶性肿瘤等疑难病诊断、治疗中的新理论、新方法、新技术、新经验。包括针对某种疑难病进行的大规模临床随机对照试验, 对某种疑难病病因学的新理论和新见解, 对疑难病诊治的经验总结, 对某种复杂临床操作技术以及诊疗技术的改进等。

疑难病例(理)讨论 主要刊登对各科疑难病例举行的临床会诊、病例讨论、病理分析、尸检评析等方面的文章, 通过专家对其病因、病理、诊断和治疗方案等内容的讨论, 从而达到仁者见仁、智者见智, 指导临床诊断与治疗。

误诊误治分析 主要报道由各种原因引起的临床误诊及由此而导致的错误治疗, 通过对失误进行深入分析, 剖析原因, 总结规律, 使后来者能引以为戒, 以提高总体医疗水平。

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

李迎婕, 魏晓岩, 贾军利, 吴晓芸, 王会芳, 王慧, 吴清雷, 陈晓丹, 时秀文

基金项目: 张家口市科学技术研究与发展计划项目(1821038D)

作者单位: 075100 河北省张家口, 河北北方学院附属第二医院肾内科

通信作者: 贾军利, E-mail: 252573825@qq.com

【摘要】目的 分析维持性血液透析(MHD)终末期肾性高血压病患者 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血压变异性(BPV)与心血管事件发生的相关性。**方法** 回顾性分析 2015 年 10 月 9 日—2018 年 1 月 12 日河北北方学院附属第二医院肾内科接受 MHD 治疗 >6 个月终末期肾病伴高血压病患者 232 例临床资料, 根据是否发生心血管不良事件分为心血管事件组 101 例和非心血管事件组 131 例。分析比较 2 组患者性别、年龄、糖尿病病史、血液透析期间体重质量增长率、血生化指标等临床资料的差异, 运用 Logistic 回归分析筛选患者心血管不良事件发生的危险因素。**结果** 2 组患者透析期间体重质量增长率、糖尿病病史、NT-proBNP、收缩压变异标准差(SBP-SD)、收缩压变异系数、舒张压变异标准差(DBP-SD)、舒张压变异系数方面比较差异均有统计学意义($t/P = 7.534/0.032, 8.023/0.007, 6.464/0.023, 6.054/0.021, 5.667/0.012, 6.164/0.008, 7.537/0.004$); 多因素 Logistic 回归分析表明, NT-proBNP、SBP-SD、DBP-SD 为行 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者发生心血管不良事件的独立危险因素($OR = 49.656, P = 0.006, 95\% CI 6.043 \sim 231.344; OR = 3.423, P = 0.021, 95\% CI 1.365 \sim 9.763; OR = 5.768, P = 0.017, 95\% CI 3.573 \sim 12.546$)。**结论** 行 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者心血管不良事件与透析期间体重质量增长率、糖尿病病史、NT-proBNP 及血压变异性(BPV)相关, 其中 NT-proBNP、SBP-SD 和 DBP-SD 是发生心血管不良事件的独立危险因素。

【关键词】 维持性血液透析; 血压变异性; N 末端脑钠肽前体; 心血管事件

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.009

Analysis of correlation between serum NT-proBNP, BPV and cardiovascular events in patients with end-stage renal hypertension after maintenance hemodialysis LI Yingjie, WEI Xiaoyan, JIA Junli, WU Xiaoyun, WANG Huifang, WANG Hui, WU Qinglei, CHEN Xiaodan, SHI Xiuwen. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, China

Corresponding author: JIA Junli, E-mail: 252573825@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), blood pressure variability (BPV) and cardiovascular events in patients with end-stage renal hypertension after maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** A retrospective analysis was made of 232 cases of end-stage renal disease with hypertension treated by MHD from October 9, 2015 to January 12, 2018 in the Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Hebei Northern University. According to whether cardiovascular adverse events occurred, 101 cases were divided into cardiovascular events group and 131 cases into non-cardiovascular events group. The differences of clinical data such as sex, age, history of diabetes mellitus, and growth rate of body mass during hemodialysis and blood biochemical indexes between the two groups were analyzed and compared. The risk factors of cardiovascular adverse events were screened by logistic regression analysis. **Results** The differences in body mass growth rate, diabetes history, NT-proBNP, systolic blood pressure variation standard deviation (SBP-SD), systolic blood pressure coefficient of variation, diastolic blood pressure variation standard deviation (DBP-SD), and diastolic blood pressure coefficient of variation were compared between the two groups. Statistical significance ($t/P = 7.534/0.032, t/P = 8.023/0.007, t/P = 6.464/0.023, t/P = 6.054/0.021, t/P = 5.667/0.012, t/P = 6.164/0.008, t/P = 7.537/0.004$); Multivariate logistic regression analysis showed that NT-proBNP, SBP-SD, DBP-SD were independent risk factors for cardiovascular adverse events in patients with end-stage renal hypertension treated with MHD ($OR = 49.656, P = 0.006, 95\% CI 6.043$ to $231.344; OR = 3.423, P = 0.021, 95\% CI 1.365$ to $9.763; OR = 5.768, P =$

0.017, 95% CI 3.573 to 12.546). **Conclusion** Cardiovascular adverse events in end-stage renal hypertension patients treated with MHD were associated with body mass growth rate, diabetes history, NT-proBNP and BPV during dialysis. NT-proBNP, SBP-SD and DBP-SD were independent risk factors for cardiovascular adverse events.

【Key words】 Maintaining hemodialysis; Blood pressure variability; NT-proBNP; Cardiovascular event

维持性血液透析(maintaining hemodialysis, MHD)是终末期肾病患者治疗的主要方式^[1],主要是通过血液对流及超滤过等原理清除体内代谢废物,保持机体水电解质、酸碱等的内环境稳定^[2]。合并有高血压病的终末期肾病患者在行 MHD 过程中发生心血管不良事件的几率呈逐年上升趋势^[3],心血管事件作为终末期肾性高血压病最为主要的死亡原因,在 MHD 患者日渐增多的今天,对其风险的评估显得极为重要。有研究显示,N 末端脑钠肽前体(N-terminal probrain natriuretic peptide, NT-proBNP)可以有效预测心血管事件的发生风险^[4]。血压变异性(blood pressure variability, BPV)是反映机体在一定时间内血压波动程度的临床指标,临床常用血压标准差(standard deviation, SD)及变异系数(coefficient of variation, CV)来反映 BPV 的大小。近年来研究亦发现,BPV 与心血管不良事件的发生呈显著正相关^[5]。但是将二者应用于预测 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者心血管不良事件的发生风险,相关文献报道较少。现分析 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者血清 NT-proBNP、BPV 与心血管不良事件发生的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 10 月 9 日—2018 年 1 月 12 日河北北方学院附属第二医院肾内科行 MHD 治疗的终末期肾病伴高血压病患者 232 例作为研究对象,男 120 例,女 112 例,年龄 18~62(54.23±9.12)岁;原发病:慢性肾小球肾炎 90 例,糖尿病肾病 74 例,高血压性肾病 25 例,肾盂肾炎 16 例,梗阻性肾病 10 例,多囊肾 3 例,原因不明 14 例。所有患者行超声心动图检查,根据是否发生心绞痛、心律失常、心力衰竭、冠心病等分为心血管事件组 101 例(心绞痛 31 例,心律失常 30 例,心力衰竭 32 例,冠心病 8 例)和非心血管事件组 131 例。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①符合终末期肾病的诊断标准^[6];②年龄≥18 岁;③MHD 治疗时间≥6 个月,每周治疗 2~3 次,每次至少 4 h;④尿素清除指数(Kt/V)≥1.2,尿量<200 ml/d;⑤对本研究知情同意,能坚持家庭动态血压测定。(2)排除标准:①既往有严重心功能不全或者其他原因所致的继发性高血压病患者;②伴有急性感染或者慢性消耗性疾病等患者;

③伴有精神障碍性疾病患者;④无法配合本研究者。

1.3 血液透析方法 MHD 治疗使用德国费森尤斯 4008 型透析机及 Fx60 型血液透析器(透析器膜面积 1.5 m²),碳酸氢盐透析液(钠 138 mmol/L、钾 2.5 mmol/L、钙 1.5 mmol/L、碳酸氢根 32 mmol/L),透析液温度 36.5℃,透析液流量 500 ml/min,血管通路为自体前臂动静脉内瘘,血流量 200~250 ml/min,普通肝素抗凝。MHD 治疗时间≥6 个月,每周治疗 2~3 次,每次至少 4 h。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 基线资料收集:收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、透析龄、病程、既往病史、生活史等。

1.4.2 血生化指标检测:(1)血清 NT-proBNP 水平;(2)肾功能指标:血肌酐、尿素、尿酸等;(3)血脂指标:总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等;(4)电解质:血钠、血钙、血磷等。以上指标采用常规方法检测。

1.4.3 血压变异性(BPV)测定:使用日本 Mobil-O-Graph 型便携式动脉血压监测仪监测动态血压(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)。06:00~22:00(日间血压),每隔 30 min 测压 1 次;22:00 至次日 06:00(夜间血压),每隔 60 min 测压 1 次。参考 Rothwell 等^[7]研究方法,收缩压(SBP)和舒张压(DBP)的变异性以血压变异标准差(standard deviation, SD)及血压变异系数(coefficient of variability, CV)来表示。多次测得的平均血压值标准差记为 SD, CV = SD/平均血压。根据欧洲高血压指南^[8] ABPM 高血压标准:24 h 平均血压≥130/80 mmHg,日间平均血压≥135/85 mmHg,夜间平均血压≥125/75 mmHg,或夜间平均收缩压≥125 mmHg。杓型血压为夜间血压均值较日间血压均值下降≥10%,<10%称为非杓型血压。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件行数据统计分析。正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;对单因素分析有统计学意义的因素进行 Logistic 回归分析,寻找 MHD 治疗终末期肾性高血压病患者发生心血管不良事件的危险因素。*P* < 0.05 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 血液透析期间 2 组患者体质量增长率、伴发糖尿病及 NT-proBNP 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 1。

2.2 血压变异性参数比较 心血管事件组患者 SBP-SD、SBP-CV、DBP-SD、DBP-CV 均显著高于非心血管事件组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而 2 组患者 SBP、DBP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患者血液透析期间血压参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 非心血管事件组 ($n = 131$) | 心血管事件组 ($n = 101$) | t 值 | P 值 |
|--------|--------------------------|-------------------------|-------|-------|
| SBP | 142.46 ± 13.57 | 144.76 ± 15.68 | 0.045 | 0.921 |
| DBP | 95.24 ± 8.35 | 97.87 ± 9.36 | 0.156 | 0.854 |
| SBP-SD | 9.26 ± 2.35 | 18.68 ± 5.83 | 6.054 | 0.021 |
| SBP-CV | 6.28 ± 4.79 | 12.72 ± 5.59 | 5.667 | 0.012 |
| DBP-SD | 4.89 ± 2.68 | 10.25 ± 4.57 | 6.164 | 0.008 |
| DBP-CV | 5.68 ± 3.28 | 13.16 ± 5.39 | 7.537 | 0.004 |

2.3 相关危险因素分析 将血液透析期间体质量增长率、伴发糖尿病、NT-proBNP、SBP-SD、SBP-CV、DBP-SD 及 SBP-CV 纳入多因素 Logistic 回归分析发现, NT-proBNP、SBP-SD、DBP-SD 是行 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者发生心血管不良事件的独立危险因素, 见表 3。

3 讨论

终末期肾性高血压病是由于多种原因所导致, 但是以容量增加导致血压升高者占多数。国外报道肾性高血压病主要由肾动脉内膜动脉粥样硬化、肾动脉纤维组织肌性增生引起^[9], 本文纳入对象中诱因以肾动脉内膜动脉粥样硬化为主, 其次为因肾动脉纤维组织肌性增生所致, 与上述报道结果相符。

由于肾脏严重受损, 肾素分泌和血容量的正常调节机制受到破坏, 因而肾素分泌增加, 引起水钠潴留, 最终使血压升高^[10]。终末期肾性高血压病与心血管疾病病死率密切相关, 而且心血管疾病是终末期肾性

表 1 2 组维持性血液透析终末期肾性高血压病患者基线资料比较

| 指标 | 非心血管事件组($n = 131$) | 心血管事件组($n = 101$) | t/χ^2 值 | P 值 |
|--|----------------------|---------------------|--------------|-------|
| 男/女(例) | 75/56 | 45/56 | 0.042 | 0.921 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 53.46 ± 9.23 | 52.59 ± 7.87 | 0.143 | 0.845 |
| 病程($\bar{x} \pm s$, 年) | 2.36 ± 0.12 | 2.45 ± 0.23 | 0.893 | 0.462 |
| 诱因[例(%)] | | | | |
| 肾动脉内膜动脉粥样硬化 | 83(63.36) | 67(66.34) | 0.765 | 0.147 |
| 肾动脉纤维组织肌性增生 | 48(36.64) | 34(33.66) | 0.833 | 0.904 |
| 透析龄($\bar{x} \pm s$, 月) | 8.98 ± 1.32 | 9.13 ± 1.37 | 0.194 | 0.823 |
| 体质量增长率($\bar{x} \pm s$, %) | 4.41 ± 1.53 | 6.79 ± 1.67 | 7.534 | 0.032 |
| BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 22.43 ± 2.21 | 22.78 ± 2.35 | 0.153 | 0.730 |
| 伴发病[例(%)] | | | | |
| 糖尿病 | 19(14.50) | 42(41.58) | 8.023 | 0.007 |
| 高脂血症 | 43(32.82) | 35(34.65) | 0.952 | 0.192 |
| 高磷血症 | 29(22.14) | 26(25.74) | 0.776 | 0.864 |
| 吸烟史 | 53(40.46) | 38(37.62) | 0.867 | 0.824 |
| 饮酒史 | 40(30.53) | 27(26.73) | 0.653 | 0.105 |
| 血生化指标($\bar{x} \pm s$) | | | | |
| 血浆白蛋白(g/L) | 37.45 ± 3.04 | 39.56 ± 3.51 | 2.534 | 0.112 |
| 血红蛋白(g/L) | 115.37 ± 14.34 | 112.89 ± 13.67 | 1.145 | 0.223 |
| 血清钙(mmol/L) | 2.23 ± 0.14 | 2.34 ± 0.25 | 0.347 | 0.324 |
| 血清磷(mmol/L) | 2.72 ± 0.34 | 2.13 ± 0.64 | 0.845 | 0.312 |
| 血清钠(mmol/L) | 136.78 ± 3.23 | 138.35 ± 4.31 | 0.415 | 0.367 |
| 钙磷乘积(mmol ² /L ²) | 5.32 ± 0.48 | 5.45 ± 1.23 | 0.756 | 0.316 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 4.37 ± 0.67 | 4.58 ± 0.43 | 1.934 | 0.271 |
| 低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L) | 2.68 ± 0.78 | 3.08 ± 1.07 | 2.166 | 0.120 |
| 高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L) | 1.13 ± 0.12 | 0.96 ± 0.06 | 0.723 | 0.356 |
| 尿素(mmol/L) | 33.67 ± 7.23 | 32.45 ± 6.59 | 0.934 | 0.219 |
| 肌酐(μ mol/L) | 898.34 ± 24.45 | 921.45 ± 28.52 | 2.754 | 0.093 |
| 尿酸(μ mol/L) | 393.23 ± 27.45 | 412.23 ± 34.68 | 0.843 | 0.347 |
| NT-proBNP(ng/L) | 4.35 ± 0.24 | 7.65 ± 0.76 | 6.464 | 0.023 |

表 3 心血管不良事件发生的多因素 Logistic 回归分析

| 因素 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|--------|-----------------|
| 体质量增长率 | 0.843 | 0.921 | 26.332 | 0.072 | 6.159 | 1.688 ~ 8.543 |
| 伴发糖尿病 | 1.853 | 0.941 | 5.462 | 1.382 | 2.173 | 0.879 ~ 2.445 |
| NT-proBNP | 3.943 | 1.043 | 13.155 | 0.006 | 49.656 | 6.043 ~ 231.344 |
| SBP-SD | 0.065 | 0.431 | 12.554 | 0.021 | 3.423 | 1.365 ~ 9.763 |
| DBP-SD | 1.521 | 1.256 | 22.427 | 0.017 | 5.768 | 3.573 ~ 12.546 |
| SBP-CV | 1.654 | 2.865 | 45.532 | 0.082 | 7.879 | 5.678 ~ 121.659 |
| DBP-CV | 2.875 | 5.889 | 49.096 | 0.073 | 8.984 | 3.238 ~ 32.769 |

高血压患者的主要死因,病死率约占 50%^[11]。目前,不良心血管事件亦是终末期肾病患者在 MHD 过程中的主要死亡原因之一^[12-13]。合并有高血压病、糖尿病等疾病更易使患者发生心血管不良事件^[14-17]。近年来研究证实,BPV 与 MHD 患者心血管不良事件密切相关,并且研究还指出终末期肾性高血压病患者靶器官损害进展与心血管病病死率呈显著正相关,而且独立于平均血压水平的 BPV 大小与靶器官损害密切相关,即 BPV 越高靶器官损害就越明显^[18-19]。

正常人血压的昼夜变化称为“杓型”,即夜间血压波动低于日间血压波动,而且一天内波动幅度约为 25%,此为机体心血管系统正常调节所致。而多数 MHD 患者昼夜血压表现为“非杓型”,即夜间血压甚至超过日间血压或者下降不明显,有研究者发现此类患者心功能损害较为严重^[20]。另有研究表明,NT-proBNP 可以早期预测 MHD 患者心血管事件的发生^[21]。因此,本研究拟探讨 BPV、NT-proBNP 与行 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者心血管事件发生的相关性。

本研究 232 例 MHD 患者中有 101 例发生心血管不良事件,发生率为 43.53%,与豆利军等^[22]报道结果相近。Shen 等^[23]在对维持性血液透析终末期肾性高血压病患者的一项研究发现,透析期间患者发生的主要心血管不良事件包括心绞痛、左心室肥厚、心律失常、心力衰竭、冠心病,以心绞痛较多,但多无需特殊干预,与本研究结果一致。本研究根据 MHD 期间有无心血管不良事件发生分为非心血管事件组与心血管事件组,分析 2 组患者基线资料及临床指标之间的差异,结果发现 2 组患者血液透析期间体质量增长率、伴发糖尿病、血清 NT-proBNP 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明以上因素与 MHD 患者心血管不良事件的发生密切相关,与赵海丹等^[24]研究结果一致。另外本研究结果还显示,血液透析期间 2 组患者 SBP-SD、SBP-CV、DBP-SD 及 SBP-CV 方面差异亦有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),即心血管事件组患者血压波动性明显高于非血管事件组患者,充

分说明患者行 MHD 时动态血压波动呈“非杓型”可增加心血管不良事件的发生率,与王葳等^[25]报道结果相符。

本研究进一步对心血管不良事件相关影响因素行多因素 Logistic 回归分析发现,NT-proBNP、SBP-SD、DBP-SD 是行 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者发生心血管不良事件的独立危险因素。NT-proBNP 是由心肌细胞合成的血清标志物,当室壁张力过大时会加快心肌细胞对 NT-proBNP 的合成和分泌。终末期肾病患者 NT-proBNP 排出能力下降,故血浆中 NT-proBNP 浓度升高,由于血液透析患者肾功能下降,故使心血管事件的危险性明显增加^[20]。BPV 是高血压病患者靶器官损害的重要危险因素,而 SBP-SD、DBP-SD 是反映 BPV 的主要指标,当 SBP-SD、DBP-SD 不稳定时可以增加心血管不良事件的发生风险^[26]。上述研究结论可以进一步证实本研究结论的可靠性。所以针对以上高危因素给予及时有效的干预措施可以降低心血管不良事件的发生率,保证患者透析安全,使患者获益。

综上所述,行 MHD 治疗的终末期肾性高血压病患者心血管不良事件与血液透析期间体质量增长率、糖尿病病史、NT-proBNP 及 BPV 相关,其中 NT-proBNP、SBP-SD 和 DBP-SD 作为发生心血管不良事件的独立危险因素应该引起临床高度重视,早期筛查高危患者并且给予积极的干预措施,以保证患者透析安全。

利益冲突:无

作者贡献声明

李迎婕、魏晓岩、贾军利:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;吴晓芸、王会芳、王慧:协助开展试验,论文修改;吴清雷、陈晓丹、时秀文:协助试验,数据统计学分析

参考文献

[1] Altintas S, Cardinaels EP, Versteyleen MO, et al. Unstable coronary plaque characteristics are associated with high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2016, 10(1): 82-88. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.10.001. Epub 2015 Oct 10.
 [2] Radwan H, Selem A, Ghazal K. Reply to: N-terminal pro brain na-

- triuretic peptide in coronary artery disease[J]. J Saudi Heart Assoc, 2015, 27(3):225. DOI: 10.1016/j.jsha.2015.04.002.
- [3] Shao M, Huang C, Li Z, et al. Effects of glutamine and valsartan on the brain natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide of patients with chronic heart failure[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(1):82-86. DOI: 10.12669/pjms.311.6302.
- [4] 赵慧慧,许丁. NT-pro BNP 对心力衰竭患者疗效及预后评估价值[J]. 现代仪器与医疗, 2015, (5):101-102, 107. DOI: 10.11876/mimt201505039.
- [5] Mezue K, Goyal A, Pressman GS, et al. Blood Pressure Variability Predicts Adverse Events and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Post-Hoc Analysis of the SPRINT Trial[J]. Am J Hypertens, 2017, 31(1):48-52. DOI: 10.1093/ajh/hpx128.
- [6] 张冬,孙雪峰. 终末期肾病患者心血管疾病的诊断与防治[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(1):65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2012.01.022.
- [7] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension [J]. Lancet, 2010, 375(9718):895-905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
- [8] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension[J]. Blood Press, 2014, 23(1):3-16. DOI: 10.3109/08037051.2014.868629. Epub 2013 Dec 20.
- [9] Vaughan ED Jr. Curable renal hypertension: renin, marker or cause Question answered[J]. Am J Hypertens, 2014, 27(8):1000-1003. DOI: 10.1093/ajh/hpu111.
- [10] 陈秀英. 终末期肾病高血压血液透析治疗的临床分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(1):39-41. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.01.020.
- [11] 霍凤兰. 终末期肾病患者维持性血液透析中发生相关高血压易患因素分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(19):54-55. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.19.026.
- [12] Naveen V, Vengamma B, Mohan A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and short term prognosis in acute ischemic stroke[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2015, 18(4):435-440. DOI: 10.4103/0972-2327.165478.
- [13] Sabayan B, van Buchem MA, de Craen AJM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and abnormal brain aging The AGES-Reykjavik study[J]. Neurology, 2015, 85(9):813-820. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001885. Epub 2015 Jul 31.
- [14] Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: longterm follow-up of a randomized clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(4):543-549. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.
- [15] 李玉平,徐海燕,刘翻利,等. 甲状旁腺切除术治疗终末期血液透析患者 SHPT 疗效及对肿瘤样钙质沉着、血清 FGF23 水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11):1229-1232, 1237. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.11.011.
- [16] 何志婷,刘琼,梁维,等. 尿激酶联合阿加曲班对维持性血液透析患者长期血管通路急性血栓形成后溶栓治疗及预防的效果[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(9):909-913. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.09.011.
- [17] 贺丽娟,梁伟,王青,等. 终末期肾病患者持续性非卧床腹膜透析对铁代谢及预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(8):794-798. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.08.009.
- [18] 李子芊. 维持性血液透析患者血压变异与心血管疾病研究进展[J]. 中国血液净化, 2015, 14(2):116-119. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2015.02.014.
- [19] 胡文莉,孙岩,郭辉,等. 维持性血液透析患者颈动脉钙化情况和血流参数的变化[J]. 中国医药, 2018, 13(11):1716-1719. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.11.029.
- [20] 赵景新,张永艳,陶楠楠,等. 维持性血液透析患者血压变异性与左心室肥厚的相关性分析[J]. 医学综述, 2017, 23(7):1450-1453. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.07.045.
- [21] 徐超,毕伟红. 血清 Cys-C、NT-proBNP 与维持性血液透析患者心血管事件关系分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(7):958-960. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.07.040.
- [22] 豆利军,王国平,闵瘤芳,等. 维持性血液透析患者血胱抑素、NT-proBNP 水平与心血管事件发生的相关性分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(26):2929-2931. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.26.027.
- [23] Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, et al. Outcomes After Warfarin Initiation in a Cohort of Hemodialysis Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(4):677-688. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.019.
- [24] 赵海丹,高冬梅,李明旭. 血液透析时血压变异性对维持性血液透析患者心血管事件的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 31(21):3524-3526. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.21.019.
- [25] 王葳,于秀峙,王巍巍,等. 维持性血液透析患者血压变异性的影响因素分析[J]. 中国血液净化, 2016, 15(11):612-615. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2016.11.008.
- [26] 王靖,王晋生,李娜,等. 伴有高血压的维持性血液透析患者透析期间血压节律变化特点及干预研究[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(5):528-532. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2018.05.008.

(收稿日期:2018-12-13)

核苷类抗病毒药物联合微生态制剂治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者的临床效果

侯慧, 刘慧敏, 周丽莉, 刘晶, 何思锐, 李可

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院消化内科(侯慧、刘慧敏、刘晶、何思锐、李可); 超声科(周丽莉)
通信作者: 李可, E-mail: 649034284@qq.com

【摘要】目的 观察核苷类抗病毒药物联合微生态制剂治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月新疆医科大学第五附属医院消化内科住院的 HBV 感染失代偿期肝硬化患者 82 例作为研究对象。采用随机数字表法分为 2 组, 每组 41 例。对照组给予常规治疗 + 恩替卡韦分散片, 观察组在对照组基础上口服双歧杆菌三联活菌胶囊, 2 组均治疗 48 周。比较 2 组患者临床疗效、肝功能指标、肝纤维化指标、肝脾影像学指标以及抗病毒相关指标。**结果** 观察组总有效率为 95.12%, 高于对照组的 80.49% ($\chi^2 = 4.100, P = 0.043$); 与治疗前比较, 2 组患者治疗 24 周、48 周后 ALT、AST、TBil、LN、HA、PCⅢ、CIV、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度水平均明显降低, Alb 明显升高 ($P < 0.01$), 且观察组 48 周后各项指标改善均优于对照组 ($t/P = 16.287/0.000, 15.276/0.000, 8.482/0.000, 5.163/0.002, 9.762/0.000, 15.262/0.000, 14.732/0.000, 10.824/0.000, 3.647/0.017, 11.636/0.000, 9.842/0.000$); 2 组 HBV-DNA 水平显著下降且观察组降低优于对照组 ($t = 5.264, P = 0.000$), HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均显著高于对照组 ($\chi^2/P = 4.100/0.043, 4.479/0.034$)。**结论** 核苷类抗病毒药物联合微生态制剂治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者具有良好的临床疗效, 能够明显改善肝功能、减轻肝纤维化程度, 并能有效抑制 HBV 复制, 具有一定的临床推广应用价值。

【关键词】 核苷类抗病毒药物; 微生态制剂; 乙型肝炎病毒感染; 肝硬化, 失代偿期; 临床疗效

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.010

Clinical effect of nucleoside antiviral drugs combined with microecological agents in the treatment of decompensated cirrhosis due to HBV infection HOU Hui, LIU Huimin, ZHOU Lili, LIU Jing, HE Sirui, LI Ke. Department of Gastroenterology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University Urumqi, Xinjiang Province, Urumqi 830011, China
Corresponding author: LI Ke, E-mail: 649034284@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of nucleoside antiviral drugs combined with microecological agents in the treatment of Decompensated Hepatocirrhosis due to HBV infection. **Methods** From January 2014 to January 2016, 82 patients with decompensated liver cirrhosis due to HBV infection in the Department of Gastroenterology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected as the study subjects. Random number table method was used to divide them into two groups, 41 cases in each group. The control group was given routine treatment plus entecavir dispersible tablets, while the observation group was given Bifidobacterium triple viable capsules on the basis of the control group. Both groups were treated for 48 weeks. The clinical efficacy, liver function index, liver fibrosis index, liver and spleen imaging index and anti-virus related index were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (95.12% vs. 80.49%, $\chi^2 = 4.100, P = 0.043$). Compared with before treatment, after treatment for 24 weeks and 48 weeks, ALT, AST, TBil, LN, The levels of HA, PCIII, CIV, portal vein diameter, spleen vein diameter and spleen thickness were significantly decreased, Alb was significantly increased ($P < 0.01$), and the improvement of all indexes in the observation group was better than that of the control group ($t/P = 16.287/0.000, t/P = 15.276/0.000, t/P = 8.482/0.000, t/P = 5.163/0.002, t/P = 9.762/0.000, t/P = 15.262/0.000, t/P = 14.732/0.000, t/P = 10.824/0.000, t/P = 3.647/0.017, t/P = 11.636/0.000, t/P = 9.842/0.000$); the liver function and liver fibrosis index of the observation group were significantly lower than the control group at the same time ($P < 0.01$). The levels of HBV DNA in the two groups decreased significantly and the observation group decreased better than the control group ($t = 5.264, P = 0.000$). The HBV DNA negative rate and HBeAg negative rate were significantly higher than the control group ($\chi^2/P =$

4.100/0.043, $\chi^2/P = 4.479/0.034$). **Conclusion** Nucleoside antiviral drugs combined with microecological agents have good clinical efficacy in the treatment of decompensated hepatocirrhosis Patients with HBV infection. It can significantly improve liver function, reduce the degree of liver fibrosis, and effectively inhibit HBV replication. It has certain clinical application value.

【Key words】 Nucleoside antiviral drugs; Microecological agents; Decompensated hepatocirrhosis; Clinical efficacy

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是危害人类健康常见的传染病之一,亦是引起肝硬化最主要的病因。肝纤维化是肝炎转变成肝硬化最重要的阶段,并且可影响患者的预后,是肝硬化失代偿期治疗的重要环节。HBV 持续性复制,可导致肝恶性肿瘤的发生^[1],因此,有效抑制 HBV 复制是临床治疗中的关键。由于 HBV 感染的存在,单纯护肝药物不能阻止病情恶化,因此需要加用抗病毒药物。恩替卡韦是临床上最常用的核苷类抗病毒药物,能够特异性抑制 HBV DNA 聚合酶的反转录酶活性,最终抑制 HBV 复制^[2]。微生态制剂双歧杆菌三联活菌胶囊可以改善肠道菌群环境,改善患者症状^[3]。本研究观察核苷类抗病毒药物联合微生态制剂治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月新疆医科大学第五附属医院消化内科住院的 HBV 感染失代偿期肝硬化患者 82 例作为研究对象。采用随机数字表法分为 2 组,每组 41 例。对照组:男 25 例,女 16 例,年龄 32~73(51.45 ± 8.74)岁;乙肝病史(15.17 ± 6.34)年,肝硬化病史(7.42 ± 2.58)年;有家族史 32 例,既往治疗病史 28 例;合并高血压 14 例,糖尿病 12 例,冠心病 8 例。观察组:男 21 例,女 20 例,年龄 34~72(50.35 ± 8.43)岁;乙肝病史(16.53 ± 5.84)年,肝硬化病史(7.05 ± 2.43)年;有家族史 26 例,既往治疗病史 25 例;合并高血压 20 例,糖尿病 15 例,冠心病 14 例。2 组患者的性别、年龄、乙肝病史、肝硬化病史、家族史、既往治疗病史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,所有患者/家属均签订知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①所有患者符合 2015 年慢性乙型肝炎防治指南诊断标准^[4];②失代偿期肝硬化的诊断符合《内科学》8 版诊断标准^[5];③e 抗原阳性,且 HBV DNA 载量 $\geq 10^4$ cps/ml。(2)排除标准:①同时合并其他类型病毒性肝炎、酒精性肝病等肝脏疾病;②严重的心脑血管及肺、肾等疾病;③参与本研究前 3 个月内接受过治疗的患者;④拒绝参与本次研究的患者。

1.3 治疗方法 患者均进行常规保肝、对症治疗。对照组口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司生产)0.5 mg/次,1 次/d。观察组在对照组基础上口服双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂有限公司生产)630 mg/次,3 次/d;2 组均治疗 48 周。

1.4 观察指标与方法 (1)治疗前及治疗 24 周、48 周后,所有患者晨起空腹状态下采集肘静脉血 2 管,采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪测定肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Alb)和总胆红素(TBil)水平;FibroScan 无创肝纤维化测定仪测定肝纤维化指标:层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)和Ⅳ型胶原(CⅣ)水平。(2)Acuson S3000 彩色超声测定肝脾影像学指标:门静脉内径(Dpv)、脾静脉内径(Dsv)和脾脏厚度;病毒学指标:HBV-DNA 水平、HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 血清学转阴率。(3)不良反应,主要包括胃肠道反应、腹痛、过敏症状等。

1.5 临床疗效判断标准^[6] 显效:临床主要症状消失,肝功能恢复正常,HBV DNA 定性检查阴性;有效:临床主要症状明显改善,肝功能较前改善 50% 以上,HBV DNA 载量下降 $\geq 2 \times 10^5$ cps/ml;无效:临床主要症状无明显改善或者加重,HBV DNA 定性检查阳性。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内不同时间比较采用 F 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组的总有效率为 95.12%,高于对照组的 80.49% ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|--------------|----|-------------|-----------|----------|------------------|
| 对照组 | 41 | 16(39.02) | 17(41.46) | 8(19.51) | 80.49 |
| 观察组 | 41 | 21(51.22) | 18(43.90) | 2(4.88) | 95.12 |
| U/χ^2 值 | | $U = 4.355$ | | | $\chi^2 = 4.100$ |
| P 值 | | 0.037 | | | 0.043 |

2.2 2 组患者肝功能比较 与治疗前比较,治疗 24 周、48 周后,2 组 ALT、AST、TBil 水平均明显降低,Alb 明显升高($P < 0.01$);且观察组改善程度明显优于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.3 2 组患者肝纤维化指标比较 与治疗前比较,治疗 24 周、48 周后,2 组 LN、HA、PCⅢ 和 CIV 水平均明显降低,且观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 2 组患者肝脾影像学比较 与治疗前比较,治疗 24 周、48 周后,2 组 Dpv、Dsv、脾脏厚度均明显降低,且

观察组低于对照组($P < 0.05$ 或 0.01),见表 4。

2.5 2 组患者抗病毒相关指标比较 治疗后,2 组 HBV-DNA 水平显著下降,观察组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率均显著高于对照组,2 组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.6 不良反应比较 治疗过程中,观察组发生恶心、呕吐 1 例,皮肤过敏 1 例;对照组恶心、呕吐 2 例,腹痛 1 例,皮肤过敏 1 例,经过对症治疗后,均病情好转。2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组 别 | 时间 | ALT(U/L) | AST(U/L) | Alb(g/L) | TBil($\mu\text{mol/L}$) |
|-------------------|---------|--------------------|--------------------|------------------|---------------------------|
| 对照组 ($n=41$) | 治疗前 | 126.24 \pm 31.86 | 138.61 \pm 21.46 | 25.84 \pm 3.36 | 64.37 \pm 6.82 |
| | 治疗 24 周 | 103.42 \pm 13.72 | 96.17 \pm 13.53 | 31.53 \pm 2.72 | 43.26 \pm 4.64 |
| | 治疗 48 周 | 77.35 \pm 8.46 | 69.46 \pm 5.67 | 41.63 \pm 5.68 | 25.33 \pm 2.57 |
| 观察组 ($n=41$) | 治疗前 | 124.47 \pm 30.56 | 142.43 \pm 25.64 | 26.25 \pm 3.14 | 66.27 \pm 6.53 |
| | 治疗 24 周 | 86.73 \pm 9.84 | 65.84 \pm 8.34 | 35.42 \pm 3.16 | 26.75 \pm 3.43 |
| | 治疗 48 周 | 43.62 \pm 5.26 | 37.54 \pm 4.72 | 56.27 \pm 6.38 | 13.61 \pm 1.15 |
| F/P 对照组内值 | | 10.057/0.000 | 7.135/0.000 | 6.472/0.000 | 11.172/0.000 |
| F/P 观察组内值 | | 9.486/0.000 | 7.486/0.000 | 8.286/0.000 | 12.172/0.000 |
| F/P 治疗 24 周后组间值 | | 13.572/0.000 | 12.436/0.000 | 8.028/0.000 | 12.541/0.000 |
| F/P 治疗 48 周后组间值 | | 16.287/0.000 | 15.276/0.000 | 9.842/0.000 | 8.482/0.000 |

表 3 2 组患者治疗前后肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组 别 | 时间 | LN($\mu\text{g/L}$) | HA($\mu\text{g/L}$) | PCⅢ($\mu\text{g/L}$) | CIV($\mu\text{g/L}$) |
|-------------------|---------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组 ($n=41$) | 治疗前 | 365.42 \pm 41.83 | 426.35 \pm 65.36 | 453.41 \pm 57.26 | 412.53 \pm 45.82 |
| | 治疗 24 周 | 254.18 \pm 36.42 | 236.42 \pm 42.85 | 324.76 \pm 36.37 | 328.46 \pm 36.81 |
| | 治疗 48 周 | 156.34 \pm 26.52 | 142.63 \pm 32.76 | 187.46 \pm 23.72 | 163.27 \pm 21.86 |
| 观察组 ($n=41$) | 治疗前 | 371.16 \pm 39.57 | 419.72 \pm 63.85 | 447.15 \pm 55.34 | 416.47 \pm 46.23 |
| | 治疗 24 周 | 186.47 \pm 28.95 | 194.24 \pm 34.61 | 263.41 \pm 27.58 | 254.67 \pm 29.49 |
| | 治疗 48 周 | 86.35 \pm 21.43 | 87.44 \pm 28.73 | 102.62 \pm 18.65 | 87.49 \pm 12.85 |
| F/P 对照组内值 | | 9.482/0.000 | 7.514/0.000 | 11.075/0.000 | 8.264/0.000 |
| F/P 观察组内值 | | 10.831/0.000 | 8.942/0.000 | 9.617/0.000 | 11.281/0.000 |
| F/P 治疗 24 周后组间值 | | 9.146/0.000 | 11.368/0.000 | 5.368/0.001 | 13.582/0.000 |
| F/P 治疗 48 周后组间值 | | 5.163/0.002 | 9.762/0.000 | 15.262/0.000 | 14.732/0.000 |

表 4 2 组患者治疗前后肝脾影像学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mm)

| 组 别 | 时间 | Dpv | Dsv | 脾脏厚度 |
|-------------------|---------|------------------|------------------|------------------|
| 对照组 ($n=41$) | 治疗前 | 13.86 \pm 1.42 | 11.73 \pm 1.24 | 43.36 \pm 4.45 |
| | 治疗 24 周 | 13.26 \pm 1.17 | 10.62 \pm 1.17 | 41.26 \pm 4.13 |
| | 治疗 48 周 | 12.35 \pm 1.25 | 9.86 \pm 1.06 | 39.46 \pm 3.52 |
| 观察组 ($n=41$) | 治疗前 | 13.92 \pm 1.37 | 12.06 \pm 1.18 | 43.52 \pm 4.37 |
| | 治疗 24 周 | 11.46 \pm 1.23 | 9.15 \pm 1.08 | 38.64 \pm 4.17 |
| | 治疗 48 周 | 10.63 \pm 1.07 | 8.46 \pm 1.02 | 34.83 \pm 3.24 |
| F/P 对照组内值 | | 5.124/0.005 | 6.872/0.000 | 4.527/0.009 |
| F/P 观察组内值 | | 9.486/0.000 | 10.725/0.000 | 6.165/0.000 |
| F/P 治疗 24 周后组间值 | | 5.367/0.000 | 4.684/0.021 | 4.235/0.028 |
| F/P 治疗 48 周后组间值 | | 10.824/0.000 | 3.647/0.017 | 11.636/0.000 |

表 5 2 组患者治疗前后抗病毒相关指标比较

| 组别 | 例数 | HBV-DNA 水平 (IU/ml) | | HBV-DNA 转阴率 [例(%)] | HBeAg 转阴率 [例(%)] |
|--------------|----|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 对照组 | 41 | $(5.46 \pm 0.68) \times 10^5$ | $(8.64 \pm 1.26) \times 10^2$ | 33(80.49) | 31(75.61) |
| 观察组 | 41 | $(5.51 \pm 0.65) \times 10^5$ | $(4.87 \pm 0.53) \times 10^2$ | 39(95.13) | 38(92.69) |
| t/χ^2 值 | | 0.064 | 5.264 | 4.100 | 4.479 |
| P 值 | | 0.342 | 0.000 | 0.043 | 0.034 |

3 讨论

肝硬化是由各种原因引起的慢性肝病,是一种不可逆转性疾病,进入晚期后,可并发上消化道出血、腹水、肝性脑病、感染等并发症。当发展为肝硬化后肝功能逐渐恶化,考虑与细胞外基质的生成与降解之间平衡失调导致肝脏纤维大量沉积有关^[7-8]。临床上,早期发现、早期治疗并积极治疗肝硬化各种并发症,是治疗的主要目标^[9]。对于 HBV 感染肝硬化患者,由于 HBV 感染的存在,可影响人体免疫系统,引起免疫功能失调,淋巴细胞无法准确区分正常细胞和异常细胞,引起肝脏产生炎性反应,最终引起肝纤维化甚至肝硬化的发生^[10-11]。抑制病毒复制以及清除持续存在的病毒是治疗的关键。因此,对于 HBV 感染肝硬化患者进行抗病毒治疗可延缓病情进展,提高患者生存质量。由于干扰素对于失代偿期肝硬化患者已失去最佳治疗时机,因此口服核苷类抗病毒药物是最佳的选择。

恩替卡韦是目前临床上最常用的鸟嘌呤核苷类抗病毒药物,具有起效快、变异率低的特点。能够转变为三磷酸核苷类似物,与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷相互竞争,特异性抑制 HBV DNA 聚合酶的反转录酶活性,最终抑制 HBV 复制^[12-13]。研究表明,恩替卡韦治疗 HBV 感染或 HBV 感染性肝硬化疾病具有较好的临床疗效,明显优于拉米夫定和阿德福韦酯^[14-15]。因此,恩替卡韦已成为目前临床上抗 HBV 的首选药物。

HBV 感染患者通常会因肝功能损伤,引起胆汁分泌、肠蠕动功能异常,使得体内杆菌科细菌数量异常,导致肠道黏膜破坏而导致肠道菌群失调^[16-17]。由于肠道菌群是一个复杂多样、动态变化的微生物群体,并且随着近年来对于“肠-肝轴”概念的深入研究,肝脏疾病和肠道菌群失调的联系越来越多受到重视。肝硬化患者体内的肠杆菌科细菌异常增多,而血浆内毒素水平与肠杆菌科细菌数量呈正相关,过度繁殖的肠杆菌科细菌产生大量的内毒素释放到肠腔内,抑制肠上皮细胞的蛋白质合成,继而导致肠道屏障受损,出现细菌易位和肠道菌群失调,菌群失调又会加重肠道杆菌科细菌的过度繁殖,形成恶性循环^[18-19]。双歧杆菌三联活菌是一种肠道益生菌,可直接补充人体正常的生

理细菌,抑制或清除肠道中致病菌,减少肠源性毒素的产生,从而调整肠道菌群平衡,对于促进营养的吸收,合成机体所需的维生素,激发机体免疫力具有良好的功效。赵云等^[20]联合运用恩替卡韦和微生态制剂治疗乙肝肝硬化患者取得较好疗效。

研究表明,ALT、AST、Alb、TBil 是临床上反映肝功能的主要指标^[21-22];LN、HA、PC III 和 C IV 是反映肝纤维化程度最常用的指标^[23-24];Dpv、Dsv 和脾脏厚度影像学指标能够客观的反映肝脏结构变化情况,具有简单易行等特点^[25-26];HBV-DNA 水平、HBV-DNA 转阴率和 HBeAg 转阴率则是评价各种 HBV 感染性肝脏疾病抗病毒治疗疗效的金标准^[27-28]。本研究显示,治疗后,观察组的总有效率高于对照组,ALT、AST、TBil、LN、HA、PC III、C IV、Dpv、Dsv、脾脏厚度、HBV-DNA 下降水平显著优于对照组,Alb、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转换率显著高于对照组。表明核苷类抗病毒药物联合微生态制剂治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者具有良好的临床疗效,可以延缓肝硬化病情进展^[29-30]。

综上所述,核苷类抗病毒药物联合微生态制剂治疗 HBV 感染失代偿期肝硬化患者具有良好的临床疗效,能够明显改善肝功能、减轻肝纤维化程度,并能有效抑制 HBV 复制,具有一定的临床推广应用价值。

利益冲突:无

作者贡献声明

侯慧:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘慧敏、周丽莉、刘晶:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;何思锐:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李可:进行统计学分析,论文终审

参考文献

- [1] Huang YJ, Chang CS, Peng YC, et al. On-treatment HBV DNA dynamics predict virological breakthrough in entecavir-treated HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. PLoS One, 2017, 12 (3): e0174046. DOI: 10.1371/journal.pone.0174046.
- [2] 龚诗,苏海飞,苏雪梅,等. 复方丹参片联合核苷类抗病毒药物对乙型肝炎肝硬化患者纤维化指标及网织红细胞参数的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (15): 3370-3372. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-154056.
- [3] 林小萍,侯卫平,陆军平,等. 恩替卡韦联合微生态制剂对乙肝

- 肝硬化患者肝功能及预后的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(6):993-995. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.06.041.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12):888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
- [5] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014:419-423.
- [6] 杨立新, 吴雅梅, 张海涛, 等. 恩替卡韦联合强肝丸与复方鳖甲软肝片治疗 HBeAg 阳性的 HBV 感染失代偿期肝硬化疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24):2669-2672. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.24.014.
- [7] 刘斌, 张国顺, 杨美荣, 等. 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(18):2892-2897. DOI:10.11569/wcjd.v24.i18.2892.
- [8] 张国顺, 刘斌, 方正亚, 等. HBV 感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(22):3422-3427. DOI:10.11569/wcjd.v24.i22.3422.
- [9] 赵立新, 卢天虎, 庄海, 等. 回顾性分析拉米夫定联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4):91-93.
- [10] 赵子龙, 康海燕, 张志, 等. 阿德福韦酯联合拉米夫定与恩替卡韦单药治疗乙型肝炎肝硬化疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(33):3716-3718. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.33.025.
- [11] 安子英, 盛秋菊, 张翀, 等. 直接抗病毒药物治疗丙型肝炎肝硬化早期抗病毒疗效及安全性临床实践研究[J]. 传染病信息, 2016, 29(2):81-84. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2016.02.005.
- [12] 袁刚, 胡爱荣, 胡耀仁, 等. 恩替卡韦和阿德福韦酯治疗代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效及远期预后[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(2):170-174. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2018.02.010.
- [13] 蔡敏, 周慧, 刘娜, 等. 拉米夫定联合阿德福韦酯对比恩替卡韦单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2016, 27(27):3814-3817. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.24.
- [14] Han Y, Zeng A, Liao H, et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42:168-175. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.022.
- [15] 陈邦涛, 冯旭娇, 宋少娟, 等. 恩替卡韦与拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者 48 周疗效 Meta 分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3):305-309. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.03.013.
- [16] 范晓棠, 张建庆, 马海林, 等. 慢性乙型肝炎肝硬化合并肝癌患者不同组织微小 RNA 的差异表达[J]. 中国医药, 2017, 12(8):1180-1184. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.08.016.
- [17] 李晓永, 尚华, 葛保民, 等. HBV 感染失代偿期肝硬化并发慢加急性肝衰竭患者的临床特点及预后危险因素分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11):1238-1241. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.11.013.
- [18] 马慧敏, 孙志宏, 孟和·毕力格. 肠道微生物与肝硬化及其并发症的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(7):855-860. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201707026.
- [19] 张真玲, 段志军. 肠肝轴-肝病防治中的重要目标[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(23):3454-3460. DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3454.
- [20] 赵云, 朱培福. 恩替卡韦联合微生态制剂对乙型肝炎肝硬化患者肝功能、HBV-DNA 和肝纤维化指标的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(5):759-761. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.05.030.
- [21] 杨进山, 王宏旭. 多项血清生化指标检测在乙型肝炎后肝硬化诊断中的价值探讨[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(8):1364-1366. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.08.026.
- [22] 郑能. 肝硬化患者血清中脂联素、内毒素水平与肝硬化患者肝功能及生化指标的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(13):1599-1601.
- [23] 邓林, 张凡, 钱晨雨. HBV 感染者肝纤维化四项指标检测值与 Fibroscan 检测值的相关性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(11):1309-1311. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201711018.
- [24] 夏建萍, 应豪. 复方丹参片联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化患者血清降钙素原及肝纤维化标志物影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3):122-124. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.03.39.
- [25] 张玲荣, 郝彦琴, 任蛟龙, 等. 慢性乙肝患者肝纤维化与肝硬度、超声量化指标、血清肝纤维化指标的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(1):45-48. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2015.01.013.
- [26] 钐培国, 廉晓晓, 郭晓霞. 无创诊断模型诊断乙型肝炎和肝硬化患者肝纤维化价值评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(5):578-582. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.05.017.
- [27] 李惠军, 吴斌, 李彩东. HBV 感染者 HBV 血清标志物水平与 HBV DNA 及肝功能的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6):784-786. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.028.
- [28] 吕敏仪, 范雪娇, 孙茜, 等. 乙型肝炎病毒 DNA 复制水平与抗原血清标志物的相关性[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(2):282-285. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.02.032.
- [29] 段少琼, 周天彤, 刘丽, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎合并肝硬化疗效及对肝功能、肝纤维化的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4):362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.04.009.
- [30] 李萍, 王丽, 胡蓉, 等. 血清纤维化标志物和肝功能指标在慢性乙型肝炎患者肝纤维化诊断中的价值[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(6):575-578, 583. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.06.009.

