

上海市不同地区家庭医生服务认知分析

鲍勇, 梁颖, 张安

摘要:目的 了解上海市家庭医生应该具有什么样的服务内容。方法 本课题对上海市3个地区社区医生进行了调查,采用现场调查方法。结果 本次调查表明,家庭医生本人认为:要提供基本医疗服务项目、提供公共卫生服务项目(包括预防保健、医疗护理、健康咨询、康复指导、计划免疫、计划生育技术指导等)、提供家庭健康管理(包括家庭健康档案建立、风险因素评估、风险因素干预等),这三个方面的比例很高。鉴于目前该市的全科医生人力资源配置问题,全人群服务模式在服务内容上无法保证服务内容的覆盖和质量,尤其是健康档案管理的全覆盖,需要经过精细的服务工时测算加以确定配置原则和内容。结论 加强宣传,家喻户晓;加强全科医生的基本医疗和相关技能培训;深入家庭,细化服务。

关键词: 家庭医生;服务项目;新医改;社区卫生服务;上海市

中图分类号: R197.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0839-04

A perception analysis towards a family doctor service items in different region family doctors in shanghai city

BAO Yong, LIANG Ying, ZHANG An. Public Health School, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Abstract: **Objective** To understand a family doctor service items for the sake of family doctor service in Shanghai community. **Methods** The community doctors in three region were investigated in Shanghai City, and the method of spot investigates was carried out. **Results** This inquisition showed that it is must for a family doctor to offer the basic medical treatment service item and public health items and family health management items. In view of the current GP allocation problems in shanghai city, the whole population service mode can not take the guarantee of service quality. It is important to use the calculating service work fine for determining the GP allocation principles. **Conclusion** To enhance the policy publicity, and to make widely known; to strengthen ability training for the general practitioner's basic medical treatment and the related technical; to take careful service deep into family.

Key words: Family doctor; Service items; New medical reform; Community health service; Shanghai City

家庭医生服务已经是世界公认的最好卫生服务之一,国际经验表明,在家庭医生服务较好的国家,无论是卫生服务总费用还是居民健康水平,都有很好的体现^[1-4]。中国在近几年特别是北京上海市已经明确提出家庭医生制服务,但是家庭医生服务的规范内容尚没有出台。为了解上海市社区医生对家庭医生应该具有什么样的服务内容,本课题对上海市3个地区社区医生进行了调查。

1 资料与方法

1.1 研究对象 为更好地使本研究有代表性,选择上海市城区、城乡(郊)结合部和郊区3个区的医务人员1348人,有效回答1142份,回收率85%。

1.2 研究内容 主要是针对基本医疗、公共卫生服务、健康管理服务、家庭服务和其他服务进行了调查。

1.3 统计学方法 采用双人数据录入,逻辑检错。采用 χ^2 检验方法分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 家庭医生提供基本医疗服务项目分析 在家庭医生是否提供基本医疗服务项目方面,城郊结合部认为“需要”的人占到了53.2%，“非常需要”的占到了22.6%，城区认为“需要”的人占到了47.8%，“非常需

要”的占到了30.3%，郊区认为“需要”的人占到了58.1%，“非常需要”的占到了14.0%；在年龄层次上面各个年龄段的人认为需要或者非常需要提供基本医疗服务项目的人占到了50%以上；在学历层次上面各个学历层次的人认为需要或者非常需要提供基本医疗服务项目的人占到了65%以上；在职称层次上面各个职称的人认为需要或者非常需要提供基本医疗服务项目的人占到了70%以上，而高级职称中持无所谓态度的也占到了10%，“不需要”态度的占到了5%。在工作年限的不同层次上，也都认为家庭医生需要提供基本医疗服务项目。见表1。

2.2 家庭医生提供公共卫生服务项目分析 通过表2可以看出,在认为家庭医生是否需要提供公共卫生服务方面,城郊结合部认为“需要”的人占到了52.5%，“非常需要”的占到了26.4%，城区认为“需要”的人占到了48.1%，“非常需要”的占到了30.1%，郊区认为“需要”的人占到了59%，“非常需要”的占到了16.7%；另外不同年龄层次,不同学历层次、不同职称、不同工作年限的人也多数认为需要提供公共卫生服务。

2.3 家庭医生提供家庭健康管理认知分析 通过表3可以看出,在认为家庭医生是否提供家庭健康管理方面,城郊结合部认为“需要”的人占到了54.3%，“非常需要”的占到了22%；城区认为“需要”的人占到了41.7%，“非常需要”的占到了27.8%，郊区认为“需要”的人占到了54.5%，“非常需要”的占到了17.1%，但是城区持无所谓和不需要态度的人也占到了7.4%，郊区占到了5.9%，城郊结合部占到了3.7%。不同学

基金项目:上海市教委创新项目(13ZS078,2012);上海市卫生局项目(20134370);教育部项目(13YJAZH003);国家自然科学基金(71373159,2013)

作者单位:200025 上海交通大学公共卫生学院

通讯作者:鲍勇, E-mail: baoyong@sjtu.edu.cn

历和不同工作年限的人看法认识上的差异没有统计学意义,都普遍认为需要(其中包括“非常需要”和“需要”)提供家庭健康管理。

表1 对家庭医生提供基本医疗服务项目的认知分析

项目	总应答数	类别	非常需要	需要	一般	无所谓	不需要	χ^2 值	P 值
区域	1346	城郊结合部	153(22.6)	361(53.2)	137(20.2)	19(2.8)	8(1.2)	29.702	0.000
		城区	135(30.3)	213(47.8)	73(16.4)	18(4.0)	7(1.6)		
		郊区	31(14.0)	129(58.1)	43(19.4)	13(5.9)	6(2.7)		
年龄	1266	21~30岁	111(27.3)	235(57.9)	50(12.3)	6(1.5)	4(1.0)	36.207	0.000
		31~40岁	107(21.1)	252(49.6)	115(22.6)	25(4.9)	9(1.8)		
		41~50岁	59(28.1)	96(45.7)	45(21.4)	7(3.3)	3(1.4)		
		51~60岁	27(19.0)	73(51.4)	32(22.5)	8(5.6)	2(1.4)		
学历	1317	初中	3(23.1)	6(46.2)	3(23.1)	1(7.7)	0(0)	16.827	0.156
		高中	78(27.5)	153(53.9)	40(14.1)	12(4.2)	1(0.4)		
		大学	223(22.2)	518(51.6)	208(20.7)	37(3.7)	17(1.7)		
		研究生	4(23.5)	11(64.7)	1(5.9)	0(0)	1(5.9)		
职称	1273	无职称	13(46.4)	10(35.7)	1(3.6)	3(10.7)	1(3.6)	45.596	0.000
		见习期	0(0)	13(68.4)	5(26.3)	1(5.3)	0(0)		
		初级	142(24.4)	321(55.2)	95(16.3)	19(3.3)	5(0.9)		
		中级	126(21.6)	302(51.7)	127(21.7)	19(3.3)	10(1.7)		
		高级	16(26.7)	22(36.7)	13(21.7)	6(10.0)	3(5.0)		
工作年限	1298	2年以下	21(30.0)	45(64.3)	3(4.3)	1(1.4)	0(0)	19.426	0.079
		2~5年	49(25.5)	100(52.1)	32(16.7)	8(4.2)	3(1.6)		
		5~10年	73(20.4)	197(55.0)	72(20.1)	10(2.8)	6(1.7)		
		10年以上	162(23.9)	338(49.9)	138(20.4)	29(4.3)	11(1.6)		

表2 对家庭医生应提供的公共卫生服务项目(包括预防保健、医疗护理、健康咨询、康复指导、计划免疫、计划生育技术指导等)分析

项目	总应答数	类别	非常需要	需要	一般	无所谓	不需要	χ^2 值	P 值
区域	1345	城郊结合部	179(26.4)	356(52.5)	125(18.4)	11(1.6)	7(1.0)	31.391	0.000
		城区	134(30.1)	214(48.1)	71(16.0)	21(4.7)	5(1.1)		
		郊区	37(16.7)	131(59.0)	35(15.8)	15(6.8)	4(1.8)		
年龄	1265	21~30岁	128(31.5)	224(55.2)	45(11.1)	8(2.0)	1(0.2)	45.087	0.000
		31~40岁	121(23.8)	242(47.6)	114(22.4)	25(4.9)	6(1.2)		
		41~50岁	57(27.1)	115(54.8)	29(13.8)	4(1.9)	5(2.4)		
		51~60岁	31(22.0)	69(48.9)	33(23.4)	7(5.0)	1(0.7)		
学历	1316	初中	2(15.4)	7(53.8)	3(23.1)	1(7.7)	0(0)	15.724	0.204
		高中	84(29.6)	154(54.2)	35(12.3)	9(3.2)	2(0.7)		
		大学	253(25.2)	512(51.1)	189(18.9)	37(3.7)	11(1.1)		
		研究生	2(11.8)	11(54.7)	3(17.6)	0(0)	1(5.9)		
职称	1272	无职称	13(46.4)	9(32.1)	3(10.7)	2(7.1)	1(3.6)	36.452	0.003
		见习期	1(5.3)	12(63.2)	5(26.3)	1(5.3)	0(0)		
		初级	166(28.5)	301(51.7)	92(15.8)	18(3.1)	5(0.9)		
		中级	132(22.6)	312(53.5)	117(20.1)	16(2.7)	6(1.0)		
		高级	19(31.7)	25(41.7)	8(13.3)	6(10.0)	2(3.3)		
工作年限	1297	2年以下	25(35.7)	41(58.6)	2(2.9)	2(2.9)	0(0)	22.793	0.030
		2~5年	58(30.2)	89(46.7)	37(19.3)	7(3.6)	1(0.5)		
		5~10年	81(22.6)	205(57.3)	59(16.5)	10(2.8)	3(0.8)		
		10年以上	174(25.7)	339(50.1)	129(19.1)	25(3.7)	10(1.5)		

2.4 家庭医生还应提供的其他服务项目分析 城郊结合部71.2%的家庭医生认为需要社区医生根据治疗方案继续监测及治疗,城区76.2%的家庭医生认为需要社区医生根据治疗方案继续监测及治疗,郊区有57.3%的人认为需要社区医生根据治疗方案继续监测及治疗,郊区在这问题上的认同率最低。51~60岁的家庭医生在这一问题上的认同率也最低,不同年龄层次在这一问题上的认识差异具有统计学意义。在不同学历层次上,初中文化的家庭医生认同率最差,且不同学历间的认识差异有统计学意义。在职称和工作年限

层次方面,家庭医生的认识差异没有统计学意义,都普遍认为需要根据治疗方案继续监测及治疗。

2.5 家庭医生提供康复保健服务分析 城郊结合部64.7%的人认为需要提供康复保健,城区64.4%的人认为需要提供康复保健,郊区只有39%的人认为需要提供康复保健;51~60岁的人认为需要提供康复保健的人数明显少于其他年龄层次的;认为是否需要提供康复保健在不同学历上、不同年龄和不同工作年限上的分布差异没有统计学意义,大多数都认为家庭医生需要提供康复保健。

2.6 家庭医生提供双向转诊和推荐诊疗专家服务分析 城郊结合部 58.0% 的人认为需要提供双向转诊, 城区 56.6% 的人认为需要提供双向转诊, 郊区只有 33.5% 的认为需要提供双向转诊; 41~50 岁和 51~60 岁的人认为需要提供双向转诊的人数明显少于其他年

龄层次的; 研究生认为需要双向转诊的达到了 70.6%, 研究生层次的人认为需要双向转诊的认知率要明显高于其他学历层次的; 认为是否需要提供双向转诊在不同年龄和不同工作年限上的分布差异没有统计学意义, 大多数都认为家庭医生需要提供双向转诊。

表3 家庭医生提供家庭健康管理(包括家庭健康档案建立、风险因素评估、风险因素干预等)分析

项目	总应答数	类别	非常需要	需要	一般	无所谓	不需要	χ^2 值	P 值
区域	1346	城郊结合部	149(22.0)	368(54.3)	136(20.1)	15(2.2)	10(1.5)	28.162	0.000
		城区	124(27.8)	186(41.7)	103(23.1)	25(5.6)	8(1.8)		
		郊区	38(17.1)	121(54.5)	50(22.5)	8(3.6)	5(2.3)		
年龄	1266	21~30岁	104(25.6)	219(53.9)	73(18.0)	7(1.7)	3(0.7)	23.942	0.021
		31~40岁	112(22.0)	238(46.9)	125(24.6)	24(4.7)	9(1.8)		
		41~50岁	53(25.2)	104(49.5)	42(20.0)	6(2.9)	5(2.4)		
		51~60岁	28(19.7)	66(46.5)	36(25.4)	10(7.0)	2(1.4)		
学历	1317	初中	1(7.7)	6(46.2)	4(30.8)	2(15.4)	0(0)	18.250	0.108
		高中	76(26.8)	145(51.1)	47(16.5)	13(4.6)	3(1.1)		
		大学	221(22.0)	499(49.8)	234(23.3)	32(3.2)	17(1.7)		
		研究生	3(17.6)	9(52.9)	3(17.6)	1(5.9)	1(5.9)		
职称	1273	无职称	11(39.3)	11(39.3)	4(14.3)	1(3.6)	1(3.6)	28.159	0.030
		见习期	1(5.3)	9(47.4)	8(42.1)	1(5.3)	0(0)		
		初级	142(24.4)	305(52.4)	110(18.9)	18(3.1)	7(1.2)		
		中级	123(21.1)	292(50.0)	139(23.8)	20(3.4)	10(1.7)		
		高级	15(25.0)	21(35.0)	17(28.3)	4(6.7)	3(5.0)		
工作年限	1298	2年以下	14(20.0)	44(62.9)	12(17.1)	0(0)	0(0)	15.578	0.211
		2~5年	50(26.0)	88(45.8)	47(24.5)	6(3.1)	1(0.5)		
		5~10年	80(22.3)	190(53.1)	72(20.1)	9(2.5)	7(2.0)		
		10年以上	155(22.9)	327(48.2)	153(22.6)	30(4.4)	13(1.9)		

2.7 家庭医生上报患者健康档案信息及在二、三级医院进行门诊预约、检验、检查的服务分析 在该问题上, 区域间的回答没有差异, 大多数能够认为将患者的健康档案信息上报, 并在二、三级医院进行门诊预约、检验、检查。在年龄层次上, 51~60 岁的人的认同率明显低于其他层次的, 且随着年龄的增大, 认同率下降; 各个学历层次和工作年限之间的差异没有统计学意义; 另外随着职称的增高, “认为将患者的健康档案信息上报”的百分比也减少。

3 讨论

国内外家庭医生的服务内容基本上都以基本医疗和公共卫生服务为主要服务内容。基本医疗包括预约门诊诊疗、家庭病床、上门服务和疾病筛查转诊服务; 公共卫生包括健康档案管理、传染病管理、慢性病分级管理、离休干部和老归侨等特殊人群保健、残疾人康复、孕产妇保健、儿童计划免疫、意外伤害报告以及健康教育等工作。郊区则选择相对小范围的“十个一”惠民服务项目为主要服务内容。

本次调查表明, 家庭医生本人认为: 要提供基本医疗服务项目、提供公共卫生服务项目(包括预防保健、医疗护理、健康咨询、康复指导、计划免疫、计划生育技术指导等)、提供家庭健康管理(包括家庭健康档案建立、风险因素评估、风险因素干预等), 这三个方面的比例很高。

根据本次研究, 鉴于目前本市的全科医生人力资源配置, 全人群服务模式在服务内容上无法保证服务内容的覆盖和质量, 尤其是健康档案管理的全覆盖,

需要经过精细的服务工时测算加以确定。因此提出如下建议^[5-10]。

3.1 加强宣传, 家喻户晓 利用各种媒体和方式大力宣传社区家庭医生式服务工作。每个社区都要在居民易于看见的位置安装社区卫生服务团队公示牌或宣传栏, 公示牌要标明团队人员姓名、联系电话、投诉电话; 宣传海报张贴至楼门院门, 家庭医生式服务联系卡发放至每一户家庭。做到公示牌深入社区、联系卡深入家庭、家庭医生式服务深入人心。

3.2 强化培训, 提高技能 加强全科医生的基本医疗技能培训, 除了进行规范化培训外, 在不同地点和时间采取相应培训。加强全科医生相关技能培训, 特别是在人际关系、心理学方面要特别关注。加强全科医生的国际交流, 有条件的地区应该让全科医生走出国门。

3.3 深入家庭, 细化服务 只要内容包括: ①“健康状况早了解”。即根据居民个人健康信息, 每年对其进行一次健康状况评估, 并根据评估结果, 量体制订个性化的健康规划, 使居民不仅知道自己的健康状况, 同时知道如何自我干预。②“健康信息早知道”。及时将健教材料发放到签约家庭, 每年不少于 1 份; 及时将健康大课堂和健康教育讲座等健康活动信息和季节性、突发性公共卫生事件信息告知签约家庭, 每年不少于 1 份。③“分类服务我主动”。根据居民不同健康状况和需求, 以慢性病患者为首要服务对象, 提供主动健康咨询和分类指导服务, 每年不少于 4 次。④“贴心服务我上门”。对空巢、行动不便并有需求的老年人提供上门健康咨询和指导服务^[11]。

(下转第 907 页)

小儿出疹性疾病的诊断和治疗

陈兰举

小儿出疹性疾病涉及多系统、多学科及多种传染病。皮疹是小儿时期常见的、也是多种疾病的症状之一。皮疹的表现有多种类型,形态呈多样化,其病因和机制也各不相同。同样的病因,可以出现不同的皮疹;而不同的病因,可以有相同类型的皮疹。

1 出疹性疾病的病因

1.1 感染性 病毒感染性疾病有麻疹、风疹、幼儿急疹、水痘、肠道病毒感染(手足口病)等。细菌感染性疾病有猩红热、败血症等。

1.2 非感染性 变态-免疫性疾病、药物热、血液病所致皮疹、蚊虫叮咬等。

2 皮疹的表现

2.1 斑疹 是真皮内血管扩张,有皮肤充血现象。①暂时性红斑,多见于婴幼儿哭闹时,或是生气发怒时出现在面部的红斑,出现的快,消失的也快。②摩擦性红斑,皮肤接触部位摩擦造成,容易出现在婴幼儿的皮肤皱褶处,如腹股沟、肛门周围、腋窝以及颈前部,常见于肥胖的孩子。③伤害性红斑,局部抓痒、压迫造成,热水袋热敷引起接触面发红等。④新生儿红斑,出生后不久出现的皮疹。⑤细菌感染性斑疹,有伤寒、败血症等感染性疾病都可以出现皮肤红斑。多数病毒性感染都可能出现红斑性皮疹,尤其是一些传染病,如麻疹、风疹;非传染性疾病,如幼儿急疹,立克次体感染引起的皮疹。结缔组织疾病有儿童型的红斑狼疮、幼年类风湿、皮肤黏膜淋巴结综合征等结缔组织病也可以出现红斑样皮疹。儿童的皮肤病,如多型红斑、传染性红斑、玫瑰糠疹等。药物引起的皮疹是多型的,有些是表现为红斑,尤其是发生的早期。早期的湿疹、荨麻疹、接触性皮炎等,都是先出现红斑,然后才出现一些特异性皮疹。

2.2 丘疹 是表皮和真皮内的水肿、炎症、肥厚引起的一种较为坚实的皮疹,皮疹多高于皮肤表面。①结核菌疹,大小形态与结核感染的严重程度有关,多数为针尖大小,红色。有结核感染的儿童,皮疹可以是全身性;在接种卡介苗或者结核菌素试验的注射局部也可发生反应性皮疹。②湿疹,湿疹急性期的皮肤表现就是小丘疹,有瘙痒感,如果表面破溃,可流出少许液体,皮肤干燥后,表面结痂,但结痂下面有积液或脓液。③接触性皮炎皮疹,表现为水肿性红色丘疹,重者可以出现水疱,有痒的感觉,多出现在接触部位。④疥疮,皮疹多为针尖大小的疏散性微红丘疹,发生于手指间、手腕及腋窝等部位,有瘙痒感,常伴有抓痕和结痂。⑤痱子,是针尖大小的红色丘疹,疱疹的尖端常有黄白色水疱,常发生在炎热潮湿季节,出汗较多的部位。⑥疣,是一种圆形、大小不同的扁平而坚实的丘疹,边缘明

显,没有痛痒感。

2.3 猩红热样皮疹 表现为红色细小皮疹,触及呈砂纸样,皮疹与皮疹之间的皮肤呈弥漫性潮红充血,压之褪色。①猩红热,是由乙型溶血性链球菌引起的一种急性传染病,儿童较为多见。临床以发热伴皮肤弥漫性潮红充血和红色细小皮疹。有部分药物过敏也表现为猩红热样皮疹,皮疹较重,颜色更红,伴有痒的感觉,但没有发热。②金黄色葡萄球菌感染皮疹,开始发生于感染部位,或者颈部、腋下、腹股沟等处,然后,发展到全身,但胸部、腹部、背部及四肢较少。③中毒性红斑,皮疹可以发生在儿童的其他感染性疾病,如伤寒、流脑、疟疾、大叶性肺炎、风湿热、肾炎、腹膜炎、败血症等疾病后,可以出现猩红热样皮疹,持续2~3 d后转为暗红色。病毒感染性疾病也有少部分儿童可以出现猩红热样皮疹,如皮肤黏膜淋巴结综合征,传染性红斑,病毒有柯萨奇病毒、EB病毒、风疹病毒、腺病毒、麻疹病毒感染等。

2.4 疱疹 皮肤乳头层的血管扩张,渗出的液体在表皮形成水疱。这种含有血清液体的小于5 mm的水疱,称为小疱疹,大于5 mm的为大疱疹。汗疱疹常见于新生儿和婴幼儿,常发生在容易出汗的部位。病毒感染多见于水痘、单纯性疱疹、带状疱疹等。脓疱疹是含有脓液的疱疹,可以是疱疹破溃后,继发细菌感染,形成脓性疱疹,如新生儿脓疱疹,皮肤疖肿,以及皮肤疾病继发感染,如湿疹的皮肤继发感染等。

2.5 紫癜 是真皮或皮下脂肪组织内的出血,颜色开始为鲜红色或紫红色,逐渐变成暗红、褐色、黄色而消退。用手指压迫皮疹时,皮疹颜色不减退。出血较少,皮疹为针尖大小,较为局限,称为瘀点;出血较多,皮疹融合成片状的,称为紫斑。过敏性紫癜为对称性紫癜,多发生于双下肢。血液病性紫癜,如白血病、血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血等。

2.6 风团 是由皮肤急性水肿引起的局限性隆起,呈海绵状的水肿性团块,为一过性皮肤损害。大片局限性皮下水肿又称为血管神经性水肿。荨麻疹是一种水肿性皮疹,呈红色或淡红色,皮疹大小不规则,能连成大片;可以突然发生,数分钟、数小时后突然消失;可能不久又重新出现,可以反复发生几日,发疹1~2 d后,会逐渐消退。可以是药物、食物及接触物引起皮肤过敏的表现,离开过敏原,皮疹就可以消失。风团样皮疹是儿童的皮肤对冷、热、压力或阳光过敏引起,消失较快。

3 皮疹的分布

3.1 全身性 绝大多数全身感染性疾病(病毒感染和细菌感染)、药物性皮疹、过敏性皮疹都是全身分布,这些感染原、致敏物质或药物进入人体,通过血液传播到全身,从而导致全身性的皮疹,如病毒感染(麻疹、风疹、水痘、幼儿急疹等),细菌感染(败血症、伤寒),药物(口服或静脉),食物过敏。

3.2 头面部 新生儿红斑、婴儿湿疹、汗疱疹、脓疱疹的皮疹更多见于头面部。儿童皮脂腺分布头面部较多,痤疮、脂溢性皮炎容易发生在头面部。

3.3 胸背部 全身性皮疹常从胸背部开始,逐渐发展到躯干,如水痘、猩红热、皮肤黏膜淋巴结综合征、流行性脑脊髓膜炎。也有些疾病的皮疹是以胸背部为主,伤寒的“玫瑰疹”及绿脓杆菌性败血症的斑丘疹。

3.4 口腔 发生在口腔的皮疹,很少发展到全身,如鹅口疮、溃疡性口腔炎、口腔周围炎等。口腔的皮疹也可以是全身疾病的一部分,如麻疹、猩红热、单纯性病毒,不仅有全身性皮疹,还有口腔局部的皮疹。

3.5 肢体 过敏性紫癜皮疹仅局限于肢体和臀部。也见于局部药物变态反应、接触变态反应、感染。

3.6 足部 足部皮疹可见于全身感染性疾病,如脑膜炎球菌血症、猩红热、败血症、非典型麻疹、皮肤黏膜淋巴结综合征、疱疹病毒、手足口病。也可由药疹、过敏性皮疹、脓疱疹、冻疮、多形红斑等引起足部皮疹。

3.7 特殊部位 手足口病的皮疹发生在手掌、脚掌部和口腔以及臀部;尿布疹发生在接触尿布的部位;麻疹时口腔黏膜可见麻疹黏膜斑。

3.8 暴露部位 婴幼儿虫咬皮炎皮疹往往发生在衣服不能遮盖的部位。日光性皮炎发生在暴露部位。

3.9 接触部位 接触性皮炎、皮肤外用药物过敏,皮疹多局限在接触部位。

4 出疹性疾病的诊断

4.1 皮疹的病史 疾病发生的前后经过,既往史,家族遗传史,接触史,预防接种史和用药史等。新生儿汗疱疹,然后继发脓疱疹,应及时治疗;还可能出现尿布疹,婴儿期幼儿急疹。

4.2 皮疹与季节 春季是水痘、风疹、麻疹、幼儿急疹、传染性红斑及尘埃、花粉性疾病发病季节。夏季有脓疱疹、疖肿、日光性皮炎、蚊虫叮咬等。秋天还需防蚊虫,防痄子、皮肤痒疹等。冬季最常见的儿童皮肤病是痒疹。冷空气容易刺激皮肤,引起荨麻疹。

5 出疹性疾病的防治

5.1 病因治疗 去除过敏因素和皮肤感染因素。

5.2 全身药物治疗 继发皮肤感染,应使用抗菌药物。病毒感染,应抗病毒药物治疗。解热镇痛药物用于细菌、病毒等感染性疾病引起的发热。抗过敏药物有:氯苯那敏(扑尔敏)、异丙嗪(非那根)、苯海拉明。上述3种药可任选其一,或三药交替使用,可在临睡前服,或白天分次服用。钙剂用于治疗荨麻疹、湿疹、接触性皮炎,以及血管神经性水肿等过敏性疾病的辅助治疗。糖皮质激素具有抗炎、抗过敏的作用,常用于重症药物疹、急性荨麻疹。肾上腺素用于严重的过敏性休克。

6 皮疹的局部药物治疗

人体的皮肤具有吸收外界物质的功能,药物涂擦到皮肤表面,可以透过皮肤组织,进入血管和淋巴管,称为“经皮吸收”。

6.1 皮疹局部外用药物的种类 皮肤清洁剂有肥皂、浴液、洗手液等。皮肤保护剂有粉剂、软膏、防晒霜。抗感染剂主要是含有抗菌、抗病毒药物的皮肤用药。糖皮质激素具有抗炎、消肿、止痒的作用,用于非细菌性炎症。通常制成霜剂、软膏剂、洗剂、凝胶剂或溶液剂使用。长期使用容易引起局部色素沉着,肌肉萎缩。

6.2 皮疹局部药物的剂型 霜剂是由水和油制成的半固体乳剂,涂擦皮肤后容易渗入,是治疗皮肤病的主要剂型。软膏是用油脂类与药物混合制成的,刺激性小,适合于某些糜烂或开放性损伤,软膏中的药物穿透作用强,易被皮肤吸收。洗剂是粉状的药物与水或乙醇制剂,还有些制成混悬剂,如炉甘石洗剂等。洗剂使用方便,可以促使急性炎症和渗出损伤的局部干燥。溶液剂是由2种或2种以上药物均匀混合以水为溶媒制成的,具有抑制渗出、消炎止痒、防治感染、吸收分泌物等作用,常用于局部涂擦、洗涤、湿敷等。粉剂是由一种或多种干燥粉末状药粉混匀制成,具有保护、清凉、收敛作用,可以减少皮肤间的摩擦,吸收汗液,达到干燥皮肤和消炎的目的,如痄子粉撒于皮肤无渗出的轻度炎症,可用于婴儿皮肤皱褶处。粉剂一般不宜用于表皮糜烂处,也不宜用于毛发处。

6.3 皮疹用药原则

6.3.1 正确选用药物 要根据病变类型选择具有相应药理作用的药物,首先要针对症状和引起的原因选用药物。

6.3.2 选择合适的药物剂型 急性阶段只有红斑、丘疹可选用粉剂;有大疱、水疱、渗出液、糜烂,选择水剂湿敷为宜。皮肤亚急性阶段或恢复期,仅有少许糜烂、渗出液,可选用软膏剂、乳液。皮肤多毛部位不宜使用粉剂、软膏剂;面部、会阴部及口腔避免使用刺激性大的药物如碘酊,以免使皮肤发生水疱、脱皮或腐蚀。

6.3.3 选择适宜的药物浓度 水杨酸浓度在3%以下有止痒、促进上皮细胞再生角质化的作用,5%~10%的浓度则使角质剥脱、杀真菌等作用。用于手指、足趾甲床的真菌感染时,需选用10%~20%的碘酊,擦在面部,则会造成皮肤烧伤。有些药物应根据儿童年龄不同选用,如1岁以内的婴儿用1%的碘酊,3岁以上的小儿用1.5%的碘酊,学龄儿童用2%的碘酊来消毒、消肿、杀菌。高锰酸钾是一种强氧化剂,有抗菌作用,常用于化脓性皮肤病、慢性溃疡的浸泡或湿敷,儿童使用的浓度不能超过0.2%~0.5%。

6.3.4 掌握使用方法 在湿敷时,应掌握敷料的厚度与更换敷料的时间,并保持皮肤的潮湿和清洁。水剂和粉剂,每天应涂擦多次方可有效,而软膏剂每天至少涂擦2次。脓疱疮外用抗菌药膏时,宜先将脓痂除去,用棉签将脓液擦拭干净,再将药膏涂抹在患处。注意不同个体、不同部位对药物的反应性是不同的,一般颜面、颈部、外阴、四肢屈侧等部位的皮肤较为敏感,一旦发现变态反应或有刺激感时,应立即停用,改用其他药物。不应长期使用一种药物,可以更换其他性质相同的药物,以免产生不良反应和细菌耐药性。

117 例心率变异与 2 型糖尿病的关系研究

李妍妍

摘要: **目的** 既往研究表明,2 型糖尿病患者心率变异降低明显,本研究采用 24 小时动态心电图探讨心率变异性与 2 型糖尿病的关系。**方法** 选取 42 例经口服葡萄糖耐量检查(OGTT)确诊的 2 型糖尿病患者为观察组分析对象,另选经 OGTT 检查糖代谢正常的 75 例患者为对照组,对上述 117 例患者均进行 24 小时动态心电图检查,分析比较 2 组患者的心率变异指标,包括 SDNN,RMSSD,pNN50,SDNN index 和 SDANN。**结果** 对照组的 SDNN 为(121.61 ± 34.49)ms,RMSSD 为(54.07 ± 31.91)ms,pNN50 为(10.13 ± 10.00)%,SDNN index 为(41.92 ± 20.47)ms,2 型糖尿病组 SDNN 为(103.93 ± 29.98)ms,RMSSD 为(44.22 ± 19.62)ms,pNN50 为(5.85 ± 5.69)%,SDNN index 为(32.04 ± 11.2)ms,2 组之间的上述心率变异指标差异有统计学意义($P < 0.05$)。SDANN 在对照组为(72.90 ± 56.81)ms,在 2 型糖尿病组为(64.10 ± 45.11)ms,2 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者心率变异性明显降低,可能与患者迷走神经功能受损有关。

关键词: 心率变异;2 型糖尿病;迷走神经

中图分类号: R587.1 R541 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0844-03

Relationship between heart rate variability and type 2 diabetes mellitus: a report of 117 cases LI Yan-yan. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Abstract: Objective The past studies have demonstrated that heart rate variability (HRV) was significantly decreased in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. The current study aimed to investigate the relationship between T2DM and HRV by using 24 hour dynamic echocardiogram. **Methods** 42 cases of T2DM confirmed by oral glucose tolerant test (OGTT) were enrolled in this study as observation group, while 75 subjects without abnormal glucose metabolism were recruited as control group. 24-hour Holter electrocardiography was performed in all subjects. SDNN, RMSSD, pNN50, SDNN index and SDANN were analyzed and compared. **Results** SDNN, RMSSD, pNN50 and SDNN index were (121.61 ± 34.49)ms, (54.07 ± 31.91)ms, (10.13 ± 10.00)% and (41.92 ± 20.47)ms, respectively, in the control group, and (103.93 ± 29.98)ms, (44.22 ± 19.62)ms, (5.85 ± 5.69)% and (32.04 ± 11.2)ms, respectively, in the observation group, the difference in the above HRV indexes were significant between the two groups ($P < 0.05$). SDANN was (72.90 ± 56.81)ms in the control group and (64.10 ± 45.11)ms in the observation group, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The reduced HRV indexes (except SDANN) in T2DM patients may be possibly associated with the impaired vagus nerve.

Key words: Heart rate variability; Type 2 diabetes mellitus; Vagus nerve

2 型糖尿病患者的主要死亡原因之一是糖尿病心脏病,相比于不合并 2 型糖尿病的患者,2 型糖尿病患者出现充血性心衰及心血管疾病死亡的风险增加 2 倍,女性患者风险增高达 3 倍。糖尿病性心脏病主要包括糖尿病心肌病、冠心病、糖尿病的心脏自主神经病变等。冠心病曾经是糖尿病心脏病的主要研究方向,随着冠状动脉造影和双源冠脉 CT 的开展,发现有些糖尿病心脏病的患者并没有明显的冠脉病变,甚至尸检也无冠脉阻塞及心肌梗死,因此,人们推测这可能与糖尿病的心脏自主神经病变有关。

糖尿病心脏自主神经病变是 2 型糖尿病最常见的慢性并发症之一,由于支配心脏和血管的自主神经纤维受损导致心率控制和血管动力学异常,其临床表现为运动不耐受(运动时心率和血压下降,冠状动脉输出减少)、术间心血管不稳定(在手术过程中容易发生意外,部分个体存在严重的低体温、低血压)、直立性低血压、无痛性心肌缺血、心脏去神经综合征和心源性猝

死。糖尿病伴有心脏自主神经病变的患者猝死风险较无心脏自主神经病变增加 5 倍以上。糖尿病神经病变发生发展的机制是持续的高血糖导致的蛋白激酶 C、蛋白质非酶糖基化、己糖胺代谢通路等受损,由于过度激活细胞内的氧化应激反应,造成组织细胞的结构和功能异常^[1]。心率变异指逐次心动周期期间的细小时间变化,来反映窦性心律不齐的程度,藉此反映自主神经系统的活性,即交感神经与迷走神经活性对心脏和血管调节的平衡协调关系,是预测心血管病患的严重程度及其预后的一个独立危险因素^[2]。本研究通过探讨 2 型糖尿病患者心率变异特点,来观察 2 型糖尿病患者自主神经是否受损及其程度,进一步指导 2 型糖尿病患者的临床治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 7 月—2013 年 11 月在南京医科大学第一附属医院老年科住院治疗及门诊检查的 42 例经口服葡萄糖耐量试验确诊,病程在 5 年以上的 2 型糖尿病患者为研究对象,其中男性 30 例,女性 12 例,年龄 41 ~ 93 岁,平均年龄(76.44 ± 11.23)岁。选取同期在我科住院及门诊就诊的糖代谢正常者 75 例为对照组,其中男性 60 例,女性 15 例,年龄 31 ~

基金项目:国家自然科学基金(81100073);南京医科大学优秀青年教师支持计划(2013-2015,JX2161015034);江苏高校优势学科建设工程资助项目

作者单位:210029 江苏省南京医科大学第一附属医院老年科

92岁,平均年龄(73.64 ± 15.09)岁。所有患者均知情同意,该项研究通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准。2型糖尿病的诊断符合1999年世界卫生组织推荐的诊断标准,即空腹血糖≥7.0 mmol/L,或口服75 g葡萄糖后,餐后2小时血糖≥11.1 mmol/L。以下病例不能纳入本研究:在24小时动态心电图记录过程中出现过多的伪差、总记录时间少于23 h者,异位心律的患者,例如临时或永久起搏器植入患者、心房扑动、心房颤动等;房室传导阻滞、病态窦房结综合征、及异位心律与窦性心律比值>10%者、严重肾功能不全、慢性心功能不全、病毒性心肌炎、急性心肌梗死、急性充血性心衰、慢性阻塞性肺疾病、空腹血糖受损、糖耐量减低及甲状腺功能亢进或减低者。

1.2 HRV分析 对所有117例研究对象均进行24小时动态心电图检查,24小时动态心电图的检查采用Spacelab Healthcare公司的12通道Holter检测系统来记录,心率变异分析采用delmar medical公司的Impresario心率变异分析软件。全部心电图记录由负责心电专业的医师,通过人机对话的方式,去除各种干扰和伪差,经分析系统自动计算,从而取得2组心率变异时域指标数据。心率变异的时域指标包括:SDNN,单位

为ms,指24h的连续正常R-R间期的标准差;RMSSD,单位为ms,指24h的连续正常R-R间期差值均方的平方根;pNN50(%),指两个相邻R-R间期差>50ms心率数占所分析时间内心率数的百分比;SDNN index,单位为ms,指24h时间阶段内连续5min节段的正常R-R间期标准差平均数;SDANN,单位为ms,指24h时间内连续5min节段平均正常R-R间期标准差。

1.3 统计学方法 采用Excel统计软件对2型糖尿病和对照组进行数据处理。所有计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示;所有计数资料之间比较均采用 χ^2 检验;2组均数之间的比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2型糖尿病组与对照组2组相比较,年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比,冠心病组的心率变异指标如SDNN, RMSSD, pNN50, SDNN index降低($P < 0.05$)。然而,SDANN在2组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

表1 2型糖尿病组与对照组之间心率变异指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	SDNN(ms)	RMSSD(ms)	pNN50(%)	SDNN index(ms)	SDANN(ms)
对照组	75	73.64 ± 15.09	60/15	121.61 ± 34.49	54.07 ± 31.91	10.13 ± 10.00	41.92 ± 20.47	72.90 ± 56.81
2型糖尿病组	42	76.44 ± 11.23	30/12	103.93 ± 29.98 ^a	44.22 ± 19.62 ^a	5.85 ± 5.69 ^a	32.04 ± 11.28 ^a	64.10 ± 45.11
P 值		0.26	0.36	0.005	0.042	0.0039	0.001	0.36

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究选取42例2型糖尿病患者和75例血糖正常患者为对照组,应用24小时动态心电图技术,观察到2型糖尿病组患者的心率变异性明显降低,提示2型糖尿病患者存在自主神经调节功能障碍,即迷走神经功能受损。考虑到严重肾功能不全、慢性心功能不全、病毒性心肌炎、急性心肌梗死、急性充血性心衰、慢性阻塞性肺疾病、空腹血糖受损、糖耐量减低及甲状腺功能异常等疾病对心率变异的影响,本实验中的病例均排除了上述疾病,避免了上述干扰因素对本研究结果的影响。心率变异目前是一个能定量反映自主神经系统活性及其调节能力的检测方法,对评估心血管疾病发展过程中的自主神经变化具有极其重要的临床意义。心率变异分析的优点在于无创、简便、重复性强、可定量。

2型糖尿病组患者的心率变异性明显降低提示2型糖尿病合并心脏自主神经病变,心脏自主神经病变是2型糖尿病诸多慢性并发症中的最严重也最容易被人忽视的病变^[1]。在心率变异的时域指标中,SDNN、SDANN和SDNN index主要反映自主神经包括交感和迷走神经总张力大小,综合评价糖尿病心脏自主神经病变的程度^[3]。其中RMSSD,SDSD和pNN50是迷走神经张力的敏感指标,迷走张力降低时RMSSD、SDSD和pNN50降低。2014年,文翠等采用病例对照研究的方式,探讨了心率变异的检测对2型糖尿病患者的早

期自主神经病变的诊断意义,她发现,2型糖尿病患者组的24小时的RMSSD、SDNN、pNN50明显低于对照组,具有统计学差异($P < 0.05$),因此在糖尿病患者中进行心率变异检测,对预测糖尿病早期自主神经病变具有重要意义,其结论与当前研究类似^[4]。本研究发现2型糖尿病组患者RMSSD,SDSD和pNN50明显降低,由此反映2型糖尿病患者迷走神经兴奋性降低,导致对心律失常的抑制作用减弱,心室肌电稳定性差,极易诱发恶性室性心律失常和心源性猝死^[5-7]。2012年,达军等分析老年糖尿病合并高血压患者的心率变异性时发现,高血压合并糖尿病患者的RMSSD,SDSD和pNN50较对照组明显减低,而室性早搏发生率、非持续性室性心动过速发生率及缺血性ST-T改变发生率均较对照组明显升高,差异均有统计学差异($P < 0.05$)^[8]。在2型糖尿病合并冠心病的患者中,心率变异性减低,则反映心脏植物神经对心血管调控能力减低,心脑血管事件的发生率明显增加^[9]。而且,心率变异减低的程度与心脏功能损害程度成正相关。SDANN反映交感神经张力大小,本研究发现SDANN在2组中没有明显差异,可能与当前样本量偏小有关,今后需进一步扩大样本量来进一步分析,也可能与本研究的病例为平均(76.44 ± 11.23)岁的老年人为主,而老年人交感神经张力增加不明显有关。

糖尿病患者发生无痛性的心肌梗死及心源性猝死与糖尿病自主神经病变密切相关,神经电生理检测可

用来检查出早期的亚临床型糖尿病神经病变。糖尿病神经病变是糖尿病常见的并发症,包括中枢神经病变及周围神经病变,其中自主神经病变发病率约为60%,其发病机制主要与高血糖引起的代谢紊乱、葡萄糖毒性、脂毒性、与氧自由基引起的脂质过氧化、自身免疫机制及生长因子致神经修复异常等因素有关^[10]。其中代谢异常及滋养神经的微血管损害对糖尿病神经病变的发生有重要的作用。糖尿病微血管损害主要表现在神经的营养血管,特别是小动脉和毛细血管基底膜增厚,血管内皮细胞增生,血管壁内有脂肪和多糖沉积,以致血管腔狭窄。关于糖尿病微血管病变的发病机制,主要包含以下的方面内容:细胞内的信号转导过程异常;细胞外的信号分子调控异常,如肾素-血管紧张素系统异常,各种细胞因子和生长因子,尤其是转化生长因子- β 升高;另外,全身病理因素引起的局部变化,如交感神经系统活性增高、高血压的微血管病变、高血脂等。同时2型糖尿病患者的血液黏滞度明显增高,导致滋养神经的血管容易被纤维蛋白和血小板的聚集而堵塞,从而导致微循环供血不足,长期的缺血缺氧,使末梢神经纤维轴突变性,继以引起阶段性或弥漫性的脱髓鞘病变^[11-12]。

已有研究证实,氧化应激反应在糖尿病自主神经病变发病过程中发挥重要作用。在正常生理条件下,氧自由基与其抗氧化防御系统处在动态平衡状态,但在糖尿病自主神经病变患者,这种动态平衡被破坏,氧化应激可诱导神经元的蛋白质、脂质及DNA受损,降低神经系统的血流供应,阻碍轴索运输和信号转导。此外,氧化应激还可导致神经生长因子、睫状神经营养因子等减少,受损神经纤维的再生能力大幅度降低。而且长期的高糖状态造成晚期糖基化终产物堆积,进一步促进了氧自由基的产生,进而使血管内皮损害,血管腔狭窄或闭塞,神经内膜的缺血、缺氧,导致神经轴突萎缩变性,最终使神经细胞传导障碍,导致糖尿病自主神经病变的恶化^[13-15]。

因此,对2型糖尿病患者进行有效的血糖管理,可减少糖基化终产物产生,改善2型糖尿病患者的缺血、缺氧及代谢异常,同时给予葛根素、银杏达莫等中药活血化瘀,改善血液循环,予 α -硫辛酸抗氧化,予依达拉奉清除氧自由基、抑制脂质过氧化、改善神经功能,予甲钴胺促进合成轴突的结构蛋白和修复损伤的髓鞘,使轴突受损区域再生,防止轴突变性,修复营养损伤神经;予依帕司他促进神经传导,降低血液黏稠度,从而可改善患者心脏自主神经病变,减少心血管事件的发生^[16]。2013年,孟丽等^[17]研究发现,GLP-1受体激动剂艾塞那肽,可以通过减少晚期糖基化终产物与受体的级联作用发挥抗氧化作用,进而抑制糖尿病自主神经病变患者的氧化应激水平,从而改善患者自主神经的功能。2013年,董丽红等^[18]发现,2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症患者自主神经功能明显受损,并且随着血同型半胱氨酸水平的升高,糖尿病自主神经病变更加显著,出现心血管事件的危险性大大提高,这可能与同型半胱氨酸可以促进细胞因子所诱导的血管壁平滑肌细胞的一氧化氮的合成有关,而一氧化氮可能参与了心脏自主神经功能的调节。由此提示我们,

适当地补充叶酸、维生素 B_{12} ,降低血同型半胱氨酸水平,可改善糖尿病自主神经病变。2014年,陈勇等观察复方丹参滴丸能否治疗2型糖尿病心脏自主神经病变,结果发现服用复方丹参滴丸患者的自主神经症状明显好转,心率变异指标显著提高,因此认为复方丹参滴丸可改善糖尿病患者心率变异性^[19]。

虽然当前仍是小样本的病例对照研究,但是通过24小时动态心电图观察心率变异,可让我们了解2型糖尿病患者心脏自主神经病变损伤的程度,从而进一步对2型糖尿病及其合并症进行有效的临床治疗。

参考文献

- [1] 张业,冯波. 2型糖尿病患者血糖波动与心脏自主神经病变相关性研究进展[J]. 医学综述,2013,19(5):912-914.
- [2] 肖慧敏,黄美琴,李青. 2型糖尿病合并冠心病患者心率变异性分析[J]. 中华全科医学,2013,11(7):1116-1117.
- [3] 王岩,唐发宽,周英,等. 冠状动脉病变对心率变异性的影响[J]. 四川医学,2011,32(7):1133-1135.
- [4] 文翠. 心率变异性检测对2型糖尿病早期自主神经病变的诊断价值[J]. 中国当代医药,2014,21(1):21-22.
- [5] 马晓倩,银鹏飞,张鸿丽,等. 心率变异性与冠心病、年龄的关系——附170例临床样本观察[J]. 现代生物医学进展,2013,13(7):3289-3292.
- [6] 李杰. 高血压合并2型糖尿病对心率变异性的影响[J]. 中国当代医药,2013,20(4):38,40.
- [7] 薛妮娜,吴岳平. 糖尿病患者心率减速度与心率变异性分析[J]. 岭南心血管病杂志,2012,18(3):227-229.
- [8] 达军. 老年高血压合并糖尿病患者心率变异性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(5):440-441,461.
- [9] 赵宗权,吴贻红. 冠心病合并糖尿病患者血糖波动与心率变异性相关分析[J]. 海南医学院学报,2012,18(8):1079-1081.
- [10] 高世荣. 糖尿病合并无痛性心肌缺血患者心率变异性临床分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(6):751-752.
- [11] 白洪超. 葛根素联合补阳还五汤治疗DPN的疗效观察[J]. 中华全科医学,2012,10(6):913-914.
- [12] 杨俭. 糖尿病周围神经病变发病机制及研究新进展[J]. 中国药物经济学,2013(6):494-496.
- [13] Davidson EP, Coppey LJ, Holmes A, et al. Effect of treatment of high fat fed/low dose streptozotocin-diabetic rats with lilepatriil on vascular and neural complications[J]. Eur J Pharmacol,2011,668(3):497-506.
- [14] Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, et al. Association of ADIPOR2 gene variants with cardiovascular disease and type 2 diabetes risk in individuals with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. Cardiovasc Diabetol,2011,10:83.
- [15] Negi G, Kumar A, Joshi RP, et al. Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: old perspective with a new angle[J]. Biochem Biophys Res Commun,2011,408(1):1-5.
- [16] 谢丽华. 糖末宁联合 α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变33例临床观察[J]. 中国现代药物应用,2013,7(17):119-120.
- [17] 孟丽,文重远. 艾塞那肽对糖尿病自主神经病变患者血清氧化应激和心率变异性的影响[J]. 医学综述,2013,19(18):3383-3386.
- [18] 董丽红,朱筠. 2型糖尿病患者同型半胱氨酸水平与心率变异的相关性[J]. 中山大学学报:医学科学版,2013,34(4):563-567.
- [19] 陈勇,林芬. 复方丹参滴丸治疗2型糖尿病致心脏自主神经病变的疗效观察[J]. 中国药师,2014,17(1):112-114.

收稿日期:2013-11-08

· 全科医学论著 ·

2种流程模式对不同手术方式下的结直肠癌患者围术期的影响

钟志凤, 杜金林, 张天明, 王庆华

摘要: **目的** 比较传统模式(TC)与快速流程模式(FT)对不同手术方式下的结直肠癌患者围术期的影响。**方法** 选择2011年8月—2012年8月期间入住金华市中心医院的结直肠癌患者100例,按照随机分组的方法分为快速流程模式(FT)组与传统模式(TC)组,比较2组患者在基线资料(包括性别构成、平均年龄、TNM分期、分化程度、组织学类型、肿瘤位置、内科并发症发生率以及ASA分级等方面)、手术情况(包括手术名称、手术时间以及术中出血情况等)以及术后早期恢复情况(观察指标包括术后住院时间、首次经口进食时间以及并发症、监督各项FT环节等)方面的差异。**结果** ①FT组与TC组在性别构成、平均年龄、TNM分期、分化程度、组织学类型、肿瘤位置、内科并发症发生率以及ASA分级等方面相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。②FT组与TC组在手术类型的构成比、手术时间方面相比,差异无统计学意义($P>0.05$),但是2组在术中出血量方面,差异具有统计学意义($P<0.05$)。③FT组患者首次下床时间、首次经口进食时间、首次排气时间、术后住院时间均明显小于TC组,2组相比差异具有统计学意义($P<0.05$);2组术后2周病死率及再入院率均为0;FT组并发症总发生率明显小于TC组,2组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$),但是2组一般并发症与手术并发症发生率相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 快速流程模式(FT)能够促进不同手术方式下的结直肠癌患者的早期康复,有效降低并发症的发生率,缩短患者住院时间,且能够随着FT环节完成度的不断增加而取得更加显著的临床疗效,值得在临床上加以推广并应用。

关键词: 传统模式(TC);快速流程模式(FT);结直肠癌;围术期;影响

中图分类号: R735.3 R730.56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0847-04

Effect of perioperative traditional care and fast-track care on patients undergoing colorectal cancer surgery

ZHONG Zhi-feng, DU Jin-lin, ZHANG Tian-ming, et al. Department of Coloproctological Surgery, Central Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To compare the effects of perioperative traditional care(TC) and quick-track(FT) care on patients undergoing colorectal cancer surgery. **Methods** Between August 2011 and August 2012, 100 patients with colorectal cancer were selected in our hospital and were randomly divided into the traditional care(TC) group and fast-track(FT) perioperative care program group. The baseline data(including gender composition, average ages, TNM staging, differentiation degree, histological type, tumor location, the incidence of complication and ASA grading), surgery status(including the type of surgery, duration and bleeding during operation) and recovery status at early stage after operation(including the length of stay in hospital after surgery, time for dieting through mouth for the first time, complication) were compared between FT and TC group. **Results** ①There was no statistical significance in baseline data between FT group and TC group($P>0.05$). ②There was statistical significance in the bleeding volume during the operation($P<0.05$), but not in the constituent ratio and duration of operation($P>0.05$) between the two groups. ③The time in bed, time for dieting through mouth for the first time, exhaust time for the first time and hospital stay in FT group were obviously shorter than those of the TC group($P<0.05$). The case fatality ratios and readmission ratios of both groups were zero 2 weeks after surgery. The total incidence of complications in FT group was lower than that in TC group, with statistical significance($P<0.05$). However, there were no differences between the common complications and operative complications($P>0.05$). **Conclusion** FT can promote the early rehabilitation of patients undergoing colorectal cancer surgery, reduce effectively the incidence of complications, shorten in-hospital time, and achieve more remarkable clinical curative effect with the procedure of FT, it is worth in clinical promotion and application.

Key words: Traditional care; Fast-track perioperative care; Colorectal cancer; Impact

快速流程模式(Fast-track, FT),也可以称之为“快速手术流程”或者“快速康复”^[1],指的是通过围术期有效的流程改变,在患者病理及生理变化的基础上而实行的一系列术前、术中以及术后综合管理策略。它是一种将外科、麻醉、护理等学科的研究证据整合的一

种新理念,是优化临床措施、减少应激、促进患者早日康复、减少并发症和缩短住院时间的实践过程^[2-3]。经临床证实表明,FT能够有效促进直肠癌患者术后康复、缩短术后住院时间以及减小术后并发症的发生率等^[4-7],同时还减少心功能不全、下肢静脉血栓及肺部感染等的发生^[8],但是能够最终成功将快速流程模式应用于外科临床实践,取决于三大要素,即优化术后镇痛、早期离床活动及促进肠功能的恢复^[2]。本研究主要探讨了传统模式(TC)与FT对不同手术方式下

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(201223212)

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院结直肠肛门外科

通讯作者:钟志凤, E-mail: zhifengzhong123@163.com

的结直肠癌患者围术期的影响,现将具体的研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2011年8月—2012年8月入住我院的100例结直肠癌患者的临床资料,将本组患者按照随机分组的方法随机地均分为FT组与TC组,FT组男性28例,女性22例,年龄32~85岁,平均年龄(60.13±7.82)岁,TNM分期:I期为5例,II期为21例,III/IV期为24例,分化程度:低分化16例,中/高分化34例,组织学类型:腺癌33例,黏液腺癌17例,美国麻醉医师联合会(ASA)病情分级:I级4例,II级26例,III级18例,IV级2例。内科合并症:高血压15例,心血管疾病6例,肺功能障碍19例,肾疾病10例,手术类型:右半结肠切除术3例,左半结肠切除术2例,乙状结肠癌根治术9例,直肠癌根治术36例。TC组男性30例,女性20例,年龄30~82岁,平均年龄(62.38±10.87)岁,TNM分期:I期为4例,II期为26例,III/IV期为20例,分化程度:低分化17例,中/高分化33例,组织学类型:腺癌35例,黏液腺癌15例,美国麻醉医师联合会(ASA)病情分级:I级6例,II级20例,III级20例,IV级4例,内科合并症:高血压11例,心血管疾病9例,肺功能障碍12例,肾疾病18例,手术类型:右半结肠切除术6例,左半结肠切除术2例,乙状结肠癌根治术6例,直肠癌根治术36例。比较2组患者的年龄、TNM分期、分化程度、组织学类型、肿瘤位置、内科并发症发生率、ASA分级以及手术类型等方面,差异无统计学意义($P>0.05$),故2组患者基本资料情况相近,具有可比性。

1.2 排除标准 ①拒绝参与研究的患者;②拒绝治疗方案的患者;③结直肠癌复发需要重新进行手术的患者;④经病理学诊断为多原发癌的患者;⑤剔除对FT方案有禁忌的患者,包括对术后早期出现有禁忌以及

可能延长住院时间、急诊手术、结直肠癌手术失败以及心、肺、肝、肾等器官功能严重异常者^[9]。

1.3 干预方式 FT患者组采用FT模式进行围术期管理:术前书面以及口头通知患者,术后1~3d平均补液量在2L以内,胃管术后1d内拔出,尿管结肠术后1d内拔出,直肠术后3d拔出,引流管术后1d内拔出,术后第1天于床边活动,第2天下床行走,术后24h内进饮水或浓茶水,耐受者48h后进食。TC患者组主要采用常规的模式进行围术期管理^[10]:术前未进行任何沟通,术后1~3d补液量超过2L,胃管待肠功能恢复之后拔出,尿管结肠术后3~5d拔出,直肠术后5~7d拔出,引流管安置时间超过1d,首次排气后才进流质食物。

1.4 观察指标 本研究主要观察指标包括:①基线资料:包括性别构成、平均年龄、TNM分期、分化程度、组织学类型、肿瘤位置、内科并发症发生率以及ASA分级等方面;②手术情况:包括手术类型、手术时间以及术中出血情况等;③术后观察指标:包括术后住院时间、首次经口进食时间以及并发症、监督各项FT环节等^[11]。

1.5 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件包进行统计学分析,计量资料采用独立样本 t 检验和Wilcoxon秩和检验,分类资料采用 χ^2 检验或者Fisher精确检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组手术情况对比 见表1。FT组与TC组在手术类型的构成比(包括右半结肠切除术、左半结肠切除术、乙状结肠癌根治术以及直肠癌根治术)、手术时间方面相比,差异无统计学意义($P>0.05$),但是2组在术中出血量方面,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表1 FT组与TC组结直肠癌手术情况比较($n, \%$)

组别	例数	手术类型				手术时间 ($\bar{x} \pm s, \text{min}$)	术中出血量 ($\bar{x} \pm s, \text{ml}$)
		右半结肠切除术	左半结肠切除术	乙状结肠癌根治术	直肠癌根治术		
FT组	50	3(6.00)	2(4.00)	9(18.00)	36(72.00)	106.23±22.19	29.18±2.98
TC组	50	6(12.00)	2(4.00)	6(12.00)	36(72.00)	118.91±33.89	49.77±14.20
χ^2 或 t 值				1.202 ^a		1.782	6.775
P 值				>0.05		>0.05	<0.05

注:^a为 χ^2 值。

2.2 2组患者康复指标与并发症发生情况对比 见表2。由下表可知,FT组与TC组在康复指标(首次排气时间、首次下床时间以及首次经口进食时间)及并发症总发生率方面的差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),但是2组在一般并发症发生率(肠梗阻、谵妄、尿路感染、肺部感染、应激性溃疡)及手术并发症(切口感染、切口液化、吻合口瘘)发生率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 FT主要环节完成情况分析 FT患者组中,患者均全部采用了限制液体策略,但是其他环节却未完全实施:下床活动35例(占70.00%),经口进食31例

(占62.00%),胃管管理44例(占88.00%),引流管安置30例(占60.00%)以及尿管安置14例(占28.00%)。

3 讨论

快速流程是近年来在国外研究较为深入的一种多学科医疗流程模式,FT是应用现有的临床成熟理论,采用各种循证医学已证实有效的方法,减少术中创伤,改良围手术期各项措施,减少机体应激反应,促进术后康复的有效方式。主要包括术前准备、术中处理及术后处理三方面。FT是近年普通外科治疗领域中刚开

始进入的一个全新概念,其根据患者腹部手术过程中新出现的病理和生理特点,进而对围手术期多项处理方法进行全方位改良、优化及重新组合,来达到降低手术应激,维护脏器功能,减少术后并发症,缩短住院时间,最终达到促进患者尽快康复的目标。随着社会发

展和生活节奏的加快,快速流程概念应运而生。术中微创是关键环节之一。微创手术是对手术操作技术这个关键环节的改变和创新,是整个快速流程中的中心环节,将当前的各种微创技术与快速流程结合,能够进一步凸显 FT 在手术上的优势。

表2 FT组与TC组结直肠癌患者康复指标与并发症发生情况比较($n_1=50$)

组别	首次排气 时间(d)	首次下床 时间(d)	首次经口进食 时间($\bar{x} \pm s, d$)	术后住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	并发症总发生率 (n, %)	一般并发症 发生率(n, %)	肠梗阻(n, %)
FT组	3.78 ± 1.03	1.92 ± 0.98	2.44 ± 0.99	9.21 ± 1.66	6(12.00)	4(8.00)	1(2.00)
TC组	4.60 ± 1.70	2.95 ± 1.18	3.70 ± 1.56	13.01 ± 1.98	15(30.00)	8(16.00)	2(4.00)
χ^2 或 t 值	4.002 ^a	8.993 ^a	10.182 ^a	12.367 ^a	10.112	1.227	0.778
P 值	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

组别	谵妄 (n, %)	尿路感染 (n, %)	肺部感染 (n, %)	应激性溃疡 (n, %)	手术并发症 发生率(n, %)	切口感染 (n, %)	伤口液化 (n, %)	吻合口瘘 (n, %)
FT组	2(4.00)	1(2.00)	0(0)	0(0)	5(10.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)
TC组	2(4.00)	0(0)	2(4.00)	2(4.00)	7(14.00)	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)
χ^2 或 t 值	0.929	0.556	0.773	0.668	0.998	0.777	0.565	0.887
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:^a为 t 值。

在临床实践中因为不同解剖因素和肿瘤病理学改变,针对结直肠癌的外科治疗手段较多,选择不同的手术方式其术后康复情况可能会有明显的差异^[12]。而术后限制补液策略在结肠癌切除术后康复中的优势,促使研究者观察其在直肠癌切除术后是否能达到同样的效果,并进一步了解限制补液对不同手术策略下患者术后康复情况的影响^[13-16]。有关微创手术的研究早于 FT,其减轻炎症反应的效果已得到证明,而且微创手术优势的表现形式也是痛苦小、并发症少、住院时间短等,和如今 FT 加速康复的临床指标如出一辙,甚至有学者认为 FT 的出现与微创手术的发展有很大关系。于是产生一个问题:患者快速康复是 FT 的综合作用还是微创手术单独的作用?那些不同于传统的围手术期管理有没有减轻炎症反应的作用?因此,只有在研究中将微创手术这个对炎症反应水平产生重大影响的干预因素去除后,方可切实评价围手术期管理的作用。目前认为禁食、肠道准备、胃肠减压、引流、导尿以及卧床等常规围手术期管理环节和手术创伤一样,同时也是可导致应激/炎症反应的创伤因子。从循证医学的角度对这些有创因子逐一进行评价,证明既往对肠道准备质量的苛求并没有减少感染反而增高了吻合口漏的几率。

由于结直肠癌手术术后早期康复及住院时间长短与多种因素有关,包括手术创伤程度、术后肠麻痹时间长短、器官功能恢复情况,同时也受到胃管常规安置和限制经口进食的影响。FT 作为一种多模式的康复流程,综合了多种循证的围手术期管理环节,能够有效减轻手术应激和器官功能障碍,降低术后并发症的发生率,促进患者的早期康复,缩短住院时间,已经成为结直肠外科重要的围手术期管理方法之一。

本研究结果表明,FT 组与 TC 组在性别构成、平均年龄、TNM 分期、分化程度、组织学类型、肿瘤位置、内科并发症发生率以及 ASA 分级等方面相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);FT 组与 TC 组在手术类型的构成比、手术时间方面相比,差异无统计学意义($P >$

0.05),但是 2 组在术中出血量方面,差异具有统计学意义($P < 0.05$);FT 组与 TC 组在康复指标及并发症总发生率方面的差异具有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),但是 2 组在一般并发症发生率及手术并发症发生率方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究表明,在术前做好宣教,详尽告知患者的病情、可能采取的手术方式、康复各阶段可能的时间,让同类患者现身说法,增强患者的信心,让患者更好地配合医务人员完成手术,减少术中出血量。此外,本研究在基线一致条件下,在全身并发症方面,肠梗阻、谵妄、应激性溃疡、尿路感染、肺部感染等并发症的发生率相似,说明 FT 不会增加一般并发症的发生率,还可能减轻术后应激反应^[17-18]。同时,FT 组未发现肺功能障碍病例,这与 FT 组限制液体策略有关^[14],在一定程度上减轻了肺功能的负担,说明 FT 模式在结直肠癌患者中应用具有一定的安全性,甚至可带来理想的恢复效果。在手术并发症方面,切口感染、切口液化和吻合口漏的发生率在 FT 模式与传统组相似,说明 FT 模式微创化操作不会增加结直肠癌患者手术相关的并发症发生率,进一步说明其良好的安全性。术后早期康复方面,FT 组术后首次排气时间较传统组更早,这与 FT 的相关研究相符^[15]。本研究 FT 组进食时间明显早于传统组,且并未增加肠梗阻等并发症的发生率,说明结直肠癌患者较好地耐受了术后早期进食,这也是肠功能恢复的一种体现。并且早期进行肠内喂食,可以降低高分解代谢。FT 组患者首次下床活动早于传统组,说明结直肠癌患者能够耐受早期活动,充分的止痛是重要的方法;由于 FT 模式能够减小创伤,减轻炎症反应,为早期下床活动提供了条件,因此,早期下床的成功实施也意味着结直肠癌患者 FT 模式取得了较理想的效果。因此结直肠癌患者术后不需要长期的卧床休息,这将增加肌肉丢失,降低肌肉强度,损害肺功能及组织氧化能力,加重静脉淤滞及血栓形成,应想方设法增加患者术后的活动。在本研究中,FT 组术后住院时间(9.21 ± 1.66)d 与传统组术后住院时间(13.01 ± 1.98)d (下转第 910 页)

重组热休克蛋白 72 对体外培养大鼠肝细胞脂肪变性的影响

朱冬芳, 晏春根, 黄丹文

摘要: 目的 探讨重组热休克蛋白 72 (HSP72) 对体外 50% 胎牛血清培养的大鼠肝细胞脂肪变性及肝细胞损伤的影响。方法 SD 大鼠肝细胞分 4 组培养。①对照组: DMEM 培养液(不含血清)与多粘菌素 B; ②实验组 1: 对照组培养液中加 50% 胎牛血清; ③实验组 2: 对照组培养液中加 50% 胎牛血清与重组 HSP72; ④实验组 3: 对照组培养液中加重重组 HSP72。动态检测各组肝细胞内甘油三酯(TG)含量、脂肪变性率及悬液中 ALT、AST 含量。SPSS 11.5 软件统计分析实验结果。结果 对照组肝细胞内 TG 含量及悬液中 ALT、AST 含量无显著变化(均 $P > 0.05$), 肝细胞脂肪变性率为 0。实验组 1、2 肝细胞脂肪变性明显, 肝细胞内 TG 及悬液中 ALT、AST 含量较对照组均显著升高(均 $P < 0.01$), 且与其它组比较实验组 2 变化更为显著($P < 0.01$); 实验组 3 肝细胞内 TG 无明显变化($P > 0.05$), 肝细胞脂肪变性率为 0, 但悬液中 ALT、AST 含量却较对照组有显著升高(均 $P < 0.01$)。结论 重组 HSP72 能导致肝细胞损伤, 但不能诱导肝细胞脂肪变性; 重组 HSP72 能加重 50% 胎牛血清所诱导的肝细胞脂肪变性及肝细胞损伤。

关键词: 重组热休克蛋白 72; 肝细胞; 脂肪变性

中图分类号: R575 R329.26 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0850-03

Effect of recombinant heat shock protein 72 on rat hepatic steatosis in vitro culture ZHU Dong-fang, YAN Chun-gen, HUANG Dan-wen. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To explore the role of recombinant heat shock protein 72 (HSP72) in the steatosis and injury of rat hepatocytes in vitro with 50% fetal bovine serum culture. **Methods** SD rat hepatocytes were cultured in four culture solutions. Control group was with DMEM culture fluid (without serum) and Colistin B; Experimental group 1 was with 50% fetal bovine serum based on the solution of the control group; Experimental group 2 was with 50% fetal bovine serum and HSP72 based on the solution of the control group; Experimental group 3 was with HSP72 based on the solution of the control group. The levels of triglyceride (TG) in hepatocytes, the steatosis rates of culture hepatocytes, and the levels of ALT and AST in the culture suspension were detected timely. The experiment data was compared and analyzed by SPSS 11.5 software. **Results** The steatosis rates and levels of TG in hepatocytes, and the levels of ALT and AST in the culture suspension did not change significantly in the control group ($P > 0.05$). After being cultured, the steatosis rates and the levels of TG in culture hepatocytes, and the levels of ALT and AST in the cell culture suspension were markedly elevated in experimental group 1 and experimental group 2 ($P < 0.01$ vs control group), and that of more in experiment group 2 ($P < 0.01$ vs. other groups). In experiment group 3, the hepatocytes steatosis rates and TG levels did not change significantly ($P > 0.05$), but the levels of ALT and AST in the culture suspension were significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Recombinant HSP72 not only caused hepatocytes injury in vitro, but also increased 50% fetal bovine serum-induced hepatocytes steatosis and liver cell damage. However, recombinant HSP72 did not alone induce cultured hepatocytes steatosis.

Key words: Recombinant heat shock protein 72; Hepatocytes; Steatosis

已有的研究表明, 非感染性炎性应答是非酒精性脂肪性肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 发生发展的重要因素, 内质网应激可能通过炎性损伤、脂质代谢失调等参与 NAFLD 的发病^[1-2], 但其确切机制尚未明了。有学者发现, 与脂肪性肝病相类似, 存在持续的内质网应激及慢性炎性损伤的糖尿病^[3-4]、冠心病^[5-6]、高血压^[7] 患者的外周血中有高水平热休克蛋白 72 (Heat shock protein 72, HSP72) 的表达; 前期研究发现^[8], 释放至细胞外的 HSP72 介导的炎性应答参与人类 NAFLD 的发生发展。本文探讨重组 HSP72 对

体外培养的大鼠肝细胞脂肪变性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 清洁级 SD 雄性大鼠, 质量 (200 ± 50) g, 购于浙江大学医学院实验动物中心。胰蛋白酶、多粘菌素、50% 胎牛血清购于 Sigma 公司; IV 型胶原酶购于 Worthington Biochemical 公司; DMEM 培养基 (不含血清)、细胞裂解液购于 GIBCO 公司; 重组 HSP72 蛋白由本实验室制备^[9]。

1.2 肝细胞分离培养 大鼠以 3 μl/g 剂量 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉后, 腹部以 75% 酒精消毒、去毛后移至超净台, 切开皮肤, 暴露门静脉和下腔静脉, 于下腔静脉胸段后插入静脉套管针以动脉夹固定, 剪开门静脉, 同时排空套管针内的空气, 向肝脏灌注 37 °C 预热的原位灌注液, 流速 30 ml/min。约 15 ~ 20 min 后,

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (Y2100961)

作者单位: 312000 浙江省绍兴文理学院附属医院检验科 (朱冬芳); 消化内科 (晏春根); 绍兴文理学院医学院 (黄丹文)

通讯作者: 晏春根, E-mail: ycg28@163.com

肝脏变为灰白色即停止灌注;换用37℃预热的胶原酶缓冲液灌注,流速为15 ml/min,待肝脏表面出现裂痕时停止灌注。取下肝脏,撕开肝包膜,将肝细胞刷入预冷的PBS液中,过100目筛;37℃水浴预孵育30 min,冰浴冷却至4℃,过200目筛;以350 r/min离心2 min,细胞沉淀物用PBS缓冲液重悬;上述洗涤过程重复2次,最后将肝细胞重悬于RPMI-1640培养基。经PAS染色鉴定、台盼蓝法检测细胞存活率,活细胞数 $\geq 95\%$ 方可用于实验。调整细胞密度为 $2.0 \times 10^5/L$,接种于24孔(每孔1 ml)及96孔(每孔0.1 ml)培养板内,37℃、50 ml/L CO₂的细胞培养箱中培养24 h后用于以下实验。

1.3 实验分组 上述肝细胞分成4组培养。①对照组:加入DMEM培养液与多粘菌素B;②实验组1:加入DMEM培养液、多粘菌素B与50%胎牛血清;③实验组2:加入DMEM培养液、多粘菌素B、50%胎牛血清与重组HSP72;④实验组3:加入DMEM培养液、多粘菌素B与重组HSP72。各组肝细胞均在37℃、5% CO₂培养箱中继续孵育72 h,动态检测肝细胞内甘油三酯(TG)含量、脂肪变性率及培养悬液中ALT、AST含量。

1.4 肝细胞脂肪变性的检测

1.4.1 TG测定 将待测细胞种植于6孔板内,胰酶消化,离心并PBS缓冲液冲洗后,加入细胞裂解液,震荡,冰上放置30 min,细胞充分裂解后,4℃、14 000 rpm离心10 min。上清液加异丙醇萃取后,甘油-3-磷酸氧化酶法检测其中TG的含量。

1.4.2 油红O染色 各组肝细胞在不同时间点培养后,分别做以下处理:PBS缓冲液洗3次,4%中性甲醛固定15 min,加油红O试剂染色15 min,60%异丙醇洗3次,苏木素染核5 min,洗去染色液后,镜下观察细胞内的脂滴并对脂肪变性的细胞计数。结果判定标准:以细胞质内出现红色的脂滴为脂肪变性细胞。高倍镜下计数脂肪变性肝细胞,每研究组计数5组,每组100个肝细胞,以5组脂肪变性肝细胞数的 $(\bar{x} \pm s)$ 表示肝细胞脂肪变性率。

1.5 ALT、AST检测 生化分析仪检测不同培养时间肝细胞悬液ALT、AST含量。

1.6 统计学方法 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,2组计量资料比较用 t 检验,多个样本均数比较采用方差分析,统计学处理用SPSS 11.5软件,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝细胞形态学观察及油红O染色 低倍镜下可见新分离的大鼠肝细胞晶莹透亮,呈圆球形,折光性强,有立体感,台盼蓝染色计数显示健康肝细胞的比例平均为97%。各组肝细胞油红O染色后的镜下观:对照组(图1,见封三)与实验组3各时间点肝细胞内均未见红染的脂滴;实验组1在培养48 h、72 h后出现较

明显的肝细胞脂肪变性,胞质内有许多红染的脂滴,但仍可见肝细胞形态(图2,见封三);实验组2则培养后24 h即出现非常明显的肝细胞脂肪变性,胞质内有弥漫红染的脂滴,且细胞变圆,核大,部分细胞核被挤到一侧,类似印戒样改变(图3,见封三)。对照组、实验组3各时间点肝细胞脂变率均为0;实验组1培养24 h肝细胞脂肪变率为0,48 h、72 h肝细胞脂变率分别为 (34.62 ± 10.19) 、 (62.13 ± 14.27) 个;实验组2培养24 h、48 h、72 h肝细胞脂变率分别为 (27.26 ± 6.71) 、 (53.84 ± 9.05) 、 (96.39 ± 23.82) 个。

2.2 肝细胞内TG含量 正常肝细胞内只有少量TG存在,4组肝细胞在0 h时TG含量差异无统计学意义($F = 1.27, P > 0.05$);对照组与实验组3在培养过程中的不同时间点肝细胞内TG含量差异无统计学意义($F = 2.35, P > 0.05$);实验组1中,随着培养时间的延长,肝细胞内的TG含量不断增多,且24 h、48 h、72 h时间点TG含量均显著高于对照组相应时间点的含量($t_{24h} = 6.53, P < 0.01$; $t_{48h} = 9.41, P < 0.01$; $t_{72h} = 13.27, P < 0.01$),说明50%胎牛血清成功诱导了肝细胞脂肪变性。实验组2中,随着培养时间的延长,肝细胞内TG含量不断增多,且该组不同时间点肝细胞TG含量均显著高于其它3组对应时间点肝细胞TG含量($F_{24h} = 5.74, P < 0.01$; $F_{48h} = 11.36, P < 0.01$; $F_{72h} = 21.08, P < 0.01$)。见表1。

表1 培养肝细胞内不同时间点TG含量[mg/(10⁷ cell), $n_i = 6$]

组别	0 h	24 h	48 h	72 h
对照组	1.08 ± 0.37	1.16 ± 0.42	1.19 ± 0.51	1.20 ± 0.46
实验组1	1.12 ± 0.61	2.93 ± 0.64 ^a	4.38 ± 1.14 ^a	7.32 ± 1.79 ^a
实验组2	1.16 ± 0.52	3.76 ± 1.27 ^b	7.41 ± 2.08 ^b	10.17 ± 2.14 ^b
实验组3	1.10 ± 0.43	1.15 ± 0.41	1.17 ± 0.36	1.18 ± 0.61

注:与对照组及实验组3比较,^a $P < 0.01$;与其他组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 肝细胞悬液中ALT、AST含量 各组培养的肝细胞悬液中均有一定的ALT、AST含量,各组0 h时ALT、AST含量差异无统计学意义($F_{ALT} = 1.72, P > 0.05$; $F_{AST} = 2.06, P > 0.05$),且对照组在培养过程中不同时间点的肝细胞悬液中ALT、AST含量仍无显著变化($F_{ALT} = 0.96, P > 0.05$; $F_{AST} = 1.29, P > 0.05$)。随着培养时间的延长,各实验组肝细胞悬液中ALT、AST含量不断增多,且24 h、48 h、72 h时间点ALT、AST含量均显著高于对照组相应时间点的含量(ALT: $F_{24h} = 5.18, P < 0.01$; $F_{48h} = 9.05, P < 0.01$; $F_{72h} = 14.72, P < 0.01$; AST: $F_{24h} = 6.07, P < 0.01$; $F_{48h} = 11.24, P < 0.01$; $F_{72h} = 18.09, P < 0.01$),而实验组2不同时间点肝细胞悬液中ALT、AST含量升高尤为显著(与其它各实验组相应时间点比较,ALT: $F_{24h} = 5.04, P < 0.01$; $F_{48h} = 12.58, P < 0.01$; $F_{72h} = 17.04, P < 0.01$; AST: $F_{24h} = 6.13, P < 0.01$; $F_{48h} = 8.68, P < 0.01$; $F_{72h} = 10.35, P < 0.01$)。见表2。

3 讨论

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是模式识别受体,主要识别细菌脂多糖、脂蛋白等外源性配体,其启动的炎性应答在先天及获得性免疫中的作用已成为近几年研究的热点。随着研究深入,目前认为,TLRs不仅识别外源性配体,而且识别细胞坏死或裂解后释放的HSPs、透明质酸等内源性“危险分子”,其启动的炎性应答可能是脂肪性肝病、糖尿病、高血压及冠心病等多种慢性疾病发生发展的重要机制^[10-11]。因此,调控内源性分子与TLRs表达或阻断其后的信号通路可能有助于减弱或阻抑脂肪性炎性肝损伤;深入研究HSP72调控TLRs信号通路的机制无疑对减少NAFLD疾病的发生、发展具有重要意义。

表2 肝细胞悬液中ALT、AST含量[U/(10⁷ cell), n_i = 6]

组别	项目	0 h	24 h	48 h	72 h
对照组	ALT	11.36 ± 3.16	12.14 ± 2.68	12.61 ± 4.57	13.84 ± 3.72
	AST	13.67 ± 2.36	14.35 ± 6.81	14.72 ± 6.31	15.18 ± 3.38
实验组1	ALT	11.58 ± 3.58	28.71 ± 4.16 ^a	37.48 ± 5.09 ^a	46.32 ± 6.35 ^a
	AST	12.29 ± 3.66	31.39 ± 4.62 ^d	35.41 ± 5.73 ^d	42.56 ± 6.84 ^d
实验组2	ALT	10.63 ± 3.07	59.13 ± 4.28 ^b	75.24 ± 9.46 ^b	87.36 ± 11.83 ^b
	AST	13.48 ± 2.31	49.27 ± 5.84 ^e	67.37 ± 10.77 ^e	74.38 ± 13.35 ^e
实验组3	ALT	9.48 ± 2.25	30.57 ± 3.63 ^c	41.52 ± 4.27 ^c	43.16 ± 6.13 ^c
	AST	12.37 ± 2.26	32.54 ± 4.37 ^f	43.67 ± 3.74 ^f	48.09 ± 2.06 ^f

注:与对照组比较,^aP < 0.01, ^cP < 0.01, ^dP < 0.01, ^fP < 0.01;与实验组1比较,^bP < 0.01, ^eP < 0.01。

内质网应激时,其应激蛋白表达显著升高。HSPs不仅表达于细胞内,而且可表达于细胞表面及分泌至细胞外。不同部位HSPs功能不一样,如:细胞内HSPs一般起保护作用,如抗凋亡、抑制基因表达、调节细胞周期性增殖及抗炎等活性;细胞表面HSP72能特异结合NK细胞;而细胞外HSPs功能则主要为:①介导抗原递呈细胞对HSPs相关抗原肽的摄取和递呈;②作为内源性危险信号启动细胞应激和免疫组织损伤;③结合并调节病原相关分子模式分子诱导的TLRs信号通路,如增强黏附分子、协同刺激分子表达,促进细胞因子、趋化因子释放等。由于细胞外HSPs免疫调节功能的发现,目前掀起了对这类古老蛋白家族的研究热潮。HSP70家族在绝大多数物种中普遍存在,被认为是整个进化史中最保守的蛋白之一,包括结构型HSP73和诱导型HSP72^[4]。由于正常细胞很少甚至不表达HSP72,而应激时却明显增加,因此,HSP72是目前国内外该研究中最深入的一种。

笔者前期的动物模型体内研究结果表明^[8],释放至细胞外的HSP72介导的炎性应答参与了NAFLD的发生发展。然而,目前为此,重组HSP72在体外培养环境下对体外高脂血清培养肝细胞的脂肪变性及细胞损伤的作用如何尚未见研究报道。

实验结果表明,在50%胎牛血清环境下肝细胞培养24h即出现较明显的脂肪变性及肝细胞损伤,且随着时间延长,肝细胞变性及肝细胞损伤更为明显;培养环境中若同时加入50%胎牛血清与重组HSP72蛋白,则肝细胞变性及肝细胞损伤比单纯50%胎牛血清培

养的肝细胞更为显著;然而,培养环境中若仅加入重组HSP72蛋白,肝细胞未见明显的脂肪变性,肝细胞内TG含量无明显增加,但随着培养时间延长,肝细胞损伤却越来越明显。因此,重组HSP72虽然不能直接诱导肝细胞脂肪变性,但能诱导肝细胞损伤,并能加重50%胎牛血清诱导的肝细胞脂肪变性及肝细胞损伤。

笔者前期的在体研究发现^[8],NAFLD发生发展中存在慢性炎性损伤,细胞外HSP72含量增多及肝细胞Toll样受体4表达显著增强,提示释放至细胞外的HSP72可能介导Toll样受体4启动的炎性应答而参与NAFLD的发生发展;然而,本研究所发现的重组HSP72蛋白诱导体外培养肝细胞损伤及加重50%胎牛血清诱导的肝细胞脂肪变性及肝细胞损伤是否也通过激活Toll样受体4表达,进而启动Toll样受体炎性信号通路而加重肝细胞脂肪变性及肝细胞损伤尚需进一步相关研究证实。

参考文献

- [1] Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, et al. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications [J]. Gut Liver, 2012, 6(2): 149-171.
- [2] Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Increased tenascin C and Toll-like receptor 4 levels in visceral adipose tissue as a link between inflammation and extracellular matrix remodeling in obesity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10): E1880-1889.
- [3] Gülden E, Ihira M, Ohashi A, et al. Toll-like receptor 4 deficiency accelerates the development of insulin-deficient diabetes in non-obese diabetic mice [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75385.
- [4] Morteza A, Nakhjavani M, Larry M, et al. Heat shock protein 70 and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a matched case control study [J]. Cell Stress Chaperones, 2013, 18(6): 815-819.
- [5] Cole JE, Kassiteridi C, Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis: a "Pandora's box" of advances and controversies [J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(11): 629-636.
- [6] Lu TS, Lim K, Molostvov G, et al. Induction of intracellular heat-shock protein 72 prevents the development of vascular smooth muscle cell calcification [J]. Cardiovasc Res, 2012, 96(3): 524-532.
- [7] Needham PG, Mikoluk K, Dhakarwal P, et al. The thiazide-sensitive NaCl cotransporter is targeted for chaperone-dependent endoplasmic reticulum-associated degradation [J]. J Biol Chem, 2011, 286(51): 43611-43621.
- [8] 黄丹文, 晏春根, 朱冬芳. 热休克蛋白72在非酒精性脂肪性肝病中的表达及作用 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30(4): 268-271.
- [9] 晏春根, 黄丹文, 任光圆, 等. 大鼠热休克蛋白72基因真核表达载体构建及在COS7细胞中的表达 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(18): 3357-3360.
- [10] Lawless MW, Greene CM. Toll-like receptor signaling in liver disease: ER stress the missing link [J]. Cytokine, 2012, 59(2): 195-202.
- [11] 朱林波, 傅庆国, 李鹏飞, 等. 热休克蛋白70联合含CpG寡核苷酸的免疫治疗作用 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(10): 1497-1499.