(收稿日期:2019-02-01)

腹部创伤脓毒症患者腹腔引流液可溶性髓样细胞触发受体-1 水平变化的临床意义

陈明科, 朱永, 谢晓红, 李娜, 周忠义, 雷振林

基金项目: 海南省自然科学基金项目(814322)

作者单位: 570311 海口, 海南省人民医院重症医学科

通信作者: 朱永, E-mail: 13807636787@163.com

【摘要】目的 观察腹部创伤脓毒症患者腹腔引流液中可溶性髓样细胞触发受体-1 (sTREM-1) 水平变化, 探讨腹腔引流液 sTREM-1 在腹创伤脓毒症诊断和预后中的意义。**方法** 选取 2013 年 10 月—2017 年 10 月海南省人民医院重症医学科住院的腹部创伤脓毒症患者 50 例作为观察组, 选取同期住院治疗的胃大部分切除术非脓毒症患者 50 例作为对照组。采用 ELISA 方法检测患者入组当天腹腔引流液 sTREM-1 水平, 观察腹部创伤脓毒症患者中存活亚组和死亡亚组入组第 1、4、7 d 以及出院或死亡当天腹腔引流液 sTREM-1 水平变化趋势。**结果** 腹部创伤脓毒症患者入组后第 1 d 腹腔引流液 sTREM-1 水平高于对照组 ($t/P = 4.006/0.000$)。腹创伤脓毒症存活亚组患者腹腔引流液 sTREM-1 水平治疗后呈下降趋势, 而死亡亚组患者腹腔引流液 sTREM-1 水平保持较高水平甚至不断升高, 各相同时间点 sTREM-1 水平均显著高于存活亚组 ($t/P = 2.150/0.037, 4.417/0.000, 6.991/0.000, 11.186/0.000$)。腹腔引流液 sTREM-1 与血浆 sTREM-1 水平呈正相关 ($r = 0.585, P = 0.001$)。腹腔引流液 sTREM-1 诊断腹部创伤脓毒症的曲线下面积为 0.937, 高于血浆 sTREM-1、C 反应蛋白 (CRP) 及降钙素原 (PCT)。**结论** 腹腔引流液 sTREM-1 水平对腹部创伤脓毒症的诊断具有参考价值, 可能与腹部创伤脓毒症严重程度相关。动态监测腹腔引流液 sTREM-1 水平变化, 有利于评估腹部创伤脓毒症的治疗效果和判断预后。

【关键词】 可溶性髓样细胞触发受体-1; 引流液; 腹部创伤脓毒症; 诊断价值

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.011

Clinical significance of soluble myeloid cell trigger receptor-1 level in peritoneal drainage fluid of patients with abdominal trauma sepsis CHEN Mingke, ZHU Yong, XIE Xiaohong, LI Na, ZHOU Zhongyi, LEI Zhenlin. Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China

Corresponding author: ZHU Yong, E-mail: 13807636787@163.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of soluble myeloid cell triggering receptor-1 (sTREM-1) in abdominal drainage fluid of abdominal traumatic sepsis patients, and to explore the significance of sTREM-1 in the diagnosis and prognosis of abdominal traumatic sepsis. **Methods** From October 2013 to October 2017, 50 patients with abdominal trauma and sepsis were selected as observation group and 50 patients with non-sepsis after gastrectomy were selected as control group. The levels of sTREM-1 in abdominal drainage fluid were measured by ELISA on the day of admission. The changes of sTREM-1 levels in survival and death subgroups on the 1st, 4th and 7th day of admission and on the day of discharge or death were observed. **Results** The level of sTREM-1 in the abdominal drainage fluid on the 1st day after abdominal traumatic sepsis was higher than that in the control group ($t/P = 4.006/0.000$). In the subgroup of patients with abdominal trauma and sepsis, the level of sTREM-1 in the peritoneal drainage fluid showed a downward trend after treatment, while the level of sTREM-1 in the peritoneal drainage fluid of the death subgroup remained high or even increased, and the indicators at the same time point were significantly higher. Higher than the survival subgroup ($t/P = 2.150/0.037, t/P = 4.417/0.000, t/P = 6.991/0.000, t/P = 11.186/0.000$). The abdominal drainage fluid sTREM-1 was positively correlated with plasma sTREM-1 level ($r = 0.585, P = 0.001$). The area under the curve of abdominal drainage sTREM-1 for the diagnosis of abdominal trauma sepsis was 0.937, which was higher than plasma sTREM-1, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). **Conclusion** The level of sTREM-1 in the abdominal drainage fluid has a reference value for the diagnosis of abdominal trauma sepsis and may be related to the severity of abdominal trauma sepsis. Dynamic monitoring of changes in the level of sTREM-1 in the abdominal

drainage fluid is beneficial to evaluate the therapeutic effect and prognosis of abdominal traumatic sepsis.

【Key words】 Soluble myeloid cell trigger receptor-1; Drainage fluid; Abdominal traumatic sepsis; Diagnostic value

腹部多发性伤是临床常见的疾病之一,患者发病后容易造成低血容量性休克,致使机体重要脏器缺血,严重者甚至死亡;同时,患者发病后不采用积极有效的方法治疗,将会发生感染并发脓毒症等。脓毒症和脓毒性休克是危及生命的感染并发症,是重症监护病房中最常见的死亡原因^[1]。发热、白细胞增多、C 反应蛋白(CRP)难以早期诊断和评估全身炎性反应,确定病因需从血液或局部感染部位分离微生物。在脓毒症患者血液或体液中可检测到可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1)^[2],其与感染的严重程度及预后具有相关性,在脓毒症中具有一定的临床诊治价值。近年来,在腹部多发伤脓症患者中,引流液 sTREM-1 水平检测意义重大,且成效显著。现动态观察腹腔引流液中 sTREM-1 水平变化,分析其在腹部多发伤脓毒症诊断和预后中的临床价值及意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 10 月—2017 年 10 月海南省人民医院重症医学科住院的腹部创伤脓症患者 50 例作为试验组,男 29 例,女 21 例,年龄 37~72 岁,中位年龄 53 岁;APACHE II 评分(19.5 ± 6.7)分,ISS 评分(28.7 ± 10.6)分;体温(38.6 ± 0.8)℃,白细胞计数(15.6 ± 8.3) × 10⁹/L。选取同期住院治疗的胃大部分切除术非脓症患者 50 例作为对照组,男 27 例,女 23 例,年龄 33~75 岁,中位年龄 55 岁;APACHE II 评分(19.3 ± 6.5)分,ISS 评分(28.3 ± 10.1)分;体温(38.5 ± 0.7)℃,白细胞(15.3 ± 8.1) × 10⁹/L。2 组患者的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审批通过;患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①符合 Sepsis-3 诊断标准^[3],排除其他部位感染者;②住院时间 > 24 h。(2)排除标准:①心功能不全者;②肝、肾功能障碍者;③有肿瘤及血液系统方面的疾病史者;④未完成指标

评估及中途退出研究的患者。

1.3 观测指标与方法 采集对照组患者入组第 1 d、试验组患者入组后第 1、4、7 d 及病情改善转出 ICU 或死亡当天的腹腔引流液 5 ml 及静脉血 15 ml 备用。

1.3.1 炎性因子检测: 上述静脉血 5 ml 以 10% EDTA 抗凝,离心取血浆放入 EP 管,置于 -80℃ 冰箱冷存,用于测定降钙素原(PCT)及 CRP。检验过程中严格遵守有关操作步骤。

1.3.2 sTREM-1 检测: 上述腹腔引流液 5 ml 及静脉血浆 10 ml 以酶联免疫吸附试验(ELISA)检测腹腔引流液 sTREM-1、静脉血浆 sTREM-1 水平,检验过程中严格遵守有关操作步骤。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。变量间的相关性应用 Pearson 相关分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC)并分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组第 1 d 腹腔引流液 sTREM-1、血浆 sTREM-1、CRP、PCT 水平比较 试验组腹腔引流液 sTREM-1 和静脉血浆 sTREM-1、CRP、PCT 水平均明显高于对照组(P < 0.01);2 组腹腔引流液 sTREM-1 显著高于静脉血浆 sTREM-1(P < 0.01),见表 1。

2.2 试验组不同亚组腹腔引流液 sTREM-1 水平比较 经治疗,试验组 50 例患者中死亡 21 例(死亡亚组),存活 29 例(存活亚组),存活亚组患者腹腔引流液 sTREM-1 水平随治疗时间增加逐渐递减,转科当天低于第 1、4、7 d 的水平(P < 0.01)。死亡亚组患者腹腔引流液 sTREM-1 水平在第 1、4、7 d 变化不大,均处于较高水平,在死亡当天水平高于第 1、4、7 d 水平(P < 0.01)。存活亚组在同时间点均低于死亡亚组(P < 0.01),见表 2。

表 1 2 组患者第 1 d 腹腔引流液 sTREM-1 及血浆 sTREM-1、CRP、PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | sTREM-1 (pg/ml) | | t 值 | P 值 | 血浆 CRP (mg/L) | 血浆 PCT (ng/ml) |
|-----|----|-----------------|---------------|--------|-------|----------------|----------------|
| | | 腹腔引流液 | 静脉血浆 | | | | |
| 对照组 | 50 | 61.26 ± 25.65 | 19.28 ± 6.26 | 11.243 | 0.000 | 61.35 ± 20.52 | 2.78 ± 0.91 |
| 试验组 | 50 | 97.27 ± 58.15 | 65.26 ± 16.15 | 3.750 | 0.000 | 121.58 ± 38.62 | 20.62 ± 5.28 |
| t 值 | | 4.006 | 18.771 | | | 9.738 | 23.545 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | | | 0.000 | 0.000 |

表 2 脓毒症患者 2 个亚组腹腔引流液 sTREM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

| 组别 | 例数 | 第 1 d | 第 4 d | 第 7 d | 转科或死亡当天 | F/P 值 |
|------|----|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|--------------|
| 存活亚组 | 29 | 96.25 ± 39.38 | 76.71 ± 25.29 | 55.58 ± 13.27 | 36.79 ± 7.98 ^{abc} | 31.681/0.000 |
| 死亡亚组 | 21 | 123.69 ± 50.89 | 125.18 ± 51.23 | 126.52 ± 52.57 | 163.72 ± 60.62 ^{abc} | 1.067/0.886 |
| t 值 | | 2.150 | 4.417 | 6.991 | 11.186 | |
| P 值 | | 0.037 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | |

注:与第 1 d 比较,^a $P < 0.01$;与第 4 d 比较,^b $P < 0.01$;与第 7 d 比较,^c $P < 0.01$

表 3 腹腔引流液 sTREM-1 及血浆 sTREM-1、CRP、PCT 诊断腹创伤脓毒症的 AUC 分析

| 指标 | AUC(95% CI) | P 值 | cut-off 值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数(%) |
|-------------|----------------------|------------|-----------|--------|--------|---------|
| 引流液 sTREM-1 | 0.937(0.890 ~ 0.992) | $P < 0.01$ | 133 pg/ml | 92.0 | 86.0 | 78.0 |
| 血浆 sTREM-1 | 0.921(0.859 ~ 0.989) | $P < 0.01$ | 85 pg/ml | 84.0 | 85.0 | 69.0 |
| 血浆 CRP | 0.823(0.735 ~ 0.910) | $P < 0.01$ | 150 mg/L | 80.0 | 58.0 | 38.0 |
| 血浆 PCT | 0.881(0.803 ~ 0.960) | $P < 0.01$ | 26 ng/ml | 83.0 | 60.0 | 43.0 |

2.3 脓毒症患者腹腔引流液 sTREM-1 及血浆 sTREM-1、CRP、PCT 诊断腹部创伤脓毒症的 ROC 曲线

以入组第 1 d 腹腔引流液 sTREM-1 及血浆 sTREM-1、CRP、PCT 水平浓度为依据,进行 ROC 曲线分析,计算 AUC,结果显示:腹腔引流液 sTREM-1 及血浆 sTREM-1 的 AUC 比较高,分别为 0.937、0.921;血浆 CRP、PCT 的 AUC 稍低,分别为 0.823、0.881;腹腔引流液 sTREM-1 及血浆 sTREM-1、CRP、PCT 的约登指数分别为 78.0%、69.0%、43.0%、38.0%;其中,腹腔引流液 sTREM-1 的 AUC 最高,AUC 为 0.937,95% CI 为 0.890 ~ 0.992,诊断效能比较高,见图 1 及表 3。

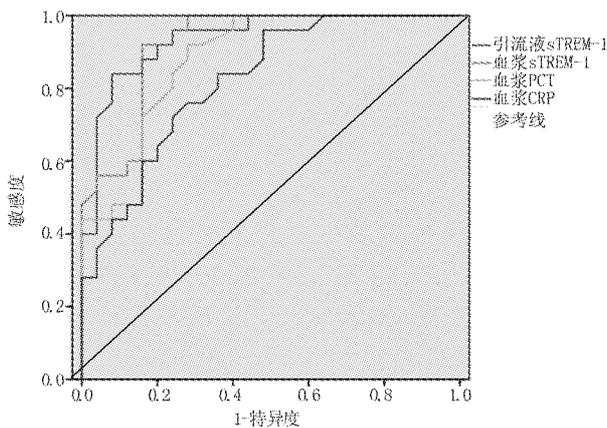


图 1 腹腔引流液 sTREM-1 及血浆 sTREM-1、PCT、CRP 的 ROC 曲线

2.4 腹腔引流液 sTREM-1 与血浆 sTREM-1、CRP、PCT 的相关性分析

经 Pearson 相关分析,腹腔引流液 sTREM-1 与血浆 sTREM-1、CRP、PCT 均呈正显著正相关($r/P = 0.585/0.001, 0.487/0.003, 0.451/0.004$)。

3 讨论

腹部多发性伤是临床常见的疾病之一,患者发病

后容易造成低血容量性休克,容易引起机体重要脏器缺血,严重者甚至死亡。同时,如果患者发病后不采用积极有效的方法治疗,将会造成腹部发生感染并发脓毒症等。有研究数据结果表明:腹部多发性伤患者感染并发脓毒症率为 20% ~ 30%,且患者如果不采取有效的方法治疗将会提高临床病死率^[4]。有多中心大样本量的研究表明脓毒症血证并发多器官功能障碍及心力衰竭率分别为 19%、27%^[5-6]。

免疫功能紊乱在脓毒症发生发展过程中具有重要作用^[7-9]。sTREM-1 为免疫球蛋白超家族成员,借助表达于成熟中性粒细胞、单核—巨噬细胞等细胞的表面,具备促进炎症反应发生的作用^[10]。在诊断感染性疾病方面,sTREM-1 是重要标志物之一,也是一个新的预警指标。在脓毒症患者发病过程中,血液或体液中,sTREM-1 水平会显著上升,而在非感染炎症性疾病中,血液或体液中 sTREM-1 水平则没有明显变化^[2]。近年来,在腹部多发伤患者脓毒症患者中,引流液 sTREM-1 水平得到使用,且成效显著。

近年来关于检测引流液 sTREM-1 研究频繁,sTREM-1 是关于炎症反应的 TREM 成员之一,通过表达于中性粒细胞、单核—巨噬细胞表面,并且可以与嵌合蛋白 DAPI2 互相提高作用,进而增加机体炎症反应,并且引流液 sTREM-1 在机体体液或血液中则表现为一种缺乏跨膜区域和胞内结构域的 sTREM-1^[11]。在诊断脓毒症方面,CRP 以及 PCT 均是临床上常用的生化指标,但是该指标特异性相对较差。患者发生脓毒症后机体内的腹腔灌洗液中的 sTREM-1 要显著优先于 CRP 和 PCT 水平。sTREM-1 在脓毒症的诊断方面,研究结果显示其敏感度在 82% ~ 96%,特异度在 40% ~ 89%^[12]。sTREM-1 诊断脓毒症方面,研究表明其最佳临界值为 122.01 pg/ml,特异度为 86.7%,敏

敏感度为 84.6%, 结果提示对于诊断脓毒症, sTREM-1 是一种较好的指标^[13-14], sTREM-1 亦是较为理想的诊断早期感染性疾病指标之一^[15]。多发性腹部创伤患者体液内 sTREM-1 水平的敏感度高于血浆 sTREM-1 水平, 局部感染的过度炎症反应一定会促进机体体液内 sTREM-1 水平的升高, 对于高风险以及免疫力较差患者, 该指标是否有预警作用, 有待更深入地研究^[16]。本研究发现在炎症反应状态下, 腹部创伤脓毒症患者单核细胞和巨噬细胞、中性粒细胞大量产生, 促进机体体液内 sTREM-1 水平的升高; 应用 ROC 曲线研究腹腔引流液 sTREM-1 诊断腹部创伤脓毒症患者的价值, 提示腹腔引流液的 sTREM-1 要显著优于血浆 sTREM-1、CRP 以及 PCT 水平, 腹腔引流液 sTREM-1 水平的特异度及灵敏度高于血浆 sTREM-1、CRP 以及 PCT 水平, 与目前研究相似。

临床可以依据患者情况选用恰当的指标来诊断, 必要时可以综合应用 sTREM-1、CRP 和 PCT 进行诊断, 提升临床准确率^[17-19]。研究结果显示^[20], 机械通气呼吸机相关肺炎引起的脓毒症患者中, 存活患者 sTREM-1 水平显著低于死亡患者。脓毒症患者血浆中 sTREM-1 的水平在发病第 1 d 显著增高, 普通脓毒症组血浆 sTREM-1 低于严重脓毒症组; 死亡亚组血浆 sTREM-1 表现为上升趋势, 生存亚组表现为下降趋势^[21]。脓毒症患者临床预后与患者血清中 CRP、sTREM-1 和 PCT 等指标均密切相关, 患者病情的严重程度与 CRP、sTREM-1 和 PCT 等的上升幅度呈正相关^[22-23]。刘雪燕等^[24] 研究显示, 脓毒症生存组患者入住 ICU 时, 血浆 sTREM-1 显著低于死亡亚组。本研究显示腹部创伤脓毒症死亡亚组患者腹腔引流液 sTREM-1 水平升高明显, 其腹腔引流液 sTREM-1 水平始终处于较高水平, 于死亡当天升至高峰; 而存活亚组患者的腹腔引流液 sTREM-1 水平随治疗时间增加逐渐递减, 于转出 ICU 当天显著下降, 提示腹腔引流液 sTREM-1 水平变化与腹部创伤脓毒症患者的病情严重程度有关, 腹腔引流液 sTREM-1 水平较高时, 提示病情比较重, 预后差; 反之, 腹腔引流液 sTREM-1 水平显著下降时, 提示病情好转, 预后好。提示监测腹腔引流液 sTREM-1 有利于推断腹部创伤脓毒症患者的预后情况, 与当前研究相似。

综上所述, 腹腔引流液 sTREM-1 水平客观上能折射出腹部创伤脓毒症患者的病情变化, 动态检测腹腔引流液 sTREM-1 水平改变有利于推断腹部创伤脓毒症的治疗疗效及预后, 腹腔引流液 sTREM-1 检验可以提升诊断的正确率, 可以当作早期诊断腹部创伤脓毒症的辅

佐方法, 在临床应积极推广使用。

利益冲突: 无

作者贡献声明

陈明科: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 论文修改, 进行统计学分析; 李娜: 实施研究过程; 朱永、谢晓红、周忠义: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 雷振林: 资料搜集整理

参考文献

- [1] 戴晓勇, 华玮, 叶有文, 等. 急诊脓毒症死亡风险评估对脓毒症患者危险分层及预后的应用价值[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(11): 1141-1143. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2015.11.014.
- [2] 罗运山, 刘易林, 邓霞梅, 等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 清除率评估脓毒症休克患者预后的价值[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 67-70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.01.016.
- [3] 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]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- [4] Zhu J, Wang J, Sheng Y, et al. Baicalin improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis via suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e35523. DOI: 10.1371/journal.pone.0035523.
- [5] Orati JA, Almeida P, Santos V, et al. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2013, 25(1): 6-11. DOI: 10.1590/S0103-507X2013000100003.
- [6] Jeon JH, Namgung R, Parkm S, et al. Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1): 113-117. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.1.113.
- [7] 陈明科, 朱永, 李娜, 等. 血必净联合常规治疗对脓毒症患者生存质量及血清 Treg 蛋白表达的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(26): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210(2018)09(b).024.
- [8] 徐涛, 秦聪. 脓毒性急性肾损伤和急性肺损伤的分子机制及治疗新进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 94-100. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.023.
- [9] 李鹤云, 张海博, 卢瑞娜, 等. IL-6、PCT、CRP 对不同类别细菌感染脓毒症患者早期诊断的价值[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(2): 157-160, 164. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.02.013.
- [10] Klesne Y, Tait J, Keck K, et al. Transepithelial migration of neutrophils into the lung requires TREM-1 [J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 138-149. DOI: 10.1172/JCI64181.
- [11] Park EJ, Park SW, Kim HJ, et al. Dehydrocostuslactone inhibits LPS-induced inflammation by p38MAPK-dependent induction of hemoxygenase-1 in vitro and improves survival of mice in CLP-induced sepsis in vivo [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22(2): 332-340. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.07.012.
- [12] Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives [J]. J Crit Care, 2017, 40: 229-242. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.04.015.
- [13] 罗运山, 刘易林, 邓霞梅, 等. PCT、sTREM-1 结合 APACHE II 评分

- 对脓毒症诊断和预后的价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(4): 586-590. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.04.023.
- [14] 罗运山, 刘易林, 邓霞梅, 等. 可溶性髓样细胞触发受体 1、降钙素原、C-反应蛋白在脓毒症中的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17): 2861-2863. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.17.023.
- [15] Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. No weekend effect on outcomes of severe acute pancreatitis in Japan: data from the diagnosis procedure combination database[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(11): 1-10. DOI: 10.1007/s00535-016-1179-z.
- [16] Yasuoka H, Kodama R, Hirokawa M, et al. Neuropilin-2 expression in papillary thyroid carcinoma: correlation with VEGF-D expression, lymph node metastasis, and VEGF-D induced aggressive cancer cell phenotype[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(13): E1857-1861. DOI: 10.1210/jc.2011-1180.
- [17] 蒋丽蕾, 朱凤雪, 李纾, 等. 不同诊断标准在重症监护病房脓毒症患者中的精确性与实用性[J]. 中国医药, 2019, 14(1): 82-86. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.01.021.
- [18] 郜茜, 王昀. 脓毒症休克患者血清 C 反应蛋白和降钙素原及 D-二聚体的变化[J]. 中国医药, 2018, 13(7): 1048-1052. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.07.022.
- [19] Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Where did it come from and is it still relevant today[J]. Virulence, 2014, 5(1): 20-26. DOI: 10.4161/viru.27135.
- [20] Novoselova EG, Khrenov MO, Glushkova OV, et al. Anti-inflammatory effects of IKK inhibitor XII, thymulin, and fat-soluble antioxidants in LPS-treated mice[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 724-838. DOI: 10.1155/2014/724838.
- [21] 孙洁, 宋诗铎, 赵华杰. 脓毒症患者血清可溶性髓系细胞表达的触发受体-1 水平及与预后的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(5): 305-308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.015.
- [22] 王自财, 张小莉, 黄循斌, 等. 脓毒症患者血浆可溶性髓系细胞触发受体 1、降钙素原和 C 反应蛋白水平变化的研究[J]. 海南医学, 2013, 24(11): 1625-1628. DOI: 10.3969/a.issn.1003-6350.2013.11.0678.
- [23] 张声, 张卫星, 罗华, 等. 脓毒症患者血清降钙素原和 C-反应蛋白水平检测的临床价值[J]. 现代医学, 2015, 43(3): 303-306. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2015.03.011.
- [24] 刘雪燕, 吴伟元, 江意春, 等. 血清 sTREM-1 对脓毒症诊断及预后评估中的价值研究[J]. 中国急救医学, 2017, 37(12): 1091-1093. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.12.005.

(收稿日期: 2019-01-21)

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。着重讨论研究结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 出相关参考文献。不必重述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。

鲑鱼降钙素注射液、辛伐他汀联合金天格胶囊治疗老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折的疗效观察

赵洪霄, 李英, 王学武, 陈俊玲, 陈敬博

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C147)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院中医科

通信作者: 王学武, E-mail: wangxuewuj77@163.com

【摘要】 目的 观察老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折患者行鲑降钙素注射液(密盖息)、辛伐他汀联合金天格胶囊治疗的临床效果。方法 选取 2014 年 2 月—2018 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院中医科收治的老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折患者 106 例作为观察对象,按随机数字表法分为 2 组,各 53 例。对照组行密盖息、辛伐他汀治疗,研究组在其基础上加用金天格胶囊治疗。观察 2 组中医症状积分、疼痛评分、骨代谢指标、骨密度、临床疗效。结果 研究组治疗总有效率(94.34%)高于对照组(79.25%),差异有统计学意义($\chi^2/P=5.267/0.022$)。治疗前 2 组中医症状积分、疼痛评分、骨代谢指标、骨密度比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗 6 个月后,2 组中医症状积分、疼痛 VAS 评分、骨代谢指标 CTX-I 水平均低于治疗前($P<0.05$),且研究组显著优于对照组($t=3.316, 4.688, 3.381, P$ 均 <0.01);2 组骨代谢指标 BAP、BGP 水平及腰椎正位、股骨颈骨密度均高于治疗前($P<0.05$),且研究组高于对照组($t=4.236, 4.093, 2.131, 2.262, P<0.05$ 或 <0.01)。结论 密盖息、辛伐他汀联合金天格胶囊治疗老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折可显著减轻疼痛,改善临床症状,优化骨代谢,提高骨密度及治疗效果。

【关键词】 骨质疏松;胸腰椎压缩性骨折;金天格胶囊;鲑降钙素注射液;辛伐他汀

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.012

Therapeutic effect of sputum calcitonin injection, simvastatin combined with Jintiange capsule on senile osteoporosis I degree thoracolumbar vertebral compression fracture

ZHAO Hongxiao, LI Ying, WANG Xuewu, CHEN Junling, CHEN Jingbo. Department of TCM, The Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China

Corresponding author: WANG Xuewu, E-mail: wangxuewuj77@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of sputum calcitonin injection, simvastatin combined with Jintiange Capsule in elderly patients with osteoporosis and thoracolumbar vertebral compression fracture. **Methods** From February 2014 to January 2018, 106 patients with senile osteoporosis I degree thoracolumbar vertebral compression fractures were treated in the Department of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region, and were randomly divided into two groups, 53 cases each. The control group was treated with dense sputum and simvastatin. The research group was treated with Jintiange Capsule. Two groups of TCM symptom scores, pain scores, bone metabolism indicators, bone mineral density, and clinical efficacy were observed. **Results** The total effective rate of treatment in the study group (94.34%) was higher than that in the control group (79.25%), and the difference was statistically significant ($\chi^2/P=5.267/0.022$). There were no significant differences in TCM symptom scores, pain scores, bone metabolism indexes, and bone mineral density between the two groups before treatment ($P>0.05$). After 6 months of treatment, 2 groups of TCM symptom scores, pain VAS score, bone metabolism index CTX-I level were lower than that before treatment ($P<0.05$), and the study group was significantly better than the control group ($t=3.316, t=4.688, t=3.381, P<0.01$); the two groups of bone metabolism indicators BAP, BGP level and lumbar vertebrae, the orthotopic and femoral neck bone mineral density were higher than before treatment ($P<0.05$), and the study group was higher than the control group ($t=4.236, t=4.093, t=2.131, t=2.262, P<0.05, P<0.01$). **Conclusion** The treatment of senile osteoporosis with thoracolumbar vertebral compression fractures can significantly reduce pain, improve TCM symptoms, optimize bone metabolism, and improve bone density and therapeutic effect.

【Key words】 Osteoporosis; Thoracolumbar vertebral compression fracture; Jintiange capsule; Migacetin; Simvastatin

骨质疏松是多发于老年群体的单位体积内骨组织量减少为特征的代谢性骨病变,椎体压缩性骨折是其主要并发症之一,以胸椎中下段、腰椎上段多发,严重影响患者生存质量^[1]。由于 I 度椎体压缩性骨折通常对椎体中后柱无累及,对脊柱稳定度无明显影响,故临床优先采用保守治疗。但长期保守治疗尤其卧床易产生并发症如褥疮、泌尿系统感染等,影响患者的健康及预后恢复^[2]。因此,改善患者症状、缓解患者疼痛感和加速骨折愈合、促进成骨等颇为重要。近年来,鲑降钙素注射液(密盖息)、辛伐他汀、金天格胶囊在治疗骨质疏松性骨折中均有相关报道^[3],但目前对于三者联合应用于老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折的效果研究鲜有报道。基于此,现观察三药联合治疗骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折老年患者 53 例的效果,以期为临床提供治疗方案参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2014 年 2 月—2018 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院中医科收治的老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折患者 106 例作为观察对象,按随机数字表法分 2 组,各 53 例。研究组男 32 例,女 21 例,年龄 55 ~ 82 (66.37 ± 8.92) 岁;病程 2 ~ 11 (5.24 ± 1.67) d;诱因:跌倒摔伤骨折 25 例,搬重物扭伤骨折 23 例,自发性骨折 5 例;合并症:高血压 38 例,糖尿病 19 例。对照组男 33 例,女 20 例,年龄 56 ~ 81 (65.92 ± 8.83) 岁;病程 1 ~ 10 (5.12 ± 1.59) d;诱因:跌倒摔伤骨折 26 例,搬重物扭伤骨折 24 例,自发性骨折 3 例;合并症:高血压 36 例,糖尿病 20 例。2 组患者性别、年龄、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。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准

1.2.1 诊断标准:(1) 西医诊断标准。参照《实用骨科学》中关于骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的诊断标准^[4]:①骨密度 T 值 ≤ -2.5;②X 线、CT 检查明确骨折部位、椎体压缩度;③腰部活动障碍。(2) 中医诊断标准。参照《中医病证诊断疗效标准》相关标准^[5]:①腰部外伤史;②主症:腰膝酸软、腰背疼痛、肿胀乏力;③次症:头昏目眩、下肢痿弱、恍惚健忘;④舌脉:舌质偏淡或红,脉细弱。

1.2.2 纳入/排除标准:(1) 纳入标准。①符合上述中西医诊断标准;②X 线示脊柱前柱压缩 I 度,椎体后壁完整,可实施保守治疗;③对本研究药物无禁忌;④无家族遗传疾病史者。(2) 排除标准:①胸腰椎陈旧性压缩性骨折;②严重心、肝、肾功能障碍者;③椎体肿

瘤、结核等诱发的椎体骨折;④内分泌、免疫、血液、消化、神经系统疾病;⑤近 6 个月有激素类、抗骨质疏松等影响骨代谢药物使用史;⑥精神疾病或依从性差,不配合治疗者。

1.3 治疗方法 2 组患者均行保守治疗:卧床休息(仰卧位腰部垫枕疗法)、运动康复(腰背肌功能训练、适度地面活动)、常规镇痛。在此基础上,对照组采用鲑降钙素注射液(密盖息, Novartis Pharma Schweiz AG 生产,规格 1 ml: 50 IU) 50 IU/次肌注,1 次/d,2 ~ 4 周后隔天 1 次;辛伐他汀片(杭州默沙东制药有限公司生产,规格 20 mg/片) 20 mg/d 口服。研究组在对照组基础上加用金天格胶囊(金花企业股份有限公司西安金花制药厂生产,规格 0.4 g/粒) 3 粒/次口服,3 次/d。2 组均治疗 6 个月。

1.4 观察指标与方法 (1) 中医症状积分:治疗前、治疗 6 个月后,依据《中药新药临床研究指导原则》有关标准计分^[6]:按 0 分(无)、2 分(轻度)、4 分(中度)、6 分(重度)评估 3 项主症;按 0 分(无)、1 分(轻度)、2 分(中度)、3 分(重度)评估 3 项次症;舌脉不计分。(2) 疼痛评分:治疗前、治疗 6 个月后,以视觉模拟评分法(VAS)评估患者疼痛度^[7],总分 0 ~ 10 分,0 分无痛,1 ~ 3 分轻度,4 ~ 6 分中度,7 ~ 10 分重度疼痛。(3) 骨代谢指标:治疗前、治疗 6 个月后,分别采集空腹肘静脉血 3 ml,分离血清备用。采用放射免疫法测定骨钙素(BGP)水平,酶联免疫吸附试验测定骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、I 型胶原交联羧基末端肽(CTX-I)水平。(4) 骨密度:治疗前、治疗 6 个月后,通过国产艾克瑞 AKDX-09W 骨密度仪检测腰椎正位、股骨颈骨密度。

1.5 疗效判定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》有关标准^[5]拟定,临床控制:主症消失,骨折基本愈合,腰部生理功能恢复;显效:症状明显改善,骨折趋向愈合状态,腰部生理功能显著改善;有效:症状、腰部生理功能好转,骨折线模糊;无效:上述无改变或加重。总有效率 = 临床控制率 + 显效率 + 有效率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据统计处理。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 研究组治疗总有效率为(94.34%),显著高于对照组(79.25%),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 2 组中医症状积分比较 2 组治疗前中医症状积

分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月后研究组低于治疗前及对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 2 组患者中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
|-----|----|--------------|--------------|--------|--------|
| 对照组 | 53 | 19.14 ± 3.37 | 10.64 ± 2.93 | 13.857 | <0.001 |
| 研究组 | 53 | 19.62 ± 3.48 | 8.96 ± 2.24 | 18.752 | <0.001 |
| t 值 | | 0.721 | 3.316 | | |
| P 值 | | 0.472 | 0.001 | | |

2.3 2 组疼痛评分比较 2 组治疗前疼痛 VAS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月后研究组低于治疗前及对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 2 组患者疼痛 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
|-----|----|-------------|-------------|--------|--------|
| 对照组 | 53 | 7.98 ± 2.01 | 2.61 ± 1.09 | 17.098 | <0.001 |
| 研究组 | 53 | 8.04 ± 2.07 | 1.72 ± 0.85 | 20.561 | <0.001 |
| t 值 | | 0.151 | 4.688 | | |
| P 值 | | 0.880 | <0.001 | | |

2.4 2 组骨代谢指标比较 2 组治疗前 BGP、BAP、CTX-I 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月后研究组 BGP、BAP 水平高于治疗前及对照组, CTX-I 水平低于治疗前及对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 2 组骨密度比较 2 组治疗前骨密度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组腰椎正位、股骨颈骨密度均高于治疗前及对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 2 组患者骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

| 组别 | 时间 | BGP | BAP | CTX-I |
|---------------|-----|-------------|--------------|-------------|
| 对照组 (n=53) | 治疗前 | 5.39 ± 1.51 | 14.69 ± 3.31 | 0.93 ± 0.41 |
| | 治疗后 | 7.02 ± 1.86 | 22.63 ± 3.92 | 0.69 ± 0.37 |
| 研究组 (n=53) | 治疗前 | 5.27 ± 1.43 | 14.08 ± 3.26 | 0.97 ± 0.45 |
| | 治疗后 | 8.61 ± 2.13 | 25.96 ± 4.17 | 0.48 ± 0.26 |
| t/P 对照组内值 | | 4.953/0.000 | 11.267/0.000 | 3.164/0.002 |
| t/P 研究组内值 | | 9.478/0.000 | 16.340/0.000 | 6.864/0.000 |
| t/P 治疗后组间值 | | 4.093/0.000 | 4.236/0.000 | 3.381/0.001 |

3 讨论

骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折以肿胀、疼痛等症为主要表现, 致残率较高。研究认为, 骨质疏松骨折在于破骨、成骨细胞功能异常改变, 骨吸收超过骨形成, 造成骨重建失衡, 削弱骨修复能力; 骨质疏松又可造成骨小梁量降低, 结构渐而细化, 易增加骨小梁间隙, 终而产生断裂^[8]。目前临床保守治疗以药物、卧床、运动等为主, 在于缓解疼痛、维持脊柱稳定等。而药物治疗中近年来以中西医结合颇受认可。

骨质疏松骨折类属中医“骨痿”“骨痹”“骨枯”等范畴。《素问·痿论》道:“肾气热, 则腰脊不举, 骨枯而髓减, 发为骨痿。”《灵枢》曰:“足少阴气绝则骨枯……骨不濡则肉不能着也, 骨肉不相亲则肉软却……发无泽者骨先死。”《养老奉亲书》言:“高年阳气发泄, 骨肉疏薄, 易于伤动。”均提示骨骼失养致使该病发生。老年者重要脏器功能多虚, 尤以肝肾亏虚突出, 而“肾藏精”“肝主气机”, 精气不足, 则无以生髓养骨, 骨痿软乏力^[9]; 加以脾胃减弱, 气血生化乏源, 则无以资助精气, 致髓少骨空; 血少脾虚、筋脉不荣, 可致筋松骨

表 1 2 组患者临床疗效比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 临床控制 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 (%) |
|---------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| 对照组 | 53 | 4(7.55) | 23(43.40) | 15(28.30) | 11(20.75) | 79.25 |
| 研究组 | 53 | 11(20.75) | 27(50.95) | 12(22.64) | 3(5.66) | 94.34 |
| U/ χ^2 值 | | | U = 2.661 | | | $\chi^2 = 5.267$ |
| P 值 | | | 0.038 | | | 0.022 |

表 5 2 组患者骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$, g/cm^2)

| 组别 | 例数 | 腰椎正位 | | | | 股骨颈 | | | |
|-----|----|-------------|-------------|-------|-------|-------------|-------------|-------|-------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
| 对照组 | 53 | 0.61 ± 0.20 | 0.68 ± 0.15 | 3.322 | 0.001 | 0.57 ± 0.22 | 0.67 ± 0.14 | 2.792 | 0.006 |
| 研究组 | 53 | 0.64 ± 0.33 | 0.83 ± 0.49 | 2.341 | 0.021 | 0.59 ± 0.25 | 0.79 ± 0.36 | 2.038 | 0.044 |
| t 值 | | 0.566 | 2.131 | | | 0.437 | 2.262 | | |
| P 值 | | 0.573 | 0.035 | | | 0.663 | 0.026 | | |

动^[10],故轻微外力则致骨折。骨折可致脉络瘀阻、气血不通,疼痛随之而起^[11]。因此,治疗应以成骨健骨、化瘀止痛为原则。金天格胶囊属中药新药,以人工虎骨粉为主要成分,具有与天然虎骨一致的成分和药理药效。虎骨是名贵中药,味甘、辛,性温,归肝、肾经。《玉楸药解》即道:“虎骨强筋健骨,愈腰膝痿软。”临床多以金天格胶囊健骨,并用于腰膝酸软、腰背疼痛、下肢痿弱等症状的改善。现代药理研究表明,金天格胶囊原料富含骨胶原蛋白,可作为重要有机基质参与骨形成;其还含多种骨生长因子,利于改善骨小梁结构,抑制耐酒石酸酸性磷酸酶活性,提升 BAP 活性,进而增加骨密度,优化抗骨折能力,达到促骨形成、抑制骨吸收目的^[12-13]。

蛙降钙素主治骨质疏松症,可抑制破骨细胞增生进而抑制骨吸收,促使骨转换率下降;并可对成骨细胞产生作用,促骨形成,改善骨结构。此外,亦可增加 β -内啡肽释放,抑制疼痛介质及其受体表达,从而减轻骨折疼痛,因其可作用于下丘脑,调节中枢神经系统痛觉^[14-15]。辛伐他汀作为他汀类药物有可上调骨形态发生蛋白-2 表达,发挥成骨分化效用,刺激骨形成。资料显示,他汀类药物助于睾丸切除大鼠左股骨直径、股骨长度增加,提升骨密度^[16]。骨代谢指标中,BAP 是成骨细胞标志物之一,能够反映成骨细胞功能状态、活性;BGP 是成骨细胞分泌出的非胶原蛋白,血清 BGP 水平反映骨形成速率^[17-18];CTX- I 为骨 I 型胶原降解物,临床将其作为骨吸收特异性指标,在破骨细胞活性强、骨质疏松严重情况下血清 CTX- I 水平升高。已有研究表明,金天格胶囊利于骨密度增加,抑制破骨;可通过抑制 CTX- I 水平促进 BGP、BAP 表达^[19]。本试验研究组治疗后 BGP、BAP 水平高于治疗前及对照组,CTX- I 低于治疗前及对照组;腰椎正位、股骨颈骨密度均高于治疗前及对照组,进一步验证了上述研究结论。提示加用金天格胶囊治疗可提高骨代谢改善效果,进而增加骨密度。经分析,金天格胶囊能够提高成骨细胞活性,促骨吸收及成骨良性转化有关。本结果显示,治疗后研究组中医症状评分低于对照组,考虑与金天格胶囊、密盖息、辛伐他汀联合用药协同作用增加有关;加之金天格胶囊归肝、肾经,滋养骨骼、健骨强骨作用显著,利于症状改善。研究组治疗后疼痛 VAS 评分降低较对照组显著,金天格胶囊的消炎镇痛效用可提高患者痛阈,其还可抑制周围神经缓解骨折疼痛^[20],其与密盖息减轻疼痛方面相似,联用可相辅相成提高疗效。本文 2 组的临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示三药联用可提高整体治疗效

果。联合用药弥补中药起效偏慢不足的同时,兼顾了密盖息缓解疼痛、辛伐他汀促钙沉积相对不显著的缺陷,故利于治疗效果提升。

综上所述,密盖息、辛伐他汀联合金天格胶囊治疗老年骨质疏松 I 度胸腰椎压缩性骨折可显著减轻疼痛,改善中医症状,优化骨代谢,提高骨密度及治疗效果。本研究不足为样本量偏小,有待行进一步深入研究。

利益冲突:无

作者贡献声明

赵洪霄、李英、陈俊玲:研究方案设计、研究过程实施、论文撰写;王学武、陈敬博:论文审核,数据统计与分析

参考文献

- [1] Chen X, Chen J, Xu D, et al. Effects of Osteoglycin (OGN) on treating senile osteoporosis by regulating MSCs[J]. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, 2017, 18(1):423. DOI: 10.1186/s12891-017-1779-7.
- [2] 居正焯,陈圣宝,张长青. 骨质疏松性椎体压缩性骨折研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2018, 39(1):33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2018.01.009.
- [3] Lin TK, Liou YS, Lin CH, et al. High-potency statins but not all statins decrease the risk of new-onset osteoporotic fractures: a nationwide population-based longitudinal cohort study[J]. *Clin Epidemiol*, 2018, 10: 159-165. DOI: 10.2147/CLEP.S145311. eCollection 2018.
- [4] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. *实用骨科学*[M]. 4 版.北京:人民军医出版社,2012:415-447.
- [5] 国家中医药管理局. *中医病证诊断疗效标准*[S]. 南京:南京大学出版社,1994:176.
- [6] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则(试行)*[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:357-359.
- [7] Rausch M, Zehetleitner M. A comparison between a visual analogue scale and a four point scale as measures of conscious experience of motion[J]. *Conscious Cogn*, 2014, 28(6):126-140. DOI: 10.1016/j.concog.2014.06.012.
- [8] Ma X, Xia H, Wang J, et al. Re-fracture and correlated risk factors in patients with osteoporotic vertebral fractures[J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, 21(1):1-7. DOI: 10.1007/s00774-018-0974-4.
- [9] 杨吉春,田军. 中西医结合治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的临床疗效[J]. *西北国防医学杂志*, 2016, 37(8):558-560. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2016.08.025.
- [10] 王雷,刘华. 鹿瓜多肽注射液联合椎体成形术治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折的疗效及对患者骨代谢的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(10):878-880. DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.10.011.
- [11] 郭文辉. 独活寄生汤与强骨活血汤联合钙尔奇 D、仙灵骨葆治疗老年骨质疏松性骨折的临床疗效比较研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(11):2281-2285. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.019.

(下转 387 页)

伊班膦酸钠联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症患者的临床效果及对生活质量的影响

苟静, 岳建彪, 李霞, 索钢

基金项目: 四川省干部保健科研课题(2016-601)

作者单位: 610000 成都, 四川省骨科医院内科

通信作者: 李霞, E-mail: 147454405@qq.com

【摘要】 目的 观察伊班膦酸钠联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症患者的临床效果及对生活质量的影响。方法 选取 2016 年 6 月—2018 年 2 月四川省骨科医院内科诊治的绝经后骨质疏松症患者 116 例为研究对象, 以随机数字表法分成 2 组, 各 58 例。对照组采用唑来膦酸治疗, 观察组采用唑来膦酸和伊班膦酸钠治疗。对比 2 组治疗前后的骨代谢指标、骨密度指标、疼痛 VAS 评分、生活质量 WHOQOL-BREF 评分及用药安全性。结果 治疗 3 个月后, 2 组的骨钙素、人骨碱性磷酸酶、I 型胶原交联羧基末端肽均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且对照组改善优于观察组 ($t/P = 2.130/0.047, 2.136/0.047, 2.173/0.046$); 治疗 6 个月后, 2 组的上述骨代谢各指标及腰椎正位和股骨颈部骨密度均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 而 2 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月 2 组疼痛和生活质量的评分均较治疗前明显改善, 且观察组较对照组改善更为显著 ($t/P = 4.172/0.024, 2.607/0.038, 2.503/0.040, 2.511/0.040, 2.781/0.036$); 对照组不良反应发生率高于观察组 (75.86% vs. 6.90%, $\chi^2 = 14.531, P = 0.000$), 且多数需对症用药处理。结论 伊班膦酸钠与唑来膦酸联合治疗绝经后骨质疏松症的临床效果较好, 能明显改善患者的骨代谢指标, 提高骨密度和生活质量。

【关键词】 伊班膦酸钠; 唑来膦酸; 骨代谢; 骨密度; 临床效果; 生活质量

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.013

Clinical effect of ibandronate combined with zoledronic acid in the treatment of postmenopausal patients with osteoporosis and its impact on the quality of life GOU Jing, YUE Jianbiao, LI Xia, SUO Gang. Department of Internal Medicine, Sichuan Orthopedic Hospital, Sichuan, Chengdu 610000, China

Corresponding author: LI Xia, E-mail: 147454405@qq.com

【Abstract】 Objective To compare and analyze the clinical effect of zoledronic acid alone and combined with ibandronate sodium in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis and its impact on the quality of life of patients. **Methods** One hundred and sixteen patients with postmenopausal osteoporosis were selected from June 2016 to February 2018 in the Department of Internal Medicine of Sichuan Orthopedic Hospital. They were divided into two groups by random number table, 58 cases in each group. The control group was treated with zoledronic acid, while the observation group was treated with ibandronate and zoledronic acid. Bone metabolism, bone mineral density, pain VAS score, quality of life WHOQOL BREF score and medication safety were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After 3 months of treatment, the osteocalcin, human bone alkaline phosphatase, and type I collagen cross-linked carboxy-terminal peptide were significantly improved in the two groups ($P < 0.05$), and the control group improved better than the observation group ($t/P = 2.130/0.047, t/P = 2.136/0.047, t/P = 2.173/0.046$); after 6 months of treatment, the above indexes of bone metabolism and lumbar vertebrae and femoral neck bone mineral density were compared in the two groups. There was significant improvement before ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The scores of pain and quality of life in the two groups were significantly improved compared with those before treatment, and the observation group was better than the control group. The improvement was more significant ($t/P = 4.172/0.024, t/P = 2.607/0.038, t/P = 2.503/0.040, t/P = 2.511/0.040, t/P = 2.781/0.036$). The incidence of adverse reactions in the control group was higher than that in the observation group (75.86% vs. 6.90%, $\chi^2 = 14.531, P = 0.000$), and most of them required symptomatic medication. **Conclusion** The combination of ibandronate and zoledronic acid in the treatment of

postmenopausal women with osteoporosis has a good clinical effect. It can significantly improve the bone metabolism index, bone mineral density and quality of life of patients.

【Key words】 Ibandronate sodium; Zoledronic acid; Bone metabolism; Bone mineral density; Clinical effect; Quality of life

妇女绝经后,卵巢分泌功能逐渐减弱,雌激素分泌明显降低,导致骨丢失加速,因此绝经后妇女多会出现骨质疏松症^[1]。该疾病可导致患者腰背疼痛、呼吸功能下降,日常活动骨折的几率明显增加,对患者的身体健康和和生活质量影响较大。双膦酸盐类药物可抑制骨吸收、增加骨密度,为治疗骨质疏松症常用药物,但不同类型双膦酸盐类药物作用不尽相同^[2]。伊班膦酸钠与唑来膦酸同为第三代双膦酸盐类药物,在骨质疏松症的相关治疗研究中均有报道,但关于两者联合治疗的临床报道鲜有^[3]。因此,本文进行了伊班膦酸钠与唑来膦酸联合治疗绝经后骨质疏松症的临床观察,旨在分析其临床治疗的效果、安全性及对患者生活质量的改善,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 6 月—2018 年 2 月四川省骨科医院内科诊治的绝经后骨质疏松症患者 116 例为研究对象,以随机数字表法分为 2 组,每组 58 例。对照组:年龄 51~67(57.68±5.42)岁,绝经年龄 47~55(52.18±2.02)岁;体质量指数 18~28(22.85±2.37)kg/m²。观察组:年龄 52~67(57.85±5.61)岁,绝经年龄 47~56(51.87±2.14)岁;体质量指数 19~29(23.07±2.34)kg/m²。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经四川省骨科医院医院伦理委员会批准,患者及家属同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①符合中华医学会制定的原发性骨质疏松症诊断标准^[4];②患者年龄>50 岁,停经时长>1 年;③均有腰背疼痛等症状,但可适度自主活动;④近期 6 个月内未进行任何骨质疏松症的相关口服或注射类药物治疗。(2)排除标准:①药物或疾病引发的继发性骨质疏松症及疑有骨质疏松症家族遗传史;②严重内脏器官功能及器质性病变;③患有恶性肿瘤疾病;④有严重合并症,未能控制;⑤患有精神障碍疾病,无自主意识;⑥对研究所用药物过敏;⑦依从性差,不配合药物治疗和各项检测。

1.3 治疗方法 2 组患者均常规长期口服维生素 D 和钙的联合制剂(商品名:汉维,山东威高药业股份有限公司生产)1 片(含 500 mg Ca²⁺、200 U VitD₃),每天 1 次。在此基础上,对照组患者予唑来膦酸(商品名:

密固达,瑞士诺华制药有限公司生产)5 mg 静脉滴注,维持<50 滴/min,时间>15 min,治疗 1 次。唑来膦酸滴注前后给予患者充分补水,用药中不得同时与钙溶液及其他滴注药物混用。观察组先给予伊班膦酸钠注射液(四川美大康佳乐药业有限公司生产)2 mg 匀速缓慢静脉滴注,时长>2 h,用药中不得与氨基糖苷类药物混用,1 次/3 个月,尔后再给予唑来膦酸静脉滴注,其方法与用量同对照组。

1.4 观察指标与方法 (1)骨代谢指标检测:治疗前和治疗 3、6 个月后采取患者晨空腹静脉血 5 ml,置于肝素抗凝管中送检。血钙离子(Ca²⁺)采用比色法测定,骨钙素(bone glaoprotein, BGP)采用放射免疫法测定,人骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、I 型胶原交联羧基末端肽(type I collagen cross-linked-telopeptide, CTX-I)采用酶联免疫吸附试验测定,配套检测仪器为 Cobas e601 型全自动免疫分析仪(上海罗氏诊断产品有限公司),检测操作严格按照配套试剂盒操作说明进行。(2)骨密度检测:治疗前和治疗 3、6 个月后,由经过专业培训的同一医师对患者的股骨颈部和腰椎正位(L₁₋₄)骨密度进行测定,检测仪器为 NorlandXR-800 快速扫描骨密度测量仪(上海涵飞医疗器械有限公司)。(3)疼痛评分:治疗前和治疗 6 个月对患者的疼痛程度采用视觉模拟评分法(VAS)^[5]评估,计 0~10 分:0 分,无痛;1~3 分,轻度;4~6 分,中度;7~10 分,重度。(4)生活质量评价:治疗前和治疗 6 个月对患者的生活质量采用 WHO 生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)进行评价^[6],包括生理功能、心理状态、社会关系、环境等共 4 个维度,每项总分 100,分值越高表示患者生活质量越好。(5)安全性评价:统计患者用药后连续 3 d 的不良反应情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内多时点比较采用 F 检验,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 组患者治疗前后骨代谢指标比较 治疗前,2

组骨代谢指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3、6 个月后, 2 组 BGP、BALP、CTX-I 均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 其中治疗 3 个月后对照组改善优于观察组 ($P < 0.05$); 治疗 6 个月后, 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 2 组治疗前后及组间血 Ca^{2+} 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 2 组患者治疗前后骨密度比较 治疗前, 2 组骨密度各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月后, 2 组治疗前后及组间比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 治疗 6 个月后, 2 组的骨密度指标均较治疗前改善明显 ($P < 0.05$), 但 2 组间比较差异仍无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后疼痛 VAS 评分比较 治疗前,

观察组和对照组 VAS 评分分别为 (6.84 ± 1.68) 分和 (6.98 ± 1.71) 分 ($t = 1.730, P = 0.058$); 治疗 6 个月后, 分别为 (1.12 ± 0.28) 分和 (2.76 ± 0.31) 分, 均较治疗前明显改善 ($t/P = 10.352/0.010, 4.289/0.023$), 且观察组明显低于对照组 ($t = 4.172, P = 0.024$)。

2.4 2 组患者治疗前后生活质量 WHOQOL-BREF 评分比较 治疗前, 2 组 WHOQOL-BREF 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月后, 2 组均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 观察组明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 2 组患者治疗的安全性评价 治疗期间, 2 组均有患者发热、骨痛、肌肉痛等不良反应, 对照组 44 例 (75.86%), 其中 26 例需对症处理; 观察组 4 例 (6.90%), 且均无需药物处理, 3 d 后自行缓解。观察组的不良反应发生率明显低于对照组 ($\chi^2 = 14.531, P = 0.000$), 见表 4。

表 2 2 组治疗前和治疗 3、6 个月后骨密度比较 ($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

| 组别 | 时间 | 腰椎正位 | 股骨颈部 |
|---------------|--------|-------------|-------------|
| 对照组 (n=58) | 治疗前 | 0.68 ± 0.05 | 0.58 ± 0.07 |
| | 治疗 3 月 | 0.72 ± 0.08 | 0.63 ± 0.06 |
| | 治疗 6 月 | 0.88 ± 0.07 | 0.78 ± 0.11 |
| 观察组 (n=58) | 治疗前 | 0.67 ± 0.07 | 0.57 ± 0.06 |
| | 治疗 3 月 | 0.71 ± 0.09 | 0.61 ± 0.08 |
| | 治疗 6 月 | 0.81 ± 0.11 | 0.72 ± 0.09 |
| t/P 对照组内值 | | 2.329/0.043 | 2.043/0.049 |
| t/P 观察组内值 | | 2.442/0.041 | 2.086/0.048 |
| t/P 治疗 3 月组间值 | | 1.410/0.071 | 1.472/0.068 |
| t/P 治疗 6 月组间值 | | 1.565/0.064 | 1.517/0.066 |

表 4 2 组治疗的安全性评价 [例 (%)]

| 组别 | 例数 | 发热 | 骨痛 | 肌肉痛 | 总发生率 (%) |
|-----|----|-----------|---------|-----------|----------|
| 对照组 | 58 | 30(51.72) | 4(6.90) | 10(17.24) | 75.86 |
| 观察组 | 58 | 2(3.45) | 1(1.72) | 1(1.72) | 6.90 |

3 讨论

随着全球人口老龄化的加剧, 骨质疏松症已成为一个全球化的健康问题, 其中绝经后的女性为多发群

表 1 2 组患者治疗前和治疗 3、6 个月后骨代谢各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | BGP ($\mu g/L$) | BALP (U/L) | CTX-I ($\mu g/L$) | Ca^{2+} (mmol/L) |
|---------------|--------|-------------------|----------------|---------------------|--------------------|
| 对照组 (n=58) | 治疗前 | 3.27 ± 0.63 | 110.37 ± 25.39 | 0.86 ± 0.23 | 2.53 ± 0.09 |
| | 治疗 3 月 | 5.43 ± 0.68 | 152.52 ± 33.27 | 0.54 ± 0.13 | 2.48 ± 0.08 |
| | 治疗 6 月 | 6.52 ± 0.76 | 183.46 ± 36.43 | 0.32 ± 0.07 | 2.39 ± 0.12 |
| 观察组 (n=58) | 治疗前 | 3.32 ± 0.61 | 111.54 ± 23.34 | 0.88 ± 0.25 | 2.51 ± 0.11 |
| | 治疗 3 月 | 4.73 ± 0.70 | 136.75 ± 41.29 | 0.67 ± 0.16 | 2.46 ± 0.07 |
| | 治疗 6 月 | 6.35 ± 0.73 | 181.58 ± 35.79 | 0.36 ± 0.09 | 2.38 ± 0.14 |
| F/P 对照组内值 | | 2.503/0.040 | 2.225/0.045 | 3.129/0.002 | 1.641/0.061 |
| F/P 观察组内值 | | 2.384/0.042 | 2.177/0.046 | 2.945/0.004 | 1.618/0.062 |
| t/P 治疗 3 月组间值 | | 2.130/0.047 | 2.136/0.047 | 2.173/0.046 | 1.586/0.063 |
| t/P 治疗 6 月组间值 | | 1.615/0.062 | 1.589/0.063 | 1.757/0.057 | 1.577/0.063 |

表 3 2 组患者治疗前和治疗 6 个月后生活质量 WHOQOL-BREF 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 时间 | 生理功能 | 心理状态 | 心理状态 | 环境 |
|---------------|--------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| 对照组 (n=58) | 治疗前 | 45.31 ± 4.27 | 54.48 ± 4.83 | 60.69 ± 5.02 | 46.54 ± 5.32 |
| | 治疗 6 月 | 81.24 ± 4.75 | 88.05 ± 5.06 | 84.31 ± 4.18 | 71.39 ± 5.72 |
| 观察组 (n=58) | 治疗前 | 46.11 ± 4.03 | 53.77 ± 5.15 | 61.23 ± 4.86 | 45.62 ± 5.19 |
| | 治疗 6 月 | 92.07 ± 5.87 | 97.14 ± 4.46 | 93.26 ± 5.34 | 91.24 ± 3.05 |
| t/P 对照组内值 | | 4.284/ < 0.001 | 2.751/0.036 | 2.374/0.042 | 2.612/0.038 |
| t/P 观察组内值 | | 5.132/0.020 | 3.070/0.033 | 2.578/0.039 | 3.392/0.030 |
| t/P 治疗后组间值 | | 2.607/0.038 | 2.503/0.040 | 2.511/0.040 | 2.781/0.036 |

体。雌激素替代疗法治疗绝经后女性骨质疏松症具有一定效果,但循证医学研究证实给予双膦酸盐类药物治疗相较于雌激素替代疗法及选择性雌激素受体调节剂治疗具有更好的临床效果^[7]。大量基础及临床研究证实唑来膦酸治疗骨质疏松症疗效显著,但同时也有较高药物不良反应^[8-9]。在各类疾病的临床治疗中常见多方法或药物的联合治疗,可取得一定疗效或安全性方面的收益^[10]。本研究中采用伊班膦酸钠与唑来膦酸联合治疗绝经后骨质疏松症,对比分析了该治疗方案的疗效、安全性及对患者生活质量的改善,以期为该疾病的临床治疗研究提供一定参考依据。

本研究结果显示:治疗 3 个月后,2 组的骨代谢各指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$),其中对照组改善优于观察组($P < 0.05$),2 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 6 个月后,2 组的骨代谢和骨密度各指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$),2 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。BGP、BALP、CTX-I 和 Ca^{2+} 为常见的骨代谢生化检测指标,其中 BGP 由成骨细胞合成,起到维持骨正常矿化、抑制异常羟基磷灰石结晶等作用,其水平可直接反映成骨细胞活性和骨形成情况;BALP 由成骨细胞分泌,为反映成骨细胞活性的重要指标;CTX-I 为骨 I 型胶原降解物,在破骨细胞活性增强、骨质疏松严重情况下其水平较高,临床将其作为骨吸收特异性指标;血清 Ca^{2+} 水平虽与骨密度无明显相关性,但其水平可以反映治疗中患者机体的钙水平从而指导用药^[11]。药理学研究证实伊班膦酸钠的抗骨吸收作用是阿仑膦酸钠的 10 倍,而唑来膦酸是阿仑膦酸钠的 25 ~ 114 倍^[12]。因此,本研究中,治疗 3 个月后对照组检测的患者 BGP、BALP、CTX-I 改善情况优于观察组,治疗 6 个月后 2 组的上述骨代谢各指标改善情况比较无差异。2 组组间及治疗前后的血 Ca^{2+} 水平无明显变化,其原因可能因 2 种治疗方法均较为适用,另可能也与原发性骨质疏松患者血钙水平通常处于正常水平有关^[13-15]。2 组患者骨密度治疗前后及组间的变化未与骨代谢指标同步变化,因为骨代谢是一个缓慢的过程,骨量变化不会在短时间内表现出明显变化^[16],所以虽然唑来膦酸的作用强度高于伊班膦酸钠,但在治疗 3 个月时,2 组组间及与治疗前的骨密度比较无差异,至 6 个月时,观察组也使用唑来膦酸 3 个月,再加上伊班膦酸钠前期发挥的药效,所以 2 组均较治疗前明显改善,而组间比较无差异。

骨质疏松治疗的目标是缓解或消除疼痛,提高用药安全性,改善生活质量^[17-18]。本研究中,对照组不良反应发生率高达 75.86%,且多数无法自行缓解,需

要对症用药处理,观察组的不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.01$),且均无需对症用药处理;2 组治疗后的疼痛和生活质量评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$),而观察组较对照组改善更为显著($P < 0.05$)。伊班膦酸钠和唑来膦酸均为第三代双膦酸盐类药物,治疗骨质疏松症方面作用机制相似,其用药后的不良反应主要是因为其在发挥抑制破骨细胞活性的同时促进炎性介质释放,导致机体出现发热、骨痛、肌肉痛等不良反应^[19]。本研究中,由于观察组先使用的 2 mg 伊班膦酸钠,剂量低于对照组的唑来膦酸,且由于大部分患者在初次使用双膦酸盐类药物时均会出现急性时相反应,在第 2 次使用同类药物时可能由于经历过初次用药的各种不良反应后增加了耐受性^[20],所以观察组总的不良反应发生情况低于对照组。另有研究显示,在骨肿瘤的用药治疗安全性方面比较,伊班膦酸钠安全性高于唑来膦酸^[21-22]。疼痛方面的改善观察组优于对照组,可能也与观察组的不良反应中骨痛、肌肉痛少于对照组,且二次用药增加了患者耐受性有关。在各项骨代谢指标明显改善,疼痛症状明显减轻及不良反应相对较少的情况下,观察组的生活质量也明显改善。

综上所述,伊班膦酸钠与唑来膦酸联合治疗绝经后骨质疏松症的临床效果较好,能明显改善患者的骨代谢指标、提高骨密度、减轻患者疼痛,不良反应少,患者的生活质量也得到明显提高。本研究还存在一定不足,研究样本量纳入较少,且未进行多疗程的长期治疗观察,对该方案长期治疗的效果、安全性及机制还需进一步研究。

利益冲突:无

作者贡献声明

苟静:实施研究过程,论文撰写;岳建彪:提出研究思路,收集、整理资料;李霞:课题设计,论文审核;索钢:分析实验数据,进行统计学分析

参考文献

- [1] 刘海龙,卫荣. 绝经后骨质疏松症中西医结合临床治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(14):1594-1596. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.14.049.
- [2] 周俊文,马翔,翟所迪. 双膦酸盐类抗骨质疏松治疗的相对有效性及安全性评估[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12):1197-1201. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.12.035.
- [3] 吕晴,王丽娟,侯日莹,等. 绝经后骨质疏松症疗法研究新进展[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(16):2682-2684. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.16.75.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1):2-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2011.01.002.

- [5] Rausch M, Zehetleitner M. A comparison between a visual analogue scale and a four point scale as measures of conscious experience of motion[J]. *Conscious Cogn*, 2014, 28(6): 126-140. DOI: 10.1016/j.concog.2014.06.012.
- [6] 文丽, 何林, 王翠平. 强化健康宣教对绝经期骨质疏松症患者相关知识、行为和心理应对方式的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(7):1048-1052. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2018.07.027.
- [7] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 142:155-170. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.
- [8] 马玉红. 唑来膦酸注射液对骨质疏松大鼠模型的治疗效果分析[J]. *安徽医药*, 2016, 20(2): 246-248. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.02.011.
- [9] 万勇, 郎红梅, 游志清, 等. 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松患者 2 年结果分析[J]. *西南国防医药*, 2014, 24(2):175-178. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2014.02.022.
- [10] 杨海明, 汪洋, 张华军. 针药联合治疗原发性骨质疏松症 40 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(9):59-61. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2017.09.025.
- [11] 陈德才, 廖二元, 徐苓, 等. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4):283-293. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.001.
- [12] 谷文莎, 游利, 陈琳, 等. 高龄老年女性骨质疏松患者骨代谢特点及使用双膦酸盐的疗效[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4): 300-304. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.003.
- [13] 于莉. 骨代谢标志物实验室检测在绝经后骨质疏松症治疗中的意义[J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(2):18-21. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4174.2015.02.004.
- [14] 龚健, 梁俊生, 张洪斌, 等. 骨疏康胶囊联合股骨近端防旋髓内钉内固定治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折的临床效果[J]. *中国医药*, 2018, 13(7):1070-1074. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.07.028.
- [15] 姜爱凤, 王以新, 马立萍, 等. 阿托伐他汀钙与低剂量雌激素联合治疗围绝经期女性骨质疏松的临床效果[J]. *中国医药*, 2018, 13(5):741-743. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.05.027.
- [16] 刘永菊, 李素梅, 荆春艳, 等. 绝经后 2 型糖尿病患者血清甲状旁腺素和 25 羟维生素 D 及骨代谢标志物与骨密度的相关性[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(3):270-273. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2015.03.015.
- [17] 许环顺, 候平, 邢忠, 等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松症患者血清胰岛素样生长因子-1、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(9):914-917, 921. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.09.012.
- [18] 曹玉平, 龙平, 江梅, 等. 骨化三醇配伍阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨密度及骨代谢等指标的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(6):606-609. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.06.016.
- [19] 凌翰彬, 蒋宇亮, 李致媛, 等. 双膦酸盐类药物致不良反应回顾性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(35):6963-6966. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.35.043.
- [20] 范靖雪, 姜礼红, 孟佳, 等. 双膦酸盐的作用机制和急性时相反应[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9):1216-1220. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2016.09.029.
- [21] 董桂一, 成峰. 伊班膦酸钠与唑来膦酸对骨肿瘤患者的疗效比较[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(5):553-555. DOI: CNKI:SUN:ZGZK.0.2017-05-011.
- [22] Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice [J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(2): 117-122. DOI: 10.1007/s40261-012-0041-1.

(收稿日期:2019-01-09)

(上接 382 页)

- [12] 马晓东, 孙宏桥. 金天格胶囊辅助内固定手术对 Colles 骨折患者骨折愈合及骨代谢活性的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(14):1926-1929. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170723.005.
- [13] 蔡攀, 陆燕, 娄玉健, 等. 金天格胶囊对老年高血压患者骨密度、骨代谢及骨硬化蛋白水平的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(12):1621-1624. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.12.018.
- [14] 王涛, 王军伟, 马涛, 等. 鲑鱼降钙素应用于老年骨质疏松骨折对患者骨密度及骨 BALP、CICP、CTX-I 等表达影响分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(21):2134-2137. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2017.21.016.
- [15] 许环顺, 候平, 邢忠, 等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松症患者血清胰岛素样生长因子-1、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(9):914-917, 921. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.09.012.
- [16] 刘晓宁, 孔德明, 肖继龙, 等. 辛伐他汀对桡骨远端骨折老年女性骨密度及骨折愈合的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(1):74-77. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.01.017.
- [17] 孙平, 徐苏洋, 高田田, 等. 短节段内固定联合椎体成形术治疗胸腰椎骨折的临床效果[J]. *中国医药*, 2017, 12(7):1042-1044. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.07.023.
- [18] 王凯, 李春亮, 罗成林, 等. 骨质疏松合并压缩性胸腰椎骨折患者血清中 IGF-1、IGFBP3 含量与骨代谢活力的相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(8):821-824. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.08.015.
- [19] 高爱荣, 王雅萍, 路丽, 等. 金天格胶囊治疗骨质疏松症疗效观察[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(1):99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2016.01.021.
- [20] 刘明雨. 金天格胶囊联合阿仑膦酸钠片治疗老年骨质疏松对患者骨密度、OQOLS 评分及 Oswestry 功能障碍评分的影响[J]. *河北医药*, 2016, 38(14):2161-2163. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.14.023.

(收稿日期:2018-11-09)

胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血的相关性及其危险因素分析

李素霞, 牡丹丽, 王立群, 梁利梅, 叶国柳

基金项目: 2016 年度安徽高校自然科学基金研究项目(KJ2016A482)

作者单位: 233003 安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院第一附属医院妇产科

通信作者: 叶国柳, E-mail: 361071179@qq.com

【摘要】 目的 探讨胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血的相关性及危险因素。方法 选择 2015 年 3 月—2018 年 8 月在蚌埠医学院第一附属医院妇产科治疗的剖宫产后再次妊娠的凶险性前置胎盘患者 90 例作为研究对象, 根据胎盘附着部位分为对照组 ($n=42$ 例, 胎盘附着位置未跨越子宫疤痕) 和观察组 ($n=48$ 例, 胎盘附着在子宫疤痕部位)。入院后完善相关检查, 查阅病例资料, 统计并分析 2 组产妇年龄、孕次、产次、本次妊娠距离上次剖宫产时间、末次妊娠结局、终止妊娠孕周、产前出血史、前次剖宫产医院级别等, 对上述危险因素进行单因素及多因素 Logistic 分析; 统计并记录 2 组娩出后早产儿、低体质量儿及新生儿窒息发生率。结果 观察组产后出血率 52.08%, 高于对照组的 11.90% ($\chi^2=8.573, P=0.038$); 单因素及多因素 Logistic 分析结果表明: 不同胎盘附着部位患者凶险性前置胎盘出血率与本次妊娠距离上次剖宫产时间、末次妊娠结局、产前出血史、前次剖宫产医院级别均具有相关性 ($\chi^2=5.361, 6.892, 5.195, 7.835, P<0.05$); 2 组娩出后早产儿、低体质量儿发生率差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组新生儿窒息发生率、子宫切除率、产后抑郁及羊水过多发生率均高于对照组 ($\chi^2=5.757, 7.993, 5.109, 4.512, P=0.041, 0.029, 0.017, 0.023$)。结论 胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血存在相关性, 应根据危险因素制定有效的干预措施, 降低产后出血率。

【关键词】 胎盘附着部位; 前置胎盘, 凶险性; 产后出血; 危险因素

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.014

The correlation between placental attachment and dangerous postpartum hemorrhage of placenta previa and its risk factors LI Suxia, DU Danli, WANG Liqun, LIANG Limei, YE Guoliu. Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Province, Bengbu 233003, China

Corresponding author: YE Guoliu, E-mail: 361071179@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation and risk factors between placental attachment and dangerous postpartum hemorrhage of placenta previa. **Methods** Ninety patients with dangerous placenta previa who were treated in gynecology and obstetrics department of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from March 2015 to August 2018 were divided into control group ($n=42$ cases, placenta attachment did not cross the uterine scar) and observation group ($n=48$ cases, placenta attachment to the uterine scar). After admission, relevant examinations were improved, case data were consulted, and the age, number of pregnancies, number of births, the distance between this pregnancy and the last cesarean section, the outcome of the last pregnancy, the gestational week of termination of pregnancy, the history of prenatal hemorrhage, the level of the previous cesarean section hospital, etc. were analyzed by single factor and multi-factor logistic analysis. The incidence of asphyxia in quality infants and neonates. **Results** The postpartum hemorrhage rate of the observation group was 52.08%, which was 11.90% higher than that of the control group ($\chi^2=8.573, P=0.038$). The results of single factor and multivariate logistic analysis showed that the risk of placental placenta bleeding in patients with different placenta attachment sites and this time Pregnancy was associated with the last cesarean section time, the final pregnancy outcome, the history of prenatal bleeding, and the previous cesarean section hospital grade ($\chi^2=5.361, \chi^2=6.892, \chi^2=5.195, \chi^2=7.835, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of premature infants and low birth weight infants between the two groups ($P>0.05$). The incidence of neonatal asphyxia, hysterectomy rate, postpartum depression and polyhydramnios was higher in the observation group than in the control group ($\chi^2=5.757, \chi^2=7.993, \chi^2=5.109, \chi^2=4.512, P=0.041, P=$

0.029, $P=0.017$, $P=0.023$). **Conclusion** There is a correlation between placental attachment sites and postpartum hemorrhage in sinister placenta previa. Effective intervention measures should be developed according to risk factors to reduce postpartum hemorrhage rate.

【Key words】 Placenta attachment site; Sinister placenta previa; Postpartum hemorrhage; Risk factors

前置胎盘是指妊娠 28 周后,胎盘附着在子宫下段或胎盘下缘达到、覆盖宫颈内口,导致其位置低于胎先露部。前置胎盘是引起产后出血的重要原因,且多发生在经产妇中^[1]。临床上,根据胎盘与子宫颈内口的关系分为完全性前置胎盘、部分性前置胎盘及边缘性前置胎盘 3 种^[2]。而凶险性前置胎盘则是指具有剖宫产史,再次妊娠为前置胎盘的患者,且胎盘附着在子宫疤痕部位^[3]。临床研究表明^[4-5],对于凶险性前置胎盘患者由于胎盘附着在原有的疤痕部位,容易引起血量供应不足,导致胎盘发生粘连、胎盘植入,造成胎儿娩出时不易于母体分离,增加产后出血发生率。因此,本文采用随机对照方法进行研究,探讨胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血的相关性及危险因素,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 3 月—2018 年 8 月在蚌埠医学院第一附属医院妇产科治疗凶险性前置胎盘患者 90 例作为研究对象,根据胎盘附着部位分为对照组(胎盘附着位置未跨越子宫疤痕)和观察组(胎盘附着在子宫疤痕部位)。对照组 42 例,年龄 22 ~ 39 (28.41 ± 4.69) 岁;孕周 34 ~ 38 (35.53 ± 1.32) 周;距前次剖宫产时间 2 ~ 14 (6.49 ± 1.21) 年。观察组 48 例,年龄 21 ~ 40 (29.87 ± 4.73) 岁;孕周 35 ~ 38 (35.59 ± 1.36) 周;距前次剖宫产时间 2 ~ 13 (6.51 ± 1.25) 年。2 组临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)符合前置胎盘临床诊断标准^[6],且均具有剖宫产史;(2)均为单胎且产妇均经彩超检查确诊;(3)能在医嘱下完成相关检查、分娩。

排除标准:(1)合并心脑血管系统、肝肾功能异常或恶性肿瘤者;(2)低置胎盘或边缘性胎盘经阴道分娩者;(3)合并精神异常或伴有自身免疫性疾病、糖尿病、恶性肿瘤者。

1.3 观察指标与方法 (1)数据调查分析。入院后完善相关检查,查阅病例资料,统计并分析 2 组年龄、孕次、产次、本次妊娠距离上次剖宫产时间、末次妊娠结局、终止妊娠孕周、产前出血史、前次剖宫产医院级

别等,对上述危险因素进行单因素及多因素 Logistic 分析。(2)妊娠结局。统计并记录 2 组娩出后早产儿、低体质量儿、新生儿窒息发生率、子宫切除率、产后抑郁及产后出血率。(3)产后出血计算及标准。产妇出产房转产休区时,发塑料袋 1 个,叮嘱产妇收集 22 h 的会阴点垫(统一规格),向产妇说明意义,产后 24 h 回收称重并按照公式完成出血量的计算,出血量 = (染色会阴垫总重量 - 每块清洁会阴垫重量 × 染色会阴垫数量) / 1.05,对于出血量超过 500 ml 者视为产后出血。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件处理。计数资料采用频数/率(%)表示,进行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,进行 t 检验;危险因素采用多因素 Logistic 分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组产后出血率及出血量比较 胎盘附着在子宫疤痕部位观察组产后出血率,高于胎盘附着位置未跨越子宫疤痕对照组 ($P < 0.05$);观察组出血量多于对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 2 组产后出血率及出血量比较

| 组别 | 例数 | 产后出血[例(%)] | 出血量($\bar{x} \pm s$, ml) |
|--------------|----|------------------|----------------------------|
| 观察组 | 48 | 25(52.08) | 2 047.0 ± 36.8 |
| 对照组 | 42 | 5(11.90) | 846.8 ± 12.1 |
| χ^2/t 值 | | $\chi^2 = 8.573$ | $t = 12.392$ |
| P 值 | | 0.038 | 0.000 |

2.2 胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血影响单因素分析 单因素结果表明:不同胎盘附着部位患者凶险性前置胎盘出血率与年龄、孕次、产次、终止妊娠孕周比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);不同胎盘附着部位患者凶险性前置胎盘出血率与本次妊娠距离上次剖宫产时间、末次妊娠结局、产前出血史、前次剖宫产医院级别比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 凶险性前置胎盘产后出血多因素 Logistic 分析 多因素 Logistic 分析结果表明,本次妊娠距离上次剖宫产时间、末次妊娠结局、产前出血史、前次剖宫产医院级别是凶险性前置胎盘出血患者的危险因素 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血单因素分析

| 项目 | | 对照组 (n=5) | 观察组 (n=25) | χ^2 值 | P 值 |
|---------------|-------|-----------|------------|------------|-------|
| 年龄 | ≥30 岁 | 3 | 13 | 1.361 | 0.302 |
| | <30 岁 | 2 | 12 | | |
| 孕次 | ≥3 次 | 2 | 11 | 0.773 | 0.117 |
| | <3 次 | 3 | 14 | | |
| 产次 | ≥2 次 | 2 | 14 | 1.215 | 0.152 |
| | <2 次 | 3 | 11 | | |
| 本次妊娠距离上次剖宫产时间 | ≥3 年 | 4 | 7 | 5.361 | 0.039 |
| | <3 年 | 1 | 18 | | |
| 末次妊娠结局 | 剖宫产 | 5 | 17 | 6.892 | 0.043 |
| | 流产 | 0 | 8 | | |
| 终止妊娠孕周 | 足月 | 3 | 13 | 0.113 | 0.638 |
| | 未足月 | 2 | 12 | | |
| 产前出血史 | 是 | 1 | 18 | 5.195 | 0.023 |
| | 否 | 4 | 7 | | |
| 前次剖宫产医院级别 | 三级 | 5 | 9 | 7.835 | 0.015 |
| | 三级以下 | 0 | 16 | | |

表 3 凶险性前置胎盘产后出血多因素 Logistic 分析

| 相关因素 | β 值 | SE | Wald | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| 距离上次剖宫产时间 | 1.115 | 0.331 | 11.241 | 0.000 | 4.005 | 2.394 ~ 7.514 |
| 末次妊娠结局 | 1.395 | 0.426 | 14.592 | 0.000 | 5.593 | 3.492 ~ 8.831 |
| 产前出血史 | 0.894 | 0.773 | 10.775 | 0.000 | 5.841 | 4.596 ~ 8.946 |
| 前次剖宫产医院级别 | 0.351 | 0.581 | 12.395 | 0.000 | 4.341 | 0.856 ~ 6.525 |

表 4 2 组母婴妊娠结局比较 [n(%)]

| 组别 | 例数 | 早产儿 | 低体质量儿 | 新生儿窒息 | 子宫切除 | 产后抑郁 | 羊水过多 |
|------------|----|-----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 对照组 | 42 | 29(69.05) | 6(14.29) | 1(2.38) | 1(2.38) | 5(11.90) | 4(9.52) |
| 观察组 | 48 | 34(70.83) | 4(8.33) | 5(10.42) | 6(12.50) | 2(4.17) | 1(2.08) |
| χ^2 值 | | 0.571 | 0.981 | 5.757 | 7.993 | 5.109 | 4.512 |
| P 值 | | 0.085 | 0.132 | 0.041 | 0.029 | 0.017 | 0.023 |

2.4 2 组母婴妊娠结局比较 2 组早产儿、低体质量儿发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；观察组新生儿窒息发生率、子宫切除率、产后抑郁、羊水过多发生率，均高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

3 讨论

近年来，随着我国二胎政策的放开，导致剖宫产率呈上升趋势，导致剖宫产疤痕部位妊娠 (CSP) 发生率较高^[7]。临床研究表明^[8]，子宫瘢痕缺损是 CSP 直接诱因，且受精卵通过微小的裂孔进入子宫肌层并发育着床，到达妊娠晚期后将会逐渐演变为凶险性前置胎盘，增加产后出血发生率。本研究中，胎盘附着在子宫疤痕部位的观察组产后出血率高于胎盘附着位置未跨越子宫疤痕的对照组 ($P < 0.01$)；观察组出血量多于对照组 ($P < 0.01$)，由此看出：胎盘附着在子宫疤痕部位出血率较高，产后出血量较大，不利于母婴健康。

本研究中，单因素及多因素 Logistic 分析结果表明：不同胎盘附着部位患者凶险性前置胎盘出血率与

本次妊娠距离上次剖宫产时间、末次妊娠结局、产前出血史、前次剖宫产医院级别具有统计学意义 ($P < 0.05$)，由此看出：凶险性前置胎盘产后出血影响因素较多，且不同因素能相互作用、相互影响，影响产妇妊娠结局。(1)本次妊娠距离上次剖宫产时间：通常来说，本次妊娠距离上次剖宫产时间越长，子宫恢复越好，能减轻子宫切口瘢痕部位子宫内膜的损伤，经过长时间的修复有助于子宫愈合，降低胚胎种植在子宫切口疤痕发生率，且产妇在进行二次分娩时能获得良好的妊娠结局^[9]。(2)末次妊娠结局：临床研究发现，上次剖宫产末次妊娠结局不佳患者再次妊娠时能增加胎盘前壁附着，导致妊娠不良结局发生率较高^[10]。(3)产前出血史：无论是产前、产中还是产后出血均会对妊娠结局产生影响，对于伴有产前出血者，分娩后容易增加产后出血率^[11]。(4)前次剖宫产医院级别：由于我国基层医院阴道分娩率相对较高，剖宫产术开展相对较少，再加上手术经验不足、医疗条件不佳，容易

造成基层医院剖宫产术后再次妊娠发生跨越前次子宫切口处前置胎盘。对于三级以上医院由于医疗资源丰富,经验充足,能较好地处理凶险性前置胎盘,降低产后出血发生率^[12-14]。

为了降低凶险性前置胎盘产后出血发生率,临床上对于有剖宫产史或子宫手术史者,应定期进行产前检查,动态监测胚胎着床的位置,确定胎盘附着部位与子宫切口的关系^[15];对于胎盘附着在子宫瘢痕部位时,应引起足够的重视,加强阴道分娩宣传、教育,严格把握剖宫产指证,尽可能降低剖宫产发生率,从而改善妊娠结局。同时,产妇分娩时应加强产前、产时及产后评估,降低凶险性前置胎盘对妊娠结局的影响^[16]。本研究中,2 组娩出后早产儿、低体质量儿发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组新生儿窒息发生率、子宫切除率、产后抑郁、羊水过多发生率,均高于对照组($P < 0.05$)。因此,临床上应根据胎盘附着部位及时制定相应的干预措施,降低不良结局发生率,促进母婴健康。

综上所述,胎盘附着部位与凶险性前置胎盘产后出血存在相关性,且危险因素较多,应根据危险因素制定有效的干预措施,降低产后出血率。

利益冲突:无

作者贡献声明

李素霞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;牡丹丽、王立群:提出研究思路,分析试验数据,进行统计学分析,论文审核;梁利梅:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;叶国柳:设计研究方案,论文终审

参考文献

[1] 李明,杜菲,滕银成,等.凶险性前置胎盘的妊娠结局及其与产后出血的高危因素分析[J].实用妇产科杂志,2017,33(10):755-759.