收稿日期: 2013-10-29

· 全科医学论著 ·

TETs 评估抗精神病药物对心血管功能影响的研究

陶云海, 施剑飞, 江长旺, 申变红, 朱春燕

摘要: 目的 探讨应用 TETs 评估服用抗精神病药物对患者心功能影响的作用, 为临床合理应用抗精神病药物提供依据, 并尽早发现患者潜在心功能障碍。方法 选择杭州市第七人民医院 2011 年 12 月—2013 年 2 月收治的 100 例服用利培酮片、喹硫平片、奥氮平片、阿立哌唑片及齐拉西酮胶囊进行治疗的患者作为研究对象, 每组各 20 例, 于患者服药前及服药 1 周、2 周、3 周后采用 Bruce 方案进行 TETs, 测定其达到亚极量心率所用时间或自感筋疲力尽所需时间, 并记录服药后不良反应情况。结果 服药前及服药 1 周后, 各组患者达到亚极量心率时间及终止试验时自我疲劳等级差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 服药 2 周及 3 周后各组患者达到亚极量心率时间显著降低, 终止试验时自我疲劳等级显著增高 ($P < 0.05$), 差异具有统计学意义。利培酮组较之其他组, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。并且利培酮组患者 2 周及 3 周后 TETs 阳性率也显著高于其他组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。不良反应方面, 奥氮平组血糖、血脂升高与其他组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 利培酮组血性激素水平显著高于其他组 ($P < 0.05$), 差异具有统计学意义。结论 TETs 可有效评估抗精神病药物对心血管功能的影响, 尽早发现潜在心功能障碍, 指导临床合理用药。

关键词: 运动平板试验; 心血管功能; 抗精神病药物; 不良反应

中图分类号: R54 R971.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0853-03

Study on the application of TETs to evaluate the effects of antipsychotic drugs on cardiovascular function TAO Yun-hai, SHI Jian-fei, JIANG Chang-wang, et al. Department of Psychiatry, Seventh People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To investigate the application of TETs to evaluate the effects of antipsychotic drugs on cardiac function in patients, and to provide the basis for the rational clinical use of antipsychotic drugs and discover the potential patients earlier. **Methods** From December 2011 to February 2013, 100 patients with antipsychotic drugs of our hospital were treated as the research object. The patients took TET following the BRUCE scheme before and after the treatment for 1 week, 2 weeks, 3 weeks, whose time of the submaximal heart rate or time of self fatigue. Besides, the adverse reactions of patients after taking the pills were recorded. **Results** Before and after the treatment 1 week, patients in each group the time of submaximal heart rate and termination test self fatigue level had no significant difference ($P > 0.05$). But after 2 and 3 weeks, the patients achieved submaximal heart rate time reduced significantly and self fatigue level significantly increased ($P < 0.05$), with statistical significance. **Conclusion** TETs can evaluate antipsychotic drugs on cardiovascular function effectively, we should discover the potential cardiac dysfunction as soon as possible and guide the clinical rational drug use.

Key words: TETs; Cardiovascular function; Antipsychotic drugs; Adverse reaction

临床实践中, 抗精神病药物导致的心血管不良影响及心源性猝死是患者死亡的主要原因, 因而, 评估服用抗精神病药物患者的心血管功能对于尽早发现其潜在心功能障碍、减轻心血管不良反应、降低患者死亡率具有重要意义^[1]。常规心电图等检测方法仅可反映安静状态下受检者心功能, 潜在心功能障碍者可无明显改变。但在一定负荷下, 心脏储备功能可被调动, 从而, 更加真实地反映其心功能, 更有助于发现早期心功能障碍者^[2]。基于此, 笔者采用 TETs 评估抗精神病药物对患者心功能影响, 探讨其评估价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院 2011 年 12 月—2013 年 2 月收治的 100 例服用抗精神病药物治疗的精神障碍者为研究对象。患者均符合我国精神障碍分类及诊断标

准, 并按照所服抗精神病药物分为 5 组, 每组各 20 例。其中, 男性 34 例, 女性 66 例; 年龄在 21 ~ 43 岁, 平均年龄 (38.5 ± 4.1) 岁; 平均病程为 (3.3 ± 1.9) 年。入组标准: 就诊于本院; 未服用过或入组前 1 个月内未服用抗精神病药物; 可配合进行 TETs; 年龄 20 ~ 45 岁, 性别不限; 半年内无精神活性物质滥用。排除既往高血压史、心脏病史、颅脑外伤、脑器质性疾病或其他系统重大疾病者, 静息状态下心电图心肌明显缺血性改变或心肌梗塞表现、严重心律失常者, 存在电解质平衡紊乱或服用强心苷类药物者, 体弱或活动不便不能配合 TETs 等。

1.2 试验方法

1.2.1 给药方法 利培酮平均用量为 (3.7 ± 0.8) mg/d, 最高剂量达 6.0 mg/d; 奥氮平平均剂量为 (16.5 ± 5.6) mg/d, 最高剂量为 20 mg/d; 喹硫平平均剂量为 (486.2 ± 119.3) mg/d, 最高剂量为 750 mg/d; 阿立哌唑平均剂量为 (19.9 ± 6.4) mg/d, 最高剂量为 30 mg/d; 齐拉西酮平均剂量为 (124.7 ± 20.1) mg/d,

基金项目: 2011 年浙江省医药卫生科技项目 (2011KYA135)

作者单位: 310013 浙江省杭州市第七人民医院精神科

通讯作者: 施剑飞, E-mail: shijf659293@163.com

最高剂量达 140 mg/d。各组患者均口服用药。

1.2.2 试验过程 试验前 2 h 内患者禁烟酒、禁食, 12 h 内避免剧烈的体力活动, 并停用洋地黄类等可能对试验结果产生较大影响的药物。分别于患者服药前及服药 1 周、2 周、3 周采用 Bruce 方案, 使用运动平板跑台(美国 GE 公司)及配套计算机测试分析软件进行 TETs。通过测量患者达到亚急性心率所需时间及其达到目标心率或终止试验时的自我疲劳等级, 判断患者心功能状态。试验过程中对患者血压、心电图进行检测。根据其目标心率及其他指征判定是否终止试验。对服药前及患者最好一次运动平板试验后血脂、血糖、心肌酶谱、血性激素及脑电图进行检测, 并采用 PAN-SS、TESS 对患者精神疾病情况及副反应情况进行评价^[3]。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 10.0 统计软件包对所得数据进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)形式表示, 采用 χ^2 检验及 t 检验对计量资料及计数资料进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 运动平板试验结果 分别于服药前、服药 1 周、2 周、3 周进行 TETs 评估患者心血管功能。服药前及 1 周后, 各组达到亚极量心率时间及其达到目标心率或终止试验时自我疲劳等级无显著差异($t_1 = 3.864, t_2 = 2.986, P > 0.05$); 服药 2 周及 3 周后较之前, 利培酮组患者达到亚极量心率时间显著降低, 达到目标心率或终止试验时自我疲劳等级显著增高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。服药 2 周及 3 周后, 利培酮组患者达到亚极量心率时间显著低于其他组患者, 终止试验时自我疲劳等级显著高于其他组, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。就 TETs 阳性率而言, 各组服药后阳性率显著高于服药前, 而利培酮组患者阳性率显著高于其他组患者, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.013, P < 0.05$)。各组患者服药前、后 TETs 结果, 见表 1。

2.2 不良反应情况 各组试验前脑电图及血糖、血脂、心肌酶谱和血性激素含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。最后一次试验后, 各组患者在上述指标方面差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在最后一次试验后, 奥氮平组血糖、血脂升高与其他组差异有统计学意义, 利培酮组血性激素水平显著高于其他组($P < 0.05$), 差异具有统计学意义; 各组心肌酶谱及脑电图情况较之试验前均有显著变化, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组最后一次试验后不良反应情况见表 2。

3 讨论

第二代抗精神病药物主要作用于多巴胺受体, 除此之外还具有较强的 5 羟色胺(5-HT₂)受体的阻滞作用, 因此被称为多巴胺(DA)-5-HT 受体拮抗剂(SDAs), SDAs 包括氯氮平、喹硫平、利培酮、奥氮平、

阿立哌唑和齐拉西酮^[5]。这一类药物较第一代抗精神病药物对锥体外系的不良反应轻, 可以有效治疗精神分裂症患者, 在临床上得到了广泛应用。在临床疗效显著的同时, 第二代抗精神病药物也会对心脏产生一些不良反应。这些药物具有抗胆碱能作用从而导致患者窦性心动过速, 反之通过 α_1 受体降血压, 引起反射性窦性心动过速等^[6-7]。第二代抗精神病药物还通过影响患者 K^+ 、 Mg^{2+} 通道及奎尼丁样作用, 可以使心电图出现可逆性非特异性改变^[8-9], 如 ST-T 波改变、T 波平坦或倒置, 甚至会出现 Q-T 间期延长和尖端扭转性室速。

表 1 各组服用抗精神病药物进行治疗的患者 TETs 结果比较

组别	例数	服药前		
		试验阳性率(%)	达亚极量心率时间(min)	平均自我疲劳等级
利培酮组	20	1(0.05)	16.34 ± 2.40	14.6
喹硫平组	20	2(0.10)	16.45 ± 2.22	14.7
奥氮平组	20	1(0.05)	16.48 ± 2.09	14.5
阿立哌唑组	20	1(0.05)	16.27 ± 2.16	14.8
齐拉西酮组	20	2(0.10)	16.53 ± 1.98	14.4
组别	例数	服药 1 周		
		试验阳性率(%)	达亚极量心率时间(min)	平均自我疲劳等级
利培酮组	20	5(0.25)	15.89 ± 3.14	15.3
喹硫平组	20	3(0.15)	16.07 ± 2.88	14.9
奥氮平组	20	3(0.15)	15.73 ± 2.91	15.5
阿立哌唑组	20	2(0.10)	15.84 ± 3.05	14.8
齐拉西酮组	20	3(0.15)	15.94 ± 3.11	14.9
组别	例数	服药 2 周		
		试验阳性率(%)	达亚极量心率时间(min)	平均自我疲劳等级
利培酮组	20	7(0.35)	12.02 ± 1.83 ^a	17.9 ^a
喹硫平组	20	4(0.20)	14.56 ± 2.03	16.4
奥氮平组	20	4(0.20)	13.97 ± 1.94	17.0
阿立哌唑组	20	4(0.20)	14.19 ± 2.11	16.8
齐拉西酮组	20	3(0.15)	14.44 ± 1.90	16.6
组别	例数	服药 3 周		
		试验阳性率(%)	达亚极量心率时间(min)	平均自我疲劳等级
利培酮组	20	11(0.55)	10.04 ± 1.67 ^a	18.8 ^a
喹硫平组	20	7(0.35)	11.68 ± 2.96	17.5
奥氮平组	20	5(0.25)	12.17 ± 2.12	17.1
阿立哌唑组	20	6(0.30)	12.23 ± 2.09	17.4
齐拉西酮组	20	7(0.35)	12.01 ± 1.99	17.8

注: 组间比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 2 最后一次试验后各组服用抗精神病药物进行治疗的患者不良反应情况比较($n, \%$)

组别	例数	血糖升高	血脂升高	心肌酶谱升高	血性激素升高
利培酮组	20	1(5.00)	2(10.00)	2(10.00)	5(25.00) ^a
喹硫平组	20	2(10.00)	3(15.00)	2(10.00)	1(5.00)
奥氮平组	20	6(30.00) ^a	5(25.00) ^a	1(5.00)	2(10.00)
阿立哌唑组	20	1(5.00)	3(15.00)	3(15.00)	2(10.00)
齐拉西酮组	20	1(5.00)	2(10.00)	2(10.00)	3(15.00)

注: 组间比较, ^a $P < 0.05$ 。

综上所述, 第二代抗精神病药物较传统抗精神病药物具有不良反应少等优点, 可以显著减轻精神分裂症患者的阳性症状, 改善患者阴性症状、情感症状和认

知损害,但是它还会引起精神分裂症患者的心功能改变,如心动过速、心动过缓、ST-T波改变、T波平坦或倒置等,同时具有多种多样的不良反应,其中氯氮平作为目前临床治疗精神分裂症的主要药物,其临床疗效显著且价格便宜,但是其可以引起粒细胞减少症,体重增加明显等严重不良反应,故目前临床上氯氮平不作为首选治疗精神分裂症的药物。而利培酮、奥氮平、齐拉西酮及喹硫平引起不良反应也较多,尤其在心脏方面的副反应临床上应加以注意。故我们需要对服用抗精神病药物的患者进行心功能的监测,但是普通的心电图只能反应患者静息状态的心功能。但是患者运动时的心功能状态检测还另需方法。

Bruce 在上世纪 50 年代提出借助活动平板进行运动试验,并制定、建立相应的试验标准方案开启了现代化运动试验。Bruce 方案也成为许多运动试验标准建立的基础^[10]。如今,Bruce 方案仍然是国内外最为常用的运动试验方案。由于冠状动脉具有强大的代偿能力,在机体代谢及耗氧量增加的情况下,冠状动脉通过其代偿作用,调动血流储备保证心肌获得足够的供氧而不出现心肌缺血症状^[11]。对于部分早期心肌供血不足、存在冠脉硬化或狭窄者,由于冠状动脉代偿能力及侧枝循环的建立,可无明显症状及心电图征象改变,故早期常较难发现。然而,TETs 通过建立不同的分级负荷,使受检者在运动状态下,短时间内心脏负荷增加,加之其本身冠脉存在病变,造成心肌供血与耗氧量之间严重不平衡,诱发或加重心肌缺血,心电图呈现出异常改变。TETs 作为心功能评价指标,可有效、客观、准确地对抗心绞痛药物改善心肌缺血、心绞痛阈值及提高运动耐量等进行评价,较之心电图,可对心功能及心律失常做出更可靠且定量地评估^[12]。它具有完全无创、操作简单的优点,运动平板试验不仅可以检查患者心电图,而且进一步检查患者心脏储备功能,可以较好的评价患者用药前后心功能情况。

本研究选用 Bruce 方案,采用 TETs 评估服用抗精神病药物对患者心功能影响即较短时间内运动负荷的增加使心脏负荷增加,通过心电图改变及患者达到亚极量心率时间评估心血管功能,达亚极量心率需要时间越长,心功能越好。此法可满足多数患者试验需要最大负荷,应用广泛,易于进行。但是,各负荷级别间运动量增加较大,一定程度上,增加了试验危险性^[13-14]。本研究中,5 组患者用药 2 周及 3 周后运动平板试验阳性数、自我疲劳等级较用药前显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。5 组患者用药 3 周后达亚极量心率所需时间较用药前显著缩短,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。利培酮组在服药 2 周、3 周后达到亚极量心率时间显著低于其他组患者,终止试验时自我疲劳等级显著高于其他组,且阳性率显著高于其他组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示利培酮对患者心血管功能影响较大,可能与奎尼丁样作用、药物抗胆碱药能作用及受体作用广泛有关,而不良反应方面,奥氮平在血糖血脂方面影响较大,而利培酮在性激素水平上影响较大^[15]。因而,在应用药物前,需详细询问家族史、既往史,并将服药可能产生的不良反应进行提醒。另外,鼓励患者定期进行预防性检查,尽早发现不良反应并处理。

参考文献

- [1] 徐安杰,陈美俊,李永东.运动平板试验过程中的临床观察与体会[J].中国实用医药,2013,7(3):116-117.
- [2] 章艳萍,张宏考,干艳捷.平板运动试验诱发室性心律失常对冠心病的诊断价值[J].临床误诊误治,2011,24(1):13-14.
- [3] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death[J]. N Engl J Med, 2009, 360(3):225-235.
- [4] 张辉,王艳琼,刘飞虎,等.住院精神分裂症患者抗精神病药物使用现状调查[J].海南医学,2011,22(14):123-125.
- [5] 崔菁.阿立哌唑与利培酮治疗首发精神分裂症的对照研究[J].中国药物与临床,2012,12(6):787-789.
- [6] 杨晓敏,张红霞,王慧芳,等.利培酮、奥氮平和喹硫平治疗未服药的精神分裂症患者的疗效和不良反应:1年自然观察研究[J].上海精神医学,2011,23(3):137-147.
- [7] Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM, et al. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs; The role of the autonomic nervous system[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2012, 135:113-122.
- [8] 兰庆榜,黄海燕,陶世武,等.3种非典型抗精神病药对精神分裂症患者心电图的影响[J].临床精神医学杂志,2011,21(4):267-269.
- [9] 邓文,徐彩霞,王建国,等.精神分裂症患者的的心率变异性影响因素研究进展[J].中国医药导报,2012,9(30):33-34,37.
- [10] 王晓燕,王丽英,张芹,等.运动平板试验心电图的变化与冠状动脉病变部位的关系探讨[J].医药论坛杂志,2013,23(6):1-2.
- [11] 汪洋.55例抗精神病药物的不良反应报告[J].安徽医学,2010,33(3):358-360.
- [12] 艾新忠,李亚雄.三种无创性检查对冠心病的诊断应用价值分析[J].医学临床研究,2008,25(6):1100-1101.
- [13] 关则宏,周山宏,洪洁新.平板运动试验评估冠心病指标优化的研究进展[J].上海交通大学学报,2011,31(2):248-252.
- [14] Sun JL, Han R, Guo JH, et al. The Diagnostic Value of Treadmill Exercise Test Parameters for Coronary Artery Disease[J]. Cell biochemistry and biophysics, 2013, 65(1):69-76.
- [15] 官丹蕊,卓东炳.第二代抗精神病药物不良反应的比较研究[J].海南医学,2011,22(11):46-48.

收稿日期:2013-08-08

急诊监护室脓毒症并发 ARDS 患者的临床特点及预后因素分析

刘洁泉, 支绍册, 洪广亮, 赵光举, 吴斌, 李萌芳, 邱俏檬, 卢中秋

摘要:目的 探讨急诊监护室(Emergency Care Unit, ECU)收住的脓毒症(Sepsis)并发 ARDS 患者的临床特点及预后影响因素。**方法** 调查2003 年1 月—2011 年9 月之间入住 ECU 的 107 例脓毒症并发 ARDS 患者临床资料, 总结其临床特点, 采用单因素分析以及多因素逐步 Logistic 回归, 分析其死亡相关危险因素。**结果** 107 例脓毒症并发 ARDS 患者中, 男性 71 例(66.4%), 女性 36 例(33.6%), 年龄(59.5 ± 16.0)岁, 器官衰竭数目(2.8 ± 1.0)个, 呼吸道是最常见感染源(49.5%, 53/107), 心血管疾病(34.6%, 37/107)是最常见的基础疾病; 总病死率 75.7% (81/107); 多因素逐步 Logistic 回归显示: 凝血功能障碍和多器官功能不全(MODS)是脓毒症并发 ARDS 患者死亡的独立危险因素, 血液净化和早期预防是其保护因素。**结论** 脓毒症并发 ARDS 的患者预后差, 病死率极高, 早期运用血液净化等多种抢救措施, 防止发生多器官功能衰竭及凝血功能障碍有益于降低脓毒症并发 ARDS 患者病死率。

关键词: 急诊监护室; ARDS; 脓毒症; 病死率

中图分类号: R601.2 R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0856-04

Analysis of clinical characteristics and prognostic factors in patients with sepsis complicated by acute respiratory distress syndrome in emergency care unit LIU Jie-quan, ZHI Shao-ce, HONG Guang-liang, et al. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical characteristics and prognostic factors in patients with sepsis complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS) in Emergency Care Unit (ECU). **Methods** The clinical data of 107 patients with sepsis complicated by ARDS in ECU from January 2003 to September 2011 were studied retrospectively to summarize its clinical characteristics. Single and multivariate Logistic regression analysis was employed to analyze the risk factors associated with mortality. **Results** There were 71 males and 36 females with a mean age of (59.5 ± 16.0) years old. The mean number of organ failure was 2.8 ± 1.0. The respiratory tract was the most common site of infections (49.5%), the cardiovascular disease (34.6%) was the foundation of the most common comorbidities. The overall mortality of septic shock concurrent ARDS was 75.70% (81/107). In stepwise logistic regression analysis, the number of failed organ and coagulation disorders was the risk factors associated with death. The hemopurification and length of stay were the protective factor. **Conclusion** The patients with sepsis complicated by ARDS have a poor prognosis with a high mortality. The early blood purification and other rescue measures can prevent organ failure and blood coagulation dysfunction, and then reduce their mortality.

Key words: Emergency Care Unit; Acute respiratory distress syndrome; Sepsis; Mortality rate

脓毒症并发 ARDS 的患者预后差, 近年来我国多中心研究报告显示, 各 ICU 脓毒症(Sepsis)并发 ARDS 病死率高达 50% ~ 90%^[1-3]。急诊监护室(Emergency Care Unit, ECU)是急诊危重病抢救的核心, 收治患者多具有起病急、进展快, 病情多样化、病情种类繁多等特点。目前, 脓毒症并发 ARDS 临床治疗预后普遍较差, 治疗方案以综合性对症支持治疗为主。为此, 回顾性总结我院急诊科 ECU 自 2003 年 1 月—2011 年 9 月收治的 107 例脓毒症并发 ARDS 患者的临床资料, 分析其死亡危险因素, 旨在急诊科早期识别, 早期干预, 改善脓毒症并发 ARDS 临床预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2003 年 1 月—2011 年 9 月期间

基金项目:浙江省“十二五”高校重点学科; 浙江省医学创新学科建设计划(11-CX26); 浙江省中医药重点学科建设计划(2012-XK-A28)

作者单位:325000 浙江省温州医科大学附属第一医院急诊医学中心

通讯作者:卢中秋, E-mail: lzq640815@163.com

入住我院 ECU, 符合脓毒症并发 ARDS 标准的患者 107 例。资料不完整、病史不详、不符合要求的病例均未纳入本研究。

1.2 临床诊断依据 ①脓毒性休克: 采取 2008 年拯救严重脓毒症与脓毒性休克治疗指南所制定的诊断标准^[4]。②多器官功能障碍综合征: 参照 Baue 等的诊断标准^[3], 呼吸功能衰竭诊断标准: 患者发生急性呼吸困难, 进行辅助呼吸 > 24 h, 动脉血氧分压/吸入氧浓度 (PaO₂/FiO₂) < 200; 肝功能衰竭: 患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT) > 正常 2 倍, 总胆红素 (T-bil) > 34.2 μmol/L; 肾功能衰竭: 患者血肌酐 (Scr) > 176.8 μmol/L; 中枢功能衰竭: 患者 Glasgow 评分 < 6 分; 凝血功能衰竭: 患者血小板 < 5 万/μl, 血纤维蛋白 < 2 g/L, 凝血酶原时间 > 15 s 以及出现纤维蛋白降解产物 > 20 μg/ml。

1.3 分析方法 设计表格, 回顾性分析所收集 107 例脓毒症并发 ARDS 患者的临床资料。①一般项目: 年龄、性别、病因、住院时间等; ②既往史、手术史、外伤史、慢性疾病史、过敏史、烟酒嗜好等; ③现病史: 起病诱因、时间、症状、患者意识状态、首发感染部位、并发

症、各器官衰竭出现的时间、器官衰竭个数等;④治疗方案:抗菌药物、血管活性药物、液体复苏方案、输血/血制品、抗凝药物、糖皮质激素、碳酸氢钠、机械通气方式、血液净化治疗等;⑤患者重要生化指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素、血肌酐(Scr)、凝血酶原时间、国际标准化比值、血小板计数、血纤维蛋白、纤维蛋白降解产物等;⑥患者预后:“好转”包括病情稳定后;“出院”;“死亡”包括院内死亡和因不可逆器官功能衰竭而致的自动出院。

1.4 统计学方法 所有资料均采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。其中,计量资料先进行正态性分析,非正态分布结果采取中位数和四分位数间距表示,比较使用 Wilcoxon 秩和检验;正态分布结果用($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数间的比较采用方差分析;计数资料采用率和构成比表示,比较用 χ^2 检验;脓毒症并发 ARDS 患者的主要死亡相关危险因素采用单因素分析后,选取 $P < 0.05$ 的因素进行非条件逐步 Logistic 回归,最终结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症并发 ARDS 患者一般临床特点 在符合脓毒症并发 ARDS 诊断标准的 107 例患者中(如表 1),男性 71 例(66.4%),女性 36 例(33.6%),平均年龄(59.5 ± 1.0)岁,ECU 治疗时间(9.2 ± 20.6)d,总住院时间(12.7 ± 28.8)d,器官衰竭数目(2.8 ± 1.0)个,;最常见首发感染部位为肺部 53 例(49.5%),肺部感染病死率(86.8%),消化道感染(89.7%),下肢蜂窝织炎感染(90.9%),病死率均较高。93 例(86.9%)患者具有基础疾病,其中最常见的基础疾病为心血管系统疾病(37 例,34.6%),具有恶性肿瘤基础病变(11/11,100%)和肝脏衰竭(12/14,85.7%)的患者病死率相对更高,需在临床中对相关患者加以重视。

2.2 脓毒症并发 ARDS 患者死亡的危险因素

2.2.1 单因素分析 将年龄、性别、基础疾病、总住院时间、ECU 居住时间、器官衰竭数目、贫血、气管切开、血液净化、机械通气、凝血障碍、烟酒嗜好、酸中毒、碳酸氢钠、血制品共 15 个因素统计后,进入分析。脓毒症并发 ARDS 患者存活组与死亡组相比较在基础疾病、总住院时间、ECU 治疗时间、器官衰竭数目、凝血障碍、血液净化、烟酒嗜好、碳酸氢钠等 8 个因素差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2.2 脓毒症并发 ARDS 患者死亡危险因素多因素分析 将上述单因素分析筛选出与预后明显相关的 5 个因素作多因素逐步 Logistic 回归(forward LR 法, $\alpha_{入} = 0.10$, $\alpha_{出} = 0.15$),再次筛选后得出回归方程。对于脓毒症并发 ARDS 患者,多器官衰竭和凝血功能障碍为危险因素($OR > 1$),血液净化和住院治疗时间大于 1 周是保护因素($OR < 1$), $P < 0.05$ 。见表 3。

3 讨论

3.1 脓毒症并发 ARDS 患者的临床特点 本样本中,

脓毒症并发 ARDS 患者总病死率为 75.7%,男性与女性病死率无明显差异,呼吸道是最常见感染源,消化道感染、下肢蜂窝织炎感染等也为重要病因。患者以并发心血管系统衰竭最为常见,但相比较而言,伴有恶性肿瘤、肝脏衰竭患者病死率更高。患者多数有基础疾病,心血管疾病是最常见的基础疾病,其次为内分泌疾病。多因素逐步 Logistic 回归显示:凝血功能障碍和多器官功能衰竭是患者死亡的独立危险因素,血液净化和住院时间是其保护因素。

表 1 脓毒症并发 ARDS 患者临床特点

项目	类别	例数(%)	死亡数(%)	
性别	男性	71(66.4)	55(77.5)	
	女性	36(33.6)	26(72.2)	
首发衰竭器官	呼吸系统	107(100.0)	81(75.7)	
	心血管系统	97(90.7)	59(60.8)	
	肾脏	37(34.6)	25(67.6)	
	血液系统	24(22.4)	14(58.3)	
	中枢神经系统	17(15.9)	10(58.8)	
	肝脏	44(41.1)	35(79.6)	
感染部位	肺部	53(49.5)	46(86.8)	
	消化道	29(27.1)	26(89.7)	
	下肢	11(10.3)	10(90.9)	
	腹腔	7(6.5)	6(85.7)	
	泌尿系	3(2.8)	1(33.3)	
	心血管	2(1.9)	1(50.0)	
	皮肤	1(0.9)	1(100.0)	
	子宫附件	1(0.9)	0(0)	
	基础疾病	心血管系统疾病	37(34.6)	30(81.1)
		内分泌疾病	18(16.8)	11(61.1)
肝病		14(13.1)	12(85.7)	
恶性肿瘤		11(10.3)	11(100.0)	
呼吸系统疾病		9(8.4)	7(77.8)	
泌尿系统疾病		7(6.5)	3(42.9)	
脑血管疾病		7(6.5)	5(71.4)	
自身免疫性疾病		6(5.6)	5(83.3)	
精神疾病		3(2.8)	2(66.7)	
消化系统疾病		2(1.9)	1(50.0)	
	无	14(13.1)	7(50.0)	

3.2 病死率 本研究结果提示脓毒症并发 ARDS 患者总病死率为 75.7%(81/107),男性与女性病死率无明显差异。国内一项急性呼吸窘迫综合征的回顾性研究^[1]统计提示,在 189 例 ARDS 患者中,轻、中、重度 ARDS 患者的病死率分别为 20.8%、45.1% 及 63.5%,均较本研究结果中脓毒症并发 ARDS 患者的总病死率为低。同时,本研究结果中患者总病死率与国内学者许玉娥^[5](66.7%)、张亮^[6](62.5%)的研究对比,也存在着一定差异。患者病死率差别的原因可能与采用不同的 ARDS 及脓毒症诊断标准,患者来源与构成,患者脓毒症并发 ARDS,采取不同治疗方案等因素有关。

3.3 病因 相关研究^[3,5-6]表明,在多数脓毒症患者中,呼吸道是最常见的感染源,肺部更是脓毒症炎症因子首先攻击的靶器官,因而病因学上,脓毒症并发 ARDS 的患者以肺部感染为最常见。本资料提示肺部感染为脓毒症并发 ARDS 最主要病因(49.5%),且病

死亡率高达 86.8%，研究结果亦支持这一结论。同时，本研究亦提示消化道感染，下肢蜂窝织炎感染等也为患者发病的重要病因，且病死率(89.7%，90.9%)远高于平均水平。

消化道为人体最大的细菌储备库，消化道感染至脓毒症时，由于肠黏膜缺血缺氧，微循环障碍，肠道通透性升高，内毒素释放入血，以及肠道细胞坏死，产生多种细胞因子等一连串瀑布反应。最终造成肠道菌群移位及内毒素血症，引起 ARDS。本案例中，下肢蜂窝织炎感染患者病原学包括创伤弧菌、铜绿假单胞菌、气单胞菌等，因其发病早期以肢体肿痛、局部血疱等症状

为主，易误诊为药物过敏、血管病变、雷诺病等，待出现败血症、休克、多器官功能衰竭等严重并发症后，病理生理变化多已难以逆转。抢救难度大，要求高。故以上两种病因所致脓毒症并发 ARDS 患者病死率均高于平均水平。提示我们在具体诊疗中，除最常见的肺部感染之外，也需对腹部感染，下肢蜂窝织炎等病死率高，易误诊的病因提高警惕。在病史采集过程中详细询问，在诊疗过程中注意患者病情进展可以起到一定效果。此外，下肢蜂窝织炎感染，尤其是弧菌感染性脓毒症，早期手术切开，清创减压亦是诊疗的重要环节^[7]。

表2 脓毒症并发 ARDS 患者死亡危险因素的单因素分析

组别	例数	年龄(岁)	性别		总住院治疗 时间(d)	ECU 治疗 时间(d)	基础疾病		器官衰竭数目				凝血障碍		
			男	女			有	无	均值	1	2	3	4	有	无
存活组	26	55.2 ± 16.6	16	10	25.8 ± 30.4	11.5 ± 19.1	19	7	2.6 ± 1.3	6	7	7	6	7	19
死亡组	81	60.9 ± 15.6	55	26	12.7 ± 28.8	8.4 ± 21.1	74	7	4.1 ± 1.5	8	21	24	28	48	33
P 值		0.136	0.635		0.039	0.000	0.039		0.000				0.006		

组别	例数	气管切开		血液净化		机械通气		贫血		烟酒嗜好		发生酸中毒		使用碳酸氢钠		使用血制品	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
存活组	26	14	12	10	16	22	4	12	14	15	11	13	13	19	7	9	17
死亡组	81	58	23	8	73	75	6	34	47	13	68	26	55	43	38	31	50
P 值		0.100		0.002		0.252		0.821		0.013		0.108		0.024		0.818	

表3 脓毒症并发 ARDS 患者死亡危险因素的多因素分析

项目	回归系数	标准误 SB	Wald	P 值	OR 值	95% CI
多器官衰竭	2.218	0.689	10.372	0.001	9.186	2.382 ~ 35.422
血液净化	-1.546	0.769	4.039	0.044	0.213	0.047 ~ 0.962
凝血障碍	1.658	0.717	5.340	0.021	5.248	1.286 ~ 21.409
治疗时间(≥7 d)	-2.762	0.727	14.436	0.000	0.063	0.015 ~ 0.263
常数项	-0.822	0.980	0.703	0.402	0.440	

3.4 基础疾病 本资料中，93例(86.9%)患者本身具有基础疾病，且病死率(79.6%)明显高于无基础疾病患者(50%)，心血管系统、肝病、恶性肿瘤、呼吸系统疾病、自身免疫疾病患者病死率均高于本资料平均病死率(75.7%)，其中以恶性肿瘤基础病变的患者病死率最高，肝病与心血管疾病患者次之；患有内分泌、泌尿、精神、消化系统等基础疾病患者病死率低于总病死率。

恶性肿瘤患者本身基础条件差，免疫低下，容易继发感染，发生脓毒症并发 ARDS 时病情进展快，难以控制，预后不佳。作为人体最大的网状内皮细胞吞噬系统，肝脏可以通过肝内正常微循环清除人体内各种致病微生物、其代谢产物，激活并释放多种细胞因子、急性时相蛋白等^[8]。本资料中肝病者主要为慢性乙型肝炎肝硬化患者。其肝脏储备能力不足，合成和代谢功能低下。在脓毒症并发 ARDS 病程中，由于微循环障碍，灌注不足，易因肝脏急性缺血缺氧出现肝功能急剧恶化，肝脏衰竭，导致患者预后不佳。同时，肝脏是人体重要的免疫、凝血器官。肝功能，尤其凝血功能也是影响脓毒症病情危重的重要指标^[9]。心血管系统基础病变患者以高血压最为常见。此类患者血压长期控制不佳，在病程进展中，更易出现由于血压大幅波动造成的多器官供血不足，微循环障碍，器官功能损伤，加重休

克，增加病死率。提示我们在患者具有基础疾病，特别是恶性肿瘤、肝病、心血管系统等疾病时需格外注意原发病的诊疗及相应对症支持治疗。

3.5 危险因素 本研究提示多器官功能衰竭、凝血功能障碍均为脓毒症并发 ARDS 患者死亡的危险因素，与相关研究报道^[5-6,10-11]一致。

本资料中，随着器官衰竭数上升，患者病死率随之显著上升，结果具有统计学差异。脓毒症并发 ARDS 患者本身具有肺功能不全、循环功能障碍，一旦合并其它器官功能衰竭，且功能衰竭的器官数目越多，预后越恶劣，死亡危险明显增加，OR 值高达 9.186。提示我们不仅要注意对患者呼吸衰竭的治疗，同时应该注意保护其他脏器功能，保持内环境稳态，才有可能提高患者的生存率。

本资料还提示，凝血障碍是脓毒症并发 ARDS 患者的危险因素，OR 值 5.248。相关研究^[9,12]表明血小板计数与临床出血风险并无明显相关性，单纯输注血小板不能明显提高患者生存率。但新发血小板减少致患者住院时间明显延长，并可能增加再感染及其他并发症的机会^[13]。与此同时，在脓毒症进展过程中，凝血系统活化和纤溶系统受抑制是多器官功能不全的重要环节。肺微循环中出现血小板凝集和微血栓形成，合并重症感染下，重度脓毒症的凝血功能紊乱导致全身炎症反应、DIC 等，导致多脏器功能不全，严重影响预后。凝血因子如凝血因子 VIIa、Xa、凝血酶等均可促进炎症的发展^[14]。如何在改善循环缺血缺氧，治疗原发病的同时，注意患者凝血功能，在抗感染治疗的同时，进行必要的抗凝治疗，补充必要的凝血因子，而非单纯的血小板，保护其它重要器官的功 (下转第 893 页)

· 全科医学论著 ·

血必净对急性弥漫性腹膜炎患者 Toll 样受体及炎性介质表达的影响

李大伟, 王非, 祝智军

摘要:目的 观察血必净干预下急性弥漫性腹膜炎合并全身炎症反应综合征(SIRS)患者外周血单个核细胞(PBMC)Toll 样受体 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 及下游炎症介质 TNF- α 和 IL-6 的表达,探讨血必净对 SIRS 的疗效机制。方法 将 62 例符合纳入标准的患者分为 SIRS 组(33 例)与非 SIRS 组(29 例),另外设立健康平行对照组 30 例。RT-PCR 法检测治疗前后 PBMC 中 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 表达变化,及 ELISA 检测治疗前及治疗的第 1、3、5、7 天血清炎症介质 TNF- α 和 IL-6 的变化,经 *t* 检验比较各组间的差异性。结果 33 例 SIRS 患者经血必净干预后 PBMC 中 TLR2 mRNA(0.51 \pm 0.14)和 TLR4 mRNA(0.62 \pm 0.23)及血清 TNF- α (36.89 \pm 12.23)、IL-6(40.27 \pm 30.31)表达均显著下降,且 SIRS 组降低较非 SIRS 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 急性弥漫性腹膜炎 SIRS 组 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 及血清 TNF- α 、IL-6 表达均显著下降且症状减轻,提示血必净在阻断炎症发生发展过程中可能发挥一定的作用。

关键词: 血必净;急性弥漫性腹膜炎;全身炎症反应综合征;Toll 样受体;炎性介质

中图分类号: R656.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0859-04

Effect of Xue Bi Jing on toll-like receptor and inflammatory medium in acute diffuse peritonitis patients combined with systemic inflammatory response syndrome Li Da-wei, WANG Fei, ZHU Zhi-jun. Department of General Surgery, Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310018, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Xue Bi Jing on toll-like receptor TLR2 mRNA and TLR4 mRNA of peripheral blood mononuclear cell(PBMC) and inflammatory medium TNF- α and IL-6 in acute diffuse peritonitis patients combined with systemic inflammatory response syndrome(SIRS) and to discuss the therapeutic mechanism of Xue Bi Jing on patients combined with SIRS. **Methods** A study was performed on 62 acute diffuse peritonitis patients in which 33 combined with SIRS. Another 30 healthy individuals were served as normal control. The mRNA expression of TLR2 mRNA and TLR4 mRNA was detected by RT-PCR; and that of TNF- α and IL-6 was measured on pre-treatment and the 1, 3, 5, 7 day by ELISA. **Results** After treatment with Xue Bi Jing, TLR2 mRNA(0.51 \pm 0.14) and TLR 4 mRNA(0.62 \pm 0.23), TNF- α (36.89 \pm 12.23), IL-6(40.27 \pm 30.31) were downregulated markedly in 33 patients combined with SIRS. The down indexes in SIRS group were lower than those in non-SIRS group($P < 0.05$). **Conclusion** Patients combined with SIRS, the expression of TLR2 mRNA and TLR4 mRNA, TNF- α , IL-6 decreased markedly, which indicated Xue Bi Jing might play an important role in preventing inflammatory.

Key words: Xue Bi Jing; Acute diffuse peritonitis; Systemic inflammatory response syndrome; Toll-like receptor; Inflammatory medium

急性弥漫性腹膜炎是目前临床上常见的以急性腹部疼痛为主要临床表现的急性腹腔内、盆腔和腹膜后组织和脏器的炎性或外伤性等急剧的病理病变,是现代重症医学研究的重要领域及热点问题。其临床特点为起病急、变化迅速,危险性大,预后相对较差等为主要表现的一组疾病,本病常常继发于腹腔脏器的梗阻、绞窄、坏死、穿孔、破裂、血管的病变、宫外孕或继发于严重腹腔内感染等。腹腔在经过上述病理变化而出现严重感染后,机体将处于应激状态改变,例如肠黏膜缺血、缺氧,屏障功能受损,肠道内毒素的大量转移、血液和淋巴系统的吸收。由于肠道病菌及其释放内毒素的影响,炎症细胞将释放大量细胞因子、炎性介质等活性物质,这些活性物质之间的相互作用,导致机体炎症反应瀑布式放大,最终引起全身炎症反应综合征(SIRS)的发生。随着重症医学的发展,诊疗水平的不断提高,

积极地液体复苏、相关重要脏器的替代治疗及抗生索的有效应用,本病的治愈率较前有一定的提高,但病死率依然偏高。大量的临床报道及相关的实验机制的研究发现,血必净可有效的改善急性弥漫性腹膜炎及其导致的 SIRS 临床症状、体征及相关的炎症指标,但其具体的作用疗效机制尚不清楚。现代研究已证实,Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。Toll 样受体是单个的跨膜非催化性蛋白质,可以识别来源于微生物的具有保守结构的分子。当微生物突破机体的物理屏障,如皮肤、黏膜等时,TLR 可以识别它们并激活机体产生免疫细胞应答。Toll 样受体属于模式识别受体的一种,目前的基因组研究发现其存在 10 种不同的受体,不同的受体接受不同的刺激,激活相应的信号通路,从而产生一系列的级联反应,引起特异性的免疫应答。本临床研究拟通过观察血必净对各种不同疾病引起的急性弥漫性腹膜炎患者 SIRS 阶段的 PBMC TLR2 和 TLR4 基因的表达,及其相关炎症介质的影响,进一步探讨血必净的作用机制,为临床疗效提供实验依据。

基金项目: 2012 浙江省医药卫生科技计划一般项目(2012-kyb143)

作者单位: 310018 杭州市,浙江省中医院普外科

通讯作者: 李大伟, E-mail: mailhhy@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 本临床研究采用1991年美国胸科医师学会及危重病学会联席会拟定的SIRS诊断标准^[1]:凡符合以下2项或2项以上可诊断SIRS:①心率(P) > 90次/min;②呼吸(R) > 20次/min或PaCO₂ < 32 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);③体温(T) > 38℃或 < 36℃;④WBC > 12 × 10⁹/L或 < 4 × 10⁹/L,其中未成熟粒细胞 > 10%。2011年1月—2013年9月入住我院急诊及外科住院的62例本病患者,其中32例男性,30例女性,年龄在22~68岁之间,平均(38.4 ± 13.1)岁。其中相关原发病为:急性化脓性胆囊炎胆囊穿孔5例,胃溃疡或十二指肠球部溃疡穿孔13例,胆源性急性胰腺炎17例,外伤导致的肠穿孔27例。依据患者入院时的症状、体征及实验室检查,按照SIRS诊断标准将患者纳入SIRS组(33例),非SIRS组(29例)。另外设立健康平行对照者30例。记录患者入院时SIRS评分、治疗时间及病死率。

1.2 治疗方法 SIRS组与非SIRS组在常规术后给予基础治疗,包括禁食水、胃肠减压、PPI抑制胃酸分泌及抗感染等支持治疗。SIRS组除常规治疗外,给予血必净50 ml加入生理盐水100 ml中静脉滴注,控制滴速,时间维持在0.5 h左右,2次/d,连续静滴7 d(血必净成分:红花、赤芍、川芎、丹参、当归。天津红日药业股份有限公司,每支10 ml,国药准字Z20040033)。

1.3 PBMC分离及其tRNA的提取 分别于患者开始血必净治疗前及治疗开始的第1、3、5、7天分别抽取1 ml静脉血,抗凝处理后加入1 ml的Hank's液,采用biovol细胞分离液(GE Healthcare)分离得到单个核细胞。然后用0.5 ml TRIzol溶液,按照TRIzol(罗氏)说明书,逐步提取总RNA,并于异丙醇中进行沉淀,-20℃低温保存。

1.4 PBMC中TLR2 mRNA和TLR4 mRNA的表达 首先提取总RNA,采用紫外分光光度计(UV-9000,上海元析仪器有限公司),按照步骤测定其纯度及其含量。首先取样本2 g,观察TLR2 mRNA和TLR4 mRNA的表达,采用RT-PCR,内参β-actin的扩增,引物序列及结果见表1。并在扩增产物中从每个反应体系中取6 L,于1.5%琼脂糖凝胶电泳,采用凝胶成像分析系统,按步骤计算电泳条带的灰度值,与β-actin相比较,计算表达的相对强度。

1.5 统计学方法 使用SPSS 16.0统计分析软件分析数据,计量资料采用t检验,用($\bar{x} \pm s$)表示。所有假设检验统一使用双侧检验,P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

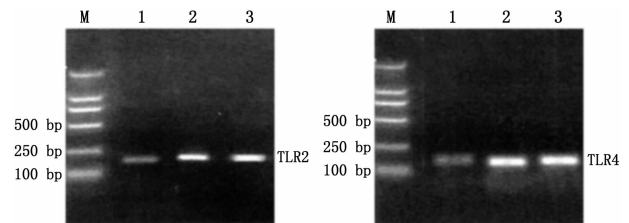
2.1 SIRS评分与临床预后 符合SIRS的33例患者平均住院时间(13.5 ± 2.4) d;非SIRS患者平均住院时间(7.5 ± 1.8) d。2组患者在住院时间上差异有统计学意义(P < 0.05)。在临床结局的统计中,非SIRS

组无病例死亡,而SIRS组则死亡2例,最终经证实其为再次严重感染引起,与药物的不良反应等无明显相关。

2.2 PBMC中TLR2和TLR4 mRNA水平 各组外周血均有TLR2和TLR4 mRNA表达,正常组少量表达。本病患者治疗前TLR2和TLR4 mRNA显著增高,经血必净治疗后并至第7天后下降明显,且SIRS组差异有统计学意义(见图1、图2,表2)。

表1 PCR引物序列

引物名称	引物序列	产物(bp)
TLR2	正义 5'-GGCCAGCAAATTACCTGTGT-3	167
	反义 5'-TTCTCCACCCAGTAGGCATC-3	
TLR4	正义 5'-TGAGCAGTCGTGCTGATC-3	298
	反义 5'-CAGGGCTTTTCTGACTGCTC-3	
β-actin	正义 5'-CCTCGCCTTTGCCGATCC-3	620
	反义 5'-GGATCTTCATGAGGTAGTCACTC-3	



注:1为对照组;2为非SIRS组;3为SIRS组。

图1 TLR2 mRNA 7 d后的表达 图2 TLR4 mRNA 7 d后的表达

表2 血必净治疗后患者外周血PBMC TLR2 mRNA和TLR4 mRNA表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TLR2 mRNA		TLR4 mRNA	
		治疗前	7 d后	治疗前	7 d后
正常组	30	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.20 ± 0.03	0.21 ± 0.04
非SIRS	29	1.24 ± 0.11	0.91 ± 0.12	1.42 ± 0.21	1.01 ± 0.11
SIRS	33	1.43 ± 0.31 ^a	0.51 ± 0.14 ^{ab}	1.49 ± 0.21 ^a	0.62 ± 0.23 ^{ab}

注:与正常组及非SIRS组比较,^aP < 0.05;SIRS组与治疗前比较,^bP < 0.05。SIRS组患者TLR2和TLR4 mRNA表达较其余2组均显著降低,经t检验差异有统计学意义。

2.3 血清TNF-α和IL-6表达 见表3。细胞因子是机体细胞分泌的小分子蛋白质,其通过结合靶细胞表面的特异性受体发挥生物学作用。其中TNF-α由单核-巨噬细胞、T细胞,NK细胞分泌,基因定位于6p21.4,长约3.6 kbp,有4个外显子和3个内含子,与主要组织相容性复合体(MHC)基因紧密连锁位于HLA-B和HLA-C2位点之间的MHC3类基因区内,由TNF-α和TNF-β组成,分别编码TNF-α和TNF-β,其功能是促进局部炎症,杀伤或抑制肿瘤激活内皮细胞。白细胞介素最初认为由白细胞产生,又在白细胞间发挥作用的细胞因子,后来发现白细胞介素可由其他细胞产生,也可作用于其他细胞,但这一名称仍被沿用,其有29种,其中IL-6由单核-巨噬细胞、T细胞、内皮细胞分泌,其作用是促进T、B细胞增殖分化急性期蛋白产生。在本病的发生发展过程中,各种炎症细胞的激活,导致TNF-α及IL-6的过度释放,可加重SIRS过

程中组织细胞的损伤程度,并可诱导其他炎症细胞产生诸如 IL-8 等炎症介质,进而诱导产生下一级炎症介质的连续释放,与此同时,这些炎症因子亦反过来刺激相关的炎症细胞进一步产生 TNF- α 及 IL-6,造成恶性

循环。最终形成炎症网络体系,促使临床症状的加重及多器官功能障碍,因此,减少炎症介质的释放可以有效改善患者的临床症状。

表3 3组在第1、3、5、7天的 TNF- α 、IL-6 检测值($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	例数	TNF- α				
		治疗前	第1天	第3天	第5天	第7天
正常组	30	27.72 \pm 15.82	27.84 \pm 16.12	27.86 \pm 15.32	28.16 \pm 13.69	27.84 \pm 16.30
非 SIRS 组	29	88.18 \pm 19.62	86.18 \pm 21.62 ^a	70.14 \pm 19.42 ^a	50.23 \pm 12.35 ^a	22.13 \pm 12.25 ^a
SIRS 组	33	258.17 \pm 28.13	238.17 \pm 30.22 ^{ab}	196.33 \pm 22.47 ^{ab}	99.12 \pm 27.22 ^{ab}	36.89 \pm 12.23 ^{abc}

组别	例数	IL-6				
		治疗前	第1天	第3天	第5天	第7天
正常组	30	12.98 \pm 5.27	13.15 \pm 5.99	13.95 \pm 8.01	12.54 \pm 7.12	12.35 \pm 6.02
非 SIRS 组	29	100.35 \pm 28.25	97.35 \pm 36.25 ^a	86.35 \pm 29.67 ^a	74.16 \pm 23.52 ^a	53.18 \pm 15.32 ^a
SIRS 组	33	252.67 \pm 46.14	222.66 \pm 47.23 ^{ab}	184.33 \pm 40.57 ^{ab}	90.32 \pm 39.27 ^{ab}	40.27 \pm 30.31 ^{abc}

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与非 SIRS 组比较,^b $P < 0.05$;SIRS 组与治疗前比较,^c $P < 0.05$ 。SIRS 组患者 TNF- α 及 IL-6 较其余 2 组均显著降低,SIRS 组疗后与疗前相比较显著下降,经 t 检验差异有统计学意义。

3 讨论

急性弥漫性腹膜炎为外科临床上常见的急腹症,可由感染及非感染因素引起,当由感染因素引起时,主要致病原为细菌内毒素/脂多糖。并且目前发现单核/巨噬细胞膜表面表达多种 LPS 相关的受体,最新研究发现 TLR 作为并参与细胞内外 LPS 信号传导过程中的重要蛋白^[2]。其主要是 TLR2 和 TLR4 两种蛋白。LPS 与靶细胞表面的 TLR4 相互作用,并通过胞内信号传导途径从而启动一系列免疫介导的炎症反应,最终清除侵入的病原微生物等。TLR2 主要介导 G⁺ 细菌激活细胞发挥作用,LPS 及其诱导产生的细胞因子亦可以上调巨噬细胞表面 TLR2,故 TLR2 虽不是识别 LPS 的重要受体,但可能在促进 SIRS 过程中发挥重要的辅助作用。另一方面,全身炎症反应的失控是由多种细胞、多种细胞因子参与下的复杂的反应,其中有激素、多种体液因子(包括促炎或抗炎介质)以及细胞粘附分子等,他们之间的相互促进或相互拮抗,共同构成复杂的调控网络。炎症发生的开始,炎症部位及其附近的毛细血管后微静脉会扩张,血液流速减慢,进一步白细胞着边,白细胞在黏附分子选择素及其配体介导下,沿着血管内皮细胞滚动。内皮细胞和白细胞在 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 等炎症因子作用下被进一步激活,内皮细胞表面的细胞间黏附分子-1 以及白细胞膜表面的整合素家族黏附分子表达增多,白细胞与内皮细胞在增多的黏附分子介导下牢固黏附。之后,随着白细胞表面选择素脱落消失,黏附作用减弱。在此过程中,白细胞释放单性蛋白酶和胶原酶,破坏血管基底膜,传出血管进入炎症区。在炎症细胞激活后能产生多种促炎细胞因子,活化的炎症细胞释放的炎症介质一般仅在炎症部位局部发挥防御作用,因子往往又导致炎症细胞进一步活化,两者互为因果,形成炎症瀑布反应,通过自我放大的级联反应产生大量炎性介质。炎症的反应失控表现为播散性炎症细胞活化和炎症介质泛滥,并在远隔部位引起全身性炎症,炎症介质溢出到血浆,浓度升高,持续时间越长,预后越差,随着病情的好转,血浆中的炎症介质逐渐减少。因此,本病中由于细菌及脂多糖的刺激,体内炎症因子大量释放,并在短时间

内剧增,若不及时给予有效合理的治疗,因腹腔脓液与毒素的吸收,可出现 SIRS,危及患者的生命^[3]。抗 LPS 单克隆抗体早一定程度上可中和 LPS,但由于潜在副作用而停用^[4];外科手术作为目前治疗本病的最有效方法,因其受腹腔内炎症、手术操作过程及本病引起的电解质紊乱等诸多因素的影响,炎症将继续持续,其中 TNF- α 是启动因子,其通过自身激活及级联反应激活、最终会导致 MODS 的发生^[5]。

血必净作为一种中药复方制剂,其药物成分为红花、赤芍、川芎、丹参、当归,主要成分为红花色素等。其主要功效为消散瘀毒、疏通经络、凉血活血化瘀,相关的实验证实血必净可以对炎症反应过程细菌产生的内毒素/脂多糖进行拮抗,并能在一定程度上拮抗炎症细胞产生的炎症因子 TNF- α 对患者机体的作用,通过增强机体组织的灌注及改善内脏的氧合从而改善组织的循环,减少炎症因子的全身扩散,扭转了因氧代谢障碍而产生的酸碱、电解质失衡及血流动力学不稳定的病理状态,从而恢复和改善患者的微循环,从而也减少了多种并发症的发生,对减少脓毒血症及并发的感染性休克和多脏器功能失调等有明显的优势^[6-7],冀兰鑫等^[8]通过分析认为该注射液主要为红花黄色素 A 等 11 种成分,现代药理研究也证实发现红花的主要水溶性成分之一羟基红花黄色素 A 能够减轻脂多糖(LPS)等造成的血管内皮细胞的损伤,并在一定程度上调节因血小板激活因子诱导的血管内皮细胞炎症因子表达,使其表达减低。血小板激活因子作为一种重要的炎症因子,在炎症反应等病理过程中也起着重要的作用。这些研究都说明羟基红花黄色素 A 能够缓解细胞损伤,具有抗炎作用^[9-10]。其余的许多成分亦具有抗炎作用,如洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H 和丹酚酸 B,且具有强效拮抗由内源性炎性递质失控性释放的作用,从而从根本上减轻因内毒素引发的炎症瀑布反应,从而最终改善微循环,减轻症状,提高疗效,降低病死率^[11-13]。

血必净注射液通过在急性肾功能衰竭,严重的脓毒症感染、改善脑血管的功能等大量的临床应用,均证实有较好的临床疗效,也进行了相关机(下转第 916 页)

交锁髓内钉早期动力化促进骨折愈合的临床研究

张建新, 潘志军, 厉勇, 周杨

摘要: **目的** 研究及探讨交锁髓内钉早期动力化在促进胫骨骨折愈合及控制不良情况发生中的效果, 以为其应用提供依据。**方法** 选取 2011 年 1 月—2012 年 12 月于浙江大学医学院附属第二医院进行治疗的 78 例胫骨骨折患者为研究对象, 将 78 例以随机分配的方式分为对照组 (常规交锁髓内钉治疗组) 39 例和观察组 (交锁髓内钉早期动力化治疗组) 39 例, 然后将 2 组中不同 AO/ASIF 分型者的 Rasmussen 评分结果与不良情况发生率、治疗前后的血清 VEGF、EGF、足甲襞微循环指标进行比较。**结果** 观察组中不同 AO/ASIF 分型者的 Rasmussen 评分结果优于对照组, 不良情况发生率低于对照组, 血清 VEGF、EGF、足甲襞微循环指标检测水平也明显好于对照组, P 均 < 0.05 , 2 组患者治疗后的比较项目之间均有显著性差异。**结论** 交锁髓内钉早期动力化不仅可有效促进胫骨骨折愈合, 而且对控制不良情况发生也发挥着积极的临床作用, 因此其临床综合应用价值较高。

关键词: 交锁髓内钉; 早期动力化; 胫骨骨折; 愈合; 不良情况控制

中图分类号: R681.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0862-03

Study on the effect of early dynamic of interlocking intramedullary nail in promoting the healing and controlling the bad situation of patients with tibial fracture ZHANG Jian-xin, PAN Zhi-jun, LI Yong, et al. Department of Orthopedics, Qingtian People's Hospital, Qingtian 323900, Zhejiang, China

Abstract: Objective To study the effect of early dynamic of interlocking intramedullary nail in promoting the healing and controlling the bad situation of patients with tibial fracture, in order to provide evidence for the application.

Methods 78 patients with tibial fracture in our hospital from January 2011 to December 2012 were selected as research object, and 78 cases were randomly divided into control group (routine interlocking intramedullary nail treatment group) and observation group (early dynamic of interlocking intramedullary nail group), with 39 cases in each group, then the Rasmussen score of different AO/ASIF types and bad situation rate, serum VEGF, EGF, foot nailfold microcirculation before and after the treatment of two groups were compared. **Results** The Rasmussen score of observation group with different AO/ASIF types were all better than those of control group, bad situation rates were lower than those of control group, serum VEGF, EGF, foot nailfold microcirculation were obviously better than those of control group too, with all $P < 0.05$, there were all significant differences between those indexes of two groups after the treatment. **Conclusion** The early dynamic of interlocking intramedullary nail can not only effectively promote the healing of patients with tibial fracture, but also played an active role in controlling the bad situation, so its clinical application value was high.

Key words: Interlocking intramedullary nail; Early dynamic; Tibial fracture; Healing; Controlling of bad situation

胫骨骨折在所有骨折中所占比例较高, 其对患者造成的不良影响较为突出, 主要为其可对患者的行动等造成的不便极为明显, 而这种不良影响在老年患者中表现尤为突出, 为达到早期治疗的目的, 对于本类患者的治疗临床主张早期进行手术治疗, 较多治疗方法中交锁髓内钉为应用率较高且效果较好的一类, 但是较多研究报道其仍有较高的延迟愈合等不良情况发生, 因此对于如何促进骨折有效愈合即成为研究热点, 而早期动力化治疗即是在此种情况下发展起来的^[1-2], 但也有较多研究并不认可此种干预治疗方式, 因此, 本文中我们即就交锁髓内钉早期动力化在促进胫骨骨折愈合及控制不良情况发生中的效果进行观察, 观察结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2011 年 1 月—2012 年 12 月于

基金项目: 浙江省自然科学基金(20121238)

作者单位: 323900 浙江省青田县人民医院骨科 (张建新, 厉勇, 周杨); 310058 杭州市, 浙江大学医学院研究生院 (张建新); 310052 杭州市, 浙江大学医学院附属第二医院骨科 (潘志军)

通讯作者: 张建新, E-mail: zhangjianxindr@163.com

本院进行治疗的 78 例胫骨骨折患者为研究对象, 将 78 例患者根据随机分配的方式分为对照组 (常规交锁髓内钉治疗组) 39 例和观察组 (交锁髓内钉早期动力化治疗组) 39 例。对照组的 39 例患者中, 男性 24 例, 女性 15 例, 年龄 21 ~ 64 岁, 平均年龄 (35.3 ± 5.7) 岁, 骨折至手术时间 1.5 ~ 10.0 d, 平均 (3.7 ± 0.7) d, AO/ASIF 分型: A 及 B 型 22 例, C 型 17 例; 致伤原因: 车祸致伤 29 例, 摔落致伤 6 例, 其他原因致伤 4 例。观察组的 39 例患者中, 男性 25 例, 女性 14 例, 年龄 20 ~ 65 岁, 平均年龄 (35.4 ± 5.6) 岁, 骨折至手术时间 1.0 ~ 10.0 d, 平均 (3.8 ± 0.6) d, AO/ASIF 分型: A 及 B 型 22 例, C 型 17 例; 致伤原因: 车祸致伤 30 例, 摔落致伤 7 例, 其他原因致伤 2 例。将 2 组胫骨骨折患者的性别构成、平均年龄、骨折至手术时间、AO/ASIF 分型及致伤原因构成等方面进行比较, P 均 > 0.05 , 差异均无统计学意义, 因此认为 2 组患者之间具有可比性。

1.2 诊疗方法

1.2.1 治疗方法 对照组按照常规交锁髓内钉治疗方法进行干预, 麻醉后于髌韧带内侧做切口, 打开髓腔后置入导针, 然后以 C 臂 X 线机辅助进行复位处理, 然后进行常规扩髓, 再将其进行静力性固定处理。观

察组于术后6周即进行动力化处理,C型骨折可根据情况适当延后1~2周进行动力化处理。然后将2组患者中不同AO/ASIF分型者的Rasmussen评分结果与不良情况发生率、治疗前和治疗后4周、8周及12周后的血清VEGF、EGF水平及足甲襞微循环指标水平进行统计及比较。

1.2.2 检测方法 分别于治疗前和治疗后4周、8周、12周时取患者晨起空腹静脉血5.0 ml作为血液检测标本,血液标本在采集后的0.5 h内送检,将其首先进行离心处理,离心机为德国EPPENDORF(艾本德)5810R高速冷冻式离心机,将血标本以5000 r/min的速度离心处理15 min,然后取处理后的上清液进行VEGF、EGF水平的检测,其分别采用上海沪宇生物科技有限公司的人血管内皮生长因子(VEGF)ELISA检测试剂盒及人表皮生长因子(EGF)ELISA试剂盒进行检测;足甲襞微循环检测指标为襻顶直径及管襻数目,上述指标均采用MC-980甲襞微循环检测仪进行检测,并且上述两个大方面的评估指标均由2名经验丰富者进行多次检测取平均值的方法进行统计。

1.3 评价标准 Rasmussen评分量表对患者的膝关节的5个方面的指标进行综合评估,其主要为膝活动度、疼痛感、行走情况、稳定性及屈伸等,其中总分在27分及以上表示优,评分在20~26分之间为良,评分在10~19分之间为可,在10分以下为差^[3]。总优良为优加良。

1.4 统计学方法 本研究中的年龄、骨折至手术时间、血清VEGF、EGF、足甲襞微循环指标(计量资料)进行*t*检验处理,而性别构成、AO/ASIF分型构成、Rasmussen评分结果、不良情况发生率(计数资料)进行 χ^2 检验处理,数据处理软件为SAS 6.0, $P < 0.05$ 则表示比较数据之间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组中不同AO/ASIF分型者的Rasmussen评分结果比较 观察组中不同AO/ASIF分型者的Rasmussen评分优良率均高于对照组同样分型患者的优良率, $P < 0.05$,2组患者的上述比较项目之间差异均有统计学意义,详见表1。

表1 2组胫骨骨折患者中不同AO/ASIF分型者的Rasmussen评分结果比较($n, \%$)

组别	类型	例数	优	良	可	差	总优良
对照组	A与B型	22	15(68.18)	4(18.18)	2(9.09)	1(4.55)	19(86.36)
	C型	17	10(58.82)	4(23.53)	2(11.76)	1(5.88)	14(82.35)
	合计	39	25(64.10)	8(20.51)	4(10.26)	2(5.13)	33(84.62)
观察组	A与B型	22	20(90.91)	2(9.09)	0(0.00)	0(0.00)	22(100.00) ^a
	C型	17	13(76.47)	3(17.65)	1(5.88)	0(0.00)	16(94.12) ^a
	合计	39	33(84.62)	5(12.82)	1(2.56)	0(0.00)	38(97.44) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 2组中不同AO/ASIF分型者不良情况发生率比较 观察组中不同AO/ASIF分型者不良情况发生率均低于对照组同样分型者的不良情况发生率, $P <$

0.05,2组患者的上述比较项目之间差异均有统计学意义,详见表2。

表2 2组胫骨骨折患者中不同AO/ASIF分型者不良情况发生率比较($n, \%$)

组别	类型	例数	延迟愈合	骨不连	其他	总数
对照组	A与B型	22	1(4.55)	0(0.00)	1(4.55)	2(9.09)
	C型	17	1(5.88)	1(5.88)	1(5.88)	3(17.65)
	总数	39	2(5.13)	1(2.56)	2(5.13)	5(12.82)
观察组	A与B型	22	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00) ^a
	C型	17	1(5.88)	0(0.00)	0(0.00)	1(5.88) ^a
	总数	39	1(2.56)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.56) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 2组患者治疗前后的血清VEGF、EGF、足甲襞微循环指标比较 治疗前2组患者的血清VEGF、EGF、足甲襞微循环指标差异均无统计学意义, $P > 0.05$,而治疗后4周、8周及12周观察组的血清VEGF、EGF及足甲襞微循环指标均高于对照组, $P < 0.05$,差异均有统计学意义,详见表3。

表3 2组胫骨骨折患者治疗前后的血清VEGF、EGF、足甲襞微循环指标比较($n_i = 39$)

组别	时间	VEGF (pg/ml)	EGF (μ g/L)	襻顶直径 (μ m)	管襻数目 (条/mm)
对照组	治疗前	165.34 ± 15.42	3.34 ± 0.53	6.03 ± 0.61	4.36 ± 0.46
	治疗后4周	172.64 ± 16.88	4.20 ± 0.66	6.45 ± 0.67	4.68 ± 0.48
	治疗后8周	201.33 ± 17.69	5.87 ± 0.72	7.12 ± 0.74	5.12 ± 0.50
	治疗后12周	223.74 ± 18.58	8.99 ± 1.15	7.89 ± 0.78	5.64 ± 0.56
观察组	治疗前	165.36 ± 15.39	3.36 ± 0.52	6.05 ± 0.60	4.38 ± 0.43
	治疗后4周	236.78 ± 19.35	6.73 ± 0.75	8.51 ± 0.82	6.78 ± 0.60
	治疗后8周	252.69 ± 21.04 ^a	9.24 ± 1.36 ^a	9.48 ± 0.92 ^a	7.21 ± 0.61 ^a
	治疗后12周	274.97 ± 23.13 ^a	11.62 ± 1.48 ^a	11.04 ± 0.98 ^a	7.87 ± 0.68 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

胫骨骨折是临床骨折中较为常见的一类,其临床发生率较高,因此临床对于本类骨折的相关研究也较多,尤其是治疗方面的研究极多^[4-5]。其中交锁髓内钉是临床研究较多,且效果较好的一类应用于本类骨折治疗的方法,其具有对骨折部位血供不良影响较小及稳定性较佳等优点,因此临床对其肯定价值较高,应用率也较高,广受临床肯定。但是较多研究显示,此类方法治疗的患者仍存在一定的不足,如其术后的功能恢复空间仍较大等,因此如何改进治疗效果则成为观察研究的另一个重点。而有研究认为,动力化治疗是改善交锁髓内钉治疗不足之处的重要方法,其可通过将静力转换为动力型固定来达到改善局部压力及血供的目的,因此具有较佳的促进骨折愈合的效果^[6],另外,早期的动力化治疗有助于将骨折断端的应力平衡,从而有助于减小骨折断端的间隙,从而为骨折两断端的紧密接触提供了必要的基础,为骨折断端的骨代谢愈合提供了必要的基础,并且其动力化的因素有效弥补了交锁髓内钉内固定而形成的应力遮挡效应,对于骨痂的改建提供了必要的基础,从而进一步影响及控制到骨质疏松的发生,故临床对其肯定程度较高。但是与此同时,临床也存在不少研究并不(下转第954页)

腹腔镜技术在腹部闭合伤中的应用价值

史佩东, 陈跃宇, 郭润生

摘要: **目的** 分析腹腔镜技术在腹部闭合性外伤中的诊断与治疗的临床价值。**方法** 2008年1月—2013年10月,对100例腹部闭合伤患者使用腹腔镜探查,并根据腹腔镜探查结果决定是否行镜下治疗或中转开腹手术。**结果** 100例患者98例经探查后均获明确诊断,2例探查阴性。中转开腹25例。平均手术时间91 min(29~201 min),对于治疗性的患者的平均手术时间为121 min(50~182 min)。住院时间3~20 d,平均8.9 d。其中腹腔镜手术的患者住院时间为3~12 d,平均6.5 d,其中2例探查阴性的患者住院时间为3 d。中转开腹的住院时间为8~22 d,平均10.4 d。75例闭合性外伤患者避免了开腹手术。其中包括5例胆囊破裂,6例脾脏包膜下小血肿,14例小肠破裂,5例大网膜破裂出血,9例肠系膜出血,3例结肠浆膜破裂,11例后腹膜血肿,均在腹腔镜下行手术治疗。有11例术后有并发症,均为中转开腹患者,其中肺部感染6例,切口感染4例,1例肠梗阻。所有患者均康复出院。**结论** 腹腔镜诊治腹部闭合伤具有创伤小、安全可靠、诊断率高、能有效降低阴性剖腹探查率、住院时间缩短、并发症少等优点。对于临床诊断困难的腹部闭合性损伤可达到诊断与治疗的双重目的,对于腹腔镜下不能完成诊治的病例,也可给中转开腹指明方向。

关键词: 腹部闭合伤;腹腔镜

中图分类号: R656 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0864-03

Laparoscopy for diagnosis and treatment of blunt abdominal trauma SHI Pei-dong, CHEN Yue-yu, GUO Run-sheng. Department of General Surgery, Central Hospital of Jiading District, Shanghai 201800, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of laparoscopy in the diagnosis and treatment of blunt abdominal trauma. **Methods** Laparoscopic exploration was performed in 100 cases of blunt abdominal trauma from January 2008 to October 2013. Laparoscopic or open operation methods were selected according to the result of exploration. **Results** 98 of 100 patients were confirmed by laparoscopic exploration, other 2 cases were negative. 25 cases were converted to laparotomy. The average operation time for the exploration was 91 minutes(29-201 minutes), while the average time for the exploration and treatment was 121 minutes(50-182 minutes). All patients were discharged from hospitals upon recovery.

Conclusion The laparoscopy for the diagnosis and treatment of blunt abdominal trauma is with minimal invasion, high security, high diagnostic accuracy rate, low laparotomy rate, shorter hospital stay and less complications. The laparoscopy can be used both in the diagnosis and treatment of blunt abdominal trauma, and can also give direction to laparotomy.

Key words: Blunt abdominal trauma; Laparoscopy for diagnosis and treatment

虽然实验室检查、影像学检查等辅助检查技术能提高腹部闭合伤患者的术前诊断率,但是仍然有许多患者因为病情较重(如伴有骨盆骨折等)无法送到放射科行放射性检查,或当时的各项辅助检查无明确的诊断意义,从而导致疾病诊治的延误,产生严重的并发症^[1-2]。腹腔镜技术在普外科的应用很广泛,比如腹腔镜胆囊切除术、腹腔镜阑尾切除术等。但是对创伤患者腹腔镜的使用却相对较少,这是由于外伤人群中的内在因素和腹腔镜技术的一些局限性。随着腹腔镜技术的发展及人员的培训,越来越多地应用于腹部闭合伤患者的诊断及治疗上。本研究的目的是评估使用腹腔镜技术对腹部闭合伤患者的诊断及治疗中的作用,从而能使更多的患者受益。我院于2008年1月—2013年10月用腹腔镜对100例腹部闭合伤患者进行了诊治,效果理想,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2008年1月—2013年10月上海市

基金项目:上海市重点专科资金资助(ZK2012A15);上海市嘉定区卫生局课题(KYXM 2009-12-3)

作者单位:201800 上海市嘉定区中心医院普外科

通讯作者:郭润生, E-mail: grs982600@163.com

嘉定区中心医院普外科收治100例腹部闭合性外伤患者,其中男性63例,女性37例。年龄17~66岁,平均年龄(37.27±10.16)岁。受伤原因:车祸72例、高处坠落12例、重物挤压7例、打伤5例、摔伤4例。单脏器损伤76例,多发伤24例。多发伤合并为颅脑外伤、多发骨折、多脏器损伤。受伤至手术时间0.2~72 h,平均7 h。所有患者均血流动力学稳定(血压及心律正常),均有腹痛症状,体检均有腹部压痛,23例有反跳痛。所有病例均行腹部超声检查,63例有腹腔积液,腹腔液性暗区7~32 mm,其中合并有胸腔液性暗区者10例。所有患者均行胸片检查,立位或者床边胸片,其中18例有气胸,单肺压缩2%~80%;6例膈下游离气体。81例行腹部CT检查。有45例患者,从急诊室直接进入手术室手术。55例患者在急诊检查无明显手术指征,仅有腹部弥散性压痛,故予以住院,入院1~3 d后,患者腹部体征加重或B超示腹腔积液增多,而予以行腹腔镜探查。

1.2 诊疗方法 所有患者入院后经吸氧、输液、留置血液标本做常规化验,并常规行床边心电图、B超,并放射科行胸片、CT检查。考虑消化道穿孔者行胃肠减压,并给予留置导尿。有胸腔积液或者气胸者请胸外

科会诊后予以留置胸腔闭式引流管。所有病例均采用气管插管麻醉,大多采取头高脚低位,麻醉成功后于脐上做一纵行1 cm切口(以方便中转开腹时直接延长切口),建立气腹,气腹压12~14 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),插入腹腔镜套管,用30°镜探查腹腔,自左膈顶开始逆时针旋转窥视全腹,了解腹腔内出血程度、血凝块所在位置、有无活动性出血、消化道内容物有无外溢及部位、大网膜汇集部位等。根据初步探查情况再作2~3个操作孔,并适当调整患者体位,使用抓嵌辅助使充分暴露,吸尽积血或积液,仔细探查,根据探查结果决定进一步治疗方案。有下列情况时不能行腹腔镜探查术:明确的开腹手术指征、凝血功能障碍、腹部感染、腹腔内压较高(大于15 mm Hg,内压的测量可根据测量膀胱内压判断)。所有手术均为同一操作团队,同一套腹腔镜设备完成。

2 结果

100例患者98例经探查后均获明确诊断,2例探查阴性。中转开腹25例。平均手术时间91 min(29~201 min),对于治疗性的患者的平均手术时间为121 min(50~182 min)。肝挫裂伤28例,其中8例伤口较深,多处裂伤,且有活动性出血而中转开腹。12例予以缝合、电凝、超声刀、明胶海绵、泰陵、生物蛋白胶封闭创面止血。5例胆囊破裂,予以腹腔镜下胆囊切除术。脾脏破裂10例,6例包膜下小血肿未予处理外,其他4例均中转开腹切除脾脏。小肠破裂19例,2例多处裂口,3例伴肠系膜破裂活动性出血,部分肠壁坏死,予以中转开腹,14例均行腹腔镜下修补术。大网膜破裂出血5例,钛夹夹闭止血。肠系膜出血11例,2例因破裂范围较大,出血量多中转开腹,9例腹腔镜下缝合、或钛夹夹闭止血。结肠破裂4例,1例为乙状结肠,且破口较大予以中转开腹,3例为浆膜破裂,腹腔镜下修补。胰腺损伤5例,均中转开腹。后腹膜血肿11例,无明显活动性出血,于盆腔放置皮管、小网膜孔放置负压引流管引流。阴性探查2例。75例闭合性外伤患者避免了开腹手术。住院时间3~20 d,平均8.9 d。其中腹腔镜手术的患者住院时间为3~12 d,平均6.5 d,其中2例探查阴性的患者住院时间为3 d。中转开腹的住院时间为8~22 d,平均10.4 d。有11例术后有并发症,均为中转开腹患者,其中肺部感染6例,切口感染4例,1例肠梗阻,所有患者均康复出院。

3 讨论

随着现代社会的发展,外伤在外科中的地位越来越重要^[3]。而腹部外伤是外伤发生时的常见部位,分为开放性损伤及闭合性损伤。开放性损伤诊断相对较容易,而闭合性腹部外伤患者具有起病急、进展快、变化多的特点,手术时机难以把握。准确诊断腹部损伤

患者具有很大的挑战性。几种方式可协助评估腹部损伤。非侵入性的方法,如血流动力学监测、体格检查、影像学检查。侵入性的方法,如腹腔穿刺、诊断性腹腔灌洗术、诊断性腹腔镜探查及最终的剖腹探查术。闭合性损伤的患者,部分患者仅有轻微腹痛,没有反跳痛及肌紧张,即使行各种无创检查如B超、X-ray、CT等,仍然难以做出明确诊断^[4]。在面临是否手术时,外科医生很难做出抉择。根据无创检查而行剖腹探查阴性率较高,且不必要的剖腹探查,增加患者痛苦及费用。近年来,随着电视腹腔镜技术和器械的发展,腹腔镜在腹部闭合伤的诊断和治疗中起着越来越重要的作用。而腹腔镜技术在腹部外伤中的应用并没有普及的原因有:许多操作的紧急性、缺乏专业和高技术水平的外科医生、相关的设备缺乏、腹膜后损伤诊断的困难及对漏诊的恐惧^[5]。

对于腹部闭合伤患者,血液动力学稳定,仅有腹胀及腹部弥散性压痛,可暂予以保守治疗,若腹痛加剧后再予以行腹腔镜探查。Ettore Marzano等对于一例腹部闭合伤导致的肝脏外伤患者,入院4 d后行腹腔镜探查,发现右肝管有小的胆漏,予以行腹腔镜下胆囊切除+术中经胆囊管造影+T管引流术,术后患者恢复较好,无明显并发症^[6]。本研究组55例患者入院后,因腹痛加剧,出现腹膜炎症状;或B超示腹腔积液增加及腹穿抽出不凝血,予以行腹腔镜探查,并予以相应治疗,患者均恢复良好,说明对于腹部闭合伤患者,腹腔镜探查及治疗是整体治疗的有效补充。

腹腔镜探查术在诊治腹部闭合伤中有明显的优点^[7-13],具体体现在如下几个方面。

明确诊断,降低阴性剖腹探查率:由于腹腔镜直视下可清楚地观察腹腔内脏的情况,明确定性、定位诊断腹腔内脏的损伤程度,避免遗漏腹腔内脏损伤,从而降低阴性剖腹探查手术率,并减少了延误手术治疗的可能。本研究的98例行腹腔镜手术患者,全部明确诊断,无一例遗漏,明确诊断率100%。我院有2例探查阴性患者,6例腹腔镜探查脾脏包膜下血肿而未予处理者,避免了阴性及不必要的剖腹探查。

降低治疗性剖腹手术率:有些腹腔内脏损伤,可行腹腔镜下止血、修补、缝合,从而降低治疗性剖腹手术率。本组患者有73例内脏损伤者,均在腹腔镜下完成手术,避免了剖腹探查的手术率,所有腹腔镜下手术的患者术后均恢复较好。

指导选择剖腹手术切口及术式:腹腔镜探查发现腹腔内脏器损伤而不能在腹腔镜下处理时,可根据损伤脏器的部位、程度选择合适的切口及术式,避免盲目扩大切口的剖腹探查术,从而减少了手术创伤的打击,有利于患者的恢复。本组40例中转开(下转第967页)

二氧化锆全瓷冠在前牙修复中的临床应用研究

武庆华, 张晓东, 朱坤

摘要: **目的** 探讨二氧化锆全瓷冠修复前牙的临床疗效。**方法** 选择2010年5月—2012年7月在蚌埠医学院第二附属医院口腔科就诊的前牙需要全冠修复的患者78例共132颗患牙作为研究对象,随机分为观察组31例58颗患牙采用二氧化锆全瓷冠修复和对照组47例74颗患牙采用镍铬合金烤瓷冠修复,所有患者在修复完成后每隔6个月复查一次,观察记录并比较2组修复体外形、颜色匹配、边缘密合度、牙龈着色及牙龈健康状况。**结果** 132颗患牙修复1~2年后,观察组58颗修复体在外形、颜色匹配、边缘密合度、牙龈着色方面满意合格率为100%,8颗患牙牙龈出现轻度炎症,龈不良反应率为13.8%。对照组74颗修复体,外形上,70颗合格,4颗不合格(2颗崩瓷,2颗有可见裂纹),满意合格率94.6%;颜色匹配上,57颗与邻牙颜色基本一致,满意合格率77.0%;边缘密合度方面,63颗较满意,合格率为85.1%;牙龈着色上,有58颗牙龈无着色,满意合格率78.4%;牙龈反应方面,26颗牙龈有不同程度的炎症,龈不良反应率为35.1%。2组修复体相比,在外形上差异无统计学意义($P > 0.05$),在颜色匹配、边缘密合度、牙龈着色及牙龈健康方面差异较为显著($P < 0.05$)。**结论** 二氧化锆全瓷冠比较镍铬合金烤瓷冠修复前牙美学效果更佳,且耐用性好,对牙周组织影响小,是前牙修复的理想材料。

关键词: 二氧化锆全瓷冠;镍铬合金烤瓷冠;前牙;修复体;临床疗效

中图分类号: R783.3 R783.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0866-03

Clinical application of zirconium dioxide all-ceramic crowns in restoration of anterior teeth WU Qing-hua, ZHANG Xiao-dong, ZHU Kun. Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233040, Anhui, China

Abstract: Objective To investigate the clinical therapeutic effect of restoration anterior teeth with zirconium dioxide all-ceramic crowns. **Methods** One hundred and thirty two teeth of seventy eight patients who need all crowns restoration of anterior teeth from May 2010 to July 2012 were selected. The patients were divided in random into observation group (31 cases 58 teeth, which were restored with zirconium dioxide all-ceramic crowns) and control group (47 cases 74 teeth, which were restored with Nickel-chromium alloy Ceramic crowns). All of the patients were followed up for every 6 months after the restoration, the shape of prosthesis, color matching, edge adaptation, gingival border dye and health situation of gingival border were observed, recorded and compared. **Results** 1-2 years after restoration, in the observation group, the percent of pass of the 58 teeth was 100%. The shape, color matching, edge adaptation, gingival border dye of the 58 restoration teeth were good. Only 8 teeth gum appeared mild inflammation. And the gingival adverse reaction rate was 13.8% in the observation group. While in the control group, 70 teeth were up to standard and 4 teeth were below standard. The percent of pass of the shape was 94.6%. Color matching of 57 teeth was nearly the same as the adjacent tooth color and he percent of pass was 77.0%. The percent of pass of the marginal adaptation was 85.1% and the percent of pass of the gingival coloring was 78.4%. About the gum responses, 26 teeth had phlogosis and the gingival adverse reaction rate was 35.1%. Compared two groups of restoration, the two groups showed no significant difference of prosthesis shape ($P > 0.05$). But the color matching, edge adaptation, gingival border dye and health situation of gingival border showed significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of zirconium dioxide all-ceramic crowns was better than that of Nickel-chromium alloy Ceramic crowns at aesthetic effect in restoration of anterior teeth. The zirconium dioxide all-ceramic crowns' durability was better and the influence to paradentium was less. It was the excellent material of anterior teeth's restoration.