[2] 刘炳光,曹满瑞,杜牧,等.MRI 评估非植入型凶险性前置胎盘发生严重产后出血[J].中国医学影像技术,2017,33(1):84-88. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201606069.

[3] 耿力,肖虹,肖李乐云,等.凶险性前置胎盘合并胎盘植入 40 例临床分析[J].现代妇产科进展,2016,25(4):292-295. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.04.013.

[4] 余琳,胡可佳,杨慧霞.2008-2014 年凶险性前置胎盘的回顾性临床研究[J].中华妇产科杂志,2016,51(3):169-173. DOI:10.

3760/ema.j.issn.0529-567x.2016.03.002.

[5] Matsubara S, Takahashi H. Placenta Previa Accreta and Previous Cesarean Section: Some Clarifications [J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(12):1504. DOI:10.4103/0366-6999.233961.

[6] 蒋凤芳,李怡澄,赵赛婉,等.疤痕子宫患者再次剖宫产术后产褥感染的危险因素与病原学和耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(7):1608-1611. DOI:10.11816/en.mi.2017-163252.

[7] 郭吉敏,曹满瑞,赵弘,等.MR 胎盘突出征预测前置胎盘患者产后出血的价值[J].中国医学影像技术,2017,33(9):1376-1379. DOI:10.13929/j.1003-3289.201702084.

[8] 阳笑,陈政,游一平.腹主动脉球囊预置术与髂内动脉球囊预置术在植入型凶险性前置胎盘治疗中的比较研究[J].实用妇产科杂志,2016,32(9):684-688.

[9] Qiu Z, Hu J, Wu J, et al. Prophylactic temporary abdominal aorta balloon occlusion in women with placenta previa accretism during late gestation[J]. Medicine, 2017, 96(46):e8681. DOI:10.1097/MD.0000000000008681.

[10] 王海霞,陈先侠.腹主动脉球囊阻断在凶险性前置胎盘应用的研究进展[J].现代妇产科进展,2017,26(10):791-793. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.10.012.

[11] 周巾,郭艳萍,季淑英.髂内动脉预置球囊、双侧子宫动脉栓塞对凶险性前置胎盘患者剖宫产术中出血的预防效果比较[J].山东医药,2017,57(39):56-58. DOI:CNKI:SUN:SDYY.0.2017-39-017.

[12] 钟柳英,钟梅,苏春宏,等.经子宫后路子宫切除术在凶险性前置胎盘伴胎盘植入中的临床应用[J].实用妇产科杂志,2016,32(8):609-612.

[13] 张小青,程湘玮,王兰芳,等.子宫填塞球囊在凶险性前置胎盘剖宫产术中应用的护理[J].中华护理杂志,2016,51(11):1317-1319. DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2016.11.007.

[14] 高同锁,王学静,贾广志,等.经导管动脉栓塞术治疗重度产后出血 22 例临床分析[J].疑难病杂志,2016,15(1):84-86,封 3. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2016.01.021.

[15] Delius M, Hartmann M, Hübener C, et al. EP14.01: Prognostic evaluation to find critical courses in patients with placenta previa: a retrospective analysis of prospectively collected patient data[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016, 48(S1):322. DOI:10.1002/uog.16972.

[16] 杨琳芬,徐志红,杨帆.卡前列素氨丁三醇联合米非司酮在凶险性前置胎盘中的应用[J].重庆医学,2016,45(31):4422-4424. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.31.036.

(收稿日期:2018-11-10)

多囊卵巢综合征患者糖耐量低减的相关因素分析

张美微, 侯丽辉, 李妍, 王颖, 匡洪影

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81704115); 国家自然科学基金青年基金(81804139); 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项课题基金(JDZX2015056); 黑龙江省普通本科高等学校创新人才基金(UNPYSCT-2016076)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学(张美微); 150040 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(侯丽辉、李妍、王颖、匡洪影); 150040 黑龙江中医药大学博士后流动站(王颖)

通信作者: 侯丽辉, E-mail: houlihui2007@sina.com

【摘要】 目的 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)伴糖耐量低减(IGT)患者的临床特征及代谢差异,并预测其发生的危险因素。方法 收集 2015 年 7 月—2018 年 9 月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊确诊为 PCOS 的患者 639 例,根据 IGT 诊断标准分为 2 组:IGT 组 199 例,正常糖耐量(NGT)组 440 例,分析并比较 2 组的临床特征及代谢差异。结果 (1)IGT 组的体质量、BMI、腰围、臀围、WHR 及 SBP 值显著高于 NGT 组($t/P=3.463/0.001$ 、 $4.179/0.000$ 、 $4.224/0.000$ 、 $2.086/0.038$ 、 $4.645/0.000$ 、 $2.096/0.037$);(2)IGT 组的睾酮及 AND 值显著高于 NGT 组($t/P=2.800/0.005$ 、 $2.307/0.022$),而孕酮值显著低于 NGT 组($t/P=-2.220/0.027$);(3)IGT 组 FPG 及服糖后 30 min、60 min、120 min、180 min 血糖值均显著高于 NGT 组($t/P=53.258/0.000$ 、 $10.226/0.000$ 、 $18.784/0.000$ 、 $34.678/0.000$ 、 $11.265/0.000$);(4)IGT 组的 FINS 及服糖后 60 min、120 min、180 min 胰岛素、HOMA-IR 值均显著高于 NGT 组($t/P=4.698/0.000$ 、 $4.667/0.000$ 、 $13.102/0.000$ 、 $7.196/0.000$);(5)IGT 组的 TG、LDL-C、ApoB、ApoB/ApoA 及 LpA 值均显著高于 NGT 组($t/P=5.346/0.000$ 、 $4.174/0.000$ 、 $6.992/0.000$ 、 $5.596/0.000$ 、 $-2.684/0.007$);(6)IGT 组的 TSH 及 APOAb 值显著高于 NGT 组($t/P=2.482/0.013$ 、 $-2.111/0.035$)。 (7)经多因素 Logistic 分析, TG、ApoB、LpA 及 APOAb 为危险因素。结论 多囊卵巢综合征伴糖耐量低减患者的一般临床特征,性激素、糖脂代谢及甲状腺功能均有异常,且 TG、ApoB、LpA 及 APOAb 是其危险因素。

【关键词】 多囊卵巢综合征;糖耐量低减;危险因素;Logistic 回归分析

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.015

Analysis of related factors of impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome ZHANG Mei-wei*, HOU Lihui, LI Yan, WANG Ying, KUANG Hongying, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author: HOU Lihui, E-mail: houlihui2007@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and metabolic differences of polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with impaired glucose tolerance (IGT), and to predict the risk factors for its occurrence. **Methods** Six hundred and thirty-nine patients diagnosed as PCOS in gynecological clinic of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine from July 2015 to September 2018 were collected. According to the diagnostic criteria of IGT, they were divided into two groups: 199 patients in IGT group and 440 patients in NGT group. The clinical characteristics and metabolic differences between the two groups were analyzed and compared. **Results** (1) The body mass, BMI, waist circumference, hip circumference, WHR and SBP values of the IGT group were significantly higher than those of the NGT group ($t/P=3.463/0.001$, $t/P=4.179/0.000$, $t/P=4.224/0.000$, $t/P=2.086/0.038$, $t/P=4.645/0.000$, $t/P=2.096/0.037$); (2) Testosterone and AND values in the IGT group were significantly higher than those in the NGT group ($t/P=2.800/0.005$, $t/P=2.307/0.022$), and the progesterone value was significantly lower than the NGT group ($t/P=-2.220/0.027$); (3) the IGT group FPG and 30 min, 60 min, 120 min, 180 min post-sugar glucose The values were significantly higher than the NGT group ($t/P=53.258/0.000$, $t/P=10.226/0.000$, $t/P=18.784/0.000$, $t/P=34.678/0.000$, $t/P=11.265/0.000$); (4) FINS and 60 min after oral glucose IGT group, 120 min, 180 min insulin, HOMA-IR were significantly higher in NGT ($t/P=4.698/0.000$, $t/P=4.667/0.000$, $t/P=13.102/0.000$, $t/P=7.196/0.000$); (5) TG, LDL-C, ApoB, ApoB/ApoA and LpA values were significantly higher in the IGT group than in the NGT group ($t/P=$

5.346/0.000, $t/P=4.174/0.000$, $t/P=6.992/0.000$, $t/P=5.596/0.000$, $t/P=-2.684/0.007$); (6) TSH and APOAb values in the IGT group were significantly higher than those in the NGT group ($t/P=2.482/0.013$, $t/P=-2.111/0.035$); (7) TG, ApoB, LpA and APOAb were risk factors by multivariate logistic analysis. **Conclusion** The general clinical features of patients with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance, abnormalities in sex hormones, glycolipid metabolism and thyroid function, and TG, ApoB, LpA and APOAb are risk factors.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Impaired glucose tolerance; Risk factors; Logistic regression analysis

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是由 Stein 等^[1]于 1935 年首次提出并加以描述,为育龄期女性常见的妇科内分泌疾病,病因复杂、临床表现高度异质,以高雄激素血症 (hyperandrogenism, HA)、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 为特征,常继发不孕。目前国际上使用的 PCOS 诊断标准为 2003 年欧洲生殖和胚胎医学学会与美国生殖医学学会提出的 Rotterdam 标准^[2],根据此标准的流行病学调查结果显示,PCOS 人群中患病率达 6%~10%^[3],中国不育群体中 PCOS 的患病率为 30%~40%^[4]。除表现出的生殖功能障碍外,PCOS 患者常伴有多种复杂的并发症,Barcellos 等^[5]研究表明,PCOS 患者糖耐量异常 (abnormal glucose tolerance, AGT) 的发生率为 31.8%~45.0%,其中糖耐量低减 (impaired glucose tolerance, IGT) 发生率为 27.0%~35.0%,因此,在 PCOS 所有并发症中糖代谢异常所体现出的 IGT 相关研究也随之成为关注的热点。本研究分析 PCOS 并发 IGT 的临床特征、性激素、糖脂代谢及甲状腺功能变化,并预测 PCOS 患者发生 IGT 的危险因素,为疾病远期并发症的预防及治疗提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例来源于 2015 年 7 月—2018 年 9 月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊确诊为 PCOS 的患者 639 例,参照 1999 年 WHO 制定的 IGT 诊断标准将所纳入病例分为 2 组:IGT 组 199 例,正常糖耐量 (NGT) 组 440 例。

1.2 诊断标准 (1) PCOS 诊断标准参照 2003 年鹿特丹 (Rotterdam) 诊断标准^[2]:① 稀发排卵或无排卵;② 高雄激素血症或高雄激素临床表现;③ 超声卵巢多囊改变,至少一侧卵巢有直径 2~9 mm 的小卵泡 ≥ 12 个,和/或一侧卵巢体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$;④ 3 项中符合 2 项并排除其他高雄激素病因,如先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤。(2) IGT 诊断标准参照 1999 年 WHO 制定的标准:空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$, $<7.0 \text{ mmol/L}$,且口服 75 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT) 服糖后 2 h 血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$, $<11.1 \text{ mmol/L}$,同时排除其他应激、药物因素引起血糖增高。

1.3 排除标准 近 3 个月内应用激素类药物或近 1 个月内服用可能会影响检测结果的中药、西药或中成药的患者;患有严重心、肝、肺、肾等脏器疾病、精神系统疾病及糖尿病;患有甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、高泌乳素血症、垂体性闭经等疾病者。

1.4 观察指标与方法 (1) 临床资料指标:年龄、初潮年龄、身高、体质量、体质量指数 (BMI)、腰围、臀围、腰臀比 (WHR)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP),以及多毛、黑棘皮、痤疮、溢脂的发生率。(2) 性激素指标:于月经周期或服用孕激素撤退性出血的第 3~5 天,空腹 12 h 后晨 8:00 静脉采集血清标本采用免疫法检测性激素六项,黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇 (E_2)、睾酮 (T)、催乳素 (PRL)、孕酮 (P)、硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)、雄烯二酮 (AND)、性激素结合球蛋白 (SHBG) 及 LH/FSH 比值。(3) 糖代谢指标:符合条件的纳入者空腹 10~16 h,于第 2 天早 08:00 空腹采血后,嘱患者 5 min 内将 75g 葡萄糖饮完,在服糖后 30 min、60 min、120 min、180 min 分别采血,并用葡萄糖氧化酶法测定血糖的水平,用放射免疫法来测定胰岛素水平,计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。(4) 脂代谢指标:嘱患者禁食 12 h 及以上,于次日清晨 08:00 空腹采血,用 7600 全自动生化分析仪测定总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 A (ApoA)、载脂蛋白 B (ApoB)、脂蛋白 a (LpA),计算 ApoB/ApoA 值。(5) 甲状腺激素指标:促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 及甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TGAb)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件分析。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用独立样本 t 检验;计数资料用率 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验;危险因素分析采用多因素 Logistic 分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床指标比较 IGT 组的体质量、BMI、腰

围、臀围、WHR 及 SBP 值显著高于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 2 组性激素水平比较 IGT 组的 T 及 AND 水平显著高于 NGT 组,而 P 水平显著低于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 2 组糖耐量(OGTT)、胰岛素释放试验(IRT)比较 IGT 组 FPG 及服糖后 30 min、60 min、120 min、180 min 血糖值均显著高于 NGT 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);IGT 组的 FINS 及服糖后 60 min、120 min、180 min 胰岛素值均显著高于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。IGT 组 HOMA-IR 为 6.24 ± 4.56 ,明显高于 NGT 组 3.77 ± 2.43 ,差异有统计学意义($t = 7.196, P = 0.000$)。

2.4 2 组脂代谢水平比较 IGT 组的 TG、LDL-C、ApoB、ApoB/ApoA 及 LpA 值均显著高于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 2 组甲状腺激素水平比较 IGT 组的 TSH 及 APOAb 值均显著高于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.6 相关危险因素分析 经多因素 Logistic 回归分析结果显示, TG、ApoB、LpA 及 APOAb 为 PCOS 患者发生糖耐量低减的危险因素,见表 6。

3 讨论

IGT 作为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的高危因素而存在,并以每年 5% ~ 10% 的比例自然发展为 T2DM,研究显示临床上约 1/2 的患者

表 1 NGT 组与 IGT 组临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | NGT 组(n=440) | IGT 组(n=199) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|-------------------------|----------------|----------------|---------------|-------|
| 年龄(岁) | 25.10 ± 5.27 | 25.43 ± 1.12 | 4.085 | 0.204 |
| 身高(cm) | 163.09 ± 4.85 | 162.63 ± 5.00 | 1.106 | 0.269 |
| 体质量(kg) | 70.46 ± 12.88 | 74.26 ± 12.82 | 3.463 | 0.001 |
| BMI(kg/m ²) | 26.45 ± 4.49 | 28.03 ± 4.37 | 4.179 | 0.000 |
| 初潮年龄(岁) | 13.42 ± 1.33 | 13.35 ± 1.37 | 0.635 | 0.526 |
| 腰围(cm) | 89.27 ± 12.05 | 93.87 ± 13.06 | 4.224 | 0.000 |
| 臀围(cm) | 101.43 ± 9.25 | 103.02 ± 8.85 | 2.086 | 0.038 |
| WHR | 0.88 ± 0.06 | 0.91 ± 0.09 | 4.645 | 0.000 |
| SBP(mmHg) | 111.60 ± 10.63 | 113.88 ± 13.54 | 2.096 | 0.037 |
| DBP(mmHg) | 77.80 ± 8.81 | 78.88 ± 8.66 | 1.454 | 0.147 |
| 多毛[例(%)] | 175(39.77) | 70(35.18) | 1.225 | 0.268 |
| 黑棘皮[例(%)] | 254(57.73) | 121(60.80) | 0.535 | 0.465 |
| 痤疮[例(%)] | 271(61.59) | 111(55.78) | 1.925 | 0.165 |
| 溢脂[例(%)] | 301(68.41) | 139(69.85) | 0.133 | 0.716 |

表 2 NGT 组与 IGT 组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | NGT 组(n=440) | IGT 组(n=199) | t 值 | P 值 |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|-------|
| LH(mIU/ml) | 8.89 ± 5.99 | 8.90 ± 6.39 | 0.035 | 0.972 |
| FSH(mIU/ml) | 5.12 ± 2.99 | 5.27 ± 1.85 | 0.830 | 0.407 |
| LH/FSH | 1.85 ± 1.10 | 1.73 ± 0.99 | 1.333 | 0.183 |
| PRL(ng/ml) | 72.45 ± 12.34 | 74.00 ± 14.40 | 0.133 | 0.894 |
| E ₂ (pg/ml) | 65.79 ± 56.56 | 67.18 ± 45.32 | 0.329 | 0.742 |
| P(pg/ml) | 1.44 ± 0.03 | 0.79 ± 0.36 | 2.220 | 0.027 |
| T(ng/dL) | 37.91 ± 28.79 | 45.55 ± 33.26 | 2.800 | 0.005 |
| DHEAS(μg/dl) | 244.19 ± 129.41 | 252.92 ± 106.33 | 0.896 | 0.371 |
| AND(ng/ml) | 3.83 ± 1.59 | 4.16 ± 1.74 | 2.307 | 0.022 |
| SHBG(nmol/L) | 29.79 ± 3.45 | 26.16 ± 4.69 | 1.269 | 0.205 |

表 3 NGT 组与 IGT 组 OGTT、IRT 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | FPG | OGTT(mmol/L) | | | | FINS | IRT(μIU/ml) | | | |
|-------|-----|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------------|----------------|----------------|---------------|
| | | | 30 min | 60 min | 120 min | 180 min | | 30 min | 60 min | 120 min | 180 min |
| NGT 组 | 440 | 4.99 ± 0.42 | 8.08 ± 1.37 | 7.71 ± 1.81 | 6.06 ± 1.01 | 4.95 ± 1.24 | 5.63 ± 0.82 | 18.60 ± 4.63 | 109.05 ± 70.94 | 85.53 ± 60.03 | 48.89 ± 45.93 |
| IGT 组 | 199 | 6.37 ± 0.23 | 9.17 ± 1.19 | 10.49 ± 1.57 | 8.93 ± 0.86 | 6.22 ± 1.46 | 4.86 ± 0.39 | 20.13 ± 12.37 | 138.01 ± 73.36 | 159.71 ± 78.36 | 99.19 ± 72.43 |
| t 值 | | 53.258 | 10.226 | 18.784 | 34.678 | 11.265 | 4.698 | 0.555 | 4.667 | 13.102 | 7.196 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.579 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 5 NGT 组与 IGT 组甲状腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TSH(μ IU/ml) | FT ₃ (pg/ml) | FT ₄ (ng/dl) | APOAb(g/L) | TGAb(g/L) |
|-------|-----|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| NGT 组 | 440 | 2.17 \pm 1.14 | 3.26 \pm 0.68 | 1.05 \pm 0.44 | 79.59 \pm 45.77 | 43.31 \pm 10.18 |
| IGT 组 | 199 | 2.62 \pm 0.41 | 3.24 \pm 0.39 | 1.07 \pm 0.33 | 40.99 \pm 15.91 | 36.13 \pm 7.23 |
| t 值 | | 2.482 | 0.472 | 0.496 | 2.111 | 0.913 |
| P 值 | | 0.013 | 0.637 | 0.620 | 0.035 | 0.362 |

表 4 IGT 组与 NGT 组脂代谢水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | NGT 组(n=440) | IGT 组(n=199) | t 值 | P 值 |
|---------------|--------------------|--------------------|-------|-------|
| TC(mmol/L) | 4.71 \pm 1.57 | 4.88 \pm 0.77 | 1.884 | 0.060 |
| TG(mmol/L) | 1.47 \pm 0.91 | 1.96 \pm 1.12 | 5.346 | 0.000 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.26 \pm 0.28 | 1.23 \pm 0.44 | 0.827 | 0.409 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.92 \pm 0.70 | 3.16 \pm 0.65 | 4.174 | 0.000 |
| ApoA(g/L) | 1.34 \pm 0.22 | 1.33 \pm 0.19 | 0.529 | 0.597 |
| ApoB(g/L) | 0.89 \pm 0.20 | 1.03 \pm 0.23 | 6.992 | 0.000 |
| ApoB/ApoA | 0.69 \pm 0.19 | 0.79 \pm 0.22 | 5.596 | 0.000 |
| LpA(mg/L) | 198.73 \pm 47.76 | 146.36 \pm 78.03 | 2.684 | 0.007 |

表 6 PCOS 各临床指标与 IGT 发病因素 Logistic 回归分析

| 因素 | β | SE | Wald | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| TG | -0.268 | 0.101 | 7.000 | 0.008 | 0.765 | 0.627 ~ 0.933 |
| ApoB | -5.824 | 2.076 | 7.874 | 0.005 | 0.003 | 0.000 ~ 0.173 |
| LpA | 0.001 | 0.000 | 7.185 | 0.007 | 1.001 | 1.000 ~ 1.002 |
| APOAb | 0.002 | 0.001 | 6.813 | 0.009 | 1.002 | 1.000 ~ 1.003 |

在 IGT 阶段无明显临床症状,因此患者缺乏重视,但研究表明在此阶段患者体内已经存在相关病理变化^[6-7]。根据目前国内流行病学研究结果显示^[8],PCOS 女性 IGT 的发生率相对其他病并发症较高,且 IGT 的存在加重了 PCOS 患者的生殖功能障碍。本研究结果中 IGT 组的体质量、BMI、腰围、臀围、WHR 及 SBP 等人体测量学指标显著高于 NGT 组,提示肥胖是 PCOS 患者发生 IGT 的高危因素,且 IGT 组的 TG、LDL-C、ApoB、ApoB/ApoA 及 LpA 值均显著高于 NGT 组,存在严重的脂代谢异常。IGT 组的 TSH 及 APOAb 值均显著高于 NGT 组,在临床上对于此类患者应注重甲状腺疾病的筛查,避免并发症的发生。经多因素 Logistic 回归分析结果显示,TG、ApoB、LpA 及 APOAb 为 PCOS 患者发生糖耐量低减的危险因素。

从本研究结果可以看出,脂代谢异常是 PCOS 患者发生 IGT 的危险因素,由于 PCOS 合并 IGT 患者其胰岛素分泌相对增多,导致脂肪合成增多,形成高胆固醇血症、高三酰甘油血症以及游离脂肪酸、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白的增多^[9-11],其发生机制可能与肝脏内胰岛素代谢失常相关。IGT 患者往往存在较重的 IR,降低脂肪细胞膜上受体对胰岛素的敏感性,减弱抗脂解的作用,导致血浆中与进入肝脏内的游离脂肪酸增多,同时伴有脂蛋白酶活性下降,因而对 VLDL、TG

清除能力下降,LDL-C 是 VLDL 水解终产物,因此 VLDL 升高最终会引起 LDL-C 升高。PCOS 患者存在 IGT 时,由于胰岛素受体水平降低与 LDL 受体活性降低均可导致 ApoB 的合成增加。因此减重作为此类人群的推荐治疗应引起临床医生及患者的足够重视。

利益冲突:无

作者贡献声明

张美微:设计研究方案,收集临床资料,统计分析数据,论文撰写;侯丽辉:完善研究设计,进行论文审核;李妍、王颖、匡洪影:收集研究资料,参与论文修改

参考文献

- Stein IF, Leventhal MI. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries[J]. Am J Obstet Gynecol,1935,29:181-191.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome(PCOS) [J]. Hum Reprod,2004,19(1):41-47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population [J]. J Clin Endocrinol Metab,2004,89(6):2745-2749. DOI: 10.1210/jc.2003-032046.
- 陈子江. 多囊卵巢综合征相关病因及临床研究—来自山东大学生殖医学中心的报告[J]. 生殖医学杂志, 2007,16(4):232-235. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2007.04.005.
- Barcellos CR, Rocha MP, Hayashida SA, et al. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia, 2007, 51(4):601. DOI: 10.1590/S0004-27302007000400015.
- 林兰. 中西医结合糖尿病诊疗标准(草案)[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(1):94-95.
- 杜静,吴日然,林秀峰,等. 肌肉肌醇联合 D 手性肌醇治疗胰岛素抵抗多囊卵巢综合征患者的临床效果[J]. 中国医药,2018,13(9):1389-1393. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.09.027.
- 杨宗利. 多囊卵巢综合征的相关基因研究及糖耐量异常分析[D]. 济南:山东大学,2009.
- 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11 版. 北京:人民卫生出版社, 2001: 952-955.
- 卢天孟,赖鸿鹄,李琼,等. 多囊卵巢综合征合并代谢综合征与脂质蓄积指数的相关性分析[J]. 疑难病杂志,2017,16(8):801-804. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2017.08.012.
- 张凤丽,何立娟,崔清华,等. 血清胎球蛋白 A 水平对糖耐量减低的预测价值[J]. 疑难病杂志,2018,17(5):464-467. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.05.008.

(收稿日期:2018-10-19)

肺原发性软骨瘤 12 例多层螺旋 CT 征象及病理分析

彭旭, 杨智, 杨大兴, 付兵, 宋莉

作者单位: 611130 成都市第五人民医院放射科

通信作者: 杨智, E-mail: 470128510@qq.com

【摘要】 目的 观察肺原发性软骨瘤的多层螺旋 CT(MSCT)表现, 并分析其病理结构特点。方法 2013 年 1 月—2017 年 8 月成都市第五人民医院诊治经病理证实的原发性肺软骨瘤患者 12 例并对其 MSCT 表现进行回顾性分析。结果 原发性肺软骨瘤均位于肺周围带 12 例(100.0%); 病灶位于右肺 8 例(66.7%), 病灶多呈单发边缘光滑的无分叶结节或软组织肿块影, 病灶内多出现斑点状、小斑片状及蛋壳状钙化 8 例(66.7%), 增强 CT 为轻—中度强化, CT 值(28.4 ± 11.8)Hu。结论 肺原发性软骨瘤以单发、外周带居多, 男性高发, 病灶内伴有小片状、斑点状钙化为其特异性征象, 其病理学表现有其特征性, 最终确诊依赖病理学诊断。

【关键词】 肺原发性软骨瘤; 多层螺旋 CT; 病理分析

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.016

MSCT findings and pathological analysis of 12 cases of primary chondroma of the lung PENG Xu, YANG Zhi, YANG Daxing, FU Bing, SONG Li. Department of Radiology, Chengdu Fifth People's Hospital, Sichuan Province, Chengdu 611130, China

Corresponding author: YANG Zhi, E-mail: 470128510@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the MSCT manifestations of primary chondroma of the lung and analyze its pathological features. **Methods** From January 2013 to August 2017, 12 patients with pathologically proved primary pulmonary chondroma were treated in Chengdu Fifth People's Hospital and their MSCT findings were retrospectively analyzed. **Results** Primary lung chondromas were located in the periphery of the lung in 12 cases (100.0%); the lesions were located in the right lung in 8 cases (66.7%), and the lesions were mostly single-edge smooth-leaved no-lobed nodules or soft tissue masses. There were 8 cases (66.7%) with spotted, small patchy and eggshell calcification. The enhanced CT was light-moderately enhanced with CT value (28.4 ± 11.8) Hu. **Conclusion** Primary chondroma of the lung is predominantly solitary and peripheral, with a high incidence in males. The lesions are accompanied by small patches and punctate calcification. Its pathological manifestations have their own characteristics. The final diagnosis depends on pathological diagnosis.

【Key words】 Primary chondroma of the lung; Multislice CT; Pathological analysis

软骨瘤是一种多来源于软骨细胞的良性骨性肿瘤, 大多数起病于四肢短状骨及扁骨。骨外软骨瘤少见, 发生于肺或支气管的软骨瘤更为罕见^[1]。影像学检查对其诊断困难, 极易误诊, 最终确诊依赖病理学检查^[2]。本文对经病理证实的原发性肺软骨瘤患者 12 例的螺旋 CT 诊断结果与手术病理结果进行比较, 分析 MSCT 在术前评估肺软骨瘤的临床诊断价值, 报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月—2017 年 8 月成都市第五人民医院心胸外科就诊原发性肺软骨瘤患者 12 例, 均经手术切除或者通过肺穿刺活检确诊。所有患者均无肺部家族性肿瘤病史及遗传病史。其中男 8

例, 女 4 例, 年龄 40~80 岁, 中位年龄 55 岁。

1.2 临床表现 肺内原发性肺软骨瘤临床症状无明显特异性, 临床表现为顽固性咳嗽 8 例(66.7%), 咳嗽伴发胸痛 1 例, 气促 1 例, 体检偶然发现 2 例。

1.3 MSCT 影像学表现

1.3.1 MSCT 平扫: 12 例原发性肺软骨瘤均位于肺周围带(100.0%); 病灶位于右肺 8 例(66.7%), 其中上叶 6 例, 下叶 2 例; 左肺 4 例(33.3%), 其中左肺上叶 2 例, 左肺下叶 2 例, 所有病灶均单发。

瘤体呈边缘光滑的无分叶结节或软组织肿块影 6 例, 呈浅分叶状结节影 2 例, 8 例病灶内出现斑点状、小斑片状及蛋壳状钙化(图 1 见封 3); 病灶边界清楚、光滑, 邻近肺组织分界清晰 11 例, 病灶边缘不清晰 1

例,并且病灶周围出现毛玻璃样影像以及晕征。

1.3.2 CT 增强扫描表现:12 例均行病灶 CT 增强扫描,3 例病灶未见明显强化,9 例病灶呈轻度—中度强化,CT 值(28.4 ± 11.8)Hu。

1.3.3 MSCT 诊断结果:诊断为良性占位 9 例(75.0%),其中病灶诊断为结核球 1 例,诊断为错构瘤 1 例;病灶误诊为周围型肺癌 3 例(25.0%)。

1.4 病理学表现 原发性肺软骨瘤病灶均有完整的包膜,病灶质地坚硬,呈灰白色、略呈半透明状。高倍光镜下瘤细胞表面由纤维性包膜覆盖,瘤体中心由较成熟的软骨细胞组成,各软骨细胞排列规整,无瘤巢(图 2 见封 3)。

2 讨论

2.1 原发性肺软骨瘤临床特点 原发性肺软骨瘤多发于 40 ~ 50 岁成人,男性与女性发病率无明显差异^[3]。但本组 12 例中,男性是女性的 2 倍,与文献报道有较大差异,这可能与本组纳入病例样本量少有关。原发性肺软骨瘤多发生于右肺,常位于右肺下叶及肺外周带,进展缓慢。本组病例中:原发性肺软骨瘤均位于肺周围带(100.0%),病灶位于右肺 8 例(66.7%),左肺 4 例(33.3%),所有病灶均为单发,这与文献报道一致;但其中 2 例病例与侧胸膜分界不清,伴邻近胸膜增厚,导致这 2 例病例误诊为“周围型肺癌”。文献报道^[3-5],原发性肺软骨瘤一般无特殊的临床症状和典型的体征,多表现为无明显诱因的咳嗽,这与本结果一致。本组病例中,患者表现为无明显原因咳嗽 9 例(75.0%),其中并发胸痛 1 例(8.3%),表现为气促 1 例(8.3%),体检发现 2 例(16.7%)。气促可能与病灶摩擦胸膜导致胸膜肺特异性炎症反应有关;胸痛患者并有少量积液,需要与周围型肺癌进行鉴别,此外还应考虑:肺内软骨瘤是 Carney 三联综合征的表现之一,包括胃肠道平滑肌瘤、肾上腺的功能性副交感神经瘤,然而该病多发生于年轻女性^[4-5]。本组病例中没有 Carney 三联综合征的病例纳入,但是如果女性患者患有肺内软骨瘤,必须要进行全身 MSCT 检查,以排除 Carney 三联综合征的可能。肺内原发性软骨瘤通过手术治疗可获得较好的疗效,术后生存时间长,因为该病罕见恶变及远处转移^[6]。

2.2 肺软骨瘤的病理学起源与表现 肺原发性软骨瘤是起源于软骨细胞的良性肿瘤,其发生机制目前尚不明确。其软骨细胞可能来自于以下 3 个方面:(1)患者胚胎时期部分异位软骨细胞滞留在胎儿的肺组织中;(2)外伤或者其他的病理因素导致肢体的软骨细胞经血液进入肺组织后定植于该处,而后形成原发性

软骨瘤;(3)肺组织内结缔组织、纤维网细胞在特定因素的刺激下发展成为间叶组织,进一步分化、发育成软骨细胞,进而形成原发性软骨瘤。所有的原发性肺软骨瘤病灶均有完整的包膜,HE 染色切片呈灰白色,病灶质地非常硬,略呈半透明状。高倍光镜下瘤细胞表面由纤维性包膜覆盖,瘤体中心由较成熟的软骨细胞组成,各软骨细胞排列规整,无瘤巢,没有间叶组织成分,但是软骨细胞可发生钙化及钙离子的沉积,也可以少量骨化^[7]。

2.3 肺软骨瘤的 MSCT 影像学表现 肺软骨瘤在 MSCT 上常表现为双肺周围带类圆形或椭圆形孤立软组织密度结节,部分病灶可能出现“浅分叶”,部分病灶常常发生钙化或者骨化,病灶不伴毛刺、卫星病灶,无肺门及纵隔淋巴结肿大^[8]。本组瘤体呈边缘光滑的无分叶结节或软组织肿块影 6 例,呈“浅分叶状”结节影 2 例,这与文献报道一致^[9],同时肺软骨瘤右肺发生率高于左肺,所有原发性肺软骨瘤均位于肺周围带,同时常伴发钙化或骨化,这与软骨细胞成骨或诱导钙离子沉积的病理结构有关^[9]。

本组病例中,CT 增强扫描示 9 例结节呈轻度—中度强化,结节未见明显强化 3 例,这与文献^[2]对于肺软骨瘤的研究报道类似,说明肺软骨瘤血供不丰富;但是也有文献报道肺内软骨瘤内有分化的肺腺癌成分,需要认真区分,不排除合并腺癌可能^[10]。

2.4 诊断与鉴别诊断 原发性肺软骨瘤常常表现为肺内单发的软组织病灶,多为类圆形或椭圆形,病灶内常常发生边缘小片状钙化或者骨化,增强扫描病灶呈轻度—中度均匀强化,病灶不伴毛刺、卫星病灶,无肺门及纵隔淋巴结肿大。原发性肺软骨瘤需与以下几种疾病进行鉴别诊断。(1)错构瘤:病灶内有典型的钙化,呈爆米花样,多处于病灶的中心,病灶内可见脂肪^[2,6]。(2)周围型肺癌:病灶多位于外周,边界不清,周围常有分叶,钙化常常包裹在外周偏心区域,增强扫描病灶可见明显不均匀性强化,同时病灶内可见“血管穿行征”,部分病灶常常伴肺门及纵隔淋巴结增大;同时患者常常有肿瘤家族史或长期大量吸烟史^[8-10]。(3)结核球:常常伴发空洞,周围多见卫星病灶,多位于双肺上叶尖段及下叶背段,病灶周围常见点状钙化以及纤维性病灶,常常导致周围支气管牵拉性扩张^[11]。

综上所述,肺软骨瘤术前诊断困难,须结合多种检查综合考虑,其术前评估需要临床、影像、病理的综合分析;而 MSCT 能对原发病灶的位置、形态以及强化方

(下转 402 页)

miR-17-92 通过靶向抑制 QKI 促进结直肠癌转移

肖慧敏, 柳青峰, 臧辉, 肖明明, 孙田, 褚飞, 祖富强

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2015010272-301)

作者单位: 110016 沈阳, 中国医科大学研究生院(肖慧敏、孙田、褚飞、祖富强); 辽宁省人民医院普外科(柳青峰、臧辉、肖明明)

通信作者: 柳青峰, E-mail: drliuqf1970@126.com

【摘要】 目的 探讨 miR-17-92 和 QKI 蛋白在结直肠癌(CRC)生物学行为中的作用及其可能的作用机制。方法 收集 2017 年 1—12 月辽宁省人民医院确诊的 CRC 患者 29 例的新鲜癌组织和癌旁组织, 分别通过实时定量(qRT)-PCR 技术检测 miR-20a、Western blot 方法检测 QKI 蛋白在结直肠组织中的表达水平, 并观察和分析两者表达相关性; 在结肠癌 SW480 细胞系中转染 miR-20a 模拟物或共转染 QKI 蛋白过表达质粒, 通过 Western blot 检测 QKI 蛋白的表达量, 同时运用 Transwell 迁移实验对结直肠癌细胞迁移能力的变化进行分析。结果 qRT-PCR 检测显示, miR-20a 在 CRC 组织中呈高表达($t=4.099, P=0.000$); Western blot 检测显示, QKI 蛋白在 CRC 组织中呈低表达($t=3.037, P=0.005$); 相关性分析结果显示, miR-20a 和 QKI 蛋白在 CRC 组织中的表达呈负相关($r=-0.437, P=0.018$)。Western blot 检测和 Transwell 细胞迁移实验结果显示, 在结肠癌 SW480 细胞过表达 miR-20a 后, QKI 蛋白的表达量下降, 细胞的迁移能力增强($P<0.05$); 而共转染 QKI 过表达质粒后, QKI 蛋白的表达量有所上升, 细胞迁移能力的增强作用有所减弱。结论 miR-17-92 和 QKI 共同参与结直肠癌的进展; miR-17-92 可能通过靶向抑制 QKI 而促进结直肠癌的转移。

【关键词】 结直肠癌; 微小 RNA-17-92; QKI 蛋白; 细胞迁移

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.017

The serum miR 17-92 promotes colorectal cancer metastasis by targeting inhibition of QKI XIAO Huimin*, LIU Qingfeng, ZANG Hui, XIAO Mingming, SUN Tian, CHU Fei, ZU Fuqiang. * Graduate School of China Medical University, Shenyang 110016, China

Corresponding author: LIU Qingfeng, E-mail: drliuqf1970@126.com

【Abstract】 Objective To clarify the role of miR 17-92 and QKI proteins in the biological behavior of colorectal cancer (CRC) and its possible mechanism of action. **Methods** The fresh cancer tissues and adjacent tissues of 29 patients with CRC diagnosed in Liaoning Provincial People's Hospital from January to December 2017 were collected. Real-time quantitative (qRT)-PCR was used to detect miR-20a and Western blot was used to detect QKI protein in colorectal tissues. The expression level in the medium was observed and analyzed. The miR-20a mimic or the co-transfected QKI protein overexpression plasmid was transfected into the colon cancer SW480 cell line, and the expression of QKI protein was detected by Western blot. Transwell migration assays were performed to analyze changes in migration ability of colorectal cancer cells. **Results** qRT-PCR showed that miR-20a was highly expressed in CRC tissues ($t=4.099, P=0.000$); Western blot analysis showed that QKI protein was low in CRC tissues ($t=3.037, P=0.005$); correlation The analysis showed that the expression of miR-20a and QKI protein was negatively correlated in CRC tissues ($r=-0.437, P=0.018$). Western blot and Transwell cell migration assay showed that after overexpression of miR-20a in colon cancer SW480 cells, the expression of QKI protein decreased and cell migration ability increased ($P<0.05$). After co-transfection of QKI overexpression plasmid, The expression level of QKI protein increased, and the enhancement of cell migration ability was attenuated. **Conclusion** miR 17-92 and QKI are involved in the progression of colorectal cancer; miR 17-92 may promote metastasis of colorectal cancer by targeting inhibition of QKI.

【Key words】 Colorectal cancer; MicroRNA 17-92; QKI protein; Cell migration

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是当今世界上最常见的恶性肿瘤和导致人类死亡的原因之一,在世界范围内的发病率较高。在我国,结直肠癌的发病率更是呈逐年上升趋势,严重威胁国人生命健康^[1]。结直肠癌是一个多基因、多阶段、长期形成的复杂的病变过程。目前为止,结直肠癌细胞的恶性生物学行为的调控机制仍未完全明确。近年来对非编码基因组序列的研究揭示,微小 RNA (MicroRNAs, miRNAs) 在肿瘤的发病机制中发挥着作用。许多 miRNAs 存在于结直肠癌肿瘤组织和血液中,并对其发生、发展产生重要影响^[2]。miR-17-92 基因簇是一个高度保守的基因簇,由 6 个 miRNA (miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b-1 和 miR-92a) 组成^[3],由于它与多种实体瘤的发生密切相关而受到广泛关注。已有研究表明,miR-17-92 簇中的 6 个 miRNA 均在 CRC 肿瘤组织中表达增加 (相比于正常组织)^[4]。RNA 结合蛋白 QKI 蛋白影响细胞的增殖和组织器官的分化,与其在恶性肿瘤中的作用密切相关^[5]。由 RNA 结合蛋白和 miRNAs 所介导的转录后调控已经成为基因调控的主要方式,对疾病的演变、癌变的发生等具有重要意义^[6]。本研究通过 qRT-PCR、Western blot 探讨 miR-17-92 和 QKI 在结直肠癌中的表达关系,并通过转染结肠癌 SW480 细胞过表达 miR-20a 和共转染过表达 QKI,检测细胞的迁移能力,探讨 miR-17-92 和 QKI 对结直肠癌转移的调控机制,为结直肠癌的临床诊断和靶向治疗提供新的依据,报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 标本来源:收集 2017 年 1 月—2017 年 12 月就诊于辽宁省人民医院具有完整临床资料的 CRC 患者新鲜手术切除标本及新鲜癌旁组织 29 例,置于液氮中冷冻保存,用于 qRT-PCR 检测。29 例患者术后病理均证实为腺癌。人结直肠癌细胞系 SW480 购自中科院上海细胞库,使用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基培养。

1.1.2 主要试剂:QKI 兔抗人多克隆抗体购自美国 Proteintech 公司。RNA 分离试剂盒 Trizol、逆转录试剂盒 (DRR037S)、SYBR Green II 实时荧光定量 PCR 试剂盒均购自日本 Takara 公司,转染试剂 Lipofectamine 3000 购自美国 Invitrogen 公司。miR-20a 和内参 U6 的 qRT-PCR 引物由上海生工生物工程公司设计合成,miR-20a 模拟物、miRNA 模拟物阴性对照均由上海吉玛公司合成。pCMV6-Myc-DDK、pCMV6-Myc-DDK-QKI (RC205779) 均购自 OriGene 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 qRT-PCR:采用 RNA 分离 Trizol 试剂盒提取并纯化总 RNA,根据 Takara 逆转录和扩增试剂盒说明书进行逆转录和扩增。反应条件:95℃ 变性 5 min;95℃ 5 s,60℃ 30 s,共 40 个循环,均设立复孔进行重复。以 DEPC 水代替模板 cDNA 作为阴性对照。反应完成后得到标本中靶基因的阈值循环数 (CT) 值,与对应 U6 的 CT 值相减,得到校正 CT 值。以正常癌旁组织为对照,计算癌组织的相对表达值。癌组织/癌旁组织 = $2^{-\Delta\Delta ct}$; $\Delta\Delta ct = (\Delta ct \text{ 癌组织目的基因} - \Delta ct \text{ 癌组织内参基因}) - (\Delta ct \text{ 癌旁组织目的基因} - \Delta ct \text{ 癌旁组织内参基因})$ 。

1.2.2 Western Blot:收集细胞,PBS 重悬,低温离心 (4℃,2 000 r/min) 5 min,弃去 PBS,干燥洁净滤纸轻柔吸净其余液体。用 4℃ 预冷的裂解缓冲液处理胞,冰上 25 min,期间反复混匀裂解液,低温高速离心 (4℃,12 000 r/min) 20 min,取其上清液,以提取总蛋白。经 BCA 定量试剂盒测定蛋白浓度,样品均定量为同一水平,利用 10% 的 SDS-PAGE 电泳,并转印至 PVDF 膜 (提前浸泡甲醇溶液中进行膜软化)。5% 脱脂奶粉封闭 2 h,加入一抗 4℃ 孵育过夜,二抗室温孵育 1.5 h。采用 ECL 发光方法,并用 Bioimaging system 采集发光信号。

1.2.3 细胞转染技术:用 Lipofectamine 3000 (美国 Invitrogen) 转染试剂进行转染,根据试剂说明书进行配液及转染或干扰相关实验。6 h 后采用 10% 胎牛血清的培养基进行换液。转染后 48 h 收集细胞,并通过 qRT-PCR 及 Western blot 验证转染效率。

1.2.4 迁移实验 (Transwell 法):SW480 转染 miR-20a 模拟物和 QKI 过表达质粒后 24 h,常规消化至单个细胞,重悬并重新计算细胞数目,调整单个的细胞密度变为 $10 \times 10^4/\text{ml}$,取其中的 300 μl 细胞悬液用移液器分别加至未铺有和铺有基质胶的 Transwell 上室,下室加入 600 μl 含有 20% FBS 的新鲜培养基,48 h 后,取出小室,棉签轻轻擦净 Transwell 小室上室上层细胞,冰甲醇固定 30 min,弃去冰甲醇,待其挥发净后,0.1% 结晶紫染色 30 min,PBS 清洗至清洁,晾干,显微镜下每孔任意选取 3 个 200 \times 视野拍照,并进行计数,取其平均值进行分析。

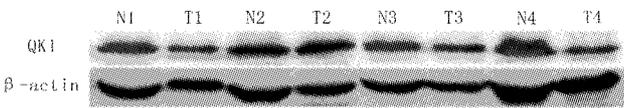
1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量数据均采用 3 次以上的独立实验获得,符合正态分布的用平均值 \pm 标准差表示,组间比较采用配对 t 检验;计数数据用频率表示,组间比较采用 χ^2 检验。mRNA 和蛋白表达的相关性采用 Pearson 相关

系数分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-20a 在肠癌和癌旁组织中的表达 qRT-PCR 检测 29 例结直肠癌患者中肠癌组织和癌旁正常组织 miR-20a 的表达水平。结果显示,在 29 例患者中 25 例(86.21%)腺癌组织 miR-20a 表达较癌旁组织上调,4 例(13.79%)肠癌组织 miR-20a 表达较癌旁组织下调,差异有统计学意义($t = 4.099, P = 0.000$)。

2.2 QKI 蛋白在肠癌和癌旁组织中的表达 Western blot 检测 29 例结直肠癌患者中肠癌组织和癌旁正常组织中 QKI 蛋白表达水平。结果显示,23 例(79.31%)腺癌组织中 QKI 蛋白表达明显低于癌旁正常组织($t = 3.037, P = 0.005$),见图 1。



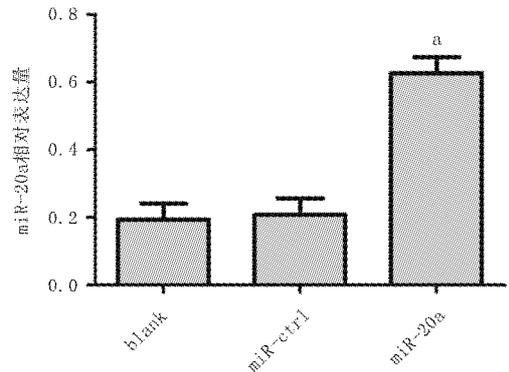
注:N 1-4. 癌旁组织; T 1-4. 腺癌组织

图 1 结直肠癌及癌旁组织中 QKI 蛋白表达

2.3 miR-20a 和 QKI 蛋白在肠癌和癌旁组织中表达关系 Pearson 相关系数分析显示,miR-20a 与 QKI 蛋白表达呈负相关($r = -0.437, P = 0.018$)。

2.4 过表达 miR-20a 可下调 QKI 蛋白的表达 在结肠癌 SW480 细胞转染 miR-20a 模拟物后,采用 qRT-PCR 技术验证其转染效率,采用 Western blot 检测细胞内的 QKI 蛋白表达水平。结果显示,过表达 miR-20a 后,细胞内 QKI 蛋白表达显著减少;在共转染 QKI 过表达质粒后,QKI 蛋白表达水平有所回升,见图 2、图 3。

2.5 miR-20a 和 QKI 共同影响结直肠癌的转移 Transwell 迁移实验结果表明,过表达 miR-20a 后,SW480 细胞的迁移数目显著增多($P < 0.05$),这种增强作用在共转染 QKI 过表达质粒后有所减弱,图 4 见封 3。

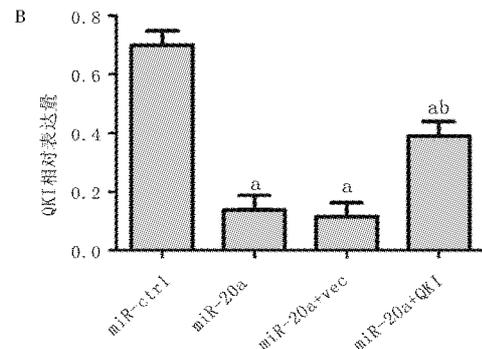
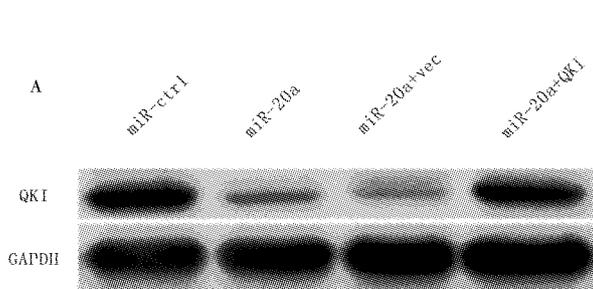


注:与 Blank, miR-ctrl 比较, ^aP < 0.05

图 2 结肠癌 SW480 细胞转染 miR-20a 模拟物 48 h 后的转染效率

3 讨论

微小 RNAs 是一类长度为 20 ~ 25 个核酸的内源性非编码单链 RNA,进化上高度保守^[7-8]。miRNAs 本身不翻译成蛋白质^[9-10],在原核、真核生物中主要参与转录后基因表达^[11],其起作用的方式是与靶基因的 mRNA 完全或者部分配对,介导靶基因 mRNA 直接降解或者抑制其编码蛋白质的翻译,从而调节多种生物学过程,包括细胞增殖、细胞分化、细胞侵袭、细胞迁移、细胞凋亡和周期调控等^[12-15]。2004 年,miR-17-92 基因簇在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中首次被报道为癌基因^[16]。并很快被证实其作为 c-myc 的下游,并与 E2F 转录网形成自循环体系,调控细胞增殖^[17-19]。已有研究证实,在大肠癌中,miR-17-92 基因簇通过抑制 E2F1 的翻译促进癌细胞的增殖^[20]。本研究证实 miR-17-92 基因簇在结直肠癌组织中较正常结直肠组织呈高表达。并通过进一步的研究发现 miR-17-92 基因可增强结肠癌 SW480 细胞的迁移能力,从而促进结直肠癌的转移。



注:与 miR-ctrl 比较, ^aP < 0.05; 与 miR-20a + vec 比较, ^bP < 0.05

图 3 结肠癌 SW480 细胞中过表达 miR-20a 或共转染 QKI 过表达质粒后 QKI 的表达量

RNA 结合蛋白 QKI 是信号转导与 RNA 活化蛋白 (signal transduction and activation of RNA, STAR) 家族中的一员, 主要包含 QKI-5、QKI-6 和 QKI-7 等 3 个亚型^[21-22]。QKI 是一个重要的转录后调控因子, 通过结合下游靶分子在转录后多个层次对靶基因的表达进行调节, 如增强 mRNA 的稳定性、抑制蛋白的翻译、调控 mRNA 的可变剪接^[23-25]。过表达 QKI-5 和 QKI-6 均可以增强内源性 β -catenin 在细胞膜的表达水平, 降低其在细胞浆和细胞核的分布, 抑制 β -catenin 的转录活性, 阻断 Wnt 信号通路, 从而抑制细胞增殖, 促进肠道上皮细胞的分化^[26]。有研究表明, QKI 启动子甲基化及 QKI mRNA 表达降低可能是结直肠癌发生、发展的重要原因^[27]。另有研究显示, 比对不同分化水平的直肠癌组织, 随着分化程度的不断降低而 QKI-5 的表达水平也随之降低, 且与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、远端转移、肿瘤标志物 CEA 水平密切相关^[28]。本研究证实 QKI 在结直肠癌组织中较正常结直肠组织呈低表达。在此基础上, 发现 miR-17-92 基因簇与 QKI 在结直肠癌组织中的表达呈负相关关系。并且通过细胞转染, 利用 Western blot 检测和 Transwell 迁移实验, 进一步揭示了 miR-17-92 基因簇可通过下调转录后调控因子 QKI, 增强结直肠癌细胞的迁移能力, 从而促进结直肠癌的转移。为临床提供了一个结直肠癌潜在的诊断和治疗靶点。

利益冲突: 无

作者贡献声明

肖慧敏: 设计研究方案, 实施研究过程, 统计学分析, 论文撰写, 论文修订; 柳青峰: 课题设计, 论文审核; 臧辉、肖明明: 提出研究方向、研究思路, 论文修订; 孙田、褚飞、祖富强: 文献调研与整理, 论文撰写

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2): 69-90. DOI: 10.3322/caac.20107.

[2] 杨建军, 马延磊, 秦环龙. microRNAs 调控网络在大肠癌发病机制中的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18 (6): 568. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2010.14.013.

[3] Concepcion CP, Bonetti C, Ventura A. The microRNA-17-92 family of microRNA clusters in development and disease [J]. Cancer J, 2012, 18(3): 262-267. DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b60a.

[4] Diosdado B, van de Wiel MA, Terhaar Sive Droste JS, et al. MiR-17-92 cluster is associated with 13q gain and c-myc expression during colorectal adenoma to adenocarcinoma progression [J]. Br J Cancer, 2009, 101(4): 707-714. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605037.

[5] Chénard CA, Richard S. New implications for the QUAKING RNA binding protein in human disease [J]. J Neurosci Res, 2008, 86 (2): 233-242. DOI: 10.1002/jnr.21485.

[6] 张瑞丽. RNA 结合蛋白 QKI-5 在肾癌发生发展中的功能研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.

[7] Grishok A, Pasquinelli AE, Conte D, et al. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing [J]. Cell, 2001, 106 (1): 23-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00431-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00431-7).

[8] Hutvagner GJ, McLachlan AE, Pasquinelli E, et al. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA [J]. Science, 2001, 293 (5531): 834-838. DOI: 10.1126/science.1062961.

[9] Lee YS, Nakahara K, Pham JW, et al. Distinct roles for *Drosophila* Dicer-1 and Dicer-2 in the siRNA/miRNA silencing pathways [J]. Cell, 2004, 117 (1): 69-81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00261-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00261-2).

[10] Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, et al. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference [J]. Nature, 2001, 409(6818): 363-366. DOI: 10.1038/35053110.

[11] Kim YK, Yu J, Han TS, et al. Functional links between clustered microRNAs: suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37 (5): 1672-81. DOI: 10.1093/nar/gkp002.

[12] Tang G. siRNA and miRNA: an insight into RISCs [J]. Trends in Biochemical Sciences, 2005, 30 (2): 106-114. DOI: 10.1016/j.tibs.2004.12.007.

[13] Murchison EP, Hannon GJ. miRNAs on the move: miRNA biogenesis and the RNAi machinery [J]. Current Opinion in Cell Biology, 2003, 16 (3): 223-229. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.04.003.

[14] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell, 2004, 116 (2): 281-297. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5).

[15] Tili E, Michaille JJ, Calin GA. Expression and function of microRNAs in immune cells during normal or disease state [J]. Int J Med Sci, 2008, 5(2): 73-79. DOI: 10.7150/ijms.5.73.

[16] Ota A, Tagawa H, Karnan S, et al. Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma [J]. Cancer Res, 2004, 64 (9): 3087-3095. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3773.

[17] O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. C-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression [J]. Nature, 2005, 435 (7043): 839-843. DOI: 10.1038/nature03677.

[18] Sylvestre Y, De Guire V, Querido E, et al. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (4): 2135-2143. DOI: 10.1074/jbc.M608939200.

[19] Woods K, Thomson JM, Hammond SM. Direct regulation of an oncogenic micro-RNA cluster by E2F transcription factors [J]. J Biol Chem, 2007, 282(4): 2130-2134. DOI: 10.1074/jbc.C600252200.

[20] 常金荣, 桂蜀华等. miRNA-17-92 基因簇对大肠癌 HT29 细胞周期调控机制研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31 (1): 113-117. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2014.01.027.

[21] Suiko T, Kobayashi K, Aono K, et al. Expression of quaking RNA-binding protein in the adult and developing mouse retina [J]. PLoS

- One, 2016, 11 (5): e0156033. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0156033.
- [22] Darbelli L, Richard S. Emerging functions of the quaking RNA-binding proteins and link to human diseases [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2016, 7(3): 399-412. DOI:10. 1002/wrna. 1344.
- [23] McInnes LA, Lauriat TL. RNA metabolism and dysmyelination in schizophrenia [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2006, 30(4): 551-561. DOI:10. 1016/j. neubiorev. 2005. 10. 003.
- [24] Larocque D, Galameau A, et al. Protection of p27 (Kip1) mRNA by quaking RNA binding proteins promotes oligodendrocyte differentiation [J]. Nat Neurosci, 2005, 8 (1): 27-33. DOI: 10. 1038/nn1359.
- [25] Shu P, Fu H, Zhao X, et al. MicroRNA-214 modulates neural progenitor cell differentiation by targeting quaking during cerebral cortex development [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 8014. DOI:10. 1038/s41598-017-08450-8.
- [26] Ji S, Ye G, Zhang J, et al. MiR-574-5p negatively regulates QKI6 /7 to impact β -catenin /Wnt signalling and the development of colorectal cancer [J]. Gut, 2013, 62(5): 716-726. DOI:10. 1136/gutjnl-2011-301083.
- [27] Iwata N, Ishikawa T, Okazaki S, et al. Clinical significance of methylation and reduced expression of the quaking gene in colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2017, 37(2): 489-498. DOI:10. 21873/anticancer. 11341.
- [28] 崔明凯, 张伟, 刘波, 等. RNA 结合蛋白 QKI-5 在直肠癌组织中异常表达的研究 [J]. 河北医药, 2016, 38(2): 181-184. DOI:10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2016. 02. 005.

(收稿日期:2018-11-19)

(上接 397 页)

式进行综合评价,并且能够为手术方式的选择提供依据。

利益冲突:无

作者贡献声明

彭旭、杨智:提出研究思路并设计研究方案,实施研究过程,资料整理,论文撰写;杨大兴、付兵、宋莉:协助资料收集、论文审核、数据整理和统计学分析

参考文献

- [1] Huang HL, Chen MG, Fan ZR, et al. CT follow-up study of primary pulmonary chondroma in 1 case and review of literature [J]. Medical Information, 2011, 19 (12): 678-680. DOI: 10. 1007/978-3-540-79039-6_168.
- [2] 涂占海, 林征宇, 曹代荣, 等. 肺原发性软骨瘤的 CT 表现 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(4): 255-258. DOI:10. 3969/j. issn. 1008-1062. 2013. 04. 009.
- [3] 潘铁成, 汪源, 陈涛, 等. 肺部少见的原发性肿瘤——附 19 例报告 [J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(9): 1268-1270. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2007. 09. 022.
- [4] Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome); molecular genetics and clinical implications [J]. Journal of Internal Medicine, 2009, 266(1): 43-52. DOI:10. 1111/j. 1365-2796. 2009. 02110. x.
- [5] Rodriguez FJ, Aubry MC, Tazelaar HD, et al. Pulmonary chondroma: a tumor associated with Carney triad and different from pulmonary hamartoma [J]. American Journal of Surgical Pathology, 2007, 31(12): 1844-1853. DOI:10. 1097/pas. 0b013e3180caa0b5.
- [6] 程良, 邓玉平. 肺软骨瘤 1 例 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2016, 32(7): 428. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1001-4497. 2016. 07. 014.
- [7] Dong T, Wen H, Zhou Y, et al. Pulmonary chondroma: A clinicopathological study of 29 cases and a review of the literature [J]. Molecular & Clinical Oncology, 2016, 5(3): 211-215. DOI:10. 3892/mco. 2016. 945.
- [8] 王政江, 王德霞, 窦慧慧, 等. P53、MDM-2 蛋白在肺癌中的表达及其与肺癌临床病理特征的关系研究 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(10): 1047-1049, 1053. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2017. 10. 019.
- [9] 郑红伟, 祁佩红, 许乙凯, 等. 肺软骨瘤的 CT 表现及病理分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2013, 11(1): 42-44. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2013. 01. 014.
- [10] 谭雄, 赖应龙, 李金洁, 等. 原发性肺软骨瘤 4 例并文献复习 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 23(1): 92-94. DOI:10. 7507/1007-4848. 20160021.
- [11] 廖永德, 李静, 游良琨, 等. 肺软骨瘤 2 例报告并文献复习 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2008, 37(5): 698-700. DOI:10. 3870/j. issn. 1672-0741. 2008. 05. 037.

(收稿日期:2018-12-09)

山奈酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的影响

段斌, 高妍婷, 杜鹏, 张蓬杰, 李振江

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院肾病血透中心

通信作者: 高妍婷, E-mail: iamgaoyt@163.com

【摘要】 目的 观察山奈酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的影响。方法 2016 年 4 月—2018 年 8 月于陕西省人民医院中心实验室进行实验。培养人肾小球内皮细胞后分为 5.5 mmol/L 葡萄糖处理的对照组、30.0 mmol/L 葡萄糖处理的高糖组、30.0 mmol/L 葡萄糖 + 山奈酚 50 μ mol/L 处理的山奈酚组, 测定活性氧 (ROS)、凋亡率、氧化应激及凋亡基因的表达水平。结果 高糖组的 ROS 含量、凋亡率及 NOX2、NOX4、Nrf2、HO-1、Bax、VDAC1 的 mRNA 表达水平均明显高于对照组 ($t/P = 6.321/0.000, 7.141/0.000, 5.324/0.001, 6.103/0.000, 4.203/0.003, 4.748/0.001, 5.325/0.001, 5.884/0.000$), HK-II、Bcl-2 的 mRNA 表达水平均明显低于对照组 ($t/P = 7.125/0.000, 6.718/0.000$); 山奈酚组的 ROS 含量、凋亡率及 NOX2、NOX4、Bax、VDAC1 的 mRNA 表达水平均明显低于高糖组 ($t/P = 3.518/0.008, 5.349/0.001, 2.643/0.030, 2.647/0.029, 2.492/0.037, 2.440/0.041$), Nrf2、HO-1、HK-II、Bcl-2 的 mRNA 表达水平均明显高于高糖组 ($t/P = 3.308/0.011, 2.833/0.022, 4.828/0.001, 3.923/0.000$)。结论 山奈酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡具有抑制作用。

【关键词】 糖尿病肾病; 肾小球内皮细胞; 山奈酚; 氧化应激; 凋亡

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.018

Effects of kaempferol on oxidative stress and apoptosis of human glomerular endothelial cells under high glucose

DUAN Bin, GAO Yanting, DU Peng, ZHANG Pengjie, LI Zhenjiang. Hemodialysis Center, Shaanxi Provincial People Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: GAO Yanting, E-mail: iamgaoyt@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of kaempferol on oxidative stress and apoptosis of human glomerular endothelial cells under high glucose. **Methods** The experiment was conducted in the Central Laboratory of Shaanxi People's Hospital from April 2016 to August 2018. The cultured human glomerular endothelial cells were divided into 5.5 mmol/L glucose-treated control group, 30.0 mmol/L glucose-treated high-sugar group, 30.0 mmol/L glucose + kaempferol 50 μ mol/L-treated kaempferol group. The expression of reactive oxygen species (ROS), apoptotic rate, oxidative stress and apoptotic genes were measured. **Results** The ROS content, apoptotic rate and mRNA expression levels of NOX2, NOX4, Nrf2, HO-1, Bax and VDAC1 in the high glucose group were significantly higher than those in the control group ($t/P = 6.321/0.000, t/P = 7.141/0.000, t/P = 5.324/0.001, t/P = 6.103/0.000, t/P = 4.203/0.003, t/P = 4.748/0.001, t/P = 5.325/0.001, t/P = 5.884/0.000$), HK The mRNA expression levels of II and Bcl 2 were significantly lower than those of the control group ($t/P = 7.125/0.000, t/P = 6.718/0.000$); ROS content, apoptotic rate and NOX2, NOX4, Bax, VDAC1 in the kaempferol group The mRNA expression level was significantly lower than that of the high glucose group ($t/P = 3.518/0.008, t/P = 5.349/0.001, t/P = 2.643/0.030, t/P = 2.647/0.029, t/P = 2.492/0.037, t/P = 2.440/0.041$), mRNA expression levels of Nrf2, HO 1, HK II, Bcl 2 were significantly higher than those of high glucose group ($t/P = 3.308/0.011, t/P = 2.833/0.022, t/P = 4.828/0.001, t/P = 3.923/0.000$). **Conclusion** Kaempferol has an inhibitory effect on oxidative stress and apoptosis of human glomerular endothelial cells under high glucose conditions.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Glomerular endothelial cells; Kaempferol; Oxidative stress; Apoptosis

2 型糖尿病是常见的内分泌代谢疾病,近年来我国 2 型糖尿病的发病率不断升高,但疾病的知晓率、血

糖控制的达标率较低,糖尿病并发症的发生率也相应较高。糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症,也

是引起终末期肾病的常见病因。高糖对肾小球内皮细胞的损害是促进糖尿病肾病发生的关键病理环节,保护肾小球内皮细胞是治疗糖尿病肾病的重要靶点^[1-2]。山奈酚是广泛存在于水果、蔬菜、豆类中的黄酮醇类化合物,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化等多种生物学活性。已有研究报道,山奈酚对心肌的缺血再灌注损伤以及血管内皮细胞的氧化损伤均具有保护作用^[3-4]。为了明确山奈酚在糖尿病肾病治疗中的价值,现分析山奈酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的影响,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)细胞:肾小球内皮细胞购自 ATCC 细胞公司;(2)试剂试药:山奈酚购自 Sigma 公司,DMEM 培养液购自 Gibco 公司,胎牛血清购自杭州四季青公司,Annexin V-FITC/PI 双染色法细胞凋亡试剂盒、DCFH-DA 活性氧检测试剂盒购自上海碧云天公司,超纯 RNA 提取试剂盒、SuperRT cDNA 第一链合成试剂盒、UltraSYBR Mixture 试剂盒购自北京康为世纪公司。(3)仪器设备:TS2FL 型倒置激光共聚焦显微镜购自日本尼康公司,CytoFLEX 型流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特公司。

1.2 实验分组 2016 年 4 月—2018 年 8 月于陕西省人民医院中心实验室进行实验。人肾小球内皮细胞在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中培养,消化传代后进行分组,对照组用含有 5.5 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 处理,高糖组用含有 30.0 mmol/L 葡萄糖的 DMEM 处理,山奈酚组用含有 30.0 mmol/L 葡萄糖及 50 μmol/L 山奈酚处理。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 ROS 测定:细胞接种在 12 孔培养板中,处理 24 h 后按照 DCFH-DA 活性氧检测试剂盒说明书进行操作,染色后在倒置激光共聚焦显微镜下观察,激发波长 488 nm、收集波长 525 nm,得到图片后计算平均光密度(IDO)。

1.3.2 细胞凋亡检测:细胞接种在 6 孔培养板中,处理 24 h 后用胰蛋白酶消化,得到细胞悬液后按照 Annexin V-FITC/PI 双染色法细胞凋亡试剂盒说明书进行操作,染色后在流式细胞仪上测定细胞的凋亡率。

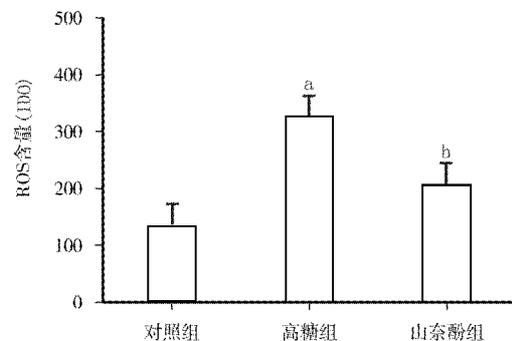
1.3.3 基因表达检测:细胞接种在 6 孔培养板中,处理 24 h 后按照超纯 RNA 提取试剂盒的说明书进行操作,分离细胞中的 RNA 后按照 SuperRT cDNA 第一链合成试剂盒的说明书进行操作,将 RNA 反转录为 cDNA 后用 UltraSYBR Mixture 试剂盒进行 PCR 反应,根据反应曲线计算 NOX2、NOX4、Nrf2、HO-1 及 Bax、

VDAC1、HK-II、Bcl-2 的 mRNA 表达水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件包进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROS 生成量比较 经 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理后,高糖组细胞中 ROS 的生成量明显高于对照组 ($t = 6.321, P = 0.000$);在 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理的基础上加用山奈酚处理后,山奈酚组细胞中 ROS 的生成量明显低于高糖组 ($t = 3.518, P = 0.008$),见图 1。



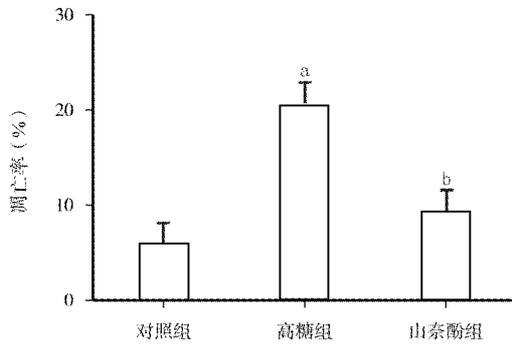
注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与高糖组比较,^b $P < 0.01$

图 1 3 组人肾小球内皮细胞中 ROS 的变化

2.2 氧化应激基因表达比较 经 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理后,高糖组细胞中 NOX2、NOX4、Nrf2、HO-1 的 mRNA 表达水平均明显高于对照组 ($P < 0.01$);在 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理的基础上加用山奈酚处理后,山奈酚组细胞中 NOX2、NOX4 的 mRNA 表达水平均明显低于高糖组,Nrf2、HO-1 的 mRNA 表达水平均明显高于高糖组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.3 细胞凋亡率比较 经 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理后,高糖组细胞的凋亡率明显高于对照组 ($t = 7.141, P = 0.000$);在 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理的基础上加用山奈酚处理后,山奈酚组细胞的凋亡率明显低于高糖组 ($t = 5.349, P = 0.001$),见图 2。

2.4 凋亡基因表达比较 经 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理后,高糖组细胞中 Bax、VDAC1 的 mRNA 表达水平均明显高于对照组, HK-II、Bcl-2 的 mRNA 表达水平均明显低于对照组 ($P < 0.01$);在 30 μmol/L 高糖 DMEM 处理的基础上加用山奈酚处理后,山奈酚组细胞中 Bax、VDAC1 的 mRNA 表达水平均明显低于高糖组, HK-II、Bcl-2 的 mRNA 表达水平均明显高于高糖组 ($P < 0.05, P < 0.01$),见表 2。



注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与高糖组比较,^b $P < 0.01$

图 2 3 组人肾小球内皮细胞凋亡率比较

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病的常见并发症,临床治疗难度大,部分患者的肾功能呈进行性恶化趋势并最终发展为终末期肾病。糖尿病患者体内高糖环境增加肾小球内皮细胞中 ROS 的生成并造成氧化应激损害是造成糖尿病肾病的关键病理因素^[5]。本结果显示,高糖组细胞中 ROS 的含量均明显高于对照组,提示高糖能够增加人肾小球内皮细胞中 ROS 的生成、引起氧化应激反应的激活。山奈酚是具有抗氧化、抗炎活性的黄酮醇类化合物,广泛存在于水果、蔬菜、豆类中,对心肌细胞的缺氧复氧、内皮细胞的氧化应激损害均具有保护作用^[3,4]。本结果显示,山奈酚组细胞中 ROS 的含量明显低于高糖组,表明山奈酚能够减少人肾小球内皮细胞中高糖诱导的 ROS 生成,进而能够减轻由高糖诱导的人肾小球内皮细胞氧化应激反应激活。

高糖诱导氧化应激反应依赖于 NOX 家族分子的

活性,NOX 的活性是将 NADPH 上的电子传递给氧分子并生成超氧阴离子,超氧阴离子是最重要的 ROS 之一,能够引起细胞或组织发生氧化应激损伤^[6-7]。NOX2 和 NOX4 是内皮细胞中 2 种主要的 NOX^[8-9]。本结果表明,高糖组细胞中 NOX2、NOX4 的表达水平明显高于对照组,提示高糖能够增加人肾小球内皮细胞中 NOX2、NOX4 的表达并介导氧化应激反映。细胞氧化应激激活后,Nrf2/HO-1 抗氧化通路会被代偿性激活^[10-11]。本结果表明,高糖组细胞中 Nrf2、HO-1 基因表达水平明显高于对照组,提示高糖能够使 Nrf2/HO-1 通路在氧化应激状态下代偿性激活。进一步分析山奈酚对氧化应激基因表达的影响来反映其抗氧化活性可知,山奈酚组细胞中 NOX2、NOX4 基因表达水平明显低于高糖组,Nrf2、HO-1 基因表达水平明显高于高糖组。这一结果表明山奈酚具有减轻人肾小球内皮细胞氧化应激的作用,一方面能够使高糖环境下 NOX2、NOX4 基因表达减少并抑制由其介导的 ROS 生成,另一方面也能增强抗氧化通路 Nrf2/HO-1 的功能并促进 ROS 的清除。

氧化应激的激活不仅能够直接损害肾小球内皮细胞,还能通过激活凋亡程序来引起肾小球内皮细胞的损伤^[12-14]。本结果表明:高糖组细胞的凋亡率明显高于对照组,山奈酚组细胞的凋亡率明显低于对照组,提示高糖能够促进人肾小球细胞发生凋亡,而山奈酚能够发挥抗凋亡作用。细胞内调控凋亡的机制复杂,其中与氧化应激相关的凋亡机制是线粒体途径凋亡,氧化应激对线粒体膜细胞色素 C 通透性的影响能够使

表 1 3 组人肾小球内皮细胞中氧化应激基因表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | NOX2 mRNA | NOX4 mRNA | Nrf2 mRNA | HO-1 mRNA |
|------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 对照组 | 5 | 1.05 ± 0.17 | 1.02 ± 0.15 | 1.01 ± 0.18 | 0.98 ± 0.14 |
| 高糖组 | 5 | 1.83 ± 0.28 | 1.96 ± 0.31 | 1.62 ± 0.27 | 1.57 ± 0.24 |
| 山奈酚组 | 5 | 1.43 ± 0.19 | 1.51 ± 0.22 | 2.21 ± 0.36 | 2.18 ± 0.35 |
| F/P 值 | | 15.914/0.000 | 19.132/0.000 | 22.991/0.000 | 27.043/0.000 |
| t/P 高糖组 vs. 对照组 | | 5.324/0.001 | 6.103/0.000 | 4.203/0.003 | 4.748/0.001 |
| t/P 山奈酚组 vs. 高糖组 | | 2.643/0.030 | 2.647/0.029 | 3.308/0.011 | 2.833/0.022 |

表 2 3 组人肾小球内皮细胞中凋亡基因表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | Bax mRNA | VDAC1 mRNA | HK-II mRNA | Bcl-2 mRNA |
|------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 对照组 | 5 | 1.01 ± 0.17 | 0.98 ± 0.15 | 1.02 ± 0.16 | 1.03 ± 0.14 |
| 高糖组 | 5 | 1.79 ± 0.28 | 1.91 ± 0.32 | 0.45 ± 0.08 | 0.53 ± 0.09 |
| 山奈酚组 | 5 | 1.40 ± 0.21 | 1.48 ± 0.23 | 0.71 ± 0.09 | 0.76 ± 0.10 |
| F/P 值 | | 15.069/0.000 | 18.276/0.000 | 30.461/0.000 | 24.920/0.000 |
| t/P 高糖组 vs. 对照组 | | 5.325/0.001 | 5.884/0.000 | 7.125/0.000 | 6.718/0.000 |
| t/P 山奈酚组 vs. 高糖组 | | 2.492/0.037 | 2.440/0.041 | 4.828/0.001 | 3.923/0.005 |

细胞色素 C 的释放增加,进而启动级联放大的凋亡反应。Bax 和 VDAC1 能够在线粒体膜上形成通道、有利于细胞色素 C 的释放,进而起到促凋亡作用^[15]; Bcl-2 和 HK-II 则能拮抗 Bax 和 VDAC1 的作用并减少细胞色素 C 的释放,进而起到抗凋亡作用^[16]。本结果表明,高糖处理后细胞中 Bax 及 VDAC1 基因表达水平均明显升高、HK-II 及 Bcl-2 基因表达水平均明显降低,而山奈酚处理后细胞中 Bax 及 VDAC1 基因表达水平均明显降低、HK-II 及 Bcl-2 基因表达水平均明显升高。由此更进一步证实山奈酚能够通过拮抗线粒体凋亡途径来减轻高糖诱导的人肾小球内皮细胞凋亡。

综上所述,山奈酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡具有抑制作用。

利益冲突:无

作者贡献声明

段斌、高妍婷:参与研究构思、选择课题、课题设计、数据获取、论文撰写;杜鹏、张蓬杰:参与统计分析;李振江:参与课题实施的指导及论文修改

参考文献

- [1] 张蕾, 梁立峰. 高糖环境下肾小球内皮细胞损伤与糖尿病肾病的关系[J]. 现代临床医学, 2018, 44(2): 148-151. DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2018.02.026.
- [2] 赵鹏鸣, 王俭勤, 梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 169-172. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.02.020.
- [3] 周明杰, 刘立群. 山奈酚预处理对大鼠心脏缺血再灌注损伤的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2015, 37(3): 168-170. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3101.2015.03.003.
- [4] 康桂兰, 景增秀. 山奈酚通过调控 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路缓解 ox-LDL 介导的内皮细胞损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 525-530. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.04.010.
- [5] Leung WK, Gao L, Siu PM, et al. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: Current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study[J]. Life Sci, 2016, 166: 121-130. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.10.015.
- [6] Wan C, Su H, Zhang C. Role of NADPH Oxidase in Metabolic Disease-Related Renal Injury: An Update[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 7813072. DOI: 10.1155/2016/7813072.
- [7] Nagasu H, Satoh M, Kiyokage E, et al. Activation of endothelial NAD(P)H oxidase accelerates early glomerular injury in diabetic mice[J]. Lab Invest, 2016, 96(1): 25-36. DOI: 10.1038/labinvest.2015.128.
- [8] 陈娜, 王玉箴, 王秀芬, 等. NADPH 氧化酶在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中华生物医学工程杂志, 2015, 21(6): 574-577.
- [9] Yang Q, Wu FR, Wang JN, et al. Nox4 in renal diseases: An update[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 124: 466-472. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.042.
- [10] 高攀, 张农. 转录因子 NEF2 相关因子 2 在糖尿病肾病中的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(2): 182-184. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2015.02.020.
- [11] 隆敏, 郑宏庭. 抗氧化的 NRF2 通路及糖尿病及其慢性并发症[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(3): 185-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.03.002.
- [12] Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carrillo-Ibarra S, et al. Oxidative Stress, Apoptosis, and Mitochondrial Function in Diabetic Nephropathy[J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018: 1875870. DOI: 10.1155/2018/1875870.
- [13] Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 119. DOI: 10.1038/s41419-017-0135-z.
- [14] 张微, 熊军, 王景平, 叶红, 李莉. 缬沙坦联合前列地尔对慢性肾小球肾炎患者肾功能、免疫指标及其细胞因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(12): 1236-1239. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.12.013
- [15] Sha J, Sui B, Su X, et al. Alteration of oxidative stress and inflammatory cytokines induces apoptosis in diabetic nephropathy[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7715-7723. DOI: 10.3892/mmr.2017.7522.
- [16] Zhang J, Guo Y, Ge W, et al. High glucose induces the apoptosis of HUVECs in mitochondria dependent manner by enhancing VDAC1 expression[J]. Pharmazie, 2018, 73(12): 725-728. DOI: 10.1691/ph.2018.8544.

(收稿日期:2018-11-26)

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)根据国家新闻出版署的有关规定,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

转化生长因子- β_1 对子宫内膜上皮细胞增殖和转分化的影响

单铁英, 李伟, 韩文华, 李静霞, 毛希瑞

作者单位: 056002 河北邯郸, 河北工程大学医学院组胚教研室(单铁英); 河北工程大学附属医院妇产科(李伟、韩文华、李静霞、毛希瑞)

通信作者: 李伟, E-mail: sty751218@163.com

【摘要】 目的 探究转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 对子宫内膜组织上皮细胞数目和转分化的影响。方法 收集 2017 年 6 月 1 日—12 月 1 日河北工程大学附属医院手术获取的正常子宫内膜组织并分离其上皮细胞。将细胞分为正常对照组(只加培养液)和实验组(培养液和不同浓度的 TGF- β_1) , 采用噻唑蓝染色检测活细胞的数量; 用酶联免疫法检测各组细胞悬液中 I 型胶原(Col-I) 和纤黏连蛋白(FN) 的分泌情况; 免疫印迹法比较各组细胞胞质中的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA) 和钙黏附蛋白-E(E-cadherin) 的含量。结果 经 TGF- β_1 作用后, 子宫内膜上皮细胞增殖明显, 且浓度越大, 时间越长, 增殖率越高; 5 ng/ml TGF- β_1 组细胞悬液中 Col-I 和 FN 的分泌量显著高于正常对照组, 差异有统计学意义($t = 10.784, 16.974, P < 0.01$); 与正常对照组比较, 实验组胞质中表达的 E-cadherin 含量降低, 而 α -SMA 含量增高, 且随 TGF- β_1 浓度增高, E-cadherin、 α -SMA 含量呈梯度降低/升高, 差异有统计学意义($F = 171.149, 204.618, P < 0.01$)。结论 TGF- β_1 能刺激子宫内膜组织上皮细胞数目增加, 诱导其向肌成纤维细胞转变。

【关键词】 转化生长因子- β_1 ; 子宫内膜上皮细胞; α -平滑肌肌动蛋白; 钙黏附蛋白-E

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.019

Effect of TGF- β_1 on proliferation and transdifferentiation of human endometrial epithelium cells SHAN Tieying, LI Wei, HAN Wenhua, LI Jingxia, MAO Xirui. Histology and Embryology Teaching and Research Section, Medical College, Hebei Engineering University, Hebei Province, Handan 056002, China

Corresponding author: LI Wei, E-mail: sty751218@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of transformation growth factor beta 1 (TGF- β_1) on the number and differentiation of epithelial cells (EECs) in endometrial tissues. **Methods** Normal endometrial tissues were collected from the operating room of Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering from June to December 2017 and their epithelial cells were isolated. The cells were divided into normal control group (only adding culture medium) and experimental group (culture medium and different concentration of TGF- β_1). The number of living cells was detected by thiazole blue staining, and the secretion of collagen type I (Col-I) and fibronectin (FN) in cell suspension of each group was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The contents of alpha smooth muscle actin (α -SMA) and calcium adhesion protein E (E-cadherin) in the cytoplasm of each group were compared by Western blot. **Results** After treatment with TGF- β_1 , the proliferation of epithelial cells was obvious, and the higher the concentration, the longer the time and the higher the proliferation rate. The secretion of Col-I and FN in cell suspension of 5 ng/ml TGF- β_1 group was significantly higher than that of the normal control group ($t = 10.784, t = 16.974, P < 0.01$). Compared with the normal control group, the expression of E-cadherin in the cytoplasm of the experimental group decreased, while the content of α -SMA increased. With the increase of TGF- β_1 concentration, the contents of E-cadherin and α -SMA decreased or increased ($F = 171.149, F = 204.618, P < 0.01$). **Conclusion** TGF- β_1 can stimulate the number of endometrial epithelial cells and induce their transformation to myofibroblasts.