Key words: Zirconium dioxide all-ceramic crowns; Nickel-chromium alloy ceramic crowns; Anterior teeth; Prosthesis; Clinical therapeutic effect

随着人们生活水平的不断提高,越来越多的患者对前牙区牙体牙列缺损的修复提出了更高的美学要求。临床上较为常用的镍铬合金烤瓷冠因其强度高,价格低,形态、色泽相对美观,受到广大患者的青睐。但是近年来,有文献报道,镍铬合金烤瓷冠修复前牙后容易引起过敏反应,导致牙龈炎症,并可能出现龈缘黑线,对美观要求较高的患者往往难以接受^[1]。二氧化锆全瓷冠生物相容性好,色泽稳定自然,耐腐蚀,耐磨损,低导热,不导电,不会导致牙龈黑线^[2],且无金属底

冠,不产生CT伪影^[3],是取代金属烤瓷冠的理想修复体,在临床上被越来越多的医师和患者所喜爱。为探讨二氧化锆全瓷冠的临床疗效,笔者回顾性分析近几年在我科就诊的78例132颗冠修复患者的诊疗资料,总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2010年5月—2012年7月在我科就诊的前牙需全冠修复的患者78例132颗患牙,其中男性42例70颗,女性36例62颗,年龄19~56岁。病例纳入标准:①颜色和形态异常,以及位置或轴向异常因求美需要冠修复者,例如四环素牙、氟斑牙、釉

质缺损及切角缺损等;②牙体病变需要冠修复者^[4];③死髓变色牙、切角缺损露髓、牙体牙髓病变以及个别牙错位、扭转需改形修复者,术前行完善的根管治疗,X线片示根充恰填,牙根完整,牙槽骨无明显吸收,根尖周无阴影;④患者无夜磨牙或紧咬牙习惯,牙齿无松动,牙根有足够的长度,无对刃牙合、反牙合,所选患者均能按约复诊,否则不在选择之列。132颗患牙按照其所使用的修复材料随机分为观察组58颗采用二氧化锆全瓷冠修复和对照组74颗采用镍铬合金烤瓷冠修复,2组患者的性别、年龄、患牙情况相似,无显著性差异,具有可比性。

1.2 修复方法 死髓牙需在完善的根管治疗1~2周后,患者无不适主诉,牙龈健康的情况下进行牙体预备,残根残冠预备前用玻璃纤维桩光固化树脂恢复核型。活髓牙在局麻下进行牙体预备。牙体预备前用排龈线常规排龈,观察组(二氧化锆全瓷冠组)按照全瓷冠的牙体预备要求进行基于预备^[5]:切端磨除量为1.5~2.0 mm;唇侧、舌侧预备1.0~1.5 mm间隙,聚合度6°~8°;邻面预备量为1.0 mm;颈缘预备出宽1.0 mm位于龈下0.5~1.0 mm的90°肩台,各线角圆钝光滑连续。对照组(镍铬合金烤瓷冠组)按烤瓷冠的要求进行牙体预备:切端磨除1.5~2.0 mm,唇面磨除1.5 mm,邻面去除倒凹颈缘形成0.8 mm的肩台,舌侧磨除1.0 mm,颈缘预备出0.5~1.0 mm宽位于龈下0.5 mm的连续肩台,聚合度2°~5°。牙体制备完成后用排龈线重新收缩牙龈,使颈部肩台清晰可见,3M硅橡胶夹心法制取印模,超硬石膏灌注模型,VIT3D比色板自然光下比色,临时冠修复,模型送同一技工中心制作相应的修复体。修复体制作完成后口内试戴,注意检查修复体边缘密合度、形态、色泽、邻接关系及咬合关系等,进行必要的调磨,高度抛光,各项指标均满意后,消毒牙面,3M玻璃离子粘固粉粘固,嘱患者修复后勿用患牙咀嚼过硬食物,每隔半年复查一次,观察记录修复体外形、颜色匹配、边缘密合度、龈缘着色及牙龈健康状况等。

1.3 疗效评定标准 ①修复体外形的完整性:修复体没有脱落、折断、裂纹、崩瓷为合格;修复体出现脱落、折断、裂纹、崩瓷为不合格。②颜色匹配:修复体与邻牙颜色一致为匹配,否则为不匹配。③边缘密合度:修复体与牙体间紧密贴合,边缘没有可以勾住探针的缝隙为合格;反之为不合格。④牙龈健康状况:牙龈完好无退缩、无充血及红肿、无牙周袋为健康;牙龈有不同程度充血红肿或有牙周袋形成为不健康。⑤龈着色:牙龈无颜色改变为合格;牙龈有颜色改变(呈现灰色或青色)为不合格^[6]。

1.4 统计学方法 本研究数据资料满意合格率比较

采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

132颗患牙全瓷修复后随访1~2年,二氧化锆全瓷冠组58颗修复体在外形、颜色匹配、边缘密合度、龈缘着色方面满意合格率为100%,8颗患牙牙龈有轻度炎症,龈缘微红,但探诊不出血,龈不良反应率为13.8%。镍铬合金烤瓷冠组74颗修复体,在外形方面,70颗合格,4颗不合格(2颗崩瓷,2颗有可见裂纹),满意合格率94.6%;颜色匹配上,57颗修复体与邻牙颜色基本一致,17颗修复体明度上与邻牙不一致,满意合格率77.0%;边缘密合度方面,63颗较满意,11颗有不同程度的间隙或悬突,满意合格率85.1%;牙龈着色上,58颗牙龈无着色,16颗牙龈出现不同程度的灰色或青色,满意合格率78.4%;牙龈反应方面,26颗患牙牙龈有不同程度的炎症,龈不良反应率为35.1%。2组修复体相比,在外形上差异无统计学意义($\chi^2 = 3.23, P > 0.05$),在颜色匹配、边缘密合度、龈着色及牙龈健康方面差异较为显著(χ^2 分别为15.29、9.41、14.27、7.74, P 均 < 0.05)。

3 讨论

烤瓷冠修复是治疗牙体缺损、缺失、牙体畸形等疾病的主要修复手段^[7]。烤瓷冠主要分为金属烤瓷冠和全瓷冠两大类,其中二氧化锆全瓷冠和镍铬合金烤瓷冠是目前用于前牙修复的主要材料^[8]。镍铬合金烤瓷冠兼有金属的强度和瓷的美观,其颜色、外观逼真,色泽相对自然稳定,具有一定美学修复效果,且有一定的耐腐蚀性,价格低廉,患者容易接受,便于推广应用,因此镍铬合金烤瓷冠作为一种前牙修复体已被广泛应用于临床。但是近几年许多研究表明,镍铬合金烤瓷冠金属具有不稳定性,当烤瓷冠戴入后,镍铬合金长期在口腔环境中易被腐蚀,常引发牙龈炎、龈缘黑线等不良反应,伤及患牙牙周组织^[9],其生物安全性令人担忧。镍铬合金烤瓷冠且具有金属基底,使用足量的遮色瓷后,在强光的照下就会失去自然光泽,明度和透光性上很难与邻牙协调一致,若遮色瓷层过薄,修复体颜色泛青,与邻牙颜色也不协调,影响前牙的美学修复效果。本研究结果显示,对照组74颗镍铬合金烤瓷冠中,出现牙龈着色者16颗,占21.6%,26颗患牙有不同程度的牙龈炎症,占35.1%,颜色匹配上有17颗与邻牙不一致,占23.0%,远高于二氧化锆全瓷冠组。可见镍铬合金烤瓷冠修复长期效果不理想,影响前牙修复的美观。

二氧化锆是一种新型的牙齿修复材料,是近几年发展较快的材料之一^[10],因其稳定的生物和理化性能及逼真的修复效果,得到越来越多患者的喜爱^[11]。二氧化锆在自然界中是以斜锆石存在的一种矿物质,医用的二氧化锆经过清洁加工,具有较高的强度和较好

的生物相容性。我们在临床修复中常用的二氧化锆是 Y-TZP 即钇稳定四方体聚晶二氧化锆,属于合成类锆,其内部高密度晶体结构提供了较强的抗弯强度,有文献报道^[12],二氧化锆瓷三点弯曲强度达 900 ~ 1200 Mpa,断裂韧性达 8.5 Mpam^{1/2}以上,较金属烤瓷饰瓷 1.1 Mpam^{1/2}大,且全瓷冠修复避免了金属和瓷结合的薄弱环节,不易崩瓷或出现裂纹。本研究中二氧化锆全瓷冠组无一例崩瓷或裂纹,而镍铬合金烤瓷冠组出现 2 颗崩瓷,2 颗有可见裂纹,支持此观点。还有文献报道^[13],二氧化锆有较高的机械强度,其作为牙体修复材料在硬度和抗折强度上比金属烤瓷冠更有优势,同时因为二氧化锆全瓷冠还具有抗破裂性与破裂后强韧的固化性能,增加了全瓷冠的适用范围,可以制作 6 个单位以上的烤瓷桥,突破了全瓷系统不能做长桥的问题。

二氧化锆全瓷冠没有金属基底,光透性强,牙冠透明,修复体颜色为牙白色,折射率与牙釉质相似,色泽自然,能体现逼真的、有深度感的天然牙颜色^[14],美学性能极佳,且无金属离子释放所引起的牙龈着色,颈部也不会出现变暗发青,适用于对美学要求较高的患者。本研究中,二氧化锆全瓷冠组在颜色匹配方面均较为满意,可能是因为残根残冠病例我们选用的是玻璃纤维桩树脂核,不会因金属桩核的反射和不透光性而变得不协调。另外,由于二氧化锆全瓷冠有较高透光性能,粘结剂的颜色也会直接影响到修复体的色泽,故临床医师在粘接修复体时,应注意选择合适的粘结剂。

二氧化锆全瓷冠的推广应用还得益于计算机辅助设计和制造技术的推动,因为传统的加工方法很难制造出高性能的陶瓷^[15],随着 CAD/CAM 技术被应用于假牙的制作,经计算机辅助设计、激光扫描及计算机控制研磨程序而制作出来的二氧化锆全瓷冠,因其省去了制作蜡型、包埋及铸造过程^[16],使其冠边缘高度密合,避免了微渗漏引起继发龋,同时也降低了牙龈炎的发病率,从而延长了修复体的寿命。本研究中,二氧化锆全瓷冠组修复体边缘密合度满意合格率 100%,镍铬合金烤瓷冠组 74 颗镍铬合金烤瓷冠修复体中 11 颗冠边缘有不同程度的间隙或悬突,满意合格率 85.1%,2 组比较差异明显 ($P < 0.05$),从而说明经过计算机辅助设计和计算机辅助制作的二氧化锆全瓷冠在边缘密合性上明显优于镍铬合金烤瓷冠。

二氧化锆是一种较好的高科技生物材料,具有良好的生物相容性,优于各种金属合金,对牙龈无刺激,无过敏反应,不导电,质量轻,不会导致牙龈变色,不损伤牙周组织,较适用于口内,避免了金属在口腔内产生的过敏、炎症、腐蚀等各种不良反应的发生,有较好的

安全性。曾有文献报道^[17],牙体预备在龈下的前牙二氧化锆全瓷冠,患者龈沟内的出血指数、龈沟液质量及龈沟液中白细胞介素 1 β 和 TNF- α 的含量在修复前后无明显变化,对牙周组织无明显不利影响。二氧化锆全瓷冠对于镍铬合金烤瓷冠而言还具有较低的热传导性,使牙周及牙髓得以更好地保护,有效避免了基牙受到温度变化时刺激牙髓引起不适或痛觉。

综上所述,镍铬合金烤瓷冠易引起牙龈变色和牙龈炎,远期修复效果不理想。而二氧化锆全瓷冠具有极佳的生物相容性、优良的机械性能、无可比拟的美学修复效果、良好的制作工艺及方便性,在颜色匹配、边缘密合度、龈缘着色及牙龈健康状况方面明显优于镍铬合金烤瓷冠,是前牙美容修复的理想材料,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张华忠. 前牙金属烤瓷冠与氧化锆全瓷冠修复后牙周组织变化对比[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(18): 1367-1368.
- [2] 秦云. 全瓷修复的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(24): 91-92.
- [3] 邓薇, 杨永进, 蔡兴伟, 等. 二氧化锆全瓷冠在前牙美容修复中的应用[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2011, 12(2): 101-103.
- [4] 顾延猛. 二氧化锆全瓷在口腔修复中的临床应用[J]. 当代医学, 2012, 18(32): 139-140.
- [5] 曹永烈, 陈吉华, 朱智敏. 口腔修复学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 201-202.
- [6] 赵梅, 刘瑶. 二氧化锆全瓷冠、桥用于修复前牙的临床效果评价[J]. 中国美容医学, 2011, 20(8): 1300-1302.
- [7] 李春生. 二氧化锆全瓷冠与金属烤瓷冠在前牙修复中的应用研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(3): 396-398.
- [8] Bogna S, Mutlu O, Malgorzata R, et al. Load-bearing capacity and failure xirconia cro types of anterior wns veneered with overpressing and layering techniques[J]. Dental Materials, 2011, 27(10): 1045-1053.
- [9] 李小杰, 刘向辉. 前牙镍铬合金烤瓷冠与二氧化锆全瓷冠修复的临床应用比较[J]. 淮海医药, 2011, 29(5): 379-381.
- [10] Baldwin WM, Shoko S, Christopher BM, et al. Complete and partial contour zirconia designs for crowns and fixed dental prostheses: A clinical report[J]. J Prosthetic Dentistry, 2011, 106(3): 145-152.
- [11] 张雪平. 玻璃纤维桩与全瓷冠用于前牙修复的临床评价[J]. 浙江医学, 2011, 33(11): 1654-1656.
- [12] 陈亚琴, 陈渊华. 二氧化锆全瓷冠的临床应用体会[J]. 临床口腔医学杂志, 2012, 28(11): 691-693.
- [13] 马世春, 刘应凯. 前牙二氧化锆全瓷冠与镍铬合金烤瓷冠修复的临床对比分析[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(1): 19-20.
- [14] 费其芳, 叶衡峰, 蔡琪. 四类烤瓷修复体颈缘的临床效果评价[J]. 浙江实用医学, 2012, 17(5): 346-348.
- [15] 张兰. 二氧化锆全瓷系统在口腔修复科中的临床应用与发展趋势[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(5): 520-522.
- [16] 蒋序, 尹晓春. 金属烤瓷与二氧化锆全瓷冠边缘密合度的比较[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(16): 194.
- [17] 李洪洋, 钟丽芳. 氧化锆全瓷冠对患牙牙周组织的影响[J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(12): 1028-1032.

收稿日期: 2013-10-09

· 全科医学论著 ·

视网膜全光凝与次全光凝在糖尿病性视网膜病变中的治疗效果分析

戴琦, 诸力伟, 盛文燕, 杨莅

摘要:目的 探析视网膜全光凝和次全光凝对于糖尿病性视网膜病变的治疗效果。方法 自2012年8月—2013年8月来杭州市红十字会医院进行治疗的糖尿病性视网膜病变患者中随机抽取130例(视网膜病变眼250只),按照随机分配与自愿的原则平均分成A组和B组,其中65例A组患者采用视网膜全光凝进行治疗,65例B组患者采用视网膜次全光凝进行治疗。根据治疗疗效与视力变化评定标准分析并比较A、B两组患者治疗后的临床疗效及视力恢复情况。结果 采用视网膜全光凝治疗的A组患者治疗后总体有效率为80.00%(104/130),采用视网膜次全光凝治疗的B组患者总体有效率为77.50%(93/120),2组患者的总体有效率基本一致($\chi^2 = 0.296, P = 0.286$);在视力变化方面,A组患者治疗后视力提高的比例为11.55%(15/130),与B组的11.67%(14/120)也基本一致,且2组视力稳定与视力下降的比例也基本一致($\chi^2 = 0.017, P = 0.991$),差异不具有统计学意义。结论 在糖尿病性视网膜病变治疗方面,视网膜全光凝与视网膜次全光凝都表现出了一定的积极作用,且两种方法的治疗疗效相当。

关键词: 视网膜全光凝;视网膜次全光凝;糖尿病性视网膜病变

中图分类号: R774.1 R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0869-03

Analysis the treatment effects of pan retinal photocoagulation and para-photocoagulation on patients with diabetic retinopathy DAI Qi, ZHU Li-wei, SHENG Wen-yan, et al. Department of Ophthalmology, Red Cross Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

Abstract: Objective To explore the treatment effects of pan-photocoagulation and para-photocoagulation on patients with diabetic retinopathy. **Methods** During the time of August 2012 to August 2013, 130 diabetic retinopathy patients with 250 retinopathy eyes were selected and divided into group A and group B under the principles of random assignment and voluntary. The 65 diabetic retinopathy patients in group A were treated by pan-photocoagulation while the other 65 diabetic retinopathy patients in group B were treated by times para-photocoagulation. To observe the treatment effects and the changes in vision of the patients in group A and group B based on the treatment efficacy evaluation criteria and vision changes criteria. **Results** The treatment efficiency of group A who were treated by pan-photocoagulation was 80.00% (104/130), which was 77.50% (93/120) in group B who were treated by times pan-photocoagulation ($\chi^2 = 0.296, P = 0.286$). The treatment efficiency of the two groups were consistent and in the aspect of vision changes, the visual acuity improved ratio of group A was 11.55% (15/130), which was 11.67% (14/120) in group B ($\chi^2 = 0.017, P = 0.991$) and stability and decreased vision acuity proportion were consistent too and their comparison were not statistically significance while $P > 0.05$. **Conclusion** Pan-photocoagulation and para-photocoagulation all have good effects on the patients with diabetic retinopathy and therapeutic. Efficacy of the two methods is quite.

Key words: Pan-photocoagulation; Para-photocoagulation; Diabetic retinopathy

糖尿病性视网膜病变是临床上糖尿病患者疾病发展到后期常见的一种较为严重的慢性并发症^[1-2],已发展成为主要的致盲原因之一。近年来,随着生活水平的提高,膳食结构的改变,糖尿病患者逐年增加。对糖尿病病史有10年的患者,其发生糖尿病性视网膜病变的比率高达50%,而对于糖尿病病史为20年的患者,该病的发病率几乎为100%,如若不及时治疗,常导致患者失明。目前对该病的发病机理仍不统一,一般认为其可能与患者糖尿病病程的长短、血压、血脂的高低以及血脂等多种因素有关。对糖尿病进行控制、采用中医药进行治疗甚至手术治疗均是目前治疗该疾病的主要方法。其中手术方式的治疗以玻璃体切割术治疗和激光治疗为主,而激光治疗则被认为是目前治疗糖尿病性视网膜病变最有效的手段。光凝产生的热效应对视网膜内的光感受器造成破坏,使其中的

感光细胞被胶质细胞所取代,而前者的耗氧量明显高于后者,此举可明显使得子视网膜对氧的消耗下降。激光视网膜光凝术又可分为全视网膜光凝和次全视网膜光凝术^[3-4]。为深入探析视网膜全光凝与次全光凝在糖尿病性视网膜病变治疗方面的治疗效果,我们随机抽取了本院130例患者进行分组治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 自2012年8月—2013年8月来我院进行治疗的糖尿病性视网膜病变患者中随机抽取130例(视网膜病变眼250只),其中男性72例,女性58例。年龄35~73岁之间,平均年龄(55.7±3.1)岁,患者的糖尿病病程6~19年之间,平均(10.5±1.9)年。所选患者应排除以下几种情况的患者:①在就诊前就已应用激光光凝术治疗的患者;②不能单一应用视网膜激光光凝术治疗的患者;③合并较为严重的肾功能不全。按照随机分配与自愿的原则将所选患者平均分成A组和B组,其中65例(130只视网膜病变眼)A组

作者单位:310003 浙江省杭州市红十字会医院眼科

通讯作者:戴琦, E-mail: summerdq@gmail.com

患者采用视网膜全光凝进行治疗,65例(120只视网膜病变眼)B组患者采用视网膜次全光凝进行治疗。2组患者在年龄、性别、等方面的比较,差异不具有统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 选用美国科医人生产的 Novus Spectra 532 nm 激光机对所选患者进行治疗,并在治疗前对所有患者进行视力、眼压等常规检查。治疗时激光机的参数设置为:光斑大小设为后极部 200 μm ,中周部 300 ~ 400 μm ;能量设为 200 ~ 500 mW;曝光时间设为 0.15 ~ 0.20 s;可查见较为明显的灰白色反应出现在光斑之中心部位。对采用视网膜全光凝治疗的 A 组患者每次光凝 500 点,总光凝 1200 ~ 1500 点之间,分 2 ~ 3 次完成;对采用视网膜次全光凝治疗的 B 组患者每次光凝 400 点,总光凝 800 点左右,分 1 ~ 2 次完成。患者每次光凝治疗的时间间隔为 2 周,其光斑间隔为 1 ~ 2 个光斑直径,治疗患者以 3 ~ 6 个月为一个治疗疗程。治疗结束后对所有患者的视力、眼压等再一次进行检查。

1.3 疗效评定 根据糖尿病性视网膜病变的治疗疗效评定标准对治疗患者进行疗效评定^[5]。其具体准则为:患者治疗后若视网膜原有水肿消退,出血吸收,无灌注区缩小或消失且没有新生血管与无灌注区出现,微血管瘤消失或减少,则可评定为治疗达显著有效状态;若患者原有视网膜病变减轻且原有无灌注区缩小则可评定为治疗达有效状态;其他情况则为治疗为无效状态。

根据视力变化评定标准对治疗患者的视力变化情况进行评定^[6]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 对以上糖尿病性视网膜病变患者的相关数据进行统计分析,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗后疗效比较 患者治疗后的总体有效率为治疗达显著有效状态与有效状态的患者占该组总患者的比例。2组患者的疗效比较详见表1,采用视网膜全光凝术治疗的A组患者治疗后总体有效率为80.00%,而采用视网膜次全光凝术治疗的B组患者总体有效率为77.50%,2组总体有效率比较, $\chi^2 = 0.296, P = 0.862 > 0.05$,差异不具有统计学意义。

表1 2组糖尿病性视网膜病变患者分别经不同方法治疗后疗效比较(只,%)

组别	例数	视网膜病变眼数(只)	显著有效	有效	无效	总体有效率(%)
A组	65	130	60(46.15)	44(33.85)	26(20.00)	80.00
B组	65	120	52(43.33)	41(34.17)	27(22.50)	77.50

2.2 2组患者视力变化情况比较 2组患者治疗后的视力变化比较详见表2。A组有11.55%的患者治疗后视力有所提高,B组视力提高的患者所占比例为11.67%,2组患者治疗后视力提高患者所占比例基本相同,其视力稳定以及视力下降患者所占比例也基本

一致,且2组比较, $\chi^2 = 0.017, P = 0.991 > 0.05$,组间比较差异无统计学意义。

表2 2组糖尿病性视网膜病变患者分别经不同方法治疗后视力变化情况比较(只,%)

组别	例数	视网膜病变眼数(只)	视力提高	视力稳定	视力下降
A组	65	130	15(11.55)	75(57.69)	40(30.76)
B组	65	120	14(11.67)	70(58.33)	36(30.00)

3 讨论

近年来糖尿病的发病率不断增加,我国糖尿病患者9240万,居全球第一位^[7],且随着人们生活方式的转变以及人口老龄化的来临,发病率呈现一个上升的趋势^[8]。而作为糖尿病后期并发症之一的糖尿病性视网膜病变的发生率亦逐年增加。糖尿病性视网膜病变患者一方面受血糖控制影响,视力逐渐下降、视功能发生障碍,甚至会失明;另一方面患者视力的下降或丧失又严重的影响了其生理功能,使自身生存质量进一步恶化。糖尿病性视网膜病变的主要临床特征是视网膜新生血管形成与血-视网膜屏障的破坏^[9]。其中新生血管的生成主要是视网膜血管内皮细胞在高糖条件下缺血缺氧,内环境改变,血管周细胞减少,视网膜血管山梨醇和白细胞聚集,微血管堵塞,血液循环不畅,血管渗漏所致。糖尿病黄斑水肿将破坏患者内部血-视网膜屏障,进而导致细胞外液积聚。

糖尿病性视网膜病变的发病机制目前仍不明了,它是一个很复杂的病理过程,是多因素、多阶段作用的结果^[10-11]。近些年的研究结果表明以下几个方面可能是导致该疾病发生的主要原因。①非酶糖基化作用:当机体在长时间处于高糖环境中时,葡萄糖会与体内相应的蛋白质或脂质相结合形成糖基化合物,该产物可能诱导患者视网膜发生病变。②蛋白激酶C- $\beta 1/2$ (PKC- $\beta 1/2$):有研究称高糖环境介导的PKC- $\beta 1/2$ 的激活可引起人体内毛细血管周细胞的减少,同时可改变组织细胞,使基底膜增厚,位于视网膜内的毛细血管的通透性发生改变,刺激生成新生的毛细血管等。③炎症:发生在糖尿病患者体内其他部位的炎症反应亦可促进视网膜病变的发生和发展。④多元醇旁路:糖尿病患者体内通过多元醇转化进行代谢的葡萄糖的量明显高于正常人。⑤氧化应激:人体内的视网膜是一种富含多种不饱和脂肪酸的组织,该组织具有较强的葡萄糖氧化以及摄取氧气的的能力,而糖尿病患者的视网膜却很容易受到氧化应激的损伤。⑥血流动力学改变:机体内血管本身的自动调节能力的丧失以及视网膜中血流量的异常改变均能诱导视网膜病变的发生。

当前对该病的治疗主要有药物治疗^[12-13]、激光治疗以及玻璃体切割手术治疗^[14]等。而视网膜激光光凝术是其中安全性最好、疗效最为确切的治疗手段。激光治疗机克服了以往各种光源成分混杂、能量不够集中、光斑太宽和非控制因素太多等缺点,为眼科激光治疗翻开了新的一页。过去用于光凝术治疗的激光波长通常只能有一种波长,而这一状况在近些年得到了明显改善,能发出多波长的激光机被越来越多地应用于临床,这样医生可通过对激光参数的调整来准确制

定治疗方案。激光光凝术的治疗原理在于:①对位于视网膜内缺血缺氧的部位进行破坏,可明显减少促进新生血管形成的生长因子的量;②破坏视网膜外屏障,利于营养物质的进入;③视网膜对氧的需求量被降低,因为视网膜中对氧需求相对较高的光感受器被破坏,并以耗氧量相对低的胶原组织来替代,从而进一步改善患者残留视网膜组织的供血与供血循环,有效减少渗漏。

采用激光光凝术治疗糖尿病性视网膜病变可有效改善和稳定患者病情,提高治疗成功比例,但选择合适的光凝方法,对治疗的成功也起着一定的作用。但激光的治疗时机及治疗方式,在临床上尚存在很大的分歧。根据光凝斑的分布密度及其分布范围的不同,又可将光凝手术分为全视网膜光凝,次全视网膜光凝和超全视网膜光凝等。其中,全视网膜光凝是治疗糖尿病性视网膜病变的最常用方法,该方法中的光凝斑大小一般为 200 ~ 500 μm ,时间约为 0.2 s。其光凝的范围是从视乳头外一个视盘直径到眼底赤道部,保留视盘黄斑与颞侧上下血管弓之间的后极部位不予光凝。光凝的治疗顺序一般是从患者的鼻侧到颞侧,对于伴有严重性的增殖性病变患者,应该首先考虑治疗其下方视网膜。全视网膜光凝一般可分 3 ~ 4 次完成。合理地分期进行光凝治疗,可以有效减少光凝的副作用。次全视网膜光凝则是指周边部或赤道部范围内环形光凝,保留后极部。该种手术方法主要适用于毛细血管广泛渗漏,以视网膜水肿为主要表现的患者。对于大多数的糖尿病性视网膜病变的患者采用轻度的全视网膜光凝就足够用。本文为探析视网膜全光凝与次全光凝在糖尿病性视网膜病变方面的治疗效果,我们对 2012 年 8 月—2013 年 8 月来我院接受治疗的 130 例患者进行分组治疗对比。结果显示,分别应用视网膜全光凝与次全光凝两种方法治疗的 2 组患者的总治疗有效率分别为 80.00% 和 77.50%,即两者总有效比例相当且 2 组比较,差异不具有统计学意义($P > 0.05$);视力变化情况在本资料中 A、B 两组间无明显差异。也即表明视网膜全光凝与次全光凝在治疗糖尿病性视网膜病变方面的治疗效果相差不大。另外,我们还应注意的是虽然激光光凝在治疗糖尿病性视网膜病变方面取得较为满意的治疗效果,但在治疗中亦有以下几个方面需要注意,如:①视网膜光凝前应结合全身病情以及专科检查结果对预后进行评估。②该方法不需要进行球后麻醉,在治疗过程中应避免对睫状神经造成刺激而引起患者产生不必要的疼痛。③对每位患者制定个性化的随诊计划,病情稳定的患者应安排在 3 个月内再次进行复查。

另外,从视网膜全光凝与视网膜次全光凝两种方法是比较来看,全光凝手术存在的缺点是光凝范围广且激光的点数也相对较多,其对视网膜的破坏也比较大。而次全光凝相对来说不存在这些缺点,且只要把握好治疗的时机,选择的合理光凝方法,也同样可达到全光凝的治疗效果,且会减少对视网膜的损害程度。该方法同时还可减轻患者的痛苦与医生的劳动强度。

但总体来看,影响激光治疗糖尿病性视网膜病变的因素有多种,其主要因素可有:①患者的血糖控制情况,因视网膜病变的发展与血糖高低有着密切的关系;②患者眼屈光间质的清晰程度;③激光光斑的大小与密度、输出能量以及曝光时间等技术参数的合理使用。故激光治疗糖尿病性视网膜病变时应综合考虑各种因素的影响作用,把握好合理的治疗时机,选用适应于患者的光凝方法,才能取得理想的治疗效果。

综上,视网膜全光凝与视网膜次全光凝在糖尿病性视网膜病变治疗方面具有一定的积极作用,且两种方法的治疗疗效相当,患者在采用该方法治疗时,可根据自身情况择优选择适宜的光凝方法。

参考文献

- [1] 吕刚,张伟,唐连志,等.多波长激光治疗糖尿病性视网膜病变临床观察[J].中华眼外伤职业眼病杂志,2013,35(9):689-692.
- [2] He F, Xia X, Wu X, et al. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis[J]. Diabetologia, 2013, 56(3):457-466.
- [3] 郑志.糖尿病性视网膜病变临床防治:进展、挑战与展望[J].中华眼底病杂志,2012,28(3):209-214.
- [4] Nagpal Manish, Sangita Marlecha, Kamal Nagpal. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser[J]. Retina, 2010, 30(3):452-458.
- [5] 吴迪,梁越.532 nm 激光全视网膜激光光凝治疗糖尿病性视网膜病变疗效分析[J].中国实用医药,2013,8(33):47-48.
- [6] 刘晓娟,郭斌,张乐.视网膜全光凝与次全光凝治疗糖尿病视网膜病变对比观察[J].中国医药导刊,2014,16(1):17-18.
- [7] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1011.
- [8] 刘建红,姜平.老年糖尿病伴脑梗死患者血浆一氧化氮和内皮素含量变化的临床意义[J].中国煤炭工业医学杂志,2013,16(7):1143-1144.
- [9] 李峰,隋桂琴,车松天,等.从糖尿病性视网膜病变发病机制看抗 VEGF 药物作用[J].中国实用眼科杂志,2011,29(1):18-20.
- [10] 张晨明,王玉,王建荣,等.糖尿病性视网膜病变玻璃体切割术视力预后的多因素分析[J].中国实用眼科杂志,2009,27(9):939-942.
- [11] 喻青,李志敏,王鲜,等.光凝术联合中药“糖明汤”对糖尿病视网膜病变的临床研究[J].贵州医药,2012,36(11):969-972.
- [12] Wang N, Zheng Z, Jin HY, et al. Treatment effects of captopril on non-proliferative diabetic retinopathy[J]. Chin Med J(Engl), 2012, 125(2):287-292.
- [13] Zheng Z, Chen HB, Ke GY, et al. The protective effect of perindopril on diabetic retinopathy is associated with decreased VEGF/FEDF ratio: involvement of a mitochondria-ROS pathway[J]. Diabetes, 2009, 58(4):954-964.
- [14] Sisk RA, Murray TG. Combined phacoemulsification and sutureless 23-gauge para plana vitrectomy for complex vitreoretinal diseases[J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94(8):1028-1032.

收稿日期:2014-02-11

不同药物对血液透析补铁患者微炎症状态表达的影响

高云洁

摘要: **目的** 探讨维持性血液透析补铁期间,促红细胞生成素与 Vit C 对终末期肾病贫血患者微炎症状态表达的影响。**方法** 选取杭州师范大学附属医院 2010 年 1 月—2013 年 12 月间血透室终末期肾病行维持性血液透析贫血患者 88 例进行研究,随治疗方法不同分为 3 组,A 组 30 例以促红细胞生成素 150 IU/(kg·周)皮下注射治疗;B 组 29 例于口服维生素 C 片;C 组 29 例采用 A 组联合 B 组方法治疗。观察 3 组补铁治疗前后对不同时间超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)、白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶活性(GSH-Px)的影响。**结果** 补铁前 3 组微炎症因子、氧化应激及抗氧化因子组间对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);C 组治疗 5 周、7 周 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MDA、GSH-Px 五种微炎症因子,与治疗前及 A 组、B 组对比,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗期间均有轻度胃肠反应发生,A 组 2 例,B 组 2 例,C 组 3 例,不良反应发生率对比, $\chi^2 = 0.34, P = 0.844 > 0.05$ 。**结论** 联合应用促红细胞生成素与口服维生素 C 片,可使氧化应激反应降低,抗氧化应激反应增强,改善维持性血液透析补铁患者微炎症状态表达。

关键词: 促红细胞生成素;Vit-C;血液透析;补铁;微炎症状态

中图分类号: R459.5 R591.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0872-03

Different drugs on microinflammatory state expression of hemodialysis patients with iron supplementation GAO

Yun-jie. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang, China

Abstract: Objective To explore influence for microinflammatory state expression of erythropoietin and Vit C on anemia patients with end-stage kidney disease during iron supplementation of maintenance hemodialysis. **Methods** 88 anemia patients with end-stage kidney disease undergoing maintenance hemodialysis were studied in hemodialysis room of Hangzhou Normal University affiliated hospital from January in 2010 to December in 2013. According to the different treatment methods they were divided into three groups, 30 cases in group A with erythropoietin 150 IU/(kg·week) by subcutaneous injection therapy; 29 cases in group B with vitamin C by oral. 29 patients of group C treated with A combined with B therapy. High sensitivity C reactive protein (Hs-CRP), interleukin (IL-6), tumor necrosis factor (TNF)- α , malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px) were observed different time of iron supplementation before and after treatment in 3 groups. **Results** Compared to micro inflammation, oxidative stress and antioxidant factor before iron supplementation of 3 groups, there were no significant difference ($P > 0.05$). Treated for 5 weeks and 7 weeks in C group, Hs-CRP, IL-6, TNF- α , MDA, GSH-Px of micro inflammatory factor, compared to before treatment and group A, group B, difference had significance statistical ($P < 0.05$). There had the mild gastrointestinal reactions during the treatment, 2 cases in group A, 2 cases in group B, 3 cases in group C, compared to the incidence of adverse reactions, $\chi^2 = 0.34, P = 0.844 > 0.05$. **Conclusion** Combined use of erythropoietin and vitamin C could reduce oxidative stress, enhance oxidation stress reaction, and improve micro inflammation status of patients with iron maintenance of maintenance hemodialysis.

Key words: Erythropoietin; VitC; Hemodialysis; Iron; Microinflammation

终末期肾病是各种肾病长期损害肾实质破坏引发,主要治疗方法为血液透析,重要并发症为肾性贫血,为多因素共同作用结果,其中以缺乏促红细胞生成素为最常见原因,其次为铁缺乏。为缓解肾性贫血,临床多给予促红细胞生成素、铁剂治疗,然相关文献报道,补充铁剂治疗期间,易加重终末期肾病患者微炎症状态^[1]。为对比促红细胞生成素与维生素 C (Vit C) 对改善维持性血液透析补铁患者微炎症状态表达影响,特对我院收治患者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院 2010 年 1 月—2013 年 12 月间血透室终末期肾病行维持性血液透析患者 88 例为研究对象,年龄 20~84 岁,透析时间最短 8 个月,最长 2.37 年,平均(23.61±10.64)月;透析频率为 2~3 次/周,(3.5~4.5)h/次。其中糖尿病肾病 18 例,高血压性肾病 24 例,慢性肾小球肾炎 40 例,慢性

间质性肾炎 3 例,多囊肾 2 例,狼疮性肾炎 1 例。所有患者均病情稳定 3 个月以上,且临床检查确诊为肾性贫血。排除对本研究用药过敏、严重肝功能异常、不愿意参加本研究、既往有输血或红细胞输注史等患者,并排除感染、结缔组织病等其它可影响微炎症状态改变因素。随治疗方法不同分为 3 组,A 组 30 例以促红细胞生成素治疗,男性 23 例,女性 7 例,年龄(47.64±15.79)岁,体重(54.31±16.46)kg;B 组 29 例采用口服维生素 C 片,男性 20 例,女性 9 例,年龄(48.57±15.26)岁,体重(53.26±16.27)kg;C 组 29 例采用促红细胞生成素联合 Vit C 治疗,男性 24 例,女性 5 例,年龄(48.12±15.19)岁,体重(55.07±17.07)kg。3 组年龄、性别、体重等对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊疗方法 3 组均继续给予常规透析,透析器为 TORAY 中空纤维膜;厂家:日本 TORAY 株式会社;规格:表面积:1.6 m²;血流量:250 ml/min;透析液流量:500 ml/min 维持以往透析频率。给予静脉补铁治疗,

蔗糖铁注射液(商品名:蔗糖铁注射液;厂家:南京恒生药厂;规格:100 mg/5 ml×1支)取1支蔗糖铁注射液以0.9%氯化钠注射液100 ml稀释后,透析中通过透析器静脉端给药,30 min以上完成给药,如果血清铁蛋白<100 μg/L,给予100 mg 2次/周;当血清铁蛋白>100 μg/L,给予100 mg 1次/周;当血清铁蛋白达500 μg/L时暂停使用。预计补铁量为体重(kg)×Hb缺乏量(g/L)×0.24+500 mg。A组于常规透析结束后给予重组人红细胞生成素(商品名:益比奥;厂家:沈阳三生制药;规格:3000 IU/支)静脉注射,150 IU/(kg·周),分2~3次给药,每2~4周检测血红蛋白水平1次,如每月增长<10 g/L,除去其他原因,增加重组人红细胞生成素剂量25%;当Hb>110 g/L时停用;当Hb再次<110 g/L,给予维持剂量重组人红细胞生成素100 IU/kg/周,分2~3次给药)。B组选择Vit C治疗,(商品名:维生素C片;厂家:浙江瑞新制药厂;规格:100 mg/片)每次100 mg,每日2次,口服。C组联合以上2种方法,选择维生素C联合透析后注射重组人红细胞生成素治疗。3组均于补铁治疗前及补铁治疗后5周、7周分别抽空腹静脉血进行微炎症因子及

氧化应激因子监测。其中白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)-α采用ELISA法测定,丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶活性(GSH-Px)采用可见光分光光度法测定,超敏C反应蛋白(Hs-CRP)采用全自动分析仪检测。

1.3 观察指标 观察3组不同时间微炎症因子及氧化应激因子状态。并对补铁治疗期间不良反应进行统计。

1.4 统计学方法 采用SPSS 15.6统计软件分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较以 t 检验,组间计数资料以率表示比较,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 补铁前后微炎症指标变化 补铁前3组微炎症因子对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);同组不同时间点与补铁前对比,差异具有统计学意义($P < 0.05$);3组补铁后不同时间点组间对比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组与B组不同时间点对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

表1 3组终末期肾病行维持性血液透析患者补铁前及补铁后微炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hs-CRP(mg/L)			IL-6(ng/L)			TNF-α(ng/L)		
		补铁前	5周	7周	补铁前	5周	7周	补铁前	5周	7周
A组	30	8.17±3.08	7.75±2.97	6.32±1.93	14.15±2.42	13.32±2.50	12.47±2.72	18.39±3.20	16.72±3.18	15.94±3.59
B组	29	8.13±2.54	7.80±2.37	6.54±1.76	14.27±2.51	13.24±2.41	12.49±2.68	18.43±3.27	16.93±3.24	15.75±3.22
C组	29	8.10±2.42	6.04±3.04	3.04±0.13	14.21±2.94	11.43±2.47	10.19±2.39	18.94±3.94	14.68±3.22	13.95±3.08
F值		0.001	3.70	48.74	0.01	5.51	7.53	0.23	4.36	3.22
P值		0.995	0.029	0.000	0.985	0.006	0.001	0.789	0.016	0.045

注:不同时间各项比较,A组各项依次 $F = 3.84, 3.26, 4.24, P = 0.025, 0.043, 0.017$;B组各项依次 $F = 4.04, 3.67, 5.06, P = 0.021, 0.030, 0.008$;C组各项依次 $F = 37.27, 18.34, 17.86, P = 0.000, 0.000, 0.000$ 。A组以促红细胞生成素治疗,B组采用Vit C为透析液,C组采用促红细胞生成素联合Vit C治疗。

2.2 补铁前后氧化应激及抗氧化因子变化 补铁前3组氧化应激及抗氧化因子组间对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);同组补铁后不同时间氧化因子及抗氧化因子对比,差异有统计学意义($P < 0.05$);3组补铁

后不同时间组间对比,差异有统计学意义($P < 0.05$);A组与B组组间对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

表2 3组终末期肾病行维持性血液透析患者补铁前后氧化应激及抗氧化因子对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MDA(μmol/L)			GSH-px(U/L)增高		
		补铁前	5周	7周	补铁前	5周	7周
A组	30	56.24±18.24	42.15±9.64	34.23±7.54	28.16±16.42	30.45±15.31	42.63±14.12
B组	29	57.13±18.32	35.57±10.24	29.64±4.54	27.63±16.97	32.62±16.84	40.26±13.35
C组	29	56.76±18.45	20.14±2.01	16.49±2.24	28.30±16.47	42.47±12.53	58.30±15.47
F值		0.02	55.44	91.48	0.01	5.34	13.61
P值		0.983	0.000	0.000	0.987	0.007	0.000

注:不同时间各项比较,A组各项依次 $F = 23.18, 7.55, P = 0.000, 0.001$;B组各项依次 $F = 39.49, 4.70, P = 0.000, 0.012$;C组各项依次 $F = 123.48, 29.76, P = 0.000, 0.000$ 。A组以促红细胞生成素治疗,B组采用Vit C为透析液,C组采用促红细胞生成素联合Vit C治疗。

2.3 不良反应 3组患者治疗期间均无严重并发症发生,仅为轻微胃肠道不适,其中A组2例,B组2例,C组3例,不良反应发生率对比, $\chi^2 = 0.34, P = 0.844 > 0.05$ 。

3 讨论

肾性贫血是各种终末期肾病患者维持性血液透析期间常见严重并发症,发生原因与肾损害呈正相关,引

发原因为肾脏减少或者缺乏促红细胞生成素、红细胞破坏或渗透增加、失血及各种维生素、微量元素缺乏等,或毒素、炎症细胞及维持血液透析等抑制骨髓红细胞生成、造血原料缺乏而引发红细胞生成障碍,其中缺铁是肾性贫血较常见因素^[2]。故临床多给予补铁以治疗肾性贫血。但诸多学者均报道,终末期肾病患者均呈微炎症状态,静脉或口服补铁后,均可导致微炎症状态加重;增加患者不良心血管事件发生,且铁剂对胃肠

反应严重,增加患者不适^[3]。故合理有效补铁,降低患者不适及心血管不良事件发生,是临床各学者研究重点。

3.1 终末期肾病维持性血液透析患者微炎症状态原因 终末期肾病患者肾功能均严重受损,使机体自身细胞或体液免疫功能异常,对细菌或病毒清除功能降低,促进炎症因子清除功能下降,无法彻底消除炎症因子长期刺激,均可使机体微炎症状态长期存在。其次,终末期肾病患者需以血液透析替代肾脏功能,清除有害物质,但透析膜的生物不相容性、透析液污染、血管通路刺激及感染、炎症介质清除不充分等原因,亦可增加微炎症状态持续存在^[4-5]。

3.2 补铁治疗加重微炎症状态原因、机理及危害 正常机体补铁后,以储存铁形式储存于巨噬细胞系统内,机体缺乏后释放并与血液铁蛋白、转铁蛋白结合,与幼稚细胞表面铁蛋白受体结合,形成血红蛋白促使红细胞成熟,几乎无游离铁存在。但终末期肾病患者补铁后,或超过转铁蛋白结合能力,诱使血液内铁以不同程度游离铁形式存在,催化 Fenton/Haber-Weiss 反应,产生氧化应激状态^[6]。相关研究也显示,氧化应激反应加重,相应抗氧化能力降低,可加剧微炎症状态。GSH-px 为低分子氧自由基清除剂,其水平高低可反应机体抗氧化能力,水平越高抗氧化能力越强,反之则越差。MDA 为过氧化产物,水平高低可反应机体氧化损伤情况,水平越高损伤越严重^[7]。本组研究显示,3 组补铁治疗后 MDA 水平均有一定能力下降,而 GSH-px 水平增高,同组补铁后不同时间氧化因子及抗氧化因子对比,差异有统计学意义, $P < 0.05$; 3 组补铁后不同时间组间对比,差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。表明通过治疗后,机体抗氧化能力增高,氧化应激反应下降。

3.3 维生素 C 作用机理 维生素 C 为强还原剂,对多种氧自由基具有清除作用,可还原脂质过氧化物,阻断脂质过氧化反应,从而避免自由基对机体及血管损害。其次可与 $\alpha 2$ 生育酚自由基、苯并氢吡喃环伸向膜表面的维生素 E 偶联,到达还原维生素 E 作用,发挥软化血管、链阻断剂作用,以降低心血管受损。相关研究表明,维持性血液透析终末期肾病患者维生素 C 水平均低于正常,且血液透析后较透析前再下降约 40% ~ 60%^[8]。表明,血液透析后可增加自由基对机体损害,增加血管粥样硬化程度,增加微炎症状态程度,也是临床应用维生素 C 改善微炎症状态原因。本组研究 B 组补铁前后对比,微炎症因子、氧化应激及抗氧化因子均优于治疗前, $P > 0.05$ 。表明维生素 C 可降低补铁透析微炎症状态。

3.4 促红细胞生成素作用机理 临床证实,促红细胞生成素可有效提高维持性血液透析患者 Hb 水平,然前提条件为,机体有充足游离或储存铁^[9]。促红细胞生成素并不直接参与微炎症状态表达。本组研究发现, A 组补铁前后对比,微炎症因子、氧化应激及抗氧化因子

均优于治疗前, $P > 0.05$,微炎症因子、氧化应激均呈下降趋势,而抗氧化因子明显增高。表明促红细胞生成素应用于终末期肾病维持性血液透析补铁患者,可改善患者微炎症状态,与戴建平等学者报道不符^[10]。分析原因,可能与其作用有关,补铁期间可增加游离铁及储存铁含量,增加微炎症状态,给予促红细胞生成素后,可促进幼稚红细胞与铁结合、成熟,达到抗贫血作用,而促进红细胞生成同时,可快速结合游离铁,达到减少对机体及血管刺激,达到改善微炎症状态作用,需进一步研究此推论。

3.5 联合应用效果 本组研究显示, C 组治疗后微炎症因子、氧化应激均呈下降趋势,而抗氧化因子明显增高,与补铁前对比,差异具有统计学意义, $P < 0.05$; 且优于其它 2 组同期。 $P < 0.05$,不良反应对比, $P > 0.05$ 。表明,联合应用可有效改善维持性血液透析补铁患者微炎症状态表达,且不增加不良反应。分析原因,维持性血液透析补铁患者微炎症状态引发原因较多,透析原因、机体自身因素、补铁等均可影响。2 种药物联合应用,可联合改善游离铁对机体微炎症状态表达,且可有效保护血管、清除氧自由基等,达到改善已存在微炎症状态。

综上所述,联合应用促红细胞生成素与维生素 C,可使氧化应激反应降低,抗氧化应激反应增强,改善维持性血液透析补铁患者微炎症状态表达,且不增加不良反应。

参考文献

- [1] 王金玲,徐晓燕. 静脉补铁对老年维持性血液透析患者微炎症及氧化应激状态的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(8): 1950-1951.
- [2] 傅敏. 维持性血液透析与血红蛋白波动[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(2): 170-174.
- [3] 孙丽萍,周龙珍,董一民. 促红细胞生长素联合蔗糖铁治疗血液透析患者肾性贫血疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(7): 889-890.
- [4] 谭江平,黄远航. 蔗糖铁注射液治疗维持性血液透析患者肾性贫血的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(10): 763-765.
- [5] Hatamizadeh P, Ravel V, Lukowsky LR, et al. Iron indices and survival in maintenance hemodialysis patients with and without polycystic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(11): 2889-2898.
- [6] 杜俊朋,张光宇. 蔗糖铁联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析伴慢性肾性贫血患者的疗效[J]. 临床医学, 2013, 33(5): 56-57.
- [7] Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation[J]. American Journal of Nephrology, 2010, 31(6): 534-540.
- [8] 朱江,刘猛. 维生素 C 预冲透析器对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 中国全科医学, 2011, 14(11A): 3583-3584.
- [9] 宋洁,李小萍,张晓东,等. 左卡尼汀对血液透析患者促红细胞生成素所需剂量及微炎症状态的影响[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(2): 219-222.
- [10] 戴建平,刘晓青. 静脉铁剂对维持性血液透析患者贫血及微炎症、氧化应激的影响[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(12): 846-847.

收稿日期: 2013-12-30

· 全科医学论著 ·

107例伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的 脑炎/脑病临床分析

张扬, 陈为安, 毕涌, 张旭

摘要: **目的** 探讨伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病(MERS)的病因、临床特点、实验室检查、磁共振影像学特征、脑电图特点、治疗、预后及发病机制。**方法** 通过检索中国期刊全文数据库、中国科技期刊万方数据库、Pubmed及Web of science,以2003年11月—2013年11月为限,共检索到中文文献5篇(12例),英文文献29篇(94例),结合温州医科大学附属第一医院神经内科诊治1例,对共107例伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病患者的临床资料进行回顾性综合分析。**结果** 本病以日本儿童多见(88/107),病因多种多样,以流感病毒A/B(20/107)、轮状病毒(4/107)、腺病毒(4/107)感染多见,患者表现为发热、头痛、呕吐、行为异常、谵妄、短暂性意识障碍及痫性发作,可出现低钠血症(37/107),头颅MRI检查发现孤立的胼胝体压部有可逆性的T2、FLAIR及DWI高信号病灶,部分病例可出现胼胝体外部位DWI高信号病灶,脑电图检查46例患者出现慢波,经抗病毒、抗菌或激素、对症治疗,大多数患者1周内临床症状完全缓解。**结论** 伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病以头颅MRI上发现胼胝体压部可逆性孤立病灶为特点,无增强效应,病灶在短时间消失,临床症状轻微,预后良好,其发病机制尚不清楚。

关键词: 临床症状轻微脑炎;可逆性胼胝体病灶;磁共振成像

中图分类号: R742 R445.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0875-04

Clinical study of 107 patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy accompanied by a reversible splenium lesion of corpus callosum ZHANG Yang, CHEN Wei-an, BI Yong, et al. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Abstract: Objective To explore the etiology and pathophysiology, clinical characteristics, laboratory data, magnetic resonance imaging(MRI) and electroencephalography(EEG) findings, therapy, and prognosis of 107 patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy accompanied by a reversible splenium lesion of the corpus callosum (MERS).

Methods The patients with MERS were screened from "China National Knowledge Infrastructure", "Wanfang data", "Pubmed" and "Web of Science" databases for analysis between November 1, 2003 and November 1, 2013. We investigated their clinicoradiological and pathological features. **Results** MERS is relatively common in children or young adults from Japan. The etiological factors include influenza viruses A/B(20/107), rotavirus(4/107) and adenoviruses infections(4/107). The prodromal symptoms include fever, headache, vomiting. The most common neurological symptoms is delirious behavior, consciousness disturbance and seizures, most of which completely recover within a month. Hyponatremia is common in patients with MERS. Magnetic resonance imaging showed a solitary lesion of the splenium of the corpus callosum that was most prominently visualized on diffusion-weighted imaging(T2, FLAIR and diffusion-weighted imaging), and slow waves were observed on EEG in 46 patients. After antiviral, antibacterial, or by hormones, symptomatic treatment, the clinical symptoms of most patients were relieved within 1 week. **Conclusion** MRI showed high-signal-intensity lesions on T2, FLAIR, and diffusion-weighted imaging patients with MERS. The images were not enhanced by gadolinium, exhibiting rapid and complete resolution of the lesion. The clinical symptoms are of mild and the prognosis of patients is good. Its pathophysiology mechanism remains unclear.

Key words: Clinically mild encephalitis/encephalopathy; Reversible splenium lesion; MRI

1999年Kim等报道了一组癫痫患者的胼胝体压部病变,当时考虑可能为抗癫痫药物引起。2004年,Tada等分析报告了15例伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病(clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion, MERS)。临床症状相对较轻,预后良好,头颅MRI表现为胼胝体压部孤立的可逆性病灶。国内自2008年以来陆续有个案报道^[1],我院诊治1例,结合最近10年内国内外文献,共107例,对其进行病因、临床特点、实验室检查、磁共振影像学特征、脑电图特点、治疗和预后及发病机制进行分析,以探讨MERS的特征。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集检索的34篇文献106例伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病及我院诊治的1例病例共107例病例资料。

1.2 研究方法 通过检索中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、Pubmed及Web of science数据库。发表时间为2003年11月—2013年11月。检索词为伴有体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病、胼胝体、脑炎、Clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion,共检索到有关伴有体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病中文文献5篇,英文文献36篇,剔除综述3篇,不合格英文文献4篇。

2 结果

2.1 一般特点及病因 107例患者中男性53例,女性54例,男:女比例约为1:1。最小年龄为3个月,最大年龄为60岁,大于40岁者10例,20~40岁16例,10~20岁17例,<10岁64例(60%)。日本人报道88例,中国人报道14例,韩国报道1例,比利时报道1例,美国报道1例,匈牙利报道2例。病因:17例为流感病毒A感染,5例为支原体肺炎感染^[2],4例为轮状病毒感染^[3-4],4例为腺病毒感染,3例为流感病毒B感染,10例伴有川崎病^[5],少量为大肠杆菌、粪肠球菌、E-B病毒、新型隐球菌,1例为猪流感病毒感染,1例为流行性腮腺炎疫苗接种后,1例为肺炎双球菌,其余病因不明。1例患者为长期饮酒者。1例为尿路感染出现发热后出现。我科收治患者为25岁男性,感冒后出现发热、头痛,7d后出现恶心、呕吐,入院后查体示体温38.5℃,神志清,颈项强直阳性,Kernig征阳性,脑脊液检查蛋白、糖均正常范围,头颅磁共振示胼胝体压部孤立性微小病灶。经阿昔洛韦针抗病毒治疗10d临床症状完全缓解。

2.2 临床表现 主要前驱症状包括发热(94%,102/107)、呕吐(25%)、腹泻(14%)、咳嗽(13%)^[6],1~3d后出现神经系统症状,最常见的神经系统症状为行为异常(53%),之后出现意识模糊(37%)、痫性发作(35%),经抗病毒、抗细菌等治疗后绝大多数1个月内完全恢复,1例3月内恢复正常,无遗留后遗症。其他少见表现包括:构音障碍、吞咽困难、共济失调步态、急性尿潴留^[7]。17例流感病毒感染者,15例出现行为异常,提示流感病毒感染后的MERS较易出现行为异常^[8]。

实验室检查:文献中能检索到腰椎穿刺73例,脑脊液检查细胞数增多(白细胞 $>10/\mu\text{l}$)为31例,压力多轻度升高或正常范围,7例 $>250\text{ mm H}_2\text{O}$ ($1\text{ mm H}_2\text{O}=0.0098\text{ kPa}$)。脑脊液中蛋白质含量多为正常范围,少数患者轻中度升高。血清钠浓度明显低于正常范围39例[(132.6 ± 4.3)mmol/L]^[9]。

2.3 特殊检查 脑电图:107例患者中行脑电图检查者85例,其中42例脑电图表现异常,15例表现为局部脑叶慢波,27例表现为弥漫性慢波,43例表现正常范围。

影像学特征:107例患者中,92例头颅MRI表现为胼胝体压部孤立的椭圆形病灶(长T1、长T2信号,DWI高信号),5例表现为胼胝体膝部及压部病灶,3例累及全部胼胝体。6例病灶累及全部胼胝体及双侧对称性白质,1例累及胼胝体压部及双侧丘脑。3~60d内复查头颅MRI病灶完全消失。但其中1例3个月内复查头颅MRI示DWI高信号仍然存在^[10]。

2.4 治疗与预后 类固醇激素(15例应用甲强龙针,9例应用地塞米松针)是最经常使用的药物,22例短暂应用抗癫痫药物,19例应用阿昔洛韦针抗病毒治疗,17例使用静脉用免疫球蛋白针。其他治疗包括使用甘露醇针等对症处理。而42例患者未使用特异性药物治疗。106例患者1个月内完全恢复正常,1例3个月内恢复正常,无遗留明显后遗症。我们收治的1例MERS患者给予甘露醇针脱水降颅压、阿昔洛韦针抗病毒治疗,患者1周内临床症状完全缓解,无遗留后遗症。

3 讨论

MERS是一组临床综合征,常见于日本儿童的发热性疾病。最早由日本学者Tada报道,其临床表现为中枢神经系统症状相对较轻,1个月内完全恢复,头颅磁共振表现为弥散加权像(DWI)表现为高信号的可逆性的胼胝体压部孤立性病灶。

导致MERS的病因主要为病毒感染,主要是流感病毒感染、流行性腮腺炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、腺病毒,少数为支原体、军团菌或隐球菌感染后。也有少量报道长期服用抗癫痫药物减量过快时易于发生。本组病例的病因最常见的依次为A型流感病毒感染,其次为支原体肺炎感染伴发、轮状病毒感染及腺病毒感染,少见病因为肠杆菌、粪肠球菌、E-B病毒、新型隐球菌、猪流感病毒感染、流行性腮腺炎疫苗接种后、肺炎双球菌。日本学者Takanashi基于对日本54例MERS患者分析认为^[11],季节性的流感病毒A和B是最常见的致病病原体,患者的发病年龄为5岁以上,平均年龄为9岁,最常见的神经系统症状为谵妄,随后出现意识障碍、痫性发作,这些症状常出现于前驱症状之后1~3d。这与我们的分析一致。Zenichiro等研究了发现,5岁以下感染者以轮状病毒感染多见,临床表现为腹泻、呕吐、发热,意识模糊、易激惹、痫性发作、精神异常,头颅磁共振显示胼胝体压部病变持续时间为4d。而Iwata等报道了1例由甲型H1N1流感病毒感染引起的MERS^[12],临床表现为先出现发热,5d后出现构音障碍、吞咽困难,发病后第6天头颅磁共振DWI示胼胝体压部及双侧额颞叶白质病灶,该患者临床上仅表现为假性球麻痹症状,如双侧面瘫、构音障碍、吞咽困难及伸舌不能,而没有意识障碍或痫性发作,考虑病变累及双侧放射冠而造成双侧上运动神经元瘫痪体征。提示甲型H1N1流感病毒亦可引起MERS,这进一步扩大了MERS的致病病原体。Hara M等^[13]首次报道了一例由于流行性腮腺炎疫苗接种引起的MERS,该患者为一日本的8岁男性儿童,患者接受流行性腮腺炎疫苗(Torii株)接种后20d出现发热、脑膜刺激征、意识障碍,脑脊液中分离出流行性腮腺炎Torii疫苗菌株,该患者同时伴发低钠血症(抗利尿激素分泌异常综合征)。经抗病毒及激素治疗后1周内临床症状完全缓解,头颅磁共振显示胼胝体压部弥散加权像高信号

微小病灶,无增强效应,发病初期磁共振扩散成像ADC值降低,1周内复查头颅磁共振胼胝体上病灶消失。Okamoto T等^[14]报道了1例由于尿路感染引起的MERS,患者为16岁系统性红斑狼疮女性,出现发热、头痛、呕吐、背痛,尿液检查示白细胞增多,尿培养示肺炎克雷伯菌,因此认为细菌感染亦可引起MERS。

胼胝体位于大脑纵裂底部,由连接左、右大脑半球新皮质的纤维构成,由前向后分为嘴、膝、干和压部四个部分。胼胝体压部由来自枕叶、颞叶和顶叶的纤维构成。胼胝体为白质纤维,胼胝体压部容易受到损害的机制可能与胼胝体的结构特征与血供特点有关。胼胝体压部髓鞘含水量较高,胼胝体压部主要由椎-基底动脉系统供血,胼胝体其他部位如嘴部、膝部和干主要由颈动脉系统供血,血管支配较为丰富,不容易发生缺血等损害,易于发生髓鞘内水肿及炎症细胞浸润。然而,也有学者提出,新生儿胼胝体压部髓鞘发育尚不完全,也易于发生胼胝体压部病变,因此不支持髓鞘内水肿假说。

目前对MERS的发病机制尚不清楚。大量的证据表明,MERS的神经系统表现是由体内促炎症细胞因子,如白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、可溶性肿瘤坏死因子受体-1等引起。其中血浆白介素-6水平与MERS的神经系统症状严重性及预后有较强的相关性,因此,白介素-6可作为流感病毒感染引起的MERS病情的一个较好的预测标志物。但Kousaku等研究结果发现,MERS患者急性期血浆及脑脊液中炎症因子水平如白介素-6、肿瘤坏死因子- α 及可溶性肿瘤坏死因子受体-1没有增高,他们因此推测胼胝体压部的损伤不是由于细胞炎症因子水平升高引起神经毒性所造成的。有学者认为,病灶的可逆性是由于髓鞘磷脂层炎症反应引起短暂性脑白质髓鞘水肿所引起的。有学者亦发现,与流感病毒感染而没有神经系统症状的患者相比,流感病毒感染引起的MERS患者外周血中白介素-6及肿瘤坏死因子- α 转录水平上调。有学者认为,由于电解质紊乱造成髓鞘水肿可能部分的解释短暂的胼胝体压部可逆性病灶,然而,胼胝体压部病灶短期内的可逆性也表明病变机制与细胞能量衰竭所导致的细胞毒性水肿不同,因细胞毒性水肿是不可逆的,如急性脑梗死所造成的脑损伤,通常是不可逆的。也有学者认为,感染后局部炎细胞浸润造成胼胝体压部高信号改变。Miyata R等^[15]研究发现,MERS患者脑脊液中tau蛋白及细胞因子增多,认为脑局部渗透压的改变引起氧化应激反应,造成脑白质髓鞘蛋白的破坏,而参与了MERS的发病过程。Sato T等^[16]报道了临床诊断为川崎病伴发MERS的SPECT表现:患者SPECT检查提示双侧扣带回、丘脑、基底节、脑干和额叶皮层低灌注,提出MERS的发病机制是由于血管炎或脑血管脱水致脑低灌注。MERS在日本报道最多,且有报道姐妹俩均发生MERS^[17],头颅磁共振示病灶累及胼胝体压部及双侧额叶,病变范围较大,提示遗传因素可能也参与

MERS的发生,特别是磁共振显示病灶范围较大的患者。总而言之,目前最合理的解释是,由于短暂性局部能量代谢或离子转运异常,如髓鞘内水肿或轻微的炎症反应,而细胞炎症因子反应没有增强,病灶部位自由水弥散能力受到限制,一旦病因解除,病灶部位自由水弥散能力恢复正常,病灶可快速恢复。近来也有报道服用抗癫痫药物的患者磁共振检查发现胼胝体压部类似的病灶,但病灶特征稍有不同,服用抗癫痫药物者形状为椭圆形或圆形,而MERS患者病灶为椭圆形,病灶呈不规则向外延伸。

MERS的前驱症状以发热、呕吐、腹泻、咳嗽及头痛最为常见,神经系统症状以行为异常(谵妄)最常见,随后出现意识障碍、癫痫发作,绝大多数患者1个月内完全缓解,这与国内外报道一致^[18]。我科收治的1例患者,临床表现为发热、头痛、呕吐,经阿昔洛韦抗病毒治疗,1周内上述症状完全消失,这与国内外报道一致。Takanishi等做了一项研究,370例流感患者中,11例临床上有谵妄表现,行头颅磁共振及脑电图检查,结果显示5例发现胼胝体压部孤立性病灶,4例脑电图显示枕叶慢波,提示感染流感者若出现谵妄等行为异常要考虑到MERS可能,需要行头颅磁共振弥散成像检查。少数患者出现共济失调及构音障碍、吞咽困难等假性球麻痹症状。因颅内病灶微小,出现意识行为异常的机制尚不清楚,有学者推测可能与病变引起胼胝体暂时性代谢异常有关。MERS特征性的磁共振表现为胼胝体压部孤立的类圆形病灶,少数表现为胼胝体膝部、全部胼胝体或扩展至双侧半卵圆中心白质的对称性病灶。病灶无增强效应。有学者研究认为,可根据MRI表现将MERS分为I型和II型,I型是指MRI上病灶仅局限于胼胝体压部者,II型是指MRI上病灶除了累及胼胝体压部,尚累及其他脑白质部位如。大多数研究者认为I型和II型MERS临床表现没有差别。另有学者认为,病灶累及胼胝体部位之外脑白质的患者临床症状较重。也有少数研究发现MERS中少数患者磁共振检查显示胼胝体压部病灶3月后仍然存在。头颅磁共振上MERS最显著的特征是胼胝体压部病灶的可逆性,可逆提示病灶不是细胞能量衰竭引起的细胞性水肿,推测可能与髓鞘水肿和炎细胞浸润有关。近年来,越来越多的学者报道临床上有些脑炎/脑病患者头颅磁共振的特征除了胼胝体压部病灶外,尚可出现额叶白质对称性的可逆性病灶。由于头颅磁共振的信号特点、患者的临床表现与先前所报道的“经典MERS”完全相同,因此,MERS的放射影像学范围扩大了。亦有报道脑白质累及的范围可扩展至放射冠、内囊。胼胝体压部病变除了见于MERS,也有报道可逆性胼胝体压部孤立病灶也见于痫性发作、抗癫痫药物毒性或撤药、低糖血症、Wernicke脑病、胼胝体变性、拟交感神经药物诱发的万花筒视幻觉综合征、溶血性尿毒症综合征、脑外伤^[19]。

我们研究发现,39例出现低钠血症(血钠 <136

mmol/L)。MERS 发生低钠血症的机制尚不清楚,因多数患者入院前未静脉输注液体,低钠血症不大可能是由静脉输入低张液体引起的。低钠血症的可能机制为抗利尿激素分泌异常。感染引起大脑功能紊乱,抗利尿激素分泌增多,引起尿排钠增多,从而造成低钠血症。血浆钠降低导致水进入脑过多,引起脑水肿,颅内压增高,造成脑损伤,从而出现低钠脑病的表现如头痛、恶心、呕吐,意识模糊及痫性发作,但这些症状无特异性。

MERS 的诊断主要靠临床表现和头颅 MRI 检查来确诊。临床症状表现发热、头痛、恶心、呕吐,特别是流感病毒感染后出现短暂性意识障碍如谵妄,临床症状相对较轻,恢复迅速(1~7 d 内),磁共振弥散加权成像上显示孤立性的胼胝体压部病灶,在短时间内(1周内)消失,没有增强效应。伴有或者不伴有低钠血症。我们收治的患者表现为发热、头痛、恶心呕吐,脑脊液检查未发现明显异常,头颅磁共振检查发现弥散加权像上胼胝体压部孤立的圆形病灶。鉴别诊断主要是与急性播散性脑脊髓炎(ADEM)鉴别。ADEM 发生于感染后或疫苗接种后,呈单相病程,病理特征为脑白质急性静脉周围淋巴细胞浸润及广泛融合的脱髓鞘病灶。临床表现为癫痫发作、局灶性神经体征及意识改变。病程数天到数周,激素治疗有效,数周内恢复。头颅磁共振表现为两侧脑皮层下白质非对称性病灶,可累及胼胝体,但多为非对称性。病灶有增强效应,病灶常在数周到数月内进展,持续数月。其他的鉴别包括缺血性脑血管病、可逆性后部脑病综合征、弥漫性轴索损伤、多发性硬化、脑积水、胼胝体变性(Marchiafava-Bignami 病)、淋巴瘤和脑桥外髓鞘溶解症及海拔性脑水肿。这些可通过各个疾病的临床表现及头颅 MRI 排除。

该病治疗方面无特异性,国外报道应用激素(甲强龙冲击治疗或地塞米松针)、短期使用抗癫痫药物、抗病毒药物及静脉用丙种球蛋白针,所有患者预后良好,神经系统症状完全消失,未遗留明显后遗症。一些未给予特殊药物治疗的患者预后也很好。然而,一例由甲型 H1N1 流感病毒感染引起的 MERS 遗留了明显的神经系统后遗症。因此,MERS 预后因病原体不同有所不同。治疗上也应根据病原体进行针对性治疗。

综上所述,MERS 具有特殊的临床表现和影像学特点,预后较好,不留后遗症,发病机制尚不清楚,治疗上以针对致病病原体治疗及对症治疗为主。

参考文献

[1] 王淑辉,郭燕军,周春来,等.伴有胼胝体压部可逆性病灶的临床症状轻微的脑炎/脑病 1 例报道并文献复习[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(1):33-36.

[2] Shibuya H, Osamura K, Hara K, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion due to Mycoplasma

pneumoniae infection[J]. Intern Med, 2012, 51(12):1647-1648.

- [3] Fuchigami T, Goto K, Hasegawa M, et al. A 4-year-old girl with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with rotavirus infection[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(1):149-153.
- [4] Fukuda S, Kishi K, Yasuda K, et al. Rotavirus-associated encephalopathy with a reversible splenial lesion[J]. Pediatr Neurol, 2009, 40(2):131-133.
- [5] Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y, et al. Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) [J]. J Neurol Sci, 2012, 315(1):167-169.
- [6] Kashiwagi M, Tanabe T, Shimakawa S, et al. Clinico-radiological spectrum of reversible splenial lesions in children[J]. Brain Dev, 2014, 36(4):330-336.
- [7] Kitami M, Kubo S, Nakamura S, et al. Acute urinary retention in a 23-year-old woman with mild encephalopathy with a reversible splenial lesion: a case report[J]. J Med Case Rep, 2011, 20(5):159.
- [8] Takanashi J, Tada H, Kuroki H, et al. Delirious behavior in influenza is associated with a reversible splenial lesion[J]. Brain Dev, 2009, 31(6):423-426.
- [9] Takanashi J, Tada H, Maeda M, et al. Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia[J]. Brain Dev, 2009, 31(3):217-220.
- [10] Hashimoto Y, Takanashi J, Kaiho K, et al. A splenial lesion with transiently reduced diffusion in clinically mild encephalitis is not always reversible: A case report[J]. Brain Dev, 2009, 31(9):710-712.
- [11] Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes[J]. Brain Dev, 2009, 31(7):521-528.
- [12] Iwata A, Matsubara K, Nigami H, et al. Reversible splenial lesion associated with novel influenza A (H1N1) viral infection[J]. Pediatr Neurol, 2010, 42(6):447-450.
- [13] Hara M, Mizuochi T, Kawano G, et al. A case of clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination[J]. Brain Dev, 2011, 33(10):842-844.
- [14] Okamoto T, Sato Y, Yamazaki T, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with febrile urinary tract infection[J]. Eur J Pediatr, 2013, 13(1):97-102.
- [15] Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, et al. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) [J]. Brain Dev, 2012, 34(2):124-127.
- [16] Sato T, Ushiroda Y, Oyama T, et al. Kawasaki disease-associated MERS: pathological insights from SPECT findings[J]. Brain Dev, 2012, 34(7):605-608.
- [17] Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, et al. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; Familial MERS? [J]. J Neurol Sci, 2010, 290(1-2):153-156.
- [18] 韩艳秋,南善姬,王卓群,等.感染并胼胝体压部病变 2 例报告[J].中风与神经疾病杂志,2013,30(5):468-469.
- [19] Garcia-Monco JC, Martinez A, Brochado AP, et al. Isolated and reversible lesions of the corpus callosum: a distinct entity[J]. J Neuroimaging, 2010, 20(1):1-2.

收稿日期:2013-12-09

· 全科医学论著 ·

RPH 与 PPH 治疗中/重度混合痔的比较研究

耿桂飞, 王绍臣, 兰飞, 胡闪明, 徐静芳, 徐厚兰, 兰满

摘要: **目的** 应用 RPH 串联套扎法治疗中重度混合痔与同期 PPH 治疗中重度混合痔的比较, 评价 RPH 串联套扎法治疗中重度混合痔的临床价值。 **方法** 回顾性分析桐庐县中医院肛肠外科 2012 年 4 月—2013 年 3 月 RPH 串联套扎治疗中重度混合痔 32 例 (RPH 组) 及杭州师范大学附属医院肛肠外科 PPH 治疗中重度混合痔 35 例 (PPH 组) 的临床资料, 比较两种术式的手术时间、术中出血量、术后并发症发生率、住院时间、住院费用和治愈率等情况进行对照分析。 **结果** RPH 组平均手术时间 (15.0 ± 3.5) 分, PPH 组 (20.0 ± 5.5) 分, $P < 0.05$; 术中出血量 RPH 组 (5.0 ± 3.5) ml, PPH 组 (10.0 ± 5.5) ml, $P < 0.05$; 并发症发生率 RPH 组 8 例 (25.0%), PPH 组 20 例 (57.1%), $P < 0.05$; 住院费用 RPH 组 (6000 ± 800) 元, PPH 组 (8000 ± 1000) 元, $P < 0.05$; 住院时间 RPH 组 (7 ± 2) d, PPH 组 (7 ± 2) d, $P > 0.05$; 治愈例数 RPH 组 31 (96.8%), PPH 组 34 (97.1%), $P > 0.05$ 。 **结论** RPH 治疗中重度混合痔是一种安全有效的手术方法, 与 PPH 手术比较具有操作简单, 术中出血少、损伤小, 并发症发生率低, 住院费用少, 不留手术疤痕, 对于复发患者手术可重复等优点, 值得临床推广和应用。

关键词: RPH; PPH; 混合痔; 治疗

中图分类号: R657.18 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0879-03

The commonality and difference between RPH tandem ligation in the treatment of severe mixed hemorrhoids and PPH GENG Gui-fei, WANG Shao-chen, LAN Fei, et al. Department of Anus and Intestine Surgery, Affiliated Hospital of Normal University of Hangzhou, Hangzhou 310015, Zhejiang, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of the automatic ligation of hemorrhoids (RPH) in treatment of severe mixed hemorrhoids, as with procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH). **Methods** To compare with the clinical data of RPH tandem ligation in treatment of severe mixed hemorrhoids in 32 cases (group RPH) and PPH in treatment of severe mixed hemorrhoids in 35 cases (group PPH), the clinical data include operation time, intraoperative bleeding, the incidence of postoperative complications, hospitalization time and cost, cure rate etc. **Results** The average operation time, intraoperative bleeding complication rate and hospital costs of group RPH were lower than those in group PPH (all $P < 0.05$), hospitalization time, cure rate were the same ($P > 0.05$). **Conclusion** RPH was a safe and effective operation method in treatment of severe mixed hemorrhoids. It should be popularized in clinic.

Key words: Ruyun procedure for hemorrhoids (RPH); Procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH); Mixed hemorrhoids; Treatment

混合痔是肛肠科多发病, 中重度混合痔需手术治疗, 目前多采用外剥内扎术和 PPH 术 (procedure for prolapse and hemorrhoids), 前一种方法创面大、肛垫损伤大, 术后并发症多, 愈合慢, 后一种方法并发症多且严重、费用高, 混合痔的手术方式逐渐成为目前肛肠科临床研究热点。近一年来两院施行 RPH (Reiyun Procedure for Homorrhos) 串联套扎法治疗中重度混合痔 32 例取得了良好的效果。现与同期 PPH 35 例作比较分析, 目的是比较 2 种术式的手术时间、术中出血量、并发症发生率、住院时间、住院费用和治愈率方面的差异, 评价 RPH 串联套扎术临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 两院 2012 年 4 月—2013 年 3 月同期施行 RPH 串联套扎术治疗中重度混合痔 32 例, PPH 术 35 例, 其中 RPH 组男性 17 例, 女性 15 例; 年龄 22 ~ 91 岁, 平均年龄 (32 ± 6) 岁; 临床表现为大便时肿

物脱出或痔核脱出, 大便带血 24 例, 肛门瘙痒 27 例, 手助回纳 26 例; 诊断为混合痔。PPH 组 35 例, 男性 20 例, 女性 15 例, 平均年龄 (32 ± 5) 岁; 临床表现大便时肿物脱出或痔核脱出, 大便带血 25 例, 肛门瘙痒 26 例, 手助回纳 28 例; 诊断混合痔。2 组患者均经术前常规检查如血常规、血凝、生化常规、心电图等, 术前肠道准备, 术后随访 6 ~ 8 个月。2 组患者性别、年龄的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

1.2 手术方法 RPH 组: 硬膜外麻醉, 截石位, 会阴、肛管、直肠消毒, 铺巾。探查肛管、直肠, 了解痔核大小及分布, 直肠黏膜脱垂程度伴发直肠息肉等情况, 于 3 点位齿线上 1 cm 处将套扎器枪口对准痔核及基底部, 闭合负压吸引按钮, 使负压为 0.08 ~ 0.09 kPa 之间, 转动棘轮一周, 胶圈自动套上痔核根部, 打开负压关闭按钮, 使枪口与痔核分离, 再在此痔核根部上方 2 cm 处痔上黏膜行串联套扎术。同法处理 7、11 点痔核和黏膜。此时可见肛管直肠恢复正常解剖结构, 痔核被“切除”, 直肠黏膜被悬吊。如外痔较大需切除, 较小不需处理。PPH 组: 麻醉、体位和消毒同 RPH 组。扩肛 4 指, 置入扩肛器并固定, 导入缝合器, 于齿线上 3 ~ 4 cm 处用 2-0 丝线行黏膜下层顺时针缝合一周穿出,

作者单位: 310015 浙江省杭州师范大学附属医院肛肠外科 (耿桂飞, 王绍臣, 徐静芳, 徐厚兰, 兰满); 311500 浙江省桐庐县中医院肛肠外科 (兰飞, 胡闪明)

通讯作者: 兰飞, E-mail: 1779112833@qq.com

取出缝合器,置入吻合器头部,收紧缝合线使肠黏膜及黏膜下层固定于吻合器颈部轴上打结,将尾线从吻合器体部边孔穿出,边旋转收紧吻合器边牵拉尾线,当指针进入安全击发区后,打开保险开关,击发吻合器,保持 60 s,反转一周,缓慢抽出吻合器,用干纱布填塞吻合口,立即检查切除的黏膜带完整性,抽出纱布检查吻合口出血情况,如有出血,用 3-0 可吸收线 8 字形缝合止血,放入太宁栓一枚,拆除扩肛器,如外痔较大行外痔切除,内痔不处理,手术结束。女性患者术中注意保护阴道防止损伤。

1.3 术后处理 术后 6 h 进流质,后改善食,抗感染治疗 2~3 d,保持大便通畅,大便每日 1 次,便后坐浴,每天换药 2 次(外痔切除者),理疗 2 次,太宁栓塞肛 2 次,保护创面。

1.4 观察指标 观察并比较 2 组手术时间、术中出血量、术后并发症发生率、住院时间、住院费用和治愈率等指标。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组组间比较采用 *t* 检验,计数

资料用频数和构成比来描述,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患者手术均顺利。RPH 组患者在手术时间、术中出血量、并发症发生率、住院费用方面均优于 PPH 组,住院时间和治愈率与 PPH 相同,见表 1。RPH 组术后出现肛缘水肿 3 例,经坐浴、理疗、换药后消失;尿潴留 3 例,留置导尿,术后第 2 天拔除尿管;肛门坠胀感 2 例,用太宁栓塞肛 20 d 消失。PPH 组肛缘水肿 2 例,经坐浴、理疗、换药消失;尿潴留 8 例,第 2 天拔除尿管;术后大出血 2 例,进手术室缝扎止血;肛门坠胀 6 例,塞太宁栓 20 d 后好转;术后排便困难 1 例,诊断吻合口狭窄,3 个月后进行狭窄松解术,症状缓解;慢性溃疡 1 例,行太宁栓塞肛、理疗 40 d 后愈合。随访 6~8 个月,RPH 组治愈 31 例,好转 1 例,有效率 100%; PPH 组治愈 34 例,好转 1 例,有效率 100%,2 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 RPH 组和 PPH 组观察指标的比较

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(ml)	并发症发生例数(%)	术后住院时间(d)	住院费用(元)	治愈例数(%)
RPH 组	32	15.0 ± 3.5	5.0 ± 3.5	8(25.0)	7 ± 2	6000 ± 800	31(96.8)
PPH 组	35	20.0 ± 5.5	10.0 ± 5.5	20(57.1)	7 ± 2	8000 ± 1000	34(97.1)
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

混合痔是肛肠科常见的多发病,发病原因与年龄增长、便秘、腹泻、妊娠和生产有关。内痔是肛垫的支持结构、静脉丛及动静脉吻合支发生病理性肥大或移位;混合痔是内痔通过丰富的静脉丛吻合支和相应部位的外痔相互融合而成,任何年龄均可发病。其发病机理有三种理论体系^[1]。①肛垫移位学说:肛管和直肠交界处黏膜下有一环状的平滑肌、静脉、弹性组织和结缔组织组成血管垫即肛垫,作用是闭合肛管、节制排便,随着年龄增长、反复便秘或腹泻,肛垫的弹性回缩作用减弱或使 Treitz 韧带退化断裂,造成肛垫下移,窦状静脉淤血,逐步扩张成痔;②直肠海绵体学说:痔的发生主要原因是动脉血供过剩,随着年龄增长,便秘和腹泻交替促使痔的发生和发展,局部充血使内痔的组织结构呈海绵体状;③窦状静脉扩张学说:窦状静脉血管丛是形成肛垫的主要结构,直肠肛管在腹腔的最下部,静脉回流受阻,又因此处静脉分属门静脉系统无静脉瓣,窦状静脉淤血、扩张是发生内痔的主要原因。这三种理论体系在痔的发生和发展过程中很难用其中一种理论体系来解释清楚,因为痔的发生发展是一种动态过程。仔细研究可发现,实际上三种学说相互联系、相互重叠,是从痔的病因(充血),痔的发生发展过程(肛垫移位),痔的形成(窦状静脉淤血)来说明痔的全过程。从内痔分度也可以看出这个动态演变过程,Ⅰ度:便时带血、滴血或喷射状出血,便后出血可自行停止,无痔脱出;Ⅱ度:常有便血,排便时有痔脱出,便

后可自行还纳;Ⅲ度:偶有便血,排便或久站、咳嗽、劳累、负重时痔脱出,需手还纳;Ⅳ度:偶有便血,痔脱出不能还纳或还纳后又脱出。也佐证痔核反复脱出于肛门外(牵拉),其最后结果是随着痔核增大(充血),长时间反复牵拉脱出导致 Treitz 韧带拉长、断裂,痔上黏膜同痔核一同被牵拉下来,也就不难理解先有内痔后有外痔,混合痔多发的主要原因。

治疗需遵从三个原则:①无症状的痔无需处理;②有症状的痔重在减轻或消除症状,而不是消除痔的大小;③以非手术方法治疗为主。从这三个原则中可以看出传统的治疗方法与现代的治疗理念发生很大变化。

传统的治疗方法上首先是外剥内扎术(Milligan-Morgan 术),这是一个经典手术,手术方法就是在外痔基底底部两侧皮肤上作“V”形切口,剥离曲张静脉团至齿线处,钳夹内痔,在钳下方贯穿缝扎,切除结扎线远端痔核即外剥内扎术,主要目的就是切除痔核,从患者角度和简单的理解痔核已经切除,问题已经解决了,但此手术只是处理痔核,没有对脱垂的黏膜进行处理,治疗的是标,不是本,是造成术后复发的主要原因;另外,此术式损伤大、换药时间长,恢复慢,易引起肛门狭窄。为了规避此术式的缺点,后来发明了冷冻、射频、注射、套扎等方法,都是以消除痔核为目的,术后再次复发让术者和患者都很难接受,这就是为什么没有一种术式能够长久、持续被术者和患者接受而延续的主要原因,所以混合痔的手术方式成为这几年研究热点。

1998年Longo利用PPH来治疗混合痔证实了肛垫下移理论,在临床上广泛应用,成为治疗中重度混合痔的新方法^[2-3],适应症为Ⅲ度和Ⅳ度内痔、环状混合痔,直肠黏膜脱垂。手术原理就是把痔上黏膜环状切除,方法是通过特制管状吻合器在齿线上2 cm以上切除2~4 cm直肠黏膜同时吻合,把肛垫重新给悬吊上移固定,不处理脱出的痔核和外痔,其优势微创、无痛,手术时间短,恢复快,很快在肛肠界成为治疗混合痔的主要方法,但是欧美专家也质疑手术费用高、手术创伤大等问题,另外,该术式术后并发症发生率高,术后留疤痕引起吻合口狭窄是本术式最棘手的并发症,姚礼庆等^[4]报告发生率为2.5%,谢敏江等^[5]报告为3.7%,Petersen S等^[6]报告为3.1%,本组发生率为2.9%;术后大出血2例,发生率为5.7%,是最凶险的并发症,需及时发现及时处理,临床多有因PPH失血性休克报道,因失血进入肠腔,进入第三间隙,早期发现困难,另外,其远期疗效还没有多中心、多样本的大宗病例报告。

套扎术原理是将特制的胶圈套入至内痔的根部,利用胶圈的弹性作用阻断痔的血液供应,使痔缺血、坏死、脱落,适应症为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度痔。RPH就是用特制的套扎器,采取负压吸引将内痔或直肠黏膜吸入套扎,RPH串联套扎法设计原理从外剥内扎术到痔上黏膜环切术,总结二者优点,标本兼治,在原来痔疮套扎术的基础上再在痔上2 cm黏膜处进行黏膜套扎,套扎的内痔核被“切除”(外剥内扎术)同时脱垂的黏膜被悬吊(痔上黏膜环切术),适应症为Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度痔,通过比较RPH组和PPH组临床资料来看,PPH组术后并发症发生率高且并发症发生后处理难度大;在手术时间、术中出血、住院费用比较中RPH组明显占优势,而胶圈套扎法也是目前欧美国家治疗痔和直肠黏膜脱垂首选方法,尤其对Ⅱ、Ⅲ度痔作为一线治疗方案^[7-8],在我国痔的治疗方法很多,套扎法对大部分患者的治疗效果良好,成为痔的主要治疗方法^[9]。

RPH是从痔结扎法而来,只是由线变成橡胶圈,自动吸入代替了笨拙的套扎。RPH组使用痔疮套扎器的原理:由自动负压吸引装置把痔和痔上黏膜吸入枪内,转动棘轮将胶圈自动套扎在痔的根部。指标量化,使吸入套扎的痔核大小、深度适中,克服了原来操作空间小、视野小、笨拙、套扎痔组织大小和深度随意性和不稳定性的缺点,从而提高了套扎的效率和治疗效果,通过2组比较治愈率相似,无显著差异,费用低,手术可重复操作,总体优势RPH组优于PPH组。本组手术方法也不同与原来的套扎法,要求将痔和痔上黏膜串联套扎既切除了痔核又悬吊被痔牵拉下来脱垂的痔上黏膜,上提了肛垫,使黏膜袖拉直、缩短,排便更通畅,消除了痔的发病因素,又由于炎症的粘连作用使黏膜层和黏膜下层固定于肌层而不留疤痕,阻止了痔的发生和发展,从而阻止痔的复发。

RPH治疗体会:RPH手术适应症广,对各种痔病均适应^[10],本组一位高龄(91岁)高血压患者,痔出血严重,四处求医,后行RPH手术,患者及家属满意。如果手术失败可以1个月后再手术,不留手术疤痕,不破坏肛管直肠的正常结构,为后续治疗提供了有力保证,手术可重复。禁忌症为凝血功能障碍^[7]或长期口服抗凝药物如阿司匹林(如允许停1周左右即可手术)。在操作中先套扎痔核再套扎痔上黏膜,二者距离2 cm左右,痔的套扎距离齿线1~1.5 cm左右,否则易引起疼痛和肛缘水肿;套扎后发现套扎组织较小可用利多卡因:生理盐水按1:1混合液注射使痔体苍白或无名指大小(约2 cm)。多病同治:由于RPH是串联套扎,仅损及黏膜层和黏膜下层,手术损伤小,如有肛周脓肿(寻出内口者)、肛瘘、肛裂、肛乳头肥大伴发混合痔者,先处理前者后行串联套扎,不会增加手术风险,疗效确切,效果肯定。术后随访6~8个月,98.5%的患者对疗效满意。注意事项:套扎内痔基底,不可套扎齿状线以下肛管皮肤,易引起术后疼痛和肛缘水肿;如果外痔较大,需行外痔切除。

RPH串联套扎法作为治疗中重度混合痔是一种安全有效的方法^[11],适应症广,禁忌症少,费用低,损伤小,并发症少,不留手术疤痕,操作简单,患者痛苦小,手术可重复,患者更容易接受,成为痔的主要治疗方法,值得临床推广应用^[12]。

参考文献

- [1] 韩宝,张燕生.中国肛肠病诊疗学[M].北京:人民军医出版社,2011:174-175.
- [2] 庄晓泉,赵勇,徐婷.PPH加外痔切除术治疗重度混合痔53例分析[J].现代医学,2012,40(2):207-209.
- [3] 刘慧峰,姜国丹,李南,等.PPH联合外痔切除术治疗混合痔探讨[J].中国医药导刊,2011,13(9):1628.
- [4] 姚礼庆,钟芸诗.吻合器痔上黏膜环状钉合术并发症的防治[J].中华胃肠外科杂志,2010,13(11):796-798.
- [5] 谢敏江,王德英.改良PPH术与传统PPH术后吻合口狭窄的临床对比观察[J].四川医学,2012,33(2):308-309.
- [6] Petersen S, Hellmich G, Schumann D, et al. Early rectal stenosis following stapled rectal mucosectomy for hemorrhoids [J]. BMC Surg, 2004, 4(1): 6-11.
- [7] Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, et al. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids (Revised 2010) [J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(9): 1059-1064.
- [8] Kleinubing H Jr, Pinho MS, Ferreira LC. Longitudinal multiple rubber band ligation; an alternative method to treat mucosal prolapse of the anterior rectal wall [J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49(6): 876-878.
- [9] 陈孝平,汪建平.外科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:419-422.
- [10] 聂斌.关于RPH在混合痔中的应用[J].中外健康文摘,2012,9(16):16-17.
- [11] 张洪涛.RPH治疗直肠黏膜内脱垂的临床体会[J].中国医药指南,2012,10(10):557-558.
- [12] 黎超平.RPH联合手术治疗痔疮的临床疗效与并发症分析[J].中国临床新医学,2011,4(1):44-46.

收稿日期:2013-07-22

血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 及 CA72-4 在胃癌中的应用价值研究

甘建春, 刘宁, 王德侯, 王鹏, 白铁成

摘要:目的 探讨 CEA、CA19-9 以及 CA72-4 在胃癌诊断、病理特征及疗效评价中的参考价值。方法 选取胃癌初诊患者为胃癌组, 同期收治的胃良性病变患者和门诊体检者为对照组, 分别测定 2 组病例血清 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的浓度, 并分析胃癌患者的相关临床资料, 最后采用判别分析建立胃癌诊断判别式以及术前预测胃癌是否伴有区域淋巴结转移的判别式。结果 胃癌患者 3 种标志物的血清浓度均高于对照组 ($P < 0.01$), 表达阳性率也高于对照组 ($P < 0.05$)。联合检测可明显提高检测灵敏度。Ⅲ ~ Ⅳ 期胃癌标志物的阳性率高于 I ~ II 期 ($P < 0.01$), 有区域淋巴结转移的患者肿瘤标志物的阳性率高于无区域淋巴结转移的患者 ($P < 0.05$)。术后好转的患者 3 种标志物的血清浓度均低于术前 ($P < 0.01$)。所建立的两个判别函数的灵敏度、特异性、总正确率分别为 27.9%、97.5%、64.2% 和 32.3%、95.9%、60.4%。结论 CEA、CA19-9 及 CA72-4 是胃癌诊断的良好辅助手段, 也是预测胃癌分期及区域淋巴结转移的因子, 并且是胃癌疗效评价的参考因子之一, 所建立的判别函数具有良好的判别效能。

关键词: 胃癌; 血清肿瘤标志物; CEA; CA19-9; CA72-4

中图分类号: R730.43 R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0882-04

Application value research of serum tumor markers CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer GAN Jian-chun, LIU Ning, WANG De-hou, et al. General Surgery Ward 2, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shanxi, China

Abstract: **Objective** To investigate the reference value on diagnosis, pathological characteristics and prognosis of serum tumor markers CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer. **Methods** Patients with the first diagnosis of gastric cancer and gastric benign disease patients or outpatients during the same period were selected. Detecting serum concentrations of CEA, CA19-9 and CA72-4 of the two groups respectively and analyzing the related clinical data of gastric cancer patients. Finally, discriminant analysis method was adopted to establish two discriminant function of diagnosis of gastric cancer and regional lymph node metastasis. **Results** The serum concentrations of gastric cancer patients were higher than control group ($P < 0.001$), and the positive rate were also higher than control group ($P < 0.05$). Joint detection could improve the detection sensitivity obviously. The positive rate of tumor markers of III - IV stage gastric cancer was higher than I - II stage ($P < 0.01$). The positive rate of regional lymph node metastasis patients was higher than patients with no regional lymph node metastasis ($P < 0.05$). Concentrations of tumor markers were lower than pre-operation in patients with improvement of the disease ($P < 0.01$). The sensitivity, specificity and accuracy of the two discriminant function were 27.9%, 97.5%, 64.2% and 32.3%, 95.9%, 60.4% respectively. **Conclusion** The detection of the expression levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 was a good assistant method for the diagnosis of gastric cancer. All of them can be used as predicting factors of gastric cancer staging and regional lymph node metastasis. Besides, they can be used as reference factors in evaluating curative effect of gastric cancer. The two discriminant functions had good discriminant efficiency.

Key words: Gastric cancer; Serum tumor markers; CEA; CA19-9; CA72-4

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 虽然近年来其发病率有所下降, 然而其病死率仍居高不下, 改善胃癌的预后效果不甚理想的现状仍有赖于胃癌早期发现率和早期诊断率的提高。目前血清肿瘤标志物的检测已成为临床上诊断胃癌的常用辅助手段之一, 事实上, 其不仅在提高胃癌早期诊断率中发挥着一定作用, 而且还与胃癌的病理特征及疗效有很大的相关性^[1]。本文通过对我科收治的胃癌患者以及胃良性病变患者和门诊体检者进行回顾性分析, 深入全面探讨 CEA、CA19-9 以及 CA72-4 在胃癌中的应用价值, 并通过判别分析方法建立胃癌诊断判别式以及术前预测胃癌是否伴有区域淋巴结转移的判别式。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2012 年 5 月—2013 年 7 月我科收治的胃癌初诊患者 111 例, 其中男性 85 例, 女性 26 例, 患者年龄为 30 ~ 75 岁, 平均年龄为 (54.65 ± 8.52) 岁, 以上所有胃癌患者均经内镜及术后病理诊断确诊。根据最新版胃癌 TNM 分期法, I 期患者 49 例, II 期 29 例, III 期 20 例, IV 期 13 例。另选取我院同期收治的胃良性病变患者和门诊体检者 121 例为对照组, 其中男性 67 例, 女性 54 例, 年龄为 18 ~ 87 岁, 平均年龄为 (53.98 ± 15.46) 岁。其中胃息肉 11 例, 慢性胃炎 16 例, 胃溃疡 10 例, 门诊体检者 84 例, 均排除其他恶性肿瘤。

1.2 测定方法及参考值范围 所有住院患者均于入院后第 2 天清晨空腹采血, 门诊患者则当日早晨空腹采血。肘静脉采血 4 ml 送我院检验科, 凝固后以 3000 r/min 离心 5 min, 分离血清, 采用罗氏 Cobas e601 分析

系统以及配套的 CEA、CA19-9 及 CA72-4 定量测定试剂盒进行浓度测定。3 种肿瘤标志物的参考值范围分别为:CEA:0 ~ 15 ng/ml, CA19-9:0 ~ 39 U/ml, CA72-4:0 ~ 6.9 U/ml。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包对数据进行处理。根据相关数据的分布类型决定统计方法,呈正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较采用 *t* 检验;不呈正态分布的计量资料用中位数(25% 位数 ~ 75% 位数) [$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$]表示,总体分布的比较采用秩和检验;计数资料总体率的比较采用 Pearson 卡方检验。所有统计分析均以 $\alpha = 0.05$ (双侧)为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 CEA、CA19-9 及 CA72-4 血清浓度的比较 由 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验可知,2 组 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度均不呈正态分布(精确概率 P 均 < 0.001),详见表 1。采用 Mann-Whitney 检验对胃癌组和对照组 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度进行比较可知,胃癌组 3 种标志物的血清浓度中位数均高于对照组,差别均有统计学意义(精确概率 P 均 < 0.001),详见表 2。

表 1 胃癌组和对照组 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度正态性检验

组别	例数	CEA		CA19-9		CA72-4	
		Z 值	精确 P 值	Z 值	精确 P 值	Z 值	精确 P 值
胃癌组	111	4.488	<0.001	4.323	<0.001	3.895	<0.001
对照组	121	4.086	<0.001	3.604	<0.001	3.345	<0.001

表 2 胃癌组和对照组 CEA、CA19-9 及 CA72-4 浓度比较 [$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	例数	CEA (ng/ml)	CA19-9 (U/ml)	CA72-4 (U/ml)
胃癌组	111	2.81(1.60 ~ 8.25)	9.21(5.75 ~ 29.25)	2.77(1.45 ~ 8.61)
对照组	121	1.33(0.83 ~ 2.36)	6.40(4.50 ~ 9.97)	1.21(0.84 ~ 2.17)
U 值		3474.500	4597.000	3419.500
精确 P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的阳性率比较 胃癌组 CEA、CA19-9、CA72-4 的阳性率分别为 17.1%、22.5%、29.7%,均高于对照组,差别均有统计学意义,详见表 3。

表 3 胃癌组和对照组 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的阳性率比较 (%)

组别	例数	CEA	CA19-9	CA72-4
胃癌组	111	17.1(19/111)	22.5(25/111)	29.7(33/111)
对照组	121	8.3(10/121)	6.6(8/121)	5.0(6/121)
χ^2 值		4.148	12.012	25.402
精确 P 值		0.042	0.001	<0.001

2.3 3 种标志物单项及联合检测的灵敏度及特异性比较 单项检测对诊断胃癌的灵敏度以 CA72-4 的灵敏度最高,为 29.7%;2 项联合检测以 CA19-9 + CA72-4 的灵敏度最高,为 37.8%;3 项联合检测灵敏度可达 43.2%。3 种标志物单项检测对诊断胃癌的特异性均可高达 90% 以上,其中 CA72-4 可高达 95.0%。联合检测可降低检测的特异性,并且联合项目越多,特异性越低,详见表 4。

表 4 CEA、CA19-9、CA72-4 单项及联合检测的灵敏度及特异性比较

检测项目	胃癌组阳性例数	灵敏度 (%)	对照组阴性例数	特异性 (%)
CEA	19	17.1	111	91.7
CA19-9	25	22.5	113	93.4
CA72-4	33	29.7	115	95.0
CEA + CA19-9	34	30.6 ^a	104	86.0
CEA + CA72-4	40	36.0 ^a	107	88.4
CA19-9 + CA72-4	42	37.8 ^b	108	89.2
3 项联合	48	43.2 ^{abc}	101	83.5

注:与单项检测 CEA 比较,^a $P < 0.05$;与单项检测 CA19-9 比较,^b $P < 0.05$;与单项检测 CA72-4 比较,^c $P < 0.05$ 。

2.4 3 种标志物的表达与胃癌分期及区域淋巴结转移的关系 III ~ IV 期胃癌 3 种标志物的阳性率均高于 I ~ II 期胃癌,差别均有统计学意义。有区域淋巴结转移的患者 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的表达阳性率均高于无区域淋巴结转移的患者,差别均有统计学意义。详见表 5。

表 5 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的表达与胃癌分期及区域淋巴结转移的关系 (%)

临床病理特征		CEA 阳性率	CA19-9 阳性率	CA72-4 阳性率
TNM 分期	I ~ II	6.4(5/78)	15.4(12/78)	15.4(12/78)
	III ~ IV	42.4(14/33) ^a	39.4(13/33) ^b	63.6(21/33) ^a
区域淋巴结转移情况	无	6.1(3/49)	12.2(6/49)	12.2(6/49)
	有	25.8(16/62) ^c	30.6(19/62) ^d	43.5(27/62) ^e

注:与 I ~ II 期胃癌比较,^a $P < 0.001$;与 I ~ II 期胃癌比较,^b $P < 0.01$;与无区域淋巴结转移比较,^c $P < 0.01$;与无区域淋巴结转移比较,^d $P < 0.05$;与无区域淋巴结转移比较,^e $P < 0.001$ 。

2.5 3 种标志物与疗效的关系 术后 1 个月有 107 例患者病情好转,采用 Wilcoxon 带符号秩检验分别比较这 107 例患者术前与术后 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度可知,术后好转的患者 3 种标志物的血清浓度中位数均低于术前,差别均有统计学意义,详见表 6。

表 6 CEA、CA19-9 及 CA72-4 术前与术后好转的浓度比较 [$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$]

时间	CEA (ng/ml)	CA19-9 (U/ml)	CA72-4 (U/ml)
术前	2.76(1.60 ~ 8.25)	8.85(5.67 ~ 29.25)	2.89(1.50 ~ 8.73)
术后好转	2.01(1.31 ~ 3.49)	8.05(5.74 ~ 18.21)	1.76(1.08 ~ 4.33)
Z 值	-5.523	-2.841	-4.269
精确 P 值	<0.001	0.004	<0.001

2.6 判别分析 将 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度作为 3 个变量,分别建立胃癌诊断判别式以及术前预测胃癌是否伴有区域淋巴结转移的判别式。

2.6.1 胃癌诊断判别式的建立 表 7 列出了典型判别式函数系数,将函数系数代入判别式,可得典型判别函数为: $Y = -0.384 - 0.002X_1 + 0.004X_2 + 0.026X_3$,其中, X_1 、 X_2 、 X_3 分别指 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度。若 $Y > 0$,则诊断为胃癌。经 Wilks 检验,精确 P 值 < 0.001 ,表明判别式有意义。回代分类结果显示,该判别式对 27.9% 的胃癌病例正确判别,对 97.5% 的对照组病例正确判别,总正确率为 64.2%,详见表 8。

2.6.2 术前预测胃癌是否伴有区域淋巴结转移的判别式的建立 表 9 列出了典型判别式函数系数,将函

数系数代入判别式可得, 典型判别函数为: $Y = -0.497 - 0.001X_1 + 0.003X_2 + 0.017X_3$, 其中, X_1 、 X_2 、 X_3 分别指 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度。若 $Y > 0$, 则预测胃癌伴有区域淋巴结转移。经 Wilks 检验, 精确 P 值为 0.014, 表明判别式有意义。回代分类结果显示该判别函数对 32.3% 的有区域淋巴结转移的病例正确判别, 对 95.9% 的无区域淋巴结转移的病例正确判别, 总正确率为 60.4%, 详见表 10。

表 7 判别式函数系数

项目	典型判别式函数系数
CEA 值	-0.002
CA19-9 值	0.004
CA72-4 值	0.026
常量	-0.384

表 8 典型判别函数回代分类结果(n, %)

初始组别	预测组别		合计
	胃癌组	对照组	
胃癌组	31(27.9)	80(72.1)	111(100.0)
对照组	3(2.5)	118(97.5)	121(100.0)

表 9 判别式函数系数

项目	典型判别式函数系数
CEA 值	-0.001
CA19-9 值	0.003
CA72-4 值	0.017
常量	-0.497

表 10 典型判别函数回代分类结果(n, %)

初始组别	预测组别		合计
	淋巴结转移	无淋巴结转移	
淋巴结转移	20(32.3)	42(67.7)	62(100.0)
无淋巴结转移	2(4.1)	47(95.9)	49(100.0)

3 讨论

血清肿瘤标志物是肿瘤细胞在发生和增殖过程中产生的某些生化物质, 主要包括蛋白质类、糖类、酶类等肿瘤标志, 可存在于肿瘤细胞内或释放入患者体液中。通过对患者体液肿瘤标志的分析, 可在一定程度上反映肿瘤的存在与否。本研究结果也证实胃癌患者 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度会有不同程度的升高, 这是其作为肿瘤标志物的基础。进一步的研究表明, 胃癌患者这 3 种标志物的表达阳性率均高于胃良性病变者及健康者。

理想的肿瘤标志物应该具有高灵敏度、高特异性、便于检测、可用于预测癌症的期别及评估预后等特点。然而, 由于肿瘤细胞生物学特性的复杂性与多态性, 目前仍没有单一的肿瘤标志物能达到人们的期望。国内外多项研究资料表明, CEA 的阳性率在 10.6% ~ 57.6% 之间, CA19-9 在 8.7% ~ 50.0% 之间, CA72-4 在 18.6% ~ 58.0% 之间, 并且 CA72-4 相比其他标志物具有较高的敏感性和特异性^[2-5]。本研究胃癌组 CEA、CA19-9、CA72-4 的阳性率分别为 17.1%、22.5%、29.7%, 均在这些范围内。单项及联合检测的灵敏度及特异性表明, CA72-4 单项检测的灵敏度最高, CA19-9 + CA72-4 两项联合检测的灵敏度最高, 3 项联合检测灵敏度可达 43.2%。然而联合检测可降低检测特异性, 并且联合项目越多, 特异性越低。因此, 临床上选择最佳的检测组合既可以提高灵敏度又

可避免特异性过低。

有文献报道, CEA、CA19-9、CA72-4 与淋巴结转移有关, 并且 CA72-4 还是胃癌分期的良好预测因子^[6-8]。本研究表明, CA72-4 作为区域淋巴结转移的预测因子优于 CEA 及 CA19-9。III ~ IV 期胃癌 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的表达阳性率均高于 I ~ II 期胃癌, 并且在预测胃癌分期方面 CEA 及 CA72-4 要更优于 CA19-9。这也充分表明肿瘤标志物与胃癌的病理特征有着密切的关联。

有研究表明, CEA、CA19-9 术前浓度升高对预后有一定的参考价值, 也有将 CA72-4 作为预后的最佳预测因子^[9-11]。通过术后 1 个月好转的患者 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度的术前术后比较, 术后这 3 种标志物浓度均低于术前, 这表明 CEA、CA19-9 及 CA72-4 在胃癌疗效评价中具有一定的临床意义, 可作为胃癌疗效评价的参考因子之一。

判别分析就是为了得到体现分类的判别函数, 其目标是使所得到的判别函数在对观测量进行判别其所属类别时的错判率最小。余国行等^[12]采用 Fisher 二分类判别分析建立胃癌诊断判别方程, 结果显示, 诊断总正确率为 95.0%, 在正常组为 96.1%, 在胃癌组为 43.7%。本研究将 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的血清浓度作为 3 个变量, 分别建立胃癌诊断判别式以及术前预测胃癌是否伴有区域淋巴结转移的判别式。回代分类结果表明, 两个判别函数的灵敏度、特异性、总正确率分别为 27.9%、97.5%、64.2% 和 32.3%、95.9%、60.4%, 显示出了良好的判别效能, 具有一定的临床应用价值。

血清肿瘤标志物在发现之初, 人们便对其寄予很大的期望。经过过去一个半世纪的研究和临床应用, 尽管有一系列新的肿瘤标志物被发现, 但是由于各种因素导致单一肿瘤标志物难以满足临床工作的需要。采用多项联合检测, 通过标志物间的互补作用, 势必会克服单一检测的不足。本研究通过对 CEA、CA19-9 及 CA72-4 的多角度分析, 系统阐明了这 3 种标志物与胃癌病理参数的关系以及在疗效评价中的价值, 并通过建立胃癌诊断判别式以及预测胃癌是否伴有区域淋巴结转移的判别式, 为肿瘤标志物在胃癌中的应用价值提供了一定的参考。

参考文献

- [1] Jiexian J, Xiaoqin X, Lili D, et al. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer[J]. Int J Biol Markers, 2013, 28(2):192-200.
- [2] Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Gryko M, et al. Comparison between clinical significance of serum proinflammatory proteins (IL-6 and CRP) and classic tumor markers(CEA and CA19-9) in gastric cancer [J]. Clin Exp Med, 2011, 11(2):89-96.
- [3] Zhu YB, Ge SH, Zhang LH, et al. Clinical value of serum CEA, CA19-9, CA72-4 and CA242 in the diagnosis and prognosis of gastric cancer [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2012, 15(2):161-164.
- [4] Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. Gastric Cancer, 2012, 15(2):154-161.
- [5] 邱冰, 刘颖, 王燕颖, 等. CEA、CA19-9、CA72-4 联合检测在诊断胃、结-直肠癌中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(8):1017-1019.

他汀对缺血性脑卒中急性期和远期作用的研究

杨晓国, 吴曙智

摘要: 目的 探讨卒中前应用他汀类药物是否可以改善缺血性脑卒中严重程度和急性期预后, 以及卒中后应用他汀类药物对神经功能恢复和远期预后的影响。方法 回顾性分析缺血性脑卒中患者 654 例。根据是否应用他汀类药物分为他汀组和非他汀组。临床特征从病历获得, 卒中严重程度应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) 评估。随访以门诊随访为主, 辅以电话随访、住院随访等, 应用改良 Rankin 量表(MRS) 评估神经功能状态。生存率估算应用 Kaplan-Meier 法, 组间生存率曲线差异采用 log-rank 检验。结果 卒中前有 104 例患者应用他汀类药物(他汀组), 550 例未应用他汀类药物(非他汀组)。2 组之间 NIHSS 评分差异无统计学意义($Z = 0.412, P = 0.484$), 急性期生存曲线差异无统计学意义($\chi^2 = 0.201, P = 0.654$)。卒中后纳入分析的 523 例患者中有 312 例接受他汀类药物治疗(他汀组), 211 例未接受他汀类药物治疗(非他汀组)。随访 1 年时他汀组神经功能显著优于非他汀组($\chi^2 = 8.599, P = 0.003$), 并且 2 组的生存曲线差异存在统计学意义($\chi^2 = 5.147, P = 0.023$)。结论 卒中前应用他汀类药物并未明显改善缺血性脑卒中的严重程度和急性期预后, 但是卒中后应用他汀类药物可以改善患者的长期预后和神经功能, 这对于缺血性脑卒中的治疗和康复具有重要的指导意义。

关键词: 缺血性脑卒中; 他汀; 急性期; 远期作用; 预后

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0885-04

Acute and long-term effect of statin on ischemic stroke YANG Xiao-guo, WU Shu-zhi. Department of Neurology, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325200, Zhejiang, China

Abstract: Objective To examine whether prestroke use of statins can improve initial stroke severity and short-term survival and to assess the effect of poststroke treatment with statins on neurological function and long-term survival.

Methods 654 cases of patients with ischemic stroke were retrospective analyzed. The subjects were divided into statin group and non-statin group depending on the application of statin. Clinical characteristics were acquired from medical record and stroke severity was assessed with the application of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The main form of follow-up was out-patient follow-up, supplemented by patient follow-up and telephone follow-up. Modified Rankin Scale (MRS) was applied to assess the neurological status. Kaplan-Meier method was used to estimate survival rate. The survival difference between the two groups was compared using the log-rank test. **Results** 104 patients received statins (statin group) and 550 cases didn't (non-statin group) before stroke. NIHSS score was no significant difference between the 2 groups ($Z = 0.412, P = 0.484$). No significant difference was found in the acute survival curves ($\chi^2 = 0.201, P = 0.654$). In 523 analyzed patients after stroke, 312 patients received statin therapy (statin group), 211 cases did not receive statins (non-statin group). The neurologic functional outcome at 1 year after stroke was better in statin group compared with non-statin group ($\chi^2 = 8.599, P = 0.003$). The survival curves of the two groups were significantly different ($\chi^2 = 5.147, P = 0.023$). **Conclusion** The application of statins before stroke did not significantly improve the severity and acute prognosis in ischemic stroke patients. But statins treatment after stroke can improve the patient's long-term prognosis and neurologic function, which had important guiding significance for ischemic stroke treatment and rehabilitation.

Key words: Ischemic stroke; Statin; Prognosis

卒中是慢性残疾和死亡的主要原因之一。研究证明, 他汀能够减少缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS) 发生或复发的风险^[1-2], 但是关于他汀对卒中严重程度、病死率和神经功能的影响所知甚少。虽然有研究发现, 应用他汀预处理和早期治疗能够获益^[3], 但是临床试验仍有争议^[4]。因此, 本研究的主要目的是探讨卒中前应用他汀是否可以改善 IS 严重程度和急性期预后以及卒中后应用他汀对神经功能恢复和远期预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 以 2008 年 1 月 1 日—2011 年 12 月 31 日之间连续的 IS 患者 654 例为研究对象, 溶栓者排除。男性 352 例, 女性 302 例, 年龄(65.1 ± 16.3) 岁。

根据卒中前是否应用他汀分为卒中前他汀组和卒中前非他汀组, 根据卒中后是否应用他汀分为卒中后他汀组和卒中后非他汀组。

1.2 试验方法 本研究为回顾性随访研究。查阅病历获得入院时资料。IS 诊断依据 WHO 定义, 卒中严重程度应用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评估。根据临床和影像学进行 TOAST 分型。

随访以门诊随访为主, 辅以电话随访、住院随访等。急性期定义为卒中后 30 d。起点事件为卒中, 终点事件为死亡(全死因)。每例患者随访 1 年, 截止至 2012 年 12 月 31 日。卒中后 1 年时应用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, MRS) 评估神经功能状态, 较好的状态定义为 MRS 评分 ≤ 2 。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 16.0 分析。两独立样本比较采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验或 χ^2 检验。生存率估算应用 Kaplan-Meier 法, 生存曲线比较采用

作者单位: 325000 浙江省温州市人民医院神经内科

通讯作者: 杨晓国, E-mail: yangxiaoguo8899@163.com

log-rank 检验。均为双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 卒中前 104 例患者应用他汀(他汀

组),应用时间 15(3~35)个月。他汀组男性、年龄、高血压病、高脂血症、糖尿病、既往心梗、IS 和 TIA 的比例均高于非他汀组,见表 1。

表 1 2 组缺血性脑卒中患者卒中前临床基线特征比较(%)

组别	例数	性别(男性)	年龄(岁)	高血压病	高脂血症	糖尿病	房颤	心衰	既往心梗	既往脑出血
他汀组	104	68(65.4)	68.5 ± 10.2	60(57.7)	33(31.7)	22(21.2)	28(26.9)	12(11.5)	30(28.8)	3(2.9)
非他汀组	550	284(51.6)	64.5 ± 12.1	232(42.2)	50(9.1)	65(11.8)	151(27.5)	60(10.9)	82(14.9)	23(4.2)
$t(\chi^2$ 或 $Z)$ 值		6.651	2.047	8.514	40.458	6.609	0.012	0.035	11.970	0.386
P 值		0.010	0.042	0.004	0.000	0.010	0.911	0.851	0.001	0.535

组别	例数	既往 IS	既往 TIA	病因分型				NIHSS 评分
				大动脉粥样硬化型	心源性栓塞型	小动脉闭塞型	其他	
他汀组	104	45(43.3)	20(19.2)	47(45.2)	30(28.8)	20(19.2)	7(6.7)	12(2~30)
非他汀组	550	128(23.3)	40(7.3)	201(36.5)	162(29.5)	151(27.5)	36(6.5)	13(2~34)
$t(\chi^2$ 或 $Z)$ 值		17.976	9.356		4.002			0.412
P 值		0.000	0.002		0.261			0.484

2.2 卒中严重程度和急性期生存率 卒中前 2 组间 NIHSS 评分差异无统计学意义,见表 1。急性期无失访病例,他汀组死亡 16 例,非他汀组死亡 40 例。2 组生存曲线无差异($\chi^2 = 0.201, P = 0.654$),见图 1。

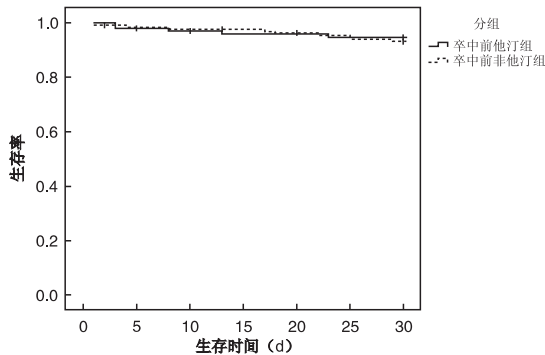


图 1 2 组缺血性脑卒中患者急性期生存率分析

2.3 神经功能恢复和长期生存率 除去急性期死亡的 56 例和 75 例(12.5%)失访者,剩下 523 例中有 312 例接受他汀治疗(他汀组),211 例未接受(非他汀组)。他汀组高脂血症、糖尿病、房颤、既往心梗的比例均高

于非他汀组,见表 2。

随访 1 年时他汀组有 28 例(9.0%)停用他汀,服用时间为 8(3~11)个月。他汀组有 211 例(67.6%) MRS 评分 ≤ 2 ,非他汀组有 116 例(55.0%) MRS 评分 ≤ 2 。随访 1 年他汀组 40 例、非他汀组 65 例于非急性期死亡,生存曲线存在差异($\chi^2 = 5.147, P = 0.023$),见图 2。

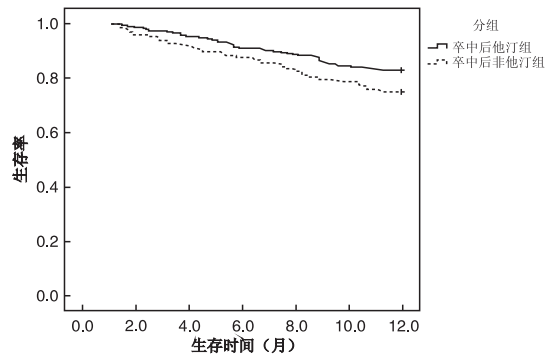


图 2 2 组缺血性脑卒中患者远期生存率分析

表 2 2 组缺血性脑卒中患者临床基线特征比较(n,%)

组别	例数	性别(男性)	年龄(岁)	高血压病	高脂血症	糖尿病	房颤	心衰	既往心梗	既往脑出血
他汀组	104	167(53.5)	64.2 ± 11.5	141(45.2)	49(15.7)	55(17.6)	59(18.9)	25(8.0)	48(15.4)	9(2.9)
非他汀组	550	101(47.9)	65.8 ± 12.3	94(44.5)	10(4.7)	22(10.4)	63(29.9)	24(11.4)	20(9.5)	10(4.7)
$t(\chi^2$ 或 $Z)$ 值		1.613	0.976	0.021	15.123	5.200	8.435	1.675	3.881	1.237
P 值		0.204	0.328	0.885	0.001	0.023	0.004	0.196	0.049	0.266

组别	例数	既往 IS	既往 TIA	病因分型				NIHSS 评分	MRS 评分 ≤ 2
				大动脉粥样硬化型	心源性栓塞型	小动脉闭塞型	其他		
他汀组	104	89(28.5)	21(6.7)	125(40.1)	93(29.8)	77(24.7)	17(5.4)	11(2~32)	211(67.6)
非他汀组	550	72(34.1)	15(7.1)	66(31.3)	79(37.4)	55(26.1)	11(5.2)	13(2~34)	116(55.0)
$t(\chi^2$ 或 $Z)$ 值		1.851	1.062		4.999			1.035	8.599
P 值		0.174	0.303		0.172			0.102	0.003

3 讨论

卒中是全球范围内慢性残疾和死亡的主要原因之一,其发病率随着年龄的增加而逐步增长。随着我国人口老龄化,脑血管疾病的发病率越来越高,给患者和家庭造成极其沉重的负担。卒中患者容易复发,卒中后心血管不良事件也增加,是导致患者死亡的主要原

因。来自于随机试验的证据表明,他汀类药物可在非常广泛的年龄范围和血压范围内降低总卒中发生率^[5],而不管患者以前有无血管疾病,也不管患者的性别及基线低密度脂蛋白胆固醇水平^[6]。另有试验证明,他汀类药物不仅能够降低首次缺血性脑卒中的发生风险,还可降低其复发的风险^[7]。然而,尽管他汀类

药物对卒中复发的效果已经很清楚,但是关于它对卒中后死亡率和神经功能的影响却知之甚少。因此,本研究以缺血性脑卒中患者为研究对象,探讨了他汀类药物对缺血性脑卒中患者的近期和远期影响,主要有两个发现:①卒中前应用他汀类药物治疗并没有改善患者的急性期卒中严重程度,也没有增加急性期的生存率;②卒中后接受他汀类药物治疗的患者,其长期的神经功能恢复和生存率要明显优于那些没有接受他汀类药物治疗的患者。

Berger C 等^[8]在一个急性缺血性脑卒中的动物实验模型中发现,应用他汀类药物早期治疗或者应用他汀类药物预处理,能够缩小脑梗死的体积,降低神经系统功能受损的程度。据推测,他汀类药物的急性保护作用主要与增强缺血半暗区的血管生成和神经元祖细胞迁移,以及抗氧化、抗炎、抗血栓形成和扩张血管等有关^[9]。然而本研究发现,与非他汀组患者相比,他汀组卒中严重程度和急性期生存率并无明显改善。以前 Moonis M 等^[10]的临床研究表明,他汀类药物预处理可以降低卒中的严重性,但是该研究报告的例数较小,并且评估卒中严重程度的时间较晚(出院前)。我们的结果与 Stead LG 等^[11]的结果报道基本一致,卒中前使用他汀类药物不会降低卒中的严重性。Greisenegger S 等^[12]研究结果提示,他汀类药物仅能降低糖尿病患者急性缺血性脑卒中的严重程度,但是排除糖尿病患者后,其保护作用降低,没有统计学意义。出现这种现象的可能原因是,他汀类药物的急性神经保护作用被他汀组的一个临床基线特点给抵消,即卒中前他汀组的临床合并症更多。这在临床基线的比较中(见表1)可以发现,他汀组的心脑血管合并症和糖尿病均高于非他汀组。这提示,卒中前他汀类药物的使用与卒中前心脑血管合并症和糖尿病相关,此时他汀类药物可能仅仅是一个体现病情的标志,而保护作用被掩盖。因此,有必要进行前瞻性的随机对照试验进一步研究。

前面关于他汀类药物对卒中后神经功能恢复作用的研究大多数是小样本的研究,神经功能状态的定义也不同,存在明显异质性^[1,4,7]。并且研究对象的平均年龄较小,合并症较少^[4-5],即使是具有里程碑意义的“积极降低胆固醇水平的卒中预防试验”(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)^[5],其对纳入的研究对象也有许多要求(如急性轻度损伤、以前没有卒中病史和/或冠状动脉粥样硬化性心脏病病史、年龄18岁以上等)。本研究以大样本的连续患者为研究对象,结果发现,尽管卒中后他汀组患者在随访1年时已有部分患者停药,但是他汀组仍显现出更好的远期生存率和神经功能。该结果与最近 Ni Croinin D 等^[4]的报告一致,后者发现在急性期他汀类药物治疗与良好的神经功能恢复和较长的生存期有关。Biffi A 等^[13]最近进行了一项荟萃分析,纳入了11个先前发表的单中心研究,进一步证明他汀类药物在急性缺血性脑卒中患者中所发挥的有益作用。Flint AC 等^[14]人的研究从相反的角度证实了他汀类药物对缺血性脑卒中的作用,他们发现,缺血性脑卒中患者早期停用他汀类药物可能会导致早期神经功能恶化,增加死亡率。缺血性脑卒中死亡与胆固醇升高和

动脉粥样硬化相关,而他汀类药物不仅有降低低密度脂蛋白胆固醇的作用,而且有明显的抗动脉粥样硬化作用^[15],因此,他汀类药物改善预后的作用可能与此相关。综合本研究和前面的研究结果,我们可以认为,卒中后应用他汀类药物能够改善缺血性脑卒中患者的长期预后,减轻神经功能缺损,如果没有禁忌症应该早期应用。

本研究的优点在于,这是国内较早探讨使用他汀类药物对卒中严重程度和急性期预后、卒中后应用他汀类药物对长期预后和神经功能影响的随访研究,并且样本数量较大,同时患者为连续住院人群,能够反映日常临床工作所见患者的特点。本研究具有一定的局限性。首先,这是一个回归性的分析,而不是一个前瞻性随机对照试验,这导致卒中前他汀组患者人数较小,由于许多因素会影响他汀类药物的使用,因此这些因素在2组之间分布难以完全一致;其次,难以确保卒中后他汀组在随访期间他汀类药物的使用,本研究只有91.0%的患者在随访结束时仍在应用他汀类药物;第三,本研究失访人群达12.5%,因此可能存在选择偏倚影响结果的准确性。

总之,本研究发现,卒中前应用他汀类药物并未明显改善缺血性脑卒中的严重程度和急性期预后,但是卒中后应用他汀类药物可以改善患者的长期预后和神经功能,这对于缺血性脑卒中的治疗和康复具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 王晶,闫红梅,王喆,等.阿托伐他汀对血脂水平正常急性脑梗死患者神经功能缺损的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(1):38-40.
- [2] 王琳,刘建荣.他汀在缺血性脑卒中的应用进展[J].世界临床药物,2010,31(10):587-591.
- [3] 刘恋,王为珍.急性脑梗死患者血清C反应蛋白水平及他汀类药物对其作用的影响[J].海南医学,2010,21(15):12-14.
- [4] Ni Croinin D, Callaly EL, Duggan J, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study [J]. Stroke, 2011, 42(4):1021-1029.
- [5] Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J, et al. Statin treatment and stroke outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial [J]. Stroke, 2009, 40(11):3526-3531.
- [6] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [J]. Lancet, 2012, 380(984):581-590.
- [7] Prinz V, Endres M. Statins and stroke: prevention and beyond [J]. Curr Opin Neurol, 2011, 24(1):75-80.
- [8] Berger C, Xia F, Maurer MH, et al. Neuroprotection by pravastatin in acute ischemic stroke in rats [J]. Brain Res Rev, 2010, 58(1):48-56.
- [9] 凌莉,曾进胜.他汀类药物对缺血性卒中的脑保护作用[J].中国卒中杂志,2012,2(4):327-331.
- [10] Moonis M, Kane K, Schwiderski U, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve acute ischemic stroke outcome [J]. Stroke, 2012, 36(6):1298-1300.
- [11] Stead LG, Vaidyanathan L, Kumar G, et al. Statins in ischemic stroke: just low-density lipoprotein lowering or more? [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009, 18(2):124-127.

不同屈膝角度下 ACL 重建股骨隧道的解剖研究

董伊隆, 蔡春元, 钱约男, 姜文辉, 姜刚毅, 杨国敬

摘要: **目的** 探讨膝关节镜手术在不同屈膝角度下前交叉韧带(ACL)单束解剖重建股骨隧道的解剖特点,以期临床中 ACL 解剖重建提供解剖学数据。**方法** 采用 20 例成人尸体双膝部标本,保留膝关节上下至少 20 cm,排除关节明显退变、畸形及关节损伤。男性 12 例,女性 8 例,年龄在 24~65 岁,平均年龄 37.3 岁。标本固定于手术台上,允许膝关节 90°~130°范围活动。分别屈膝 90°、100°、110°、120°及 130°经前内辅助入路(AMP)钻取股骨隧道,并用克氏针标记。镜下操作结束,切除膝关节标本周围软组织,暴露隧道的外口。用游标卡尺测量裸露在股骨隧道外的克氏针长度,间接计算股骨隧道长度。再摄膝关节标本正位 X 线片,摄正位片时股骨侧以内外股骨髁皮质突出点为旋转标记,测量克氏针与髁间窝外侧壁在水平面的夹角,即横向钻角。**结果** 本研究发现在同一尸体标本上,不同的膝关节角度下可以得到不同的股骨隧道长度和横向钻角。不同膝关节下测量的股骨隧道长度存在统计学差异($F=228.15, P=0.000$),不同膝关节下测量的横向钻角存在统计学差异($F=930.71, P=0.000$)。Pearson 相关性分析股骨隧道长度和横向钻角二者间存在相关性($r=-0.908$),股骨隧道长度与横向钻角存在负相关。**结论** 国家级下经 AMP 入路解剖重建 ACL 时不同的膝关节角度影响股骨隧道的方向和长度。

关键词: 膝关节;解剖;重建;隧道;X 线

中图分类号: R684 R814 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0888-03

Anatomical placement of femoral tunnels in anterior cruciate ligament reconstruction at different knee flexion angles DONG Yi-long, CAI Chun-yuan, QIAN Yue-nan, et al. Department of Orthopaedics, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Rui'an 325200, Zhejiang, China

Abstract: Objective To investigate the anatomical characteristics of femoral tunnel anatomy reconstruction of the anterior cruciate ligament(ACL) in the different knee angles, and to offer anatomical data for the ACL anatomy reconstruction.

Methods 20 adults' cadaveric knee specimens, reserved knee at least 20 cm up and down, ruled out joint obvious degeneration, deformity and joint injuries, aged from 24 to 65 years, 37.3 years for average. Respectively, the knee at 90°, 100°, 110°, 120° and 130° premenstrual auxiliary approach(AMP) drilling the femoral tunnel, and wire marked with Kirshner. The femoral tunnel length and lateral drilling angle were measured. **Results** The different knee angles can form different femoral tunnel length and lateral drilling angle. Pearson correlation analysis showed that the femoral tunnel length and lateral drilling angle had negative correlation. **Conclusion** The different knee joint angle can impact direction and length of femoral tunnel when ACL anatomy reconstruction via AMP.

Key words: Knee joint; Anatomy; Reconstruction; Tunnel; X-ray

膝关节前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)是维持膝关节稳定的重要结构之一,断裂后可能会引起膝关节向前及旋转不稳,从而严重影响膝关节功能。ACL 重建使大多数患者成功地恢复了运动能力并恢复了充满活力的生活。尽管如此,目前的术式依然存在问题。Van Eck CF 等^[1]所倡导单束解剖重建很好地解决了 ACL 股骨端的定位问题。而目前对于膝关节屈曲角度对于 ACL 单束解剖重建股骨隧道的研究有限。因此,本研究旨在对不同膝关节屈曲角度下 ACL 单束解剖重建股骨隧道的形态参数进行解剖学研究,以获得详细的解剖学资料,并以此为临床 ACL 解剖重建术提供依据。

1 资料与方法

1.1 实验标本及器械 采用 20 例成人尸体双膝部标本,保留膝关节上下至少 20 cm,排除关节明显退变、畸形及关节损伤。本研究所有尸体标本均有温州医科大学解剖教研室提供,标本部分曾用于胫骨上段后方解剖研究,其膝关节关节囊、交叉韧带、半月板、髌骨及

膝前、左、右软组织完整。排除畸形、骨折、发育未完全及退行性病变。标本中男性 12 例,女性 8 例,年龄在 24~65 岁,平均年龄 37.3 岁。

1.2 实验仪器及器械 Stryker 公司关节镜系统(美国);Smith Nephew 公司镜下操作系统;兰钳,前内侧入路定位器,测量尺;电钻(Stryker 公司);国产 2.0 mm 克氏针;膝关节固定器(自制);数显游标卡尺(精确度 0.01 mm,桂林广陆数字测控股份有限公司);A3100 数码相机(Canon 公司,日本);ImageJ 图形处理软件(National Institutes of Health,美国)。

1.3 实验方法 股骨隧道的标记:将标本固定于手术台上,允许膝关节 90°~130°范围活动。ACL 解剖重建常规使用前外(LP)、中间(CP)和前内辅助入路(AMP)3 个入路,其中 AMP 置于内侧关节间隙以上,距离髌腱内侧缘约 2 m,该入路为器械入路,可定位股骨止点和钻取骨道^[2]。使用刨刀清理关节腔,完整显露 ACL。兰钳剪断并逐步咬除 ACL,直到 ACL 股骨止点。并在镜下寻找 ACL 解剖止点的中心(解剖足印点中心),分别于屈膝 90°、110°、130°钻入克氏针标记,克氏针尖端系隧道外口。取同一尸体标本的对侧膝关节重复上述镜下操作,直至找到 ACL 解剖止点的中心,

作者单位: 325200 浙江省瑞安市,温州医科大学附属第三医院 骨科

通讯作者: 董伊隆, E-mail: dongyilongdel@163.com

分别于屈膝 100°、120°钻入克氏针标记,克氏针尖端系隧道外口。镜下操作结束,切除膝关节标本周围软组织,暴露隧道的外口(图1,见封三)。

1.4 解剖学测量 用游标卡尺测量裸露在股骨隧道外的克氏针长度,间接计算股骨隧道长度。完成上述测量后,用数码相机多角度拍摄标本,将所得图像输入电脑,采用图形处理软件进行测量及分析,再次测量上述的各数据并与实测值进行比较。为消除膝关节标本个体差异,将每个标本转换成标准尺寸的膝关节,即股骨外上髁和内上髁连线距离为 80 mm,据此对每个标本测量值进行标准化处理^[3]。再摄膝关节标本正位 X 线片,摄正位片时股骨侧以内外股骨髁皮质突出点为旋转标记,测量克氏针与髁间窝外侧壁在水平面的夹角,即横向钻角(图2,见封三)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件(SPSS 公司,美国)对数据进行处理。股骨隧道长度和横向钻角等资料以($\bar{x} \pm s$)表示,不同膝关节下测量的股骨隧道长度和横向钻角采用 *F* 检验。采用 Pearson 相关性分析检验股骨隧道长度和横向钻角二者间有无相关性, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

本研究发现在同一尸体标本上,不同的膝关节角度下可以得到不同的股骨隧道长度,即屈膝 90°、屈膝 100°、屈膝 110°、屈膝 120°和屈膝 130°时,其股骨隧道长度分别为(19.88 ± 1.29) mm、(23.42 ± 1.18) mm、(25.73 ± 2.11) mm 和(28.47 ± 1.06) mm,并且发现随着屈膝角度的增加,股骨隧道长度出现相应的增加(见图3)。统计学分析示 *F* 值大于 1,不同膝关节下测量的股骨隧道长度存在统计学差异($F = 228.15, P = 0.000$),见表1。同时,不同的膝关节角度下可以得到不同的横向钻角,即屈膝 90°、屈膝 100°、屈膝 110°、屈膝 120°和屈膝 130°时,其横向钻角分别为(41.62 ± 1.51)°、(36.05 ± 0.95)°、(32.48 ± 1.62)°、(28.05 ± 1.16)°和(16.25 ± 1.78)°,并且发现随着屈膝角度的增加,横向钻角也相应的减少(见图4)。统计学分析示 *F* 值大于 1,不同膝关节下测量的横向钻角存在统计学差异($F = 930.71, P = 0.000$),见表1。Pearson 相关性分析股骨隧道长度和横向钻角二者间存在相关性($r = -0.908$),即股骨隧道长度与横向钻角存在负相关(见图5)。

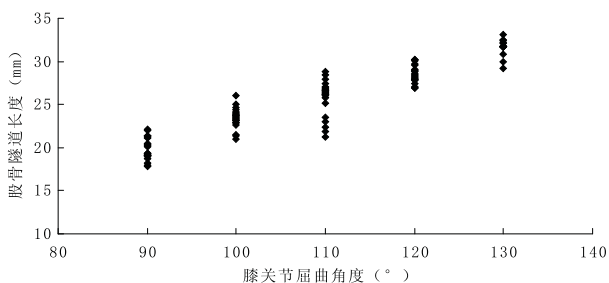


图3 膝关节屈曲角度与股骨隧道长度的关系

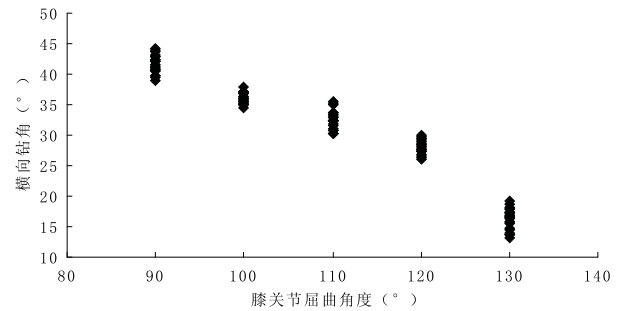


图4 膝关节屈曲角度与横向钻角的关系

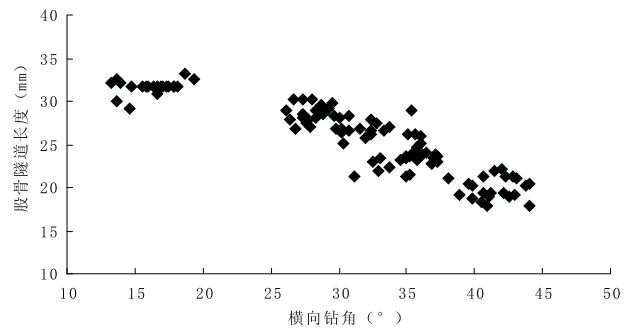


图5 横向转角与股骨隧道长度的关系

表1 不同屈膝角度下股骨隧道长度和横向钻角($\bar{x} \pm s, n = 20$)

屈膝角度	股骨隧道长度(mm)	横向钻角(°)
屈膝 90°	19.88 ± 1.29	41.62 ± 1.51
屈膝 100°	23.42 ± 1.18	36.05 ± 0.95
屈膝 110°	25.73 ± 2.11	32.48 ± 1.62
屈膝 120°	28.47 ± 1.06	28.05 ± 1.16
屈膝 130°	31.63 ± 0.83	16.25 ± 1.78
<i>F</i> 值	228.15	930.71
<i>P</i> 值	0.000	0.000

3 讨论

ACL 对膝关节的稳定起到重要作用。断裂后可能会引起膝关节向前及旋转不稳,从而严重影响膝关节功能。目前主张早期进行韧带重建,膝关节镜手术的发展,无疑为韧带重建提供了最佳选择方案。目前研究认为股骨侧隧道的定位对于 ACL 重建术后效果非常重要,正确的股骨隧道定位是 ACL 重建术成功与否的关键。我们研究认为最佳股骨定位点位置应在 ACL 股骨解剖足印点中心。Araujo PH 等^[2]认为恢复正常解剖结构永远是不会错的,故主张解剖重建 ACL。根据 ACL 原有解剖特点进行功能重建,从而最大限度、最大可能地恢复患者 ACL 原有尺寸、韧带胶原走行方向和止点位置,即 ACL 解剖重建^[4]。但是对于相同的股骨定位点,在不同的屈膝情况下钻取股骨隧道,是否会得到不同解剖特性的股骨隧道。为此,我们设计对不同膝关节屈曲角度下 ACL 单束解剖重建股骨隧道的形态参数进行解剖学研究,以获得详细的解剖学资料,并以此为临床 ACL 解剖重建术提供依据。

正常的膝关节运动轨迹研究发现^[5],膝关节屈曲角度增大时滚动运动和滑动运动同时存在。膝关节在屈曲 10°~110°,股骨外侧髁的屈曲关节面与胫骨相接触,在屈曲 110°~130°之间,股骨的屈曲面球心比屈曲 90°时降低 1 mm。在屈曲 50°~130°之间,股骨的屈曲面球心相对于胫骨后移了 12 mm。在膝关节屈曲运动过程中,股骨外侧髁的后向运动范围显著大于股骨内

侧髌,导致股骨的外旋或胫骨的内旋。及松洁等^[6]研究发现膝关节内、外侧间室不对称的运动使胫骨相对于股骨发生内旋运动,同时随着屈曲角度的增大,股骨外髌后移幅度明显增大。正是由于膝关节滚动运动和滑动运动同时存在以及股骨外侧髌的后向运动范围大于股骨内侧髌,所以在不同膝关节角度下经过同一个 AMP 入路钻取股骨隧道,将得到不同的解剖学数据。

目前绝大多数的 ACL 解剖学研究是将 ACL 股骨附着处剥离,再用记号笔将附着处轮廓勾画出,将轮廓最长轴与最短轴的交点确定为附着区的中点,即解剖中心点,亦是本研究所描述的内口中心点。而本研究直接利用关节镜,利用关节镜的图像放大作用和镜下逐步咬除 ACL,直至 ACL 股骨残端,然后利用残端中心来定位解剖中心点。其结果更贴近临床镜下操作。而且能保持膝关节标本的完整性,从而能够实现利用同一个 AMP 入路,在不同的膝关节角度下钻取股骨隧道,来研究股骨隧道及隧道外口解剖学特点。在研究中考虑到膝关节屈曲角度以 10° 递增时,克氏针在内口附近存在干扰,故采用同一尸体的两侧膝关节来减少干扰。即一侧膝关节以膝关节屈曲 90°、110°、130° 钻孔,另一侧膝关节以膝关节屈曲 100°、120° 钻孔。对于膝关节高度屈曲时,关节镜难以观察股骨侧残端,我们采取屈膝 90° 时,克氏针钻入髌间凹外侧壁 2~3 mm 以防止移位。然后再屈膝到要求刻度将克氏针从股骨髌外侧皮质穿出。

本研究发现随着屈膝角度的增加,隧道长度变长。Greis PE 等^[7]在动物实验中发现,骨隧道内肌腱的长度差异对拔出载荷的影响有统计学意义,其中骨隧道内肌腱越长抗拔出载荷越大。我们在临床上认为骨隧道内的肌腱移植越长,则术后早期移植肌腱-骨的愈合速度也快,进而移植肌腱骨结构的固定强度也越佳。Mark E 等^[8]发现膝关节屈曲角度更大时,隧道更位于近侧,隧道更长。本研究结果与之相一致。Basdekis G 等^[9]研究膝关节屈曲角度对股骨隧道角度的影响时,注意到膝关节屈曲 90° 时钻取股骨隧道,有较高的股骨髌后壁爆裂的风险。因此,膝关节高度屈曲不仅可以避免股骨髌后壁爆裂的风险,又可以解决隧道过短的问题。同时本研究发现随着屈膝角度的增加,横向钻角角度减少。意味着屈膝角度的增加,移植植物在冠状位上越倾斜。目前临床上发现移植植物在矢状面、冠状面、轴状面上越倾斜,能降低移植韧带的松弛度、增加活动能力及减少与重建韧带撞击的可能,对于膝关节运动学的恢复就越好^[10-11]。

本研究表明经 AMP 入路解剖重建 ACL 时不同的膝关节角度影响股骨隧道的方向和长度。本研究的目

的是在尸体标本上得到不同膝关节角度下股骨隧道的方向和长度,有助于关节镜外科医生了解在前交叉韧带重建过程中不同膝关节角度对股骨隧道的方向和长度的影响,提高前交叉韧带重建手术的成功。同时本研究基于 ACL 股骨端的解剖为基础,对 ACL 解剖重建股骨隧道进行 X 线测量与统计学分析,结果相对科学、可靠。但由于一方面受到标本数量、年龄等条件的制约,使结果受到一定的局限性,另一方面,在具体拍摄标准 X 线正位片相当困难,使测量结果存在一定误差。故有待更多同类解剖研究进一步的比较和论证。

参考文献

[1] Van Eck CF, Romanowski JR, Fu FH, et al. Anatomic single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction [J]. *Arthroscopy*, 2009, 25 (9):943-946.

[2] Araujo PH, van Eck CF, Macalena JA, et al. Advances in the three-portal technique for anatomical single- or double-bundle ACL reconstruction [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2011, 19 (8): 1239-1242.

[3] Brinkman JM, Schwering PJ, Blankevoort L, et al. The insertion geometry of the posterolateral corner of the knee [J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2005, 87(10):1364-1368.

[4] Van Eck CF, Lesniak BP, Schreiber VM, et al. Anatomic single- and double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction flowchart [J]. *Arthroscopy*, 2010, 26(2):258-268.

[5] 张秀丽, 陈百成, 王学谦, 等. 成人正常膝关节的运动状态分析 [J]. *中华骨科杂志*, 2005, 25(1):54-57.

[6] 及松洁, 周一新, 朱忠林, 等. 全膝关节置换术后股胫关节运动学轨迹的数字化模型研究 [J]. *中华骨科杂志*, 2013, 33(3):252-258.

[7] Greis PE, Burks RT, Bachus K, et al. The influence of tendon length and fit on the strength of a tendon-bone tunnel complex. A biomechanical and histologic study in the dog [J]. *Am J Sports Med*, 2001, 29 (4):493-497.

[8] Mark E, Steiner MD. Independent Drilling of Tibial and Femoral Tunnels in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction [J]. *The Journal of Knee Surgery*, 2009, 22(2):171-176.

[9] Basdekis G, Abisafi C, Christel P. Influence of knee flexion angle on femoral tunnel characteristics when drilled through the anteromedial portal during anterior cruciate ligament reconstruction [J]. *Arthroscopy*, 2008, 24(4):459-464.

[10] Ristanis S, Stergiou N, Siarava E, et al. Effect of femoral tunnel placement for reconstruction of the anterior cruciate ligament on tibial rotation [J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2009, 91(9):2151-2158.

[11] Markolf KL, Jackson SR, Mcallister DR. A comparison of 11 o'clock versus oblique femoral tunnels in the anterior cruciate ligament-reconstructed knee: knee kinematics during a simulated pivot test [J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(5):912-917.

收稿日期:2013-06-05

(上接第 887 页)

[12] Greisenegger S, Mullner M, Tentschert S, et al. Effect of pretreatment with statins on the severity of acute ischemic cerebrovascular events [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 221(1):5-10.

[13] Biffi A, Devan WJ, Anderson CD, et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke: case-control and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2011, 42(5):1314-1319.

[14] Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival [J]. *Stroke*, 2012, 43(1):147-154.

[15] 袁庆芳. 瑞舒伐他汀钙对脑梗死患者血脂、超敏 C-反应蛋白、动脉粥样硬化的影响 [J]. *江苏医药*, 2012, 38(15):1825-1826.

收稿日期:2013-05-24

· 全科医学论著 ·

AFP 异质体阳性肝细胞癌的超声、超声造影特点分析

袁华琴, 王晓嫒

摘要: 目的 探讨 AFP 异质体阳性 (AFP-L3/AFP \geq 10%) 肝癌的超声及超声造影特点, 为 AFP 异质体阳性肝癌患者预后差提供超声影像学依据。方法 随机选择 AFP 异质体阳性肝癌 57 例 (阳性组) 和 AFP 异质体阴性肝癌 30 例 (阴性组), 对比分析 2 组的超声及超声造影表现, 并行统计学分析。结果 阳性组病灶最大径 \geq 5 cm 41 例 (71.9%), 多发或弥漫阳性组 34 例 (59.6%), 边缘不清或不规则阳性组 39 例 (68.4%), 回声不均匀阳性组 43 例 (75.4%), 侵犯血管及肝内转移阳性组为 31 例 (56.1%), 均显著高于阴性组 ($P < 0.05$); 病灶呈高回声 30 例 (52.6%), 高于阴性组 10 例 (33.3%), 而低回声 12 例 (21.1%), 低于阴性组 12 例 (40.0%), 但 2 组无统计学差异 ($P > 0.05$)。超声造影: 阳性组 23 例表现为“快进快出”16 例 (69.6%), “快进慢出”7 例 (30.4%); 而阴性组 15 例表现为“快进快出”5 例 (33.3%), “快进慢出”10 例 (66.7%), 2 组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 AFP 异质体阳性肝癌超声检查具有肿瘤体积大、浸润性生长、易侵犯血管和发生肝内转移, 增强以“快进快出”为主的影像学特点, 提示预后不良。

关键词: 肝细胞肝癌; 甲胎蛋白异质体; 二维灰阶超声; 超声造影

中图分类号: R445.1 R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0891-03

Imaging features of ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in hepatocellular carcinoma with different AFP variant YUAN Hua-qin, WANG Xiao-man. Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang, China

Abstract: Objective To investigate the imaging features of ultrasound and contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma (HCC) with a positive AFP-L3. **Methods** The AFP-L3 positive HCC ($n = 57$) (positive group) and the AFP-L3 negative HCC ($n = 30$) (negative group) were randomly selected, the imaging findings of ultrasound and contrast-enhanced ultrasound were comparatively analyzed in the two groups by statistics. **Results** In the positive group, 41 cases (71.9%) \geq 5 cm in the lesions maximum diameter, 34 cases (59.6%) in the multiple or diffuse, 39 cases (68.4%) in the unclear or irregular edge, 43 cases (75.4%) in the uneven echo, 22 cases (38.6%) in the invade blood vessels and 11 cases (19.3%) intrahepatic metastasis in the positive group, marked higher than that of the negative group ($P < 0.05$). But 30 cases (52.6%) and 12 cases (21.1%) in the lesions' high and low echo, the two groups were no significant difference ($P > 0.05$). “Quickly in and quickly out” in 16 cases (69.6%) and “quickly in and slow out” in 7 cases (30.4%) were showed in contrast-enhanced ultrasound of 23 cases in the positive group, which were difference compared with the negative group ($P < 0.05$). **Conclusion** The AFP-L3 positive HCC has the poor prognosis features in ultrasound and contrast-enhanced ultrasound.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Alpha-fetoprotein variant; Two-dimensional gray-scale ultrasound; Contrast-enhanced ultrasound

AFP 异质体即 AFP-L3 是根据植物凝集素与 AFP 糖链亲和力的不同, 由肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 产生, 被称为新一代 HCC 标志物。文献报道 AFP-L3 阳性 HCC 具有预后差的特点, 但缺乏相关超声影像学分析报道。二维超声已被公认为诊断 HCC 的首选而有效的方法, 结合彩色多普勒能较好的显示肿瘤内血供情况。超声造影 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 是一种无创评价组织灌注和微循环的新技术, 对 HCC 的诊断具有很高的价值。超声及超声造影不仅能诊断 HCC, 还能判断其预后及疗效。本研究通过 AFP-L3 阳性 HCC 的超声及超声造影特点分析, 寻求 AFP-L3 阳性 HCC 患者预后差的超声影像学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2012 年 1 月—2013 年 1 月期间经临床和病理确诊的 HCC, 剔除合并急性肝炎或重型

肝炎患者。其中 AFP 异质体阳性 HCC 57 例 (阳性组) 和阴性 HCC 30 例 (阴性组) 作为研究对象, 男性 55 例, 女性 32 例, 年龄 33~72 岁, 平均年龄 (45 \pm 11) 岁。其中合并肝硬化 81 例, HbsAg 阳性 79 例, HCV 抗体阳性 4 例。2 组在发病年龄、性别、病史及病程上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 仪器和方法 使用飞利浦 iU22 彩色多普勒超声诊断仪。所有患者均行常规空腹超声检查, 探头频率 3.5~5.5 MHz。其中 38 例 (阳性组 23 例, 阴性组 15 例) 行 SonoVue 超声造影检查, 肝脏机械指数 0.08~0.11, 造影剂为意大利 Bracco 公司生产的 SonoVue, 微泡平均直径 2.5 μ m, 每次经肘正中静脉以 2~3 s 速度迅速推注 2.4 ml 造影剂, 同时启动仪器内置录像记录, 在谐波状态下实时观察整个增强过程。

1.3 超声及超声造影特点分析 由 2 名具有 5 年以上超声诊断工作经验的医师盲法分析病灶大小 (以最大径 5 cm 为界)、数目 (3 枚及以上为多发或弥漫)、边界、回声 (高低、均匀和不均匀)、门腔静脉受累及肝内转移、强化方式情况。如有不统一者, 由第 3 名医师协

调统一。

1.4 AFP-L3 检测 AFP 试剂为雅培 I2000 化学发光仪原装配套,AFP-L3 分离试剂由北京热景生物技术有限公司提供。AFP-L3 的分离采用微量离心柱法,离心柱内装有耦联了小扁豆凝集素(LCA)的琼脂糖,可以特异结合 AFP-L3,当血清流过离心柱时,与 LCA 亲和力强的甲胎蛋白异质体就结合于柱中,经过清洗去除不结合的甲胎蛋白,再经过离心洗脱后获得 AFP-L3,然后应用化学发光法检测总 AFP 和 AFP-L3 的含量。计算 AFP-L3 占 AFP 总量的百分比,≥10% 为阳性、<10% 为阴性。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件,采用 χ^2 分

表 1 2 组肝细胞癌患者常规超声检查结果比较(n,%)

组别	例数	最大径 >5 cm	病灶多发或弥漫	边缘不清或不规则	高/等/低/混合回声	内部回声不均匀	侵犯血管	肝内转移
阳性组	57	41(71.9)	34(59.6)	39(68.4)	30/4/12/11(52.6/7.0/21.1/19.3)	43(75.4)	22(38.6)	11(19.3)
阴性组	30	14(46.7)	11(36.7)	14(46.7)	10/2/12/6(33.3/6.7/40.0/20.0)	16(53.3)	5(16.7)	1(3.3)
合计		55	45	53	40/6/24/17	59	27	12
χ^2 值		5.395	4.158	3.907	4.158	1.339	4.416	4.213
P 值		0.020	0.041	0.048	0.245	0.036	0.036	0.040

2.2 超声造影 在阳性组 23 例中,表现为“快进快出”16 例,“快进慢出”7 例;在阴性组 15 例中,表现为“快进快出”5 例,“快进慢出”10 例。2 组差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组肝细胞癌患者超声造影增强方式比较(n,%)

组别	例数	快进快出	快进慢出	合计	χ^2 值	P 值
阳性组	57	16(69.6)	7(30.4)	23	4.821	0.028
阴性组	30	5(33.3)	10(66.7)	15		

3 讨论

AFP-L3 不仅能鉴别良恶性肝病、预警和早期诊断 HCC,其敏感性和特异性高于 AFP^[1-2],还能预测 HCC 患者的预后及判断术后疗效^[3-5]。2005 年美国 FDA 批准 AFP-L3 作为第 1 个明确用于 HCC 诊断及预警的生物学指标。如果患者血清中总 AFP 升高而 AFP-L3 所占的比例超过 10%,HCC 发生危险率增加 7 倍,故常以 10% 作为阴阳性的阈值。因急性肝病或重型肝炎不宜行 AFP-L3 检测,所以本研究剔除合并急性肝病或重型肝炎患者。

AFP-L3 作为一个独立的 HCC 预后标志物指标,对晚期 HCC 的特性具有提示作用,其阳性 HCC 患者预后差。Zhang XF 等^[3]研究发现,术前、术后血清 AFP-L3 持续阳性或者由阴转阳的 HCC 患者肿瘤复发率较高,预后较差。HCC 术后检测 AFP-L3% 对预后的判断价值高于单独检测 AFP^[4]。谭宗宪等^[5]认为 AFP-L3 的变化可以反映 HCC 移植手术成功情况。超声及超声造影作为诊断和预测 HCC 预后的主要手段。常规超声对大 HCC 的确诊率可达 90%^[6],对小 HCC 敏感性达 77.8%^[7],而超声造影对小 HCC 敏感性可达 94.4%^[7]。但 AFP-L3 阳性 HCC 患者预后差的超声及超声造影特点尚无相关研究报道。

本研究通过对 AFP-L3 阴、阳性 HCC 的超声及超声造影特点对比分析,发现 AFP-L3 阳性 HCC 具有以下特点:病灶以大于 5 cm 为主,占 71.9%,显著高于阴

析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规超声检查结果比较 在阳性组 57 例中,病灶最大径 ≥ 5 cm 占 71.9%,病灶多发及弥漫占 59.6%,边缘不清及不规则占 68.4%,病灶内部回声不均匀占 75.4%,侵犯血管和肝内转移分别占 38.6%、19.3%,均显著高于阴性组($P < 0.05$);病灶呈高、等、低及混合回声分别占 52.6%、7.0%、21.1% 及 19.3%,2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

性组($P < 0.05$),表明 AFP-L3 阳性肝细胞癌具有体积大的特点,对大于 5 cm HCC 敏感性更高。在病灶数目上,阳性组以多发或弥漫多见,占 59.6%,显著高于阴性组($P < 0.05$),表明 AFP-L3 阳性肝癌具有多发或弥漫的特点,即以多中心起源为主。病灶边缘不清或不规则,提示 HCC 不具假包膜或包膜不完整,具有向外扩展浸润生长的趋势^[8]。本研究阳性组边缘不清或不规则占 68.4%,显著高于阴性组($P < 0.05$),表明 AFP-L3 阳性 HCC 具有浸润生长的趋势。一般早期肝细胞癌多呈低回声,而中晚期 HCC 多呈高回声,这种变化的病理学基础与肿瘤间质的多少有关。本研究 2 组间高低回声虽然差异无统计学意义($P > 0.05$),但阳性组高回声占 52.6%,高于阴性组的 33.3%;而低回声占 21.1%,低于阴性组的 40.0%;表明 AFP-L3 阳性 HCC 以中晚期 HCC 多见。病灶内部回声不均匀,与肿瘤内出血、坏死、囊变等密切相关。本研究阳性组内部回声不均匀占 75.4%,显著高于阴性组($P < 0.05$),表明 AFP-L3 阳性 HCC 生长过快导致出血、坏死、囊变。侵犯血管和肝内转移是 HCC 预后不良的重要因素,并且静脉血管浸润与 HCC 复发转移密切相关^[9]。本研究阳性组侵犯血管和肝内转移分别占 38.6%、19.3%,显著高于阴性组($P < 0.05$);表明 AFP-L3 阳性 HCC 易侵犯血管、发生肝内转移,与文献报道^[10-11]相一致,且分期较差,可能与淋巴细胞亚群发生变化,免疫系统受到抑制有关^[10];并与癌栓累及范围相关^[11]。超声造影的强化方式与肿瘤的分化程度有关,分化差的肿瘤廓清较早。高分化 HCC 以“快进慢出”为主^[12],主要由于较多门静脉供血和部分正常的 Kuffer 细胞存在,导致其廓清延迟。本研究阳性组 23 例超声造影,表现为“快进快出”为 69.6%,显著高于阴性组;而“快进慢出”为 30.4%,显著低于阴性组($P < 0.05$);表明 AFP-L3 阳性 HCC 可能以中低分化为主,提示其恶性程度可能更高;与国外学者通过 AFP-L3 与 HCC 病理学分化相关性研究结果相一致。

综上所述,AFP-L3 阳性 HCC 超声检查具有肿瘤体积大、浸润性生长趋势、易侵犯血管和发生肝内转移、超声造影以“快进快出”为主的影像学特点,为 AFP-L3 阳性 HCC 预后不良提供了相应的超声影像学依据。

参考文献

- [1] 贾志凌,王莉,刘畅,等. 甲胎蛋白异质体检测在肝癌诊断中的意义[J]. 中国基层医药,2010,17(20):2799-2800.
- [2] 孙桂珍,赵秀英,李俊红,等. 凝集素微量离心柱法检测甲胎蛋白异质体用于肝癌的诊断及分析[J]. 中华医学杂志,2008,88(28):1986-1988.
- [3] Zhang XF, Lai EC, Kang XY, et al. Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein as a marker of prognosis and a monitor of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative liver resection [J]. Ann Surg Oncol,2011,18(8):2218-2223.
- [4] 高锦,徐爱芳,王妙婵,等. 甲胎蛋白异质体对肝癌患者术后预后价值的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(7):1672-1674.
- [5] 谭宗宪,侯俊,朱安琪,等. 甲胎蛋白及甲胎蛋白异质体 L3 在肝癌患者肝移植手术前后的变化[J]. 中国基层医药,2010,17(12):

- 1605-1606.
- [6] 苏赞瑞,莫定彪. 医学影像学在肝癌诊断中的应用[J]. 医学综述,2009,15(16):2502-2506.
- [7] 戴琳,冯筱榕,陈永鹏,等. 超声、超声造影及多层螺旋 CT 对小肝癌的影像学诊断[J]. 南方医科大学学报,2008,28(8):1469-1471.
- [8] 杨浩,杨连粤. 肝癌术后复发转移相关因素研究进展[J]. 中国实用外科杂志,2012,32(10):868-870.
- [9] Wu F, Yang LY, Li YF, et al. Novel role for epidermal growth factor-like domain 7 in metastasis of human hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology,2009,50(6):1839-1850.
- [10] 陈斌,廖慧芳,黎东明,等. AFP-L3 阳性肝细胞癌患者肿瘤分期和外周血淋巴细胞亚群的研究[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(5):843-847.
- [11] 陈祖华,陈瑶,高智峰,等. 肝细胞癌 CT 合并门静脉癌栓与 AFP-L3% 相关性研究[J]. 医学研究杂志,2012,41(7):113-116.
- [12] 邓远,李开艳,徐芬,等. 原发性肝细胞肝癌组织分化程度与超声造影的关系[J]. 中国介入影像与治疗学,2009,6(2):120-123.

收稿日期:2013-07-02

(上接第 858 页)

能,对于治疗脓毒症并发 ARDS 患者,降低病死率有着重大意义。

3.6 保护因素 本研究中,血液净化患者全部采用连续静-静脉血液滤过(CVVH)治疗,回归分析结果显示:血液净化是患者死亡的保护因素,OR 值 0.213。CVVP 治疗可以滤过吸附脓毒症产生的多种炎性介质,清除代谢产物和内毒素,改善人体内环境,保持稳态。与此同时,进一步研究表明,CVVP 治疗能改善严重脓症患者受损的内皮细胞功能^[15],有效的缓解炎症反应,改善患者营养状态^[16]。以较高置换液剂量进行 CVVH 更有助于缓解 MODS 的病情^[17]。

脓毒症具有起病急、进展快、病死率高等一系列特点,合并 ARDS 后尤其如此。入院第一周在病程进展中占据着重要地位。本组资料中,住院时间 ≤ 7 d 患者病死率为 93.87% (61/65),住院时间 > 7 d 患者病死率为 47.62% (20/42),差异具有统计学意义($P < 0.05$),Logistic 回归提示住院时间 ≥ 7 d OR 值为 0.063,是患者预后的保护因素,与相关研究^[11]相符合。再度提示发病第一周是患者治疗的关键时期,如何做到早期诊断,早期治疗,防治器官功能衰竭和疾病进一步发展是降低患者病死率的重要环节和目标。

总之,ARDS 通常是脓毒症病程进展中的首发症状。脓毒症并发 ARDS 的患者预后差,病死率高。通过早期积极抢救,使用及时补充凝血因子,运用血液净化等多种抢救措施,注意基础疾病治疗的同时,注意防治器官功能衰竭等是降低脓毒症并发 ARDS 患者病死率的有效措施。

参考文献

- [1] 叶树鸣,梁志欣,李影,等. 189 例急性呼吸窘迫综合征患者的病死危险因素分层分析[J]. 国际呼吸杂志,2013,33(7):533-536.
- [2] 槐永军,张绍敏,马壮,等. 急性呼吸窘迫综合征预后的影响因素探讨[J]. 临床军医杂志,2010,38(6):943-945.
- [3] Baue AE, Faist E, Fry DE, et al. Multiple organ failure [M]. New York:Springer Verlag,2000:3-13.

- [4] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008 [J]. Intensive Care Med,2008,34(1):17-60.
- [5] 许玉娥,王金桃. 2004~2009 年我院 ICU 急性呼吸窘迫综合征的发病及死因分析[J]. 中国临床实用医学,2010,4(9):20-23.
- [6] 张亮,李金宝,邓小明,等. ICU 急性呼吸窘迫综合征的回顾性分析[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2008,29(1):1-4,44.
- [7] 卢中秋,卢才教,程俊彦,等. 34 例创伤弧菌脓毒症患者的流行病学特点及临床诊治[J]. 中华急诊医学杂志,2009,18(7):732-736.
- [8] Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation; mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair [J]. Physiological Reviews,2009,89(4):1269-1339.
- [9] 徐丽华,卢中秋,王明山,等. 脓毒症休克患者凝血功能紊乱与病情严重度及预后的关系[J]. 中国急救医学,2008,28(5):403-405.
- [10] Boussekey N, Cantrel J, Debrabant LD, et al. Epidemiology, Prognosis, and Evolution of Management of Septic Shock in a French Intensive Care Unit: A Five Years Survey [J]. Critical Care Research and Practice,2010:436-427.
- [11] 陈强,姜小珍,洪广亮,等. ECU 脓毒性休克患者的临床特点及死亡危险因素分析[J]. 医学研究杂志,2012,41(2):55-59.
- [12] Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann S, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage [J]. The New England journal of medicine,2010,362(7):600-613.
- [13] 张泓,王楠,周登川,等. ARDS 合并新发血小板减少的临床意义研究[J]. 中国急救医学,2011,31(5):387-389.
- [14] 王红,张淑文,任爱民,等. 重度脓毒症凝血功能紊乱与病情严重度及预后的关系[J]. 中华急诊医学杂志,2005,14(10):804-806.
- [15] 韩沙沙,孙婷,李志,等. 连续性血液净化治疗对严重脓症患者内皮细胞功能的影响[J]. 中国危重病急救医学,2011,23(2):81-84.
- [16] 王思荣,黄昭,苏伟,等. 连续性血液净化对重症脓症患者炎症及营养状态的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2008,17(10):1066-1070.
- [17] 张近宝,张渝华,欧阳辉,等. 不同剂量连续性静脉静脉血液滤过对多器官功能障碍综合征疗效的影响[J]. 中国急救医学,2011,31(5):405-408.