【Key words】 Transformation growth factor beta 1; Endometrial epithelium cells; α smooth muscle actin; Epithelial cadherin

子宫内膜纤维化或宫腔粘连往往是由于多次进行人工流产术引起。宫腔镜下可见正常的子宫内膜缺失,宫腔表面局部或全部被一层苍白色组织覆盖,子宫前后壁粘连在一起。临床表现为患者月经量少或缺如、不孕不育等。目前对于子宫内膜组织纤维化的发病机制尚未明确,研究表明转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)可以促进上皮细胞-间充质细胞转换,分泌的细胞外基质增多,是组织、器官纤维化发生、发展的重要环节^[1-3]。但目前还没有发现 TGF- β_1 对子宫内膜上皮细胞影响的报道,本研究体外培养源于人子宫内膜组织的子宫内膜上皮细胞 (endometrial epithelium cells, EECs),探索其对人子宫内上皮细胞的增殖和活性的影响,为宫腔粘连的防治提供指导,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 正常人子宫内膜组织:收集 2017 年 6 月 1 日—12 月 1 日在河北工程大学附属医院腹腔镜下因子宫肌瘤而进行子宫全切患者的病理标本,病理结果为增生期子宫内膜。患者年龄(40.0±2.6)岁,术前 6 个月内没有使用激素类药物。取出的子宫内膜组织,快速投入冰浴的培养液中,送往实验室。

1.1.2 试剂:TGF- β_1 购自北京百奥莱博科技有限公司;角质蛋白抗体、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和上皮性钙黏附素(epithelial cadherin, E-cadherin)抗体均购自上海远慕生物科技有限公司;SP 免疫细胞化学染色试剂盒、ELISA 试剂盒均购自上海纪宁生物科研有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 分离原代人子宫内膜上皮细胞:洗净内膜组织表面的血液,剪为细小碎块;加入 I 型胶原酶置于 37℃ 温箱中孵育 40 min,100 目滤网过滤,滤液以 600 r/min 离心 10 min,离心半径为 6 cm,其沉淀用胎牛血清培养液悬浮细胞,留出少量细胞进行细胞活性的检测和鉴定;剩余细胞常规培养,观察活细胞以及 HE 染色后形态结构。

1.2.2 噻唑蓝法检测 TGF- β_1 对 EECs 增殖:将培养的子宫内膜上皮细胞用细胞培养液悬浮浓度为 5×10^4 个/ml,滴加到 96 孔板中,每孔为 200 μ l,常规培养 24 h,使其生长同步化后分为 2 组:正常对照组和 3 个不同浓度 TGF- β_1 组共 4 组。正常对照组:用细胞培养液孵育;实验组:分别用浓度为 2 ng/ml、5 ng/ml 和 10 ng/ml 的 TGF- β_1 和细胞培养液孵育;每组设 6 个复孔,孵育 1 d、2 d、3 d 时;滴加浓度为 5 mg/ml 的噻唑蓝 20 μ l/孔,作用 4 h。吸出各孔的培养液,滴加二甲

基亚砷 150 μ l/孔,摇晃 10 min 后于 490 nm 波长处检测各孔光吸收值。根据如下公式计算细胞增殖率:增殖率 = (1 - 实验组 OD 值/对照组 OD 值) \times 100%。

1.2.3 ELISA 检测 EECs 上清液中纤黏连蛋白(FN)和 I 型胶原(Col-I)含量:细胞分为正常对照组和实验组,正常对照组:用细胞培养液孵育;实验组:用 5 ng/ml 的 TGF- β_1 和细胞培养液孵育;每组设 6 个复孔,孵育 48 h 后,吸取每组的培养液,仔细遵循 ELISA 试剂盒要求的步骤进行操作,最后放在分光光度计上于波长为 450 nm 处分别检测各孔的 A 值,计算出培养液中 FN 和 Col-I 的含量。

1.2.4 免疫印迹法检测 EECs 胞质中的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及钙黏附蛋白-E (E-cadherin)的表达水平:细胞分为 4 组,正常对照组:用细胞培养液孵育;实验组:用 2 ng/ml、5 ng/ml 和 10 ng/ml 的 TGF- β_1 和细胞培养液孵育;孵育 48 h 后,分离每组细胞中的总蛋白质,分别吸出 50 μ g 并加入上样缓冲液 5 \times SDS 均匀,100℃ 水浴 5 min,冰块上 5 min,滴加到 SDS-PAGE 凝胶孔内,在 100 V 恒压下进行电泳。然后把凝胶上蛋白质转移至 PVDF 膜,浸入封闭液(含有无脂奶粉的 TTBS)中 2 h。分别加入鼠抗人单克隆抗体 α -SMA (1:500)和 E-cadherin (1:500)溶液孵育,4℃ 过夜。将膜放入 TTBS 溶液 5 min,取出后滴加二抗在室温下作用 2 h,将膜放入 TTBS 溶液 5 min,显色。利用免疫印迹分析仪定量分析区带的信号强弱。

1.3 统计学方法 采用 SPSS11.0 统计软件进行数据统计。所有符合正态分布的计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

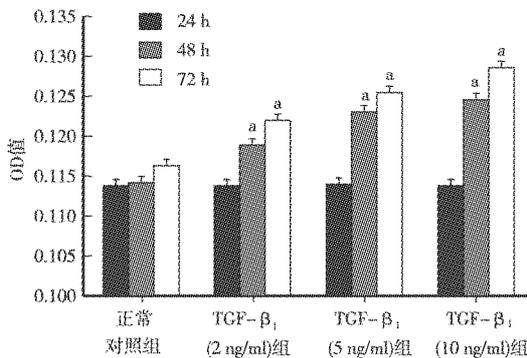
2 结果

2.1 EECs 的形态结构与鉴定结果 细胞于倒置显微镜下可见,许多呈团状的刚分离的细胞,纯度 $> 93\%$,活性率为 92% ~ 96%,24 h 常规培养后可贴壁生长。培养 3 d 时细胞体积增大,采用 HE 染色可见:形态呈卵圆形,单个核,大而圆,居中,核染色浅,可见核仁,胞质粉红色,其中有散在的蓝紫色颗粒。免疫细胞化学法鉴定细胞:细胞呈角质蛋白染色可见胞质中有棕黄色颗粒,图 1 见封 3。

2.2 TGF- β_1 促进 EECs 的增殖比较 在第 1 天时,各实验组的细胞数目与正常对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),在第 2 天和第 3 天时,TGF- β_1 各实验组 EECs 的增殖率呈浓度和时间依赖性,TGF- β_1 浓度越大,作用时间越长,其细胞数量增加越显著,与正常对照组相比,其差异均有统计学意义($P < 0.01$),见图 2。

2.3 TGF-β₁ 促进 EECs 中 FN 和 Col I 的分泌比较
正常对照组与 5 ng/ml 的 TGF-β₁ 组细胞悬液中 FN 和 Col- I 的分泌量检测结果:实验组的分泌量显著高于正常对照组,差异有统计学意义(P < 0.01),见表 1。

2.4 TGF-β₁ 对 EECs 胞质中的 α-SMA 及 E-cadherin 表达水平的影响 免疫印迹法结果显示:在不同浓度的 TGF-β₁ 组中,与正常对照组相比,随着浓度逐渐增加,胞质中表达 E-cadherin 的量逐渐减少,而表达 α-SMA 的量却逐渐增多(P < 0.05),见图 3、表 2。

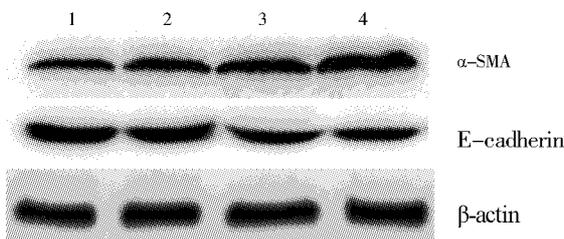


注:与正常对照组同时点相比,^a P < 0.01

图 2 TGF-β₁ 对人子宫内膜上皮细胞的增殖

表 1 上皮细胞悬浮液中 FN 和 Col I 分泌量的检测 (x̄ ± s, ng/L)

| 组别 | n | Col I | FN |
|----------------------|---|---------------|---------------|
| 正常对照组 | 6 | 0.570 ± 0.021 | 0.476 ± 0.011 |
| TGF-β ₁ 组 | 6 | 0.756 ± 0.039 | 0.742 ± 0.037 |
| t 值 | | 10.784 | 16.974 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |



注:1. 正常对照组;2. TGF-β₁ (2 ng/ml) 组; 3. TGF-β₁ (5 ng/ml) 组; 4. TGF-β₁ (10 ng/ml) 组

图 3 免疫印迹法显示 EECs 胞质中的 E-cadherin 及 α-SMA 的表达水平

3 讨论

结构和功能正常的子宫内膜组织具有重要的孕育胚胎的作用,子宫内膜的厚度会在雌激素和孕激素的作用下,发生周期性的变化。子宫内膜的组织结构由上皮层和固有层构成,上皮层是单层柱状细胞,并向固

表 2 TGF-β₁ 对 EECs 胞质中的 E-cadherin 及 α-SMA 的表达水平的影响 (x̄ ± s)

| 组别 | E-cadherin | α-SMA |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 正常对照组 | 0.698 ± 0.032 | 0.339 ± 0.032 |
| TGF-β ₁ (2 ng/ml) 组 | 0.656 ± 0.028 ^a | 0.441 ± 0.031 ^b |
| TGF-β ₁ (5 ng/ml) 组 | 0.422 ± 0.027 ^b | 0.636 ± 0.030 ^b |
| TGF-β ₁ (10 ng/ml) 组 | 0.390 ± 0.031 ^b | 0.714 ± 0.031 ^b |
| F 值 | 171.149 | 204.618 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 |

注:与正常对照组相比,^a P < 0.05, ^b P < 0.01

有层伸入形成许多小的腺体,固有层为结缔组织,内含丰富的血管和形状呈星状的基质细胞^[4-5]。其颜色为红色。但是子宫内膜组织偏薄或者其结构发生异常,均会导致不孕症的发生,比较多见的为子宫内膜组织纤维化。已经发生纤维化的子宫内膜组织在宫腔镜下显示:上述正常子宫内膜组织缺如,即子宫内膜组织中靠近子宫腔面的上皮细胞消失,只见大量的结缔组织,宫腔质地变硬,颜色呈白色^[6-7]。

探究子宫内膜组织纤维化的发病机制:(1)组织中的间质细胞数量增多并且其活性也增强,分泌大量的细胞外基质成分沉积在组织中;(2)组织中的上皮细胞在病理条件的刺激下发生转化,表现为类似间质细胞的性质,能合成和分泌细胞外基质成分;(3)组织中一些细胞因子含量增多,如转化生长因子、胰岛素样生长因子等,它们被称为致纤维化的细胞因子,在多种组织的纤维化过程中扮演者重要角色。

TGF-β₁ 在组织的纤维化过程中起着至关重要的作用,研究表明它参与了多种器官和组织的纤维化过程^[8-11],它不仅可以促进组织中的间质细胞发生分裂、数量增加,增强其合成和分泌功能,产生大量的结缔组织成分,还可以使上皮细胞转分化为肌成纤维细胞,其具有较强的分泌细胞外基质的活性。已有研究显示:在体外肾小管上皮细胞经过 TGF-β₁ 诱导后,可以向肌成纤维细胞的表型转化,细胞形态由典型的卵圆形变为长梭形,并与周围细胞分离,胞质中合成 α-SMA 蛋白增多,而合成 E-cadherin 降低^[12]。

上皮细胞—间充质细胞转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,是器官纤维化发生的重要基础^[13-17]。由于子宫内膜上皮细胞在组织发生中与基质细胞具有同源性,因此,在一定的病理条件下可发生子宫内膜上皮细胞—间充质细胞转分化,转变为另一种细胞即肌成纤维细胞,细胞胞质中的 E-cadherin 含量降低,而 α-SMA 含量升高,可以穿越破

裂的基底膜,进入固有层。肌成纤维细胞的功能与结缔组织中的成纤维细胞功能相比,它具有更强的分裂、增殖能力,并且有较强的合成和分泌结缔组织中的基质成分的能力。本研究结果显示,在体外 TGF- β_1 可以促进子宫内膜上皮细胞分裂、增殖;TGF- β_1 使子宫内膜上皮细胞合成 α -SMA 显著增加($P < 0.01$),而 E-cadherin 合成量明显下降($P < 0.01$),表明 TGF- β_1 刺激子宫内膜上皮细胞转分化为肌成纤维细胞;TGF- β_1 使子宫内膜上皮细胞悬液中 Col- I 和 FN 的分泌量显著增加($P < 0.01$),说明 TGF- β_1 能明显促进细胞外基质 FN 和 Col- I 分泌,与上述文献的研究结果一致。由此可知,TGF- β_1 可以通过使子宫内膜上皮细胞转化为肌成纤维细胞以达到促进子宫内膜纤维化的进程。

利益冲突:无

作者贡献声明

单铁英、李伟:课题设计,论文撰写;韩文华:实施研究过程,论文审核;李静霞:分析试验数据,资料搜集整理,论文修改;毛希瑞:进行统计学分析

参考文献

- [1] 张文博,单铁英,韩文华,等. TGF- β_1 对子宫内膜基质细胞的增殖和活性的影响[J]. 职业与健康,2017,33(21):2939-2942. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2017.0874.
- [2] 郭静,李善文,施会敏,等. 蟾蜍灵抑制 TGF- β_1 诱导人肾小管上皮细胞-间充质细胞系转换[J]. 基础医学与临床,2016,36(10):1388-1392. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2016.10.012.
- [3] 李戎,彭彩钰,赵荣光,等. 基于上皮细胞-间充质细胞转分化(EMT)理论的艾灸配合化纤IV号方对实验大鼠 Collagen Type III 和 PDGF 干预作用实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(11):39-42. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2016.02.076.
- [4] 虞宝中,贺汉军,侯艾林. 来曲唑与他莫昔芬对绝经后乳腺癌切除患者的治疗效果及其对子宫内膜厚度与子宫内膜病变的影响[J]. 中国医药,2017,12(10):1565-1568. DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4777.2017.10.031.
- [5] 张洪艳. 巨噬细胞和神经纤维在子宫内膜异位症中相互作用研究[J]. 疑难病杂志,2018,17(10):1185-1188. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.10.026.
- [6] Grgic I, Duffield JS, Humphreys BD. The origin of interstitial myofibroblasts in chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol,2012,27(10):183-193. DOI:https://doi.org/10.1007/s00467-011-1772-6.
- [7] 邵玲. 宫腔镜下手术治疗宫腔粘连的临床疗效观察及宫腔粘连的相关危险因素分析[J]. 中国医疗器械信息,2017,54(18):113-114. DOI: 10.15971/j.cnki.cmdi.2017.18.055.
- [8] 蔡旭. 宫腔镜检在创伤性子宫粘连诊断及处理中的应用价值[J]. 浙江创伤外科,2017,22(2):235-236. DOI:10.3969/j.issn.1009-7147.2017.02.013.
- [9] 刘根林,袁凤菊,陆慈深,等. 银杏叶提取物对 I 型糖尿病心肌病大鼠心肌 TGF- β_1 和 collagen 表达及间质纤维化的影响[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(11):2017-2023. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2013.11.018.
- [10] 王芳芹,刘涛,张攀阳,等. 虾青素通过 TGF- β_1 介导的 Smads/ERK 通路抑制肺纤维化[J]. 第三军医大学学报,2017,39(5):442-447. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201609085.
- [11] 冉龙,娇梁,健邓鑫. MicroRNA 调控 TGF- β /SMAD 通路调节肝纤维化机制[J]. 世界华人消化杂志,2017,4(2):166-171. DOI:10.11569/wcjd.v25.i2.166.
- [12] Willis BC, Borok Z. TGF- β -induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2007,293(12):L525-L534. DOI:https://doi.org/10.1152/ajplung.00163.2007.
- [13] 张文博,单铁英,韩文华,等. 血管紧张素-(1-7)对血管紧张素 II 诱导的子宫内膜上皮细胞增殖和转分化的影响[J]. 职业与健康,2017,33(23):3227-3230. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2017.0991.
- [14] Hill CE, Siamantouras E, Smith SW, et al. TGF- β modulates cell-to-cell communication in early epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Diabetologia,2012,55(6):812-824. DOI:10.1007/s00125-001-2409-9.
- [15] Fragiadaki M, Mason RM. Epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis-evidence for and against[J]. Int J Exp Pathol,2011,92(4):143-150. DOI:10.1111/J.1165-2613.2011.00775.x.
- [16] Burns WC, Kantharidis P, Thomas MC. The role of tubular epithelial-mesenchymal transition in progressive kidney disease[J]. Cells Tissues Organs,2007,185(11):222-231. DOI:10.1007/s00109-003-0517-9.
- [17] 陈忠锋,夏楠楠,何兵. 糖尿病肾病患者蛋白尿中 C3a 致肾小管上皮细胞转分化[J]. 基础医学与临床,2015,35(6):978-979. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2015.07.028.

(收稿日期:2018-05-30)

间断乳糜性腹水 1 例

朱曼, 邵雪, 张倩, 杨岚岚, 金珍婧

基金项目: 吉林省财政厅卫生专项(3D518V543429)

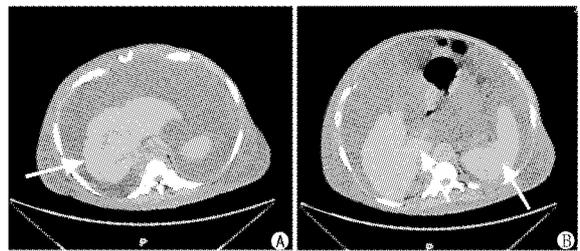
作者单位: 130041 长春, 吉林大学第二医院肝胆胰内科

通信作者: 金珍婧, E-mail: jinyu0429@sina.com

【关键词】 乳糜性腹水; 肝硬化; 膜性肾病; 肠干淋巴疾病

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.020

患者,男,60岁,因间断腹胀1年余,加重5d于2018年4月24日入院。既往肝硬化病史1年余,患者自述因腹胀间断于外院住院治疗10次,每次治疗期间均行腹腔穿刺置管引流治疗并送检腹水常规、生化检查,提示渗出液、腹水脱落细胞均未见恶性细胞。查体:P 70次/min, BP 100/70 mmHg。全身皮肤黏膜及巩膜无黄染,无肝掌、蜘蛛痣。心肺未见异常。腹部膨隆,绕脐腹围105 cm,最大腹围112 cm,腹壁静脉显露,全腹无明显压痛、反跳痛,腹肌僵硬、肌紧张,肝、脾触诊不满意,Murphy征阴性,移动性浊音阳性,双下肢轻度凹陷性水肿。入院后行腹部CT平扫:肝硬化,脾大,腹水(图1),给予腹腔穿刺置管引流治疗,并送检腹水常规、生化、脱落细胞检查。腹水常规:外观白色,李凡他试验(++),白细胞数 $20 \times 10^6/L$ 。腹水生化学:总蛋白24.5 g/L,葡萄糖7.15 mmol/L,乳酸脱氢酶52.00 U/L。腹水脱落细胞:见少量间皮细胞,未见异型细胞。肾功能:尿素氮9.73 mmol/L,尿酸599 $\mu\text{mol/L}$ 。尿潜血(+++),蛋白质(+++)。入院第3天查肝功能+血脂:丙氨酸氨基转氨酶8 U/L,天冬氨酸氨基转氨酶20 U/L,总蛋白40.6 g/L,白蛋白23.0 g/L,三酰甘油1.38 mmol/L。同时检测腹水试验:腹水外观呈白色浑浊,总蛋白18.3 g/L,白蛋白8.6 g/L,三酰甘油5.53 mmol/L,总胆固醇1.28 mmol/L,游离脂肪酸0.21 mmol/L,乳糜性腹水诊断明确,为进一步明确是否合并胸腹腔内淋巴管结构异常,行核素淋巴显像:腹腔大量积液,未见明显放射性分布,考虑积液非下肢淋巴回流通路障碍所致,建议注意肠干及相应淋巴管回流通路(图2)。肾病内科会诊,肾病综合征诊断明确,建议行肾穿刺活检(患者拒绝),因抗磷脂酶A2受体(PLA2R)160.05 RU/ml,考虑肾病综合征(病理类型为膜性肾病),并给予甲泼尼龙24 mg/次,1次/d;环孢素30 mg/次,2次/d。结合患者症状、体征及辅助检查,诊断为肝硬化失代偿期、膜性肾病、乳糜性腹水,给予低脂高蛋白饮食、腹腔穿刺置管引流、利尿、保肝、补充白蛋白、免疫抑制等综合治疗,4d后患者腹水明显减少,腹水颜色较前稍清,但患者乳糜性腹水具体原因仍未明确,不排除肠干淋巴结构异常所致。因患者要求出院,未做进一步排查。出院后1个月电话随访患者,患者出现少量腹腔积液,于当地医院住院治疗。



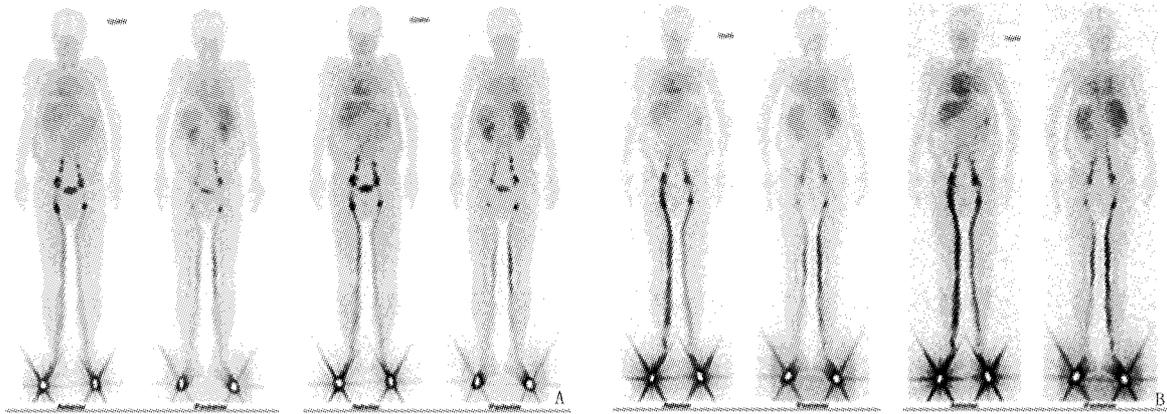
注:A. 肝脏体积减小,轮廓欠光整,肝裂增宽;B. 各叶段比例失调,左叶及尾状叶相对增大,脾脏增大,约达5个肋单元,腹腔见液体密度影表现

图1 腹部CT平扫影像表现

讨论 乳糜性腹水是一种较罕见腹水,呈乳白色浑浊样外观,富含三酰甘油和/或乳糜微粒,由淋巴系统损伤或阻塞所致,继而导致胸或肠淋巴液外溢入腹腔并积聚所致^[1],1691年Morton首次报道了1例肺结核乳糜性腹水患者。目前该病的发病率尚不清楚,但随着人们平均寿命的延长与诊疗技术的提高,本病的发病率有上升趋势^[1-2]。

乳糜性腹水病因多样,Steinmann等^[3]回顾性分析了乳糜性腹水患者的病因后共发现了41种不同病因,并将其归类为原发性和继发性病因。其中,原发性病因因为先天性淋巴管发育不良,继发性病因因为手术、外伤等创伤性因素及恶性肿瘤、肝硬化、结核、丝虫病等非创伤性因素,而淋巴异常、恶性肿瘤、肝硬化和结核分枝杆菌感染是非创伤性乳糜性腹水最常见的原因。同时,成人中最常见的病因是恶性肿瘤和肝硬化,儿童中为先天性淋巴管疾病^[1-3],本例患者肝硬化诊断明确,考虑肝硬化参与其乳糜性腹水形成,且未发现肿瘤及结核病灶,考虑由此引起的乳糜性腹水可能性较小。

目前国内外尚无指南明确指出乳糜性腹水诊断标准和治疗方案,其诊断基于腹水外观及腹水三酰甘油水平,多数研究以腹水三酰甘油 $> 2.26 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dl)作为诊断标准,淋巴管造影和核素淋巴显像有助于发现腹膜后异常、淋巴结、瘘管或淋巴管漏^[4]。本例患者腹水多次呈白色浑浊,查腹水三酰甘油 5.53 mmol/L (489 mg/dl)。乳糜性腹水的治疗涉及多个方面,保守营养优化治疗与治疗原发病是治疗乳糜性腹水的基石,推荐给予低脂高蛋白一中链三酰甘油饮食(必要时全胃肠



注:双足第1,2趾间皮下注射 $^{99}\text{Tc-mDX}$ 15 min 及 60 min 行全身扫描。A. 注射后 15 min 图像见双下肢淋巴管、腹股沟及髂腰区淋巴结显影清晰,可见肝脾、心脏及双肾显影,腹部未见异常放射性分布。B. 注射后 60 min 图像见双下肢及腹股沟淋巴结更为清晰,腹部仍未见异常放射性分布

图2 核素淋巴显像

外营养)。也可考虑其他干预措施,如奥曲肽/生长抑素类似物、手术结扎、栓塞和经颈静脉肝内分流术(TIPS)治疗肝硬化患者等^[4,6]。本患者加用奥曲肽皮下注射(0.1 mg, 3次/d),一定程度上减少了乳糜性腹水的生成,腹水颜色逐渐变浅,第4 d腹水呈淡黄色,行乳糜性腹水试验检查:总蛋白 10.8 g/L,白蛋白 5.6 g/L,三酰甘油 2.05 mmol/L,总胆固醇 1.18 mmol/L,游离脂肪酸 0.16 mmol/L。对于难治性乳糜性腹水,有研究推荐采用淋巴管造影及经皮淋巴管栓塞治疗,但其操作技术有待进一步完善^[7]。

本例患者乳糜性腹水诊断明确,考虑以下2个方面参与乳糜性腹水的形成:(1)肝硬化后乳糜性腹水。乳糜性腹水常与门静脉高压相关,该患者肝硬化失代偿期诊断明确,血清—腹水白蛋白梯度(SAAG) > 11 g/L,腹水乳酸脱氢酶水平偏低,符合门静脉高压性腹水的特点^[8],门静脉高压[肝静脉压力梯度(HVPG) ≥ 12 mmHg]时使得肝脏和胃肠道淋巴液回流增多。此外,肝脏内的再生结节压迫胸导管致淋巴回流受阻,进而淋巴液回流障碍、淋巴管渗出^[1,4]。(2)膜性肾病所致乳糜性腹水。Iwazu等^[9]首次证明了肾病综合征的低蛋白血症与乳糜性腹水有关,低蛋白血症引起肠黏膜及黏膜下组织水肿,造成小肠结构和功能紊乱,黏膜下或绒毛膜的淋巴管通透性增加(或小肠黏膜细胞本身通透性增加),从而引起乳糜液漏出,形成乳糜性腹水。鉴于以上原因,治疗上采取保肝、利尿、限水钠、补充白蛋白、免疫抑制等措施积极治疗原发病,采取腹腔穿刺置管引流来缓解患者腹胀等症状,低脂高蛋白—中链三酰甘油饮食在直接减少淋巴液生成的同时可以保证患者的营养需求。然而,本例患者反复出现乳糜性腹水,病情进展较快,大量乳糜性腹水形成时间较短,住院较频繁,但每次住院均以缓解症状为主,以上2种原发疾病不能完全解释本病,考虑不除外肠干淋巴管病变所致的乳糜性腹水。

参考文献

[1] Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD, et al. Review article: the diag-

- nostic approach and current management of chylous ascites[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 46(9): 815-824. DOI: 10.1111/apt.14284.
- [2] Al-Busafi SA, Peter G, Marc D, et al. Chylous ascites: evaluation and management[J]. *Isrn Hepatology*, 2014, 2014:240473. DOI: 10.1155/2014/240473.
- [3] Steinemann DC, Dindo D, Clavien PA, et al. Atraumatic chylous ascites: systematic review on symptoms and causes[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2011, 212(5):899-905. e1-4. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.010.
- [4] Bhardwaj R, Vaziri H, Gautam A, et al. Chylous ascites: a review of pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Journal of Clinical & Translational Hepatology*, 2018, 6(1):105-113. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00035.
- [5] Sriram K, Meguid RA, Meguid MM. Nutritional support in adults with chyle leaks[J]. *Nutrition*, 2016, 32(2):281-286. DOI: 10.1016/j.nut.2015.08.002.
- [6] Lizaola B, Bonder A, Trivedi HD, et al. Review article: the diagnostic approach and current management of chylous ascites [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(9):816-824. DOI: 10.1111/apt.14284.
- [7] Nadolski GJ, Chauhan NR, Itkin M. Lymphangiography and lymphatic embolization for the treatment of refractory chylous ascites [J]. *Cardiovascular & Interventional Radiology*, 2018, 41(3): 415-423. DOI: 10.1007/s00270-017-1856-1.
- [8] McConnell M, Iwakiri Y. Biology of portal hypertension[J]. *Hepatology Int*. 2018, 12(1):11-23. DOI: 10.1007/s12072-017-9826-x.
- [9] Iwazu Y, Komori S, Nagata D. Change of Chylous Ascites During Low-Density Lipoprotein Apheresis in a Patient With Idiopathic Nephrotic Syndrome[J]. *Therapeutic Apheresis & Dialysis*, 2015, 19(1):97-98. DOI: 10.1111/1744-9987.12225.

(收稿日期:2018-10-20)

肺泡微结石症 1 例

刘鹏, 曹国定, 甄平

基金项目: 全军医学科技青年计划项目(19QNP047)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃中医药大学(刘鹏、曹国定); 730050 兰州, 中国人民解放军联勤保障第 940 医院(刘鹏、曹国定、甄平)

通信作者: 甄平, Email: zhenpingok@163.com

【关键词】 肺泡微结石症; 肺部疾病; SLC34A2; 体层摄影术

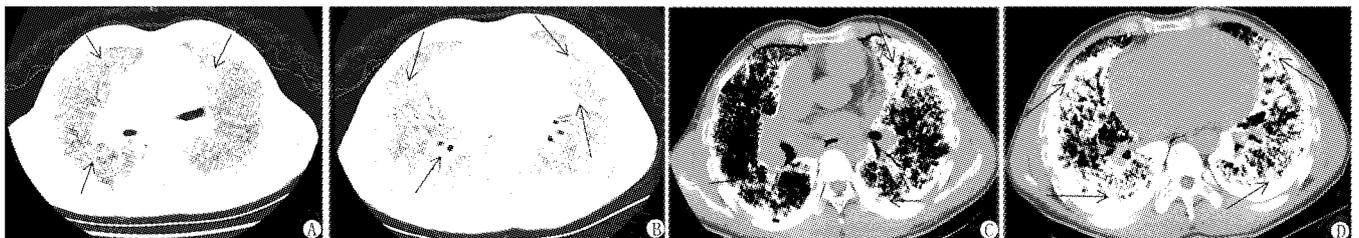
【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.021

患者, 男, 45 岁, 因活动后呼吸困难伴咳嗽 1 年, 加重 1 个月于 2018 年 11 月 12 日入院。患者于 1 年前无明显诱因出现活动后呼吸困难, 平路慢走约 500 m、快走或爬坡时即出现明显呼吸困难, 伴咳嗽但不剧烈, 咯少量痰, 呈白色稀薄痰液, 就诊于当地医院, 行胸部 CT 检查提示双肺多发粟粒样结节; 肺穿刺活检组织检查, 病理诊断肺泡微结石症, 给予抗感染、祛痰、平喘等对症治疗, 患者症状减轻出院。而后患者活动后仍感呼吸困难, 且随病程进展, 症状逐渐加重, 不能耐受轻微体力劳动, 仅能平路慢走约 300 m 左右, 日常生活受限。近 1 个月自觉症状进一步加重, 出现双下肢水肿, 夜间睡眠憋醒, 再次就诊于当地医院对症治疗, 双下肢水肿消退, 但临床症状缓解不明显。患者为继续诊治遂来我院就诊, 门诊拟以“肺泡微结石症、呼吸衰竭、间质性肺炎?”收入院。既往有吸烟史 30 年, 否认结核病史及接触史、粉尘接触史, 家族中无类似病史。查体: 双侧胸廓对称且无畸形, 双侧语颤正常, 双肺叩诊呈清音, 吸气音增粗, 左下肺可闻及湿啰音。心率 111 次/min、律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软, 无压痛及反跳痛, 肝、脾肋下未触及。双下肢无水肿。辅助检查: 血、尿、便常规正常。肿瘤组合未见明显异常。感染监测组合: 白细胞介素-6(电化学发光法) 17.5 pg/ml, 降钙素原(电化学发光法) 0.065 ng/ml, C 反应蛋白 10.70 mg/L。肺功能检查: FEV₁/FVC 84.6, FEV₁ 47%, 呈限制性肺通气功能重度减退。心脏彩色超声: (1) 右房右室大, 肺动脉影增宽; 结合病史, 符合肺源性心脏病诊断; (2) 肺动脉高压(重度); (3) 三尖瓣关闭不全(重度); (4) 心包积液(少量)。胸部 CT 示: (1) 肺窗可见双肺弥漫性小叶间隔增厚并弥漫分布结

节状及斑片状高密度影, 融合成“白肺”(图 1A、1B); 纵隔窗可见双肺弥漫性分布的高密度结节影, 在双侧胸膜下融合成一条“白描征”(图 1C、1D), 上述改变符合肺泡微结石症肺部表现; (2) 纵隔稍大淋巴结; (3) 心包积液; (4) 双侧胸膜增厚、粘连。临床诊断: (1) 肺泡微结石症; (2) 呼吸衰竭 I 型。

讨论 肺泡微结石症(pulmonary alveolar microlithiasis, PAM), 亦称肺泡微石症, 是一种肺部罕见疾病, 其特点是肺泡内弥漫性分布的钙、磷酸盐的微结石^[1]。PAM 可发生于任何年龄, 无性别差异^[2], 约 1/3 呈家族性发病, 是一种常染色体隐性遗传病^[3], 也有少数散发。PAM 病因至今未明, 文献报道可能与 SLC34A2 基因变异和代谢紊乱有关。发病机制为: (1) SLC34A2 基因主要与磷酸钠协同转运蛋白的编码有关, 参与肺泡组织内磷酸盐代谢, 如发生变异, 使得钙盐、磷酸盐无法代谢而沉积在肺泡内^[4]; (2) 某种因素长期刺激或者慢性感染使得肺组织渗出物不断形成, 如果吸收不完全会形成钙化。PAM 起病隐匿, 病情进展缓慢, 早期可能不会出现任何临床症状, 有时会见慢性咳嗽及活动后的气短, 随着年龄增长和病情的进展, 微结石在肺泡内累及的范围不断扩大, 肺通气功能不断降低, 患者可出现胸闷、气短、乏力、发绀及杵状指等症状; 晚期可因肺泡组织严重破坏且间质纤维化, 临床上出现肺气肿、肺动脉高压、肺源性心脏病、呼吸衰竭等并发症^[5-6]。肺功能测定示肺顺应性减低、肺通气功能重度减退、通气与血流比率失衡及弥散功能减低等^[7]。

影像学检查对 PAM 的诊断有重要的临床价值。早期 X 线仅见双肺散发的点状结节, 往往易漏诊、误诊; 随着病情进展,



注: 1A. (肺窗) 双肺弥漫性的斑片状高密度影; 1B. (肺窗) 肺组织弥漫的斑片影, 透光度下降, 可呈“白肺”; 1C. (纵隔窗) 双肺弥漫分布的微结节及片状化灶; 1D(纵隔窗) 双肺弥漫高密度影, 在双侧胸膜下形成“白描征”

图 1 胸部 CT 影像学表现

微结石累及肺泡组织范围不断增大,表现为双肺广泛分布的细小砂粒样微结节影,以双肺中下野为著,病灶可聚集融合成典型的“沙尘暴”改变^[8];晚期双肺微结石弥漫分布,双肺透光度下降,可呈“白肺”。CT 晚期可表现为双肺弥漫分布的结节状影及斑片状影,微小结石可侵犯肺间质和胸膜。高分辨率 CT (HRCT)对肺内病灶显示更清楚,晚期双肺呈大片状的磨玻璃样改变,双侧纵隔胸膜下及间叶胸膜下周围的微小结节密集,融合成线样高密度影,表现为“白描征”^[9]。

虽然典型的临床特点和影像学表现检查可作出 PAM 的诊断,但是诊断 PAM 的金标准仍然是病理检查^[10]。PAM 主要的病理学特征为肺泡内沉着钙颗粒,微结石呈同心圆状分层结构,类似于洋葱头样,还有慢性炎性细胞浸润的肺间质纤维化改变。临床诊断时应与肺含铁血黄素沉着症、粟粒型肺结核、矽肺等疾病相鉴别^[10-11]。PAM 诊断要点:(1)有明显的家族史,临床症状不明显,既往无粉尘接触史及其他慢性肺部疾病史,也无明显的钙磷代谢紊乱;(2)可表现典型的影像学征象,如“沙尘暴样”“白肺”“白描征”等;(3)典型的影像学征象与轻微的临床症状不符,病理学检查有助于确诊。

肺泡微结石目前无特殊治疗方法,主要为对症及支持治疗,糖皮质激素治疗无效,肺移植是 PAM 晚期的一种治疗手段,但效果有待于评定,有关肺泡微结石患者肺移植预后的报道也较少^[12],有待进一步研究。

参考文献

- [1] Mahmood K, Ubaid M, Mahmood A. Pulmonary microlithiasis - A case report[J]. *Respir Med Case Rep*, 2016, 19:112-114. DOI:10.1016/j.rmc. 2016. 08. 005.
- [2] 张发, 肺泡微结石的影像学征象和临床表现 [J]. *中国医药科学*, 2013, 3(8):169-170.
- [3] Yin X, Wang H, Wu D, et al. SLC34A2 Gene mutation of pulmonary alveolar microlithiasis; report of four cases and review of litera-

tures [J]. *Respiratory medicine*, 2013, 107(2):217-222. DOI:10.1016/j.rmed. 2012. 10. 016.

- [4] Ma T, Qu D, Yan B, et al. Effect of SLC34A2 gene mutation on extracellular phosphorus transport in PAM alveolar epithelial cells[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(1):310-314. DOI:10.3892/etm. 2017. 5380.
- [5] Chen W, Gu T. A case of pulmonary alveolar microlithiasis with Cor Pulmonale[J]. *Quantitative Imaging in Medical and Surgical Radiology*, 2012, 2(1):65-67. DOI:10.3978/j.issn.2223-4292.2012.02.02.
- [6] Kashyap S, Mohapatra PR. Pulmonary alveolar microlithiasis[J]. *Lung India; official organ of Indian Chest Society*, 2013, 30(2):143-147. DOI:10.4103/0970-2113.110424.
- [7] 张新刚, 张兰萍. 儿童肺泡微结石发病机制及诊治进展 [J]. *中国优生优育*, 2014, 20(4):254-257. DOI:10.3969/j.issn.1007-3434.2014.04.024.
- [8] 杨莹韵, 梁帅, 朱文佳, 等. 肺泡微结石 1 例 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(1):103-106. DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2017.01.019.
- [9] 丁彩红, 熊瑜, 高绪胜. 肺泡微结石 1 例并文献回顾 [J]. *实用老年医学*, 2018, 32(11):1098-1100. DOI:10.3969/j.issn.1003-9198.2018.11.031.
- [10] 杨炜, 唐继红, 赖一鸣, 等. 肺泡微结石症高分辨 CT 的影像学特点(附一例报道) [J]. *海军医学杂志*, 2016, 37(6):583-584. DOI:10.3969/j.issn.1009-0754.2016.06.034.
- [11] 汤正芳. 肺泡微结石 1 例 [J]. *罕少疾病杂志*, 2014, 21(2):55-56 + 2. DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2014.02.17.
- [12] Samano MN, Waisberg DR, Canzian M, et al. Lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis; a case report[J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2010, 65(2):233-236. DOI:10.1590/S1807-59322010000200016.

(收稿日期:2019-02-25)

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,序号标注于句末右上角;正文直接述及文献序号将之作为语句的组成部分时,不用角码标注,例如:手术方法按参考文献[8]。图中引用参考文献,按其在全文中出现的顺序编号,在图的说明或注释中予以标注,图中不应出现引文标注。表中引用参考文献,按其在全文中出现的顺序编号依次标注;或在表中单列一栏说明文献来源,该栏应列出文献第一作者姓名,在姓名右上角标注文献角码。

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

引用参考文献应是作者亲自阅读过的、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。

嗜酸性粒细胞性心肌炎研究进展

王燕,程丽君综述 叶岚审校

基金项目:天津市科委研究项目(16JCQNJC12000)

作者单位:300211 天津医科大学第二医院心内科/天津心脏病学研究所

通信作者:叶岚, E-mail:yelan_22@hotmail.com

【摘要】嗜酸性粒细胞性心肌炎(EM)是一种相对罕见的疾病,其潜在的病因可能是反应性嗜酸性粒细胞增多、嗜酸性肉芽肿性多血管炎及特发性嗜酸性粒细胞增多症等。EM病理改变包括急性心肌坏死、血栓形成及心内膜纤维化3个阶段。其临床表现多样。多数患者外周血嗜酸性粒细胞增多,心肌活检是诊断的金标准。根据病因的不同,治疗也各不相同。因此需要对其病因进行全面的检查和精确诊断,根据其潜在病因进行特异性治疗。

【关键词】心肌炎,嗜酸性粒细胞性;诊断;治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.022

Advances in eosinophilic myocarditis WANG Yan, CHENG Lijun, YE Lan. Department of Cardiology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300000, China

Corresponding author: YE Lan, E-mail:yelan_22@hotmail.com

【Abstract】 Eosinophilic myocarditis (EM) is a relatively rare disease. Its potential causes may be reactive eosinophilia, bone marrow clonal disease and idiopathic eosinophilia. The pathological changes of EM include acute myocardial necrosis, thrombosis and endocardial fibrosis. Its clinical manifestations are diverse. Most patients have eosinophilia in peripheral blood. Myocardial biopsy is the gold standard for diagnosis. Treatment varies according to the cause of disease. Therefore, it is necessary to carry out a comprehensive examination and accurate diagnosis of its etiology, and to carry out specific treatment according to its potential etiology.