收稿日期:2013-10-09

血脂水平在脓毒症患者预后判断中的意义

夏炎火,童秋玲,王丹,余方友,潘景业,林锡芳

摘要:目的 探讨脓毒症患者血脂水平变化及其对预后判断的影响。方法 选取温州医科大学附属第一医院 ICU 收治的脓毒症患者 67 例(脓毒症组),另选同期该院神经内科门诊患者 30 例(对照组),测定 2 组患者血脂、血糖和血乳酸,记录患者 APACHE II 评分和年龄。再将脓毒症组按预后分为存活组和死亡组,通过多因素 Logistic 回归和 ROC 曲线分析脓毒症患者血脂、APACHE II 评分、年龄与预后间的关系。结果 脓毒症组患者血 TC、HDL-C 和 LDL-C 均明显低于对照组($P < 0.05$),死亡组患者血 TC、HDL-C 和 LDL-C 明显低于存活组,而 APACHE II、血乳酸水平和年龄明显高于存活组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析提示血浆 HDL-C 水平、APACHE II 评分和年龄是影响脓毒症预后的三个危险因素,回归系数分别为 -5.207、0.168 和 0.074。ROC 曲线显示,应用 HDL-C、APACHE II 评分和年龄判断脓毒症患者预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.724 ± 0.067 ($P = 0.003$)、 0.749 ± 0.064 ($P = 0.001$) 和 0.648 ± 0.069 ($P = 0.054$)。结论 脓毒症患者存在脂质代谢紊乱,脂蛋白下降,血 HDL-C 水平是脓毒症患者预后评估的独立危险因素,联合 APACHE II 评分和年龄因素,则评估效果更好。

关键词: 脓毒症;血脂;APACHE II 评分;年龄;预后

中图分类号: R631.2 R446.112 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0894-03

Clinical value of the blood lipid level in the evaluation of prognosis in septic patients XIA Yan-huo, TONG Qiu-ling, WANG Dan, et al. ICU, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum lipid levels in patients with sepsis and its influence on prognosis. **Methods** 67 patients with sepsis admitted to ICU, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, were studied (sepsis group). In addition to 30 patients from neurology clinic in our hospital over the same period were selected (control group). The blood lipid level, blood glucose and blood lactic acid were measured in patients of sepsis group and control group, APACHE II score and age were also recorded. Then sepsis group according to the prognosis were divided into survival group and death group. The relationship between the blood lipid, APACHE II score, age and the prognosis in patients with sepsis, were studied by multivariate Logistic regression and ROC curve analysis. **Results** In sepsis group, plasma total cholesterol (TC), high lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low lipoprotein cholesterol were significantly decreased compared with control group ($P < 0.05$). In death group, plasma TC, HDL-C and LDL-C were significantly decreased compared with survival group, but APACHE II score, lactic acid and age were significantly increased ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis showed the level of plasma HDL-C, APACHE II score and age were independent risk factor (standard regression coefficient, HDL-C = -5.207, APACHE II score = 0.168, age = 0.074). The area under receiver operating characteristic (ROC) was 0.724 ± 0.067 ($P = 0.003$), 0.749 ± 0.064 ($P = 0.001$) and 0.648 ± 0.069 ($P = 0.054$) by HDL-C, APACHE II score and age to assess the prognosis of patients with sepsis. **Conclusion** Patients with sepsis had the disorder of lipid metabolism, and lipoprotein decreased. The blood HDL-C level was an independent risk factor for mortality in patients with sepsis, and it would be better in predicting septic mortality if combined with APACHE score and age.

Key words: Sepsis; Blood lipid; APACHE II score; Age; Prognosis

全球范围内,严重脓毒症患病率、病死率及相关治疗费用在逐年增加,全球每年有 1800 万人发生严重脓毒症,每天大约有 1400 人死于严重脓毒症。早期预知脓毒症患者病情严重程度和预后,有助于尽早采取针对性的治疗措施,有效改善预后。近年来,血脂代谢与危重病的关系受到广泛关注^[1]。本研究通过观察脓毒症患者的临床资料,探讨血脂水平在评估脓毒症患者预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2011 年 1 月—2013 年 6 月我院 ICU 收住的脓毒症患者作为脓毒症组,脓毒症诊断标准参考文献^[2]。共纳入脓毒症组患者 67 例,男性 55 例,女性 12 例;年龄 27 ~ 84 (60.05 ± 14.27) 岁,其中原发感染为肺部感染 29 例,腹腔感染 17 例,尿路感染 10 例,败血症 9 例,其他感染 2 例。根据预后,脓毒症组分为 2 个亚组:死亡组 21 例和存活组 46 例。所有患者入院后,立即予广谱抗生素抗感染、容量复苏、应用血管活性药物、呼吸支持,以及各脏器功能支持等对症综合治疗。另外选择同期我院神经内科门诊就诊患者 30 例作为对照组,男性 22 例,女性 8 例。要求入选患者神志清楚,生命体征稳定且排除感染患者。

病例排除标准:①年龄 ≤ 18 岁;②糖尿病患者或近 3 月内使用降脂药物患者。

基金项目:浙江省温州市科技局资助项目(Y20130082);浙江省级重点科技创新团队项目(2011R50018-11)

作者单位:浙江省温州医科大学附属第一医院 ICU(夏炎火,王丹,潘景业,林锡芳);神经内科(童秋玲);检验科(余方友)

通讯作者:潘景业, E-mail: panjingye@wzhospital.cn

1.2 检测方法 所有脓毒症患者入科24 h内尽早抽取动静脉血做常规、生化、血气分析和血乳酸(Lac)等检查,入科24 h内空腹状态下抽血做血脂分析,记录总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)及甘油三酯(TG)等血脂指标。并取入院24 h内最差参数进行APACHE II评分。对照组患者择期取空腹血样送检血脂、血糖(Glu)。所有检测指标均由本院检验中心完成。

1.3 统计学方法 采用SPSS 11.5软件进行分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布,采用两独立样本 t 检验,非正态分布,则采用两独立样本秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。脓毒症亚组分析,先行单因素分析得出有统计学有意义的指标后再进行多因素lo-

gistic回归分析(Wald法),筛选出对预后有意义的指标,再对判断预后有意义的指标绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料和血脂比较 血TC、HDL-C和LDL-C在脓毒症组和对照组比较,脓毒症组均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血糖在2组比较,脓毒症组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他如性别构成、年龄、高血压患病率,以及TG在2组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 脓毒症组和对照组患者一般资料和血脂比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	高血压 (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Glu (mmol/L)
脓毒症组	67	55/12	60.05 ± 14.72	37.31	3.07 ± 0.91	1.54 ± 1.41	0.70 ± 0.31	1.67 ± 0.74	8.66 ± 3.64
对照组	30	22/8	63.20 ± 9.47	26.67	4.45 ± 1.08	1.34 ± 0.53	1.09 ± 0.23	2.72 ± 0.89	5.07 ± 0.55
P 值		0.325	0.287	0.306	0.000	0.504	0.000	0.000	0.000

2.2 脓毒症亚组一般资料和血脂比较 血TC、HDL-C和LDL-C在脓毒症死亡组和存活组比较,死亡组明显低于存活组($P < 0.05$);而APACHE II、血乳酸水平和年龄比较,死亡组高于存活组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。其他如性别构成、高血压患病率、TG和血糖等指标在两亚组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 脓毒症亚组一般资料和血脂比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	高血压 (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Glu (mmol/L)	Lac (mmol/L)	APACHE II (分)
死亡组	21	18/3	65.38 ± 11.89	42.85	2.67 ± 0.63	1.35 ± 0.99	0.54 ± 0.24	1.28 ± 0.53	8.03 ± 2.64	5.42 ± 2.65	16.57 ± 5.08
存活组	46	37/9	57.63 ± 15.35	34.78	3.25 ± 0.96	1.63 ± 1.57	0.77 ± 0.30	1.86 ± 0.76	8.95 ± 4.01	3.63 ± 2.15	12.50 ± 4.31
P 值		0.601	0.045	0.526	0.014	0.406	0.020	0.002	0.339	0.005	0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症组患者的死亡危险因素 引入水平为0.05,剔除水平为0.10,最终进入方程的为血浆HDL-C、APACHE II评分和年龄,得出回归方程为 $\ln OR = -5.207 \text{ HDL-C} + 0.168 \text{ APACHE II评分} + 0.074 \text{ 年龄}$ 。提示血浆HDL-C水平、APACHE II评分和年龄是影响预后的3个独立危险因素,根据风险比,HDL-C水平对预后影响更大。见表3。

表3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者死亡危险因素结果(Wald法)

项目	回归系数	标准误	Wald值	P 值	风险比
APACHE II评分	0.168	0.073	5.269	0.022	1.183
HDL-C	-5.207	1.763	8.721	0.003	0.005
年龄	0.074	0.030	5.931	0.015	1.076

2.4 血浆HDL-C水平、APACHE II评分和年龄对脓毒症预后评估的价值 ROC曲线显示,应用血浆HDL-C水平判断脓毒症患者预后的ROC曲线下面积(AUC)为 0.724 ± 0.067 ($P = 0.003$);应用APACHE II评分判断脓毒症患者预后的AUC为 0.749 ± 0.064 ($P = 0.001$);年龄因素判断脓毒症患者预后的AUC为 0.648 ± 0.069 ($P = 0.054$)。见图1、表4。

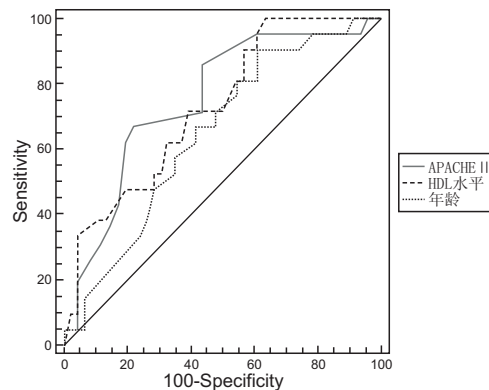


图1 HDL水平、APACHE II评分和年龄判断脓毒症患者预后的ROC曲线

表4 血浆HDL-C水平、APACHE II评分和年龄对脓毒症预后判断结果

项目	AUC	标准误	P 值	95%可信区间	节点
APACHE II评分	0.749	0.064	0.001	0.625~0.874	14
HDL-C水平	0.724	0.067	0.003	0.593~0.855	0.66
年龄	0.648	0.069	0.054	0.512~0.783	51

3 讨论

严重感染诱发脓毒症,机体多处于应激状态,表现有体内神经-内分泌系统异常,炎性细胞因子或炎症介质释放,机体处于高分解代谢状态。(下转第970页)

唑来磷酸联合密钙息治疗肺癌骨转移伴骨质疏松的临床研究

吴跃明

摘要:目的 肺癌骨转移伴骨质疏松患者病情复杂,生活质量较差,涉及多学科综合诊疗。探讨唑来磷酸联合密钙息治疗肺癌骨转移伴骨质疏松的疗效和不良反应。**方法** 选取2009年1月—2013年1月200例肺癌骨转移伴骨质疏松患者按随机数字表均分为2组,每组各100例。对照组予常规放疗化疗抗癌治疗,研究组在常规治疗的基础上使用4 mg 唑来磷酸注射液1次/月,联合50~100 IU 密钙息治疗。治疗3个月后,观察2组骨密度、骨代谢指标、疼痛、体力状况、骨转移病灶及不良反应等。**结果** 研究组骨密度($t = -0.468, P = 0.00$)、骨代谢指标($NTx; t = 3.127, P = 0.03$; $BSP; t = 4.961, P = 0.02$; $Ca; t = -1.316, P = 0.00$; $BGP; t = 3.273, P = 0.03$; $CTX; t = -0.351, P = 0.01$)、疼痛($u = 3.391, P = 0.02$)、体力状况($u = 3.621, P = 0.04$)、骨转移病灶($u = 2.832, P = 0.00$)等情况改善均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。骨骼相关事件($\chi^2 = 4.275, P = 0.01$)及不良反应发生率($\chi^2 = 3.782, P = 0.02$)低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 唑来磷酸联合密钙息治疗肺癌骨转移伴骨质疏松有较好的临床疗效,能有效缓解疼痛,改善骨质疏松临床症状,提高日常生活质量,降低骨转移病灶发生率,骨骼相关事件及不良反应发生率较低。

关键词: 唑来磷酸;密钙息;骨转移瘤;骨质疏松;临床研究

中图分类号: R734.2 R738.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0896-03

Clinical research of zoledronic acid with micalcalcic in treatment of bone metastases with osteoporosis in patients with lung cancer WU Yue-ming. Department of Thoracic Surgery, Dongyang People's Hospital, Dongyang 322100, Zhejiang, China

Abstract: Objective To explore the curative effect and side effect of Zoledronic Acid with Micalcalcic in treatment of bone metastases with osteoporosis in patients with lung cancer. **Methods** Total 200 cases of bone metastases with osteoporosis in lung cancer patients from 2009.1 to 2013.1 were randomly divided into two groups with 100 cases in each group. The control group was given the conventional radiation and chemotherapy treatment, while the research group received 4 mg Zoledronic Acid 1 times/month with 50 - 100 IU Micalcalcic on the base of conventional radiation and chemotherapy treatment. After 3 months of treatment, the bone mineral density (BMD) and bone metabolic markers, metastatic bone pain, physical condition, lesion of bone metastases and adverse reactions were observed. **Results** The situation of the BMD ($t = -0.468, P = 0.00$), bone metabolism markers ($NTx; t = 3.127, P = 0.03$; $BSP; t = 4.961, P = 0.02$; $Ca; t = -1.316, P = 0.00$; $BGP; t = 3.273, P = 0.03$; $CTX; t = -0.351, P = 0.01$), metastatic bone pain ($u = 3.391, P = 0.02$), physical condition ($u = 3.621, P = 0.04$), lesion of bone metastases ($u = 2.832, P = 0.00$) in the research group were superior to those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The skeletal related events ($\chi^2 = 4.275, P = 0.01$) and the incidence of adverse reaction ($\chi^2 = 3.782, P = 0.02$) in the research group were lower than those in the control group, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Zoledronic acid with Micalcalcic on metastases with osteoporosis in patients with lung cancer has a better clinical curative effect. The therapy can effectively relieve pain, improve the quality of daily life, reduce the incidence of bone metastases lesions, skeletal related events, and reduce the incidence of adverse reactions.

Key words: Zoledronic acid; Micalcalcic; Bone metastasis; Osteoporosis; Clinical research

近年来肺癌的发病率和病死率迅速上升,已成为最常见的恶性肿瘤^[1]。肺癌的恶性标志和高转移性特征是导致疗效不佳和死亡的主要原因^[2]。肺癌最常见的转移部位是脑转移和骨转移。晚期肺癌以骨转移为主,转移部位多见于脊椎骨、肢体骨、髌骨等。放化疗等对骨代谢产生不良影响,导致骨成分丢失增加,引起骨质疏松,同时骨质疏松症在老龄患者有着较高的发病率,骨质疏松和骨转移两者相互影响,加重临床症状,严重影响患者的生活质量。肺癌骨转移伴骨质疏松临床表现为功能障碍、病理性骨折、重度骨痛、椎体转移的脊髓压迫、高血钙等骨骼相关事件(Skeletal-

related event, SRESRE)^[3]。骨转移是晚期肺癌患者生活质量下降及死亡原因之一,预后较差,因此早期发现治疗极为重要^[4]。目前主要疗法包括放化疗、放射性核素、双磷酸盐、止痛药物等。唑来磷酸(zoledronic acid)是最新一代双磷酸盐类药物,对恶性肿瘤骨转移和骨质疏松具有较好的防治效果^[5]。密钙息对癌性骨痛和骨质疏松均有较好的疗效。近年来笔者采用唑来磷酸联合密钙息治疗肺癌骨转移伴骨质疏松取得较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 该研究方案获本院伦理委员会批准,所有患者同意参加本研究并签署知情同意书。选取本

院 2009 年 1 月—2013 年 1 月 200 例肺癌骨转移伴骨质疏松患者,按随机数字表均分为研究组 100 例(随访失落 5 例),对照组 100 例(随访失落 6 例)。疗程 3 个月,随访 3 个月以上。骨转移瘤部位有脊椎、四肢骨干、肋骨、颅骨等,伴有中度及以上骨痛。原发肿瘤均有细胞学或病理学确诊,所有骨转移瘤均经 ECT、MRI 等影像学检查确诊。参照骨质疏松诊断标准^[6]:入选标准:①年龄 ≥ 50 岁;②自发性周身骨骼疼痛或负重性疼痛;③腰部和/或髌部骨密度(bone mineral density, BMD)至少有一个部位低于峰值骨量的 $-2.5SD$,所有病例确诊为骨质疏松。所有病例治疗前 1 个月内均未接受放疗、双磷酸盐类药物,预计生存期大于 3 个月。排除标准:严重心、肝、肾功能障碍者;不能自我评估疼痛程度者;双磷酸盐过敏者。2 组病例在年龄、性别、骨密度、Kamofsky 评分、病灶分布等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法 对照组予常规放疗化疗并按 WHO 癌症疼痛三阶梯止痛及其他方法治疗。研究组在常规放疗化疗的基础上同时予 4 mg 唑来磷酸注射液(江苏正大天晴药业生产,批号 20100045)加入 100 ml 生理盐水静脉滴注,15~30 min 内输入,每 4 周 1 次,至少连续 3 个月。用药前予 250 ml 生理盐水静滴补液。研究组第 1 周予密钙息 50~100 IU,1 次/d 肌肉或皮下注射,第 2 周改为 50~100 IU 隔日肌肉或皮下注射,第 3~12 周改为 50~100 IU 每周肌肉或皮下注射一次,疗程 3 个月。2 组均服用钙尔奇 1 片,1 次/d(辉瑞公司),骨化三醇 1 片,2 次/d(罗氏制药有限公司)。

1.3 观察指标 ①生活质量评价^[7]:采用 Karnofsky

评分标准,减少 10 分者为下降,无变化者为稳定,增加 10 分为改善,增加 20 分者为显著改善。②骨转移病灶疗效评价标准^[8]。进展(PD):病灶增大或出现新病灶。无改变(NC):病灶无变化。部分缓解(PR):至少 4 周溶骨性病灶的体积部分缩减或再钙化或密度减低。完全缓解(CR):至少 4 周影像学检查检查所有病灶完全消失。③疼痛采用 VRS 分级法(主诉疼痛分级法)0 级:无痛;I 级:轻度疼痛,可耐受;II 级:中度疼痛,影响睡眠,需要服用止痛药;III 级:重度疼痛,严重影响睡眠,可伴有植物神经紊乱或被动体位,需要止痛剂。显效:疼痛分级下降二级;有效:疼痛分级下降一级;无效:疼痛分级无变化或上升。④活动能力评价:0 级:活动自如;I 级:活动受限;II 级:活动明显受限;III 级:完全不能活动。显效:活动能力改善提高 ≥ 2 级;有效:活动能力提高 1 级;无效:活动能力无变化或下降者。⑤采用 ELISA 法测定血清 NTx、BSP、BGP、CTX 和 Ca 浓度(试剂盒购自华美生物公司,批号 20110247)。⑥毒副反应:按 WHO 毒性分级标准评定,观察患者用药后是否出现发烧、肌肉疼痛、恶心呕吐、肝肾异常和骨骼相关事件等。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料应用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 由表 1 可看出,研究组生存质量改善、骨转移病灶发生率、镇痛效果、活动能力较对照组均有改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组肺癌骨转移伴骨质疏松患者疗效比较(例)

组别	例数	生存质量改善评价			骨转移病灶疗效评价				镇痛效果评价			活动能力评价		
		无效	有效	显效	CR	PR	NC	PD	无效	有效	显效	无效	有效	显效
研究组	95	10	20	65	8	30	42	15	8	22	65	9	22	64
对照组	94	40	30	24	0	20	30	44	20	30	44	19	32	43
u 值		1.823			2.832				3.391			3.621		
P 值		0.01			0.00				0.02			0.04		

2.2 2 组治疗前后血清 NTx、BSP、Ca 水平比较 治疗后 2 组 NTx、BSP、Ca 水平较治疗前有下降,差异有统计学意义(研究组 NTx: $t = 2.319, P = 0.01$;BSP: $t = 2.035, P = 0.02$;Ca: $t = -1.027, P = 0.04$ 。治疗组

NTx: $t = 3.102, P = 0.01$;BSP: $t = 2.126, P = 0.01$;Ca: $t = -1.135, P = 0.03$)。治疗后研究组 NTx、BSP、Ca 水平较对照组下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组肺癌骨转移伴骨质疏松患者治疗前后血清 NTx、BSP、Ca 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NTx (mmol/L)		BSP (mmol/L)		Ca (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	95	26.35 \pm 9.72	13.28 \pm 7.31	38.63 \pm 7.39	21.19 \pm 4.25	2.63 \pm 0.72	1.92 \pm 0.31
对照组	94	27.19 \pm 8.93	20.62 \pm 7.39	37.92 \pm 8.46	35.74 \pm 7.39	2.58 \pm 0.67	2.31 \pm 0.59
t 值		3.127		4.961		-1.316	
P 值		0.03		0.02		0.00	

2.3 2 组治疗前后 BGP、CTX、BMD 水平比较 治疗前 2 组 BGP、CTX、BMD 比较,差异无统计学意义(BGP: $t = 1.237, P = 0.13$;CTX: $t = -0.271, P = 0.32$;BMD: $t = -0.627, P = 0.24$)。治疗后 2 组 BGP、CTX、BMD 差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 2 组不良反应和骨骼相关事件发生率比较 研

究组不良反应($\chi^2 = 3.782, P = 0.02 < 0.05$)和骨骼相关事件($\chi^2 = 4.275, P = 0.01 < 0.05$)发生率较对照组减少,差异有统计学意义。研究组不良反应:恶心、呕吐 3 例,发热 2 例,肝肾损伤 2 例;骨骼相关事件:骨折 3 例,脊髓压迫 2 例。对照组不良反应:恶心、呕吐 12 例,发热 11 例,肝肾损伤 6 例;骨骼相关事件:骨折 9

例,脊髓压迫 10 例。

表 3 2 组肺癌骨转移伴骨质疏松患者治疗前后 BGP、CTX、BMD 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BGP(ng/ml)		CTX(ng/ml)		髌关节骨密度(g/cm^2)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	95	15.30 ± 3.15	24.67 ± 3.97	0.54 ± 0.27	0.32 ± 0.19	0.731 ± 0.036	1.428 ± 0.035
对照组	94	15.32 ± 3.16	18.63 ± 3.04	0.55 ± 0.26	0.43 ± 0.21	0.729 ± 0.037	0.915 ± 0.041
t 值		3.273		-0.351		-0.468	
P 值		0.03		0.01		0.00	

3 讨论

骨转移是非小细胞肺癌的常见并发症,大约 40% 的发病率,病死率较高,并发症主要是骨痛、骨骼相关事件及生活质量降低,病理多为溶骨性破坏。基本治疗目标:缓解疼痛、恢复功能、预防或延缓 SRE 发生^[3]。骨转移机制是肺癌细胞浸润至骨膜及周围组织转移到骨并释放可溶介质,激活成骨细胞和破骨细胞,加强溶骨过程,破坏骨吸收与骨形成之间的平衡,造成骨破坏;破骨细胞释放细胞因子促进肿瘤细胞分泌骨溶解介质,形成恶性循环;肿瘤因子激活骨基质释放增殖因子、前列腺素、白介素-1、肿瘤坏死因子等致痛性递质,刺激末梢神经,促进肿瘤增生。同时骨转移和年龄增长,绝经后等诸多因素导致骨质疏松发病率较高。骨质疏松可增加肿瘤骨转移的发生率,预防骨质疏松可增加成骨细胞活性从而抑制肿瘤骨转移。治疗目标是维持并提高生活质量^[9]。

目前,常规疗法包括抗肿瘤治疗(化放疗、内分泌)、靶向治疗及双膦酸盐类等治疗。化、放疗可以直接杀死肿瘤细胞,缓解和控制肿瘤进展,止痛作用起效快,作用时间久,可预防病理性骨折发生,改善临床症状,但均有较明显的不良反应,并且放射治疗为局部照射治疗,如果同时对多个转移病灶放疗则毒副作用较大,耐受性较差,骨转移为多发性病变,对隐匿的骨转移,无明确放疗部位,使用具有局限性。故目前提倡对骨转移瘤伴骨质疏松患者进行综合治疗^[10]。钙及维生素 D 补充可改善肢体平衡性,减少骨量丢失和摔跤发生。唑来磷酸已经被美国临床肿瘤协会 ASCO 推荐为骨转移瘤的一线治疗药物。唑来磷酸是新一代的高效含氮双膦酸盐,能选择性地抑制破骨细胞活性和骨质破坏,诱导各种肿瘤细胞凋亡,减少骨质破坏、吸收和病理性骨折发生率;并且能减少炎性介质和前列腺素、乳酸等致痛性因子释放,减轻疼痛,它具有提高患者的生存率及生活质量等优点。作用机制:抑制破骨细胞的活性,阻断破骨细胞对矿物质的吸收;抑制肿瘤细胞分泌的多种介质诱导破骨细胞活性增加进而导致骨钙的释放。唑来磷酸联合放疗是肺癌骨转移主要的疗法,现已被广泛用于临床各种骨转移瘤的防治^[11]。密钙息治疗肺癌骨转移伴骨质疏松的机制:密钙息为人工合成的鲑鱼降钙素,其生物活性较高,主要通过抑制肺癌细胞的生长,诱导其凋亡;抑制破骨细胞活性和防止骨溶解,控制骨质进一步破坏,同时直接作用于中枢神经系统痛觉感受区的特异性受体而影响痛觉的传递,升高内源性镇痛物质血浆 B-内啡肽的含量,抑制炎

症介质、组胺、前列腺素引起的血管通透性过高,抑制枸橼酸乳酸及溶酶体等疼痛诱导因子的释放等多重作用发挥镇痛效果^[12]。

本研究发现:研究组疼痛情况、日常生活体力状况、骨转移病灶发生情况均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组降低血清 NTx 和 BSP 基线水平,降低血钙浓度,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 BGP、CTX、BMD 水平较对照组有所改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组骨骼相关事件及不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,唑来磷酸联合密钙息能有效地控制肺癌骨转移伴骨质疏松患者临床症状,有效缓解疼痛,促进骨的重建,降低病理性骨折的发生率,抑制新的骨转移灶,改善骨质疏松临床症状,改善患者生活质量,降低血钙含量,临床应用安全、可靠,患者耐受性好,副反应少,值得临床使用及推广。

参考文献

- [1] 贺学荣. 肺癌骨转移的诊断和临床特征分析[J]. 中华肺部疾病杂志, 2009, 2(1): 17-19.
- [2] 安丽, 陈石. 唑来磷酸联合厄罗替尼治疗非小细胞肺癌骨转移临床疗效观察[J]. 海南医学, 2011, 12(10): 24-27.
- [3] Berenson JR. Zoledronic acid in cancer patients with bone metastase: results of Phase I and II trials[J]. Semin Oncol, 2011, 28(2 Suppl 6): 25-34.
- [4] 邓杰球, 何凯, 张坤强, 等. 唑来磷酸联合放疗治疗骨转移性癌瘤的疗效观察[J]. 药物与临床, 2009, 6(12): 65-66.
- [5] 谢伟国, 江莲, 侯听圻. 唑来磷酸联合化疗治疗肺癌[J]. 职业与健康, 2009, 25(21): 2350-2351.
- [6] 张志华, 范春, 林莎. 鲑鱼降钙素治疗骨质疏松症 78 例对照观察[J]. 陕西医学杂志, 2010, 11(9): 23-25.
- [7] 黄越, 孟晓岩. 唑来磷酸治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛的临床研究[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(1): 58-60.
- [8] 胡晓晔, 邹青峰, 金川曹, 等. 唑来磷酸联合化疗治疗肺癌骨转移的疗效分析及骨代谢标记物的研究[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1343-1346.
- [9] Cheer SM. Zoledronic acid[J]. Drugs, 2011, 61(6): 799-805.
- [10] 郭胜春, 张振胜, 钟运超. 唑来磷酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床观察[J]. 海南医学, 2010, 9(7): 18-20.
- [11] 马剑波, 顾红梅, 郁玮玮, 等. 唑来磷酸联合放疗治疗骨转移瘤 55 例[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(4): 264-267.
- [12] 朱汉民. 双膦酸盐和骨质疏松[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 8(7): 21-23.

收稿日期: 2013-12-12

· 全科医学论著 ·

不同麻醉药物配伍对老年腹腔镜手术患者术后认知功能的影响

蔡伟红, 郑伟萍, 应颖

摘要: **目的** 探讨右美托咪定 + 瑞芬太尼 + 七氟醚麻醉药物配伍及咪唑安定 + 芬太尼 + 异氟醚麻醉药物配伍对老年腹腔镜患者术后认知功能的影响。**方法** 将接受全身麻醉下腹腔镜胆囊切除术的 48 老年患者按照随机数表法平均分为 A 组及 B 组。A 组接受右美托咪定 + 瑞芬太尼 + 七氟醚药物配伍麻醉, B 组则接受咪唑安定 + 芬太尼 + 异氟醚药物配伍麻醉。观察并比较 2 组患者麻醉后不同时刻平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、脑电双频指数 (BIS); 观察并比较 2 组患者自主呼吸恢复时间、定向力恢复时间、呼之睁眼时间以及拔管时间等麻醉恢复情况; 观察并比较 2 组患者术后不同时间简易精神量表 (MMSE) 评分情况。**结果** A 组及 B 组患者在接受麻醉后不同时刻的平均动脉压、心率以及脑电双频指数等指标差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 与 B 组患者相比, A 组患者术后定向力恢复时间由 (23.07 ± 3.31) min 显著缩短至 (17.65 ± 5.14) min, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 除此之外, A 组患者术后 2 及 12 h MMSE 评分分别为 24.01 ± 1.69 及 26.39 ± 2.05 , 较 B 组的 20.83 ± 1.62 及 22.41 ± 1.94 均有显著改善, 且均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** 在接受腹腔镜手术治疗的老年患者中, 右美托咪定 + 瑞芬太尼 + 七氟醚麻醉药物配伍在术后认知功能恢复方面优于咪唑安定 + 芬太尼 + 异氟醚麻醉药物配伍。

关键词: 老年; 麻醉; 术后认知障碍

中图分类号: R614.2 R749.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0899-03

Comparisons of different anesthetic drug combinations in anesthesia of elder patients received laparoscopic surgeries CAI Wei-hong, ZHENG Wei-ping, YING Ying. Department of Anesthesiology, Taizhou Luqiao Hospital of Enze Medical Group, Taizhou 318000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To compare two different anesthetic drug combinations (dexmedetomidine + remifentanyl + sevoflurane vs. midazolam + fentanyl + isoflurane) in anesthesia of elderly patients received laparoscopic surgeries. **Methods** 48 elderly patients received laparoscopic surgeries under general anesthesia were selected and divided into group A and group B randomly and evenly. Anesthetic combinations of dexmedetomidine + remifentanyl + sevoflurane were applied in group A, while combinations of midazolam + fentanyl + isoflurane were used in group B. MAP, HR and BIS were compared at different time point after induction of anesthesia; independent respiratory recovery time, orientation recovery time, eye-opening time and extubation time were compared between two groups; MMSE score were compared at different time point after surgeries. **Results** There were no significant differences of MAP, HR and BIS in group A and group B. Compared with group B, orientation recovery time decreased significantly in group A, which was decreased from (23.07 ± 3.31) min to (17.65 ± 5.14) min ($P < 0.05$); furthermore, MMSE at 2 and 12 hours after surgeries improved significantly in group A than in group B (All $P < 0.05$), (24.01 ± 1.69) vs. (20.83 ± 1.62) for 2 h and (26.39 ± 2.05) vs. (22.41 ± 1.94) for 12 h. **Conclusion** The anesthetic drug combinations of dexmedetomidine + remifentanyl + sevoflurane showed better effects in POCD recovery than that of midazolam + fentanyl + isoflurane in elderly patients received laparoscopic surgeries.

Key words: Older age; Anesthesia; Postoperative cognitive dysfunction

我国目前已经进入老龄化社会,随着人口老龄化进程的不断深化,老年患者对外科手术的需求也日益增多。因器官功能发生退行性变等,老年患者具有自身的病理生理特点,如肝脏、肾脏等重要脏器代偿能力不足,且多合并有高血压、糖尿病、冠心病等慢性基础性疾病,因此老年患者是麻醉的高危人群,存在较大的潜在麻醉风险^[1-2]。术后认知障碍 (Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD) 是老年患者麻醉后常见的中枢神经系统并发症之一^[3], 表现为麻醉后所发生的记忆力、定向力、认知能力以及睡眠等方面的紊乱及障碍,属于可逆性的急性精神紊乱综合征^[4],与术后康复延迟、医疗资源浪费、术后并发症增多等有关。因此,寻找一种对老年患者术后认知功能影响小的麻醉药物

配伍显得具有较为重要的临床意义。本研究观察并比较了 2 种常见的麻醉药物配伍对老年患者 POCD 的影响,并对其麻醉深度及安全性进行评估,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择在 2011 年 1 月—2013 年 9 月期间与我院接受腹腔镜胆囊切除术治疗的老年患者 48 例作为研究对象,其中男性 33 例,女性 15 例,平均年龄 (67.93 ± 7.62) 岁,美国麻醉师协会 (ASA) 分级均为 I ~ II 级。采用简易精神状态量表法 (MMSE) 在术前对患者认知功能进行评价,均排除认知障碍 (MMSE 评分均 > 27)。排除标准:中枢神经系统器质性病变;研究前 1 个月服用抗抑郁药及镇静类药物;患者具有高血压、糖尿病等系统性疾病;患者伴发心脏、肝脏以及肾脏等重要脏器功能障碍等。按照随机数表法将研究对象平均分为 A 组及 B 组,每组各 24 例,分别采用不同的麻醉药物配伍进行麻醉。A 组男性 16 例,女性

8例,平均年龄(66.37±5.83)岁;B组男性17例,女性7例,平均年龄(68.10±6.19)岁。2组患者在性别组成、平均年龄、术前MMSE评分以及手术时间等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 麻醉方法 患者入室后对心电图、血氧饱和度、血压以及脑电双频指数(BIS)等进行常规监测并开放静脉通道。患者均行气管插管并连接呼吸机进行机械通气,参数设定如下:吸入氧浓度100%,氧流量2.0 L/min,吸呼比1:2,潮气量10~15 ml/kg,呼吸频率10~15次/min。A组麻醉诱导采用右美托咪定0.5 μg/kg、瑞芬太尼1 μg/kg、罗库溴铵0.5 mg/kg以及丙泊酚1.5~2 mg/kg静脉注射;麻醉维持则采用2.0%~3.0%七氟醚持续吸入以及0.05~0.20 μg/(kg·min)瑞芬太尼持续泵入。B组患者麻醉诱导采用咪唑安定2 mg、芬太尼3 μg/kg、罗库溴铵0.5 mg/kg以及丙泊酚1.5~2 mg/kg静脉注射;麻醉维持则采用1.0%~2.0%异氟醚持续吸入以及0.03 μg/(kg·min)芬太尼持续泵入。2组患者麻醉维持均使脑电双频指数(BIS)维持在40%~60%之间。

1.3 观察指标

1.3.1 麻醉安全性及效果观察 分别在2组患者麻醉诱导前(T1)、切皮时(T2)、切皮后30 min(T3)以及术毕时(T4)分别对患者的心率(HR)、平均动脉压(MAP)以及BIS进行观察与比较。

1.3.2 麻醉苏醒评估 在术后对分别记录并比较2组患者自主呼吸恢复时间、定向力恢复时间、呼之睁眼时间以及拔管时间。

1.3.3 术后认知功能评估 分别在麻醉前、术后2 h、术后12 h以及术后24 h对采用MMSE对患者认知状态进行评价。

1.4 统计学方法 本研究所得数据均采用统计学软件SPSS 15.0进行分析处理,计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用t检验;计数资料均采用百分比表示,组间差异采用χ²检验。以上检验均以 $P<0.05$ 时视为具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者不同时间点HR、MAP及BIS比较 本研究发现在T1、T2、T3及T4各时间点,2组患者的HR、MAP及BIS差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。详见表1。

2.2 2组患者麻醉苏醒状况比较 本研究发现在A组定向力恢复时间较B组显著缩短(P 均 <0.05);2组患者自主呼吸恢复时间、睁眼时间及拔管时间则差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表2。

2.3 2组患者麻醉后认知状态比较 本研究发现在A组患者在术后2 h及12 h MMSE评分显著高于B组,且差异均具有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

3 讨论

术后认知障碍(POCD)最早在接受全身麻醉的老年患者中发现,指在术后患者出现的一系列急性中枢神经系统并发症,临床突出表现为患者认知能力下降,

可伴有记忆力减退、社会能力障碍、理解能力障碍甚至焦虑等神经精神症状,为思维、意识、认知、定向、记忆以及睡眠等方面的功能紊乱及功能障碍状态^[5]。研究表明,老年人是POCD的好发人群,POCD的发生不但可对外科疾病恢复造成影响,而且可通过延长住院时间、增加术后并发症以及治疗费用等潜在作用对患者生活质量造成不良影响^[6-7]。研究表明,老年患者是POCD发生的高危人群,即年龄增长为POCD发生的危险因素之一,研究发现75岁以上的患者发生POCD的几率呈现显著增高的趋势,可能与老年人脑血管功能退化、脑内功能性神经元数量减少、认知相关神经递质分泌释放水平降低、脑组织减轻以及脑体积减少等有关,POCD在老年外科手术患者中具有较高的发生率。随着我国老龄化社会的不断发展,老年患者手术及麻醉需求的不断提高,老年患者POCD已经成为当前临床麻醉研究所关注的热点之一,适当的麻醉药物配伍不但能够保证麻醉安全性及疗效,还能改善老年患者的POCD。

表1 2种麻醉药物配伍方法对老年腹腔镜手术患者不同时间点HR、MAP及BIS比较

Table with 3 main sections: HR (次/min), MAP (mm Hg), and BIS. Each section has columns for Group, Case Number, and Time Points T1, T2, T3, T4.

注:A组为右美托咪定+瑞芬太尼+七氟醚药物配伍麻醉,B组为咪唑安定+芬太尼+异氟醚药物配伍麻醉;1 mm Hg=0.133 kPa。

表2 2种麻醉药物配伍方法对老年腹腔镜手术患者麻醉苏醒状况比较(min)

Table with columns: Group, Case Number, 自主呼吸恢复时, 定向力恢复时间, 睁眼时间, 拔管时间.

注:与B组比较,* $P<0.05$ 。A组为右美托咪定+瑞芬太尼+七氟醚药物配伍麻醉,B组为咪唑安定+芬太尼+异氟醚药物配伍麻醉。

表3 2种麻醉药物配伍方法对老年腹腔镜手术患者麻醉前后MMSE评分比较

Table with columns: Group, Case Number, 麻醉前, 术后2 h, 术后12 h, 术后24 h.

注:与B组比较,* $P<0.05$ 。A组为右美托咪定+瑞芬太尼+七氟醚药物配伍麻醉,B组为咪唑安定+芬太尼+异氟醚药物配伍麻醉。

对于POCD发生的病因学研究目前还未能完全阐明,但普遍认为可能与以下几个因素有关。手术及麻醉被认为是POCD发生的主要诱因,而手术及麻醉相关并发症又可以促进POCD的发生,形成循环。手术创伤及麻醉应激等诱发的机体炎症反应,特别是相关

炎症性细胞因子如白细胞介素(IL)-1、IL-6以及肿瘤坏死因子(TNFs)等在POCD的发病过程中所起的作用也得到了初步证实。其次,患者是否伴慢性中枢神经系统疾病,手术持续的时间以及术中失血是否造成大脑缺血及缺血再灌注损伤等也是POCD发生的重要原因。还有研究表明,POCD的发生可能与麻醉用药有关,一些抗胆碱药物,如阿托品及东莨菪碱等,可能通过影响中枢神经系统中的兴奋性氨基酸及胆碱能系统而在POCD的发生发展中扮演角色。

本研究采用右美托咪定+瑞芬太尼+七氟醚的麻醉药物配伍方式对患者进行麻醉,并与常用的咪唑安定+芬太尼+异氟醚的麻醉药物配伍方式进行比较。2种麻醉药物配伍均为目前临床上较为常用的配伍,普遍用于各类外科手术的麻醉。MAP及HR是反映患者在麻醉状态下的血流动力学状态的简单而可靠的指标。在麻醉实施后接受两种配伍方式麻醉的患者MAP及HR无明显差异,说明2种配伍方式对患者血流动力学影响程度相当;BIS可反映大脑皮层状态,是临床上反映麻醉深度的有效指标之一。本研究发现采用上述两种麻醉药物配伍的患者,在麻醉后各时间点BIS无显著差异,说明2种配伍方式麻醉效果相仿。

本研究发现,右美托咪定+瑞芬太尼+七氟醚的麻醉药物配伍较咪唑安定+芬太尼+异氟醚的麻醉药物配伍在定向力恢复以及术后早期认知障碍恢复等方面更具优势。右美托咪定为新型高效的 α_2 肾上腺素受体激动剂,对 α_2 受体具有高选择性,可通过激动 α_2 受体,抑制突触前膜去甲肾上腺素的释放,从而抑制交感神经活性,产生镇痛、镇静等药理作用,具有呼吸抑制轻微,可降低其他麻醉药用量等特点^[8-9]。研究表明,右美托咪定能够通过提高脑部神经细胞氧利用率、稳定血流动力学等机制减少术中/术后因缺氧造成的认知功能障碍;通过激活蓝斑核 α_2 肾上腺素受体而降低神经细胞内cAMP的浓度,同时对蛋白激酶A(PKA)及其对下游蛋白的磷酸化能力起抑制作用,从而发挥对GABA神经递质系统的抑制作用,降低伤害性神经递质对中枢神经系统功能的影响^[10-11]。还有研究表明,在与瑞芬太尼及丙泊酚等药物进行配伍时,右美托咪定可以降低上述药物的使用总量,从而降低其他麻醉药物带来的诱发POCD的风险。临床研究表明,在心脏手术患者麻醉中使用右美托咪定可使术后谵妄的发生率由50%显著降低至8%左右^[12]。与芬太尼类似,瑞芬太尼也属于阿片类药物^[13],但与芬太尼不同的是,两者在代谢途径及药理活性等方面具有较大的差异,瑞芬太尼因其快速消除而显著缩短其作用时间,可在老年患者体内迅速代谢,从而对认知能力的干扰降低到最小程度^[14]。动物研究亦表明,与芬太尼相比,瑞芬太尼的快速输注并不能引起老年大鼠短期内的认知功能。临床研究也表明,在采用芬太尼和瑞芬太尼麻醉的手术患者中,接受瑞芬太尼麻醉者术后认知功能的恢复要快于接受芬太尼麻醉者。老年患者肝脏及肾脏等重要脏器功能出现下降,瑞芬太尼可通过其快速消除的代谢特点,不收肝肾功能的影响,而

在老年患者体内迅速代谢,可能为瑞芬太尼在老年患者术后认知恢复更具优势的机制之一。七氟醚与异氟醚属于同类药物,作用机理亦类似,虽具体机制尚未完全清楚,但已经有研究证实,在两者麻醉深度及麻醉恢复相仿的情况下,七氟醚较异氟醚对老年患者全身麻醉术后早期认知功能的具有更优的保护作用^[15],可能与七氟醚对脑部的保护作用有关。与异氟醚相比,七氟醚能够增加局部脑血流量、改善脑血液流速、调整颅内压、降低脑部对二氧化碳的敏感性以及对脑缺血再灌注损伤产生保护作用,从而促进功能性神经元的术后恢复。随着对七氟醚研究的不断深入,七氟醚在术后认知障碍中所表现出的保护作用机制也会逐步探明。

参考文献

- [1] 王天龙. 2010~2011年中国老年患者麻醉及管理进展[J]. 中国继续医学教育, 2011, 3(10): 35-38.
- [2] Kim JE, Kim NY, Lee HS, et al. Effects of intrathecal dexmedetomidine on low-dose bupivacaine spinal anesthesia in elderly patients undergoing transurethral prostatectomy [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(6): 959-965.
- [3] 谭嵘. 丙泊酚和异氟烷对老年患者术中应激反应和术后认知功能恢复的影响[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(6): 1247-1248.
- [4] Ballard C, Jones E, Gauge N, et al. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e37410.
- [5] 薛张纲, 朱彪. 术后认知障碍研究新进展[J]. 上海医学, 2010, 33(6): 507-508.
- [6] Jungwirth B, Zieglgänsberger W, Kochs E, et al. Anesthesia and post-operative cognitive dysfunction (POCD) [J]. Mini Rev Med Chem, 2009, 9(14): 1568-1579.
- [7] Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders [J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(4): 376-318.
- [8] 苑进革, 陈永学, 赵森明, 等. 右美托咪定注射液的临床应用进展[J]. 山东医药, 2012, 52(44): 100-102.
- [9] 蔡响方. 右美托咪定用于临床镇静的研究进展[J]. 中国药业, 2013, 22(10): 127-128.
- [10] 魏兵华, 李长科, 徐明清, 等. 盐酸右美托咪定对老年胃肠手术后患者早期认知功能的影响[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(5): 660-662.
- [11] Li SS, Zhang WS, Yang JL, et al. Involvement of protein kinase B/Akt in analgesic effect of dexmedetomidine on neuropathic pain [J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 27(7): 531-543.
- [6] 陈靖军, 张三虎, 李克寒, 等. 盐酸右美托咪定对老年结肠癌患者术后认知功能的影响[J]. 中国实用医药, 2012, 7(6): 171-172.
- [13] 张彦, 张秀山, 王亚欣, 等. 地佐辛与芬太尼对老年患者神经外科术后镇痛效果比较[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(10): 860-862.
- [14] 赵江. 瑞芬太尼与芬太尼对老年人全身麻醉术后认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(23): 4696-4697.
- [15] 杨卫兵, 罗云, 王成天, 等. 吸入七氟醚与异氟醚对老年患者全麻术后认知功能的影响[J]. 中国医师杂志, 2010, 12(8): 1142-1144.

收稿日期: 2013-12-15

氟比洛芬酯超前镇痛用于胸腔镜对术后炎症及应激的影响

王振, 黄丽霞, 汪国香, 罗宏, 陶凡

摘要: **目的** 探讨氟比洛芬酯超前镇痛用于静吸复合全身麻醉胸腔镜手术对患者术后炎症及应激反应的影响。**方法** 选择110例接受胸腔镜肺叶切除术的患者作为研究对象,按照随机数表法平均分为对照组与治疗组,每组各55例。在接受芬太尼七氟烷静吸复合麻醉的基础上,治疗组在麻醉诱导前接受1 mg/kg的氟比洛芬酯静脉注射超前镇痛治疗。在术前、术后、术后12 h及24 h收集外周血标本离心法分离血清并采用放射免疫法检测血清中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、皮质醇以及胰高血糖素的水平。**结果** 随着时间的推移,从T1时开始至T3时,对照组及治疗组患者血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6、皮质醇以及胰高血糖素水平均呈现逐渐升高的趋势,T4时出现降低;与术前时相比,在术后、术后12 h及术后24 h,所有患者血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6、皮质醇以及胰高血糖素水平均显著升高(P 均 <0.05),而上述因子及激素在术后、术后12 h及术后24 h时水平差异无统计学意义(P 均 >0.05);在术后、术后12 h及术后24 h,治疗组患者血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6、皮质醇以及胰高血糖素水平均显著低于对照组(P 均 <0.05)。**结论** 氟比洛芬酯超前镇痛用于胸腔镜手术可显著抑制术后炎症及应激反应。

关键词: 氟比洛芬酯;超前镇痛;胸腔镜手术;炎症反应;应激反应

中图分类号: R614.1 R971.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0902-03

Effects of flubiprofen axetil preemptive analgesia on stress and inflammation after thoracoscopic surgeries

WANG Zhen, HUANG Li-xia, WANG Guo-xiang, et al. Department of Anesthesiology, Red Cross Hospital in Hangzhou, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To explore the application of flubiprofen axetil preemptive analgesia in patients received thoracoscopic surgeries and its anti-stress and anti-inflammatory effects. **Methods** 110 patients received thoracoscopic surgeries were selected and divided into control group (55) and treatment group (55) randomly and evenly. Patients in treatment group received additional flubiprofen axetil (1 mg/kg) preemptive analgesia. Serum TNF- α , IL-6, Cort and GC were detected before surgeries (T1), right after surgeries (T2), 12 hours after surgeries (T3) and 24 hours after surgeries (T4) were compared between control group and treatment group. **Results** Along with time, serum levels of TNF- α , IL-6, Cort and GC increased at T2 and T3 but decreased at T4. Serum levels of TNF- α , IL-6, Cort and GC increased significantly in control group at T2, T3 and T4 compared with T1 (all $P < 0.05$); there were no significant differences of serum TNF- α , IL-6, Cort and GC between the two groups at T2, T3 and T4 (all $P > 0.05$). Serum levels of TNF- α , IL-6, Cort and GC were significantly lower in treatment group than in control group at T2, T3 and T4 (all $P < 0.05$). **Conclusion** The suppressive effect of flubiprofen axetil preemptive analgesia on stress and inflammatory reactions after thoracoscopic surgeries was confirmed.

Key words: Flubiprofen axetil; Preemptive analgesia; Thoracoscopic surgeries; Inflammatory reaction; Stress

在诸如胸腔、腹腔以及颅腔等重大手术后,机体可产生炎症及应激反应,过强及过久的炎症反应可通过影响免疫细胞及组织修复等生理过程,对术后伤口愈合、感染等产生负面效应,从而削弱手术疗效并影响疾病预后^[1-2]。氟比洛芬酯属于非选择性非甾体类药物,其以酯微球作为药物载体进入体内,对血管壁穿透能力较强,能够快速有效在炎症局部分布,通过与巨噬细胞、内皮细胞及中性粒细胞等免疫炎症细胞相互作用,通过抑制花生四烯酸途径,减少前列腺素的合成,达到抑制炎症等作用^[3]。本研究在接受胸腔镜手术治疗患者术前超前镇痛中使用氟比洛芬酯,观察患者炎症及应激状态,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择在2008年3月—2013年3月期间于我院行择期胸腔镜下肺叶切除术患者110例作为

研究对象,患者中男性62例,女性48例,平均年龄(54.38 \pm 6.16)岁。

所有患者术前麻醉分级均为美国麻醉师学会(ASA)分级I~II级,1秒用力呼吸容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)比值(FEV1/FVC)均 $\geq 70\%$ 。排除标准:①患者有既往胸腔手术史;②患者伴有心脏、肾脏以及肝脏等重要脏器功能不全;③患者伴有严重糖尿病、高血压以及系统性红斑狼疮等系统性疾病;④患者术前1个月内曾服用非甾体类解热镇痛药或对非甾体类解热镇痛药过敏或有过敏史;⑤患者既往有如溃疡性结肠炎以及克罗恩病等胃肠道病史。所有患者均接受双腔气管插管全身麻醉,并根据随机数表法将患者平均分为对照组与治疗组,每组各55例。对照组男性30例,女性25例,平均年龄(54.09 \pm 6.33)岁;治疗组男性32例,女性23例,平均年龄(55.12 \pm 5.98)岁。2组患者在平均年龄、性别组成、ASA分级、疾病类型组成以及手术时间长短等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 2组患者术前均常规禁食、禁饮。术

前给予阿托品 0.5 mg 以及苯巴比妥 0.1 g 肌肉注射。入室后建立静脉通道,连接监护仪对指氧饱和度、心电图、血压以及心率等进行监测。并在麻醉诱导前 20 min,对于治疗组患者,一次性给予氟比洛芬酯 1 mg/kg 静脉推注,而对于对照组患者,则给予等体积生理盐水静脉推注。以芬太尼 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,咪达唑仑 0.03 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 以及维库溴铵 0.1 mg/kg 静脉注射进行麻醉诱导,诱导成功后行双腔气管导管气管插管并连接麻醉呼吸机,双肺通气时吸入氧浓度 (FiO_2) = 0.8,氧流量 = 1.5 L/min,吸呼比 = 1: 1.5,潮气量 = 8 ~ 10 ml/kg,呼吸频率 = 12 次/min,单肺通气时 FiO_2 = 1.0,氧流量 1.5 L/min,吸呼比 = 1: 1.5,潮气量 6 ~ 8 ml/kg,呼吸频率 14 次/min,维持呼气膜二氧化碳分压 30 ~ 40 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。以七氟烷 (吸入浓度 1.5% ~ 2.5%) 吸入及芬太尼 0.2 ~ 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静脉泵入进行麻醉维持。术中根据肌松情况,每间隔 40 min 给予维库溴铵 0.02 ~ 0.04 mg/kg 静脉注射以维持肌松效果。术后采用患者自控镇痛 (PCA) 进行镇痛,泵内药物配伍为芬太尼 1 mg + 昂丹司琼 4 mg + 生理盐水 100 ml,负荷剂量 5 ml,背景剂量 2 ml/h,自控镇痛剂量 2 ml/次,锁定时间 15 min。

1.3 标本采集与检测指标

1.3.1 标本采集 分别在麻醉诱导前 (T1)、手术结束时 (T2)、术后 12 h (T3) 以及术后 24 h (T4) 分别采集患者静脉血 4 ml,室温下静置 30 min 并以 3000 r/min 离心 15 min,收集上层血清在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内存储待测。

1.3.2 检测指标 采用放射免疫法对患者血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、皮质醇 (Cort) 以及胰高血糖素 (GC) 进行检测,试剂盒购自北京博奥森科技有限公司,检测步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 本研究所得数据均录入统计学软件 SPSS 18.0 中进行分析处理,计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间差异采用 t 检验,均以 $P < 0.05$ 时认为所检验差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术后不同时间 2 组患者炎症状态比较 本研究发现,与 T1 相比,所有患者 T2、T3 及 T4 时血清 IL-6 及 TNF- α 水平均显著升高,且具有统计学意义 ($P < 0.05$);组间比较发现,治疗组患者 T2、T3 及 T4 时血清 IL-6 及 TNF- α 水平均显著低于对照组,具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组胸腔镜下肺叶切除患者不同时间血清炎症因子水平比较

组别	例数	IL-6 (ng/L)				TNF- α ($\mu\text{g}/\text{L}$)			
		T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
对照组	55	57.86 \pm 8.94	144.20 \pm 18.62 ^a	221.05 \pm 36.30 ^a	187.66 \pm 17.59 ^a	1.03 \pm 0.14	3.94 \pm 0.10 ^a	4.55 \pm 0.28 ^a	2.71 \pm 0.18 ^a
治疗组	55	58.03 \pm 7.71	113.65 \pm 11.39 ^{ab}	199.42 \pm 33.47 ^{ab}	125.73 \pm 24.81 ^{ab}	1.06 \pm 0.11	3.10 \pm 0.11 ^{ab}	3.86 \pm 0.19 ^{ab}	2.31 \pm 0.20 ^{ab}

注:与 T1 比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。治疗组在麻醉诱导前给予氟比洛芬酯静脉推注,对照组则给予等体积生理盐水静脉推注。

2.2 术后不同时间 2 组患者机体应激状态比较 本研究发现,与 T1 时间相比,2 组患者 T2、T3 及 T4 时血清 Cort 及 GC 水平均显著升高,且具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组胸腔镜下肺叶切除患者不同时间血清应激激素水平比较

组别	例数	Cort (ng/L)				GC (ng/L)			
		T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
对照组	55	11.28 \pm 2.11	24.60 \pm 2.97 ^a	31.51 \pm 3.40 ^a	22.18 \pm 3.55 ^a	233.14 \pm 21.29	344.59 \pm 32.80 ^a	445.28 \pm 36.72 ^a	395.62 \pm 33.18 ^a
治疗组	55	11.04 \pm 2.07	15.66 \pm 3.08 ^{ab}	21.43 \pm 3.27 ^{ab}	17.91 \pm 3.68 ^{ab}	240.55 \pm 23.10	311.60 \pm 29.77 ^{ab}	405.24 \pm 21.84 ^{ab}	327.02 \pm 27.46 ^{ab}

注:与 T1 比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。治疗组在麻醉诱导前给予氟比洛芬酯静脉推注,对照组则给予等体积生理盐水静脉推注。

3 讨论

胸腔镜下肺叶切除术为胸腔内的有创手术操作,患者可因手术造成的组织损伤等产生炎症反应,免疫细胞活化后可释放大量炎症因子,过度的炎症因子释放可导致免疫功能紊乱,机体促炎因子/抗炎因子平衡失调,与感染、肿瘤原发灶转移、伤口延迟愈合等发生有关,可对手术临床疗效及预后产生不良影响^[4-5]。麻醉、手术创伤以及术后疼痛等,可同时导致患者应激反应的发生。机体应激反应包括如交感-肾上腺髓质轴、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴等神经-内分泌轴的兴奋等病理生理过程,可引起患者代谢、免疫以及血流动力学状态发生改变,在临床上可表现为心律失常、高凝状态、血栓形成等手术并发症发生率增高^[6-7]。超前镇痛为在外界不良刺激因素作用于机体前所进行的镇痛药物干预,能够有效阻断外界刺激对中枢神经系统痛觉的敏化作用,对应激过程中机体病理生理学

变化进行有效干预。因此,手术治疗前采用具有抗炎及抗应激反应的安全、有效的药物治疗具有重要的临床意义。

TNF- α 在炎症早期即可被炎症细胞释放,主要由巨噬细胞所合成分泌,主要作用是调节多种免疫细胞的活性剂功能。作为内源性致热源的一种,TNF- α 能够诱发细胞凋亡,主要机制为 TNF 与受体结合后进入细胞后导致细胞内容酶体稳定性下降,各种蛋白酶从溶酶体释放后引起细胞溶解,此外 TNF- α 还能够活化磷脂酶 A2,通过引起活性氧簇 (ROS) 引起 DNA 断裂导致细胞死亡。此外,TNF- α 能够作用于血管内皮细胞并造成其损伤,导致血管功能障碍与通透性异常,从而加剧组织局部的缺血缺氧状态,使局部的炎症及应激状态恶化。TNF- α 还能够可通过作用与炎症细胞,促进自身及其他炎症因子如白细胞介素-1 (IL-1)、IL-8 以及集落刺激因子 (GM-CSF) 等的进一步释放从而构

成炎症级联反应,研究表明其与急性肺损伤(ALI)及多器官功能衰竭(MODS)的发生显著相关。IL-6是一种作用广泛的促炎性细胞因子,可与其他细胞因子产生协同作用,促进T细胞的增殖与B细胞的活化等,参与机体的炎症反应与发热反应,是术后导致免疫损伤的主要因子之一,目前普遍将其作为反映机体炎症状态的指标之一。在胸科手术中,IL-6的血清浓度与肺组织内IL-6水平具有良好的相关性^[8]。在术后发生的应激反应中,皮质醇常被用作反映应激反应水平的可靠指标^[9]。另外,在应激反应发生后,机体内可因胰高血糖素的释放时血糖升高。皮质醇及胰高血糖素等激素水平的增高标志着下丘脑-垂体-肾上腺轴的兴奋,机体处于应激状态。

氟比洛芬酯系包裹了氟比洛芬的脂质微球。该制剂适合静脉注射使用,注射时对血管内皮刺激轻微,且较口服氟比洛芬酯起效更快且胃肠反应更为轻微。氟比洛芬属于非选择性肺甾体类抗炎药,可通过对环氧合酶的抑制作用阻碍花生四烯酸代谢,最终减少前列腺素的合成,降低其对内皮细胞、巨噬细胞以及肥大细胞等的活化作用,使其介导的炎症因子释放及炎症损伤减轻^[10]。脂质微球具有靶向性、缩短起效时间以及延长药物作用时间等特点。氟比洛芬的半衰期为5.8 h,药物主要通过尿液排出,在体内不表现出蓄积作用。在外层包裹的脂质微球在人体内的半衰期为12 min,可迅速在血液中溶解^[11]。在静脉注射后,可在手术切口、局部血管栓塞部位以及炎症反应部位选择性聚集,可能与手术切口及炎症组织血管壁受损导致血管内皮细胞间间隙增大,氟比洛芬更易聚集有关^[12]。因此氟比洛芬酯改变了传统的药物分布,可在一定程度上达到靶向治疗的作用效果。氟比洛芬酯具有较强的抗炎活性,研究表明在治疗骨关节炎等引起的疼痛肿胀过程中,氟比洛芬酯表现出比其他非甾体抗炎药物更强的抗炎活性^[13]。在手术、外伤以及病原体感染等因素作用是,机体内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及肥大细胞等参与的炎症介质释放以及上述应激因素导致的神源性炎症反应中,氟比洛芬酯预处理可有效预防、减轻及阻断该类炎症反应的发生及程度^[14]。还有临床研究证实,在老年冠心病患者接受非心脏手术前,经静脉给予氟比洛芬酯预处理可有效降低患者术后血浆内C-反应蛋白(CRP)及IL-6的水平,表现为对患者术后局部及全身性炎症反应的预防效果。此外,在患者接受手术创伤以及疼痛等应激原的作用下产生的应激反应过程中,机体免疫状态呈现抑制状态,因此在应激状态下患者发生感染的几率增加,此时应用非甾体类抗炎药可表现出免疫保护的作用^[15]。超前镇痛指在机体受到应激源刺激之前对机体进行镇痛干预,可有效抑制外周及中枢神经系统对疼痛的敏化作用,从而减弱疼痛给机体带来的应激效应。结合氟比洛芬酯的上述药理学特性,氟比洛芬酯超前镇痛可提高机体对疼痛及创伤等应激原的耐受能力,对组织器官起保护作用。

多项研究已经证实,氟比洛芬酯除了具有肯定的镇痛作用外,还对炎症反应具有较强的抑制作用。本

研究在麻醉诱导前,对接受胸腔镜肺叶切除术治疗的患者采用氟比洛芬酯超前镇痛治疗,结果显示从手术结束时开始直至术后24 h,与对照组相比,氟比洛芬酯不仅可使血清TNF- α 及IL-6水平明显降低,还能使血清皮质醇及胰高血糖素水平也显著下降,说明应用氟比洛芬酯进行的超前镇痛能够促进炎症平衡的维持,抑制过度的应激反应,从而利于临床疗效及患者的术后恢复。

参考文献

- [1] Deyle S, Banz VM, Wagner M, et al. Estimation of physiologic ability and surgical stress score does not predict immediate outcome after pancreatic surgery [J]. *Pancreas*, 2011, 40(5): 723-729.
- [2] 虞雪融, 黄宇光, 杜金, 等. 氟比洛芬酯对腹腔镜妇科手术患者内分泌及炎症反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(12): 1173-1175.
- [3] 丁冬, 屠伟峰. 氟比洛芬酯注射液用于术后镇痛的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(11): 1603-1604.
- [4] 何中杰, 周韶璋. 胸腔镜对早期非小细胞肺癌患者术后炎症反应及生存质量影响研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(16): 1863-1864.
- [5] Ravishankaran P, Shah AM, Bhat R. Correlation of interleukin-6, serum lactate, and C-reactive protein to inflammation, complication, and outcome during the surgical course of patients with acute abdomen [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(9): 685-690.
- [6] Andersson B, Ansari D, Nordén M, et al. Surgical stress response after colorectal resection [J]. *Int Surg*, 2013, 98(4): 292-299.
- [7] Castillo PA, Espallat-Rijo LM, Davila GW. Outcome measures and definition of cure in female stress urinary incontinence surgery: a survey of recent publications [J]. *Int Urogynecol J*, 2010, 21(3): 343-348.
- [8] Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1685-1690.
- [9] Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, et al. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9): 3687-3693.
- [10] 马臻, 马立靖, 李冬梅, 等. 全麻甲状腺手术中联合应用右美托咪定和氟比洛芬酯对术后疼痛的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(8): 736-738.
- [11] 韩斌. 氟比洛芬酯的临床应用进展[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(7): 1529-1530.
- [12] 熊世义, 刘敬臣. 氟比洛芬酯注射液超前镇痛的临床应用[J]. *医学综述*, 2010, 16(3): 444-446.
- [13] Kodaka M, Tsukakoshi M, Miyao H, et al. The fentanyl concentration required for immobility under propofol anesthesia is reduced by pre-treatment with flurbiprofen axetil [J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(12): 1204-1211.
- [14] Wang Y, Zhang HB, Xia B, et al. Preemptive analgesic effects of flurbiprofen axetil in patients undergoing radical resection of esophageal carcinoma via the left thoracic approach [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(4): 579-582.
- [15] Fujimoto Y, Nomura Y, Hirakawa K, et al. Flurbiprofen axetil provides a prophylactic benefit against mesenteric traction syndrome associated with remifentanyl infusion during laparotomy [J]. *J Anesth*, 2012, 26(4): 490-495.

收稿日期:2013-12-20

· 全科医学论著 ·

中耳炎手术损伤鼓索神经后味觉的变化 与恢复性观察研究

杜欢乐, 李栋, 尤慧华

摘要:目的 分析中耳炎手术损伤患者鼓索神经后其味觉的变化以及恢复性观察研究,为临床诊断治疗提供依据。**方法** 本组研究正常人24例与慢性中耳炎患者60例;依据患者病变的不同采取不同类型的乳突手术和鼓室成形术;观察比较切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者外观正常、水肿的味觉变化及切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者鼓索神经断裂的味觉变化,采用SPSS 19.0软件进行统计分析处理。**结果** 鼓索神经断裂组味觉与鼓索神经正常组、鼓索神经外观正常组、鼓索神经水肿之间对比显著减退,差异有统计学意义($P < 0.05$);切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者外观正常的味觉结果表明,术后15 d、术后3个月及术后6个月的味觉与术前对比差异有统计学意义($P < 0.05$);切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者水肿的味觉结果表明,术后15 d、术后3个月及术后6个月的味觉与术前对比差异有统计学意义($P < 0.05$);术后的1年进行随访,结果表明,除4例患者味觉有持续的感觉不舒适外,其余患者无明显的味觉异常。**结论** 中耳炎可致使味觉异常,但其病理状态与味觉丧失不呈正比。鼓索神经切除可致使该侧舌味觉丧失,但因多种作用后,味觉会有不同程度地恢复,同时中耳炎手术时应可能确保鼓索神经的完整性,具有重要临床研究价值,值得推广。

关键词: 中耳炎手术;鼓索神经;味觉的变化与恢复

中图分类号: R764.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0905-03

Change and recovery of taste function after chorda tympani nerve injury in patients undergoing surgical treatments for otitis media DU Huan-le, LI Dong, YOU Hui-hua. Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Jinhua City Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To explore the changes in their sense of taste after otitis chorda tympani nerve recovery observational study of patients and surgical injury, and to provide the basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The study group of 60 cases of patients with chronic otitis media and 24 cases of normal were enrolled; take different types of mastoid surgery and tympanoplasty depending on the patient lesions; observed in patients with relatively normal appearance off chronic otitis media, taste edema after chorda tympani nerve surgery before and after the change in the threshold and cut chorda tympani nerve surgery in patients with chronic otitis media chorda tympani nerve transection taste threshold changes, using SPSS 19.0 software for statistical analysis. **Results** Chorda tympani nerve transection group taste and chorda tympani nerve normal group, chorda tympani nerve appearance of the normal group, between the chorda tympani nerve edema contrast significantly diminished, and there was a significant difference ($P < 0.05$); after chorda tympani nerve surgery and chronic appearance of otitis media in patients with normal taste threshold results showed that there was a significant difference in comparison ($P < 0.05$) after the first taste threshold 15 d, after three months and six months after the surgery; around the cut chorda tympani nerve surgery in chronic otitis media taste threshold in patients with edema results showed that there was a significant difference ($P < 0.05$) after the first taste threshold 15 d, after three months and six months after the surgery contrast. 1 year postoperative follow-up, results showed that, in addition to taste 4 patients had persistent feeling uncomfortable, the remaining patients had no obvious abnormal taste. **Conclusion** Otitis media can cause abnormal taste, but its pathological state and loss of taste was not proportional. Chorda tympani nerve resection can cause the side of the tongue, loss of taste, but a variety of roles, the taste will be different degrees of recovery, while otitis media surgery should be possible to ensure the integrity of the chorda tympani nerve, which had important clinical research value, should be widely applied.

Key words: Otitis media surgery; Chorda tympani nerve; Taste change

慢性中耳炎时中耳病会影响鼓索神经病变,主要为胆脂瘤、肉芽及炎症等^[1]。鼓索神经为面神经离开茎乳孔前发出的最粗分支,主要起源于舌前2/3味蕾,同时鼓索神经也为一种主要传递口腔味觉的神经系统^[2]。人体味觉及味觉感受器的基本单位是味蕾,而味蕾为一种显微结构,主要分布于腭、舌以及口腔表面。鼓索神经传递舌前2/3的味觉冲动,主要是分叶状乳头与舌蕈状乳头内的味蕾;鼓索神经对化学刺激

如酸、苦、甜、咸有反应^[3]。本文主要通过研究正常人24例与慢性中耳炎患者60例手术前后的味觉变化及恢复情况。现将报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组研究正常人24例与慢性中耳炎患者60例,其中男性患者28例,女性患者32例,年龄14~68岁,平均(41.2±7.4)岁,病程10个月~38年。慢性中耳炎患者的分类标准参照Pullec等分类标准,将病耳分为I~IV型。依据患者病变的不同采取不同类型的乳突手术和鼓室成形术。

1.2 检查方法 术前与术后检查:①对耳科进行系统

基金项目:浙江省金华市科技计划项目(2011A32121)

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院耳鼻咽喉科

通讯作者:李栋, E-mail: lidong0579@163.com

的检查,包括颞骨 CT 检查以及听力测试;②在显微镜下对术前与术后的味蕾形态进行检查;③术前与术后进行味觉的测试,测试时间主要分为术前、术后 15 d 以内、术后 3 个月以及术后 6 个月。

味觉的测试参照 May^[4]方法,分别在显微镜下对术前与术后 15 d 患者的味蕾形态进行观察。测试溶液与浓度。具体测试结果见表 1。

表 1 不同浓度情况下对溶液测试 (%)

溶液	-2	-1	0	1	2
蔗糖	0.50	1.00	2.00	6.00	24.00
醋酸	0.25	0.50	1.00	5.00	10.0
食盐	0.90	1.80	3.60	10.50	21.0
L-赖氨酸	0.01	0.02	0.04	0.10	0.20

1.3 分组情况 不同病理状态下对慢性中耳炎患者鼓索神经功能进行对比,按照病理状态将鼓索神经患者分为 3 组。第一组,鼓索神经正常;第二组,鼓索神经外观正常;第三组,鼓索神经水肿;第四组,鼓索神经断裂。对切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者的味觉时间进行对比,分为术前、术后 15 d、术后 3 个月及术后 6 个月。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS 软件 19.0 进行统计分析处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性中耳炎患者术前味觉与正常组对比 鼓索神经断裂组味觉与鼓索神经正常组、鼓索神经外观正常组、鼓索神经水肿之间进行对比显著减退,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 慢性中耳炎患者术前味觉与正常组对比情况

溶液味道	Hc 值	P 值	A 与 B	$ R_A - R_B $	P 值
酸	22.016	<0.05	第一组与第四组	28.12	<0.05
			第二组与第四组	28.93	<0.05
苦	25.415	<0.05	第一组与第四组	31.51	<0.05
			第二组与第四组	26.32	<0.05
			第一组与第三组	20.01	<0.05
甜	34.117	<0.05	第一组与第四组	31.71	<0.05
			第二组与第四组	29.04	<0.05
			第三组与第四组	25.98	<0.05
咸	20.214	<0.05	第一组与第四组	24.63	<0.05
			第二组与第四组	27.36	<0.05

注:2 组之间 $P > 0.05$ 未在表中表明,下表同。

2.2 切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者外观正常的味觉对比 切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者外观正常的味觉结果表明,术后 15 d、术后 3 个月及术后 6 个月的味觉与术前对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者水肿的味觉对比 切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者水肿的味觉结果表明,术后 15 d、术后 3 个月及术后 6 个月的味觉与术前对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者鼓索神经断裂的味觉对比 鼓索神经断裂患者在术前与术后

15 d、术后 3 个月、术后 6 个月以及不同测试溶液味觉对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 调查及随访结果 通过问卷调查结果表明,3 例患者表述有味觉改变,其中 1 例患者有金属味,2 例患者舌麻木;其余患者均无察觉出味觉的变化。且大部分患者表面可能是由于术侧舌感觉有改变,其中包括 8 例患者口干、14 例患者有金属味、29 例患者舌感觉有变化,尤其多见于女性。术后 1 年随访结果表明,除 4 例患者味觉有持续的感觉不舒适外,其余患者无明显的味觉异常,且不影响日常生活。

表 3 切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者外观正常的味觉对比情况

溶液味道	χ^2 值	P 值	时间	q 值	P 值
酸	18.46	<0.05	术前与术后 15 d	3.22	<0.05
			术前与术后 3 个月	4.71	<0.05
			术前与术后 6 个月	5.58	<0.05
苦	13.85	<0.05	术前与术后 15 d	3.42	<0.05
			术前与术后 3 个月	3.81	<0.05
			术前与术后 6 个月	5.04	<0.05
甜	16.12	<0.05	术前与术后 15 d	3.42	<0.05
			术前与术后 3 个月	3.81	<0.05
			术前与术后 6 个月	5.53	<0.05
咸	21.49	<0.05	术前与术后 15 d	3.22	<0.05
			术前与术后 3 个月	3.71	<0.05
			术前与术后 6 个月	4.25	<0.05

表 4 切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者水肿的味觉对比情况

溶液味道	χ^2 值	P 值	时间	q 值	P 值
酸	32.46	<0.05	术前与术后 6 个月	7.52	<0.05
			术后 15 d 与术后 6 个月	6.57	<0.05
			术后 3 个月与术后 6 个月	4.35	<0.05
苦	21.04	<0.05	术前与术后 6 个月	5.86	<0.05
			术前与术后 3 个月	3.76	<0.05
			术后 15 d 与术后 6 个月	4.85	<0.05
甜	26.69	<0.05	术前与术后 6 个月	6.88	<0.05
			术后 15 d 与术后 3 个月	5.83	<0.05
			术后 3 个月与术后 6 个月	3.64	<0.05
咸	21.49	<0.05	术前与术后 6 个月	6.03	<0.05
			术后 15 d 与术后 6 个月	3.63	<0.05
			术后 3 个月与术后 6 个月	4.93	<0.05

3 讨论

慢性中耳炎时中耳病变会使鼓索神经病变收到累计,主要包括胆脂瘤、肉芽及炎症等。采取中耳手术中可能会出现不可避免的损伤。尽管较多研究报道针对慢性中耳炎时鼓索神经生理病理改变的一些相关研究,但鼓索神经受到损伤后,患者的味觉的恢复以及味觉的影响仍存在很大争议。研究报道显示,接受中耳手术患者 30% ~ 80% 会出现味觉异常。

有学者研究结果显示,接受中耳手术的 31 患者中,在进行手术时将鼓索神经切断,从而导致的味觉异常经一段时间后其味觉异常会有所恢复,但仍存在超过 31% 的患者持续性味觉异常,而超过一半的患者味觉异常会在 1 ~ 2 年内有所好转^[5];同时有报道显示,2 例患者初次进行手术后味觉异常,1 年后 2 例患者的味觉恢复,且表明鼓索神经已再生^[6]。本文研究发现,

中耳病变可致使味觉功能损伤;鼓索神经损伤则会致使手术一侧舌前2/3味觉丧失;经手术后患者的味觉会不同程度的恢复,但是仍不能够完全恢复,味觉代偿对L-赖氨酸与蔗糖较为显著。而鼓索神经再生与味觉的恢复之间关系已得到证实^[7]。鼓索神经损伤均会发生一定程度的味觉障碍,而贝尔氏面瘫患者由于病毒感染损害鼓索神经,约有70%会发生异常的味觉障碍。慢性中耳炎时中耳病会影响鼓索神经病变,主要为胆脂瘤、肉芽及炎症等,在中耳手术中可能会在一定程度上损伤或者有意切除鼓索神经,而在手术后会使手术一侧的舌前2/3味觉障碍。

味觉主要是通过食物在人的口腔内刺激味觉器官化学感受系统,从而出现的感受^[8]。从生理角度方面将味觉主要分为酸、苦、甜、咸四种,这四种味觉主要是通过食物直接刺激味蕾而产生的^[9-12]。酸味味觉感受的敏感部位在舌侧后端,苦味的味觉感受敏感部位在舌根,甜味味觉感受的敏感部位在舌尖,咸味味觉感受的敏感部位在舌侧前端。舌前2/3的味觉感受器所感受的刺激,通过面神经之鼓索神经进行传递,舌后1/3的味觉通过舌咽神经进行传递^[13-15]。味觉恢复与鼓索神经再生相关性已得到相关证实。

本组研究发现,以健侧味蕾作为对照组,18例患者中有10例患侧的蕈状乳头萎缩,并通过手术过程中表明这些患者的鼓索神经已被广泛的胆脂瘤破坏或者在原手术中被切断。而其他患者味蕾的形态以及数量较为正常。术后15d所有患者的术侧味蕾均显著缺失与萎缩,尤其为女性患者与年轻患者,最为明显的是叶状乳头与蕈状乳头缺失和萎缩,而轮廓乳头没有显著的改变。本文研究结果表明,与鼓索神经正常组、鼓索神经外观正常组、鼓索神经水肿味觉进行比较,鼓索神经断裂组味觉显著减退;切断鼓索神经手术前后慢性中耳炎患者外观正常与鼓索神经水肿患者的味觉在术后15d、术后3个月及术后6个月后较术前有统计学意义;通过问卷调查仅有3例患者表述有味觉改变,其中包括1例患者有金属味,2例患者舌麻木;其余患者均无察觉出味觉的变化,术后的1年进行随访发现除4例患者味觉有持续的感觉不舒适外,其余患者无明显的味觉异常,并且日常生活不会受到影响。故中耳炎能够引起味觉异常,但其病理状态与味觉丧失不呈正相关性,鼓索神经切除可致使该侧舌味觉丧失,但因多种作用后,味觉会有不同程度地恢复,同时中耳炎手术时应可能确保鼓索神经的完整性。综上所述,中

耳炎可致使味觉异常,但其病理状态与味觉丧失不呈正比。鼓索神经切除可致使该侧舌味觉丧失,但因多种作用后,味觉会有不同程度地恢复,同时中耳炎手术时应可能确保鼓索神经的完整性,具有重要研究意义,值得临床推广运用。

参考文献

- [1] Just T, Homoth J, Graumüller S, et al. Taste disorders and recovery of the taste function after middle ear surgery [J]. *Laryngorhinotologie*, 2003, 82(7):494-500.
- [2] 王林娥, 张汝祥, 张道行. 保留鼓索神经的开放式乳突根治鼓室成形术 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(16):742-743.
- [3] Kang MY, Jeong SW, Yoon SW, et al. A Case of Image-Guided Posterior Tympanotomy in Chronic Otitis Media [J]. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2013, 56(11):721-725.
- [4] Maharjan R, Shrivastav RP. Analysis of Post Operative Taste Disturbance Following Mastoid Surgery [J]. *Nepalese Journal of ENT Head and Neck Surgery*, 2013, 3(1):7-8.
- [5] 赵东, 郭龙梅, 徐平. 中耳炎手术中面神经定位和辨认的临床研究 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2012, 20(3):241-243.
- [6] 楼志平, 陶朵朵, 陈兵. 中耳手术中鼓索神经保护及近期味觉功能变化 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2012, 19(4):190-192.
- [7] 张立涛, 唐世雄, 付波, 等. 鼓室成形术后迟发性面瘫临床观察 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2008, 15(5):300.
- [8] 谭沛, 陈阳, 邱建华, 等. 慢性化脓性中耳炎手术前后患者生活质量的调查分析 [J]. *中华耳科学杂志*, 2011, 9(2):195-199.
- [9] 陈向军, 余溢中, 付艳乔. 耳内窥镜在慢性化脓性中耳炎手术中的应用(附72例报告) [J]. *浙江临床医学*, 2011, 13(7):756-757.
- [10] 邓丽芳, 陈伟南. 耳内窥镜应用在慢性化脓性中耳炎手术中价值分析 [J]. *当代医学*, 2012, 18(4):36-37.
- [11] 左彬, 董明敏. 老年分泌性中耳炎手术疗效及耳漏并发症的观察和治疗 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(13):727-728.
- [12] 樊韵平, 夏文彤, 洪海裕, 等. 鼓室成形术后主观味觉变化及术中鼓索神经不同处理方式的效果 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2010, 4(9):1612-1616.
- [13] Mueller CA, Khatib S, Naka A, et al. Clinical assessment of gustatory function before and after middle ear surgery: a prospective study with a two-year follow-up period [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117(10):769-773.
- [14] Saito T, Narita N, Yamada T, et al. Morphology of human fungiform papillae after severing chorda tympani nerve [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(5):300-306.
- [15] 洪拥军, 马艳利, 庄佩耘, 等. 透明化鼓索神经在胆脂瘤型中耳炎手术中保护面神经的作用探索 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(10):487-490.

收稿日期:2013-10-19

(上接第841页)

参考文献

- [1] Reagan PA, Brookins-Fisher J. Community health in the 21st century, San Francisco: Benjamin Cummings, 2002.
- [2] Hall JJ, Taylor R. Health for all beyond 2000: the demise of the Alma-Ata Declaration and primary health care in developing countries [J]. *The Medical Journal of Australia*, 2003, 178(1):17-20.
- [3] Stuart M, Weinrich M. Home- and community-based long-term care: lessons from Denmark [J]. *Gerontologist*, 2001, 41(4):474-480.
- [4] Kopersk M. The state of primary care in the United States of America and lessons for primary care groups in the United Kingdom [J]. *British Journal of General Practice*, 2000, 50(453):319-322.
- [5] 崔树起, 杨文秀. 社区卫生服务管理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

- [6] 鲍勇, 杜学礼, 张安, 等. 基于社区健康管理的上海市家庭医生制度发展战略与策略 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(8):1163-1164.
- [7] 鲍勇, 杜学礼, 张安, 等. 基于社区健康管理的上海市家庭医生制度发展战略与策略(待续) [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(7):997-998.
- [8] 季晖, 陶一众. 关于试行“家庭医生责任制”服务模式的设想 [J]. *社区卫生管理*, 2008, 7(6):417-418.
- [9] 鲍勇, 孙炜. 中国社区健康管理实验基地主要慢性病控制现状与对策研究 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2012, 6(5):302-305.
- [10] 杜学礼, 鲍勇. 基于“健康守门人”构建双向转诊机制的对策研究 [J]. *中华全科医学*, 2010, 13(11A):3503-3506.
- [11] 北京市卫生局等. 《关于进一步推进社区卫生改革与管理工作的意见》(京卫基层字[2010]25号).

收稿日期:2014-01-20

系统性红斑狼疮并发白内障 46 例手术临床分析

许国忠, 许琦彬, 诸力伟

摘要: **目的** 探讨系统性红斑狼疮并发白内障患者手术治疗的临床效果。**方法** 回顾性地总结分析 2008 年 1 月—2011 年 10 月在杭州市红十字会医院手术的 46 例(92 眼)系统性红斑狼疮并发白内障患者的临床资料。所有患者行白内障超声乳化联合人工晶体植入术,术后定期随访观察,记录患者术眼视力、眼压和眼底情况,分析术后视力、术后并发症等。应用配对 *t* 检验,对术前、后视力进行统计学分析。术后随访时间为 3~18 个月,平均 10 个月。**结果** 患者术前患眼最佳矫正视力平均为 LogMAR 1.37 ± 0.52,术后 1 周平均视力为 LogMAR 0.39 ± 0.46,术后末次随访平均视力为 LogMAR 0.36 ± 0.41,其中最佳矫正视力 >0.8 者 68 眼, >0.3 者 22 眼, <0.3 者 2 眼,术后较术前视力有明显提高,差异有统计学意义 (*t* = 11.82, *P* < 0.05, *t* = 13.70, *P* < 0.05)。6 眼术后发生葡萄膜炎,3 眼术后出现后发性白内障,经治疗后视力好转。2 眼术后检查发现有明显的眼底病变,视力较差。**结论** 系统性红斑狼疮并发白内障患者行白内障手术疗效肯定,安全性高,术后定期随访可以及时发现和处理并发症如葡萄膜炎、后发性白内障、眼底病变等,有利于维持良好视力,提高患者的生活质量。

关键词: 系统性红斑狼疮;白内障;手术治疗

中图分类号: R593.241 R776.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0908-03

Clinical analysis of cataract operation in 46 patients with systemic lupus erythematosus XU Guo-zhong, XU Qi-bin, ZHU Li-wei. Department of Ophthalmology, Hangzhou Red-Cross Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of cataract operation in patients with systemic lupus erythematosus.

Methods The clinical data of 46 patients(92 eyes) with systemic lupus erythematosus undergoing surgical treatment in our hospital from January 2008 to October 2011 were retrospectively analyzed. The phacoemulsification and posterior chamber intraocular lens implantation were performed in all patients underwent. During the 3 - to 18-month (average 10 months) postoperative follow-up period, the visual acuity, intraocular pressure conditions of ocular fundus, and postoperative visual outcome were investigated. Student's *t*-test was employed to compare the change of visual outcome before and after the operation. **Results** The mean best-corrected visual acuity(BCVA) was improved from LogMAR 1.37 ± 0.52 to LogMAR 0.39 ± 0.46 one week after the surgery, and the mean BCVA was LogMAR 0.36 ± 0.41 at the final follow-up, in which BCVA was >0.8 in 68 eyes, BCVA >0.3 in 22 eyes, and BCVA <0.3 in 2 eyes. the difference in BCVA was statistical significant (*t* = 11.82, *P* < 0.05, *t* = 13.70, *P* < 0.05). 6 eyes suffered from uveitis and 3 eyes with posterior capsular opacification after the operation and the visual acuity was improved after treatment, and 2 eyes were with obvious fundus diseases after the operation and a poor visual acuity finally. **Conclusion** The curative effect of surgical treatment for the cataract in patients with SLE was definite; The postoperative regular follow-up can timely diagnose and cure the of complications such as uveitis, after-cataract, retinopathy, et al, which should help to maintain good eyesight and improve the quality of life of patients.

Key words: Systemic lupus erythematosus; Cataract; Operative treatment

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是我国最常见的自身免疫性疾病之一,血清中多种自身抗体及多脏器受累是其重要特点^[1]。目前糖皮质激素是治疗 SLE 的主要药物,而人眼是糖皮质激素的重要靶器官,全身或局部长期用药会出现白内障等眼部并发症。本文回顾性分析 46 例 SLE 并发白内障患者的手术临床资料,观察其术后并发症及影响预后的因素,探讨手术治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2008 年 1 月—2011 年 10 月我院眼科收治的 46 例 SLE 并发白内障患者,排除先天性、外伤性及高度近视或其他因素并发的白内障患者。发病年龄 22~42 岁,平均年龄为 32 岁;其中男性 4 例(8 眼),女性 42 例(84 眼);术前患眼最佳矫正视力(best-

corrected visual acuity, BCVA)平均为 LogMAR 1.37 ± 0.52(手动 -0.3);双眼均有不同程度的晶状体混浊,其中 86 眼后囊下混浊为主,6 眼为晶状体皮质混浊;服用糖皮质激素史 8~24 年,平均服用史 16 年;其中 1 例 40 岁患者合并狼疮性肾炎,确诊为尿毒症。所有患者无糖尿病史。

1.2 手术方法

1.2.1 术前检查和准备 所有 SLE 患者病情稳定,无活动性葡萄膜炎情况,无其它手术禁忌症,糖皮质激素维持剂量。术前泪道冲洗、角膜曲率 + A 超、B 超、角膜内皮细胞计数。人工晶体均选择美国博士伦公司生产的人工晶体,术前 3 d 可必妥眼液滴眼,4 次/d。

1.2.2 手术过程 双眼分次手术,根据眼部情况间隔 4~8 周。患者常规球后麻醉下行白内障超声乳化 + 人工晶体植入术:透明角膜切口 3.0 mm,粘弹剂维持前房,连续环形撕囊,水分离,超声乳化白内障摘除,植入人工晶体,水密切口。手术时间 15~30 min,平均

22 min。

1.2.3 术后处理和随访观察 所有患者术毕均予典必殊眼膏涂眼,眼罩盖眼。次日清洁换药,观察术眼视力、眼压和眼底情况。术后常规典必殊眼液滴眼,全身糖皮质激素剂量同术前。定期随访观察患者,记录患者术眼视力、眼压和眼底情况。术后随访时间为3~18个月,平均10个月。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件对治疗前后视力进行配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后视力比较 术后较术前视力均有不同程度的提高,其中 > 0.8 者68眼, > 0.3 者22眼, < 0.3 者1例2眼。手术后1周BCVA平均为LogMAR 0.39 ± 0.46 ,术后末次随访BCVA平均为LogMAR 0.36 ± 0.41 。与术前平均LogMAR视力比较,差异均有统计学意义($t = 11.82, P < 0.05, t = 13.70, P < 0.05$)。

2.2 并发症 术后第1天发现一过性眼压升高5例,1周复诊时眼压均正常。随访中,4例患者第一只眼术后5~7d时出现葡萄膜炎,表现为眼红、眼痛、视力下降,前房渗出,瞳孔缩小,人工晶体前色素沉着,给予静滴地塞米松针5mg,每天1次,维持3~5d,局部典必殊眼液和眼膏点眼、美多丽眼液散瞳等治疗,2周后葡萄膜炎控制视力好转,这4例患者8周后另一眼行白内障手术,其中2眼术后也出现葡萄膜炎,经过相同治疗后恢复良好;另有2例患者年龄为23岁、28岁,其中3眼分别在随访15个月、17个月时出现后囊明显混浊影响视力,行Nd:YAG激光后囊切开,1个月后复诊视力恢复。92眼术后随访期间定期检查眼底,少部分患者眼底可见散在出血和少量棉絮斑,其中1例尿毒症患者双眼有明显的眼底病变:视网膜大量棉絮斑和散在出血,静脉迂曲扩张,黄斑区星芒状渗出伴水肿,双眼矫正视力0.1,该患者给予眼底激光和扩血管药物等综合治疗,1个月后患者自诉视物变明亮,但矫正视力未见好转。

3 讨论

SLE是自身免疫介导,产生多种自身抗体,多系统受累的弥漫性结缔组织病^[2]。眼部损害主要表现为干燥性角结膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎和眼底病变等^[3]。SLE患者长期糖皮质激素治疗会发生晶体后囊下混浊,称为糖皮质激素性白内障^[4]。近年来对两者关系的研究主要集中在糖皮质激素与晶状体的结合和糖皮质激素使用后晶状体蛋白的氧化两方面^[5-6]。本组患者平均年龄32岁,糖皮质激素使用时间长(平均16年),其中93.5%患者发生晶体后囊下混浊,视力下降严重影响了患者的日常生活。我们回顾性分析了46例92眼白内障手术的临床资料,发现术后视力大部分

都有较大的提高,且无严重并发症出现,手术安全性高,术后患者的生活质量明显改善。后发性白内障是白内障术后的常见并发症,一般矫正视力 < 0.5 时可以进行Nd:YAG激光后囊切开治疗。我们在随访中有2例3眼出现后囊明显混浊影响视力,采取激光后囊切开治疗后视力恢复。

SLE与葡萄膜炎的发生密切相关,其发病机制主要是免疫复合物在眼部沉积,通过免疫反应造成血管炎症、闭塞从而破坏正常眼部组织^[7]。因此术后密切随访非常重要,本组4例患者6眼术后出现明显的葡萄膜炎,由于及时的发现和正确的治疗,最终均获得较好的效果。同时由于患者全身长期应用糖皮质激素,机体免疫功能下降,可诱发感染或潜在的病灶扩散,伤口愈合延缓,手术风险增加,故术前应详细询问全身病史,注意有无糖尿病等疾病,手术前后眼部加强抗生素眼液的使用可以有效预防术后感染。许森等^[8]提出SLE患者采取中西医结合治疗,可以减少激素用量和副作用,增强机体免疫功能,保持病情稳定,防止多器官损伤的发生。本文所有患者术前在我院风湿免疫科进行中西医结合治疗,全身病情稳定,同时我们采取白内障超声乳化手术,切口小,伤口愈合较快,故随访中未发生感染现象。

眼底病变是SLE发生眼部损害的表现之一,典型表现是静脉迂曲扩张、棉絮斑和视网膜大血管阻塞^[9]。眼底受损程度与SLE的病程进展密切相关,同时可反映其他器官的病变状态和程度。本研究中1例确诊为尿毒症的患者,双眼白内障术后发现有明显的眼底病变:大量棉絮斑和散在出血,静脉迂曲扩张,黄斑区星芒状渗出伴水肿,经过激光和药物治疗后矫正视力仅为0.1,因此SLE患者应积极控制病情,防止眼底病变的发生,这样可以提高白内障术后视力。我们认为SLE患者并发晶状体混浊而不能进行有效的眼底检查时应尽早手术,为眼底检查创造条件,并根据眼底病变情况及时采取治疗措施,有利于患者视功能的维持,从而提高患者的生活质量。同时在临床上若遇到不明原因的单眼或双眼视网膜病变如眼底出血、棉絮斑或视神经损害时,应考虑有SLE导致的可能性^[10]。另外对SLE患者应和糖尿病患者一样接受定期的眼底检查,以及及时发现眼底病变和评估患者的病变进展与治疗情况^[11]。

总之,SLE并发白内障患者行白内障手术疗效肯定,安全性高,术后密切随访可以及时发现和处理并发症如葡萄膜炎、后发性白内障等,有利于患者获得良好的视力;同时定期眼底检查可以早期发现眼底病变,并根据病情采取必要的治疗,及时挽救和维持视功能,提高患者生活质量。

参考文献

[1] 杨桢华,白旭,伍巧源,等. 狼疮性肾炎患者血浆中内皮细胞损伤标志物的变化及意义[J]. 广西医学,2012,34(6):706-708.

[2] 林进,曹恒. 2010年中国系统性红斑狼疮诊断与治疗指南解读[J]. 浙江医学,2011,33(10):1416-1419.

[3] 雷小妹,李守新,胡绍先,等. 系统性红斑狼疮相关性眼部损害[J]. 中华风湿病学杂志,2009,13(12):837-840.

[4] 王林,刘平. 糖皮质激素受体与糖皮质激素性白内障发病的关系[J]. 国际眼科纵览,2011,35(3):185-187.

[5] Weatherall M, Clay J, James K, et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respirology*, 2009, 14(7):983-990.

[6] Praveen MR, Shah GD, Vasavada AR, et al. Posterior capsule opacification in eyes with steroid-induced cataracts: Comparison of early re-

sults[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2011, 37(1):88-96.

[7] Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus; a review of the literature[J]. *Autoimmune Dis*, 2012, 2012:290898.

[8] 许森,郑智. 中西医结合治疗系统性红斑狼疮的临床分析[J]. 安徽医学,2010,31(8):945-946.

[9] 王育新,李毓敏,王新昌,等. 伴发视网膜病变的系统性红斑狼疮患者的临床特征[J]. 中华眼底病杂志,2012,28(4):368-371.

[10] 毛俊峰,魏世辉,许雪亮,等. 系统性红斑狼疮引起的单眼视网膜、视神经病变1例[J]. 国际眼科杂志,2010,10(6):1235.

[11] 黎铎,李娟娟,胡竹林. 系统性红斑狼疮眼底病变发展的临床观察[J]. 临床眼科杂志,2009,17(4):318-319.

收稿日期:2013-11-08

(上接第849页)

相比明显更短,似与标准的快速流程术后住院时间2~5 d相比较长^[19],一方面考虑到本次研究对象均为结直肠癌患者,术后康复较一般患者更缓慢,国内外均无深入的研究,FT的应用也是处于探索阶段,取得这样的临床效果已经令人满意。根据我们的研究结果,FT组患者均全部采用了限制液体策略,但是其他环节却未完全实施:下床活动35例(占70.00%),经口进食31例(占62.00%),胃管管理44例(占88.00%),引流管安置30例(占60.00%)以及尿管安置14例(占28.00%),追溯其原因,可能是由于国内患者与医师的传统观念对治疗策略仍有一定影响,FT各环节实施尚存在阻力,与国外方案的完整实施尚有一定差距,因此导致FT模式在术后康复的优越性无法充分体现。因此,如何让医师与患者更好的接受快速康复理念,从而更好地实施快速流程整体方案仍是国内结直肠外科医师关注的重点。我们发现,经过FT术后限制补液后,FT组患者各项胃肠功能指标均明显优于常规补液组,即TC组,提示我们,术后限制补液方法的患者康复期各项胃肠功能指标都得到了明显改善,具有积极意义,应该纳入术后常规治疗计划中。另外,在出院时指定详细的出院计划时减少再住院率,增加患者安全和满意度的一个重要措施,保证患者在出院后仍然能够得到继续的服务支持。

综上所述,快速流程模式(FT)能够促进不同手术方式下的结直肠癌患者的早期康复,有效降低并发症的发生率,缩短患者住院时间,且能够随着FT环节完成度的不断增加而取得更加显著的临床疗效,值得在临床上加以推广并应用。

参考文献

[1] 徐俊,陈超,熊非,等. 快速流程模式对直肠癌不同手术方案的临床疗效影响[J]. 中国普外基础与临床杂志,2011,18(9):961-963.

[2] 江志伟,黎介寿. 快速康复外科-优化的临床路径[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15(1):12-13.

[3] 聂少麟,谢彪,刘斌,等. 快速康复外科在结直肠癌围手术期中的应用研究[J]. 中国医师杂志,2012,12(8):1086-1088.

[4] 周寅,杨廷翰,汪晓东,等. 早期经口进食在结直肠癌术后快速流程模式中的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,17(5):500-503.

[5] 赵娜,杨廷翰,郝晋,等. 高风险结直肠癌患者快速流程模式的临床应用[J]. 中国现代普通外科进展,2011,14(4):269-272.

[6] 王道荣,鱼海峰,赵建国,等. 中间入路腹腔镜下直肠癌高位前切除术回顾分析[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版),2010,3(2):189-192.

[7] 鱼海峰,王道荣,赵建国,等. 中间入路腹腔镜辅助直肠癌高位前切除术26例报告[J]. 腹腔镜外科杂志,2010,15(6):425-429.

[8] Arsalani-Zadeh R, Ulah S, Khan S, et al. Current pattern of perioperative practice in elective colorectal surgery: a questionnaire survey of ACPGBI members [J]. *Int J Surg*, 2010, 8(4):294-298.

[9] 杨廷翰,蒲怡,赵娜,等. 高龄结直肠癌患者快速流程的随机对照研究[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,17(9):983-988.

[10] Donohoe CL, Nguyen M, Cook J, et al. Fast-track protocols in colorectal surgery[J]. *Surgeon*, 2011, 9(2):95-103.

[11] Titu LV, Tweedle E, Rooney PS. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review[J]. *Dig Surg*, 2008, 25(2):148-157.

[12] 杨廷翰,蒲怡,杨光超,等. 快速流程完成率对结直肠癌根治术后管理的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,17(11):1203-1206.

[13] 李立,汪晓东,舒晔,等. 四川大学华西医院肛肠外科结直肠外科快速流程临床指南(一)[J]. 中国普外基础与临床杂志,2009,16(5):413.

[14] 肖凌,李蔚,麦玲,等. 快速流程模式下术后限制补液对不同手术方案直肠癌患者康复情况的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,17(2):190-194.

[15] 郝晋,杨廷翰,蒲怡,等. 快速流程模式下术后限制补液对吻合口愈合的影响[J]. 中国医师杂志,2011,13(10):1309-1312.

[16] 肖凌,汪晓东,李立,等. 术后液体管理在结直肠外科快速流程中的应用进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2009,16(7):593-595.

[17] 刘展,杨廷翰,余曦,等. 快速流程围手术期临床管理降低结直肠癌手术炎症反应的随机临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,17(8):858-863.

[18] 汪晓东,赵辉,魏瑗琳,等. 快速流程在结直肠外科术前管理中的应用[J]. 前沿与进展,2009,12(5):427-429.

[19] Kehtet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice [J]. *World J Surg*, 2000, 24(6):690-695.

收稿日期:2013-05-02

· 全科医学论著 ·

急性重症胰腺炎伴发胰腺脓肿或胰腺感染坏死的诊疗分析

王世夫, 罗斌, 陶福正

摘要: **目的** 通过对比分析急性重症胰腺炎(ASP)患者伴发胰腺脓肿(PA)或胰腺感染坏死(IPN)的诊疗过程,以确定 ASP 严重并发症的临床治疗原则,达到降低疾病病死率的目的。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月—2013 年 6 月期间普通外科收治的 44 例 ASP 患者临床资料及诊治经过,其中伴发 PA 者占 27.3% (12/44),伴发 IPN 者占 72.7% (32/44),总结对比 2 种并发症各自的临床表现、采取的治疗措施及治疗效果。**结果** 12 例 ASP 伴发 PA 患者中,8 例行经皮穿刺置管引流术,4 例行胰腺脓肿切开引流术,手术治疗有效率 100%,且术后均康复出院;32 例 ASP 伴发 IPN 患者均行清创引流术,其中 2 例因出现多器官功能衰竭死亡,病死率为 4.5% (2/44),余 30 例均康复出院;所有康复患者出院后行腹部超声及腹部 CT 复查,结果显示胰腺轮廓较清晰,密度均匀,无明显液性暗区,肝、肾功能基本恢复正常。**结论** 胰腺脓肿(PA)和胰腺感染坏死(IPN)作为急性胰腺炎常见并发症,两者的发病原因及治疗方法存在很大的不同;针对 ASP 伴发的 PA 患者,宜及时行脓肿切开引流术,大多数能达到较好的治疗效果;而针对 ASP 伴发的 IPN 患者,临床上宜采取延迟手术干预的策略,这样才能够有效降低病死率。

关键词: 急性重症胰腺炎;胰腺脓肿;胰腺感染坏死

中图分类号: R576 R657.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0911-03

Diagnosis and treatment principles of acute severe pancreatitis combined with pancreatic abscess or infected pancreatic necrosis WANG Shi-fu, LUO Bin, TAO Fu-zheng. Department of General Surgery, Taizhou Hospitals of Traditional Chinese and Western Medicine, Taizhou 317523, Zhejiang, China

Abstract: Objective To determine the clinical treatment principles of serious complications of acute severe pancreatitis (ASP) and decrease the mortality through comparing the diagnosis and treatment methods between pancreatic abscess (PA) and infected pancreatic necrosis (IPN). **Methods** The clinical data of 44 ASP patients from Jan. 2007 to Jun. 2013 in department of general surgery in our hospital were analyzed retrospectively, including 12 cases of PA accounting for 27.3% and 32 cases of IPN accounting for 72.7%; the clinical manifestations, treatment measures and treatment effects of PA and IPN were carefully analyzed and compared. **Results** Among 12 PA patients, 8 patients underwent tube drainage by percutaneous puncture, 4 patients underwent open drainage, and all patients were cured. All 32 IPN patients underwent debridement and drainage. 2 patients died of multiple organ dysfunction syndrome accounting for 4.5% and other 30 patients were cured. Abdominal ultrasonography and abdominal CT were performed during the follow-up visit in all 30 discharged patients, and revealed that a clear outline of pancreas with uniform density, and without obvious liquid dark space; and functions of liver and kidney were nearly recovered. **Conclusion** PA and IPN are the common complications of acute severe pancreatitis, the different etiology of them require differential treatments. The open drainage could be adopted for the patients of PA in time while delayed surgical intervention could be adapted to the patients of IPN then the mortality rate may be reduced.

Key words: Acute severe pancreatitis; Pancreatic abscess; Infected pancreatic necrosis

急性重症胰腺炎(acute severe pancreatitis, ASP)是一种严重的消化系统疾病,常可伴发胰腺脓肿(pancreatic abscess, PA)或胰腺感染坏死(infected pancreatic necrosis, IPN),其病死率可达 10%~30%,往往需要外科干预^[1]。本研究回顾性分析我院普通外科 2007 年 1 月—2013 年 6 月收治的 44 例 ASP 患者,其中伴发 IPN 者 32 例,伴发 PA 者 12 例,分别行外科方法干预后,效果满意。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究共选取 44 例患者作为研究对象,所有研究对象均在入院时诊断为 ASP,入院后给予积极保守治疗,较平稳度过急性期。其中伴发 PA 者

12 例,伴发 IPN 者 32 例;男性 25 例,女性 19 例,平均年龄 47.2 岁(19~69 岁)。PA 或 IPN 形成出现时间约为自 ASP 发病后(11~58) d,平均为 24.3 d。所有研究对象中出现腹痛者占 100% (44/44),黄疸约占 43.2% (19/44),腹胀者约占 90.9% (40/44),寒战高热者约占 79.5% (35/44),恶心呕吐者约占 77.3% (34/44)。血常规示 WBC 计数超过 $10 \times 10^9/L$ 者约占 95.5% (42/44),血淀粉酶增高超过 228 IU/L 者占 100% (44/44),尿淀粉酶超过 2430 IU/L 者约占 47.7% (21/44),肝肾出现功能异常者约占 68.2% (30/44)。

1.2 诊断标准

1.2.1 临床诊断 本研究中对 ASP 合并 IPN 或 PA 的临床诊断标准主要根据患者在保守治疗过程中出现体温较前升高($38.5^\circ C$ 以上),腹痛加重,腹膜刺激症状加重,血 WBC 计数增高($10 \times 10^9/L$ 以上)。

1.2.2 影像学诊断 所有研究对象均在入院后行腹

基金项目:浙江省温岭市科技局科研基金项目(2011-2-121)

作者单位:317523 浙江省台州市中西医结合医院普外科(王世夫,罗斌);ICU(陶福正)

通讯作者:王世夫, E-mail: 2710013192@qq.com

部超声及腹部 CT 平扫 + 增强扫描,若腹部超声或腹部 CT 影像仅显示胰腺或胰周囊性包块,壁厚不规则,即可诊断为 PA;若腹部超声或腹部 CT 影像显示胰腺或胰周弥漫性无增强区域内出现气体影,判定为 IPN^[2]。

1.2.3 细菌培养诊断 所有研究对象均行细菌学培养,结果显示所有病例均出现培养阳性。其中 12 例经皮穿刺脓肿涂片染色 + 细菌培养证实,32 例术中留取标本涂片染色 + 细菌学培养证实。培养结果最常见为大肠杆菌,依次为肠球菌、肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞杆菌。

1.3 治疗方法

1.3.1 PA 的治疗 本研究中共 12 例 ASP 伴发 PA 患者,其中 8 例行经皮穿刺置管引流术,4 例行胰腺脓肿切开引流术。术中脓肿充分切开、清除、引流脓液,脓液中含少量胰腺坏死组织。12 例患者均经 1 次手术即治愈,其中 3 例患者加行空肠营养造口。所有患者均于术中留取坏死组织或脓液行涂片染色加细菌培养。术后行腹腔灌洗,并常规抗感染、营养支持治疗。

1.3.2 IPN 的治疗 本研究中共 32 例 ASP 伴发 IPN 患者,均行胰腺坏死组织彻底清创引流术,术中可见坏死组织范围较大,胰周、肝肾及脾肾间隙、腹膜后间隙、髂窝均可见感染坏死组织。本组研究对象术中常规放置引流管,数量由 2~6 根不等,术中加行空肠营养造口;32 例患者中有 24 例患者经 1 次手术,6 例患者行 2 次手术,2 例患者行 3 次手术治愈(术中常无法分清坏死组织与正常组织界限,无法彻底清创从而导致多次手术)。

2 结果

12 例 ASP 伴发 PA 患者中,8 例行经皮穿刺置管引流术,4 例行胰腺脓肿切开引流术,术后均康复出院;32 例 ASP 伴发 IPN 患者均行清创引流术,其中 2 例因出现多器官功能衰竭死亡,病死率约为 4.5% (2/44),余 30 例均康复出院。病程约 1~6 个月,平均 2.7 个月。出院后行腹部超声及腹部 CT 复查,结果显示胰腺轮廓较清晰,密度均匀,无明显液性暗区,肝、肾功能基本恢复正常。ASP 患者 44 例,伴发 PA 12 例,8 例行经皮穿刺置管引流术,4 例行胰腺脓肿切开引流术,伴发 IPN 32 例,24 例患者经 1 次手术,6 例患者行 2 次手术,2 例患者行 3 次手术治愈。

3 讨论

重症急性胰腺炎(SAP)作为急性胰腺炎中的一种特殊类型,占整个急性胰腺炎的近 1/5,其发病险恶、并发症多且病死率非常高。上世纪多数病例死于发病早期,直到近 10 年来,随着 SAP 外科诊疗技术的发展,其治愈率有了很大提高,但其病死率仍接近 20%。SAP 的发病机制尚未完全明确,但目前学术界普遍认为与胰腺的自身消化作用和体内免疫功能紊乱有关。其临床表现主要有以下几点:腹痛,持续时间长,但对于一些少数患者,尤其是年老体弱者可无腹痛或仅有轻微腹痛;黄疸,如果出现呈进行性加重性黄疸,又不

能用胆道疾病来解释时,应考虑有重症急性胰腺炎的可能;休克,重症急性胰腺炎常有程度不同的低血压或休克,严重时甚至造成死亡;高热,在急性胰腺炎感染期,由于胰腺组织坏死,加之并发感染或形成胰腺脓肿,患者多有寒战、高热,进而演变为败血症或霉菌感染。胰腺脓肿(PA)和胰腺感染坏死(IPN)作为急性胰腺炎常见并发症,两者的发病原因及治疗方法存在很大的不同。选择合适的治疗方法,不仅可以缩短急性胰腺炎患者的病程,而且还能最大程度减少患者痛苦,达到提高疾病治疗水平降低病死率的目的。

3.1 PA 及 IPN 的诊断 PA 主要是指胰周或胰腺内出现局限性脓液聚积,最终形成清晰或欠清晰的囊壁或假性囊肿包裹,多为坏死组织液化感染或假性囊肿继发感染所致;IPN 多发生在 SAP 发病后的两周,是胰腺坏死组织出现的感染,因其周围无脓液聚积和组织包裹的纤维组织壁,所以病变不局限,感染的坏死组织非常广泛,同时胰腺内消化酶类物质的外释放同时吸收细菌毒素,致使 IPN 的病理现象更加复杂紊乱,对肺、肾功能的损害的也明显比 PA 患者严重。

随着医学水平的不断进步及科学技术的不断发展,重症医学科也得到较空前的进步,外加放射影像技术及药物的更新升级,ASP 的病死率较前明显下降,但 ASP 伴发的 PA 及 IPN 呈现发病上升趋势^[3]。根据国内外公认的方法,坏死性胰腺炎分为 PA 或 IPN 及无菌性坏死胰腺炎;其中 PA 和 IPN 作为最常见和严重的并发症引起广大医生的重视。PA 主要指胰腺坏死脓性物质在胰周或局部聚集,但缺乏明显坏死,最常于 ASP 发生后 6 周出现;IPN 主要指已坏死的胰腺及胰周组织明确培养出现细菌或出现真菌继发感染。本研究所有研究对象均符合 ASP 诊断,其中伴发 PA 者 12 例,伴发 IPN 者 32 例。

PA 或 IPN 的临床特点及体征变化多样,往往不符合典型病例特征,但仍遵循一定规律:若患者在保守治疗过程,大约在病程起始后 2 周后开始出现体温持续升高(38.5℃以上),腹痛腹胀加重,甚至出现休克,腹膜刺激症状加重,血 WBC 计数增高($10 \times 10^9/L$ 以上)。所以应高度重视 PA 或 IPN 的诊断。据文献报道^[4]:上腹部压痛性包块是 PA 最具有价值的诊断体征之一,而本研究组 12 例 PA 均可触及上腹部压痛性包块。

另外,腹部超声联合腹部 CT 对 PA 及 IPN 可明显提高检出率,具有重要的诊断价值。若腹部超声或腹部 CT 影像仅显示胰腺或胰周囊性包块,壁厚不规则,即可诊断为 PA;若腹部超声或腹部 CT 影像显示胰腺或胰周弥漫性无增强区域内出现气体影,判定为 IPN^[2]。

对临床上症状及体征高度怀疑 PA 或 IPN 诊断的患者,可行脓液穿刺涂片染色或手术取标本行细菌培养确诊,本研究所有研究对象均行细菌学培养,结果显示所有病例均出现培养阳性。其中 12 例经皮穿刺脓肿涂片染色 + 细菌培养证实,32 例术中留取标本涂片染色 + 细菌学培养证实。培养结果最常见为大肠

杆菌,依次为肠球菌、肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞杆菌。但该方法也有风险,有时可误伤周围正常组织或器官,甚至可能将细菌带入体内,且若培养结果阴性也无法否定 PA 或 IPN 诊断。

3.2 PA 的治疗 对 ASP 伴发 PA 的患者,由于其临床症状体征、病情严重程度及病死率均低于 IPA 患者。因此脓肿穿刺引流是治疗 PA 的较好方法,不需要开腹手术,只有当引流管梗阻,无法引出脓液时才考虑开腹行脓肿切开引流。目前引流方式主要有以下 4 种:首先是剖腹引流,其作为最经典的引流方法,进腹后经肝胃、胃结肠韧带或结肠旁沟探查脓肿,可清除大部分的脓液及坏死组织,同时需置管引流;经皮穿刺置管引流作为近些年在微创手术影响出现的比较引人注意的引流方法,其优势在于疗效好且对危重患者减轻手术损伤,此外还可以达到早期缓解症状的目的;F 管引流是一种类似于囊肿外内序贯引流的方法,主要针对胰腺囊肿;此外对于 I 型脓肿,在加强抗感染的同时再做经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)引流胰胆汁,大多数患者均可以治愈^[5]。

本研究中共 12 例 ASP 伴发 PA 患者,其中 8 例行经皮穿刺置管引流术,4 例行胰腺脓肿切开引流术。术中脓肿充分切开、清除、引流脓液,脓液中含少量胰腺坏死组织。12 例患者均经 1 次手术即治愈,其中 3 例患者加行空肠营养造口。所有患者均于术中留取坏死组织或脓液行涂片染色加细菌培养。术后行腹腔灌洗,并常规抗感染、营养支持治疗^[6]。因此对于 ASP 伴发 PA 患者,即将或已经发生脓毒血症可行穿刺减压引流;对单纯性 PA、单个脓肿腔存在且脓液完全液化时可采用穿刺引流减压治疗,如引流失败,可考虑开腹脓肿切开引流术^[7]。若 I 型脓肿与 II 型同时存在,原则上也是只处理 II 型脓肿,而不轻易处理胰内的 I 型脓肿。

3.3 IPN 的治疗 胰腺感染性坏死的机制目前尚不清楚,但目前有研究^[8]发现急性重症胰腺炎常伴有肠黏膜功能障碍,同时肠黏膜功能障碍常可导致感染性并发症的出现。且大量临床资料及实验研究数据均表明胃肠道很可能为参与胰腺感染的微生物来源。所以术后预防性地合理应用抗生素同时给予患者肠内营养,可以大大减少急性重症胰腺炎患者的并发症的出现。针对 ASP 伴发 IPN 的患者,当诊断明确时应首选手术治疗,但手术时机不宜过早^[8],因过早手术可能因为患者胰腺组织或周围坏死组织与正常组织粘连紧密,无法分清界限导致手术不能完全切除坏死组织,而引起二次或多次手术,适当延迟手术可使界限更清晰,从而使得手术安全性及彻底性更高,在此期间应给予积极保守治疗^[9]。彻底清创术往往在病情后期进行,此时正常组织与坏死组织界限清晰,可一次性清除坏死组织,尽量避免二次手术^[10]。本研究中共 32 例 ASP 伴发 IPN 患者,均行胰腺坏死组织彻底清创引流术,术中可见坏死组织范围较大,胰周、肝肾及脾肾间隙、腹膜后间隙、髂窝均可见感染坏死组织。本组研究

对象术中常规放置引流管,数量由 2~6 根不等,术中加行空肠营养造口;32 例患者中有 24 例患者经 1 次手术,6 例患者行 2 次手术,2 例患者行 3 次手术治愈(术中常无法分清坏死组织与正常组织界限,无法彻底清创从而导致多次手术)。因其病情反复多变,所以术后要加强病情的观察及监护,一旦出现危急情况要及时采取相应措施。

所以对于 ASP 伴发 IPN 患者,胰腺坏死组织彻底清创术关键在于及早明确识别正常组织与坏死组织界限,彻底清楚坏死组织及周围无生机的区域^[11]。特别是在患者行腹部 CT 检查时,应仔细、重点、全面探查,包括整个胰腺、胰周、结肠旁沟、小肠及横结肠系膜、肝肾及脾肾间隙、腹膜后间隙、双侧髂窝都必须认真探查。在确认组织坏死后,应首先钝性尽可能清除所有胰腺坏死组织,清除过程中需仔细分辨主要血管,尽量避免出血,清创完成后,放置腹腔引流管^[12]。

综上,针对伴发的 PA 患者,宜行脓肿切开引流术,大多数预后较好;针对 ASP 伴发的 IPN 患者,宜采取延迟手术干预的策略。

参考文献

- [1] Chen J, Fukami N, Li Z. Endoscopic approach to pancreatic pseudocyst, abscess and necrosis: review on recent progress[J]. Dig Endosc, 2012, 24(5): 299-308.
- [2] 巢齐常, 史维, 奚维东, 等. 内镜超声引导下对胰腺脓肿、肝脓肿的介入治疗[J]. 临床消化病杂志, 2010, 22(1): 54-55.
- [3] Seicean A, Stan-luga R, Badea R, et al. The safety of endoscopic ultrasonography-guided drainage of pancreatic fluid collections without fluoroscopic control: a single tertiary center experience[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2011, 20(1): 39-45.
- [4] 张文颖, 金震. 内镜超声在胰腺假性囊肿和胰腺脓肿治疗中的应用[J]. 中国医刊, 2013, 48(4): 5-7.
- [5] 徐浩铜. 急性胰腺炎伴胰周积液向胸腔引流通道的影像解剖学研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.
- [6] 李凤舞, 王红. 急性坏死性胰腺炎感染期的诊断与治疗进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(10): 812-815.
- [7] 黄义球. 急性重症胰腺炎早期并发症的观察与护理研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(34): 519-520.
- [8] 吴兴茂, 吉凯强, 汪海源, 等. 全肠内营养对急性重症胰腺炎的胰腺坏死性感染的预防作用的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(4): 101-104.
- [9] Puri R, Mishra SR, Thandassery RB, et al. Outcome and complications of endoscopic ultrasound guided pancreatic pseudocyst drainage using combined endoprosthesis and naso-cystic drain [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(4): 722-727.
- [10] 雷若庆, 王庆刚, 张中文. 基于全面考虑制定急性胰腺炎胰腺坏死感染与脓肿防治的整体方案[J]. 肝胆外科杂志, 2012, 20(2): 150-151.
- [11] Penn DE, Draganov PV, Wash MS, et al. Prospective evaluation of the use of fully covered self-expanding metal stents for EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(3): 679-684.
- [12] 王华, 汪涛, 汤礼军. 超声引导穿刺引流联合胆道镜清创治疗重症急性胰腺炎胰周脓肿[J]. 复旦学报, 2012, 39(1): 107-110.

收稿日期: 2013-12-03

急性肾盂肾炎并发急性肾损伤 14 例临床分析

黄美春, 胡岗, 陈钦, 丁慧登, 韩文伦, 张仙珍, 钟瑜, 朱芸芸, 鲁盈

摘要: **目的** 分析急性肾盂肾炎并发急性肾损伤(AKI)患者的临床特点。**方法** 回顾性分析浙江省立同德医院肾内科2010年1月—2013年1月住院的14例急性肾盂肾炎并发急性肾损伤患者临床资料。**结果** 并发急性肾损伤14例(11.0%),男1例,女13例;平均年龄(59.43±22.30)岁;基础疾病7例;B超泌尿系异常5例;使用肾损药物4例;血容量不足1例;最高体温平均(38.74±1.21)℃;治疗前血白细胞平均(12.91±4.49)×10⁹/L;中性粒细胞比例:(85.23±9.63)%,超敏CRP(125.6±125.9)mg/L,治疗前α-微球蛋白平均(50.19±22.24)mg/L,治疗前血肌酐平均(178.93±113.86)μmol/L,尿培养阳性6例(42.9%),大肠埃希菌3例,肺炎克雷伯杆菌1例,尿肠球菌1例,产气肠杆菌1例。13例患者抗感染治疗肌酐恢复基础水平,1例患者抗生素联合甲基强的松龙治疗恢复正常。**结论** 并发AKI并非少见,且程度重,更易发生在年龄较大、有泌尿系异常、感染重的患者。早期、有效抗感染治疗多数肾功能快速恢复,但少数需联合激素治疗。

关键词: 急性肾盂肾炎;急性肾损伤;临床分析

中图分类号: R692.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0914-03

Clinical analysis of 14 patients with acute kidney injury from acute pyelonephritis HUANG Mei-chun, HU Gang, CHEN Qin, et al. Department of Nephrology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China

Abstract: Objective To analysis the clinical characteristics of patients with acute kidney injury(AKI) from acute pyelonephritis. **Methods** The clinical data of 14 patients with AKI from acute pyelonephritis from January 2010 to January 2013 were retrospectively studied. **Results** Among 14 patients, 1 was male and 13 were female with an average age of (59.43±22.30) years old. 7 cases were with an underlying disease; 5 cases were with urinary tract abnormalities by ultrasound; 4 cases were with drug history of renal damage medicine; 1 case was with hypovolemia; The average temperature was (38.74±1.21)℃. Before the treatment, the average WBC count was (12.91±4.49)×10⁹/L, in which the percentage of neutrophils was (85.23±9.63)%; The level of C-reactive protein was (125.6±125.9)mg/L, α-microglobulin (α-MG) was (50.19±22.24)mg/L, and serum creatinine(sCr) was (178.93±113.86)μmol/L. A positive urine culture was found in 6 cases(42.9%), in which 3 cases were Escherichia coli, 1 case Klebsiella pneumoniae, 1 case Enterococcus faecium and 1 case Enterobacter aerogenes. The levels of sCr in 13 cases recovered by Antimicrobial therapy, 1 case received antibiotic and steroid therapy. **Conclusion** AKI is common and serious in old patients with urinary abnormalities or severe infection. The early and effective antimicrobial therapy can improve the renal function, the combined steroid is necessary in some cases.

Key words: Acute pyelonephritis; Acute kidney injury; Clinical analysis

急性肾盂肾炎在女性患者是一种很常见的泌尿系感染疾病,主要是细菌侵犯肾上皮细胞,致肾盂黏膜和实质感染。可出现肾脏脓肿、败血症、感染性休克等并发症^[1],也可导致急性肾损伤,但目前并发急性肾损伤这方面国内外临床文献报道较少。本研究就2010—2013年急性肾盂肾炎并发急性肾损伤14例患者进行临床统计分析,从而探讨临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 根据急性肾盂肾炎和急性肾损伤的诊断标准,急性肾损伤诊断标准:符合以下情况之一者即可被确诊,①48 h内血肌酐升高≥26.5 μmol/L;②确认或推测7 d内血肌酐升高≥1.5倍;③尿路<0.5 ml/(kg·h)时间持续6 h以上^[2-3]。收集浙江省立同德医院肾内科2010年1月—2013年1月急性肾盂肾炎住院患者共127例,发现并发急性肾损伤14例,最高肌酐493 μmol/L,达到急性肾损伤3期。

1.2 研究方法 回顾性分析急性肾盂肾炎并发急性

肾损伤14例患者的既往病史、临床表现、实验室检查、辅助检查、主要治疗方案、疗效等临床资料。

1.3 统计学方法 采用SPSS 15.0医学统计软件,计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用单样本 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 并发急性肾损伤患者14例,占11.0%。其中男性1例,女性13例;年龄25~91岁,平均(59.43±22.30)岁;基础疾病7例,其中慢性肾脏病2例;泌尿系B超异常5例,其中泌尿系结石2例,前列腺增生2例,膀胱造瘘1例;使用肾损药物4例,其中2例用过依替米星2 d,2例用过消炎镇痛药2 d;血容量不足1例;血肌酐102~493 μmol/L,平均(178.93±113.86)μmol/L。

2.2 并发急性肾损伤和非急性肾损伤的临床资料比较分析 并发急性肾损伤和非急性肾损伤比较,年龄、泌尿系B超异常、血白细胞计数、中性粒细胞比例、超敏CRP有统计学差异($P < 0.05$),败血症、基础疾病及肾损药物比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

作者单位:310012 杭州市,浙江省立同德医院肾内科

通讯作者:黄美春, E-mail: mecheleyu@163.com

2.3 感染微生物分析 非急性肾损伤患者尿培养阳性 39 例,阳性率 34.5%,大肠埃希菌 37 例(94.9%),其中超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)阴性 22 例(占 56.4%),ESBL 阳性 15 例(38.5%);其它为铜绿假单胞菌 1 例、肺炎克雷伯杆菌 1 例。急性肾损伤患者尿培养阳性 6 例,阳性率 42.9%,大肠埃希菌 3 例(50.0%),其它为肺炎克雷伯杆菌 1 例、屎肠球菌 1 例、产气肠杆菌 1 例,多重耐药菌比例增加。血培养微生物分析,非急性肾损伤组阳性 13 例,阳性率 11.5%,

都为大肠埃希菌(ESBL 阴性 10 例;ESBL 阳性 3 例);急性肾损伤组阳性 4 例,阳性率 28.6%,其中大肠埃希菌 3 例,肺炎克雷伯杆菌 1 例。药敏试验大肠埃希菌对二代头孢、喹诺酮类等均敏感;ESBL 阳性 15 例,对二代头孢、喹诺酮类耐药,对特治星敏感;铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、产气肠杆菌、屎肠球菌为多重耐药菌。2 组比较病原菌均以大肠埃希菌为主(ESBL 阴性占多数),为敏感菌,对多种抗生素敏感,但在并发急性肾损伤组多重耐药菌比例明显升高。

表 1 急性肾损伤和非急性肾损伤组急性肾盂肾炎患者的临床特征比较分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(M/F)	基础疾病(例)	B超(例)	肾损药物(例)	最高体温(°C)	血白细胞($10^9/L$)	中性粒细胞比例(%)	超敏 CRP(mg/L)
非急性肾损伤组	113	44.23 ± 19.27	10/103	33	13	23	38.44 ± 0.99	10.70 ± 3.71	77.78 ± 13.40	69.81 ± 43.82
急性肾损伤组	14	59.43 ± 22.30 ^a	1/13	7	5 ^a	4	38.74 ± 1.21	12.91 ± 4.49 ^a	85.23 ± 9.63 ^a	125.60 ± 125.90 ^a
P 值		0.007	0.830	0.114	0.014	0.717	0.288	0.042	0.046	0.001

组别	例数	治疗前 Cr($\mu\text{mol/L}$)	治疗后 Cr($\mu\text{mol/L}$)	治疗前 α -MG(mg/L)	治疗后 α -MG(mg/L)	尿培养(n,%)	血培养(n,%)
非急性肾损伤组	113	78.68 ± 11.38	75.93 ± 12.13	17.59 ± 5.66	12.38 ± 4.54	39(34.51)	13(11.40)
急性肾损伤组	14	178.93 ± 113.86 ^a	87.93 ± 34.12	50.19 ± 22.24 ^a	17.97 ± 5.63 ^a	6(42.85)	4(28.50)
P 值		0.000	0.240	0.000	0.000	0.538	0.077

注:与非急性肾损伤组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 疗效分析 14 例并发急性肾损伤患者经抗感染治疗 1 周有 13 例血肌酐降至患病前基础水平,其中 1 例患者血肌酐仍逐渐升高,经联合甲基强的松龙 20 mg/d 治疗 1 周后血肌酐降至正常水平; α -MG 下降至(17.97 ± 5.63) mg/L。非急性肾损伤患者治疗后 α -MG 降至(12.38 ± 4.54) mg/L,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。115 例(90.6%)急性肾盂肾炎患者经 2 周抗感染治疗后,尿白细胞和洁尿培养复查阴性,其它 2 例患者临床症状消失,尿白细胞仍然阳性。

3 讨论

急性肾盂肾炎至今仍是一种女性常见的泌尿系感染疾病,但随着医学的发展,急性肾盂肾炎的肾周脓肿、感染性休克、败血症并发症明显减少^[4-5],预后明显改善。但目前临床上发现急性肾盂肾炎并发急性肾损伤并不少见,本研究中发现占 11.0%,且最高肌酐达 493 $\mu\text{mol/L}$,而对于急性肾损伤的病因有时临床上很难区别是由于缺血、毒素导致的急性肾小管坏死或肾乳头坏死还是药物、感染导致的急性间质性肾炎,而泌尿系感染给肾穿病理检查带来困难,从而影响治疗的选择。所以这方面值得临床重视和研究,目前国内外对这方面的临床研究较少。因此,本研究就急性肾盂肾炎并发急性肾损伤进行了临床分析。

国内外研究发现,急性肾盂肾炎出现急性肾损伤通常与怀孕、孤立肾、留置导尿、免疫功能低下、非甾体消炎镇痛药、血容量不足有关,也有少部分病因与药物、感染导致的急性间质性肾炎有关^[6-7]。即刻、有效的抗感染治疗和一些诱发因素的去除,大多数患者肾功能能恢复正常。2013 年 CHEN Wei 等^[8]报道 1 例肺炎克雷伯杆菌引起急性肾盂肾炎并发急性肾功能衰竭,Cr 最高 1073.0 $\mu\text{mol/L}$,病理为急性感染性间质性肾炎,经早期有效抗感染治疗,肾功能恢复正常,随访 7 年均正常,说明早期、有效抗感染治疗的重要性。但

是也有少数患者抗感染治疗后肾功能不能改善或不能恢复正常,而且急性肾盂肾炎后肾脏疤痕形成对肾功能长期的影响可能也不能低估,炎症浸润致局部和系统的细胞因子表达对急性肾损伤及肾脏疤痕的形成起了重要作用。2012 年 Ming-Yuan Hong 等^[9]研究发现,尿巨噬细胞移动抑制因子可能是并发急性肾损伤的潜在生物标记物。所以,有研究发现激素联合抗生素治疗能改善急性肾盂肾炎相关急性肾损伤及感染后肾脏疤痕的形成。2010 年 Tarik Houssaini Sqalli 等^[10]研究发现,在急性细菌性肾盂肾炎并发急性肾损伤,当有效抗感染治疗肾功能不能改善时建议联合激素治疗。2011 年 Husain S 等研究发现^[11],急性肾盂肾炎导致急性肾损伤在排除了低血压、肾毒性制剂、非甾体镇痛剂、免疫抑制剂、泌尿系梗阻、其它结构异常因素,抗感染联合短期的激素治疗,必要时透析过渡,肾功能可恢复正常。

本研究发现急性肾盂肾炎并发急性肾损伤以女性多见,仅 1 例男性患者,有前列腺增生基础病。急性肾损伤更易发生在年龄较大、有泌尿系 B 超异常、感染较重患者。 α -微球蛋白水平明显升高,说明有急性肾小管间质病变。血肌酐经积极抗感染治疗 1 周后 13 例患者降至患病前基础水平,1 例患者血肌酐逐渐升高,最高达 353 $\mu\text{mol/L}$,经联合甲基强的松龙 20 mg/d 治疗 1 周后降至正常水平; α 微球蛋白水平也随之明显下降,但仍较非急性肾损伤患者高。总抗感染疗程 2 周,合并败血症者 4 周,这与国外的治疗意见一致,2012 年 Nicolle LE^[12]提出了急性肾盂肾炎最小剂量抗感染治疗,不少于 7 d 的疗程。微生物分析发现非急性肾损伤组大肠埃希菌占 94.9%,急性肾损伤组占 50.0%,以 ESBL 阴性为主,药敏显示对多种抗生素敏感。这与国外文献报道大肠埃希菌占 70%~90% 相一致^[13]。但急性肾损伤组肺炎克雷伯杆菌、产气肠杆

菌、尿肠球菌比例明显升高,占 50.0%,且药敏表现为 3 类以上抗生素同时耐药,为多重耐药菌。所以,对于并发急性肾损伤患者,因年纪偏大,且易感因素多,病原菌中 ESBL 阳性大肠埃希菌和多重耐药菌比例明显增多,故更应积极做病原学检查,及时调整,选择敏感、有效抗生素,能更快控制感染及有益于肾功能恢复,减少老年患者透析的风险。

所以,本研究推论急性肾盂肾炎并发急性肾损伤并非少见,且肾损伤程度重,更易发生在年龄较大、有泌尿系 B 超异常、感染较重患者,对这些患者尤其注意肾损伤药物和血容量不足情况。早期、有效抗感染治疗大多数患者肾功能快速恢复,但在感染控制而肾功能不能改善情况下考虑急性间质性肾炎可能,需联合激素治疗。本研究具有重要临床指导意义,但是一个回顾性的、单中心的临床研究,病例数有限,且急性肾损伤患者影响结果因素多,故存在不足之处,还需要进一步临床研究来探讨和证实。

参考文献

[1] 吕建明,吕建阳,刘晨波,等.急性肾盂肾炎合并肾脓肿 14 例[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(1):10-11.
 [2] 王金,金讯波.急性肾盂肾炎的诊治[J].中国临床医生,2010,38(1):9-11.
 [3] 2012 KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. Official Journal of The International Society of Nephrology, 2012,2(1):2-141.
 [4] Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Epidemiology and prognostic de-

terminants of bacteremic acute pyelonephritis in women[J]. J Infect, 2013,66(2):193-196.
 [5] Shields J, Maxwell AP. Acute pyelonephritis can have serious complications[J]. Practitioner, 2010, 254(1728):19, 21, 23-24.
 [6] Hoppes T, Tehrani T, Solomon R, et al. Acute bacterial pyelonephritis resulting in acute kidney failure: a complication of chronic non-steroidal anti-inflammatory drug use [J]. Nephrology (Carlton), 2009, 14(1):135-136.
 [7] Nwoko R, Plecas D, Garovic VD. Acute kidney injury in the pregnant patient[J]. Clin Nephrol, 2012, 78(6):478-486.
 [8] CHEN Wei. Unusual cause of acute renal failure from acute pyelonephritis due to Klebsiella pneumoniae in a young woman[J]. Chinese Medical Journal, 2013, 126(8):1597-1597.
 [9] Ming-Yuan Hong, Chin-Chung Tseng, Chia-Chang Chuang, et al. Urinary Macrophage Migration Inhibitory Factor Serves as a Potential Biomarker for Acute Kidney Injury in Patients with Acute Pyelonephritis [J]. Mediators of Inflammation, 2012, 27(6):663-669.
 [10] Tarik Houssaini Sqalli, Hakim Hamzaoui, Elsa Guiard, et al. Severe Renal Failure in Acute Bacterial Pyelonephritis; Do not Forget Corticosteroids[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21(1):118-122.
 [11] Husain S, Alroumoh M, Mohan P, et al. Acute kidney injury from pyelonephritis in an elderly man; case report[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(3):925-928.
 [12] Nicolle LE. Minimum antimicrobial treatment for acute pyelonephritis [J]. Lancet, 2012, 380(9840):452-453.
 [13] Prabhu A, Taylor P, Konecny P, et al. Pyelonephritis: What are the present day causative organisms and antibiotic susceptibilities [J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(6):463-467.

收稿日期:2013-09-24

(上接第 861 页)

制的临床研究。因此,在本研究通过对小样本的病例进行临床对照研究,研究的结果提示试验前符合急性弥漫性腹膜炎病例的外周血均有 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 表达,而经相同疗程治疗后,血必净组的 TLR2 mRNA 和 TLR4 mRNA 表达明显下降,提示血必净可能通过调节相关 TLR 的表达,抑制了细胞内信号的传导,从而减少了炎症介质的释放,在一定程度上减轻了炎症反应的瀑布式失控,从而避免了多脏器功能损伤的发生。但是血必净为复方制剂,其作用的多靶点的特征,提示其临床疗效的发挥可能也通过其他通道而起作用,因此,积极全面的探索其作用靶点,对于提高临床疗效及了解本病的发生机制都有良好的作用。

总之,目前在临床上针对急危重症患者治疗上可给予应用血必净注射液在常规治疗的基础上联合应用,鉴于本注射液可在一定程度上有效提高重症患者的免疫系统功能,下调炎症细胞释放炎症介质,从而减轻炎症反应,保护患者细胞、组织及器官功能,避免多脏器功能障碍或多脏器功能衰竭的发生,提高患者生活质量,在一定程度上降低了病死率^[14],因此,值得在临床上推广应用。

参考文献

[1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6):1644-1655.
 [2] Choi KC, Hwang JM, Bang SJ, et al. Chloroform extract of alfalfa

(Medicago sativa) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by down regulating ERK/NF-κB signaling and cytokine production [J]. J Med Food, 2013, 16(5):410-420.
 [3] 王晓明,王煜,刘海军.血必净注射液治疗全身炎症反应综合征疗效观察[J].实用药物与临床,2012,15(11):761-763.
 [4] 李雨,张旋.全身炎症反应综合征治疗概况[J].中国医学创新, 2013,10(24):150-152.
 [5] 吴玉莹,刘晓新.血必净注射液的抗炎作用机制研究进展[J].检验医学与临床,2013,10(15):2030-2031.
 [6] 王华,彭燕.血必净注射液治疗脓毒症的临床观察[J].宁夏医科大学学报,2010,32(2):274-276.
 [7] 王其林,温雅丽,邓建军,等.血必净注射液对脓毒症患者应激性高血糖反应的影响[J].当代医学,2010,16(4):129-130.
 [8] 冀兰鑫,黄浩,姜民,等.HPLC 测定血必净注射液内 11 种主要成分[J].中国中药杂志,2010,35(18):2395-2398.
 [9] 王晓菲,臧宝霞,吴伟,等.羟基红花黄色素 A 对 LPS 所致内皮细胞损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2011,36(12):1650.
 [10] 杨小虎,王丹丹,朱彦.羟基红花黄色素 A 的现代研究新进展[J].湖南中医药大学学报,2013,33(3):102-106.
 [11] 刘鸿翔,南勇,诸俊欢,等.血必净注射液治疗脓毒症的疗效分析[J].临床急诊杂志,2013,14(2):56-58.
 [12] 刘大奎.血必净注射液治疗严重脓毒症疗效及对血清 IL-6、IL-10 水平影响临床研究[J].新中医,2013,45(1):31-33.
 [13] 刘大奎.血必净注射液对重症急性胰腺炎治疗中炎症因子的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(5):379-382.
 [14] 覃智芳.血必净在危重症患者治疗过程中的干预作用研究[J].内蒙古中医药,2014,33(1):49.

收稿日期:2013-12-09

· 全科医学论著 ·

不同剂量 B 族维生素对高同型半胱氨酸血症 脑梗死患者的二级预防作用

詹建梅, 林海燕, 王进华

摘要: **目的** 探讨不同剂量 B 族维生素对高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, Hhcy) 脑梗死患者二级预防的作用。**方法** 采用随机对照法, 将 900 例 Hhcy 脑梗死患者分为大剂量 B 族维生素干预组 300 例 (口服叶酸 25 mg, 甲钴胺 500 μg, 维生素 B₆ 30 mg, 均为 2 次/d), 小剂量 B 族维生素干预组 300 例 (口服叶酸 2.5 mg, 甲钴胺 500 μg, 维生素 B₆ 30 mg, 均为 1 次/d) 和对照组 300 例, 随访 1 年, 观察不同剂量 B 族维生素联合应用对脑梗死症状性复发与影像学再发的二级预防作用, 记录试验期间血浆总同型半胱氨酸 (total homocysteine, tHcy) 水平。**结果** B 族维生素干预可显著降低患者血浆 tHcy 水平, 且大剂量 B 族维生素干预组比小剂量 B 族维生素干预组更明显, 但对脑梗死症状性复发和影像学再发大剂量 B 族维生素干预组和小剂量 B 族维生素干预组均无明显降低。**结论** B 族维生素可降低 Hhcy 脑梗死患者的血浆 tHcy 水平, 但未能证实 B 族维生素干预对 Hhcy 脑梗死患者二级预防有益。

关键词: 脑梗死; 高同型半胱氨酸血症; B 族维生素; 二级预防

中图分类号: R743.33 R591.42 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0917-03

Effect of vitamin B therapy on recurrent stroke in patients with ischemic stroke and hyperhomocysteinemia

ZHAN Jian-mei, LIN Hai-yan, WANG Jin-hua. Department of Neurology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To investigate effect of vitamin B therapy on recurrent stroke in patients with ischemic stroke and hyperhomocysteinemia (Hhcy). **Methods** A randomized control study was carried out in 900 ischemic stroke with Hhcy. They were assigned to large dose of B vitamins treatment group (folic acid 2.5 mg, bid, B₁₂ 500 μg, bid, B₆ 30 mg, bid, n = 300), small dose of B vitamins treatment group (folic acid 2.5 mg, qd, B₁₂ 500 μg, qd, B₆ 30 mg, qd, n = 300) and control group (not administrated with VB, n = 300). The follow up was 1 year. The effects of different dose of B vitamins on the recurrent stroke were recorded. Total homocysteine (tHcy) level were detected during the treatment. **Results** B vitamins intervention can significantly reduce plasma tHcy level in patients with ischemic stroke, and more obviously in the large dose of B vitamins treatment group. Both large and small dose B vitamins treatment cannot significantly reduce the recurrent rate of cerebral infarction or improve the radiographic manifestation of infarct area. **Conclusion** B vitamins treatment can decrease the serum level of tHcy in patients with ischemic stroke and hyperhomocysteinemia, but has not certain prevention for the recurrent stroke.

Key words: Brain infarction; Hyperhomocysteinemia; Vitamin B; Secondary prevention

高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, Hhcy) 是动脉粥样硬化性疾病独立的危险因素, 流行病学研究发现升高的血浆总同型半胱氨酸 (total homocysteine, tHcy) 水平与脑梗死发生和复发相关^[1-3]。近年来, 临床研究多关注于降低 Hcy 水平以进行脑梗死后二级预防。2010 年颁布的我国脑卒中防治指南推荐应用多种 B 族维生素干预 Hhcy^[4-5], 以降低 Hhcy 脑梗死复发的风险。但降低同型半胱氨酸是否可以降低脑卒中复发证据尚不充分。因此, 本研究对不同剂量 B 族维生素对 Hhcy 脑梗死患者的二级预防作用进行研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2009 年 1 月—2012 年 12 月我院神经内科住院的急性脑梗死伴 Hhcy 患者连续病例 900 例, 其中男性 460 例, 女性 440 例, 年龄 48~79 岁, 平均 (60.23 ± 10.54) 岁。将上述 900 例急性脑梗死伴

Hhcy 患者随机分为大剂量 B 族维生素干预组, 小剂量 B 族维生素干预组和对照组, 每组 300 例。所有患者均为发病后 7 d 入院, 全部经头颅 CT 或 MRI 证实有新鲜梗死灶, 且美国国立卫生研究卒中量表 (NIH-SS) 的评分 < 22 分, 诊断符合全国脑血管病诊断标准^[6], 并获得患者本人或家属的知情同意。排除合并肿瘤、肾功能不全、糖尿病、甲状腺功能异常的患者。

1.2 干预药物及预后评价 大剂量 B 族维生素干预组患者在常规二级预防基础上加大剂量 B 族维生素, 即口服叶酸 (由常州制药厂有限公司生产, 批号: 国药准字 H32023302) 2.5 mg, 甲钴胺 (由卫材中国药业有限公司生产, 批号: 国药准字 H20030812) 500 μg, 维生素 B₆ (由浙江瑞新药业股份有限公司生产, 批号: 国药准字 H33021137) 30 mg, 均为 2 次/d。小剂量 B 族维生素干预组患者在常规二级预防基础上加用小剂量 B 族维生素, 即口服叶酸 2.5 mg、甲钴胺 500 μg、维生素 B₆ 30 mg, 均为 1 次/d。对照组仅采用除 B 族维生素外的常规二级预防治疗。3 组患者平行定期随访观察, 记录患者入组时, 干预后 3 个月、6 个月、12 个月的

作者单位: 324000 浙江省衢州市人民医院神经内科

通讯作者: 詹建梅, E-mail: xiaohei904@163.com

空腹血浆 tHcy 水平,记录患者入组后 1 年内发生有症状的脑梗死复发及经头颅 CT 或 MRI 证实的无临床症状新出现的脑梗死病灶的发生情况。

1.3 检测方法 全部受检者均于清晨从肘静脉采血 2 ml,以 5% 的 EDTA 抗凝,4 °C 下 1 h 内以 3000 r/min 离心 10 min,分离血浆标本置 -20 °C 保存待测。采用北京万泰德瑞诊断技术有限公司生产的同型半胱氨酸检测试剂盒(酶法)检测血浆 tHcy 水平。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,多组间比较

采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床基本资料的比较 大剂量 B 族维生素干预组、小剂量 B 族维生素干预组与对照组在入组例数、年龄、性别、吸烟和饮酒史、合并疾病、体质指数、空腹血浆 tHcy 等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组临床基线资料比较($n_i = 300, n, \%$)

组别	年龄(岁)	女性	吸烟	饮酒	高血压	心脏病	糖尿病
大剂量 B 族维生素干预组	63.45 ± 9.69	141(47.0)	132(44.0)	94(31.3)	211(70.3)	31(10.3)	41(13.7)
小剂量 B 族维生素干预组	64.50 ± 8.97	151(50.3)	135(45.0)	97(32.3)	219(73.0)	30(10.0)	42(14.0)
对照组	63.52 ± 9.12	146(48.7)	129(43.0)	92(30.7)	217(72.3)	32(10.7)	40(13.3)
<i>F</i> 值或 χ^2 值	0.92 ^a	0.67	0.24	0.20	0.14	0.07	0.06
<i>P</i> 值	0.41	0.72	0.89	0.91	0.94	0.97	0.97

组别	高脂血症	颈动脉狭窄	BMI(kg/m ²)	tHcy(μmol/L)	NIHSS(分)	BI(分)
大剂量 B 族维生素干预组	97(32.3)	35(11.7)	24.12 ± 2.11	19.52 ± 5.51	5.97 ± 3.56	67.9 ± 17.7
小剂量 B 族维生素干预组	95(31.7)	37(12.3)	24.32 ± 2.09	19.47 ± 4.97	5.87 ± 2.98	66.8 ± 17.2
对照组	99(33.0)	35(11.7)	23.95 ± 1.88	19.58 ± 5.03	5.92 ± 2.56	67.2 ± 18.2
<i>F</i> 值或 χ^2 值	0.12	0.09	1.14 ^a	0.42 ^a	0.41 ^a	1.13 ^a
<i>P</i> 值	0.94	0.96	0.26	0.63	0.65	0.25

注:^a为 *F* 值。

2.2 3 组血浆 tHcy 水平的比较 与对照组比较,大剂量和小剂量 B 族维生素干预组血浆 tHcy 水平显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);大剂量 B 族维生素干预组比小剂量 B 族维生素干预组降低血浆 tHcy 幅度更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 3 组不同时间血浆 tHcy 水平的比较
($n_i = 300, \bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	基线	3个月	6个月	12个月
大剂量 B 族维生素干预组	19.52 ± 5.51	15.48 ± 4.02	14.20 ± 3.96	13.67 ± 2.79
小剂量 B 族维生素干预组	19.47 ± 4.97	16.71 ± 4.20	15.90 ± 3.35	14.88 ± 3.12
对照组	19.58 ± 5.03	19.49 ± 4.98	19.37 ± 4.25	19.20 ± 4.27
<i>F</i> 值	0.42	9.98	4.64	4.65
<i>P</i> 值	0.63	0.00	0.01	0.01

2.3 3 组脑梗死复发的比较 随访 1 年期间,大剂量和小剂量 B 族维生素干预组及对照组在症状、影像和总体复发率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 3 组脑梗死复发的比较($n_i = 300, n, \%$)

组别	症状复发	影像复发	总体复发
大剂量 B 族维生素干预组	19(6.3)	8(2.7)	27(9.0)
小剂量 B 族维生素干预组	21(7.0)	8(2.7)	29(9.7)
对照组	22(7.3)	9(3.0)	31(10.3)
χ^2 值	0.24	0.08	0.31
<i>P</i> 值	0.87	0.96	0.86

3 讨论

脑梗死又称缺血性脑卒中,主要是由于供应脑部血液的动脉出现粥样硬化和血栓形成,使管腔狭窄甚至闭塞,导致局灶性急性脑供血不足而发病;也有因异常物体沿血液循环进入脑动脉或供应脑血液循环的颈

部动脉,造成血流阻断或血流量骤减而产生相应支配区域脑组织软化坏死。脑梗死具有高患病率、高病死率、高致残率和高复发率的特点,是一种严重危害人类健康的全球性问题,其已成为我国国民第 1 位的死因,病死率高于欧美国家 4 ~ 5 倍,是脑血管病中危害性最大的疾病^[7]。因此,脑梗死已成为重大的公共卫生问题。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是体内三种含硫氨基酸之一,是体内蛋氨酸循环的正常代谢产物,蛋氨酸向 Hcy 转化的过程是人体内唯一的一甲基来源,Hcy 是能量代谢和许多需甲基化反应的重要中间产物^[8-10]。正常空腹状态下,Hcy 血浆浓度为 5 ~ 15 μmol/L,遗传或获得性因素使得 Hcy 浓度持续高于 ≥ 15 μmol/L,即为“高同型半胱氨酸血症(Hhcy)”。Hcy 在细胞内代谢途径有 3 条^[11]:①再甲基氧化途径,此途径以维生素 B₁₂ 作为辅酶,使 Hcy 与 5-甲基四氢叶酸合成蛋氨酸和四氢叶酸,因此体内甲基 B₁₂ 是影响血浆 Hcy 水平的重要因素。②转硫化途径,此途径以维生素 B₆ 为辅酶,继而形成半胱氨酸,然后分解为丙酮酸、硫酸和水。③直接释放到细胞外液。维生素 B₁₂ 在 Hcy 生成蛋氨酸的过程中直接起辅酶作用。本研究结果显示,B 族维生素干预可显著降低 Hhcy 脑梗死患者的血浆 tHcy 水平,大剂量 B 族维生素干预较小剂量 B 族维生素干预降低患者血浆 tHcy 水平更明显。

研究表明 Hcy 水平和卒中事件之间呈一种逐级的线型相关,即剂量依赖关系,Hcy 每增加 5 μmol/L,卒中中事件约增加 1/3^[12-13]。Hcy 增高导致脑血管病的可能机制有^[14-15]:①Hcy 通过其硫基发生自氧化,促进过氧化氢和氧自由基的生成,引起血管内皮细胞损

伤,造成血管内皮细胞骨架结构发生变化,加速低密度脂蛋白氧化,增加泡沫细胞的形成,易使血管内壁增厚,甚至形成闭塞。②Hcy可以抑制谷胱甘肽过氧化酶的活性,通过促进过氧化物的形成,抑制其代谢灭活而导致血管内皮损伤。③Hcy可以通过诱导细胞粘附分子和趋化因子的表达促进动脉粥样硬化形成。④Hcy还可以通过改变内皮细胞抗血栓特性,改变血液成分如血小板、凝血因子及抗凝血成分而导致血栓前状态。⑤高浓度Hcy会影响体内许多物质如蛋白质、核酸、多糖、儿茶酚胺类和胆碱的甲基化过程,甲基化能力的降低影响细胞的发育、分化。目前,广泛认同高同型半胱氨酸血症是血栓形成倾向的独立危险因素^[16-17]。因此,降低体内hHcy的水平,以减少血栓的形成。

叶酸、维生素B₆和维生素B₁₂等B族维生素是体内Hcy代谢的重要调节因子。许多研究表明他们可以显著降低血浆的Hcy水平。首先叶酸经过一系列的甲基化后生成四氢叶酸,5-甲基四氢叶酸将甲基提供给维生素B₁₂,维生素B₁₂是蛋氨酸合成酶的辅酶,Hcy在蛋氨酸合成酶的作用下参与甲基化转变为蛋氨酸,同时叶酸参与蛋氨酸转化为S-腺苷蛋氨酸的过程。因此,对于hHcy患者应补充B族维生素,以帮助体内hHcy的分解,减少其危害。VISP研究是探讨Hhcy与缺血卒中之间关系的第一个国际大规模干预研究,结果补充低剂量的维生素B与补充高剂量维生素B同型半胱氨酸浓度降低更明显,但没有降低终点事件(脑梗死、心肌梗死、死亡)的发生。本研究显示虽然B族维生素干预可显著降低Hhcy脑梗死患者的血浆tHcy水平,且大剂量B族维生素干预较小B族维生素干预降低的患者血浆tHcy水平更明显,同时发现补充多种B族维生素对脑梗死的症状性复发和非症状性影像学复发并无显著影响,其可能与本项研究样本数偏少和随访时间不够长有关^[18]。

参考文献

- [1] 洪雁. 同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化相关性研究[J]. 河北医学, 2013, 19(8): 1207-1209.
- [2] 占文明. 高同型半胱氨酸作为冠心病危险因素的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(4): 606-609.
- [3] Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study [J]. Arch Neurol, 2008, 65(5): 642-649.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 154-160.
- [5] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack; a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42(1): 227-276.
- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(10): 948-949.
- [7] 宁海春, 王连芹. 脑梗死二级预防的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(3): 237-239.
- [8] 徐艳红, 谢连红, 许嗣漪, 等. 叶酸、VitB₁₂干预对高Hcy的急性脑梗死近期预后的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(1): 20-24.
- [9] 陈学英, 郑淑云. 高同型半胱氨酸血症与心血管疾病关系及治疗研究进展[J]. 河北中医, 2012, 34(8): 1257-1259.
- [10] 程丝, 冯娟, 王宪. 高同型半胱氨酸血症治疗研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(5): 6.
- [11] 崔秀玉, 曹美芳, 孙华, 等. 同型半胱氨酸的代谢及其临床应用[J]. 医学检验与临床, 2008, 19(5): 71-72.
- [12] 张琛, 朱惠莲. B族维生素干预血浆同型半胱氨酸水平防治心脑血管疾病作用的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(1): 55-62.
- [13] 张艳, 刘露. 血清Hcy和Cys-C水平变化与卒中中发生的关系研究[J]. 四川医学, 2013, 34(9): 173-174.
- [14] 徐俊伟, 姜蓉. 叶酸和复合维生素B联合治疗脑梗死伴高同型半胱氨酸血症[J]. 医学信息, 2014, 27(3): 330.
- [15] 万会林. 探讨高同型半胱氨酸血症检测的临床意义[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(2): 87.
- [16] Božić-Mijovski M. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia [J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(Suppl 1): S89-S95.
- [17] Pettigrew LC, Bang H, Chambless LE, et al. Assessment of pre- and post-methionine load homocysteine for prediction of recurrent stroke and coronary artery disease in the Vita Intervention for Stroke Prevention Trial [J]. Atherosclerosis, 2008, 200(2): 345-349.
- [18] 朱炬, 张哲成, 张静, 等. B族维生素干预对高同型半胱氨酸血症脑梗死患者二级预防的作用[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(6): 396-399.

收稿日期: 2013-07-18

(上接第884页)

- [6] Sisik A, Kaya M, Bas G, et al. CEA and CA19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(7): 4289-4294.
- [7] Dilege E, Mihmanli M, Demir U, et al. Prognostic value of preoperative CEA and CA19-9 levels in resectable gastric cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(99-100): 674-677.
- [8] Cidón EU, Bustamante R. Gastric cancer: tumor markers as predictive factors for preoperative staging [J]. J Gastrointest Cancer, 2011, 42(3): 127-130.
- [9] Kim DH, Oh SJ, Oh CA, et al. The relationships between perioperative CEA, CA19-9 and CA72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy [J]. J Surg Oncol, 2011, 104(6): 585-591.
- [10] Mittal A, Gupta SP, Jha DK, et al. Impact of various tumor markers in prognosis of gastric cancer. A hospital based study from tertiary care hospital of Kathmandu valley [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3): 1965-1967.
- [11] 翟宏, 续薇. 血清CEA、CA125、CA19-9及CA72-4在胃癌诊断及复发监测中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(14): 1897-1899.
- [12] 余国行, 卿毅, 顾咸庆, 等. 血清多肿瘤标志物胃癌诊断判别方程的建立及其临床意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(3): 249-251.

收稿日期: 2013-10-10

老年乙肝患者肝硬化相关危险因素的评估

成炳祥, 陈红花, 庄莉

摘要: **目的** 探讨影响老年乙肝患者肝硬化发生的相关危险因素, 为老年乙肝患者肝硬化的防治提供理论依据。**方法** 选择128例老年乙肝后肝硬化患者作为肝硬化组, 96例老年乙肝患者作为对照组, 采用酶联免疫吸附剂测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)和聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)分析比较2组的HBV相关的血清学指标、HCV RNA检测及乙肝病毒前C/C基因变异检测结果, 采用Logistic回归进行老年乙肝后肝硬化危险因素的分析。**结果** 老年乙肝后肝硬化组HBeAg(+), 抗-HBe(+), HBV DNA、HVB和HCV重叠感染、乙肝病毒前C/C基因变异和饮酒史的检出率均显著高于对照组($P < 0.05$)。Logistic回归模型分析结果显示HBeAg($OR = 1.415$)、抗-HBe($OR = 1.273$)、HBV DNA($OR = 1.628$)、HVB和HCV重叠感染($OR = 1.247$)、乙肝病毒前C/C基因变异($OR = 1.159$)和饮酒史($OR = 1.355$)是老年乙肝患者肝硬化形成的主要危险因素。**结论** 老年乙肝患者肝硬化的主要危险因素包括HBeAg、抗-HBe、HBV DNA、HCV重叠感染、乙肝病毒前C/C基因变异和饮酒史, 在患者治疗过程中, 应针对性地进行治疗和指导, 使患者尽量减少由于这些因素的影响而导致的肝硬化。

关键词: 乙肝肝硬化; 老年人; 危险因素

中图分类号: R512.62 R525.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0920-03

Analysis of the risk factors of elderly patients with HBV-related hepatic cirrhosis CHENG Bing-xiang, CHEN Hong-hua, ZHUANG Li. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shaoxing Second Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of elderly patients with HBV-related hepatic cirrhosis, so as to provide the theoretical reference for the control of HBV-related hepatic cirrhosis. **Methods** We chose 128 elderly HBV-related hepatic cirrhosis patients as hepatic cirrhosis group and 96 HBV patients as control group. Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) and Polymerase Chain Reaction(PCR) were used to analyze the serological indexes related to HBV, HCV RNA and Hepatitis B virus pre-C/C gene mutant. Logistic regression was used to analyze the risk factors of elderly patients with HBV-related hepatic cirrhosis. **Results** The risk factors had higher detection rate in hepatic cirrhosis group than in control group($P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that HBeAg($OR = 1.415$), HBeAb($OR = 1.273$), HBV DNA($OR = 1.628$), overlapping infection by HBV and HCV($OR = 1.247$), Hepatitis B virus pre-C/C gene mutant($OR = 1.159$) and history of alcohol($OR = 1.355$) were the major risk factors leading to HBV-related hepatic cirrhosis in elderly patients($P < 0.05$). **Conclusion** HBV patients should be instructed to avoid the impact of these factors in the process of treatment.

Key words: HBV-related hepatic cirrhosis; Elderly patients; Risk factor

乙肝病毒(HBV)感染是全球性的公共卫生问题, 据世界性卫生组织报道, 全球约20亿人曾感染过HBV, 其中3.5亿人为慢性感染者, 每年约有100万人死于HBV感染所致的肝硬化、肝衰竭和原发性肝癌(HCC)^[1]。在我国, 肝炎后肝硬化约占所有肝硬化的3/4, 且几乎均与HBV感染有关。随着老龄化社会的来临, 老年HBV患者所占比例也越来越高。目前, 控制HBV肝硬化最有效的措施应是对导致乙肝患者肝硬化形成的主要危险因素采取积极的预防干预^[2]。本研究对老年乙肝患者肝硬化形成相关危险因素进行对比研究, 现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2009年7月—2012年8月在我院接受治疗的128例老年乙肝后肝硬化患者临床资

料。其中男性82例, 女性46例, 平均年龄(65.6 ± 5.9)岁。另随机选取96例未出现肝硬化的老年乙肝患者作为对照组。其中男性68例, 女性28例, 平均年龄(64.8 ± 5.6)岁。2组资料在受教育程度、职业等方面比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象均12 h后采集外周静脉血3 ml, 室温下静置1 h。然后置于离心机上, 3000 r/min离心15 min, 取上清(血清)置于保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测。

1.2 诊断标准 所有乙肝后肝硬化患者均符合《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准^[3]: 患者有明确的乙型肝炎病史; 血清胆红素明显升高, 血清酶明显升高; 有明显的肝功能减退及脾肿大、脾亢等表现; 肝脏组织学检测结果为肝硬化, 或者B超、CT、MRI等影像学检查提示有肝硬化的征象。

1.3 检查指标及方法

1.3.1 HBV相关的血清学指标 包括HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc, 采用上海科华实业生物技术有限公司的ELISA检测试剂盒, 所有操作均按试剂盒说明书进行操作。

基金项目: 浙江省卫生厅一般项目(201350072)

作者单位: 312000 浙江省绍兴第二医院肝胆胰外科(成炳祥, 陈红花); 310006 杭州市, 浙江大学附属第一医院肝胆外科(庄莉)

通讯作者: 陈红花, E-mail: chenbingxiangc@163.com

1.3.2 HBV DNA 检测 采用瑞士罗氏公司 Light-Cycler PCR 仪检测。PCR 扩增条件:先预变性 93 °C 60 s,然后 93 °C 30 s,60 °C 25 s,72 °C 30 s,扩增 20 个循环,最后 72 °C 延伸 30 s。采用 ASAP 专用软件自动分析,直接读取 HBV DNA 初始模板数。每次实验各设阳性对照,阴性对照和最大信号对照。

1.3.3 HCV RNA 检测 采用荧光定量 PCR 法检测。荧光定量 PCR 试剂由上海科华生物工程公司提供,所有操作均按试剂盒说明书进行操作。定量结果用拷贝/ml 表示,本检测灵敏度为 1000 拷贝/ml, >1000 拷贝/ml 为阳性。

1.3.4 乙肝病毒前 C/C 基因变异检测 酚氯法提取 HBV DNA 模板。经过 PCR 扩增,纯化。将纯化产物和引物加入测序试剂盒,置于 PE-PCR9600 经行测序

反应。产物经乙醇沉淀、变性处理后即 BECKMAN COULTER CEQ8000 测序仪进行测序。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,各组数据的组间差异的分析采用 *t* 检验,采用 Logistic 回归模型进行老年乙肝后肝硬化相关危险因素的多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年乙肝后肝硬化相关危险因素 数据结果显示(见表 1),老年乙肝后肝硬化组 HBeAg(+)、抗-HBe(+)、HBV DNA、HVB 和 HCV 重叠感染、乙肝病毒前 C/C 基因变异和饮酒史的检出率均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 老年乙肝后肝硬化相关危险因素检测情况(n,%)

组别	例数	HBsAg(+)	抗-HBs(+)	HBeAg(+)	抗-HBe(+)	抗-HBe	HBV DNA ($>10^5$ 拷贝/ml)	HCV 重叠感染	HBV 前 C/C 基因变异	饮酒史 (折合酒精 >20 g/d)
对照组	96	95(99.0)	3(3.1)	17(17.7)	15(15.6)	49(51.0)	29(30.2)	13(13.5)	42(43.8)	6(6.3)
肝硬化组	128	126(98.4)	3(2.3)	35(27.3)	31(24.2)	67(52.3)	74(57.8)	39(30.5)	72(56.3)	21(16.4)
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 老年乙肝后肝硬化相关危险因素 Logistic 回归分析 以有无老年乙肝后肝硬化为因变量,以 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、HBV DNA、HVB 和 HCV 重叠感染、乙肝病毒前 C/C 基因变异和饮酒史为自变量进行 Logistic 回归模型多因素分析。结果显示,HBeAg(+)、抗-HBe(+)、HBV DNA、HVB 和 HCV 重叠感染、乙肝病毒前 C/C 基因变异和饮酒史进入回归方程,提示 HBeAg(+)、抗-HBe(+)、HBV DNA、HVB 和 HCV 重叠感染、乙肝病毒前 C/C 基因变异和饮酒史为老年 NAFLD 的独立危险因素(表 2)。

表 2 老年乙肝后肝硬化相关危险因素的 Logistic 回归分析

因素	回归系数(β)	标准误(SE)	<i>P</i> 值	OR 值
HBeAg(+)	0.467	0.172	0.000	1.415
抗-HBe(+)	0.563	0.145	0.000	1.273
HBV DNA	0.422	0.137	0.000	1.628
HCV 重叠感染	0.372	0.157	0.000	1.247
HBV 前 C/C 基因变异	0.615	0.164	0.000	1.159
饮酒史	0.354	0.126	0.000	1.355

3 讨论

我国是慢性乙型肝炎高发国家,目前有超过 1 亿人为慢性乙型肝炎病毒感染者。流行病学资料显示,每年慢性乙肝演变成肝硬化的发生率为 0.4% ~ 14.2%。我国进入老龄化社会,且由于肝硬化的形成过程较缓慢,从肝纤维化演变为肝硬化之前要经历一段相当长的时间。因此,老年乙肝患者肝硬化的发生率和病死率是相当高的,加重整个社会经济负担及健康的压力^[4-5]。

HBV 是目前人类感染的最小的双链 DNA 病毒,它具有:①不完全双链环状结构;②所有调控序列均位于蛋白质编码区内;③利用重叠的开放读码框(open reading frame, ORF)编码多个蛋白质;④基因序列具有多变性。HBV 感染后导致乙肝后肝硬化的致病机制迄

今尚未完全阐明。目前的研究认为,乙肝导致肝硬化的主要机制是由于病毒的持续存在引起由人体免疫功能介导的肝细胞广泛变性和坏死,以及各种细胞因子作用于肝星状细胞,从而导致肝内纤维组织弥漫性增生^[6]。影响老年乙肝后肝硬化的因素很多。乙型肝炎病毒因素是目前公认的影响乙肝患者肝硬化最重要的因素之一^[7]。HBeAg 是 HBV 核壳蛋白的分泌型表现,是重要的调节免疫的功能蛋白。HBeAg 阳性多提示病毒复制活跃,而病毒复制活跃容易激发机体出现免疫清除,加重了肝脏炎症反应,导致肝细胞反复坏死和增殖,从而促进肝硬化形成^[8]。抗-HBe 长期阳性的慢性乙型肝炎患者,其肝硬化发生率显著增高,这可能于在抗-HBe 阳性的慢性乙型肝炎,感染的常是不能转译 HBeAg 的 HBV 变异株。包括缺乏 HBeAg 分泌的 HBV/前 C 终止密码子变异、X 编码区的 C 基因启动子变异和 C 基因的聚集变异。导致 HBV DNA 和肝细胞 DNA 发生整合,以及患者免疫耐性降低,免疫清除机制运作而使肝细胞发生长期慢性损伤有关。HBV DNA 即乙肝病毒的脱氧核糖核酸,是判断 HBV 感染、传染性强弱以及抗病毒治疗效果最直接、特异性强和灵敏性高的指标。有研究发现高 HBV DNA 滴度患者肝脏炎症反应较重,因而肝硬化的发生率也明显高于低 HBV DNA 滴度患者^[9]。张国顺等^[10]对乙型肝炎患者 5 年追踪随访发现,HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA 持续阳性是肝硬化发生的危险因素。

HCV 感染后可以在复制过程中可引起肝细胞结构和功能改变或干扰肝细胞蛋白合成来直接损伤肝细胞。此外 HCV 可以诱导机体对肝细胞的免疫病理损伤以及机体针对 HCV 某些病毒成分而发生自身免疫反应。目前的临床研究证实,HBV 和 HCV 的重叠感染可加速肝硬化的发展^[11-12]。大量的研究数据显示,慢性乙肝患者急性 HCV 感染时常以急性黄疸型肝炎的形式出现,且患者预后较差。其患者中(下转第 851 页)

血管性痴呆与外周血脑源性神经营养因子水平关联性的 Meta 分析

张雪红, 徐小红, 王晟东

摘要:目的 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在血管性痴呆(vascular dementia, VD)发生和病程变化过程中所起的作用受到越来越广泛的关注,但有关血管性痴呆与外周血 BDNF 水平关系的研究结果不尽相同。本研究通过 Meta 分析的方法,对血管性痴呆与外周血 BDNF 水平的关联性进行评价,探讨外周血 BDNF 水平变化对于血管性痴呆的临床意义。**方法** 计算机检索 Pubmed、Embase、中国期刊网(CNKI)、万方数据库(WANFANG DATA)、中国科技期刊数据库(VIP),并辅以文献追溯等方法收集 2013 年 8 月以前国内外公开发表的关于血管性痴呆患者外周血 BDNF 水平的病例对照研究文献,采用 Revman 4.2 软件进行 Meta 分析,分析的主要结局指标是病例组与对照组间合并的标准化均数差(standardized mean difference, SMD)。**结果** 共纳入 5 篇合格文献,累计 243 例病例和 317 例对照。血管性痴呆患者外周血 BDNF 水平显著低于对照组,其合并 SMD 值及其 95% 置信区间为 $-0.50 (-0.68, -0.33)$ 。**结论** BDNF 是血管性痴呆潜在的一个生物标记分子,但其病因关联性仍有待于在人群中开展大样本、前瞻性对照研究。

关键词: 血管性痴呆; 脑源性神经营养因子; Meta 分析

中图分类号: R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0922-03

Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in vascular dementia: a meta-analysis ZHANG Xue-hong, XU Xiao-hong, WANG Sheng-dong. Department of Geriatric Psychiatry, the 7th People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, Zhejiang, China

Abstract: Objective There was increasing interest in the role of brain-derived neurotrophic factor(BDNF) in the onset and course of vascular dementia (VD), but there were conflicting reports about peripheral blood levels of BDNF in patients with VD. To conduct a systematic review of the relationship between peripheral blood levels of BDNF with VD by Meta-analysis, and to investigate the clinical significance of BDNF from peripheral blood in patients with VD. **Methods** Case-control studies about the peripheral blood level of BDNF in VD published at home and abroad were searched in Pubmed, Embase, CNKI, WANFANG DATA, and VIP. The method of tracing back was also used to found relevant articles. Revman 4.2 software was used to conduct the Meta-analysis, the main outcome was the pooled standardized mean difference(SMD) between cases and controls. **Results** 5 articles with a total of 243 patients and 317 healthy volunteers were involved in analysis. The BDNF levels in VD were significant lower than controls. The pooled SMD and the 95% CI were $-0.50 (-0.68, -0.33)$. **Conclusion** BDNF was a potential biomarker to VD, but the etiologic relevance between VD and BDNF needed higher-quality prospective controlled studies.