【Key words】 Myocarditis; Eosinophil; Diagnosis; Treatment; Review

嗜酸性粒细胞性心肌炎(eosinophilic myocarditis, EM)是一种罕见的心肌疾病,其主要是嗜酸性粒细胞增多所致的心肌损伤,由于临床表现的多样性、诊断的困难性以及目前国内尚没有文献对该疾病进行完整叙述,因此嗜酸性粒细胞性心肌炎尚未被国内心内科医师所熟知,本文就嗜酸性粒细胞性心肌炎的流行病学、病因学、临床表现、病理生理学、实验室及影像学检查、治疗及预后研究进展作一详细论述。

1 流行病学

嗜酸性粒细胞对心肌的损伤,最早由 Wilhelm Löffler 提出,称其为“嗜酸性粒细胞增多的纤维性心内膜炎”^[1]。自此,嗜酸性粒细胞对心肌损伤的研究愈来愈多。在疑似心肌炎的病例活检中发现其发病率为0.1%^[2],行心脏移植术的患者嗜酸性粒细胞性心肌炎的发病率有不同的报道,在3%~7%^[3]。

2 嗜酸性粒细胞增多病因学

嗜酸性粒细胞增多可发生于反应性嗜酸性粒细胞增多性疾病、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征(idio-

pathic hypereosinophilic syndrome, IHES)、嗜酸性肉芽肿合并多血管炎(eosinophilic granuloma with polyangiitis, EGPA)、骨髓克隆性疾病、心脏移植术后、肿瘤性疾病等。在最近的研究中,1/3嗜酸性粒细胞相关性心脏损伤发生在EGPA,20%发生在HES^[4]。

2.1 反应性嗜酸性粒细胞增多 反应性嗜酸性粒细胞增多由寄生虫感染、过敏反应、药物反应、炎性反应等引起。例如:强叶性胸甲、弓形虫、血吸虫等寄生虫感染可引起嗜酸性粒细胞增多;过敏性鼻炎、过敏性哮喘等有反应性嗜酸性粒细胞增多;可引起嗜酸性粒细胞增多的药物包括抗菌药物(两性霉素B、氨基西林、氯霉素、青霉素、四环素、链霉素、头孢菌素、磺胺类药物和抗结核药物)、抗精神病药物(氯氮平)、抗炎药(吲哚美辛、氧苯巴唑、苯巴唑)、利尿剂(乙酰唑胺、氯噻酮、氢氯噻嗪和螺内酯)、血管紧张素转换酶抑制剂(卡托普利、依那普利)、强心药物(多巴酚丁胺、地高辛)、其他(破伤风类毒素、甲基多巴、阿米替林、利那度胺和磺脲)。通常,药物停用7~10d后嗜酸性粒细

胞可恢复正常。此外,一些炎性疾病(如炎性肠病、嗜酸性粒细胞性肺炎等)也可引起反应性嗜酸性粒细胞增多。

2.2 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA,旧称 Churg-Strauss 综合征),是一种罕见的自身免疫性血管炎,发病率低于 3/百万。其病理学特点是弥漫坏死性血管炎合并血管外肉芽肿。EGPA 是一种多系统疾病,血管炎主要累及中小动脉,其典型临床特征包括哮喘、鼻窦炎、短暂性肺浸润和神经病变。抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)和嗜酸性粒细胞常有增多。嗜酸性粒细胞占白细胞分类计数 10% 以上,40% ~ 60% 的病例中 ANCA 呈阳性。27% ~ 47% 的患者有心脏受累,表现形式有心肌炎、心力衰竭、心包炎、心律失常、冠状动脉炎、瓣膜病、心腔内血栓形成。其中嗜酸性粒细胞性心肌炎是 EGPA 最常见的心脏表现之一,临床特征的多样性取决于嗜酸性粒细胞增多的潜在原因。在发病前,约 2/3 的患者有普通感冒症状,1/3 的患者有支气管哮喘、鼻炎等过敏性疾病的症状。嗜酸性粒细胞性心肌炎的表现与其他类型的心肌炎相似,可表现为胸痛、呼吸困难、疲劳、心悸或晕厥等^[5]。其嗜酸性粒细胞计数显著高于 EGPA 其他心脏表现形式的患者。心脏受累是长期预后不良和过早死亡的主要预测因素,病死率为 50%^[6]。

2.3 特发性嗜酸性粒细胞增多综合征 高嗜酸性粒细胞综合征(hypereosinophilic syndrome, HES)也被称为特发性嗜酸性粒细胞增多综合征,是一种罕见的骨髓前体细胞克隆增殖性血液病。其特征是不明原因的持续性嗜酸性粒细胞增多。Chusid 等将 HES 定义为不明原因的嗜酸性粒细胞 $> 1\ 500/\text{mm}^3$,持续时间超过 6 个月,且存在器官受累的证据。器官受累最常见的是皮肤病变,其次是肺和胃肠道损伤。约 20% 的 HES 患者出现心脏受累,这些患者的病死率更高。

2.4 肿瘤 嗜酸性粒细胞增多可能与一些肿瘤相关,如肺、胃肠道、泌尿生殖系统肿瘤。某些类型的血液系统肿瘤也可出现嗜酸性粒细胞增多,如 T 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、肥大细胞增多症、急性和慢性髓系白血病、骨髓增生异常综合征等。

3 嗜酸性粒细胞致心肌损伤机制

嗜酸性粒细胞由骨髓产生,约占骨髓有核细胞的 6%。刺激嗜酸性粒细胞增多的细胞因子主要有巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素(IL)-3 和 IL-5。IL-5 由 Th2 淋巴细胞产生,是刺激嗜酸性粒

胞的主要生长因子^[7]。这些细胞因子还参与嗜酸性粒细胞的活化、趋化和脱颗粒。嗜酸性粒细胞细胞质中充满了特异性的嗜酸性颗粒和非嗜酸性颗粒。它们含有阳离子蛋白如髓磷脂碱性蛋白(MBP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸性粒细胞源性神经毒素(EDN)和嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO)等。这些颗粒可严重损害内皮细胞、激活血小板、削弱血栓调节蛋白的抗凝作用^[8],还可通过免疫系统的激活引起组织损伤和器官功能障碍。心内膜对这些心脏毒性物质尤其是 MBP 和 ECP 很敏感。

嗜酸性粒细胞对心脏组织的损伤是通过释放嗜酸性颗粒物质介导的,这些颗粒物质也可激活肥大细胞导致心肌纤维化^[9]。嗜酸性粒细胞在骨髓中产生,在 IL-5 等物质的作用下释放到外周血液中,并通过趋化因子 eotaxins 迁移到呼吸道、胃肠道、皮肤等组织中。近年来动物实验模型发现了 eotaxin(CC11、CCL24)及 eotaxin 受体(CCR3)在心脏组织的表达^[10]。血栓形成主要是嗜酸性粒细胞对心内膜的损伤造成的,嗜酸性粒细胞还可通过增加组织因子的表达及破坏血栓调节蛋白来改变全身凝血状态,进而促进血栓的形成^[11]。嗜酸性粒细胞对心脏组织的损伤包括急性心肌炎、血栓形成、心肌纤维化 3 个阶段。其对心脏损伤程度取决于趋化嗜酸性粒细胞的刺激、嗜酸性粒细胞活化程度及其浸润时间。重度嗜酸性粒细胞增多对心脏的损害更为常见。Gottdiener 等^[12]将嗜酸性粒细胞对心脏组织的损伤描述为 3 个阶段:第一阶段为急性坏死阶段。嗜酸性粒细胞进入组织并释放颗粒蛋白后导致细胞坏死,这一阶段心肌活检显示 MBP、ECP 和 EPO 沉积。第二阶段为血栓形成阶段。嗜酸性粒细胞阳离子蛋白与血栓调节蛋白上的阴离子蛋白结合,致使血栓调节蛋白—凝血酶复合物无法形成,失去抗凝作用,促进血栓形成。第三阶段为纤维瘢痕阶段。嗜酸性粒细胞可通过促进成纤维细胞活化、增殖,细胞外基质增多等导致心内膜和心脏瓣膜增厚纤维化,心室顺应性降低,最终导致限制性心肌病及心脏瓣膜功能障碍。嗜酸性粒细胞对心包及冠状动脉的损伤鲜有报道,嗜酸性心包炎可进展为限制性心包炎^[13],嗜酸性冠状动脉炎可导致血管痉挛性心绞痛的发生^[14-15]。

4 实验室及影像学检查

4.1 心脏损伤标志物 嗜酸性粒细胞计数及心脏损伤标志物(如肌酸激酶、肌钙蛋白)水平在绝大多数 EM 患者中均有升高。从本质上讲,嗜酸性粒细胞升高的患者出现心脏症状应高度怀疑 EM。然而,外周血嗜酸性粒细胞在 EM 的早期可能并不升高,且在一小

部分人群中,外周血嗜酸性粒细胞计数始终不上升。炎症指标如 CRP、ESR 常有升高。脑钠肽、循环细胞因子、细胞外基质降解相关标志物以及新的生物标志物如正五聚蛋白、半乳糖凝集素和生长分化因子可有升高。但这些指标不升高并不能排除 EM。此外,这些生物标志物也不是 EM 的特异性指标^[16]。

4.2 心电图 心电图是疑似心肌炎患者的一线检查之一。EM 患者心电图可显示为:窦性心动过速、室上性心动过速、传导阻滞或非特异性 ST 段异常。QRS 波时间延长提示临床结局及预后较差。虽然患者心电图常常是异常的,但其主要表现为 ST-T 段异常,对心肌炎的诊断敏感性和特异性都不高^[16]。

4.3 超声心动图 超声心动图是诊断 EM 非常有用的检查手段。它不仅有助于排除其他原因所引起的心脏症状,同时还可评估心室大小、室壁厚度、心室收缩和舒张功能,监测心包积液的产生及其动态变化。如上所述,根据嗜酸性粒细胞对心脏损伤的程度,将心肌损伤分为 3 个阶段。第一阶段,即心肌坏死阶段,此阶段超声心动图没有可与其他类型的心肌炎区分的特征性表现^[17]。在暴发性心肌炎病例中,通常可观察到左室肥厚、舒张功能受限和收缩功能下降。然而,非暴发性 EM 患者超声心动图可出现从严重左室收缩功能障碍到几乎正常的超声心动图等一系列非特征性表现。在血栓形成阶段,病变累及心内膜和瓣膜,在心尖部可有血栓形成。最后的纤维化阶段,超声心动图常常表现出心肌瘢痕和限制性心肌病的特征。

4.4 心脏 CT 和 PET-CT 心脏 CT 可用于排除伴有胸痛症状的 EM 患者出现严重的冠状动脉疾病。此外,在无法接受心脏磁共振(CMR)检查的患者中,CT 是一种非侵入性检测心肌炎的替代方法。组织学证实的 EM 患者,心脏增强 CT 扫描显示,左心室心内膜下弥漫性密度减低。PET-CT 在评估引起嗜酸性粒细胞增多的潜在原因方面起着重要作用,此外,PET-CT 不仅可以检测出心肌受累,而且可以区分炎性损伤和心肌纤维化^[18]。

4.5 心脏磁共振(CMR) 心脏磁共振是目前无创诊断心肌炎的金标准。根据普遍接受的 Lake Louise 标准^[19],如果满足以下 3 个标准中的至少 2 个,CMR 提示心肌炎:(1) T2 加权图像上局灶性或全部心肌信号增强;(2) 在钆增强的 T1 加权图像中,与骨骼肌相比,心肌早期钆增强比率增加;(3) 晚期强化 T1 加权图像中,在非缺血区域至少有一处局灶性心肌损伤。此外,左室收缩期功能障碍或心包积液也支持心肌炎的诊断。相比其他类型的心肌炎,EM 往往是心内膜下片

状或弥漫性的晚期增强。相对于缺血性心脏病,EM 心内膜下晚期强化增强并不局限于冠状动脉所支配的范围^[20]。此外,CMR 还可以检测出心肌纤维化。

4.6 内膜活检(EMB) EMB 是诊断 EM 的金标准,尽管它的敏感性和特异性有限^[21-22]。EMB 表现为弥漫性心肌坏死,伴广泛心肌间质嗜酸性粒细胞浸润、局灶性心肌细胞溶解、血管周围浸润和心肌间质纤维化^[23]。局灶性心肌炎或嗜酸性粒细胞浸润尚不严重的病例中,由于取样误差,可能会出现阴性的活检结果。因此,临床高度怀疑 EM 的患者,建议重复进行心肌活检^[24]。

5 治疗及预后

通常,EM 急性期患者均应严格限制活动,并在 6 个月内禁止体育活动。在以往发表的病例分析中,大多数出现心力衰竭或心律失常的 EM 患者按照当前相应指南进行管理治疗后可获得一定缓解,严重病例采用了机械循环支持或心脏移植^[25]。

EM 患者需根据其潜在病因进行相应治疗。过敏或寄生虫感染的患者,应针对性地消除致病因素及抗寄生虫治疗。与融合基因 FIP1L1、PDGFRA(血小板衍生生长因子受体)和 PDGFRB(血小板衍生生长因子受体 β) 相关的骨髓增生性疾病中,均存在酪氨酸激酶基因突变,这类患者通常对酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼比较敏感。EM 患者,在使用伊马替尼治疗的初始几天建议预防性的使用类固醇激素^[26]。对于特发性 HES 的患者,皮质类固醇激素是一线疗法。激素抵抗或者需减少激素用药的患者,可使用羟基脲和干扰素- α 进行细胞减灭治疗,或者使用其他免疫抑制剂如环孢霉素等。高风险的骨髓克隆性疾病或特发难治性 HES 的患者可以考虑采用同种异体干细胞移植^[27]。皮质类固醇激素是 EGPA 患者主要的治疗手段,建议每日 1 mg/kg 强的松进行治疗,并缓慢减量^[28]。如果出现病情进展,往往使用皮质类固醇激素联合免疫抑制剂如环磷酰胺或硫唑嘌呤进行治疗。最近,人们提出了嗜酸性粒细胞心肌炎新的治疗方法。在目前已知的众多嗜酸性粒细胞受体中,只有 IL-5 受体 α 、趋化因子受体 CCR3、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 8 等几个受体是相对特异性的,因此可以针对这些受体进行靶向治疗^[29]。Mepolizumab(美泊利单抗)是一种人源性单克隆抗体,可抑制 IL-5 与嗜酸性粒细胞受体结合,主要优点是可以有效减少类固醇激素的使用^[30]。但目前仍缺乏随机试验证实 Mepolizumab 治疗 EM 的有效性,因此还未广泛使用。EM 患者预后取决于心内膜纤维化程度及其相关并发症,5 年病死率为 30%。

综上,EM 是一种罕见的疾病,当心肌炎的患者外周血嗜酸性粒细胞增多时需考虑到此疾病。超声心动图、CMR 等在诊断过程中起到重要作用,但 EM 的确诊需要心肌活检。EM 患者需根据其潜在病因进行特异性治疗,其中激素及免疫抑制是大多数 EM 患者的主要治疗手段。

参考文献

- [1] Oakley CM, Olsen GJ. Eosinophilia and heart disease[J]. *British Heart Journal*, 1977, 39(3): 233-237.
- [2] Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy[J]. *Herz*, 2012, 37(6): 644-656. DOI:10.1007/s00059-012-3679-9.
- [3] Yoshizawa S, Sugiyama KT, Mancini D, et al. Characteristics of patients with advanced heart failure having eosinophilic infiltration of the myocardium in the recent era[J]. *International Heart Journal*, 2013, 54(3): 146-148.
- [4] Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 1011-1017. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201531.
- [5] Courand PY, Croisille P, Khouatra C, et al. Churg-Strauss syndrome presenting with acute myocarditis and cardiogenic shock[J]. *Heart Lung Circ*, 2012, 21(3): 178-181. DOI:10.1016/j.hlc.2011.09.002.
- [6] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90(1): 19-27. DOI:10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
- [7] Séguéla PE, Iriart X, Acar P, et al. Eosinophilic cardiac disease: Molecular, clinical and imaging aspects[J]. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2015, 108(4): 258-268. DOI:10.1016/j.acvd.2015.01.006.
- [8] Sano K, Kobayashi M, Sakaguchi N, et al. A rat model of hypereosinophilic syndrome[J]. *Pathology International*, 2010, 51(2): 82-88. DOI:10.1046/j.1440-1827.2001.01175.x.
- [9] Li H, Dai Z, Wang B, et al. A case report of eosinophilic myocarditis and a review of the relevant literature[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2015, 15(1): 1-8. DOI:10.1186/s12872-015-0003-7.
- [10] Diny NL, Hou X, Barin JC, et al. Macrophages and cardiac fibroblasts are the main producers of eotaxins and regulate eosinophil trafficking to the heart[J]. *European Journal of Immunology*, 2016, 46(12): 2749. DOI:10.1002/eji.201646557.
- [11] Cugno M, Marzano AV, Lorini M, et al. Enhanced Tissue Factor Expression by Blood Eosinophils from Patients with Hypereosinophilia: A Possible Link with Thrombosis[J]. *Plos One*, 2014, 9(11): e111862. DOI:10.1371/journal.pone.0111862.
- [12] Gottdiener JS, Maron BJ, Schooley RT, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Anatomic basis of mitral regurgitation and peripheral embolization[J]. *Circulation*, 1983, 67(3): 572-578.
- [13] Cooper LT. Eosinophilic Myocarditis as a Cause of Acute Cardiac Syndromes[J]. *JACC*, 2017, 70(19): 2376. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.022.
- [14] Kajihara H, Tachiyama Y, Hirose T, et al. Eosinophilic coronary periarteritis (vasospastic angina and sudden death), a new type of coronary arteritis: report of seven autopsy cases and a review of the literature[J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(2): 239-248. DOI:10.1007/s00428-012-1351-7.
- [15] Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes[J]. *JACC*, 2017, 70(19): 2363. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.023.
- [16] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(33): 2636-2648, 2648a-2648d. DOI:10.1093/eurheartj/ehd210.
- [17] Kim NK, Kim CY, Kim JH, et al. A Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement from Thrombotic Stage to Fibrotic Stage[J]. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, 2015, 23(2): 100-102. DOI:10.4250/jcu.2015.23.2.100.
- [18] Marmursztejn J, Guillevin L, Trebossen R, et al. Churg-Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients[J]. *Rheumatology*, 2013, 52(4): 642-650. DOI:10.1093/rheumatology/kes155.
- [19] Friedrich MG, Sechtem U, Schulzenger J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper[J]. *JACC*, 2009, 53(17): 1475-1487. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
- [20] Petersen SE, Kardos A, Neubauer S. Subendocardial and papillary muscle involvement in a patient with Churg-Strauss syndrome, detected by contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance[J]. *Heart*, 2005, 91(1): e9. DOI:10.1136/hrt.2004.050070.
- [21] Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 59(9): 779-792. DOI:10.1016/j.jacc.2011.09.074.
- [22] Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2012, 21(4): 245-274. DOI:10.1016/j.carpath.2011.10.001.
- [23] Hashimoto H, Hashikata T, Shindo A, et al. Eosinophilic Myocarditis With Hypersegmented Granulocytes and Neutrophilia Without Eosinophilia: A Case Mimicking Neutrophilic Myocarditis[J]. *International Journal of Surgical Pathology*, 2018, 26(7): 635-636. DOI:10.1177/1066896918766669.

环状 RNA 在结直肠癌中的研究进展

张宇宏, 李云龙, 李胜龙综述 张博森, 黄跃南审校

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12541303)

作者单位: 150081 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科(张宇宏、李胜龙、黄跃南), 重症医学科(李云龙); 150000 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠肿瘤外科(张博森)

通信作者: 黄跃南, E-mail: dr-huangyuanan@163.com

【摘要】 环状 RNA 是近年来发现的一类非编码竞争性内源 RNA, 它是一种无 5'3' 结构和 Poly A 尾的闭合共价连续的结构。在哺乳动物体内大量存在, 并在转录或者转录后水平通过与微小 RNA 和其他分子结合调节相关基因进而影响其功能的表达。尽管关于环状 RNA 的研究还不够清晰, 但是越来越多的研究表明环状 RNA 与多个疾病相关, 尤其在多个恶性肿瘤中异常表达, 其与结直肠癌关联密切, 有望成为新型结直肠癌标记物和靶点, 并应用于结直肠癌的早期诊断和治疗中。

【关键词】 环状 RNA; 结直肠癌; 分子标志物; 靶点

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.023

Research progress of circ RNA in colorectal cancer ZHANG Yuhong*, LI Yunlong, LI Shenglong, ZHANG Bomiao, HUANG Yuenan. * Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Huang Yuenan, E-mail: Drhuangyuanan@163.com

【Abstract】 The Cyclic RNA is a type of non-coding competitive endogenous RNA discovered in recent years. It is a closed covalently continuous cyclic structure without a 5'3' structure and a Poly A tail. It is abundantly present in mammals and regulates the expression of its function by binding to microRNAs and other molecules at the transcriptional or post-transcriptional level. Although studies on circular RNA are not clear enough, more and more studies have shown that circular RNA is associated with multiple diseases, especially in multiple malignant tumors. It is closely related to colorectal cancer and is expected to become a new type of knot. Rectal cancer markers and targets are used in the early diagnosis and treatment of colorectal cancer.

【Key words】 Circular RNA; Colorectal cancer; Biomarker; Target spot

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤,全球范围内癌症发病居男性的第2位,女性的第3位^[1]。当结直肠癌被检出时在局限阶段的5年生存率为90.1%,癌症扩散到临近器官和淋巴结时5年生存率下降到69.2%,当疾病扩散到远处器官时,5年生存率下降到11.7%,然而只有39%的患者在癌症局限阶段被检出^[2]。因此寻求更有效的早期诊断和治疗方式一直是近年来结直肠癌研究领域的热点。环状RNA(circular RNA, circRNA)最早被发现于1976年,在这之前一直被当作剪辑错误,后被证明是生物体内存在的广泛多样的内源性非编码RNA^[3-4]。越来越多的研究表明,环状RNA在许多疾病的发生发展中具有重要作用,尤其是在结直肠癌中,与结直肠癌的分化、TNM分期及侵袭和转移相关。筛选特异性环状RNA

可以为结直肠癌提供一个非侵入性的、敏感的诊断方式。深入研究环状RNA与结直肠癌的关系可以为治疗结直肠癌提供一个新方向。本文将结合环状RNA的生物起源和作用机制,以及结直肠癌研究的最新进展进行综述,希望对未来结直肠癌的早期诊断和治疗提供些许帮助。

1 环状RNA的生物起源和生物学特性

1.1 环状RNA的生物起源 环状RNA最初发现于1976年,之后一直被科学界认为是一种剪辑错误的副产物^[3-5],随着研究的深入以及二代测序技术和分子生物学的发展,大量差异表达的环状RNA被发现,目前发现的环状RNA总量巨大,环状RNA的形成机制和生物功能也逐渐被揭开。环状RNA是一类长链非编码竞争性内源RNA,它是一种无5'3'结构和Poly A尾

的闭合共价的环状结构^[5]。闭合的环状结构使环状 RNA 结构稳定,可以抵抗 RNA 酶的降解,大多数环状 RNA 的半衰期都在 48 h 以上,并且广泛大量存在于组织和外周血中,为其成为潜在的分子标志物提供了可能性^[6-7]。与线性 RNA 的形成不同,环状 RNA 主要由外显子的反向剪辑和跳跃形成^[8]。新产生的环状 RNA 一般比线性 RNAs 晚,这表明大多数环状 RNA 是在亲本基因转录后产生的^[9]。目前关于环状 RNA 形成方式主要有以下几种:(1)套索结构内含子的直接环化;(2)由套索机制驱动环化;(3)内含子配对介导的环化反应;(4)由 RNA 结合蛋白介导的环化反应;(5)由转运 RNA 剪接驱动环化;(6)由核糖体 RNA 剪接驱动环化^[7, 10]。

1.2 环状 RNA 的生物学特性 环状 RNA 作为最近研究的热点,其独特的生物学特性也逐渐被科研人员所认识。主要有以下几个特性:(1)稳定性。与其他类型的 RNA 不同,环状 RNA 首尾相连形成环状结构,没有 poly A 尾结构,可以抵抗核酸酶的分解,与其他类型的 RNA 相比,环状 RNA 结构更加稳定^[11]。(2)保守性。环状 RNA 具有序列保守性,这一特性使其在研究人员做研究时更为准确^[7]。(3)大量表达。环状 RNA 在哺乳动物体内大量表达,通过高通量测序目前已经发现超过 100 万个环状 RNA,某些环状 RNA 的表达甚至比相应的线性 RNA 更多,并且在很多疾病中丰度明显增加^[7, 12]。环状 RNA 数量庞大,形成方式又较为多样,虽然目前已经成为最新的科研热点并且解开了环状 RNA 的部分特性和功能,但仍然需要更深入的研究去了解它的生物学特性。

2 环状 RNA 的功能

2.1 作为微小 RNA 的分子海绵 目前研究得到的环状 RNA 功能主要是微小 RNA (microRNA, miRNA) 的分子海绵,通过影响微小 RNA 的功能进而影响相应靶基因的表达。环状 RNA 上存在大量微小 RNA 结合位点,可以与微小 RNA 相互结合,通过海绵吸附作用抑制微小 RNA 的表达,进而调控细胞内信号传导通路以及目的基因的表达^[13]。Memczak 等^[14]研究发现,环状 RNA 可以形成一类重要的转录后调节,环状 RNA 主要通过调节 RNA 及 RNA 结合蛋白和其结合位点局部游离浓度,进而与其他 RNA 竞争结合微小 RNA 和 RNA 结合蛋白,成为一种转录后调节因子。以最近研究的环状 RNA circ-ITCH 为例, circ-ITCH 在膀胱癌中表达下调,并且低表达的 circ-ITCH 与膀胱癌患者较差的生存期相关,经验证 circ-ITCH 通过对 miR-17 和 miR-224 的分子海绵作用,上调 miR-17 和 miR-224 的

靶基因 p21 和 PTEN 的表达,进而参与相关信号传导通路的调节^[15]。circ-ITCH 在肺癌的发病中,通过分子海绵功能参与 Wnt/beta-Catenin 信号传导通路进而抑制肺癌的发生。其在肝癌、食管鳞状细胞癌以及卵巢癌等众多恶性肿瘤中也发挥相类似的分子海绵作用^[16-18]。

2.2 环状 RNA 的其他功能

2.2.1 蛋白质结合功能:环状 RNA 可以通过特定靶点与蛋白质结合,进而影响蛋白质的功能。有研究表明,环状 RNA circ-Foxo3 可以作为调试器调节周期蛋白依赖激酶 2 (CDK2) 和蛋白质 p21 之间的关系进而调节蛋白质-蛋白质相互作用网络^[19-20]。Holdt 等^[21]的研究发现了环状 RNA 一个新的功能, circANRIL 通过与核糖体蛋白相互作用抑制核糖体 RNA 的成熟。环状 RNA 还可以与阿格蛋白 (argonaute, AGO) 结合,进而调控 mRNA 的转录和翻译过程^[14]。蛋白质的功能多种多样,有研究揭示环状 RNA 与蛋白质之间具有相互作用,对于未来蛋白质领域的研究也具有深远影响。

2.2.2 调节基因表达功能:环状 RNA 参与生物体内遗传信息的转录和剪辑过程。环状 RNA 可以在与普通 mRNA 的剪切竞争过程中影响靶基因的表达,可见环状 RNA 的上调和下调可以不同程度影响其亲本基因的表达^[22-23]。Petkovic 等^[24]的研究表明动物体内 RNA 的环化与前体 mRNA 有竞争抑制关系,以保证组织特异性基因的表达。可见环状 RNA 在调节基因表达中也发挥作用。

2.2.3 翻译功能:环状 RNA 携带遗传信息可以行使翻译功能。最近一项研究表明,乙型肝炎病毒的卫星病毒 δ 病毒、HBV 和 HDV 的包囊以一个非常规的方式共同产生一个 122 个氨基酸的病毒蛋白,这项研究支持在哺乳动物体内自然产生的环状 RNA 可以被转录成蛋白质的假设^[25]。研究还发现环状 RNA 具有编码多肽链的能力^[15]。这个突破性的发现,打破了一直以来人们对于环状 RNA 从无功能的转录副产物到有功能的调节转录因子的认识,环状 RNA 可能也具备核酸的翻译特性。

随着研究深入,越来越多的功能逐渐被科研人员认识,对于环状 RNA 的定义也逐渐得到更新。这些研究扩展了人们的知识,从序列配对的调节器(微小 RNA 海绵和竞争剪辑)到结构功能类似的蛋白质类调节物质,甚至到作为转录本翻译蛋白质,未来更多的环状 RNA 功能将逐步被科学界解开,为疾病的早期诊断以及靶向治疗提供新的探索方向。

3 结直肠癌与环状 RNA

科学界对环状 RNA 研究在近 20 年里突飞猛进,二代测序技术以及生物信息学的发展,越来越多的环状 RNA 被发现于疾病相关,包括良性心血管疾病、内分泌疾病以及恶性肿瘤等^[26-27],尤其环状 RNA 与结直肠癌的关系也成为研究热点。目前关于环状 RNA 和结直肠癌诊断和治疗的研究已经取得一些成果。

3.1 环状 RNA 在肿瘤发展和侵袭中的作用 环状 RNA 在结直肠癌中有显著的丰度变化,并且与肿瘤转移、侵袭、淋巴结转移以及预后等特征密切相关。与正常对照组相比,在结肠直肠癌中, circHIPK3 明显过度表达。实验研究表明, circHIPK3 可以通过隔离多个微小 RNA 来调节人体细胞的增殖^[13]。Bachmayr-heyda 等^[28]发现与正常组织比较,结直肠癌细胞株和结直肠癌内环状 RNA 的丰度少,而环状 RNA 的丰度与细胞增殖呈负相关。Wang 等^[29]的研究表明, Hsa_circ_0000567 在结直肠癌组织和癌旁组织中均显著下调,并且其下调与肿瘤的大小、淋巴结转移、远端转移和 TNM 分期均呈负相关。敲除 Hsa_circ_0000567 可以促进体外培养的结肠癌细胞增殖和迁移。另一项研究表明, Hsa_circ_0014717 在结直肠癌组织和细胞系中表达均下调,并且表达水平与结直肠癌患者的 TNM 分期、淋巴结转移和预后显著相关,过表达 Hsa_circ_0014717 可以显著抑制 CRC 细胞增殖和集落形成,并诱导体外 CRC 细胞分化停滞在 G₀/G₁ 阶段,并上调细胞周期抑制蛋白 P16 的表达进而参与细胞周期的调节^[30]。Ji 等^[31]对结直肠癌组织中环状 RNA 进行分析得出,相比较正常结直肠组织, Hsa_circ_001649 在结直肠癌组织和 CRC 细胞系中表达显著下调,虽然该研究显示 Hsa_circ_001649 与性别、年龄、TNM 分期以及 CEA CA119-9 和 CA-724 无相关性,但值得关注的是在 CRC 患者手术前和手术后的血清样本中检测到术后 Hsa_circ_001649 的含量显著上调,并且与分型显著相关。Zhuo 等^[32]研究中 circRNA0003906 在 6 种 CRC 细胞系中和 122 对 CRC 癌组织和癌旁组织进行即时聚合酶链式反应,结果 circRNA0003906 的表达均下调,并且与淋巴转移和较差的病理分型密切相关。最近的研究报道表明, circRNA 的水平在 KRAS 突变的结肠癌细胞中显著减少,并可被输送到外体,这表明了 circRNA 可能参与了结肠直肠癌的肿瘤形成^[33]。

可见环状 RNA 与结直肠癌的发生发展密切相关,有望作为结直肠癌诊断和预测预后的分子标志物,成为结直肠癌基因治疗的一个新突破。

3.2 环状 RNA 参与结直肠癌内信号传导通路并影响

肿瘤功能 环状 RNA 可以通过参与肿瘤内相关信号传导通路影响肿瘤的发生发展。在动物模型中,来自人类肿瘤异种移植的环状 RNA 的数量与肿瘤大小有关。这些数据为研究人员提供了一种新颖独特的方法,可以将外体环状 RNA 应用于结直肠癌的早期发现和预后。细胞内的环状 RNA 和细胞外的环状 RNA 水平相关,并且环状 RNA 在细胞内外的转移与微小 RNA 相关,提示环状 RNA 与其他调节物质共同参与信号的转导^[13]。Zhu 等^[34]在对 3 对 CRC 癌组织和癌旁组织的测序和分析得出,136 个显著表达和 243 个显著下调的环状 RNA,并验证了基因 BANP 上 5 ~ 11 个外显子产生的环状 RNA 并命名为 circular BANP。在 35 个 CRC 癌组织中,用 si-circ-BANP 转染 CRC 细胞可以抑制 p-Akt 的表达,这为 circular BANP 参与 PI3K/Akt 信号传导通路的假设提供了证据。Xie 等^[35]的研究显示 hsa_circ_001569 在细胞增殖和结直肠癌侵袭中发挥正性调节作用, hsa_circ_001569 被证实是 miR-145 的分子海绵上调 miR-145 的功能靶基因 E2F5、BAG4 和 FMNL2。在结直肠癌组织中, circ_001569 与 miR-145 呈负相关,而 miR-145 与 E2F5、BAG4 和 FMNL2 的表达呈负相关。Zhang 等^[36]发现 hsa_circRNA_103809 和 hsa_circRNA_104700 在 CRC 组织中均显著下调, hsa_circRNA_103809 与淋巴转移和 TNM 分期显著相关,而 hsa_circRNA_104700 与远端转移相关。Huang 等^[37]发现环状 RNA Circ-ITCH 在结直肠癌中表达下调,并通过参与调节 Wnt/beta-catenin 信号传导通路而参与癌症的调节。环状 RNA 对微小 RNA 发挥的海绵作用,可以作为一个控制结肠癌细胞功能的手段,也就是环状 RNA 在肿瘤治疗方面的潜在应用。

3.3 环状 RNA 是潜在的结直肠癌靶点 越来越多的证据显示了各种新型的环状 RNA 和致癌基因的信号通路之间的关系,或者是对结直肠癌细胞具有侵略性和特异性的操纵,这两者都为未来开发新药物提供靶点及研究方向,以提高结直肠癌患者的早期诊断率以及存活率。已有的研究证明环状 RNA 确实参与了结直肠癌疾病发生发展的细胞内信号传导通路,未来还有待更深入地研究探索其具体机制并应用于临床。Hansen 等^[38]首先在小鼠大脑组织里发现可以吸附到 miR-7 上作为 miR-7 的分子海绵,并命名为 ciRS-7。miR-7 是一个目前研究较为深入的分子,是多个肿瘤相关的信号传导通路中的关键分子,通过 PTEN/PI3K/AKT 信号传导通路调节胃癌的发生发展^[39]。另一项研究表明, ciRS-7 下调可以抑制 EGFR 和 IGF-1R

的表达,释放更多的 miR-7,从而显示出显著的肿瘤抑制活性^[40]。miR-7 还是在结直肠癌肿瘤发生过程中的一个关键分子。ciRS-7 可以绑定到 miR-7 的目标序列,所以它可以充当微小 RNA 的海绵抑制 miR-7 的功能。因此,笔者推测,对 ciRS-7 的下调可以增强 miR-7 的肿瘤抑制功能,从而抑制结直肠癌的发展。总之,考虑到 ciRS-7 在隔离 miR-7 和积极调节 EGFR/RAF1/MAPK 信号通路中的重要性,通过调节 ciRS-7/miR7 轴,抑制或破坏 ciRS-7 抑制结直肠癌的进展。未来对 ciRS-7 降解的治疗方法的研究有望进一步增强肿瘤抑制功能。

4 小结与展望

在过去的几年中,人们对环状 RNA 的生物合成和分子功能的研究有了很大的进展。但是仍然还有许多未解之谜。目前几个独立的证据支持在结直肠癌发生发展中,环状 RNA 可以作为微小 RNA 的分子海绵发挥作用。未来关于靶基因、微小 RNA 和环状 RNA 之间的相互作用,环状 RNA 在调节结直肠癌增殖、侵袭、转移中的作用机制和作为分子标志物和基因治疗的原理和可行性,需要更系统和深入地研究和分析。确定参与结直肠癌肿瘤发生的众多功能性的环状 RNA,探索它们的功能复合体和目标位点,以加强与环状 RNA 相关的结肠直肠癌的诊断和治疗方案。伴随着研究的深入以及环状 RNA 研究技术的发展,环状 RNA 有望成为结直肠癌早期诊断的分子标志物和基因治疗的新途径。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] Siegel R, Deesantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(4): 220-241. DOI: 10.3322/caac.21149.
- [3] Hsu MT, Coca-prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells [J]. *Nature*, 1979, 280(5720): 339-340. DOI: 10.1038/280339a0.
- [4] Hewlett MJ, Pettersson RF, Baltimore D. Circular forms of Uukuniemi virion RNA: an electron microscopic study [J]. *J Virol*, 1977, 21(3): 1085-1093.
- [5] Cocquerelle C, Mascrez B, Hetuin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules [J]. *FASEB J*, 1993, 7(1): 155-160. DOI: 10.1096/fasebj.7.1.7678559.
- [6] Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, et al. Identification and Characterization of Circular RNAs As a New Class of Putative Biomarkers in Human Blood [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141214. DOI: 10.1371/journal.pone.0141214.
- [7] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19(2): 141-157. DOI: 10.1261/ma.035667.112.
- [8] Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis [J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 381-388. DOI: 10.1080/15476286.2015.1020271.
- [9] Zhang Y, Xue W, Li X, et al. The Biogenesis of Nascent Circular RNAs [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(3): 611-624. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.058.
- [10] Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs [J]. *Cell*, 2015, 160(6): 1125-1134. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.014.
- [11] Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5): 453-461. DOI: 10.1038/nbt.2890.
- [12] Xia S, Feng J, Lei L, et al. Comprehensive characterization of tissue-specific circular RNAs in the human and mouse genomes [J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18(6): 984-992. DOI: 10.1093/bib/bbw081.
- [13] Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11215. DOI: 10.1038/ncomms11215.
- [14] Memczak S, Jens M, Eleftheriadi A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338. DOI: 10.1038/nature11928.
- [15] Granados-riveron JT, Aquino-jarquín G. The complexity of the translation ability of circRNAs [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(10): 1245-1251. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2016.07.009.
- [16] Li F, Zhang L, Li W, et al. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6001-6013. DOI: 10.18632/oncotarget.3469.
- [17] Wan L, Zhang L, Fan K, et al. Circular RNA-ITCH Suppresses Lung Cancer Proliferation via Inhibiting the Wnt/beta-Catenin Pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:1579490. DOI: 10.1155/2016/1579490.
- [18] Ahmed I, Karedath T, Andrews SS, et al. Altered expression pattern of circular RNAs in primary and metastatic sites of epithelial ovarian carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36366-36381. DOI: 10.18632/oncotarget.8917.
- [19] Du WW, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(6): 2846-2858. DOI: 10.1093/nar/gkw027.
- [20] Du WW, Fang L, Yang W, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing Foxo3 activity [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(2): 357-370. DOI: 10.1038/cdd.2016.133.
- [21] Holdt LM, Stahringer A, Sass K, et al. Circular non-coding RNA ANRIL modulates ribosomal RNA maturation and atherosclerosis in humans [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12429. DOI: 10.1038/ncomms12429.
- [22] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate

- transcription in the nucleus [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22 (3): 256-264. DOI: 10.1038/nsmb.2959.
- [23] Ashwal-fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2014, 56 (1): 55-66. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.019.
- [24] Petkovic S, Muller S. RNA circularization strategies in vivo and in vitro [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43 (4): 2454-2465. DOI: 10.1093/nar/gkv045.
- [25] Kos A, Dijkema R, Amberg AC, et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA [J]. *Nature*, 1986, 323 (6088): 558-560. DOI: 10.1038/323558a0.
- [26] Werfel S, Nothjunge S, Schwarzmayr T, et al. Characterization of circular RNAs in human, mouse and rat hearts [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98:103-107. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.07.007.
- [27] Xia W, Qiu M, Chen R, et al. Circular RNA has_circ_0067934 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and promoted proliferation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:35576. DOI: 10.1038/srep35576.
- [28] Bachmayr-heyda A, Reiner AT, Auer K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation—exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8057. DOI: 10.1038/srep08057.
- [29] Wang J, Li X, Lu L, et al. Circular RNA hsa_circ_0000567 can be used as a promising diagnostic biomarker for human colorectal cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(5):e22379. DOI: 10.1002/jcla.22379.
- [30] Wang F, Wang J, Cao X, et al. Hsa_circ_0014717 is downregulated in colorectal cancer and inhibits tumor growth by promoting p16 expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98:775-782. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.015.
- [31] Ji W, Qiu C, Wang M, et al. Hsa_circ_0001649: A circular RNA and potential novel biomarker for colorectal cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 491(1):122-127. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.036.
- [32] Zhuo F, Lin H, Chen Z, et al. The expression profile and clinical significance of circRNA0003906 in colorectal cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:5187-5193. DOI:10.2147/OTT.S147378.
- [33] Dou Y, Cha DJ, Franklin JL, et al. Circular RNAs are down-regulated in KRAS mutant colon cancer cells and can be transferred to exosomes [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37982. DOI: 10.1038/srep37982.
- [34] Zhu M, Xu Y, Chen Y, et al. Circular BANP, an upregulated circular RNA that modulates cell proliferation in colorectal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88:138-144. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.097.
- [35] Xie H, Ren X, Xin S, et al. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26680-26691. DOI: 10.18632/oncotarget.8589.
- [36] Zhang P, Zuo Z, Shang W, et al. Identification of differentially expressed circular RNAs in human colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39 (3): 1010428317694546. DOI: 10.1177/1010428317694546.
- [37] Huang G, Zhu H, Shi Y, et al. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/beta-catenin pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0131225. DOI: 10.1371/journal.pone.0131225.
- [38] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495 (7441): 384-388. DOI: 10.1038/nature11993.
- [39] Pan H, Li T, Jiang Y, et al. Overexpression of Circular RNA ciRS-7 Abrogates the Tumor Suppressive Effect of miR-7 on Gastric Cancer via PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 440-446. DOI: 10.1002/jcb.26201.
- [40] Tang W, Ji M, He G, et al. Silencing CDR1as inhibits colorectal cancer progression through regulating microRNA-7 [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:2045-2056. DOI: 10.2147/OTT.S131597.

(收稿日期:2019-01-03)

(上接 418 页)

- [24] Petr K, Tomas P, Martin M, et al. Current Diagnostic and Therapeutic Aspects of Eosinophilic Myocarditis [J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016:2829583. DOI:10.1155/2016/2829583.
- [25] Courand PY, Croisille P, Chahéra Khouatra, et al. Churg - Strauss Syndrome Presenting with Acute Myocarditis and Cardiogenic Shock [J]. *Heart, Lung and Circulation*, 2012, 21 (3):178-181. DOI:10.1016/j.autrev.2017.05.021.
- [26] Akuthota P, Weller PF. Spectrum of Eosinophilic End-Organ Manifestations [J]. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2015, 35(3):403-411. DOI:10.1016/j.ia.2015.04.002.
- [27] Halaburda K, Prejzner W, Szatkowski D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for hypereosinophilic syndrome: long-term follow-up with eradication of FIP1L1-PDGFR α fusion transcript [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2006, 38 (4): 319-320. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705437.
- [28] Ali D, Snead D, Dhakshinamurthy V A, et al. Rise and fall of the eosinophils in heart failure: a rare but important phenomenon seen with cardiomyopathy [J]. *Bmj Case Rep*, 2018, 2018:ber-2017-221081. DOI:10.1136/ber-2017-221081.
- [29] Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(2): 167-174. DOI:10.1016/j.jaip.2015.01.013.
- [30] Cheung CC, Constantine M, Ahmadi A, et al. Eosinophilic Myocarditis [J]. *American Journal of the Medical Sciences*, 2017, 354 (5):486. DOI:10.1016/j.amjms.2017.04.002.

(收稿日期:2018-10-25)

Mda-9/Syntenin 在肿瘤进展中的作用研究进展

周菊兰综述 周中银审校

基金项目:湖北省科学技术计划资助项目(2015BKB013),湖北省自然科学基金资助项目(2013CHB025)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者:周中银, E-mail:wuyangwu712@163.com

【摘要】 Mda-9/Syntenin 是含有 2 个 PDZ 结构域的支架蛋白,研究表明其能通过多种途径,经相应的信号转导通路在肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移以及肿瘤血管形成的过程中发挥重要作用。Syntenin 主要通过 2 个 PDZ 结构域实现其功能,然而,其 N-端结构域和 C-端结构域对整个蛋白的稳定性发挥重要作用。文章旨在综述 Mda-9/Syntenin 在肿瘤进展中的作用及相关研究进展。

【关键词】 Mda-9/Syntenin;整合素;EGFR;c-Src-FAK 复合物

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.024

Research progress on the role of Mda-9/Syntenin in cancer progression ZHOU Julan, ZHOU Zhongyin. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Digestive System Disease, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: ZHOU Zhongyin, E-mail:wuyangwu712@163.com

【Abstract】 Mda-9/Syntenin is a scaffold protein with two PDZ domains. Studies have shown that Mda-9/Syntenin can play an important role in the proliferation, invasion and migration of cancer cells and angiogenesis of tumors through various signaling pathways. Syntenin functions mainly through two PDZ domains. However, its N-terminal domain and C-terminal domain play an important role in the stability of the whole protein. The purpose of this article is to review the role of Mda-9/Syntenin in cancer progression and related research progress.