Key words: Vascular dementia; Brain-derived neurotrophic factor; Meta-analysis

随着社会人口老龄化的加剧,越来越多的老年相关的疾病引起我们的注意。痴呆是老年人慢性病中最主要的疾病,而血管性痴呆(vascular dementia, VD)是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的常见疾病,主要表现为记忆减退、认知损伤及日常行为障碍等。在临床上,血管性痴呆因其缺乏直接的诊断指标,存在难以诊断的问题,特别是与老年痴呆和轻度认知障碍的区分。而且早期发现、治疗血管性痴呆,其病情具有可逆性。因此,探索血管性痴呆的病理机制,寻找诊断、预防、治疗的有效办法具有重要的社会和医学价值。

神经营养因子是一组多肽类神经生长因子的总称,可以促进神经元存活、生长、分化及再生。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,

BDNF)不但具有促进神经元存活的作用,还可以通过调节突触传递和可塑性,改善学习、记忆和认知行为的作用^[1]。BDNF 在神经退行性疾病、脑血管疾病等的作用被日益重视,或许会为血管性痴呆的防治开辟新的方向。外周血 BDNF 由中枢神经系统(central nervous system, CNS)产生,所以外周血 BDNF 水平改变可以部分反映 CNS 中 BDNF 水平变化情况^[2]。但是对于血管性痴呆患者外周血 BDNF 水平的研究结果不尽相同。

本研究目的在于通过系统合并国内外关于血管性痴呆患者中 BDNF 水平研究的文献,分析血管性痴呆与外周血 BDNF 水平的相关性,探讨血管性痴呆 BDNF 外周血水平的特点及关联性。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 分别以血管性痴呆、血管性认知障碍、脑源性神经营养因子、vascular dementia、vascular cognitive impairment、brain-derived neurotrophic factor、VaD、VD、BDNF 等为关键词,计算机检索 Pubmed、Em-

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LQ13H090003)

作者单位:310013 浙江省杭州市第七人民医院老年精神科(张雪红,徐小红);科教科(王晟东)

通讯作者:王晟东, E-mail: wangsd0108@sina.com

base、中国期刊网(CNKI)、万方数据库(WANFANG DATA)、中国科技期刊数据库(VIP),并辅以文献追溯等方法收集2013年8月以前国内外公开发表的关于血管性痴呆患者外周血BDNF水平的研究文献。

1.2 纳入文献评估 由两位研究者独立阅读所获文献,按纳入标准排除不合格的文献,并核对,如有分歧时共同讨论商量决定是否纳入。纳入标准为:①血管性痴呆诊断标准为美国国立神经疾病与卒中研究所和瑞士神经科学研究国际协会(NINDS-AIREN)的诊断标准;②研究至少包括一个血管性痴呆患者组(病例组)和一个健康对照组;③文献中列出测量血清或血浆BDNF水平的原始数据,且其测量方法为ELISA法。排除标准:①动物实验;②关于BDNF基因水平或基因多态性与血管性痴呆相关性的研究;③综述类文献。

1.3 数据提取与统计分析 按照纳入标准排除不合格的研究,提取资料主要包括:①一般资料:第一作者、发表年份、样本人群来源、年龄;②研究特征:研究设计类型、样本量、BDNF水平及统计方法。统计分析采用Cochrane协作网提供的RevMan 4.2软件,计量资料用

标准化均数差(standardized mean difference, SMD)表示,用95%的可信区间(confidence interval, CI)表达。当各研究之间出现显著的异质性时,使用随机效应模式(random effects model),否则采用固定效应模式(fixed effects model)。潜在的发表偏倚用漏斗图(funnel plot)分析,即以试验的样本对其效应大小作图。

2 结果

2.1 文献资料 通过关键词检索,并按纳入标准,最后有5个试验^[3-7]被纳入进行分析(见表1),共有243名被试和317名健康对照组。表1列出了被纳入研究的基本信息,包括样本来源、样本量、年龄、BDNF水平等。

2.2 合并研究结果

2.2.1 齐性检验 齐性检验结果显示 $P = 0.22 > 0.05$,因此认为各试验间同质性较好($\chi^2 = 5.78, df = 4, P = 0.22, I^2 = 30.8\%$),用固定效应模式进行分析。

表1 纳入文献的基本信息

序号	文献(第一作者+年份)	国家	样本量 N(M/F)	年龄 mean(sd)(years)	BDNFmean(sd)(ng/ml)	P值
1	Chie Yasutake 2006 ^[3]	日本	VD:60(20/40) CTRL:33(8/25)	78.88(8.17) 71.06(5.77)	18.45(6.71) 19.72(7.53)	0.569
2	Mariacarla Ventriglia 2013 ^[4]	意大利	VD:91(30/61) CTRL:169(86/83)	81.9(7.5) 48.0(15.7)	33.06(12.4) 39.89(9.48)	<0.001
3	王斌斌 2013 ^[5]	中国	VD:30(-) CTRL:40(21/19)	- 59.33(9.03)	168(52) 211(61)	<0.05
4	郁俊昌 2013 ^[6]	中国	VD:30(13/17) CTRL:40(10/30)	74.40(5.86) 71.35(7.78)	5.6(4.8) 6.4(3.1)	>0.05
5	冯学敏 2011 ^[7]	中国	VD:32(19/13) CTRL:35(17/18)	62.66(9.26) 62.97(8.33)	3.19(2.21) 4.16(1.51)	0.051

注:VD为血管性痴呆患者(vascular dementia);CTRL为对照组(control);BDNF为脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor);M/F为male/female。

2.2.2 BDNF水平比较 综合分析纳入的5个试验,结果如图1所示。表明血管性痴呆患者外周血BDNF

水平显著低于正常对照组(SMD = -0.50;95% CI = -0.68, -0.33;P < 0.01)。

Review: BDNF plasma/serum levels in patients with vascular demetia
Comparison: 01 vascular dementia versus control
Outcome: 01 BDNF plasma/serum levels in patients with vascular demetia

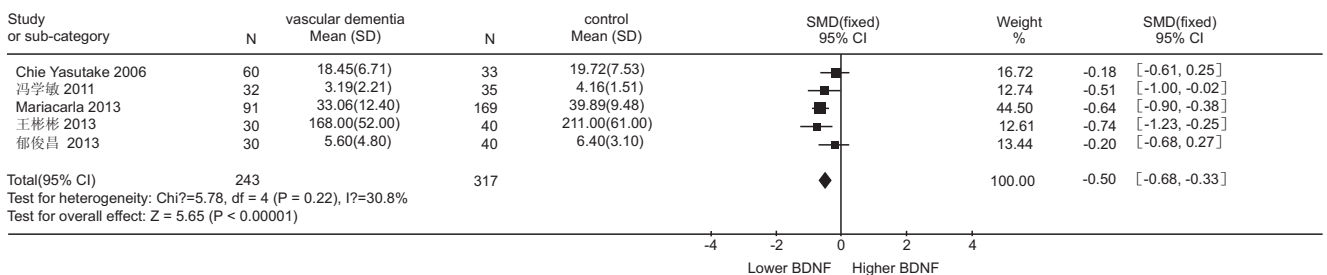


图1 血管性痴呆患者BDNF水平与健康对照组比较森林图

2.2.3 发表偏倚 发表偏倚是系统评价中一直存在的问题之一,它主要是因为阳性的研究结果容易得到发表,而对于阴性的研究结果作者一般不愿投稿或投稿后不容易获得发表。用于检查系统评价是否存在发表偏倚的方法之一是采用“倒漏斗”图形(funnel plot)

分析的方法。图2所示漏斗图表明本研究的合并分析未见显著的不对称。

3 讨论

本研究主要目的是对近年来国内外有关VD与外周血BDNF水平关联性研究进行系统综述。合并纳入

的 5 个试验, 包含有 243 名血管性痴呆患者和 317 名对照组。齐性检验表明各试验间同质性较好 ($\chi^2 = 5.78, df = 4, P = 0.22, I^2 = 30.8\%$), 所以采用固定效应模式进行分析。本研究中结果变量选用 SMD 值表示, 与 WMD 值相比, 该方法在不同的研究背景下具有更好的可比性。Meta 分析结果显示, VD 患者 BDNF 水平明显低于正常人群。倒漏斗图未见明显不对称。

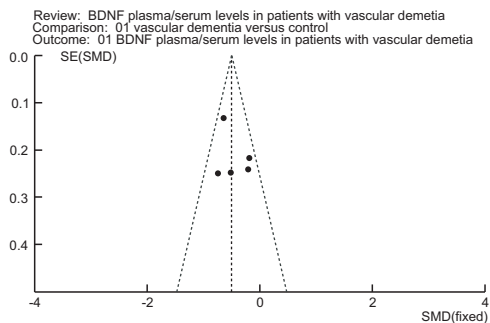


图 2 被纳入分析 5 个试验漏斗图

BDNF 由德国神经生物学家 Barde 于 1982 年首先发现, 并从猪脑中分离纯化获得, 具有促进神经元生长的活性。BDNF 广泛分布于中枢神经系统, 其中在大脑皮层和海马含量最高。目前认为 VD 的主要病因是脑血管疾病引起的脑组织缺血所造成的损害, 而许多动物实验表明 BDNF 在缺血性脑血管疾病中可以保护神经元、促进神经元损伤后的修复^[8-9]; 还可以通过调节海马突触可塑性, 从而改善学习记忆能力^[10]。本研究的 Meta 分析结果显示 VD 患者 BDNF 水平明显低于正常人群, 或许 BDNF 水平的变化是 VD 的病理机制之一, 但对于 BDNF 在 VD 中的作用认识仍处于基础理论阶段, 很多机制尚未完全明确, 对于脑血管病的患者是否可以通过诱导 BDNF 来预防或改善 VD 仍需做大量相关研究。近年来对于 BDNF 在神经系统疾病中的作用进行了大量的研究, BDNF 参与保护神经系统的分子机制主要有以下几方面: 通过酪氨酸激酶受体 TrkB 激活胞内信号通路, 调控细胞内钙离子稳态^[11]; 通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidyl inositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号通路调节神经元存活、生长和分化过程; 通过调控 Bcl-2 促进神经元存活, 抑制细胞凋亡; 调节神经元内自由基代谢; 通过神经突触修复, 调节突触功能重建^[12]。这说明 BDNF 在保护神经系统、调节神经突触形态、维持认知功能等方面起着重要作用。Meta 分析结果显示, VD 患者外周血 BDNF 水平低于正常对照组, 使得上述神经保护机制丢失, 加速了脑血管病理变化, 导致记忆功能衰退、形成认知功能障碍。VD 患者外周血 BDNF 水平下降, 参与了 VD 的病理过程, 有可能成为 VD 疗效观察的分子标志物。然而, VD 患者外周血 BDNF 水平下降并没有其特异性, 研究表明 AD、抑郁症患者的外周血 BDNF 水平亦低于对照组^[13]。所以该指标对于判断区分 AD 和 VD 无明确的临床意义。

另外, 本研究也存在着相当的局限性。首先, 入选

文献数量相对较少, 样本量偏小。目前关于血管性痴呆外周血 BDNF 水平的研究数量尚少, 而且受语言限制, 我们没有纳入用英语和汉语以外发表的研究文献。其次, 受不同研究背景的影响, 如受试人群的来源, 不同种族也是其主要影响因素之一。BDNF 检测方法的差异也是其影响因素之一, 虽然各试验均采用 ELISA 方法来检测外周血 BDNF 水平, 但是采用不同公司试剂盒, 以及检测血浆或血清 BDNF 水平等都可能影响最终的结果。所以还有待于进一步采用公认的测量方法和全面报告结果的准则, 进行大样本、前瞻性对照研究。

参考文献

- [1] Pandya CD, Kutiyawalla A, Pillai A. BDNF-TrkB signaling and neuroprotection in schizophrenia[J]. Asian journal of psychiatry, 2013, 6(1):22-28.
- [2] Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets[J]. Neuroscience letters, 2002, 328(3):261-264.
- [3] Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, et al. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients; comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2006, 256(7):402-406.
- [4] Ventriglia M, Zanardini R, Bonomini C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases[J]. BioMed research international, 2013, 2013:e901082.
- [5] 王斌斌, 王珊, 生晓娜, 等. 血管性认知障碍患者血清脑源性神经营养因子水平的变化及其临床意义[J]. 中国综合临床, 2013, 29(6):568-571.
- [6] 郁俊昌, 唐牟尼, 韩海英, 等. 阿尔茨海默病血管性痴呆及轻度认知障碍患者血浆脑源性神经营养因子浓度变化[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(9):1429-1431.
- [7] 冯学敏. 血清脑源性神经营养因子水平与血管性痴呆的相关性研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2011:17.
- [8] Harper MM, Grozdanic SD, Blits B, et al. Transplantation of BDNF-secreting mesenchymal stem cells provides neuroprotection in chronically hypertensive rat eyes[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2011, 52(7):4506-4515.
- [9] Melo CV, Okumoto S, Gomes JR, et al. Spatiotemporal resolution of BDNF neuroprotection against glutamate excitotoxicity in cultured hippocampal neurons[J]. Neuroscience, 2013, 237:66-86.
- [10] Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory[J]. Neurobiology of learning and memory, 2008, 89(3):312-323.
- [11] Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, et al. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia[J]. Journal of Psychiatric Research, 2012, 46(1):1-11.
- [12] Lu B, Nagappan G, Guan X, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2013, 14(6):401-416.
- [13] Platenik J, Fisar Z, Buchal R, et al. GSK3beta, CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2014, 50:83-93.

收稿日期:2013-10-22

· 慢病防治研究 ·

桃红三虫汤对0级糖尿病足的疗效及机制探讨

唐杏, 陈青青, 章旭萍, 徐英英

摘要: 目的 探讨桃红三虫汤对0级糖尿病足的疗效及对血清MMP-9和IGF-1的影响。方法 采用随机数表法将60例糖尿病足患者分为对照组及治疗组,对照组接受常规治疗,治疗组则在常规治疗基础上加用桃红三虫汤进行治疗。观察并比较2组患者症状积分、临床治疗有效率、血清金属基质蛋白酶-9(MMP-9)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的水平。结果 治疗组临床治疗有效率为93.33%,显著高于对照组的83.33% ($P < 0.05$);2组患者治疗后症状积分均显著降低($P < 0.05$),且治疗组降低更为明显($P < 0.05$);2组患者治疗后血清MMP-9水平显著降低($P < 0.05$),而IGF-1水平则显著升高($P < 0.05$),且治疗组以上变化更为明显($P < 0.05$)。结论 桃红三虫汤对0级糖尿病足疗效确切,可能机制为调节MMP-9、IGF-1等体液因子。

关键词: 桃红三虫汤;糖尿病足;金属基质蛋白酶-9;胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R587.2 R289.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0925-03

Clinical efficacy and mechanism study of taohongsanchong decoction in treatment of diabetic foot TANG Xing, CHEN Qing-qing, ZHANG Xu-ping, et al. Department of Emergency, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310005, Zhejiang, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of taohongsanchong decoction in treatment of diabetic foot with Wagner grades 0, and effect on the serum levels of MMP-9 and IGF-1. **Methods** 60 patients with diabetic foot were and randomly divided into control group and treatment group. The control group received the regular treatment, while treatment group received additional treatment of taohongsanchong decoction. The symptom score, effective rate, serum levels of MMP-9 and IGF-1 were observed and compared between the two groups. **Results** The effective rate in treatment group was significantly higher than that in control group(93.33% vs. 83.33, $P < 0.05$); The symptom score in both groups decreased significantly after treatments($P < 0.05$), but more significantly in control group($P < 0.05$); the serum level of MMP-9 decreased while serum level of IGF-1 increased significantly in all patients after treatments($P < 0.05$), but more significantly in treatment group as compared with control group($P < 0.05$). **Conclusion** Taohongsanchong decoction shows confirmed effects in treatment of diabetic foot, probably via regulating humoral factors such as MMP-9 and IGF-1.

Key words: Taohongsanchong Decoction; Diabetic foot; Metalloproteinase-9; Insulin-like growth factor-1

糖尿病患者在外周神经、血管病变及感染等病因的作用下,可导致下肢的慢性病损,将此类病损统称为糖尿病足(Diabetic Foot, DF),临床表现主要为下肢溃疡形成、感染以及深部组织破坏。作为糖尿病的重要慢性并发症之一,糖尿病足是导致患者截肢的重要病因,对患者疾病预后及生活质量影响极大,具有发病率高、防治困难及危害性大等特点^[1]。中医认为需以活血化瘀、益气通络作为糖尿病足的治疗原则^[2]。本研究在常规西医治疗基础上加用具有祛痰通络等功效的桃红三虫汤进行治疗,并对其治疗作用的机制进行初步探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择在2010年1月—2013年7月于我院治疗的糖尿病足患者60例作为研究对象。患者2型糖尿病诊断均参照世界卫生组织(WHO)1999年颁布的2型糖尿病诊断标准^[3];所有患者糖尿病足则按照Wegner标准进行诊断及分期,0级糖尿病足指具有发生溃疡危险的足,但皮肤尚无开放性病损^[4];所有患者糖尿病足诊断及辩证则参照中华中医药学会《糖

尿病中医防治指南》相关诊断及辩证标准^[5]。所选择60例研究对象中,男性38例,女性22例,平均年龄(54.25 ± 7.33)岁。排除标准:①患者合并酮症;②患者合并例如大动脉炎、雷诺病以及血栓闭塞性脉管炎等其他缺血性外周血管病变;③患者合并心脏、肝脏以及肾脏等重要脏器功能障碍;④患者在开始研究前1个月使用抗凝、抗血小板以及纤溶等药物而可能对研究结果造成影响;⑤妊娠/哺乳期妇女;⑥患有严重精神疾病而无法参与研究者。将参与研究的60例患者按照随机数表法平均分为对照组及治疗组,每组各30例,其中对照组男性20例,女性10例,平均年龄(53.58 ± 6.94)岁;治疗组男性18例,女性12例,平均年龄(54.73 ± 8.62)岁。2组患者在性别组成、平均年龄、病程等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 患者入院后均给予糖尿病基础支持治疗,包括饮食控制、运动疗法并根据患者血糖控制情况由主治医师酌情给予降糖药或胰岛素治疗,将血糖控制在理想范围(空腹血糖控制在 $3.9 \sim 6.1$ mmol/L;餐后2h血糖控制在 $7.0 \sim 9.0$ mmol/L)。同时根据患者的合并症,给予降血压以及降血脂等相应治疗。对于治疗组患者,则在以上治疗方案基础上联用方剂桃红三虫汤进行治疗,组方如下:桃仁、红花、川芎、当归、白术以及僵蚕各12g,水蛭9g以及全蝎6g。400ml水煎服,分为早晚各一次,以2周为一个疗程,共进行

基金项目:浙江省中医药管理局 浙江省中医药科技基金项目(2013ZB072)

作者单位:310005 杭州市,浙江中医药大学附属第三医院急诊科
通讯作者:陈青青, E-mail: chenqq108@163.com

4个疗程的治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 症状积分 症状积分判定标准参照中华人民共和国卫生部制定的《中药新药临床研究指南原则》中关于糖尿病的临床研究指导原则进行评判,根据患者症状的程度,分为无、轻、中、重四个等级,分别计为0、2、4及6分,分别对下肢麻木、间歇性跛行、下肢感觉异常、倦怠乏力、胸闷气短、面色晦暗、舌象及脉相等几个方面进行评估得分。

1.3.2 临床疗效 临床疗效评定参照中华人民共和国卫生部制定的《中药新药临床治疗消渴病(糖尿病)的研究指导原则》中相关内容进行疗效评价^[6],具体如下,①基本治愈:指临床症状及体征消失或基本消失(症状积分减少≥80%);②显效:指临床症状及体征显著改善(症状积分减少60%~80%);③有效:指临床症状及体征有所好转(症状积分减少20%~60%);④无效:指临床症状及体征无明显好转甚至加重(症状积分减少<29%)。治疗有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.3.3 血清学指标 于治疗前及疗程结束后在清晨空腹状态经患者肘静脉抽取外周静脉血4ml,室温下静置30min,以3000r/min离心15min获得上层血清,储存于-80℃待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA法)对患者血清中金属基质蛋白酶-9(MMP-9)以及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平进行检测,试剂盒分别为Human MMP-9 ELISA kit以及Human IGF-1 ELISA kit,均购自美国BD公司,操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 本研究所得数据均经统计学软件SPSS 15.0进行分析处理,计量资料采用(̄x±s)表示,组间差异采用t检验;计数资料采用百分比表示,组间差异采用χ²检验,均以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者症状积分比较 本研究发现,2组患者经过4个疗程的治疗,症状积分均显著降低(P均<0.05);与对照组相比,治疗组治疗后症状积分降低更为显著(P<0.05)。详见表1。

表1 2组糖尿病足患者治疗前后症状积分比较

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	30	8.75±2.45	6.04±2.21 ^a
治疗组	30	8.82±3.02	3.46±1.55 ^{ab}

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05。

2.2 2组患者临床疗效比较 本研究发现,治疗组基本治愈17例,显效7例,有效4例,无效2例,临床治疗有效率为93.33%;对照组基本治愈14例,显效9例,有效2例,无效5例,治疗总有效率83.33%。与对照组相比,治疗组总有效率显著升高,且差异具有统计学意义(χ²=3.508,P<0.05)。

2.3 2组患者治疗前后血清MMP-9以及IGF-1水平

变化 本研究发现,治疗后2组患者血清MMP-9水平均显著降低(P<0.05),IGF-1水平均显著升高(P<0.05);治疗后与对照组相比,治疗组患者血清MMP-9水平显著降低(P<0.05),而IGF-1水平则显著升高(P<0.05)。详见表2。

表2 2组糖尿病足患者治疗前后血清MMP-9及IGF-1水平比较(mg/L)

组别	例数	MMP-9		IGF-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	166.37±35.19	107.64±21.31 ^a	37.33±18.43	64.36±20.18 ^a
治疗组	30	168.75±36.13	65.49±20.82 ^{ab}	38.25±17.40	99.50±22.69 ^{ab}

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05。

3 讨论

在糖尿病发生发展的过程中,细胞代谢紊乱可引发血管内皮细胞损伤,内皮下胶原暴露可使血小板功能活化,进而使血液处于高凝状态,导致小动脉管腔狭窄、硬化及微血栓形成。加之慢性血管病变所诱发的周围神经病变,在糖尿病患者人群中容易发生糖尿病足。糖尿病足又叫做糖尿病肢端坏疽,是糖尿病的重要及严重并发症之一,若病情未能得到及时有效的控制,较易发生肢端缺血、溃疡、感染、坏死以及坏疽等病变,是导致患者截肢的重要病因,引起高发病率及致残率,糖尿病足已经成为一项公共卫生问题^[7]。虽然0级糖尿病足患者尚未发生皮肤溃疡,但根据Wegner的评判标准,0级糖尿病足已经为糖尿病足的重要发展阶段,需要引起临床医生的足够重视^[8]。对0级糖尿病足患者的主要治疗目的为延缓肢端缺血性病变的进展以及预防足部溃疡的产生^[9]。

我国传统中医理论认为,在糖尿病患者中,由于消渴日久,可导致气虚血瘀、脉络受阻、血行不畅,气血无法濡养筋骨,筋络阻塞,不通则痛,在临床上可出现患肢麻木、皮肤色泽暗淡以及疼痛等临床表现^[10]。对于0级糖尿病足,气虚血瘀是主要的病机,因此治则为活血通络。本研究在常规疗法的基础上采用方剂桃红三虫汤对0级糖尿病足患者进行治疗,收到较为满意的临床疗效:与仅接受常规治疗的患者相比,治疗有效率由83.33%显著升高至93.33%,症状积分则显著降低。桃红三虫汤以桃仁及红花为君药,具有活血化瘀、通经活络的功效;全蝎善于通络止痛,水蛭能够破血逐瘀,僵蚕具有息风通络等功效,以上三味药物恭维臣药;川芎活血止痛,白术补气健脾作为佐使药与君、臣药共同发挥活血化瘀、通络止痛的功效,疗效良好。

本研究还对桃红三虫汤对0级糖尿病足的治疗机制进行了初步探讨。MMP-9是金属基质蛋白酶家族的重要成员之一,表达水平升高后能够降解血管壁的细胞外基质,促进血管平滑肌的迁移及增生,与动脉硬化的形成密切相关^[11];IGF-1为单链多肽,其合成受生长激素的调控,能够通过诱导成纤维细胞的增殖与分化,促进血管细胞外基质的合成与分泌^[12]。本研究发现,与仅接受常规治疗的患者相比,接受桃红三虫汤治疗的患者在疗程结束后,其血清内MMP-9水平降低以及IGF-1水平升高程度均更为显著,提示桃红三虫汤可能通过调节MMP-9及IGF-1等体液(下转第929页)

· 慢病防治研究 ·

CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 在慢性阻塞性肺疾病中的表达及意义

潘君素, 许亚亚, 梁军兵, 陈琪

摘要:目的 通过检测 COPD 患者外周血中 Treg 细胞的表达水平, 探讨 COPD 患者体内免疫功能的状况及 Treg 细胞在疾病进展中的临床意义。方法 选择 AECOPD 和 COPD 稳定期患者各 30 例, 20 例健康体检者作为正常对照组, 采用流式细胞仪进行检测外周血中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞、CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞占 CD4⁺ T 淋巴细胞比例。SPSS 17.0 软件进行统计学分析处理。结果 AECOPD 组和 COPD 组外周血中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞比例分别为(9.52 ± 0.95)% 和(9.72 ± 0.97)% 均低于对照组(10.22 ± 1.10)% , 差异无统计学意义($F = 2.48, P = 0.093$)。3 组间 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞比例差异有统计学意义($F = 13.57, P = 0.0$) , AECOPD 组(4.50 ± 0.83)% 显著低于 COPD 稳定期(5.22 ± 0.64)% 和对照组(5.61 ± 0.67)% , 而 COPD 稳定期较对照组降低, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 COPD 患者外周血中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞降低, 存在免疫内环境的失衡, Treg 细胞可能参与了 COPD 的发病和急性加重过程。

关键词: COPD; CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg; 流式细胞术

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0927-03

Clinical significance of CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) regulate T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease PAN Jun-su, XU Ya-ya, LIANG Jun-bing, et al. Department of Respiriology, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China

Abstract: Objective To investigate the status of immune function, and explore the frequency and significance of CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) regulate T cells (Treg) in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** CD4⁺ CD25⁺ Treg and CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg cells in the peripheral blood were detect by flow cytometry in 30 patients with acute chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), 30 patients with COPD at stable stage and 20 normal control. The statistical analysis was conducted by SPSS software. **Results** There were no statistical significance in percentage CD4⁺ CD25⁺ Treg cells among AECOPD group (9.52 ± 0.95)%, COPD group (9.72 ± 0.97)% and normal control group (10.22 ± 1.10)%, $F = 2.48, P = 0.093$. The percentages of CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) regulate T cell in AECOPD group (4.50 ± 0.83%) were significantly lower than that in COPD group (5.22 ± 0.64)% at stable stage and normal control (5.61 ± 0.67)%, $P < 0.05$; there was no significant between COPD group and control group ($P > 0.05$). **Conclusion** CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) regulate T cells in COPD patients were diminished, Treg cells may be involved in the pathogenesis of COPD and acute exacerbation.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg; Flow cytometry

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以不完全可逆、呈进行性发展的气流受阻为特征的气道慢性炎症性疾病,反复发生急性加重(AECOPD)可导致肺功能迅速恶化,是 COPD 患者生活质量下降以及死亡的主要原因。近年来越来越多的研究显示自身免疫可能是 COPD 发病的关键机制^[1], CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是一组具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群,能阻止效应性 T 细胞的过度增殖和活化,在维持机体免疫平衡中发挥重要的作用, CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) T 细胞是天然产生 Treg 细胞最好的细胞膜标志^[2]。本文通过流式细胞术检测不同时期 COPD 患者外周血中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞的表达,以探讨 Treg

细胞在 COPD 发生、发展中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 研究对象为 2012 年 2—12 月本院呼吸科 AECOPD 患者 30 例,男性 16 例,女性 14 例,平均(63.21 ± 9.23)岁,稳定期 COPD 患者 30 例,男性 16 例,女性 14 例,平均(61.26 ± 7.89)岁。对照组为健康体检者 20 例,男性 11 例,女性 9 例,平均(61.61 ± 6.94)岁。COPD 诊断按 2007 年中华医学会呼吸分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》标准,同时排除合并各种肿瘤、严重免疫功能低下、自身免疫性疾病、使用免疫调节剂及糖皮质激素患者。

1.2 检测方法

1.2.1 标本采集 采集患者及健康体检者清晨空腹外周静脉血 2 ml, EDTA-K2 抗凝,及时检测。

1.2.2 主要仪器与试剂 BDFACSCalibur 流式细胞仪, CD4-FITC、CD25-APC、CD127-PerCP 单克隆抗体、同型对照及 BDFACSCalibur 配套试剂,均为美国 BD 公司产品。

1.2.3 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 检测 按多色分

基金项目: 2011 年浙江省台州市恩泽医疗集团科技计划资助课题(11EZB13)

作者单位: 318000 浙江省台州市立医院呼吸科(潘君素); 325000 浙江省温州市,温州医科大学检验系在职研究生(许亚亚); 318000 浙江省台州市中心医院检验科(许亚亚,梁军兵,陈琪)

通讯作者: 陈琪, E-mail: panjunsuapple@sina.com

析法进行染色,染前每 10^6 个细胞加入 $100\ \mu\text{l}$ AB 血浆, $4\ ^\circ\text{C}$ 培养 $20\ \text{min}$,以阻断可结晶片段(Fc)受体。分别取 EDTA-K2 抗凝全血 $100\ \mu\text{l}$,加入2个试管,各自加入 $10\ \mu\text{l}$ CD4-FITC、CD25-APC、CD127-PerCP 单抗,室温下避光孵育 $15\ \text{min}$,加入红细胞裂解液 $1\ \text{ml}$,室温避光放置 $15\sim 20\ \text{min}$,振荡混匀, $1500\times g$ 离心 $5\ \text{min}$,弃上清, $2\ \text{ml}$ PBS 洗涤1次,再加入 $400\ \mu\text{l}$ PBS 重新悬浮细胞,上流式细胞仪检测。应用流式细胞仪配套的 cellquest 软件获取并分析 $10\ 000$ 个细胞,同时设阴阳对照。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件,资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组比较单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间两两比较 q 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水平。

2 结果

COPD 组和对照组外周血中 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ Treg 细胞占 CD4^+ T 淋巴细胞比例差异无统计学意义($P>0.05$)。 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{(low/-)}}$ Treg 细胞比例在3组中差异有统计学意义($P<0.05$),组间两两比较表明,AECOPD 组显著低于 COPD 稳定期和对照组($P<0.05$),而 COPD 稳定期较对照组降低,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1,图1~4。

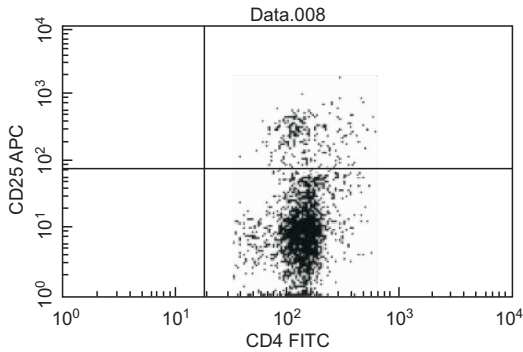


图1 COPD 稳定期 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ Treg 散点图

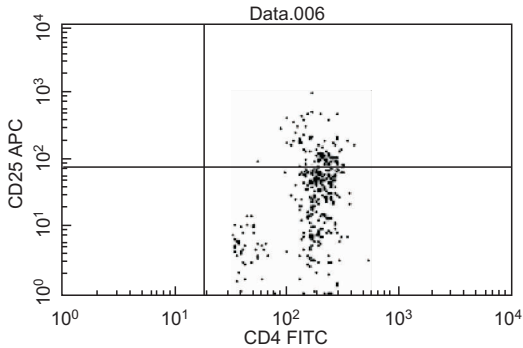


图2 AECOPD $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ Treg 散点图

3 讨论

COPD 的发病机制目前尚未完全明了,其以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征疾病,主要发生在老年人中,患病人数多,病死率高,是目前全球第4位引起死亡的疾病,并呈逐年上升趋势,我国 COPD 患病率占40岁以上人群的 8.2% ,到2020年 COPD 将位居世界疾病经济负担的第5位^[3]。近年来自身免疫系统在 COPD 发病机制中作用,越来越受到临床的关注。

有研究表明 COPD 患者气道壁上 CD8^+ T 细胞、 CD4^+ T 细胞、B 淋巴细胞、淋巴滤泡等显著增多,在 AECOPD 患者中尤为突出,提示 AECOPD 伴随免疫异常反应^[4]。COPD 是一种由活性 T 淋巴细胞参与炎症反应和自身免疫性所引起的疾病,存在细胞免疫及体液免疫功能紊乱^[5]。

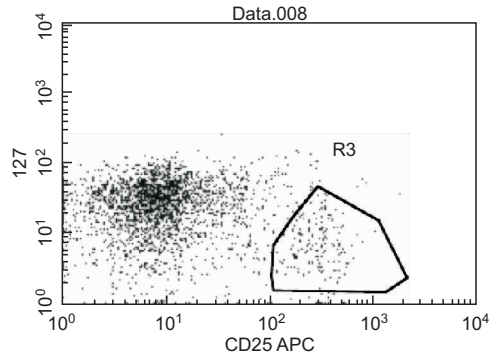


图3 COPD 稳定期 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{(low/-)}}$ Treg 散点图

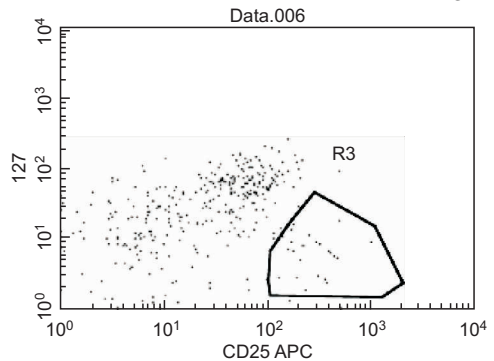


图4 AECOPD $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{(low/-)}}$ Treg 散点图

表1 COPD 组和对照组外周血 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{(low/-)}}$ Treg 细胞比例比较 $(\bar{x}\pm s, \%)$

组别	例数	$\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ T	$\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{(low/-)}}$ Treg
AECOPD	30	9.52 ± 0.95	4.50 ± 0.83
COPD 稳定期	30	9.72 ± 0.97	5.22 ± 0.64
对照组	20	10.22 ± 1.10	5.61 ± 0.67
F 值		2.48	13.57
P 值		0.093	0.0

$\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ Treg 是1995年 Sakaguchi 等首次报道一种成熟 T 细胞亚群,具有无反应性和免疫抑制性两大功能,能抑制 $\text{CD4}^+\text{CD25}^-$ T 细胞、NK 细胞、树突细胞、外来及自身的免疫应答,在机体免疫稳态、移植耐受、肿瘤免疫逃避等过程中都发挥重要作用^[6]。叉状头/翼状螺旋转录因子 P3 (FoxP3) 是 Treg 细胞特异的转录因子,被认为是 Treg 的特异性标志^[7],但 FoxP3 在细胞内表达,流式细胞术标记染色时,对细胞需要破膜处理,破膜后的细胞已失去活性,因此, $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{FoxP3}^+$ Treg 细胞检测不宜常规进行细胞功能的研究^[8]。近年来研究表明,IL-17 的受体 CD127 的低表达可以从活化 T 淋巴细胞中识别出 Treg 细胞,联合应用 CD25 高表达和 CD127 低表达,能够有效识别 Treg, $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{(low/-)}}$ Treg 细胞相对其它分子标志更加精确反应调节性 T 细胞状态,实验上无需破膜,操作较为简单^[9-10]。 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{(low/-)}}$ 膜表面标记 T 淋巴细胞可以定义为 Treg 细胞,并与 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{FoxP3}^+$ T 细胞呈相关性^[11]。

本研究采用联合 CD4、CD25 和 CD127 来检测 COPD 患者外周血中 Treg 细胞的水平,处理标本时保证了细胞的活性和完整性,同时有效地去除 CD25⁺ 效应性 T 淋巴细胞,以获取高纯度的 Treg 细胞。实验结果表明,COPD 患者外周血中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞在 CD4⁺ T 淋巴细胞中比例低于对照组,尤其是 AECOPD 患者显著低于稳定期 COPD 患者和对照组,这与以往文献报道相一致^[12],表明在 COPD 患者体内存在免疫内环境的失衡,其免疫细胞紊乱可能参与了 COPD 疾病的发生,促进了病情的进展。王玲玲等^[13]报道老年 AECOPD 组 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞显著高于稳定期老年 COPD 和健康对照组,老年 COPD 患者的免疫功能减低和功能紊乱可能与 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞异常增高有关,而本实验结果中 AECOPD 组 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞显著降低,符合 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞在外周血中表达与 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞水平呈逆相关文献报道^[14]。Treg 细胞在许多感染性疾病,尤其在慢性持续感染中均存在免疫抑制作用,细菌、非典型病原体等感染是引起 AECOPD 的重要诱因,AECOPD 患者体内 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞数量显著减少,提示能够发挥有效免疫抑制作用的细胞数量相应减少,促进了效应 T 细胞对病原体的清除,同时自身反应性 T 细胞增多和激活,可造成机体的免疫病理伤害。本实验还显示稳定期 COPD 患者 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞较对照组减低,但无显著性差异,与文献报道相符,被认为是机体防止免疫功能下降过低而采取的保护状态^[15]。

综上所述,COPD 患者尤其是 AECOPD 存在 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) Treg 细胞数量减少和抑制免疫功能降低,Treg 细胞可能参与了 COPD 的发病及急性加重过程,本研究为探讨 COPD 致病机制及其免疫状态改变提供线索。

参考文献

- [1] 潘丽娜,时国朝.慢性阻塞性肺疾病与自身免疫[J].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(3):296-298.
- [2] 王会平,翟志敏,张爱梅,等. CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻ 识别别人外血周

CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的优势[J].中国免疫学杂志,2008,24(1):1059-1062.

- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [4] 李冠华,李广生,赵芳,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期支气管肺泡灌洗液的细胞分类特点分析[J].国际呼吸杂志,2012,32(16):1226-1229.
- [5] 陈昌远,刘海丽,邝秋秋,等.氨溴索、地塞米松支气管肺泡灌洗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的效果观察[J].广西医学,2013,35(9):1163-1164.
- [6] 王小凤,彭雁忠,童新灯,等.慢性乙型肝炎患者 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞及部分细胞因子的变化[J].实用临床医药杂志,2011,15(1):15-18.
- [7] 薛海波,单忠艳,滕卫平. CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞与自身免疫性甲状腺炎[J].中国综合临床,2009,25(12):1342-1344.
- [8] 叶俏,王兆丰,吴华香.外周血 CD4⁺ CD25^{high} CD127^(low/-) 调节性 T 细胞在强直性脊柱炎中的意义[J].浙江医学,2012,34(2):143-145.
- [9] 罗莉,罗德梅,刘盼盼,等.调节性 T 细胞和转化生长因子 β 与初发类风湿性关节炎相关性研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,15(7):680-683.
- [10] 唐旭华,章星琪. SLE 患者外周血中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) 标记的调节性 T 细胞与临床表现和实验室指标相关性研究[J].皮肤性病诊疗学杂志,2011,18(4):227-230.
- [11] 武加标,任敏,汤丽,等.类风湿关节炎外周血 CD4⁺ CD25^{high} CD127^(low/-) T 细胞的表达及意义[J].中华全科医学,2013,11(7):1041-1043.
- [12] 李向阳,曾宪升,何江玲.慢性阻塞性肺疾病患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) 调节性 T 细胞的检测及临床意义[J].现代生物医学进展,2010,10(7):1294-1296.
- [13] 王玲玲,赵明静,毛世涛,等.不同分期老年 COPD 患者外周血中 CD4⁺ FoxP3⁺ 调节性 T 细胞变化及其与肺功能改变的相关性[J].中国老年学杂志,2012,32(2):223-225.
- [14] 王剑,袁向亮,李美星,等. CD4⁺ CD25⁺ CD127^(low/-) 细胞体外抑制效应 T 淋巴细胞增殖的影响[J].中华检验医学杂志,2009,32(3):340-343.
- [15] 马霞.慢性肺源性心脏病患者 CD4⁺ CD25⁺ Treg 的改变[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(7):855-857.

收稿日期:2013-08-19

(上接第 926 页)

因子对 0 级糖尿病足产生良好的治疗效果。

参考文献

- [1] 张俐.糖尿病足的护理新进展[J].首都医药,2013(8):19-20.
- [2] 修丽梅,罗毅文,王振萍,等.糖尿病足的中医研究进展[J].中医药学报,2011,39(5):91-93.
- [3] 蒋蕾,孙明晓,汪耀,等.四种代谢综合征诊断标准在初发 2 型糖尿病人群中应用的比较[J].中华老年医学杂志,2008,27(4):252-255.
- [4] 王柏玲.糖尿病足 26 例临床分析[J].现代医药卫生,2010,26(8):1200-1200.
- [5] 中华中医药学会.糖尿病中医防治指南[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(4):148-151.
- [6] 梁茂新,高天舒.《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(5):330-331,342.

- [7] 叶晶,陈利群,白姣姣,等.社区糖尿病足危险人群的筛查及影响因素分析[J].中国实用护理杂志,2013,29(8):48-51.
- [8] 陈忠明.从辨论治 0 级糖尿病足病临床分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(3):220-221.
- [9] 帅记焱,徐江祥,黄小红,等.糖尿病足综合康复治疗临床疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(2):125-128.
- [10] 刘敏.综合中医护理干预在糖尿病足预防中的应用研究[J].现代中西医结合杂志,2012,21(26):2960-2961.
- [11] Vedhara K, Miles JN, Wetherell MA, et al. Coping style and depression influence the healing of diabetic foot ulcers: observational and mechanistic evidence[J]. Diabetologia, 2010, 53(8):1590-1598.
- [12] Aghdam SY, Eming SA, Willenborg S, et al. Vascular endothelial insulin/IGF-1 signaling controls skin wound vascularization[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 421(2):197-202.

收稿日期:2013-11-12

倍他乐克对高血压性心脏病 QTd 及 VA 的影响

程峰, 刘俊, 陶春明, 周利民, 刘玉

摘要: 目的 探讨倍他乐克对高血压性心脏病(HHD)患者心电图 QT 间期离散度(QTd)及室性心律失常(VA)的影响。方法 将80例高血压性心脏病患者随机分为2组,对照组40例给予基础治疗,治疗组40例在基础治疗上加用倍他乐克25~100 mg/d,疗程1年。治疗前后测 QTd 及24小时动态心电图。结果 治疗前治疗组 QTd 为(71.75 ± 14.03) ms, VA 发生率为35%,对照组分别为(68.60 ± 14.99) ms 和35%;治疗后治疗组 QTd 为(60.83 ± 15.00) ms, VA 发生率为15%,对照组分别为(67.73 ± 11.96) ms 和25%,治疗组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组治疗前后差异无统计学意义。2组比较,治疗组明显优于对照组。结论 HHD 患者长期应用倍他乐克可明显降低 QTd 及室性心律失常的发生率,有利于改善患者预后。

关键词: 倍他乐克;高血压性心脏病;QT 间期离散度;室性心律失常

中图分类号: R541.3 R541.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0930-02

Effect of Betaloc on QTd and ventricular arrhythmia in patients with hypertension heart disease CHENG Feng, LIU Jun, TAO Chun-ming, et al. Department of Cardiology, Chuzhou Clinical College of Anhui Medical University, Chuzhou 239000, Anhui, China

Abstract: Objective To explore the influence of Betaloc on QT interval dispersion (QTd) and ventricular arrhythmia (VA) in patients with hypertension heart disease (HHD). **Methods** Total 80 patients with HHD were recruited in this study and randomly divided into treatment group and control group with 40 cases in each group. The control group received the initial therapy, while the treatment group received Betaloc 25–100 mg/d based on the initial therapy. The course was one year. QTd and 24-hour Holter were recorded before and after the treatment. **Results** Before the treatment, the QTd was (71.75 ± 14.03) ms and the incidence of VA was 35% in the treatment group, (68.60 ± 14.99) ms and 35%, respectively, in the control group; After the treatment, the results were 60.83 ± 15.00 ms and 15% in the treatment group ($P < 0.05$), and (67.73 ± 11.96) ms and 25% in the control group, respectively ($P > 0.05$). The differences were statistically significant between the two groups. **Conclusion** Long-term using of Betaloc to treat HHD can significantly reduce patients' Q-Td and the incidence of VA and improve the prognosis of patients.

Key words: Betaloc; Hypertension Heart Disease; QT interval dispersion; Ventricular arrhythmia

高血压性心脏病(HHD)患者由于长期高血压对心肌的影响,心肌存在不同程度肥厚,患者发生室性心律失常、心脏性猝死(SCD)的几率明显增高。近年来,有关心电图 QT 间期离散度(QTd)与室性心律失常(VA)的高危性或易患性已有不少报道^[1-2]。国外 Kaya CT 等^[3]分析了63例肥厚型心肌病患者的 QTd,同时与20例正常健康志愿者进行12导心电图进行对比,结果发现肥厚型心肌病患者 QTd 明显较正常志愿者高。QTd 反映心室肌复极的不一致性,而心室肌复极的不一致性的增加则易在心室肌内形成折返,诱发心律失常^[4],对患者生命构成威胁。既然肥厚型心肌病患者由于心肌存在肥厚,因而 QTd 较正常人高,那么高血压性心脏病患者是否也存在 QTd 比正常人高的现象,若积极的通过药物进行干预,是否会对患者 QTd 有影响?从而改善预后。基于以上情况,现收集了我院80例 HHD 患者,其中40例加服倍他乐克,测量治疗前后 QTd 及室性心律失常发生率的变化,并与对照组对比,旨在探讨倍他乐克对 HHD 患者 QTd 及室性心律失常的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2011年6—12月本院住院 HHD

患者80例,男性46例,女性34例,年龄(64.4 ± 9.6)岁。诊断均符合 WHO 的 HHD 诊断标准:有长期高血压病史,收缩压 ≥ 18.6 kPa (140 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa),舒张压 ≥ 12 kPa (90 mm Hg),心脏彩超见室间隔及左心室后壁厚度 ≥ 13 mm^[4]。排除肥厚性心肌病及扩张型心肌病等疾病,随机分为治疗组40例和对照组40例,2组患者各参数均衡性良好,差异无显著性。入选前2周末服用 β 受体阻滞剂,排除相关影响 QT 间期分析的因素,如心房纤颤、心功能 IV 级、II 度和 III 度房室传导阻滞、束支传导阻滞、电解质异常、植入心脏起搏器起搏治疗者、收缩期血压低于 90 mm Hg 及 24 h 平均心率 ≤ 45 次/min 者不入选此研究。

1.2 检查方法

1.2.1 QTd 测定 测量患者采用12导联同步心电图。为减少测量产生的误差,正常对照组和 HHD 组的全部心电图均为同一人测量,心电图纸速为 25 mm/s,出现 U 波者不参与此项研究。每例患者可测量的导联至少在6个及以上,胸导联至少3个,每一导联连续测量3个 QT 间期,取平均值。以同步记录的体表常规12导联心电图上最大 QT 间期(QTmax)与最小 QT 间期(QTmin)差值即为 QTd。

1.2.2 动态心电图 采用美国 MD software 公司 24 小时动态心电图系统(Holter)进行24 h 监测记录。患者入院当天及治疗3个月均行 Holter 检查,室性心

律失常以 Lown 分级 III ~ V 级纳入统计^[5], 0 ~ II 级不纳入统计。

1.2.3 超声心动图 采用飞利浦 IU22 彩色超声心动图仪, 取左室长轴切面, 分别在二维导引的 M 型超声图上测量室间隔厚度 (IVF), 左心室后壁厚度 (LVPW)。

1.3 治疗方法 所有患者均停用各种抗心律失常药物 2 周以上, 2 组的基础治疗用药相同, 包括卡托普利、氢氯噻嗪、氨体舒通等。对照组不加用倍他乐克, 治疗组在此基础上加服倍他乐克 25 ~ 100 mg/d。初始剂量从 6.25 mg 开始, 2 次/d, 服用 3 d 后增加 6.25 mg/d, 逐步增加到治疗剂量 25 ~ 100 mg/d。根据患者的年龄、体重、血压及心率等变化选择具体用量。每 3 个月随访 1 次, 期限为 1 年。治疗后随诊分别做 QTd 测定、Holter、血常规、肝肾功能等检查。为防止停药反跳使血压升高加重病情, 嘱患者研究结束后无特殊情况继续服用倍他乐克。

1.4 统计学方法 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 组间计量资料比较采用成组设计的 *t* 检验, 计数资料进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

本研究共有 80 例患者入选, 治疗前后 QTd、室性心动过速发生率见表 1。

表 1 2 组高血压性心脏病患者治疗前后心率、QTd、室性心动过速发生率比较

组别	例数	时间	HR(次/min)	QTd(ms)	VA(%)
对照组	40	治疗前	78.200 ± 9.688	68.600 ± 14.989	35.0
		治疗后	77.650 ± 7.814	67.725 ± 11.957	25.0
<i>t</i> 值/ χ^2 值			0.280	0.364	1.00 ^a
<i>P</i> 值			>0.05	>0.05	>0.05
治疗组	40	治疗前	78.500 ± 9.751	71.750 ± 14.027	35.0
		治疗后	73.400 ± 5.286	60.825 ± 15.002	15.0
<i>t</i> 值/ χ^2 值			2.908	3.364	4.27 ^a
<i>P</i> 值			<0.05	<0.05	<0.05

注: ^a 为 χ^2 值。

3 讨论

高血压是一种以外周动脉血管压力持续性升高的慢性疾病, 患者常因未及时监测血压而被忽视, 若血压得不到及时、有效控制, 病程则持续进展, 血压长期处于未控制状态, 最终导致心脑血管等并发症出现。由于患者平时未及时监测血压或未正规服用降压药物, 心脏受高血压长期影响, 最终可导致左心室及室间隔肥厚, 形成高血压性心脏病。高血压性心脏病由于患者长期高血压导致心脏肥厚和扩大, 是高血压长期得不到控制的最终结果。患者左室舒张功能减低, 其室性心律失常及猝死发生率明显增高。近年来, 高血压性心脏病与室性心律失常发生率之间的关系已受到许多研究者的重视。相关研究表明, 可能与患者肥厚心肌的室颤阈 (VFT) 明显降低有关^[6-7]。因此, 控制患者室性心律失常发生率, 减少猝死发生率是 HHD 治疗的重要组成部分。本组患者室性心律失常 (Lown 分级 III ~ V 级) 发生率为 35%, 与文献报道相似^[8]。近年

来已有报道, HHD 患者室性心动过速的发生与 QTd 的大小具有相关性。

体表心电图中心室肌的除极和复极时间, QTd 延长说明心肌复极化的不一致性。QTd 增大其本质是不同部位心室肌的总不应期差值变大, QTd 变大说明心肌电活动的不稳定性增加, 常容易发生早后除极, 产生多部位折返激动而引起室性心律失常, 若得不到及时处理, 就可能产生猝死。有研究表明, QTd 异常可作为高血压性心脏病患者室性心律失常易患性的体表标志之一^[9], 同时室性心律失常与患者交感神经紧张性增加, 迷走神经张力减低有相关性^[10-11]。倍他乐克是一种选择性的、无内在拟交感神经活性的 β_1 受体阻滞剂, 其优点是增加呼吸道阻力作用弱, 因而在临床应用较为广泛。常被应用于冠心病、心肌梗死、高血压、心肌病及心力衰竭等疾病。长期应用可上调心脏 β 受体密度。此外, 倍他乐克还能改变患者心室结构和功能, 从而提高高血压患者的心脏功能。这也可能是长期应用倍他乐克后 HHD 患者室性心律失常发生率明显减低的重要机制之一。QTd 的降低可能与倍他乐克预防和逆转心室肌重构, 增加心室肌顺应性, 改善心室肌复极化均匀性和心肌电活动的稳定性有关^[12]。本研究治疗组患者应用倍他乐克一年后 QTd 显著降低, 室性心律失常发生率也明显比对照组降低, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对对照组室性心律失常改善均不及治疗组显著 (见表 1)。表明在基本药物治疗上长期加用倍他乐克可显著降低 HHD 患者的 QTd, 从而减少室性心律失常的发生率, 减少心源性猝死的发生率, 提高生活质量, 延长患者寿命, 改善预后。

参考文献

- [1] 吴琼. 高血压病左室肥大 QT 离散度异常与室性心律失常的关系 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(13): 271-272.
- [2] 乔军, 麻玉秀, 孙李建. 急性心肌梗死 QT 离散度与室性心律失常的相关性研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(13): 1424.
- [3] Kaya CT, Gurlek A, Altin T, et al. The relationship between angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2010, 11(3): 192-197.
- [4] 施振华, 卢海燕, 陈礼平, 等. Tp-e 间期及 Tp-e/QT 比值在肥厚性心脏病患者中的应用 [J]. 浙江实用医学, 2011, 16(2): 95-96.
- [5] 黎志成, 区育华, 黄志凌. 高血压性心脏病临床诊断及早期治疗价值的探讨 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(8): 351-352.
- [6] 郑小雍. 高血压患者室性心律失常的动态心电图分析 [J]. 河北医药, 2012, 34(7): 1012-1013.
- [7] 徐钢, 曹嘉莉, 桑更生, 等. 贝那普利、美托洛尔治疗老年高血压左室舒张功能减退、心律失常的疗效观察 [J]. 中国基层医药, 2011, 18(21): 2989-2990.
- [8] 虞建飞, 王锐. QT 离散度与高血压病患者室性心律失常 Lown 分级的关系 [J]. 东南国防医药, 2012, 14(5): 456-457, 465.
- [9] 赵丽君. Q-T 离散度在有关疾病中的临床意义 [J]. 心电图学杂志, 2009, 18(4): 293-294.
- [10] 贺桂彬. 胺碘酮对冠心病心律失常心率变异性的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2012, 33(7): 28-29.
- [11] 张春丹. 美托洛尔治疗慢性心力衰竭 146 例临床观察 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(19): 91-92.
- [12] 钟东. 替米沙坦和辛伐他汀联合治疗慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 广西医学, 2012, 34(8): 1044-1045.

收稿日期: 2013-05-27

姜黄素逆转 P-gp 介导卵巢癌多药耐药机制的研究

梁若笏, 蒋学禄, 姚庆华, 姚志韬, 张婷, 蒋军

摘要: 目的 探讨姜黄素对 P 糖蛋白(P-gp)介导的卵巢癌多药耐药的逆转作用及其可能机制。方法 采用二苯基溴化四氮唑蓝(MTT)法检测人卵巢癌细胞株加药后的增殖, 碘化丙啶(PI)染色法检测细胞凋亡率, western blot 法检测 p-Akt 和 P-gp 的表达量。结果 姜黄素合用顺铂处理细胞(OVCAR-3/DDP 细胞株)48 h, 顺铂的浓度在 0.05 ~ 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 加入姜黄素 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 耐药细胞生存率下降明显($P < 0.05$), 尤以顺铂 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和姜黄素 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 作用时耐药细胞生存率下降最明显。单用顺铂组细胞的凋亡率为(13.2 ± 2.5)%, 采用在顺铂基础上联合使用姜黄素后细胞凋亡率为(21.8 ± 3.5)%, 与单独使用顺铂相比, 顺铂与姜黄素联合使用诱导细胞凋亡的作用显著增强($P < 0.05$)。与单用顺铂 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 相比, 联合使用姜黄素后 p-Akt 和 P-gp 的表达量明显降低($P < 0.05$), 2 组间 Akt 的表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 姜黄素不增加顺铂对 OVCAR-3 细胞毒性作用; 对于 OVCAR-3/DDP 细胞株, 姜黄素明显增加顺铂细胞毒性; 姜黄素明显抑制了 p-Akt 和 P-gp 蛋白的表达。姜黄素可能通过抑制 Akt 信号通路降低 P-gp 的表达进而逆转多药耐药。

关键词: 姜黄素; P 糖蛋白; 顺铂; 多药耐药; 逆转

中图分类号: R737.31 R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0932-03

Effect of curcumin on reverse P-gp mediated mechanism of multidrug resistance in ovarian cancer LIANG Ruojia, JIANG Xue-lu, YAO Qing-hua, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

Abstract: Objective To investigate the effects of curcumin on P glycoprotein(P-gp) reversal effect of ovarian cancer mediated multidrug resistance and its possible mechanism. **Methods** For determination of drugs in vitro cytotoxicity by MTT assay, apoptosis was detected by PI staining, expression of p-Akt and P-gp for detection by Western blot method. **Results** Curcumin did not increase cisplatin cytotoxicity on OVCAR-3; for OVCAR-3/DDP cells, curcumin significantly increased the cytotoxicity of cisplatin; inhibition of expression of p-Akt and P-gp protein were inhibited by curcumin. **Conclusion** Curcumin can inhibit Akt signaling pathway by decreasing the expression of P-gp and reversal of multidrug resistance.

Key words: Curcumin; Pglycoprotein; Cisplatin; Multidrug resistance; Reversal

卵巢癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 病死率高居妇科肿瘤首位, 在铂类基础上联合紫杉醇化疗是治疗卵巢癌的主要手段之一^[1], 然而化疗后多药耐药性的出现严重影响了卵巢癌的治疗效果^[2], 抑制或者逆转卵巢癌多药耐药对于卵巢癌的治疗具有重要意义^[3], 以往研究主要集中在使用化疗增敏剂、药物化学修饰、反义技术、载体技术等逆转卵巢癌的多药耐药, 而对来自植物的逆转药物研究尚较少^[4]。糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是引起多药耐药的重要分子^[5-6], 本实验通过体外培养卵巢癌细胞株, 在顺铂化疗的基础上联合使用姜黄素(Curcumin, CUR), 观察姜黄素逆转多药耐糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)介导的卵巢癌多药耐药、逆转效果及并研究其可能机制^[3]。

1 材料与方

1.1 实验材料 姜黄素、二甲基亚砷(DMSO)和二苯基溴化四氮唑蓝(MTT)均购自美国 Sigma 公司, 顺铂(Adria-mycin, ADR)购自深圳万乐药业公司。DMEM 培养基购自 Gibco 公司, 卵巢癌耐药株 OVCAR-3/

DDP 由上海拜力生物科技有限公司提供。细胞在 37℃, 5% CO₂ 条件下培养, 初始时在含 0.5 mg/L 浓度的顺铂、10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中培养, 实验前 2 d 换无药培养基培养。

1.2 实验方法

1.2.1 药物配制 姜黄素溶解在 DMSO 后, 采用无血清培养基配成药物浓度为 5×10^3 mol/L 储备液, 使 DMSO 终浓度 < 0.1% (V/V), 贮存液置于 -20℃ 冰箱中避光保存。用 5% 葡萄糖溶液将顺铂配成 10 mg/ml 的稀释液, 置于 -4℃ 冰箱中保存, 使用前用 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养基稀释成所需药物浓度。

1.2.2 MTT 实验 将对数生长期的细胞以 2×10^4 个/ml 浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔体积 200 μl 。培养箱中培养 24 h 后, 吸尽每孔培养液, 实验组 I 分别加入不同浓度的顺铂, 实验组 II 在加入不同浓度的顺铂后联合使用姜黄素。顺铂终浓度分别为 0.05, 0.1, 0.25, 1.5, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 姜黄素终浓度为 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。对照组 I 为不加细胞仅含培养液的空白对照, 对照组 II 为仅加细胞的阴性对照, 培养 48 h 后, 每孔加入 20 μl 的 MTT 液(浓度为 5 mg/ml), 继续培养 4 h 后终止培养, 吸弃上清液后, 每孔加 150 μl 的 DMSO, 振荡器

基金项目: 2012 年浙江省中医药科学研究基金计划(A类)(2012ZA053)

作者单位: 310006 杭州市, 浙江省中医院妇科

通讯作者: 梁若笏, E-mail: 7452818@qq.com

上振荡 10 min 使结晶物充分溶解。在酶标仪 490 nm 处的检测光吸收值(A),空白孔较零。以上各浓度组设 3 个复孔,取平均值,细胞存活率(IC) = 实验组平均 A 值/阴性对照组平均 A 值。

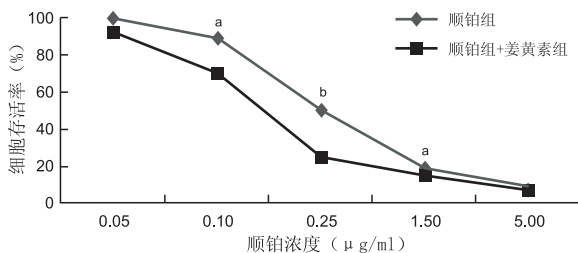
1.2.3 Western blot 法 将处于对数生长期的 OVCAR-3/DDP 细胞调整细胞终浓度为 1×10^6 个/ml 后,接种于 25 cm² 培养瓶,分为 2 组:顺铂组(0.25 μg/ml)、顺铂及姜黄素组(0.25 μg/ml、25 μmol/L)培养 48 h 后,收集 2 组细胞,用 Western blot 法检测 p-Akt、Akt 和 P-gp 的表达量。

1.2.4 凋亡的检测 将对数生长期的 OVCAR-3/DDP 细胞调整细胞浓度为 1×10^6 个/ml 后,接种在 6 孔板中,分组方法:一组加入顺铂,使其终浓度为血浆峰值浓度 2.5 g/ml;另外一组加入 0.25 g/ml 顺铂和 20 mol/L 姜黄素,培养箱中培养 48 h。收集各组细胞,预冷 75% 乙醇固定,然后吹打成单细胞悬液,4 ℃ 放置 30 min 后,在离心机上采用 1000 r/min 离心 20 min;加磷酸盐缓冲液(PBS)离心,去除固定液,加入 200 L IR-Nase A(1 mg/ml)37 ℃ 水浴箱中孵育 30 min,然后每孔加入 500 μl PI(10 g/ml)染色液,充分混匀,4 ℃ 条件下避光 30 min,上机检测,记录激发波长 488 nm 处红色荧光。用亚 G₁ 期法分析凋亡细胞,测定细胞的凋亡率,以 Cell Quest 软件分析检测结果。公式计算细胞凋亡率:细胞凋亡率 = 凋亡细胞数/总细胞数 × 100%。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学处理,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,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 姜黄素合用顺铂对细胞生长的影响作用 处理 48 h,顺铂的浓度在 0.05 ~ 5 μg/ml 时,加入姜黄素 25 μmol/L,耐药细胞生存率下降明显($P < 0.05$),尤以顺铂 0.25 μg/ml 和姜黄素 25 μmol/L 作用时耐药细胞生存率下降最明显,见图 1。



注:与姜黄素加顺铂组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

图1 姜黄素合用顺铂对 OVCAR-3/DDP 生长的作用

2.2 顺铂及姜黄素对 OVCAR-3/DDP 细胞凋亡率的影响 顺铂及姜黄素对 OVCAR-3/DDP 细胞凋亡率的影响见图 2。结果显示,单用顺铂组细胞的凋亡率为 $(13.2 \pm 2.5)\%$,采用在顺铂基础上联合使用姜黄素后细胞凋亡率为 $(21.8 \pm 3.5)\%$,与单独使用顺铂相

比,顺铂与姜黄素联合使用诱导细胞凋亡的作用显著增强($P < 0.05$)。

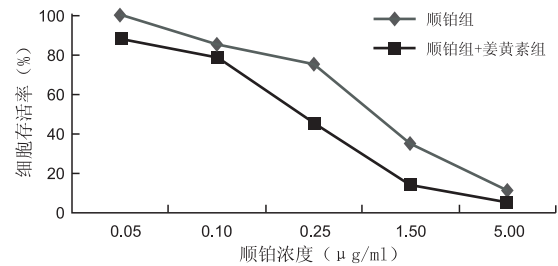
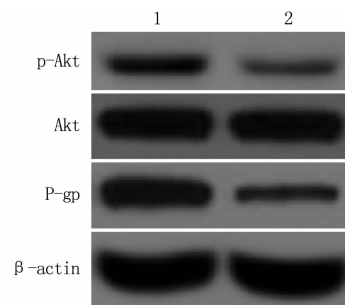


图2 姜黄素对 OVCAR-3/DDP 细胞的逆转作用

2.3 姜黄素对 OVCAR-3/DDP 细胞的 p-AKT、Akt 和 P-gp 表达的影响 姜黄素对 OVCAR-3/DDP 细胞的 p-AKT、Akt 和 P-gp 表达的影响详见图 3 及表 1。与单用顺铂 0.25 μg/mL 相比,联合使用姜黄素后 p-Akt 和 P-gp 的表达量明显降低($P < 0.05$),2 组间 Akt 的表达量差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注:顺铂和姜黄素对 OVCAR-3/DDP 细胞 p-AKT 和 P-gp 表达的影响;1 为顺铂 0.25 μg/ml;2 为顺铂 0.25 μg/ml + 姜黄素 25 μmol/L。

图3 单用顺铂组与顺铂联合使用姜黄素两者 western blot 结果

表1 单用顺铂组与顺铂联合使用姜黄素组 western blot 结果比较

组别	p-Akt	Akt	P-gp
顺铂 0.25 μg/ml	0.22 ± 0.01	0.81 ± 0.09	0.67 ± 0.11
顺铂 0.25 μg/ml + 姜黄素 25 μmol/L	0.09 ± 0.08 ^a	0.79 ± 0.11	0.13 ± 0.09 ^a

注:与单纯使用顺铂组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来大量研究表明磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) PI3K/AKT 的过度激活与多种肿瘤的发生、发展及化疗耐药性密切相关,p-Akt 在多种肿瘤组织中表达明显升高^[4-6],靶向作用于 Akt 的药物对于肿瘤的治疗具有重要意义^[7],Li JC 等^[8]证实 Akt 在卵巢癌组织中过量表达并显著激活,抑制 Akt 酶的活性可以有效抑制卵巢癌细胞的增殖并促进肿瘤细胞的凋亡^[9]。在卵巢癌耐药细胞株 OVCAR-3/CDDP 中,Akt 基础磷酸化水平明显高于亲代细胞株 OVCAR-3,顺铂可以抑制亲代细胞株中 Akt 酶的活性,但对卵巢癌耐药细胞株却无此作用^[10],使用 PI3K 的抑制剂可以显著提高耐药细胞株对顺铂的敏感性^[11],表明 PI3K/AKT 信号通路的激活是卵巢癌细胞产生顺铂耐受性的重要原因。Levatic J 等^[12]研究发现 Akt 介导的耐药性可能与作用于 MDR1 进而促进 P-gp 的表达相关,在肿瘤细胞内,P-gp 通过利用

ATP 提供的能量降低细胞内药物的浓度从而使细胞产生耐药性^[13-15]; P-gp 卵巢癌中的表达明显升高, 而 P-gp 的过表达与卵巢癌的化疗耐药及预后密切相关^[16-17], 这些研究提示卵巢癌细胞中 Akt 信号通路介导的多药耐药性与 P-gp 的过表达可能存在一定的相关性。

姜黄素是从姜科姜黄属植物姜黄根茎中提取的一种酚类色素, 以往大量研究表明姜黄素具有抗炎、抗菌、保肝、治疗创伤、抗癌、抗病毒等多种作用^[4], 随着研究的不断深入, 国内外多中心实验室研究表明姜黄素具有优良的抗肿瘤作用, 姜黄素可以诱导人类多种恶性肿瘤细胞的分化并抑制增殖^[18], 此外, 姜黄素还可以促进肿瘤细胞的凋亡^[19], 同时还可以与顺铂、丝裂霉素发挥协同作用, 进而发挥化疗增敏作用, 这对于耐药肿瘤细胞株的治疗具有重要意义。以往研究证实姜黄素可以通过抑制 Akt 信号通路有效抑制卵巢癌细胞的增殖, 并对其增殖和凋亡产生重要作用, 但目前尚不清楚姜黄素是否可以发挥抑制卵巢癌多药耐药性的作用, 本实验结果显示: 15 ~ 35 mol/L 范围内的顺铂浓度对人卵巢癌耐药 OVCAR-3/DDP 细胞有明显的抑制增殖作用, 并呈现时间 - 剂量效应关系。与单纯使用顺铂组相比, 联合使用姜黄素能显著增加 OVCAR-3/DDP 细胞对顺铂的化疗敏感性, 明显降低耐药细胞的生存率和增加凋亡, 分子生物学研究结果发现, 姜黄素可以显著降低耐药细胞的 p-Akt 和 P-gp 的表达, 这可能是其发挥抗耐药性的重要机制。

综上所述, 姜黄素可以通过抑制 p-Akt 的表达逆转 P-gp 介导的肿瘤多药耐药性, 通过本项目的实施, 将能让我们创新且丰富姜黄素逆转卵巢癌 MDR 作用机制, 开拓姜黄素抗肿瘤治疗的新领域, 为姜黄素在肿瘤防治方面的应用提供新的理论思路, 为将来使用姜黄素替代或部分替代目前价格昂贵的肿瘤靶向治疗药物提供了可能。

参考文献

- [1] Robella M, Vaira M, Marsanic P, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer by surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) [J]. *Minerva Chir*, 2014, 69(1):27-35.
- [2] Zahedi P, De Souza R, Huynh L, et al. Combination drug delivery strategy for the treatment of multidrug resistant ovarian cancer [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(1):260-269.
- [3] Adamus G, Choi D, Raghunath A, et al. Significance of Anti-retinal Autoantibodies in Cancer-associated Retinopathy with Gynecological Cancers [J]. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 4(6):307.
- [4] Conde J, de la Fuente JM, Baptista PV. Nanomaterials for reversion of multidrug resistance in cancer: a new hope for an old idea [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 25(4):134.
- [5] Nieto MR, Beduneau A, Pellequer Y, et al. Delivery of P-glycoprotein substrates using chemosensitizers and nanotechnology for selective and efficient therapeutic outcomes [J]. *J Control Release*, 2012, 161(1):50-61.
- [6] Rajasekaran M, Annaraj J. A lucid build-up of nanostructured curcumin, quercetin and their interaction with DNA [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(7):4874-4879.
- [7] Cidado J, Park BH. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway for breast cancer therapy [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2012, 17(3-4):205-216.
- [8] Li JC, Zhu HY, Chen TX, et al. Roles of mTOR and p-mTOR in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(10):5925-5928.
- [9] 张栋, 孔德璇, 和珍珍, 等. PI3K/Akt 信号转导通路及卵巢癌顺铂耐药相关性的研究 [J]. *天津医药*, 2011, 39(4):361-363.
- [10] Li YC, He SM, He ZX, et al. Plumbagin induces apoptotic and autophagic cell death through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2):239-259.
- [11] Heavey S, O'Byrne KJ, Gately K. Strategies for co-targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in NSCLC [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(3):445-456.
- [12] Levatic J, Curak J, Kralj M, et al. Accurate Models for P-gp Drug Recognition Induced from a Cancer Cell Line Cytotoxicity Screen [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(14):5691-5708.
- [13] Bikadi Z, Hazai I, Malik D, et al. Predicting P-glycoprotein-mediated drug transport based on support vector machine and three-dimensional crystal structure of P-glycoprotein [J]. *PLOS ONE*, 2011, 6(10):e25815.
- [14] Adkins CE, Mittapalli RK, Manda VK, et al. P-glycoprotein mediated efflux limits substrate and drug uptake in a preclinical brain metastases of breast cancer model [J]. *Front Pharmacol*, 2013(4):136.
- [15] Wang TF, Wang H, Peng AF, et al. Inhibition of fatty acid synthase suppresses U-2 OS cell invasion and migration via downregulating the activity of HER2/PI3K/AKT signaling pathway in vitro [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(2):229-234.
- [16] Miettinen S, Grenman S, Ylikomi T. Inhibition of P-glycoprotein-mediated docetaxel efflux sensitizes ovarian cancer cells to concomitant docetaxel and SN-38 exposure [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(4):267-276.
- [17] Samartzis EP, Noske A, Dedes KJ, et al. ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9):18824-18849.
- [18] Park W, Amin AR, Chen ZG, et al. New perspectives of curcumin in cancer prevention [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(5):387-400.
- [19] Mangone L, Mandato VD, Gandolfi R, et al. The impact of epithelial ovarian cancer diagnosis on women's life: a qualitative study [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(1):32-38.

收稿日期: 2013-12-12

· 妇幼卫生研究 ·

Netrin-1 在妊娠期糖尿病胎盘中的表达及其意义研究

钟少平, 刘霞, 傅亚军, 彭忠英, 沈华祥, 朱小玉

摘要:目的 胎儿生长部分取决于胎盘丰富血供。妊娠期糖尿病胎儿体重常增加明显,神经突起导向因子 Netrin-1 具有促血管新生作用,检测晚期正常妊娠及妊娠期糖尿病胎盘的微血管密度,同时测定相应胎盘表达 Netrin-1 的情况及患者娩出新生儿出生体重,从而探讨 Netrin-1 在妊娠期糖尿病中影响胎儿生长的可能机制。**方法** 选取 2012 年 1 月 1 日—2013 年 9 月 12 日间嘉兴市妇幼保健院剖宫产终止妊娠孕妇共 46 例,其中 28 例正常足月妊娠孕妇为对照组,18 例妊娠期糖尿病患者为研究组。用免疫组织化学方法检测对所有入选病例胎盘中微血管数目;用实时定量 PCR 及蛋白免疫印迹检测所有入选病例胎盘 Netrin-1 表达情况,同时测定相应新生儿出生体重。**结果** 在每高倍镜视野下正常足月妊娠及妊娠期糖尿病胎盘中,微血管密度依次为 66.29 ± 7.32 、 94.94 ± 4.66 。与正常足月妊娠相比,妊娠期糖尿病胎盘微血管密度增加明显($P < 0.05$)。正常足月妊娠及妊娠期糖尿病两组胎盘组织 Netrin-1 mRNA 含量依次为 1.00 ± 0.00 及 3.09 ± 0.14 ,正常足月妊娠及妊娠期糖尿病两组胎盘组织 Netrin-1 蛋白含量依次为 1.00 ± 0.00 及 3.20 ± 0.39 。与正常足月妊娠相比,妊娠期糖尿病胎盘 Netrin-1 表达水平增加明显($P < 0.05$)。正常足月妊娠及妊娠期糖尿病两组新生儿出生体重依次为 (3362.86 ± 413.65) g、(3838.61 ± 332.02) g。同时两组新生儿出生体重可见相同变化趋势($P < 0.05$)。**结论** Netrin-1 可能通过血管新生过程影响妊娠期糖尿病胎儿宫内生长过程。

关键词: 血管新生;妊娠期糖尿病;胎盘

中图分类号: R714.256 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0935-03

Expression and significance of Netrin-1 in placenta of patients with gestational diabetes ZHONG Shao-ping, LIU Xia, FU Ya-jun, et al. Department of Obstetrics and Gynaecology, Jiaxing Maternal and Child Health Hospital, Jiaxing 314015, Zhejiang, China

Abstract: Objective Fetal growth is partly determined by rich blood supply of placenta. And fetal weight in gestational diabetes mellitus often increase significantly, axon guidance factor Netrin-1 has a role in promoting angiogenesis. To explore the role of Netrin-1 in fetal growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods** A total of 46 consecutive cases of pregnant women received cesarean section were analyzed from January 1st, 2012 to September 12th, 2013 in our hospital. 28 normal term pregnancy were served as control group, and 18 cases of GDM were as test group. The levels of microvessel density(MVD) and Netrin-1 in all placentas were detected, and neonatal birth weight was recorded at the same time. **Results** The MVD at higher power magnification in placentas of normal term pregnancy and gestational diabetes mellitus were 66.29 ± 7.32 , 94.94 ± 4.66 . Compared with the MVD in placentas of normal term pregnancy, it is at higher power magnification in placentas of gestational diabetes mellitus($P < 0.05$). The levels of Netrin-1 mRNA in placentas of normal term pregnancy and gestational diabetes mellitus were 1.00 ± 0.00 , 3.09 ± 0.14 . The levels of Netrin-1 in placentas of the two groups were 1.00 ± 0.00 , 3.20 ± 0.39 , the levels of Netrin-1 in placentas of gestational diabetes mellitus were increase significantly than that in normal term pregnancy group. The neonatal birth weight in normal term pregnancy group and gestational diabetes mellitus group were (3362.86 ± 413.65) g, (3838.61 ± 332.02) g, The same result of neonatal birth weight can be seen in the corresponding groups($P < 0.05$). **Conclusion** Netrin-1 may be involved in the control of angiogenesis and may play an important role in fetal growth of gestational diabetes mellitus.