【Key words】 Mda-9/Syntenin; Integrin; Endothelial growth factor receptor; c-Src-FAK compound

肿瘤的发生和进展是一个受多种因素调控的复杂病理过程,而肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,以及血管形成等行为是肿瘤的重要特征^[1]。其中对肿瘤发生和进展相关分子病理机制的研究已经成为人们认识和治疗肿瘤的前提。Mda-9/Syntenin 作为一种支架蛋白在细胞内广泛分布,并且在细胞的生理和病理过程中均发挥重要作用^[2-5]。研究表明, Mda-9/Syntenin 在多种肿瘤中的表达水平升高,并且其水平与肿瘤的病理级别呈正相关^[6-11]。以往的研究主要集中在 Mda-9/Syntenin 基于整合素信号通路在肿瘤细胞侵袭和迁移过程中的作用,最近的研究表明,在无细胞外基质(ECM)诱导的条件下, Mda-9/Syntenin 仍能够促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,并且与肿瘤细胞的增殖和血管形成相关^[9-11]。基于以上研究结果,本文将综述 Mda-9/Syntenin 在不同信号通路中的作用,尤其是不依赖整合素的情况下对肿瘤进展所发挥的作用。

1 Mda-9/Syntenin 概述

1.1 基本结构及 PDZ 结构域 Mda-9/Syntenin 是通

过减差杂交技术从黑色素瘤中克隆得到的基因,在基因组中定位于 8q12, cDNA 含有大约 2.1kb, 具有一个 894bp 的开放读码框, 编码一条含有 298 个氨基酸残基的多肽链^[12-13]。研究显示, Mda-9/Syntenin 在大鼠、小鼠、斑马鱼和非洲蟾蜍中具有高度的同源性^[5,14]。Mda-9/Syntenin 包含有 4 个结构域: N-端结构域(aa 1-109)、PDZ-1(aa 110-193)、PDZ-2(aa 194-274)和 C-端结构域^[16-18]。这 4 个结构域在 Mda-9/Syntenin 发挥其功能的过程中具有不同作用, 其中对 PDZ 结构域的研究相对明确, 它是由 80~100 个氨基酸残基形成的紧密球状结构域, 能够介导组装多蛋白复合物而实现其功能; N-端结构域和 C-端结构域在维持蛋白的结构稳定性方面发挥重要作用^[4,15-18]。

1.2 N-端结构域和 C-端结构域

研究显示, N-端结构域能够募集转录因子 SOX4 和 EIF4A 形成信号复合物, 而该结构域酪氨酸位点磷酸化能够阻止 Mda-9/Syntenin 与受体型酪氨酸蛋白磷酸酶(rPTP η) CD148 相互作用^[18-19]。最近的研究显示, N-端结构域能够调

节 Mda-9/Syntenin 与泛素的相互作用。N-端结构域与泛素的结合使其在泛素依赖的跨膜物质的筛选中发挥重要作用^[20]。与大多数和泛素蛋白相互作用的分子相比, Mda-9/Syntenin 与泛素之间具有更高的亲和力^[5]。N-端结构域中的 LYPS 保守序列能够与泛素的 C-端特异位点相连, 同样亦能够与经 Lys48 或 Lys63 连接的多聚泛素链相互作用^[20]。这些研究表明, Mda-9/Syntenin 与泛素依赖蛋白相结合能够形成泛素依赖的分子枢纽, 从而通过胞吞运输实现对与 Mda-9/Syntenin 相互作用的包括 Syndecan-4、GlyT2 和 IR -5R 在内的多个跨膜分子调节。

Mda-9/Syntenin 与泛素蛋白的相互作用有赖于其 C-端的完整性和 Mad-9/Syntenin 二聚体, 而二聚化有缺陷的突变体不能与泛素相连。由 PDZ 结构域介导的 Mad-9/Syntenin 二聚化使得二聚体能够连接 2 个泛素或 2 个泛素化蛋白, 同时, Mad-9/Syntenin 与泛素的连接使它能够遮盖泛素中去泛素酶的主要结合位点, 进而使 Mad-9/Syntenin 复合物中的单泛素化伴侣能够避免去泛素化, 从而实现 Mad-9/Syntenin 依赖的信号通路转导^[20]。Ulk1 是丝苏氨酸蛋白酶, 在自噬和调节胞吞作用的过程中发挥作用, 它能够磷酸化 Mda-9/Syntenin 从而实现对其与泛素作用的调节^[18,20]。Ulk1 磷酸化 N-端 LYPSL 序列中的丝氨酸位点能够阻止 Mda-9/Syntenin 与泛素相互作用^[20]。

越来越多的研究表明, Mda-9/Syntenin N-端结构域在细胞的运动过程中发挥重要作用, 有研究显示, Mda-9/Syntenin 在免疫细胞的极化和趋化过程中起关键性的作用^[21-22]。在抗原呈递细胞的前缘和收缩区, Mda-9/Syntenin 促进极化肌动蛋白支架的形成; Scr 磷酸化 Tyr4 之后, Mda-9/Syntenin 促进肌动蛋白支架的形成, 进而通过与肌动蛋白磷酸化酶 Rho 蛋白的相互作用激活小分子 GTP 酶^[22-23]。整合素受体和细胞因子的活化在 T 细胞的迁移与极化过程中发挥着重要的作用, 细胞与接触部位形成的极化区被称为“免疫突触”^[5,20-22]。

对 Mda-9/Syntenin N-端结构域进一步的研究显示, Mda-9/Syntenin 存在着“关闭”和“开启”2 种状态, 而这可能是通过磷酸化该区域的自动阻滞区域而实现的^[24]。N-端缺失大于 70 个氨基酸的突变体能够在细胞膜部位富集, 而且一个 Try56 位点磷酸化的模拟突变体也在细胞膜部位大量聚集, 由此表明, N-端磷酸化能够消除自我阻滞而引起 Mda-9/Syntenin 在细胞膜的聚集^[24]。

研究显示, C-端结构域在 Mda-9/Syntenin 实现其

功能的过程中亦发挥重要作用, Perkins 等^[25]研究发现, C-端结构域中包含与 PDZ 结构域相互作用的片段。C-端缺失的突变体完全失去在细胞膜的定位功能, 而含有带正电荷的氨基酸残基则有利于 Mda-9/Syntenin 在膜区的着位; 而且模拟 C-端磷酸化的突变体能够减少其在细胞膜的聚集^[24]。

1.3 细胞内分布部位 研究发现, Mda-9/Syntenin 与 F-actin、syntenin-1、E-cadherin、 α -catenin 和 β -catenin 共存于细胞与细胞接触的部位。在成纤维细胞中, Mda-9/Syntenin 定位于黏着斑和张力丝^[5]。Mda-9/Syntenin 亦参与肌动蛋白骨架重组的调节, 其表达水平的升高可引起包括褶皱、片状伪足、微小突起和突触样结构在内的特殊性结构的形成。它与整个细胞的膜结构相联系, 能够通过磷酸肌醇二磷酸和磷脂酸 C γ 相互作用而着位于细胞膜。Mda-9/Syntenin 也定位于早期分泌通路中的结构, 如内质网、中间体、顺势高尔基体等, 从而促进细胞表面分子的转运^[5,18]。

2 Mda-9/Syntenin 基于整合素信号通路在脑胶质瘤中的作用

2.1 整合素介导的 FAK 活化在恶性胶质瘤增殖和迁移中的作用 整合素是细胞表面受体家族, 介导细胞与细胞外基质以及细胞与细胞之间的相互作用。整合素是异源二聚体蛋白复合物, 由 1 个 α 亚单位和 1 个 β 亚单位组成, 属于单跨膜受体蛋白。 α 亚单位和 β 亚单位的胞外部分形成帽状结构, 在细胞外基质的作用下, 整合素在黏着斑部位聚集, 形成多蛋白复合物, 其中包括细胞骨架和整合素胞内部位的信号分子^[5,16-17]。因此, 整合素实现了介导细胞外基质与细胞骨架以及细胞内信号分子相互作用的功能, 从而在细胞的黏附、迁移、生存、生长以及分化中发挥重要作用^[8-9]。

FAK 是整合素信号通路中最早被发现的重要结构, 它属于非受体酪氨酸激酶, 主要位于黏附细胞的黏着斑部位。早期的研究显示, 在黏附细胞和癌变细胞, 整合素能够介导 FAK 活化和磷酸化, 活化的 FAK 通过 Tyr397 自动磷酸化位点与含有 SH2 结构域的分子相互作用, 如 Src 和 PI3K 亚单位 p85, 进而激活下游的信号通路, 促进细胞的增殖和迁移^[5,15]。

研究显示, 在持续增殖的黑色素细胞和低转移性黑色素瘤细胞中, c-Src 和 FAK 处于激活状态^[9]。Mda-9/Syntenin 蛋白利用自身的 PDZ 结构域结合基序与 c-Src 结合, 使其能够组装产生较大的 c-Src-FAK 复合物, 从而显著提高 c-Src-FAK 的激活程度。Mda-9/Syntenin 与 c-Src 结合, 有利于 c-Src-FAK 复合物的形

成,进而激活下游信号通路 p38MAPK/NF- κ B。在胶质细胞瘤中 c-Src-FAK 复合物的形成也具有类似的过程^[11]。

在整合素信号通路的过程中,蛋白激酶 α (PKC α) 通过与 Mda-9/Syntenin 相互影响而发挥重要作用。抑制 Mda-9/Syntenin 表达能够减少基础的或是 FN 诱导的 PKC α Thr638/641 磷酸化水平,相应地阻滞 PKC α 可以降低 Mda-9/Syntenin 表达水平。无论是阻滞 Mda-9/Syntenin 还是 PKC α 都能够抑制 FN 诱导的 Integrin- β 1/FAK/c-Src 信号复合物的形成,进而抑制 FAK Tyr397 和 c-Src Try416 磷酸化水平,从而影响对下游的信号分子如 p38MAPK、丝裂原蛋白激酶、Cdc42 和 NF- κ B 的活化^[16]。

因此, Syntenin 蛋白在整合素信号通路介导肿瘤细胞迁移的过程中发挥重要作用,它可能通过与 Src 结合,促进 Src 与 FAK 形成较大的复合体,从而激活下游的信号通路,促进肿瘤细胞生物学行为^[17]。

2.2 FAK/c-Src 下游信号分子在肿瘤发展中的作用

NF- κ B 是 FAK/c-Src 下游的重要分子,它是由 5 个亚单位组成的同源或异源二聚体。通常情况下, NF- κ B 以非激活状态与 I κ B 结合于细胞质中。在诸如肿瘤坏死因子 (TNF- α) 或脂多糖配体的刺激下, I κ B 的 α 亚基被其上游信号分子 IKK 磷酸化,进而促使其泛素化,最终被蛋白酶体降解, I κ B 释放出 NF- κ B 使得 NF- κ B 转位于细胞核。活化的 NF- κ B 能够调控多种基因的转录,从而在细胞的生长、增殖、分化、血管形成以及侵袭和迁移中发挥重要作用^[25]。除 TNF- α 介导的 IKK 激活经典途径外, PI3K/AKT 信号通路激活 IKK 较多见于近年来的报道,认为 PI3K/AKT 通过激活 IKK,进而激活 NF- κ B,以实现对细胞功能的调节^[26-27]。研究表明, Ras/MAPK 信号通路中, REK1/2 和 p-38MAPK 通过激活 MSK1,进而促进 p65 磷酸化,从而实现调控 NF- κ B 的反式激活和染色质的修饰^[27]。研究显示, NF- κ B 能够调控 MMP-9 的表达; MMP-9 与整合素协同激活 α V β 3,显著增强肿瘤的迁移能力;除此之外 MMP-9 能够裂解细胞表面的重要黏附分子 CD44,促进细胞的迁移^[27-28]。此外, NF- κ B 还能促进 MMP-2 的表达^[11]。

研究显示,在 I 型胶原蛋白的诱导下, Mda-9/Syntenin 能够促进整合素连接酶 (ILK) 发挥其功能,形成 IPP 复合物,进而活化 AKT,最终影响乳腺癌细胞的迁移^[21]。阻滞 Mda-9/Syntenin 或表达 ILK 突变体能够显著阻遏 ILK 和 AKT 向细胞膜的易位^[21]。因此, Mda-9/Syntenin 可能通过不依赖 PI3K/AKT 信号通路

的其他途径活化 AKT,并最终促进肿瘤细胞的迁移。

肿瘤内血管形成是肿瘤的重要特征, Mda-9/Syntenin 具有促进肿瘤血管形成的作用, p-AKT 作为 FAK/c-Src 下游的重要信号分子,能够激活 HIF-1 α ,而 HIF-1 α 能够促进 IGF1BP 的表达,进而诱导血管内皮细胞分泌 VEGF,从而促进肿瘤血管的生成^[29]。

3 Mda-9/Syntenin 不依赖整合素信号通路在肿瘤生物学行为中的相关研究

在体外实验而无 ECM 诱导的条件下, Mda-9/Syntenin 在肿瘤细胞的生物学行为中发挥重要作用。研究发现,在无 ECM 诱导的情况下, Mda-9/Syntenin 能够促进小细胞肺癌细胞的增殖、侵袭和迁移;它可以通过磷酸化 FAK,从而激活 P38MAPK 和 AKT,使得 SP1 活化,而不是 NF- κ B,从而促进 MMP-2 和 MT1-MMP 表达,最后促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移^[30]。在乳腺癌细胞中, Mda-9/Syntenin 通过影响 P21、P17 和 p-Rb 水平而促进肿瘤细胞的增殖^[31]。

亦有研究发现,在无 ECM 诱导的条件下, Mda-9/Syntenin 能够促进尿道上皮细胞的增殖、侵袭和迁移。其可能的机制为, Mda-9/Syntenin 过度表达及与 c-Src (Tyr418) 相结合能够激活 EGFR (Tyr845),进而激活 PI3K/AKT 信号通路,从而引起细胞的增殖;此外, EGFR 介导的 PI3K/AKT 活化通过激活 Wnt 信号通路中的关键信号分子 CTNNB1 进而调控肿瘤细胞的增殖; Mda-9/Syntenin 能够影响上皮间质化过程中相关分子的表达水平,进而促进肿瘤细胞的侵袭和迁移^[10]。

4 结论与展望

Mda-9/Syntenin 在肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,以及肿瘤血管的形成过程中发挥重要作用,然而在不同种的肿瘤细胞中,其对肿瘤细胞生物学行为的影响及相应的分子机制不同^[32-33]。 Mda-9/Syntenin 能够通过多种途径,经过不同的信号调节机制实现对肿瘤细胞生物学行为的影响,因此,它有可能成为肿瘤治疗潜在的分子靶点。然而, Mda-9/Syntenin 在不同肿瘤中的作用机制并不相同,即使在同一种细胞中,不同信号通路之间亦相互交叉,因此,对 Mda-9/Syntenin 在不同肿瘤中详细而具体的分子转导机制的差异以及它在同一种肿瘤中全面而明确的分子转导机制仍有待于进一步地研究。

参考文献

- [1] Talib WH. Melatonin and Cancer Hallmarks [J]. *Molecules*, 2018, 23(3):518-535. DOI:10.3390/molecules23030518.
- [2] Jiahui L, Jiale Q, Wanding Z, et al. Syntenin-targeted peptide blocker inhibits progression of cancer cells[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 154:354-366. DOI:10.1016/j.ej-

- mech. 2018. 05. 015.
- [3] Kegelman TP, Wu B, Das SK, et al. Inhibition of radiation-induced glioblastoma invasion by genetic and pharmacological targeting of MDA-9/Syntenin[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(2):370-375. DOI:10.1073/pnas.1616100114.
- [4] Egeajimenez AL, Gallardo R, Garciapino A, et al. Frizzled 7 and PIP2 binding by syntenin PDZ2 domain supports Frizzled 7 trafficking and signalling[J]. *Nature Communications*, 2018, 7:12101. DOI:10.1038/ncomms12101.
- [5] Kegelman TP, Das SK, Emdad L, et al. Targeting tumor invasion: the roles of MDA-9/Syntenin[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2015, 19(1):97-112. DOI:10.1517/14728222.2014.959495.
- [6] Menezes ME, Shen XN, Das SK, et al. MDA-9/Syntenin (SD-CBP) modulates small GTPases RhoA and Cdc42 via transforming growth factor β 1 to enhance epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49):80175-80189. DOI:10.18632/oncotarget.13373.
- [7] Das SK, Guo C, Pradhan AK, et al. Knockout of MDA-9/Syntenin (SDCBP) expression in the microenvironment dampens tumor-supporting inflammation and inhibits melanoma metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30):46848-46861. DOI:10.18632/oncotarget.10040.
- [8] Aissaoui H, Prévost C, Boucharaba A, et al. MDA-9/Syntenin is essential for factor VIIa-induced signaling, migration, and metastasis in melanoma cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(6):3333-3348. DOI:10.1074/jbc.M114.606913.
- [9] Das SK, Pradhan AK, Bhoopathi P, et al. The MDA-9/Syntenin/IGF-1R/STAT3 axis directs prostate cancer invasion[J]. *Cancer Research*, 2018, 78(11):2852-2863. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-2992.
- [10] Dasgupta S, Menezes M, Das SK, et al. Novel Role of MDA-9/Syntenin in Regulating Urothelial Cell Proliferation by Modulating EGFR Signaling[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(17):4621-4633. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0585.
- [11] Kegelman TP, Das SK, Hu B, et al. MDA-9/syntenin is a key regulator of glioma pathogenesis[J]. *Neuro-Oncology*, 2014, 16(1):50-61. DOI:10.1093/neuonc/not157.
- [12] Wang X, Gao H, Qi H, et al. Proximity Hybridization-Regulated Immunoassay for Cell Surface Protein and Protein-Overexpressing Cancer Cells via Electrochemiluminescence. [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(5):3013-3018. DOI:10.1021/acs.analchem.7b04359.
- [13] Kurtzman DJ, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: a concise review with an emphasis on distinctive clinical features[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018, 78(4):776-785. DOI:10.1016/j.jaad.2017.12.010.
- [14] Lambaerts K, Van Dyck S, Mortier E, et al. Syntenin, a syndecan adaptor and an Arf6 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate effector, is essential for epiboly and gastrulation cell movements in zebrafish [J]. *Journal of Cell Science*, 2012, 125(5):1129-1140. DOI:10.1242/jcs.089987.
- [15] 宋杰, 李萍, 于雪新, 等. Syntenin 在非小细胞肺癌中的表达及其与患者总生存期的关系[J]. *癌变畸变突变*, 2017, 29(2):102-105. DOI:10.3969/j.issn.1004-616x.2017.02.005.
- [16] Philley JV, Kannan A, Dasgupta S. MDA-9/Syntenin Control[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2016, 231(3):545-550. DOI:10.1002/jcp.25136.
- [17] Das SK, Bhutia SK, Kegelman TP, et al. MDA-9/syntenin: a positive gatekeeper of melanoma metastasis[J]. *Front Biosci*, 2012, 17:1-15. DOI:10.2741/3911.
- [18] Kwak S, Lee S, Han E, et al. Serine/threonine kinase 31 promotes PDCD5-mediated apoptosis in p53-dependent human colon cancer cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(3):2649-2658. DOI:10.1002/jcp.27079.
- [19] Talukdar S, Pradhan AK, Bhoopathi P, et al. MDA-9/Syntenin regulates protective autophagy in anoikis-resistant glioma stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(22):5768-5773. DOI:10.1073/pnas.1721650115.
- [20] Rajesh S, Bago R, Odintsova E, et al. Binding to syntenin-1 protein defines a new mode of ubiquitin-based interactions regulated by phosphorylation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(45):39606-39614. DOI:10.1074/jbc.M111.262402.
- [21] Liu J, Yang Y, Wang H, et al. Syntenin1/MDA-9 (SDCBP) induces immune evasion in triple-negative breast cancer by upregulating PD-L1 [J]. *Breast Cancer Research & Treatment*, 2018, 171(2):345-357. DOI:10.1007/s10549-018-4833-8.
- [22] Sala-Valdes M, Gordon-Alonso M, Tejera E, et al. Association of syntenin-1 with M-RIP polarizes Rac-1 activation during chemotaxis and immune interactions [J]. *Journal of Cell Science*, 2012, 125(5):1235-1246. DOI:10.1242/jcs.094912.
- [23] Wawrzyniak AM, Vermeiren E, Zimmermann P, et al. Extensions of PSD-95/discs large/ZO-1 (PDZ) domains influence lipid binding and membrane targeting of syntenin-1[J]. *FEBS Letters*, 2012, 586(10):1445-1451. DOI:10.1016/j.febslet.2012.04.024.
- [24] Lee TJ, Lee JW, Haynes EM, et al. The Kinesin Adaptor Calsyntenin-1 Organizes Microtubule Polarity and Regulates Dynamics during Sensory Axon Arbor Development[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, 11:107. DOI:10.3389/fncel.2017.00107.
- [25] Perkins ND. The diverse and complex roles of NF-kappaB subunits in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2):121-132. DOI:10.1038/nrc3204.
- [26] Yang YI, Lee KT, Park HJ, et al. Tectorigenin sensitizes paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells through downregulation of the Akt and NF kappaB pathway[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(12):2488-2498. DOI:10.1093/carcin/bgs302.

热休克蛋白保护缺血再灌注损伤的研究进展

向都综述 叶启发,王彦峰审校

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81570079)

作者单位:430071 武汉大学中南医院肝胆疾病研究院/武汉大学移植医学中心/移植医学技术湖北省重点实验室

通信作者:王彦峰,E-mail:yanfengwang@whu.edu.cn

【摘要】 热休克蛋白(HSP)是近年来的研究热点,是一个高度保守的蛋白分子,广泛存在于原核生物和真核生物体内。当机体暴露于高温等各种应激条件下,就会刺激热休克蛋白的表达,从而保护机体功能。文章主要就热休克蛋白对心脏、肾脏、肝脏、脑和睾丸缺血再灌注损伤的保护作用进行系统性阐述。

【关键词】 热休克蛋白;缺血再灌注;氧化应激;保护作用

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.025

Research progress of heat shock protein protecting ischemia reperfusion injury XIANG Du, YE Qifa, WANG Yanfeng. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, Transplant Center of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Medical Technology on Transplantation, Hubei Province, Wuhan 430071, China
Corresponding author: WANG Yanfeng, E-mail:yanfengwang@whu.edu.cn

【Abstract】 Heat shock protein (HSP) is a highly conserved protein molecule, which widely exists in prokaryotes and eukaryotes. When the body is exposed to various stress conditions such as high temperature, it will stimulate the expression of heat shock protein, thus protecting the body's function. This article mainly elaborates the protective effects of heat shock protein on ischemia-reperfusion injury of heart, kidney, liver, brain and testis.

【Key words】 Heat shock protein; Ischemia reperfusion injury; Oxidative stress; Protective effect

缺血再灌注(ischemia/reperfusion, IR)是指组织器官缺血后重新得到血液,临床上常见于动脉搭桥、溶栓疗法、心肺脑复苏、断肢再植以及器官移植等。多数情况下,缺血再灌注可以使组织器官的功能恢复,但有时缺血再灌注,不仅组织器官功能不能恢复,还会加重组织器官的结构障碍和功能损伤。如何减轻缺血再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI)导致的细胞功能障碍、组织损伤仍然是一个挑战。近年来大量研究报告热休克蛋白(heat shock protein, HSP)在缺血再灌注损伤中的保护作用,文章就 HSP 在缺血再灌注损伤中的保护作用作一综述。

1 缺血再灌注损伤

缺血再灌注损伤是临床上一种常见的病理现象,是指在一定时间缺血的基础上,恢复缺血组织和器官血液灌注过程中,反而导致组织、器官功能障碍和细胞结构破坏加重,甚至发生不可逆性的病理现象,多见于直接创伤性组织损伤、压力引起的损伤、烧伤、栓塞或者器官移植等^[1]。IRI 的病理机制至今仍未完全阐明,目前医学界多认为其与脂质过氧化及氧自由基损

伤、钙离子代谢紊乱、细胞凋亡、炎症反应损害、白细胞黏附和能量衰竭等有关^[2]。主流学说认为器官缺血后,机体产生大量的活性氧,能够对组织造成一定程度的损伤,缺血再灌注造成的细胞损伤主要是由于活性氧和抗氧化防御机制之间的不平衡导致的^[3]。目前针对器官缺血再灌注损伤的预防和治疗途径多种多样,主要包括抗炎性反应、抗细胞凋亡、抗氧化应激、调节相关免疫反应、缺血预处理及缺血后处理和间充质干细胞疗法^[2]。近些年,热休克蛋白对器官缺血再灌注损伤的治疗逐渐成为研究热点,多项研究表明,热休克蛋白可保护组织的缺血再灌注损伤,从而保护组织和器官免受氧化应激反应,维持器官组织功能^[4]。

2 热休克蛋白

热休克蛋白又称应激蛋白(stress protein, SP),最初由 Ritossa 于 1962 年在果蝇幼虫唾液染色体中发现了热休克反应,随后 Tissieres 从热休克果蝇唾液中分离出一种特殊蛋白称为热休克蛋白^[5]。热休克蛋白是一组在结构上高度保守的多肽,广泛存在于自然界原核、真核细胞中^[6]。热休克蛋白多作为分子伴侣形

式存在,在细胞因各类诱导因素刺激而呈现过表达状态。这些诱导因素包括高温、营养物质的缺乏、氧化应激反应的刺激、急慢性炎症反应、病毒及细菌感染、缺血、重金属以及过度运动等^[7-10]。根据相对分子质量的大小,HSP 可以分为 6 个家族,分别为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40 和小分子 HSP,每个家族又有多个成员。热休克蛋白具有多种生物活性,最主要的作用是作为分子伴侣参与新合成的蛋白质的正确折叠、帮助受到压力作用后被破坏的蛋白质的复性、维持蛋白质结构和稳定等^[11]。

热休克蛋白参与了许多疾病的发生发展过程。据报道,HSP70 和 HSP60 参与机体免疫调节级联过程并能够组成自身抗原复合物,从而影响机体的各类免疫性疾病或炎症性疾病的发生,包括 1 型糖尿病、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、哮喘和过敏等^[12]。此外,热休克蛋白还参与了肿瘤的发生发展过程。大量研究证实,HSP27 在一些肿瘤组织中高表达,包括胃癌、乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌等,HSP27 主要与肿瘤浸润侵袭、化疗及放疗耐受相关,其高表达提示预后不良^[13-14]。热休克蛋白在体内发挥的生物活性具有明显的多样性,近年来热休克蛋白对人体器官缺血再灌注损伤的保护作用逐渐成为研究热点。

3 热休克蛋白对器官缺血再灌注损伤的保护作用

3.1 热休克蛋白对心脏的作用 心肌缺血/再灌注损伤是指缺血心肌在恢复血流再灌注后发生的一系列复杂的病理生理变化,多表现为心肌梗死面积扩大、心功能低下和心律失常等^[15]。心肌缺血再灌注损伤多发生于早期溶栓、经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术等^[16]。在心肌缺血再灌注损伤过程中,产生大量的脂质过氧化代谢产物,例如丙二醛(MDA)可以导致心肌突变、衰老、甚至膜变性^[17]。HSP70 是一种内源性的保护物质,在抗心肌缺血再灌注损伤中发挥着重要作用,诱导 HSP70 上调有可能成为一种有效的治疗方法^[18]。HSP 对心肌细胞保护作用可能是通过增强心肌细胞抗氧化防御能力、稳定细胞大分子结构、修复心肌细胞来实现的。随着分子生物学技术的不断发展,人们深入地研究了 HSP70 在心肌缺血/再灌注损伤中的保护作用。曲美他嗪预处理可以显著提高缺血再灌注大鼠心肌 HSP70,并降低丙二醛水平,保护心肌细胞,减少梗死面积。有研究表明 JAK/STAT3 通路的激活也可以启动心肌缺血再灌注损伤保护机制,苦参碱可以通过激活 JAK/STAT3 通路,提升 HSP70 的表达,保护心肌缺血再灌注损伤引起的心肌细胞坏死^[19]。Jayakumar 等^[20]通过脂质体将 HSP70 基因转

染入大鼠心脏后发现,HSP70 基因转染后的大鼠心脏相较于对照组而言,其心肌细胞线粒体的保护功能更加显著,其心肌缺血/再灌注损伤也明显减轻。Kim 等^[21]将 HSP70 基因导入到大鼠体内后,证实了心肌组织内的 HSP70 能够通过降低诱导型一氧化氮合酶的活化程度来抑制一氧化氮的生成,从而明显提高心肌细胞对缺血的耐受性,减少心肌梗死面积。此外,也有研究表明 HSP90 在调节阿片类药物诱发的心肌缺血再灌注损伤保护方面的重要性,这种 HSP90 保护机制是在 GSK3 抑制下游进行的^[22]。魏水生等^[23]使用 H₂S 对 H9C2 心肌细胞预处理后,发现心肌细胞内高度表达 HSP90,缺氧心肌细胞的缺氧/复氧损伤也得到明显减轻,然而在使用 H₂S 处理心肌细胞后,心肌细胞存活率明显降低、凋亡率明显增高,表明 HSP90 介导了 H₂S 的心肌保护作用。也有学者发现血浆中的外泌体在急性环境中对心脏有保护作用,这种保护作用是由 HSP70 介导的,通过刺激 TLR4 信号,激活 ERK1/2、p38、MAPK 通路,以及 HSP27 的磷酸化^[24]。小分子热休克蛋白也能对抗心肌氧化应激,对心肌有极其强大的保护作用^[25]。

3.2 热休克蛋白对肾脏的作用 肾缺血再灌注损伤是一个常见的临床问题,是造成急性肾衰竭和移植肾功能延迟恢复的主要原因之一。肾脏由于血流高灌注的特点,容易发生缺血再灌注损伤,其损伤机制还未完全明确,主要涉及活性氧、炎症因子的释放以及细胞凋亡等。HSP27 是一种抗凋亡蛋白,能够减轻细胞坏死^[26]。有研究表明内毒素预处理能够通过上调 HSP27 的表达,改善肾脏的缺血再灌注损伤^[27]。尽管热休克蛋白在肾脏中的完整功能和病理机制还未被研究彻底,但是 HSP70 在延迟肾脏细胞凋亡、保护细胞方面有重要作用^[28]。肖博等^[29]研究证实肾缺血再灌注损伤后 HSP70 表达明显升高,而预先诱导 HSP70 表达可以缓解肾再灌注损伤,阻断 HSP70 产生反而增加肾损伤程度,提示 HSP70 在肾缺血再灌注损伤中发挥了明显的保护作用。HSP72 作为分子伴侣,是抗细胞损伤的一个主要分子,已经被证实可以降低应激反应,保护肾小球内皮细胞免受急性致死性损伤导致的细胞坏死和凋亡,它对细胞凋亡的影响可能是通过增加凋亡蛋白 X-链接抑制剂在肾脏缺血再灌注损伤的细胞中的稳定性^[30-31]。此外,研究表明,预先诱导 HSP90 α 表达增高能保护心肌细胞对抗缺血和化学缺氧损伤,其机制可能与 HSP90 α 的抗氧化和保护线粒体的功能有关^[32]。Barrera-Chimal 等^[33]在大鼠肾脏中转染 HSP90 α ,发现 HSP90 α 过表达能通过刺激内皮一

氧化氮途径,而对大鼠肾缺血再灌注损伤发挥保护作用。

3.3 热休克蛋白对肝脏的作用 肝硬化、肝癌等肝脏疾病在世界范围内严重威胁着人类的健康与生命,肝脏切除及移植是目前治疗这些疾病的重要手段。然而,手术过程中引发的肝脏缺血再灌注损伤一直是严重制约临床手术效果的瓶颈^[34]。有研究发现肝脏缺血再灌注损伤过程中有多种 HSP 的表达^[35]。其中以 HSP70 为最保守和最重要的热休克蛋白,HSP70 在正常细胞中表达水平较低,可因为短暂缺血、缺氧、炎症反应、高温和药物等各种刺激从胞浆移入细胞核并有效迅速地大量表达^[36]。诱导型的 HSP70 能够发挥分子伴侣作用,维护蛋白质在肝脏的功能以应对各种刺激。刘金刚等^[37]研究表明,HSP70 通过调控 PI3K-Akt 信号通路参与肝脏细胞的增殖、分化和抗凋亡等过程。HSP27 是一种有效的抗细胞凋亡蛋白,在细胞受到外界各种应激条件刺激下可与线粒体外膜结合,干扰细胞色素 C 等凋亡相关信号通路来抑制 procaspase-9 的活化。有报道证实上调小鼠体内的 HSP27 表达量,能够使小鼠肝脏 IR 损伤明显减轻,这表明 HSP27 在肝脏 IR 损伤中具有保护肝细胞的作用^[38]。夏雷等^[39]研究表明脂多糖预处理能够减轻大鼠肝脏 IR 损伤,其机制是通过上调 HSP27 来实现肝细胞保护作用。

3.4 热休克蛋白对脑的作用 脑缺血再灌注损伤是指脑部血供中断后,重新开通闭塞血管及恢复大脑血供后造成的脑组织损伤,它对人类的危害仅次于肿瘤和心脏疾病,是人类致死和致残的重要原因之一^[40-41]。脑缺血再灌注损伤的发病机制十分复杂,涉及到线粒体损伤、氧自由基大量生成、兴奋性氨基酸毒性作用、细胞凋亡、细胞信号转导异常、免疫炎症损伤等诸多因素。HSP90 能够通过 Akt/P-AKT 通路在脑缺血再灌注损伤中发挥作用,AKT 磷酸化激活后的 P-AKT 可以增加一氧化氮合酶生成、抑制下游凋亡蛋白 Caspase-9 等表达,促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 等的表达而发挥抗凋亡作用^[42-43]。也有研究发现,局灶性脑缺血后 HSP70 的表达增加,并且对大鼠进行缺血后处理可以促进 HSP70 表达的进一步上调,提示 HSP70 对脑缺血性损伤有保护性作用^[44]。HSP70 在脑缺血、缺氧及缺血再灌注中发挥了保护作用,它能抑制神经细胞凋亡,抵抗炎症因子,降低缺血坏死范围,保证神经细胞的能量供应和神经递质的传递等作用^[45]。HSPA12B 是新发现的 HSP70 家族中的一员,可作为一种炎症反应蛋白参与中枢神经系统的炎症反应,Ma 等^[46]研究发现 HSPA12B 对局灶性脑缺血有神经保护作用,不仅

可以减少脑缺血后的神经功能缺损评分,还可以减少梗死面积,改善血脑屏障的完整性,其作用机制可能与激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/ 丝氨酸—苏氨酸蛋白激酶 (serine-threonine kinase, Akt) 有关。

3.5 热休克蛋白对睾丸的作用 睾丸缺血再灌注损伤是睾丸扭转后手术复位的主要病理生理过程,它容易损害男性生精功能,甚至使睾丸坏死萎缩导致不育^[47]。研究表明单侧睾丸缺血后会导致双侧睾丸的 MDA 和髓过氧化物酶 (MPO) 活性增加,西维来司他和依达拉奉干预可以增加 HSP70 的表达,保护睾丸的缺血再灌注损伤^[48]。暖休克时,HSP70-1 和 HSP70-3 在热应激诱导下上调从而保护细胞并协助损伤的细胞恢复。有研究报道 HSP70 调控生精细胞的不同周期,它的异常表达将会影响男性的生殖功能^[49]。精索静脉曲张结扎可以通过线粒体转导通路诱导 HSP70 的表达,HSP70 能够抑制细胞色素 C 的释放,降低细胞凋亡,保护生精细胞^[50]。

4 小结

热休克蛋白作为一种保护性蛋白,对很多器官、组织缺血再灌注有保护性作用,目前研究最为彻底的是在肝脏、肾脏、心脏以及神经组织方面。对热休克蛋白更加深入地探索及研究,可以打开缺血再灌注损伤的另一条道路,进而为预防及治疗缺血再灌注损伤提供更多理论依据。

参考文献

- [1] 胡跃强,秦红玲,唐农,等.基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨清热化痰方对大鼠脑缺血再灌注损伤氧化应激反应的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(14):128-133. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20181329.
- [2] 邹燕,肖凯强,何雪梅,等.肠缺血再灌注损伤的发病机制、诊断及治疗研究进展[J].山东医药,2018,58(31):100-103. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.31.028.
- [3] 郑伟,海军,宋晓雪,等.甲基莲心碱对肝缺血再灌注损伤模型小鼠氧化应激和炎症反应的影响[J].中国药房,2018,29(15):2068-2072. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.12.
- [4] 戴东普. 甲羟戊酸途径中的酶在心肌缺血再灌注损伤中作用的研究[D].杭州:浙江大学,2018.
- [5] 唐姝,徐蛟,狄良娇,等.热休克蛋白的功能及其在畜牧业中的应用[J].南京农业大学学报,2018,41(4):605-615. DOI:10.7685/jnau.201801013.
- [6] Carolina M, Pablo L, Priscila M, et al. Dietary Nutrients and Bioactive Substances Modulate Heat Shock Protein (HSP) Expression: A Review[J]. Nutrients, 2018, 10(6):E683. DOI: 10.3390/nu10060683.
- [7] Ikwegbue PC, Masamba P, Oyinloye BE, et al. Roles of Heat Shock Proteins in Apoptosis, Oxidative Stress, Human Inflammatory Disea-

- ses, and Cancer[J]. Pharmaceuticals (Basel). 2017, 11(1):2. DOI: 10.3390/ph11010002.
- [8] Mazaira GI, Daneri-Becerra C, Zgajnar NR, et al. Gene expression regulation by heat-shock proteins; the cardinal roles of HSF1 and Hsp90 [J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(1):51-65. DOI: 10.1042/BST20170335.
- [9] van Eden W, Jansen MAA, de Wolf ACM, et al. The Immunomodulatory Potential of tolDCs Loaded with Heat Shock Proteins [J]. Front Immunol, 2017, 8:1690. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01690.
- [10] Bellini S, Barutta F, Mastrocola R, et al. Heat Shock Proteins in Vascular Diabetic Complications; Review and Future Perspective [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12):2709. DOI: 10.3390/ijms18122709.
- [11] Verghese J, Abrams J, Wang Y, et al. Biology of the heat shock response and protein chaperones: budding yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) as a model system [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2012, 76(2):115-158. DOI:10.1128/MMBR.05018-11.
- [12] 翟睿, 龚晓云, 熊行创, 等. 热休克蛋白 90 的分子伴侣调控与癌症研究进展 [J]. 分析化学, 2018, 46(3):301. DOI:10.11895/j.issn.0253-3820.171024.
- [13] Nagaraja GM, Kaur P, Neumann W, et al. Silencing Hsp25/Hsp27 gene expression augments proteasome activity and increases CD + 8 T-cell-mediated tumor killing and memory responses [J]. Cancer Prev Res, 2012, 5(1):122-137. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0121.
- [14] 何静子, 魏晓丽, 景彩萍. 热休克蛋白在恶性肿瘤治疗及预后中的应用进展 [J]. 山东医药, 2014, 54(30):98-99. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2014.30.040.
- [15] 陈怀东, 司忠义. 热休克蛋白 70 心肌保护的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(2):312-315. DOI:10.1004-3934(2010)02-0312-04.
- [16] Wu S, Tao L, Wang J, et al. Amifostine Pretreatment Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Apoptosis and Oxidative Stress [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, 2017:4130824. DOI: 10.1155/2017/4130824.
- [17] Ayala A, MunOz MF, ArgueElles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. Oxidative Medicine & Cellular Longevity, 2014, 2014:360438. DOI: 10.1155/2014/360438.
- [18] Wright MA, Aprile FA, Bellaiche M, et al. Cooperative Assembly of Hsp70 Subdomain Clusters [J]. Biochemistry, 2018, 57(26):3641-3649. DOI:10.1021/acs.biochem.8b00151.
- [19] 钟志英, 唐昱, 陈图刚, 等. 曲美他嗪对大鼠心肌缺血再灌注后热休克蛋白 70 及超氧化物歧化酶表达的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(4):408-411. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.04.019.
- [20] Jayakumar J, Suzuki K, Khan M, et al. Gene therapy for myocardial protection transfection of donor hearts with heat shock protein70 gene protects cardiac function against ischemia-reperfusion injury [J]. Circulation, 2000, 102(19 suppl 3):III302-III306. DOI:10.1161/01.CIR.102.suppl_3.III-302.
- [21] Kim SH, Koh GY, Cho KW, et al. Stretch-activated atrial natriuretic peptide secretion in atria with heat shock protein 70 overexpression [J]. Exp Biol Med, 2003, 228(2):2002-2006. DOI:10.1177/153537020322800211.
- [22] Guo S, Gao C, Xiao W, et al. Matrine Protects Cardiomyocytes from Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating HSP70 Expression Via Activation of the JAK2/STAT3 Pathway [J]. Shock, 2018, 50(6):664-670. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001108.
- [23] 魏水生, 廖新学, 谭钰斌, 等. 热休克蛋白 90 在硫化氢抗化学性缺氧诱导心肌细胞氧化应激损伤中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(12):2329-2333. DOI:10.3321/j.issn:1000-4718.2009.12.008.
- [24] Small BA, Lu Y, Hsu AK, et al. Morphine Reduces Myocardial Infarct Size via Heat Shock Protein 90 in Rodents [J]. Biomed Research International, 2015, 2015:129612. DOI:10.1155/2015/129612.
- [25] Vicencio JM, Yellon DM, Sivaraman V, et al. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 65(15):1525-1536. DOI:10.1016/j.jacc.2015.02.026.
- [26] Efthymiou CA, Mocanu MM, de Bellerocche J, et al. Heat shock protein 27 protects the heart against myocardial infarction [J]. Basic Res Cardiol, 2004, 99(6):392-394. DOI:10.1007/s00395-004-0483-6.
- [27] Baktisaran R, Tangirala R, Rao CM. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2015, 1854(4):291-319. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.12.019.
- [28] 夏雷, 朱建军, 张建军. 脂多糖通过上调热休克蛋白 27 的表达减轻小鼠肾缺血再灌注损伤 [J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(1):56-60. DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.01.0056.
- [29] 肖博, 马璐林, 肖春雷, 等. 热休克蛋白 70 与体外补充镁在家兔肾缺血再灌注损伤中的保护性作用 [J]. 北京大学学报(医学版), 2011, 43(4):525-530. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2011.04.010.
- [30] Nayak RS. The role of heat shock proteins in kidney disease [J]. Journal of Translational Internal Medicine, 2016, 4(3):114-117. DOI:10.1515/jtim-2016-0034.
- [31] 杨佳佳, 罗朋立. 热休克蛋白 72 对低氧环境下大鼠肾小球内皮细胞凋亡的影响 [J]. 医学研究生学报, 2016, 29(7):713-717. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.07.009.
- [32] Wu K, Xu W, You Q, et al. Increased expression of heat shock protein 90 under chemical hypoxic conditions protects cardiomyocytes against injury induced by serum and glucose deprivation [J]. Int J Mol Med, 2012, 30(5):1138-1144. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1099.
- [33] Barrera-Chimal J, Perez-R, Ortega JA, et al. Intra-renal transfection of heat shock protein 90 alpha or beta (Hsp 90 alpha or Hsp 90 beta) protects against ischemia/reperfusion injury [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(2):301-312. DOI:10.1093/ndt/gft415.
- [34] 郭林政, 何松青, 王永芹. 自噬和坏死性凋亡在肝缺血再灌注损伤中的作用进展 [J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(7):1376-1379. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.07.065.

- [35] Dai J, Chen L, Qiu YM, et al. Activations of GABAergic signaling, HSP70 and MAPK cascades are involved in baicalin's neuroprotection against gerbil global ischemia/reperfusion injury [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 90:1-9. DOI:10.1016/j.brainresbull.2012.09.014.
- [36] Silver JT, Noble EG. Regulation of survival gene hsp70 [J]. *Cell Stress Chaperones*. 2012, 17(1):1-9. DOI: 10.1007/s12192-011-0290-6.
- [37] 刘金钢,李岩,刘丹,等. HSP70 与 PI3K/Akt 信号通路在肝细胞肝癌组织中的表达及意义[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 2(1):45-52. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2013.01.010.
- [38] Chen SW, Park SW, Kim M, et al. Human heat shock protein 27 overexpressing mice are protected against hepatic ischemia and reperfusion injury [J]. *Transplantation*. 2009, 87(10):1478-1487. DOI:10.1097/tp.0b013e3181a3c691.
- [39] 夏雷,朱建军,张建军. Hsp27 在脂多糖预处理减轻肝脏缺血再灌注损伤中的作用[J]. *肝胆外科杂志*, 2016, (3):226-228.
- [40] Wang X, An F, Wang S, et al. Orientin Attenuates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Model through the AQP-4 and TLR4/NF- κ B/TNF- α Signaling Pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10):2199-2214. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.002.
- [41] 潘宋斌,万琳,邵卫,等. 黄角颗粒对脑缺血再灌注损伤大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(9):1715-1719. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2018.09.030.
- [42] 杨华丽,韩冲芳,周晓辉,等. PI3KAkt 信号通路在七氟醚预处理减轻大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(9):1120-1121. DOI:10.3969/j.issn.16721349.2014.09.045.
- [43] 刘湘玉,杨剑文,彭文娟,等. 热休克蛋白 90 通过蛋白激酶 B 通路在局灶性脑缺血再灌注损伤中的作用机制研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(12):1316-1319. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2017.12.023.
- [44] 邢变枝,陈晖,张苏明. 缺血后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤热休克蛋白 70 影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2010, 17(2):97-100. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2010.02.011.
- [45] 江承平,刘福,李毅,等. 脑缺血再灌注损伤模型大鼠参附注射液干预后热休克蛋白 70 的表达[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(41):7661-7664. DOI:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.41.015.
- [46] Ma Y, Lu C, Li C, et al. Overexpression of HSPA12B protects against cerebral ischemia/reperfusion injury via a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2013, 1832(1):57-66. DOI:10.1016/j.bbdis.2012.10.003.
- [47] Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury[J]. *British Medical Bulletin*, 2004, 70(1):71-86. DOI:10.1093/bmb/ldh025.
- [48] Tsounapi P, Saito M, Dimitriadis F, et al. Protective effect of sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, on ipsilateral and contralateral testes after unilateral testicular ischaemia-reperfusion injury in rats [J]. *Bju International*, 2011, 107(2):329-336. DOI:10.1111/j.1464-410X.2010.09481.x.
- [49] Khosravian H, Razi M, Farokhi F, et al. Simultaneous Administration of Dexamethasone and Vitamin E Reversed Experimental Varicocele-induced Impact in testicular tissue in Rats; Correlation with Hsp70-2 Chaperone Expression [J]. *Int Braz J Urol*, 2015, 41(4):773-790. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.0148.
- [50] Ning JZ, Rao T, Cheng F, et al. Effect of varicoectomy treatment on spermatogenesis and apoptosis via the induction of heat shock protein 70 in varicocele-induced rats [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(4):5406-5412. DOI:10.3892/mmr.2017.7239.

(收稿日期:2019-01-06)

(上接 427 页)

- [27] Sundar IK, Chung S, Hwang JW, et al. Mitogen-and stress-activated kinase 1 (MSK1) regulates cigarette smoke-induced histone modifications on NF-kappaB-dependent genes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31378. DOI:10.1371/journal.pone.0031378.
- [28] Chetty C, Vanamala SK, Gondi CS, et al. MMP-9 induces CD44 cleavage and CD44 mediated cell migration in glioblastoma xenograft cells [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(2):549-559. DOI:10.1016/j.cellsig.2011.10.008.
- [29] Das SK, Bhutia SK, Belal Azab, et al. MDA-9/syntenin and IGFBP-2 promote angiogenesis in human melanoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2):844-854. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-1681.
- [30] Kim WY, Jang JY, Jeon YK, et al. Syntenin increases the invasiveness of small cell lung cancer cells by activating p38, AKT, focal adhesion kinase and SP1 [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2014, 46(4):e90. DOI:10.1038/emmm.2014.1.
- [31] Qian XL, Li YQ, Yu B, et al. Syndecan binding protein (SDCBP) is overexpressed in estrogen receptor negative breast cancers, and is a potential promoter for tumor proliferation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e60046. DOI:10.1371/journal.pone.0060046.
- [32] Notarbartolo M, Labbozzetta M, Pojero F, et al. Potential therapeutic applications of MDA-9/Syntenin-NF- κ B-RKIP loop in human liver carcinoma [J]. *Current molecular medicine*, 2018, 18(9):630-639. DOI:10.2174/1566524019666190104105043.
- [33] 周秀云. 多配体蛋白聚糖结合蛋白在女性脑胶质瘤侵袭/转移中的异常表达机制及其影像学规律 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(18):4496-4498. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.18.045.

(收稿日期:2019-01-30)