Key words: Angiogenesis; Gestational diabetes mellitus; Placenta

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是围生期常见的并发症,可导致孕产妇和围生儿较高的发病率和病死率^[1]。大量研究表明,20%~40%的糖尿病患者所娩胎儿出生体重大于第90位百分数。胎儿发育异常始于妊娠20周。在出生体重、身长接近

的情况下,GDM儿较非糖尿病儿的脂肪明显增多、肩宽、头肩比偏小,这主要与孕妇的高血糖导致胎儿高血糖,使胎儿胰腺 β 细胞增生和胰岛素浓度升高有关。进一步研究亦证实胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)在这一过程中起到重要作用,可能参与了GDM的发生^[2]。前期笔者研究已证实,孕期高游离脂肪酸能够影响胰岛素的合成和分泌,诱导和加重IR过程,导致GDM发生^[3]。最近研究表明,GDM妊娠中期患者体内存在内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells, EPCs)功能的改变能够导致葡萄糖水平异常,参与了GDM的发生^[4]。基于EPCs具有明显的血管新生功能,而血管新生与胎盘发生及功能密切相关,同时前期笔者研究亦证实胎儿生长受限胎盘异常能够导致新生儿出生

基金项目:浙江省嘉兴市科技局基金资助项目(2012AY1073-1; 2012AY1073-5; 2012AY1073-6); 2012年浙江省医药卫生科技计划项目(2012KYB209);嘉兴市生殖与遗传创新团队专项基金(2011)

作者单位:314015 浙江省嘉兴市,嘉兴学院附属妇幼保健院妇产科(钟少平,刘霞,彭忠英,沈华祥,朱小玉);病理科(傅亚军)

通讯作者:钟少平, E-mail: zhong_hua86@163.com

体重异常,期间可能受到血管新生因子 Netrin-1 的影响^[5-6],据此笔者推断,在 GDM 的发生过程中,Netrin-1 可能通过影响血管新生的改变,介导了 GDM 的发生,并影响 GDM 胎儿体重的异常,并进行了相应的研究,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2012 年 1 月 1 日—2013 年 9 月 12 日在本院行剖宫产终止妊娠的孕妇 46 例。所有入选对象既往无不良妊娠史,无原发性高血压、糖尿病、慢性肾炎等病史。其中 28 例正常足月妊娠组为对照组,18 例妊娠期糖尿病患者为研究组,妊娠期糖尿病的临床诊断参考《妇产科学》第 7 版^[7]。胎盘娩出后立即取胎盘母体面中央组织约 1 cm × 1 cm × 1 cm 大小 6 份,用 PBS 缓冲液反复冲洗所选胎盘组织,其中 2 份用 10% 甲醛固定,并常规石蜡包埋切片后供免疫组化测定;另 4 份置于灭活的冻存管中迅速放置于液氮中保存。

1.2 实验试剂 鼠抗人 CD34 单克隆抗体、兔抗人 Netrin-1 单克隆抗体及 ABC 试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司;SDS-PAGE 凝胶试剂盒购自武汉谷歌生物科技有限公司。TRIZOL 试剂购自 invitrogen 公司,ReverTra Ace- α -及 SYBR Green realtime PCR master mix-plus-试剂盒购自 TOYOBO 公司,Lightcycler 荧光 PCR 扩增仪来自 Roche 公司。其中 Netrin-1 及 β -actin 特异性引物的核苷酸序列均由上海生工生物工程技术有限公司合成,具体如表 1 所示。

表 1 Netrin-1、 β -actin 特异性引物的核苷酸序列

项目	Netrin-1	β -actin
正义链	5'-TGGGGCGGTTCCTATTTC-3'	5'-CTTCCGTTACACCCCTTCTTG-3'
反义链	5'-GCCTGTGCTGCGCTGT-3'	5'-CTGCTGTCACCTTACCCGTT-3'

1.3 实验方法

1.3.1 胎盘微血管密度测定 对胎盘组织行常规 SABC 法染色,采用 orre 等学者介绍方法进行微血管密度测定:每张切片随机取 4 个视野,见 CD34 染色阳性并有管腔样结构,管腔内血细胞少于 8 个确定为微血管,并在高倍镜($\times 400$)下行微血管数分析。经 4 位不同工作者分别计数同一视野血管密度,一张切片分别选取左上、左下、右上、右下及中央 5 个视野,每个视野均重复计数,取平均值该张切片最后血管密度^[8]。

1.3.2 胎盘 Netrin-1 mRNA 检测 采用 Real-time PCR 法检测胎盘组织中 Netrin-1 mRNA 表达水平,其中扩增条件:首轮变性 95 °C \times 2 min;变性 95 °C \times 15 s、退火 72 °C \times 30 s、延伸 72 °C \times 45 s、末轮延伸 72 °C \times 10 min,共 40 个循环。

1.3.3 胎盘 Netrin-1 蛋白水平采用 western 印迹检测 采用 western 印迹检测胎盘组织中 Netrin-1 蛋白

表达水平,其中凝胶每孔上样时按每孔加入 20 μ g 总蛋白质进行上样后常规经 12% SDS-PAGE 电转印至 PVDF 膜上,并相应加入一抗及二抗 4 °C 孵育过夜。其中一抗兔抗人 Netrin-1 单克隆抗体按 1: 300 稀释,一抗鼠抗人 β -actin 单克隆抗体按 1: 200 稀释。次日分别加入 1: 3000 稀释的羊抗兔及羊抗小鼠 IgG-HRP 反应后,行化学发光反应,并常规处理获得各条带光密度值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。实验数据记录采用($\bar{x} \pm s$)表示,行组间 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料结果 入选病例临床资料如表 2 所示,各组间孕妇年龄差异无统计学意义,但正常足月妊娠组新生儿出生体重较 GDM 组新生儿出生体重减轻明显。

表 2 2 组剖宫产终止妊娠孕妇一般临床资料

组别	例数	孕妇年龄(岁)	胎儿孕龄(d)	新生儿体重(g)
正常足月妊娠组	28	27.36 \pm 2.39	279.00 \pm 24.82	3362.86 \pm 413.65
GDM 组	18	27.28 \pm 8.21	276.54 \pm 6.91	3838.61 \pm 332.02
<i>t</i> 值		0.10	0.50	4.10
<i>P</i> 值		0.92	0.62	0.00

2.2 正常足月妊娠及 GDM 患者胎盘微血管表达 常规 SABC 法进行免疫组织化学染色阳性的细胞膜内有棕黄色沉淀,染色明显高于背景,见图 1(见封三)。图片中可明显见血管内皮细胞内棕色颗粒沉着,并有管腔样结构。采用前述实验方法,计算相应标本中微血管密度,在每高倍镜视野下正常足月妊娠及 GDM 胎盘中,微血管数依次为(66.29 \pm 7.32)个及(94.94 \pm 4.66)个。统计表明,正常足月妊娠胎盘明显低于 GDM 患者每高倍镜下血管密度差异($t = 14.76, P < 0.01$)。

2.3 2 组胎盘组织中 Netrin-1 表达情况 Real-time PCR 结果显示:正常足月妊娠组及 GDM 患者中 Netrin-1 mRNA 为 1.00 \pm 0.00 及 3.09 \pm 0.14,结果表明,Netrin-1 mRNA 表达水平在正常足月妊娠胎盘明显低于 GDM 患者组胎盘($t = 29.85, P < 0.01$)。western 印迹检测不同组织标本结果显示,Netrin-1 蛋白表达情况在 2 组胎盘组织中具有相同趋势,正常足月妊娠组及 GDM 患者中 Netrin-1 蛋白水平为 1.00 \pm 0.00 及 3.20 \pm 0.39,2 组相比差异具有统计学意义($t = 50.38, P < 0.01$)。

3 讨论

生理妊娠维持需要胎盘行使正常的生物功能,其中主要涉及滋养细胞对子宫螺旋小动脉的“血管重塑”及血管内皮祖细胞参与的“血管新生”2 个过程。滋养细胞弥散浸润并局限于子宫蜕膜上 1/3,侵袭其间部分子宫螺旋小动脉,破坏螺旋小动脉内皮细胞及

部分平滑肌细胞后细胞表型发生变化,由富于侵袭的滋养细胞型转化为具备衬附功能的内皮表型,此时,滋养细胞侵袭过程也骤然停止。螺旋小动脉被破坏后可暴露部分平滑肌,平滑肌细胞表面表达的 Neogenin 蛋白具有趋化功能,它能募集富表达 Netrin-1 因子的内皮祖细胞。当部分内皮祖细胞到达被破坏内皮细胞及血管平滑肌的小动脉处时,能定向分化为血管内皮细胞并衬附于血管破坏处,再次构建完整的血管结构,即原始胎盘结构。同时,血管内皮祖细胞通过募集于原始胎盘部位,并诱导定向分化为血管内皮细胞,经过分裂、增殖等血管新生过程,参与原始血管的构建。同时随着妊娠不断进展,上述滋养细胞对子宫螺旋小动脉重塑过程及由血管内皮祖细胞参与的血管新生过程不断交叉,并通过血流动力学的作用,最终形成具备复杂网络结构的胎盘,维持妊娠进行^[9]。当血管新生丰富时,胎盘相应能够生长良好并很好的发挥营养输送及物质交换功能,胎儿体重能够得到较快的生长。

Netrin-1 是一种在神经轴突发生过程中起导向作用的因子,神经轴突发生与血管形成具有一定的类似特性:神经轴突发生及血管形成时均呈现“芽生”样生长,在形态上呈现“树枝”样构建,并且两者常常在同一部位相伴发展。据此,笔者认为 Netrin-1 可能亦具备血管新生因子作用,能够影响滋养细胞的功能。上述观点在笔者前期实验中得到证实:当人早孕绒毛滋养细胞受到 Netrin-1 可溶性受体刺激时,人早孕绒毛滋养细胞分泌 Netrin-1 活性增强,并且人早孕绒毛滋养细胞生物学功能能得到进一步加强,在早期绒毛构建中发挥重要作用。后续进一步研究笔者证实,在胎盘形成过程一直至妊娠晚期胎盘结构及功能的正常维持过程中,血管内皮祖细胞及其定向分化来的内皮细胞发挥更重要的作用,它通过分泌 VEGF、Netrin-1 等因子,刺激内皮细胞分裂、增殖,并相互粘连,达到原始血管管腔形成,参与血管新生过程,并可进一步提供滋养细胞丰富血供,维持妊娠的进行及发展^[10]。

CD34 染色阳性为内皮细胞特征性标准之一,通过 CD34 染色来判断微血管数目的多少,临床常根据这一特征来计算肿瘤标本中血管新生情况,据此判断肿瘤发生、发展情况^[11]。鉴于肿瘤组织与胎盘组织具备一定的类似生物学特性:肿瘤细胞及滋养细胞均具有侵袭生长特性,两者侵袭特点在于滋养细胞侵袭过程具有可控性,同时它们在维持生物学功能过程中均需要丰富的血管来供血供氧。据此,笔者在胎盘生物学功能判断里引入微血管概念。当胎盘部位微血管丰富时,胎盘血供功能相应丰富,胎儿生长变重明显。相应

的在实验中得到证实:GDM 组胎盘部位具有较多数量的微血管,并且所娩的新生儿出生体重明显重于正常足月妊娠组。可见,母胎界面血管新生在妊娠期糖尿病发病中起到了重要作用,且血管新生影响了胎儿生长过程。

前期笔者亦发现胎盘部位来源血管内皮祖细胞表达 Netrin-1,并且 Netrin-1 可能通过影响胎盘部位血管新生过程及调节滋养细胞血管重塑过程来影响子痫前期及胎儿生长患者的胎儿生长过程^[5-6]。在本研究中,笔者发现在 GDM 患者胎盘部位存在 Netrin-1 高表达及较多巨大儿。据此可以推断,Netrin-1 可以调节胎盘部位血管新生来促进胎儿生长。但需指出的是,胎儿宫内生长影响因素众多,在本次研究中,笔者亦观察到部分 GDM 组新生儿出生体重明显低于正常足月妊娠组孕妇的情况。因此,GDM 分娩巨大儿数量偏多的现象除与既往公认的 IR 以外,血管新生过程亦是一个值得重视的因素,并受到众多血管新生相关因子的影响,具体探索工作仍在进行中。

参考文献

- [1] Hernandez TL, Anderson MA, Chartier-Logan C, et al. Strategies in the nutritional management of gestational diabetes [J]. Clin Obstet Gynecol, 2013, 56(4): 803-815.
- [2] Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, et al. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 98(6): 1425-1432.
- [3] 朱小玉, 钟少平, 刘霞, 等. 妊娠期糖尿病游离脂肪酸与血糖、血脂代谢的关系研究 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(23): 49-51.
- [4] Mordwinkin NM, Ouzounian JG, Yedigiarova L, et al. Alteration of endothelial function markers in women with gestational diabetes and their fetuses [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(5): 507-512.
- [5] 钟少平, 刘霞, 周晓宇, 等. Netrin-1 在胎儿生长受限及重度子痫前期胎盘中的表达 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(34): 5574-5577.
- [6] Qian-hua W, Shao-ping Z, Jian-wen Z, et al. Reduced expression of netrin-1 is associated with fetal growth restriction [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 350(1-2): 81-87.
- [7] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 150-154.
- [8] Orsi NM. Cytokine networks in the establishment and maintenance of pregnancy [J]. Hum Fertil (Camb), 2008, 11(4): 222-230.
- [9] Chen JZ, Sheehan PM, Brennecke SP, et al. Vessel remodelling, pregnancy hormones and extravillous trophoblast function [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 349(2): 138-144.
- [10] Zhong S, Zou L, Zhao Y, et al. Effect of different concentrations of neogenin on proliferation, apoptosis and related proliferative factors in human trophoblasts [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2010, 30(4): 500-504.
- [11] Li B, Li Y, Tian XY, et al. Unusual multifocal intraosseous papillary intralymphatic angioendothelioma (Dabska tumor) of facial bones: a case report and review of literature [J]. Diagn Pathol, 2013, 8(1): 160.

收稿日期: 2013-11-05

新生儿感染性肺炎血清生化指标检测分析

韩桂贤, 肖招英

摘要: **目的** 探讨降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(CRP)和白细胞(WBC)联合检测对新生儿感染性肺炎的临床价值。**方法** 感染性肺炎新生儿188例,分为细菌感染组66例、混合感染组30例与其他组92例。同期非感染疾病新生儿180例为对照组。比较各组血清中PCT、CRP水平和WBC计数结果。**结果** 新生儿PCT、CRP及WBC三项联合检测实验组、细菌感染组、混合感染组与其他组的灵敏度分别为81.2%、96.1%、83.2%、38.6%,特异度分别为73.4%、89.9%、66.4%、68.4%;联合检测的灵敏度与特异度均高于单项检测。治疗前,细菌感染组和混合感染组各指标比对照组均明显升高($P < 0.05$);治疗后,上述各项指标差异均无统计学意义。**结论** PCT、CRP及WBC对于新生儿血清的鉴别诊断、疗效监测,指导抗生素用药及疗效评价具有指导意义。

关键词: 降钙素原;C反应蛋白;白细胞;新生儿感染性肺炎

中图分类号: R722.135 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0938-02

Utility of a combined test of procalcitonin, high-sensitivity c-reactive protein and white blood cell in diagnosis of neonatal pneumonia HAN Gui-xian, XIAO Zhao-ying. Department of Pediatrics, Shengzhou MCH, Shengzhou 312400, Zhejiang, China

Abstract: Objective To investigate utility of a combined test of procalcitonin(PCT), high-sensitivity c-reactive protein(hs-CRP) and white blood cell(WBC) in the diagnosis of neonatal pneumonia. **Methods** 188 newborns with infectious pneumonia were divided into bacterial infection group(66 cases), mixed infection group(30 cases) and other group(92 cases). 180 newborns without infectious diseases were selected as control group. The levels of PCT and CRP and WBC counting were compared before and after treatment. **Results** The detection sensitivity of CRP, WBC and PCT in the bacterial infection group, mixed infection group and other groups was 96.1%, 83.2% and 38.6%, respectively, and the specificity was 89.9%, 66.4% and 68.4%, respectively. The sensitivity and specificity of the combined test were significantly higher than that of single detection. Before treatment, the PCT, CRP and WBC of bacterial infection group and mixed infection group were significantly higher than the control group, the difference was statistically significant; they were reduced by the treatment, and there were no significant differences. **Conclusion** A combined test of CRP, WBC and PCT in the differential diagnosis and monitoring for therapeutic efficacy of neonatal pneumonia has important significance. It can guide the rational use of antibiotic drugs and the evaluation of curative effect.

Key words: Procalcitonin; C reactive protein; White blood cell; Neonatal pneumonia

新生儿感染性肺炎是新生儿常见病,在临床上也是引起新生儿死亡的重要原因,通常可由细菌、病毒、原虫或衣原体等引起^[1]。据统计,围生期患儿感染性肺炎病的病死率约为5%~20%,降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(CRP)和白细胞(WBC)是实验室检测的重要项目^[2]。近年来的研究表明三项检测对于新生儿感染性肺炎的治疗具有重要临床指导价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2012年3月—2013年3月在我院确诊为感染性肺炎的新生儿188例。分为细菌感染组66例、混合感染组30例与其他组92例。其中细菌感染组,男45例,女21例,出生日龄2~30d,平均(13.16±2.17)d;混合感染组中,男14例,女16例,出生日龄3~29d,平均(13.22±1.13)d;其他组中,男54例,女38例,出生日龄2~31d,平均(14.00±0.23)d。同期出生的180例非感染疾病(包括非感染引起的新生儿黄疸、高危儿、巨大儿)的新生儿为对

照组,男95例,女85例,出生日龄2~30d,平均(14.12±0.22)d。4组新生儿一般资料上对比,差异没有统计学意义。

1.2 研究方法 新生儿PCT、CRP水平使用ROCHE P800仪器进行检测,其中,PCT>0.25ng/ml为阳性,CRP>5mg/L为阳性。WBC计数采用SYSMEX 1800i进行检测,并且以WBC>20.0×10⁹/L为阳性。在应用抗菌药物前进行首次检测,治疗5~7d后再次进行检测。并比较治疗前后检测结果的差异。

1.3 统计学方法 采用统计学软件SPSS 11.0数据包分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组检测灵敏度和特异度 新生儿PCT、CRP及WBC三项联合检测实验组、细菌感染组、混合感染组与其他组的灵敏度分别为81.2%、96.1%、83.2%、38.6%,特异度分别为73.4%、89.9%、66.4%、68.4%;对照组中PCT、CRP及WBC的灵敏度分别为60.3%、42.0%、20.3%,特异度分别为70.4%、37.8%、35.7%;细菌感染组患者中PCT、CRP及WBC的灵敏度分别为90.2%、82.1%、38.9%,特异度分别为88.8%、70.3%、36.2%;混合感染组患者中PCT、

作者单位:312400 浙江省嵊州市妇幼保健院儿科(韩桂贤);

312400 浙江省嵊州市人民医院感染科(肖招英)

通讯作者:韩桂贤,E-mail:weikmkm@163.com

CRP 及 WBC 的灵敏度分别为 80.4%、53.5%、22.1%，特异度分别为 82.6%、70.3%、39.4%；其他组患者中 PCT、CRP 及 WBC 的灵敏度分别为 30.5%、21.5%、3.51%，特异度分别为 89.9%、68.3%、36.7%。

2.2 各组血清 PCT 比较 治疗前，细菌感染组 PCT 水平比对照组明显升高；混合感染组 PCT 水平也比对照组明显升高；而细菌感染组患者治疗前后比较，新生儿中血清 PCT 水平明显降低；混合感染组患者治疗前后比较，新生儿中血清 PCT 水平明显降低；差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 4 组新生儿治疗前后血清 PCT 均值的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	治疗前	治疗后
细菌感染组	66	2.49 ± 0.03 ^a	0.03 ± 0.01 ^c
混合感染组	30	2.36 ± 0.05 ^b	0.04 ± 0.01 ^d
其他组	92	<0.025	<0.025
对照组	180	<0.025	<0.025

注：与对照组比较，^a $t = 2.12, P < 0.05$ ；^b $t = 2.14, P < 0.05$ 。与治疗前比较，^c $t = 2.35, P < 0.05$ ；^d $t = 2.37, P < 0.05$ 。

2.3 各组 CRP 比较 治疗前，细菌感染组 CRP 水平比对照组明显升高；混合感染组 CRP 水平也比对照组明显升高；而细菌感染组患者治疗前后比较，新生儿中血清 CRP 水平明显降低；混合感染组患者治疗前后比较，新生儿中血清 CRP 水平明显降低；差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 4 组新生儿治疗前后血清 CRP 均值比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	治疗前	治疗后
细菌感染组	66	54.04 ± 9.13 ^a	3.23 ± 1.11 ^c
混合感染组	30	25.42 ± 5.25 ^b	4.54 ± 1.07 ^d
其他组	92	5.12 ± 0.20	5.02 ± 0.07
对照组	180	3.67 ± 1.01	3.12 ± 0.21

注：与对照组比较，^a $t = 2.24, P < 0.05$ ；^b $t = 2.18, P < 0.05$ 。与治疗前比较，^c $t = 2.27, P < 0.05$ ；^d $t = 2.33, P < 0.05$ 。

2.4 各组新生儿中 WBC 计数的比较 在治疗前，细菌感染组 WBC 计数比对照组明显升高；混合感染组 WBC 计数也比对照组明显升高；而细菌感染组患者治疗前后比较，新生儿中血清 WBC 计数明显降低；混合感染组患者治疗前后比较，新生儿中血清 WBC 计数明显降低；其他组患者治疗前后比较，新生儿中血清 WBC 计数明显降低；差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 4 组新生儿治疗前后血清 WBC 均值的比较 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

组别	例数	治疗前	治疗后
细菌感染组	66	51.32 ± 8.66 ^a	14.98 ± 1.24 ^c
混合感染组	30	25.52 ± 7.45 ^b	17.34 ± 2.01 ^d
其他组	92	19.16 ± 3.25	17.02 ± 1.07 ^e
对照组	180	18.67 ± 2.11	17.14 ± 0.91

注：与对照组比较，^a $t = 2.28, P < 0.05$ ；^b $t = 2.17, P < 0.05$ 。与治疗前比较，^c $t = 2.24, P < 0.05$ ；^d $t = 2.34, P < 0.05$ ；^e $t = 2.24, P < 0.05$ 。

3 讨论

新生儿感染性肺炎由细菌、病毒、支原体等不同的

病原体引起，血清 PCT 是反应细菌感染的重要指标，健康人群血中其含量很低，当发生细菌感染后血清 PCT 浓度明显升高^[3]。CRP 是反应全身炎症过程的重要指标，当发生炎症反应时其浓度迅速提高，且反应迅速，能在 24~48 h 内达到峰值^[4-6]。WBC 作为检测细菌性感染的传统指标，临床上一直被用来判断患儿的生理病理状态，并且能够反映出患儿的免疫状态。健康人血中仅含有少量的 PCT，细菌感染后 PCT 会明显升高^[3,7-8]。本研究中，新生儿 PCT、CRP 及 WBC 三项联合检测实验组、细菌感染组、混合感染组与其他组的灵敏度与特异度均较高；在治疗前，细菌感染组和混合感染组 PCT 水平比对照组均明显升高。细菌感染组和混合感染组治疗前后比较，血清 PCT 水平均明显降低，表明 PCT 是检测新生儿感染性肺炎的灵敏指标。同样地，CRP 在治疗前细菌感染组和混合感染组也比对照组明显升高。而细菌感染组治疗前后比较，CRP 水平明显降低；混合感染组治疗前后比较，CRP 水平明显降低，表明 CRP 是检测新生儿感染性肺炎的有效指标。而治疗前细菌感染组和混合感染组 WBC 比对照组均明显升高。而细菌感染组和混合感染组治疗前后比较，WBC 均明显降低；其他组患者治疗前后比较，WBC 明显降低，但 WBC 一般来说，容易受年龄大小、日间变化、药物作用等因素的影响，而 PCT 和 CRP 是比较敏感的指标，能够弥补 WBC 检测的不足^[9-10]。

综上所述，PCT、CRP 及 WBC 三者联合检测对新生儿的临床治疗具有重要的意义，同时，对于指导抗生素类药物的使用和防止药物滥用起到了有效的指导作用。

参考文献

- [1] 许天兰, 齐兴菊. 新生儿感染性肺炎 86 例临床分析[J]. 贵州医药, 2009, 33(2): 148-149.
- [2] 张卫国, 唐芳, 陈德平, 等. 轮状病毒传染性脓毒症患儿血清降钙素原、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(6): 421-423.
- [3] 李绍锦, 李上森, 杨娇娇. 检测降钙素原及超敏 C-反应蛋白在新生儿感染的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(10): 2104-2105.
- [4] 覃文周. 超敏 C 反应蛋白与新生儿感染的关系研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(13): 2041-2042.
- [5] 赵军育, 姜毅, 侯新琳. 降钙素原在诊断早期新生儿感染中的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(2): 122.
- [6] 马红萍, 范淑英, 陈功. 全血 C-反应蛋白与白细胞计数联合检测在小儿肺炎中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5): 610.
- [7] Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge[J]. Clin Chem, 2012, 50(1): 279-287.
- [8] 王艳, 丁传刚, 何敏华, 等. 新生儿感染性肺炎的诊治进展[J]. 医学综述, 2010, 16(22): 3460-3462.
- [9] 黄津, 白雪, 张凯, 等. 白细胞计数和 C-反应蛋白对创伤患者细菌感染的诊断价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(5): 800-801.
- [10] 张新逸. 降钙素原在细菌感染性疾病中的诊断价值分析[J]. 中外医学研究, 2012, 10(24): 48-49.

收稿日期: 2013-09-18

更昔洛韦应用于儿童流行性腮腺炎的疗效及安全性分析

斯琼

摘要: **目的** 探讨更昔洛韦治疗儿童流行性腮腺炎的临床疗效及安全性。**方法** 将78例流行性腮腺炎患儿随机分为对照组($n=26$)和治疗组($n=52$),各应用5 d的20 mg/(kg·d)利巴韦林治疗和4.5 mg/(kg·d)更昔洛韦治疗。比较2组的临床综合疗效和安全性。**结果** 治疗组总有效率(90.38%)显著高于对照组(69.23%),差异具有统计学意义($\chi^2=5.585, P=0.018$)。2组合并脑膜炎患者治疗组总有效率(94.44%)显著高于对照组(70.00%),差异具有统计学意义($\chi^2=4.437, P=0.035$)。治疗组住院时间和住院费用均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者常见药物不良反应与对照组不良反应发生率相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 更昔洛韦用于治疗儿童流行性腮腺炎,疗效好,住院时间短,住院费用低,值得在临床中广泛应用。

关键词: 流行性腮腺炎;儿童;更昔洛韦;利巴韦林

中图分类号: R512.1 R978.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0940-02

Efficacy and safety of ganciclovir in treatment of mumps in children *SI Qiong. Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Zhuji, Zhuji 311811, Zhejiang, China*

Abstract: Objective To explore the clinical effect and safety of ganciclovir in the treatment of children mumps. **Methods** A total of 78 cases of mumps in our hospital were randomly divided into two groups, the treatment group (52 cases) were treated with by ganciclovir 4.5 mg/(kg·d) for five day, while the control group (26 cases) by ribavirin 20 mg/(kg·d) for five day. **Results** The total efficiency in treatment group (90.38%) was higher than that in the control group (69.23%), $\chi^2 = 5.585, P = 0.018$. For the patients with meningitis, the total efficiency in treatment group was (94.44%) which was higher than that in the control group (70.00%), $\chi^2 = 4.437, P = 0.035$. The hospital stay and expenses of treatment group were lower than control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of adverse effects between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ganciclovir is effective and safe in treatment of children mumps. It is worth widely used in clinical practice.

Key words: Mumps; Children; Ganciclovir; Ribavirin

流行性腮腺炎作为呼吸道传染病常见于儿童和青少年,亦有成人发病^[1-2],主要由腮腺炎病毒侵犯腮腺引起,有研究指出流行性腮腺炎作为全身性感染侵犯机体其他组织器官,病毒常累及机体的中枢神经系统或其他腺体器官而发生相应的临床症状,严重危害儿童身体健康^[3]。近年研究发现,利巴韦林作为传统抗病毒药物在腮腺炎的治疗效果不佳,对病情不能进行有效控制,为此亟待寻求其他有效药物进行针对性治疗。本文探讨了更昔洛韦用于治疗儿童流行性腮腺炎的疗效和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2010年1月—2012年12月在我院进行治疗的儿童流行性腮腺炎患者78例。其中男性50例,女性28例,平均年龄为(12.82±4.53)岁,随机分为治疗组和对照组,治疗组采用更昔洛韦进行治疗,共52例,其中合并脑膜炎36例;对照组采用利巴韦林进行治疗,共26例,其中合并脑膜炎20例。2组年龄、性别等经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组予更昔洛韦(浙江泰康药业集团有限公司)4.5 mg/(kg·d)加入5%葡萄糖注射液,1次/d,静滴5 d为1个疗程。对照组予注射用利巴韦林(上海哈森现代药业有限公司)15 mg/(kg·d)加入

5%的葡萄糖注射液,2次/d,静滴5 d为1个疗程。2组患儿均给予对症支持治疗,观察并记录患者治疗后临床症状的变化。

1.3 疗效判断标准 疗程结束后判断疗效,显效:48 h内体温正常,一般状况好转,72 h内头痛、呕吐、颈抵抗消失,腮腺肿胀明显减轻,能正常张口、咀嚼时不痛。有效:72 h内体温正常,一般状况好转,5 d内头痛、呕吐、颈抵抗消失,腮腺肿胀明显减轻,能正常张口、咀嚼时不痛。无效:治疗4 d,发热、头痛未减轻,腮腺肿胀,张口、咀嚼时疼痛改善不明显,合并细菌感染或其他并发症。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。药物安全性通过患者用药期间出现不良反应数量进行评价。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,使用 t 检验;计数资料以频数表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用非参数秩和检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价 治疗1个疗程后比较疗效,治疗组总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组较对照组明显改善,2组疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2组患者中合并脑膜炎患者治疗1个疗程疗效比较,治疗组总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组较对照组明显改善($Z =$

5.289, $P=0.000$), 2组疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 2组流行性腮腺炎患儿临床疗效比较($n, \%$)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	26	13(50.00)	5(19.23)	8(30.77)	18(69.23)
治疗组	52	36(69.23)	11(21.15)	5(9.62)	47(90.38)
Z/ χ^2 值			4.655		5.585 ^a
P值			0.000		0.018

注:^a为 χ^2 值;对照组采用利巴韦林治疗,治疗组采用更昔洛韦治疗。

表2 2组流行性腮腺炎中合并脑膜炎患儿临床疗效比较分析($n, \%$)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	20	8(40.00)	6(30.00)	6(30.00)	16(70.00)
治疗组	36	26(72.23)	8(22.21)	2(5.56)	34(94.44)
Z/ χ^2 值			5.289		4.437 ^a
P值			0.000		0.035

注:^a为 χ^2 值;对照组采用利巴韦林治疗,治疗组采用更昔洛韦治疗。

2.2 2组住院时间和住院费用分析 治疗组住院时间和住院费用均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 2组流行性腮腺炎患儿住院时间和住院费比较

组别	例数	住院时间(d)	住院费用(元)
对照组	26	6.2±1.5	974.2±113.6
治疗组	52	4.0±0.9	825.1±98.7
t值		8.084	5.978
P值		0.000	0.000

注:对照组采用利巴韦林治疗,治疗组采用更昔洛韦治疗。

2.3 药物安全性分析 结果表明,治疗组不良反应发生率为7.69%(4/52),与对照组28.84%(5/26)相比,差异无统计学意义($\chi^2=2.260, P=0.133$)。不良反应 $\geq 1\%$ 的临床表现有食欲不振、恶心、心悸、白细胞下降、血小板下降、肝功能异常、皮疹等。

3 讨论

目前,流行性腮腺炎发病率呈逐年上升趋势,导致腮腺炎发病的腮腺炎病毒为核糖核酸型病毒即RNA型,与副流感,麻疹、呼吸道合胞病毒等病毒同属于副黏液病毒科^[4-5]。它对腺体和神经组织有较高的亲和力,常带来机体其他组织器官的损害而出现相应的症状。患者腮腺炎除原发病灶外其他组织病变常表现不明显,故就诊时仅单一腮腺炎病灶而无其他部位症状的表现,为此其他部位易漏诊而引发严重后果^[6]。流行性腮腺炎目前尚无特效的治疗方法,主要是抗病毒和对症治疗,既往发病常选用利巴韦林进行治疗,但疗效不佳,更昔洛韦作为新一代的抗病毒药物,在儿童流行性腮腺炎临床抗病毒治疗中不断得到应用。

更昔洛韦作为继阿昔洛韦后新开发的广谱抗病毒药物,其结构主要是一种核苷类似物,具有较广泛的强效抗病毒作用。本研究显示,治疗组患者显效率和总有效率(69.23%和90.38%)显著高于对照组(50.00%和69.23%),可见更昔洛韦在治疗儿童流行性腮腺炎的疗效要优于利巴韦林。利巴韦林在细胞内被腺苷激酶磷酸化形成单磷酸,干扰鸟苷酸的合成,从

而阻断病毒DNA链的延长,研究显示利巴韦林的抗病毒比较依赖腺苷激酶,易产生耐药性^[7-8]。而更昔洛韦进入细胞后主要通过两种途径进行抗病毒,一种是由病毒的激酶诱导生成三磷酸化物,竞争性地抑制病毒的DNA聚合酶而终止病毒DNA链的延长,另一种途径则是直接和病毒DNA进行杂合,从而终止病毒DNA链的延长,故其抗病毒疗效较好且耐药率低^[9]。

研究还显示,治疗组中儿童流行性腮腺炎合并脑膜炎的治愈率(94.44%)显著高于对照组(70.00%),表明更昔洛韦治疗腮腺炎合并脑膜炎的疗效更为显著,主要是更昔洛韦的分子量相对较小,更易透过血脑屏障,故其对中枢神经系统的抗病毒治疗效果优于利巴韦林^[10]。此外,本研究中采用更昔洛韦进行治疗的患儿的住院时间和住院费用较对照组明显降低,表明该药更利于流行性腮腺炎患儿的临床治疗。

药物安全性的研究显示,更昔洛韦与利巴韦林的药物不良反应无明显差异,可见更昔洛韦的安全性与利巴韦林相似,且更昔洛韦对人体正常细胞的不良作用较弱,对组织器官的毒性较低,安全性高^[11-12],对于该药的不良反应仍需进一步扩大临床样本进行验证。

综上所述,在儿童流行性腮腺炎的治疗中,更昔洛韦较利巴韦林疗效好,安全性高,毒副作用低,值得在临床中广泛应用。

参考文献

- [1] 吴发玲,盛秋菊,赵连荣,等. 儿童流行性腮腺炎致感音神经性聋三例[J]. 中国小儿急救医学,2011,18(6):572.
- [2] 蔡竹青. 小儿流行性腮腺炎106例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(8):977.
- [3] Goldacre MJ, Maisonneuve JJ. Hospital admission rates for measles and mumps in England: historical perspective [J]. Lancet, 2013, 382(9889):308-309.
- [4] 赖坤生,黄木营,赖陈三,等. 生长抑素治疗小儿流行性腮腺炎并发急性胰腺炎疗效观察[J]. 吉林医学,2012,33(11):2296-2297.
- [5] 龙鑫. 流行性腮腺炎并发脑膜脑炎95例诊治分析[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(30):82.
- [6] McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013; summary recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2013, 14, 62(RR-04):1-34.
- [7] 柏敏. 200例小儿流行性腮腺炎临床治疗与分析[J]. 健康必读(下旬刊), 2012(1):22-23.
- [8] 王立红,刘金玲,付广双,等. 流行性腮腺炎100例分析[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(25):1579.
- [9] 刘铁群,钱乐,张照如,等. 流行性腮腺炎130例临床分析[J]. 中国临床研究,2010,23(7):594-595.
- [10] Waaijenborg S, Hahné SJ, Mollema L, et al. Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage [J]. J Infect Dis, 2013, 208(1):10-16.
- [11] Tacke CE, Smits GP, van der Klis FR, et al. Reduced serologic response to mumps, measles, and rubella vaccination in patients treated with intravenous immunoglobulin for kawasaki disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(6):1701-1703.
- [12] Cologni L, Belotti L, Bacis M, et al. Measles, mumps, rubella and varicella; antibody titration and vaccinations in a large hospital [J]. G Ital Med Lav Ergon, 2012, 34(3 Suppl):272-274.

收稿日期:2013-09-17

生殖道 HPV 与其它病原体感染关系的探讨

努尔比亚·阿布拉, 姚丽艳

摘要: **目的** 探讨女性生殖道人乳头状瘤病毒(Human Papillomaviruses, HPV)感染与其它病原体感染的关系。**方法** 收集2011年8月—2013年8月在新疆医科大学第二附属医院妇产科住院患者 HPV 分型一种亚型或多种亚型呈阳性的患者73例, HPV 分型亚型呈阴性患者80例, 2组患者均进行沙眼衣原体、解脲支原体、细菌性阴道病、假丝酵母菌和阴道毛滴虫的检测, 统计分析检测结果, 了解生殖道 HPV 感染与其它病原体感染有无相关性。**结果** HPV 呈阳性的73例患者中, 15例为 HPV 多种亚型混合感染, 其余58例为单一的 HPV 亚型感染, 其中中高危型 HPV 阳性者占89.7%, 检出率较高的为 HPV 52型、16型、53型、66型; 低危型 HPV 阳性者占10.03%, 主要有6型、11型、43型。HPV 阳性组和 HPV 阴性组与生殖道其它病原体感染单因素比较: 解脲支原体感染与 HPV 感染差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.19, P < 0.05$), 其它病原体感染与 HPV 感染不具有显著性意义。Logistic 回归分析结果显示: 生殖道解脲支原体感染与 HPV 感染具有相关性($OR = 2.401, 95\% CI$ 为 1.173 ~ 4.914, $P < 0.05$), 解脲支原体是 HPV 感染的危险因素; 生殖道沙眼衣原体、细菌性阴道病、假丝酵母菌、阴道毛滴虫感染与 HPV 感染无相关性(P 均 > 0.05)。**结论** 生殖道解脲支原体感染与 HPV 感染具有相关性, 解脲支原体感染可增加 HPV 感染; 沙眼衣原体、细菌性阴道病、假丝酵母菌、阴道毛滴虫感染与 HPV 感染无明显相关性。

关键词: 人乳头状瘤病毒感染; 生殖道; 沙眼衣原体; 解脲支原体; 细菌性阴道病

中图分类号: R373 R374.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0942-04

Association of genital HPV infection with other pathogens infection ABRA Nuerbiya, YAO Li-yan. Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China

Abstract: Objective To explore the female reproductive human papillomavirus(HPV) infection with other pathogens infection. **Methods** 73 patients with one or more subtypes of HPV typing positive, and 80 HPV negative patients from obstetrics and gynecology hospital patients at the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, between August 2011 and April 2013 were included in this study. Two groups were tested chlamydia trachomatis, ureaplasma urealyticum, bacterial vaginosis, candida and trichomonas vaginalis. Test results were analyzed to learn correlation between reproductive HPV infection and other microorganisms. **Results** Among the 73 HPV positive patients, 15 cases were infected with mixed HPV subtypes, the other 58 cases with a single HPV subtype. Among them, 89.7% was positive with high-risk HPV, for the higher detection rate was HPV52, HPV16, HPV53, HPV66; Low-risk type of HPV was 10.03%, there were mainly HPV6, HPV11, HPV43. The single factor comparison for HPV positive group and HPV negative group with other pathogens infection revealed that there was a significant association between the HPV and Ureaplasma urealyticum infection ($\chi^2 = 5.19, P < 0.05$), there was no correlation between HPV infection and other pathogens infection. Logistic regression analyses revealed that there was a significant association between the HPV and Ureaplasma urealyticum infection ($OR = 2.401, 95\% CI$ is 1.173 - 4.914, $P < 0.05$), Ureaplasma urealyticum is the risk factor of HPV infection. While there was no correlation between HPV infection and chlamydia trachomatis, bacterial vaginosis, candida and trichomonas vaginalis (all $P > 0.05$). **Conclusion** There was a significant association between the HPV and Ureaplasma urealyticum infection, Ureaplasma urealyticum can increase the infection of HPV, while there was no correlation between HPV infection and chlamydia trachomatis, bacterial vaginosis, candida and trichomonas vaginalis.

Key words: Reproductive human papillomavirus; Genital; Chlamydia trachomatis; Ureaplasma urealyticum; Bacterial vaginosis

人乳头状瘤病毒(Human Papillomaviruses, HPV)在自然界广泛存在,属于乳头多瘤空泡病毒科乳头瘤病毒属,无包膜的小DNA病毒,主要在上皮及黏膜的表面繁殖,导致不同程度的增生性病变,子宫颈的鳞状上皮细胞与柱状上皮的连接处是 HPV 的易感部位^[1]。根据 HPV 基因组的同源性可将其分为 100 余种型别,其中 30 余种与女性生殖道感染及病变有关。根据其致病力的不同可分为低危型 HPV 和高危型 HPV,低危型(如 HPV 6、11、30 型等)多导致宫颈上皮内瘤变(CIN) I 级及扁平疣类等良性病变,高危型(如 HPV 16、18、58 型等)主要导致 CIN II ~ CIN III 及宫颈癌的

发生。生殖道其它病原体如沙眼衣原体、解脲支原体、阴道毛滴虫都是寄生在泌尿生殖道的病原体,通过性接触感染。其中沙眼衣原体是一种专性细胞内寄生的原核细胞微生物^[2],易在宫颈上皮细胞内生长繁殖,导致细胞破坏而直接引起组织和器官的损伤;支原体是一种细胞壁缺乏,具有高度多形性、可塑性、易溶解性的原核微生物^[3],主要通过其表面的特殊结构紧密地粘附于宿主易感细胞受体上,使宿主细胞受损^[4];假丝酵母菌为条件致病菌,呈酵母菌相少量寄生在妇女阴道,当全身及阴道局部细胞免疫能力下降,酵母相转变为菌丝相才出现症状;细菌性阴道病是阴道内正常菌群失调所致的一种混合感染,多种致病菌的共同作用,导致乳酸杆菌减少,酶和有机酸可破坏宿主的防御机制,促进微生物进入生殖道,引起炎症。

许多研究已经证实高危型 HPV 可以导致宫颈癌

作者单位:830000 乌鲁木齐市,新疆医科大学第二附属医院妇产科

通讯作者:姚丽艳, E-mail: yaoliyanxj@126.com

及癌前病变,生殖道其它病原体感染是否是导致宫颈病变乃至宫颈癌的因素仍不能明确,但当感染的病原体种类增加时,发生宫颈病变及宫颈癌的危险性也随着增高^[5]。合并感染的其它病原体在宫颈癌前病变及宫颈癌的发生中起重要的辅助、协同作用。本研究收集新疆医科大学第二附属医院妇产科住院患者阴道分泌物检测结果,综合分析生殖道 HPV 感染与沙眼衣原体、解脲支原体、细菌性阴道病、假丝酵母菌和阴道毛滴虫等生殖道其它病原体感染有无相关性,为进一步降低由 HPV 与其它病原微生物感染引起的宫颈癌前病变及宫颈癌提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2011年8月—2013年8月期间在新疆医科大学第二附属医院妇产科住院患者中,HPV分型一种亚型或多种亚型呈阳性的患者73例,HPV分型亚型呈阴性患者80例。采取标本前36h内无阴道用药史及性生活史。

1.2 研究方法 HPV检测方法:将采取的棉拭子上的细胞洗脱于1ml的生理盐水中,10 000 r/min离心收集细胞,提取细胞DNA,进行PCR扩增,结果分析采用达安图像分析软件进行数据分析。解脲支原体采集分泌物后用微生物检验法检测,衣原体用胶体金法检测;阴道毛滴虫和假丝酵母菌:将沾有阴道分泌物的棉拭子涂在玻片上,滴一滴生理盐水,制成湿片,放在显微镜下检查。细菌性阴道病,当每个高倍镜下白细胞计数大于15时诊断为细菌性阴道病。

1.3 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验进行比较,多因素分析采用Logistic回归分析,应用SPSS 19.0软件统计分析。

2 结果

2.1 HPV及其基因分型检测结果 HPV呈阳性的73例患者中,15例为HPV不同亚型混合感染,其余58例为单一的HPV亚型感染,其中中高危型HPV阳性者占89.7%,检出率较高的为52型(20.7%)、16型(17.2%)、53型(12.1%)、66型(10.3%)。低危型HPV阳性者占10.03%,主要有6型、11型、43型。

2.2 HPV感染与生殖道其它病原体感染相关性 HPV阳性组和HPV阴性组与生殖道其它病原体感染单因素比较,解脲支原体感染与HPV感染差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.19, P < 0.05$),其它病原体感染与HPV感染不具有显著性意义。见表1。

HPV感染与生殖道其它病原体感染 Logistic 回归分析结果显示 HPV 感染与解脲支原体感染存在显著性意义,HPV感染与沙眼衣原体、细菌性阴道病、假丝酵母菌及阴道毛滴虫感染均无显著性意义。见表2。

3 讨论

3.1 概述 随着社会生活的变化和 HPV 感染率的上升,宫颈癌的发病率呈现上升及年轻化趋势,在我国每

年新发病例约13万,居我国妇科恶性肿瘤首位。研究认为^[6],宫颈癌的危险因素有以下三方面危险因素:①包括细菌、病毒、支原体及衣原体等各种微生物的感染等生物因素。②社会经济地位低下、多孕多产、多个性伴侣、吸烟、口服避孕药等行为因素。③遗传易感性。自从 Zur Hausen 于1985年提出 HPV 是宫颈癌发病的主要致病因子以来,相关医学研究认为,宫颈癌发病的主要因素是高危型 HPV 持续感染。根据 HPV 致病力,可将其分为低危型和高危型。低危型 HPV 主要有 HPV 6、11、42、43、44、54、61、70、72、81、91等,可引起肛周皮肤及生殖道扁平疣或宫颈上皮内瘤变 I 级等良性病变,高危型有 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59等,主要导致 CIN II ~ CIN III 或宫颈癌的发生,除此之外,可能高危型 HPV 有 HPV 53、66、68、73、CP8304等。大部分妇女一生中经历过 HPV 感染,而多数 HPV 感染意味着一过性的感染,表现为长期的隐性感染或感染自限性,即感染一段时间后,通过自身的机体免疫作用将病毒清除^[7]。只有部分发展为 HPV 持续感染,从而导致癌前病变或宫颈癌。也有许多研究认为,HPV 感染的高峰期为 18 ~ 30 岁,30 岁以后 HPV 的感染率会明显下降,HPV 感染率随着年龄增大明显下降,这也可以反映 HPV 感染大部分为短暂感染。HPV 感染以后引起宫颈癌需经历一个多步骤、复杂的过程,高危型 HPV 感染宫颈鳞状上皮细胞内增殖性基底细胞,如果机体免疫功能不足以清除或控制病毒感染,或存在其它促进因素的情况下,高危型 HPV 的持续感染引起机体细胞染色体组的不稳定,从而导致浸润性病变。宫颈癌的发生、发展是一个由量变到质变,渐变到突变的缓慢过程。宫颈癌发生之前,有一系列前驱病变,通常由宫颈不典型增生到原位癌,继续发展为早期浸润癌,最后发展到浸润癌的过程。

表1 HPV感染与生殖道其它病原体感染相关性单因素分析(例)

类别	合计	HPV 阳性	HPV 阴性	HPV 阳性率(%)	χ^2 值	P值
沙眼衣原体	阳性	16	11	68.75	3.170	>0.05
	阴性	137	62	45.26		
解脲支原体	阳性	57	34	59.65	5.188	<0.05
	阴性	96	39	40.63		
细菌性阴道病	阳性	66	32	48.48	0.028	>0.05
	阴性	87	41	47.13		
假丝酵母菌	阳性	31	16	51.61	0.237	>0.05
	阴性	122	57	46.72		
阴道毛滴虫	阳性	17	7	41.17	0.327	>0.05
	阴性	136	66	48.53		

表2 HPV感染与生殖道其它病原体感染 Logistic 回归分析

病原体	回归系数	回归系数 标准差	Wald	P值	OR值	OR值95%置信区间	
						下限	上限
支原体	0.876	0.365	5.749	0.016	2.401	1.173	4.914
衣原体	0.776	0.623	1.553	0.213	2.173	0.641	7.368
细菌性阴道病	-0.036	0.384	0.009	0.926	0.965	0.454	2.050
假丝酵母菌	0.150	0.457	0.108	0.742	1.162	0.474	2.847
阴道毛滴虫	-0.191	0.579	0.109	0.742	0.826	0.266	2.569

目前许多研究已证实,高危型 HPV 持续感染是引起宫颈上皮内瘤变及宫颈癌等病变的最主要的危险因素,生殖道其它病原体如沙眼衣原体、解脲支原体、细菌性阴道病、假丝酵母菌及阴道毛滴虫等能否导致宫颈上皮内瘤变及宫颈癌仍不能明确,但当引起生殖道感染的病原体种类数越多,宫颈病变甚至宫颈癌发生、发展的风险越高。除了 HPV 外合并感染的其它病原体,在宫颈癌前病变及宫颈癌的发生、发展中起重要的辅助和协同作用。生殖道 HPV 感染与沙眼衣原体、解脲支原体、细菌性阴道病、假丝酵母菌、阴道毛滴虫感染等合并感染是否是 HPV 持续感染而导致宫颈癌的协同因子之一呢? HPV 感染与其它病原体感染之间有无相关性? 本研究结果显示,生殖道沙眼衣原体感染与 HPV 感染无明显相关性;解脲支原体感染与 HPV 感染具有相关性,解脲支原体感染可增加 HPV 感染;细菌性阴道病与 HPV 感染无明显相关性;假丝酵母菌与 HPV 感染无明显相关性;阴道毛滴虫感染与 HPV 感染无明显相关性。

3.2 HPV 与沙眼衣原体的关系 沙眼衣原体容易在宫颈上皮细胞内生长繁殖,主要侵犯鳞柱交界处的柱状上皮细胞。沙眼衣原体潜藏在宫颈黏膜,由于宫颈黏膜皱襞多,病原体不易彻底清除。生殖道感染沙眼衣原体后产生的细胞免疫和体液免疫对机体的保护性不强,且产生的抗体在体内存留时间较短,造成沙眼衣原体的持续感染。国内外最近研究表明,HPV 感染与沙眼衣原体感染具有明显的相关性,Silva J 等^[8]对平均年龄为(18.0 ± 2.46)岁的 432 例年轻女性进行调查研究发现,年轻女性的沙眼衣原体感染与 HPV 感染有相关性,沙眼衣原体可能是 HPV 感染的诱发因素,而且作为类似的性传播疾病,在宫颈癌发生、发展过程中起协助作用,但沙眼衣原体促进 HPV 引起宫颈癌的具体机制尚不清楚;Mendoza L 等^[9]研究发现,各型 HPV 感染与沙眼衣原体感染有相关性。而此次研究结果表明,沙眼衣原体与 HPV 感染无相关性,分析原因可能是与此次研究样本例数较少有关,且样本只搜集我院妇产科住院患者,存在选择偏倚,需要进行多样本、多区域的调查研究。

3.3 HPV 与解脲支原体的关系 解脲支原体具有 IgA 蛋白酶活性,当机体抵抗力下降时,通过其表面的特殊结构粘附在宿主细胞受体上,水解 IgA,破坏其防御机制,释放溶血素、过氧化氢等毒性物质,使宿主细胞受损。本研究发现,生殖道解脲支原体感染与 HPV 感染具有相关性。Biernat-Sudolska M 等^[10]对 387 例非孕妇女进行调查研究发现,患有宫颈癌妇女的解脲支原体检出率明显高于非宫颈癌患者,而且解脲支原体阳性妇女感染 HPV 的风险比解脲支原体阴性妇女高 4.7 倍。赵蔚等^[11]也提出,解脲支原体、沙眼衣原体可能是 HPV 感染的辅助因素,对 CIN 发生起到一定作用,但在 CIN 进展过程中作用不大。但这与 Mendoza L 等的研究结果不一致,他指出各型 HPV 感染与沙眼衣原体感染有相关性,但与生殖道其它病原体(如假丝酵母菌、阴道毛滴虫、加德纳菌等)无明显相关性。女性生殖道感染中,解脲支原体感染率较高,可以粘附在生殖道上皮细胞表面受体上,通过产生毒素引起细

胞膜损害以及细胞毒害作用,而且解脲支原体产生的高分子物质可以刺激免疫细胞的产生,释放多种细胞因子,导致输卵管上皮损害,从而引起输卵管堵塞而不孕;然而,有关解脲支原体与 HPV 感染之间相关性的机制尚不清楚。

3.4 HPV 与细菌性阴道病的关系 寄居在生殖道内的正常菌群,因为各种原因,如机体体内雌激素水平下降、创伤、长期使用抗生素、外界病原微生物侵入、不洁性生活等,出现正常菌群比例失调,阴道内正常菌群菌乳酸杆菌的产生大量减少,而其它致病病原体得以大量繁殖,从而引起生殖道感染。本研究显示,HPV 感染与细菌性阴道病无相关性,这与 Mendoza L、Verteramo R 等^[9,12]学者的研究结果相似。

3.5 HPV 与假丝酵母菌、阴道毛滴虫的关系 假丝酵母菌属于临床上较常见的条件致病菌,当全身或生殖道局部细胞免疫能力下降或阴道内乳酸杆菌减少时,引起生殖道炎症。阴道毛滴虫是寄生于人体泌尿、生殖道阴道的鞭毛虫,无色透明,形态多变,具有较强的活动力。根据目前研究结果,假丝酵母菌和阴道毛滴虫与 HPV 感染的关系尚无定论^[13-14]。本研究得出,假丝酵母菌与阴道毛滴虫感染与 HPV 感染无相关性。

尽管除了解脲支原体以外其它病原体感染与 HPV 感染无明显相关性,但多种病原体混合感染,对生殖道环境状态更加不利,当感染病原体的种类增加时,生殖道的内环境受到破坏,局部防御功能及免疫功能降低,使 HPV 更易于宿主细胞整合、不易被清除,导致 HPV 持续感染,从而使宫颈癌发生的危险性也随着增高。有学者形象的将 HPV 比喻为种子,其它合并感染的病原微生物为营养,宫颈则是培养种子的沃土,这三方面的因素相互联系、相互作用,导致宫颈上皮内瘤变甚至宫颈癌的浸润性病变。因此对有生殖道感染的妇女进行各种病原体的检测,进一步进行多样本、多区域的调查研究,分析女性生殖道 HPV 感染与其他病原体感染的相关性,为有效预防女性各种生殖道病原体交叉感染提供有力依据,同时为进一步降低由 HPV 持续感染导致的宫颈癌的发病率提供理论依据,这对预防女性生殖道各种病原体感染、宫颈癌前病变及宫颈癌的发生具有重要意义。

参考文献

- [1] 薛旻,俞文菊,朱凯. 宫颈癌和宫颈上皮内瘤变组织中 HPV16/18 感染与 ki-P16INK4abi 表达的关系[J]. 浙江实用医学, 2009, 14(2): 89-91.
- [2] 王元. 420 例非淋球菌性生殖道感染患者的解脲支原体和沙眼衣原体感染分析[J]. 安徽医学, 2013, 34(2): 191-192.
- [3] 张国雄. 9857 例泌尿生殖道解脲支原体支原体检测及耐药性分析[J]. 河北医学, 2013, 19(1): 74-76.
- [4] 胡晓雯,汪跃飞,项珏,等. 宫颈炎与病原体的相关性分析[J]. 临床探讨, 2011, 49(29): 157-158.
- [5] 蔡筠,谢建生,徐晓昕,等. 生殖道 HPV 感染合并 HCMV、HSV、UU、CT 感染情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(14): 1958-1960.

· 妇幼卫生研究 ·

右美托咪定预防剖宫产术中寒战的临床效果

蔡建明

摘要:目的 探讨右美托咪定预防剖宫产术中寒战的临床效果。方法 选择ASA I ~ II级硬膜外麻醉下行择期剖宫产患者60例,将患者随机分为2组:试验组和对照组,每组30例。术中在脐带钳夹后按照分组情况分别给予患者静脉泵入右美托咪定0.5 μg/kg(试验组)和生理盐水10 ml(对照组),泵入时间5 min。观察并记录脐带钳夹用药后5 min到手术结束2组患者寒战发生情况、不良反应。结果 与对照组比较,试验组寒战发生率为10.0%(3例),对照组为40.0%(12例),差异有统计学意义($\chi^2 = 7.200, P < 0.05$)。不良反应的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 右美托咪定能降低剖宫产术中患者寒战发生率,不良反应少。

关键词:右美托咪定;剖宫产术;寒战

中图分类号: R719.8 R614 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0945-02

Efficacy of dexmedetomidine in the prevention of shivering during cesarean delivery CAI Jian-ming. Department of Anesthesiology, Zhuji People's Hospital of Zhejiang Province, Zhuji 311800, Zhejiang, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of dexmedetomidine reducing the shivering during uterine incision delivery.

Methods 60 patients (ASA I - II) scheduled for elective uterine incision delivery by epidural anesthesia were randomly divided into two groups, experimental group ($n = 30$), control group ($n = 30$). thirty patients in each group randomly received 0.5 microg kg(-1) of dexmedetomidine, or saline 0.9% as placebo, intravenously (i. v.) after ligation of the umbilical cord. Shivering and other side effect were recorded. **Results** There was 3 cases (10.0%) of shivering in experimental group, and 12 cases (40.0%) in control group, which showed significant difference ($\chi^2 = 7.200, P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can effectively reduce the shivering during uterine incision delivery and has little side effect.

Key words: Dexmedetomidine; Cesarean section; Shivering

寒战是硬膜外麻醉常见的并发症,发生率为5%~65%,不仅影响手术操作及临床监测,而且使患者基础代谢率显著升高,耗氧量增加。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,临床研究显示可以有效预防椎管内麻醉寒战^[1-2]。本研究将右美托咪定用于剖宫产术中脐带钳夹后患者,观察其预防术中寒战的临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究获得本单位伦理委员会批准,患者签署麻醉知情同意书。选择2011年11月—2012年6月美国麻醉医师协会(ASA) I ~ II级硬膜外麻醉下行择期剖宫产患者60例,年龄22~38岁,体重56~86 kg。排除饱胃患者,术前均无严重心肺肝肾功能不全、窦性心动过缓、神经肌肉传导疾病,均未服用过镇静镇痛药、抗抑郁药、皮质激素、血管活性药。将患者随机分为2组:试验组和对照组,每组30例。2组患者年龄、体重、手术时间等一般临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 麻醉方法 患者入手术室时室内环境温度控制在24~26℃,监测血压、脉搏、血氧饱和度、心电图,开放上肢静脉,输注室温环境中的平衡液。取右侧卧位下行L₂~L₃穿刺、置管,局部麻醉药选用2%利多卡因(含1:20万肾上腺素),麻醉阻滞感觉平面T₈~S₁。麻醉手术全过程中面罩吸氧5 L/min。收缩压低于基础血压20%视为低血压,予以麻黄碱6 mg静脉注射,

必要时可重复注射。术中在脐带钳夹后按照分组情况分别给予患者静脉泵入右美托咪定0.5 μg/kg(试验组)和生理盐水10 ml(对照组),泵入时间5 min。

1.3 观察项目 观察并记录脐带钳夹用药后5 min到手术结束2组患者寒战发生情况、不良反应。寒战分级标准:0级为无寒战;1级为面、颈部轻度肌颤;2级为肌肉明显颤抖;3级为全身抖动,影响监测和手术操作。若术中出现寒战3级,予以静脉注射曲马多针1 mg/kg。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验和单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者术中一般临床资料的比较 2组患者麻醉平面均满足手术要求。2组患者手术时间、出血量、输血量、麻黄碱用量等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 2组患者寒战发生情况的比较 2组患者均未出现寒战3级情况。试验组寒战1级和2级各发生2例及1例,发生率为10.0%(3例);对照组寒战1级和2级各发生8例及4例,发生率为40.0%(12例)。2组患者寒战发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 7.200, P < 0.05$)。

2.3 2组患者用药后不良反应的比较 试验组恶心呕吐3例,对照组4例,差异无统计学意义($P > 0.05$);试验组低血压2例,对照组2例,差异无统计学

意义 ($P > 0.05$); 2 组患者均无心动过缓及呼吸抑制发生。

3 讨论

剖宫产患者硬膜外麻醉后并发寒战的原因是多方面的:①情绪紧张,手术室内环境温度低;②硬膜外麻醉后,由于阻滞区的血管扩张,不能产生代偿性收缩造成体热散失,使深部体温下降;③术中输入未加温的液体,以及术中热量蒸发;④妊娠末期子宫增大,血供丰富,冲洗引起的能量损失会更明显。

小剂量曲马多为临床常用预防和治疗术中寒战的药物,但恶心、呕吐等副作用明显,应用有一定的顾虑。右美托咪定是一种新型 α_2 肾上腺素能受体激动药,具有镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感活动、抗寒战等效应^[3],不良反应少,临床上已逐步应用^[4-5]。右美托咪定预防寒战的具体机制不详,Tobias JD 等^[6]认为此类药物主要作用于钾离子通道,使钾离子内流增加,神经细胞处于去极化状态。神经冲动传导减慢,导致体温中枢对体温的敏感性降低。Phan H 等^[7]认为右美托咪定的抑制寒战的机理是通过抑制大脑体温调节中枢,降低寒战阈值,在脊髓水平抑制体温传入信息,从而抑制了寒战。本研究结果初步表明,右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可有效预防剖宫产术中寒战的发生,不良反应发生率低。情绪紧张,手术室内环境温度低等均可引起寒战的发生。为了减少各种危险因素对研究结果的影响,本研究将择期非饱胃剖宫产患者作为研究对象进行比较研究,严格纳入标准,2 组患者的一般临床资料差异无统计学意义,排除了麻醉因素如麻醉引起的低血压、麻醉平面不满意引起的疼痛等,及可能引起寒战的诸多因素如手术室内环境温度、手术时间、手术方式,故更能明确地反映右美托咪定的临床效果。

右美托咪定的常见不良反应为低血压和心动过缓,通常与患者低血容量、注射的负荷剂量等有关^[8]。右美托咪定对循环系统的影响,主要与其激动中枢神经突触后 α_2 肾上腺素能受体,降低交感张力有关,同时也与其激动交感神经突触前 α_2 肾上腺素能受体,抑制去甲肾上腺素的释放和降低儿茶酚胺的浓度有

关^[9]。大剂量直接激动血管平滑肌的 α_2 B 受体产生短暂高血压,小剂量则产生轻度低血压(较基础血压下降 10% ~ 20%)。本研究中患者术前准备较充分,并且通过积极输液维持患者正常的循环容量且右美托咪定的剂量低于临床常用的负荷剂量(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$),无严重低血压及心动过缓情况,但仍应引起警惕,术中加强生命体征监测。有研究结果表明,右美托咪定能降低食道下端括约肌张力,但对胃食道压力差无影响^[10],不增加因反流造成误吸的风险,并能促进子宫平滑肌的自发性收缩,对于行剖宫产术的产妇,增加子宫平滑肌收缩性可减少产后出血^[11]。可否减少右美托咪定静脉给药的剂量或者采用硬膜外给药的方法尚有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 蔡诚毅,马武华,王勇,等. 右美托咪定预防椎管内麻醉后寒战[J]. 广东医学,2012,33(4):543-544.
- [2] 韩智晓,傅艳妮,梁建军,等. 右美托咪定对经尿道前列腺切除术患者寒战发生的预防效果[J]. 岭南现代临床外科,2012,12(5):277-279.
- [3] 周秦. 右美托咪定联合舒芬太尼对经腹子宫全切术后患者自控静脉镇痛的疗效观察[J]. 医学临床研究,2013,30(4):723-725.
- [4] 张月英,赵林林. 右美托咪定在高血压患者玻璃体切除术中的应用[J]. 徐州医学院学报,2012,32(8):546-549.
- [5] 肖淑红,何晋喜,刘海健,等. 右美托咪定对腰椎内固定术患者苏醒期的影响[J]. 中国基层医药,2012,19(17):2644-2646.
- [6] Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia[J]. J Intensive Care Med,2008,23(6):403-408.
- [7] Phan H, Hnaha MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients[J]. Paediatr Drugs,2008,10(1):49-69.
- [8] 蔡建明,赵刚,俞米林. 右美托咪定复合依托咪酯在无痛肠镜检查中的应用[J]. 医学研究杂志,2012,41(3):155-157.
- [9] Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia[J]. Current Drug Targets,2009,10(8):687-695.
- [10] Turan A, Wo J, Kasuya Y, et al. Effects of dexmedetomidine and propofol on lower esophageal sphincter and gastroesophageal pressure gradient in healthy volunteers[J]. Anesthesiology,2010,112(1):19-24.
- [11] 解轶,黄绍强. 右旋美托咪定应用于产科麻醉的现状与前景[J]. 上海医学,2011,34(4):316-319.

收稿日期:2013-04-23

(上接第 944 页)

- [6] 卢洪胜,甘梅富. 人乳头状瘤病毒与子宫颈癌的最新研究进展[J]. 浙江医学,2009,31(9):1335-1337.
- [7] 严敏婵,张晓雪,陈东,等. 人乳头状瘤病毒感染致宫颈癌及癌前病变风险研究[J]. 浙江医学,2010,32(6):825-828.
- [8] Silva J, Cerqueira F, Ribeiro J, Sousa H, et al. Is Chlamydia trachomatis related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study[J]. Arch Gynecol Obstet,2013,288(3):627-633.
- [9] Mendoza L, Monqelos P, Paez M, et al. Human papillomavirus and other genital infection in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study[J]. BMC Infect Dis,2013,13(1):531.
- [10] Biernat-Sudolska M, Szostek S, Rojek-Zakrzewska D, et al. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma

- and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology[J]. Adv Med Sci,2011,56(2):299-303.
- [11] 赵蔚,李桂军,吴秋萍. 女性高危人群生殖道 HPV、Uu、CT 及 HSV2 感染情况[J]. 浙江预防医学 2012,24(5):60-63.
- [12] Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, et al. Human papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients[J]. BMC Infect Dis,2009,9:16.
- [13] 柳双燕,李瑞珍. 深圳女性生殖道 HR-HPV 感染与常见阴道病原体感染的关系[J]. 吉林医学,2011,32(14):2787-2789.
- [14] 王俊然,郭小明,冬国友,等. 霉菌感染与宫颈 HR-HPV 感染及宫颈癌发生的相关性研究[J]. 河北医药,2010,32(20):2872-2873.

收稿日期:2013-07-25

· 妇幼卫生研究 ·

早发型子痫前期中西医联合期待治疗临床观察

方妙红

摘要:目的 研究早发型子痫前期硫酸镁联合丹参及低分子肝素期待治疗效果和安全性。方法 选择浙江诸暨市妇幼保健院2011年10月—2013年10月72例早发型子痫前期患者,采用数字表随机法分为2组,对照组36例患者采用常规硫酸镁治疗,研究组36例患者在对照组基础上联合丹参及低分子肝素期待治疗,对2组产妇情况包括孕周延长、凝血结果、产后出血发生率,新生儿情况包括脐血流S/D比值、新生儿Apgar评分等指标及不良反应进行比较。结果 治疗后研究组血浆黏度比、D-二聚体、平均动脉压(MAP)明显低于对照组,研究组孕周延长明显长于对照组,研究组新生儿Apgar评分 ≥ 7 分的占77.78%,新生儿体重 ≥ 1500 g的占61.11%,明显高于对照组,新生儿死亡率低于对照组,2组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2组产妇产后出血等并发症、分娩结局、新生儿并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组36例孕妇治疗后凝血功能、肝肾功能及血小板指标均无明显变化,与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 早发型子痫前期硫酸镁联合丹参及低分子肝素期待治疗可延长妊娠时间,明显提高新生儿生理指标,且对凝血、肝、肾功能无不良影响,具有良好的有效性和安全性。

关键词:早发型子痫前期;硫酸镁;期待治疗;效果;安全性

中图分类号: R714.244 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0947-03

Clinical observation of early-onset preeclampsia magnesium in traditional chinese and western medicine combined with expectant treatment FANG Miao-hong, Department of Obstetrics and Gynecology, Zhuji Maternal and Child Health-care Center, Zhuji 311801, Zhejiang, China

Abstract: Objective To study the effect of early-onset preeclampsia magnesium sulfate in combination with salvia miltiorrhiza and expect therapeutic effect and safety of low molecular heparin. **Methods** From October 2011 to October 2013, 72 early-onset preeclampsia patients were enrolled and randomly divided into two groups by using digital table, control group 36 cases were treated by conventional magnesium sulfate treatment, 36 patients in observation on the basis of conventional magnesium sulfate treatment, combining salvia miltiorrhiza and low molecular heparin treatment, the two groups of maternal include gestational time delay, the results of the blood coagulation, the incidence of postpartum hemorrhage, neonatal cases including umbilical cord blood flow S/D ratio and neonatal Apgar score indexes and adverse reaction were compared. **Results** After treatment, the team plasma viscosity ratio, D-dimer, MAP were significantly lower than those of the control group, the team obviously prolong pregnancy time was longer than that of the control group, the group at the newborn Apgar score of 7 or more (77.78%), neonatal weight of 1500 g or accounted for 61.11%, significantly higher than the control group, neonatal mortality rate was lower than the control group, and comparing the two groups had significant difference ($P < 0.05$). Two groups of maternal postpartum complications such as bleeding, delivery end, there was no significant difference compared neonatal complications ($P > 0.05$). Observation group of 36 cases of pregnant women blood coagulation function after treatment, liver and kidney function and platelet indexes had no obvious changes, compared with before treatment had no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** Magnesium sulfate combined salvia miltiorrhiza early-onset preeclampsia and low molecular heparin treatment can prolong pregnancy, improve neonatal physiological indexes, and with no harm to the blood coagulation, liver and kidney function, had the good efficacy and safety.

Key words: Early-onset preeclampsia; Magnesium sulfate; Look forward to treatment; The effect; Security

早发型子痫前期是产科最严重的合并症之一,为了减轻疾病造成的损害,终止妊娠是传统的处置手段,其结果是导致大多数围产儿过早分娩,新生儿的并发症和死亡率较高^[1]。期待治疗是近年来早发型子痫前期治疗的新方法,其目的是在保障母体安全的前提下延长孕周,降低疾病对母婴的损害,并选择最佳的时机分娩,最大限度地提高胎儿的成熟度,降低围生儿死亡率^[2]。硫酸镁的目前国内外常用的治疗药物,疗效确切,本研究为进一步提高新生儿预后,采用中西药联合治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院2011年10月—2013年10月

72例早发型子痫前期患者,采用数字表随机法分为2组,对照组36例患者采用常规硫酸镁治疗,年龄24~39岁,平均年龄(33.2 \pm 10.8)岁;平均产次(1.29 \pm 0.21)次,平均发病孕周(31.42 \pm 1.43)周,其中轻度8例,重度28例,平均收缩压(SBP)为(160.8 \pm 7.6)mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压(DBP)为(112.7 \pm 5.3)mm Hg;研究组36例患者在对照组基础上联合丹参及低分子肝素期待治疗,年龄24~40岁,平均年龄(33.9 \pm 10.1)岁;平均产次(1.32 \pm 0.25)次,平均发病孕周(31.26 \pm 1.52)周,其中轻度7例,重度29例,平均SBP为(161.2 \pm 6.9)mm Hg, DBP为(111.9 \pm 4.5)mm Hg;2组孕妇在年龄、发病孕周、产次、严重程度及血压等各方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

作者单位:311800 浙江省诸暨市妇幼保健院妇产科

1.2 纳入及排除标准 本研究经医院伦理委员会批准,入组患者知情同意,并签署知情同意书。所有入选患者均符合《妇产科学》第7版子痫前期诊断标准^[3],发病时间在34周前,病情稳定,血压可以控制的孕妇。B超监测显示胎儿生长正常。同时排除对本次研究药物有明确过敏史的孕妇,肝肾功能检查提示异常孕妇,合并出血性疾病的孕妇,预期24h内分娩或手术者,合并颅内高压症状及有明显头痛的孕妇。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组治疗方法 孕妇入院后卧床休息,全程胎心监测,及时给予吸氧,补充必要的营养。给予25%硫酸镁针40ml+5%葡萄糖注射液500ml以1.0~2.0g/h速度静滴,第2~7天免去硫酸镁负荷量,改为25%硫酸镁针30ml+5%葡萄糖注射液500ml静滴,1周为1个疗程,同时根据孕妇血压情况给予硝苯地平、硝酸甘油等,使血压维持在(130~150)/(80~100)mmHg之间,镇静、加强营养、合理扩容等,视产妇病情、胎儿情况选择最佳时机,采取合适的方式终止妊娠。

1.3.2 研究组治疗方法 本组孕妇在对照组基础上联合丹参及低分子肝素治疗。低分子肝素钙为海南通用同盟药业有限公司生产,剂量为4100U/d,用法为腹壁皮下注射,1次/d,连续使用5d。治疗期间监测

血小板计数,保持血小板在正常的范围内。20ml丹参注射液为四川升和制药股份有限公司生产,加入250ml葡萄糖液注射液中静脉滴注。

1.4 观察指标 观察2组孕妇治疗前后平均动脉压(MAP)、血浆黏度比、D-二聚体指标,产妇结局包括分娩结局、产后出血及其它并发症,孕期延长;新生儿结局包括新生儿Apgar评分、新生儿体重、并发症及死亡数。并全程监测观察组36例孕妇凝血功能、肝肾功能及血小板指标变化情况。

1.5 统计学方法 数据采用SPSS 13.0统计软件处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,且进行t检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇情况比较 2组产妇治疗前血浆黏度比、D-二聚体、MAP指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后研究组血浆黏度比、D-二聚体、MAP明显低于对照组,2组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。2组产妇产后出血等并发症、分娩结局比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组孕期延长明显长于对照组,2组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表2。

表1 2组早发型子痫前期孕妇治疗前后相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆黏度比		D-二聚体(mg/L)		MAP(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	36	2.36 ± 0.23	1.14 ± 0.10	2.50 ± 0.07	1.54 ± 0.16	128.5 ± 13.4	97.60 ± 10.3
对照组	36	2.35 ± 0.28	1.97 ± 0.22	2.51 ± 0.09	2.04 ± 0.11	127.7 ± 12.7	118.4 ± 13.6
t值		0.1008	8.3664	0.0926	4.6300	0.4217	5.6428
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:对照组采用常规硫酸镁治疗,研究组在对照组治疗基础上联合丹参及低分子肝素期待治疗。

表2 2组早发型子痫前期孕妇孕周延长及分娩结局比较(n,%)

组别	例数	并发症		分娩结局		孕期延长时间(d)
		产后出血	其它并发症	剖宫产	自然分娩	
研究组	36	3(8.33)	13(36.11)	32(88.89)	4(11.11)	12.62 ± 3.02
对照组	36	4(11.11)	14(38.89)	32(88.89)	4(11.11)	7.05 ± 2.14
χ^2 值		0.924	0.736	0.000		21.864 ^a
P值		>0.05	>0.05	>0.05		<0.05

注:^a为t值。

2.2 新生儿情况比较 研究组新生儿Apgar评分 ≥ 7

表3 2组新生儿结局比较(n,%)

组别	例数	Apgar评分		新生儿体重		并发症	新生儿死亡
		≥ 7 分	<7分	≥ 1500 g	<1500g		
研究组	36	28(77.78)	8(22.22)	22(61.11)	14(38.89)	15(41.67)	1(2.78)
对照组	36	22(61.11)	14(38.89)	13(36.11)	23(63.89)	16(44.44)	4(11.11)
χ^2 值		4.8257		18.2643		0.8234	2.9057
P值		<0.05		<0.05		>0.05	<0.05

3 讨论

子痫前期仍是目前全球威胁孕妇和胎儿安全的严重疾病,其发病率约在3%~5%之间^[4],以妊娠是否满34周为界分为早发型和晚发型。早发型子痫前期是指孕34周前发病的患者。病理表现主要为血管内皮细胞的广泛性损伤,致使凝血功能失衡,形成明显的

分的占77.78%,新生儿体重 ≥ 1500 g的占61.11%,明显高于对照组,新生儿死亡率低于对照组,2组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2组新生儿并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表3。

2.3 安全性观察 观察组36例孕妇治疗后凝血功能、肝肾功能及血小板指标均无明显变化,与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

血栓倾向^[5]。早发型子痫前期对母婴的危害性高于晚发型子痫前期,其特点是发病隐匿、并发症多,产妇与新生儿结局不良。期待治疗是提高新生儿存活率和预后的一种治疗方法^[6],目前主要采用硫酸镁治疗。该药进入体内后,通过对电压门控性 Ca^{2+} 通道的直接阻滞和非竞争性拮抗N-甲基-D-天冬氨酸(下转第962页)

社区老年人周期性体检实施现状的分析

汪泉,张圆圆,陈频,朱文华,陈丽英

摘要:目的 根据国家和浙江省公共卫生服务规范要求,在浙江省首次开展老年人周期性体检工作,经过检前准备、体检实施以及检后连续随访等环节,分析该项目实施情况及存在的困难,探索老年人健康管理的工作方案并推广。**方法** 将辖区60岁及以上且已建立健康档案的居民作为2013年度体检对象,体检后由责任医师向居民发放体检报告并解读、提供后续的随访管理,分析存在的问题及解决对策。**结果** 老年人周期性体检方案初步确立:确定体检对象和项目-筹备经费-建立软件-体检实施-结果审核-报告发放-随访管理。但也存在到检率低、体检项目不完善等问题。**结论** 我中心在浙江省首次完成辖区老年人的健康体检,得到卫生行政部门的高度评价,推进了老年人慢性病管理,但该项目的实施还需要多方面支持。总之,老年人周期性体检是老龄化社会的卫生工作重点内容之一,希望各方齐心协力,力争该项目在全国范围推广,为我国老年人的健康保驾护航。

关键词: 社区;老年人;周期性体检

中图分类号: R197.61 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0949-03

The situation of periodic check up for the elderly people in community WANG Quan, ZHANG Yuan-yuan, CHEN Pin, et al. Community Health Service Center of Nongzhakou Street, Hangzhou 310016, Zhejiang, China

Abstract: Objective According to the requirement of national basic public health services and public health service in zhejiang province, we carried out periodic check up for the elderly people in zhejiang province, the whole flowsheet included preparation, medical check-up and continuity follow up. Aim to form a scientific and rational management model and promote the elderly periodic examination in China. **Methods** We collected the residents more than 60 years old as the enrolled peoples for annual check-up in 2013, we carried out periodic check up, the examinations include physical check-up, blood test, EKG and so on. When the results were available, we gave them the final report and explained them and set up a follow up plan in clinic. **Results** We have established the elderly periodic medical check-up system. In a worksheet as preparation, medical check-up and continuity follow up. But there was some problems such as too low ratio of attendance, the examination was not so reasonable. **Conclusion** Our medical institute carried out periodic check up for elderly people in zhejiang province for the first time, it was a systemic work cooperated by the administrative department of health, the medical institute and so on, we still need some supports in many aspects. In short, the elderly periodic check-up was one of the important content of health work of an aging society, we hope that all parties work together, make the project in the nationwide promotion, for the health of the elderly in our country.

Key words: Community; Elderly people; Periodic check up

人口老龄化为医疗事业带来了挑战,老年人的健康管理显得很重要,可控制慢性病的发生发展,为个人、家庭、社会减轻经济负担^[1]。老年人健康管理是基本公共卫生服务内容之一。为了进一步规范管理,浙江省卫生厅组织修订《浙江省基本公共卫生服务规范(2013年版)》^[2]。2013年版省规范中老年人健康管理较国家2011版有调整,服务对象更广,服务内容更深入^[3]。

2011年原卫生部在全国开展创建示范社区卫生服务中心活动,我中心在2012年成为全国示范社区卫生服务中心,为了发挥全国示范的引领带动作用,完成健康守门人职责^[4],2013年5月以浙江省2013版规范作为指南,在浙江省率先开始筹备实施60岁以上常住居民周期性体检。本中心开展老年人周期性健康管理可行性模式的探索,在实施过程中存在困难,也看到了提升的空间。

1 实施方案

1.1 解读规范 浙江省卫生厅在2013年修订了《浙江省基本公共卫生服务规范(2013年版)》,老年人健康管理规范有了变化^[3],要求做好每年一次的健康管理服务,服务内容包括健康相关信息采集(询问生活方式、体格检查、辅助检查等),健康状态评估和健康指导^[2]。

1.2 确定体检对象和体检时间 根据规范,体检对象为本街道60岁及以上常住居民(在本辖区居住半年及以上人群)。杭州市社区卫生服务中心在杭州市社区卫生服务信息系统中建立了各辖区常住居民的健康档案,我中心从信息系统中获取本辖区年龄在60岁及以上的档案名单,作为老年人周期性体检名单。基于我辖区在2012年9月—2013年4月开展了杭州市2年一次的企业退休工人体检,因体检时间过于接近影响体检价值,故将体检分为2个阶段,第一阶段(2013年6月—7月)和第二阶段(2013年9月—10月),按合理间隔期将服务对象纳入不同的阶段。

1.3 确定体检项目和维护体检系统 规范要求的27项体检项目,由医生协助网络管理员在体检系统中建立周期性体检套餐,并将体检系统与杭州市社区卫生服务信息系统实现软件对接,实现健康管理的信息化。

1.4 召开动员工作部署会议 在中心职工会议和街

基金项目:浙江省卫生厅基金项目(2012KYA108)

作者单位:310016 浙江省杭州市江干区闸弄口街道社区卫生服务中心(汪泉,张圆圆,陈频);浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学科(朱文华,陈丽英)

通讯作者:陈丽英, E-mail: cly0906@163.com

道居委会工作会议上宣传体检开展的意义,动员积极性,并布置相应工作及要求。

1.5 确定体检流程及安排工作人员 社区居委会发体检券,通知体检时间,并告知空腹等体检注意事项;体检当天老年人凭体检券领取体检表,在相应的科室进行抽血、交小便标本、内科外科体检、五官科检查、心电图检查等,结束后交还体检表并被告知取报告时间地点。由社服科安排各环节工作人员,并设立总值班处理危急值、协调统筹当天突发状况。

1.6 体检结果审核及数据信息化 体检结果总检和审核在体检后 7 个工作日内完成并出体检报告,由责任医师团队负责各自社区体检报告的发放,向参检者解读报告并告知处理方案。

数据上传至杭州市社区卫生服务信息系统的数据库,系统中老年人健康管理服务表单可直接获取数据,实现动态管理。

1.7 体检后随访管理 参检者取报告时,责任医师根据体检结果制定处理方案和随访管理计划。只需健康教育、生活方式干预、定期复查的人群,1 个月内在档案中记录;慢性病高危人群,纳入高危患者管理,半年一次随访并记录;慢性病患者按规范要求纳入日常管理;体检后需进一步诊疗的,半个月随访诊疗结果,纳入相应人群管理。

2 实施过程中存在的问题

2.1 体检对象到检率低 老年人周期性体检到检率相较于本辖区杭州市企业退休工人体检低(见表 1),原因分析如下。

表 1 老年人周期性体检和杭州市企业退休工人 体检到检率情况

体检类别	应体检人数(人)	实际体检人数(人)	到检率(%)
周期性体检第一阶段	4458	491	11.01
周期性体检第二阶段	3873	1435	37.05
周期性体检(总)	8331	1926	23.11
杭州市企业退休工人 体检(总)	13 994	10 976	78.43

2.1.1 体检对象覆盖不全 服务对象是从杭州市社区卫生服务信息系统中获得,而系统中只有户籍人口和少部分流动人口。体检对象覆盖不全主要原因为 3 点:①目前的制度无法从公安部门获取准确的人口数据;②杭州流动人口不断增长,我辖区流动人口约 4 万,建档人数不到 1 万;③居民因信息安全问题,拒绝建健康档案。

2.1.2 体检项目较少 相较于杭州市企业退休工人体检,有临床指导意义的项目周期性体检未开展,如肛门指检、大便隐血试验、宫颈刮片、胸片和腹部超声等。

2.1.3 宣传不到位 时间紧迫,宣传只在部分层面和部分人群开展,无法全面深入。第一次开展该项目,宣传前居民知晓率为零^[5]。

2.2 经费筹备困难 老年人健康管理费用包含在公共卫生服务经费中,没有设立专项经费,项目需要的资金已超过总服务经费,是制约项目开展的主要原因之

一。为了探索老年人周期性体检模式,本中心自行垫付经费,检查项目局限于规范要求。

2.3 信息化有难度 体检系统和杭州市社区卫生服务信息系统是两个独立软件,数据共享需要计算机专业人士的参与,而医务人员缺乏计算机网络技术,网络管理员不能理解医学专业术语,增加了信息化的难度。

2.4 健康管理价值难以实现 在体检的过程中,时间紧,信息不全面,只能做部分健康评价指导^[6];在发体检报告时,参检者只关心检查结果,并不关注健康评价指导^[7]。后续随访管理,是为居民提供连续性健康服务,单靠医务人员的努力,很难实现管理价值,无法控制病情、减少并发症的发生、减少医疗经济支出^[8]。

3 存在问题的解决对策

3.1 多部门合作使服务对象全覆盖 老年人周期性体检需要整个街道相关部门合作,卫生部门和公安部门完善制度,为社区卫生服务机构提供户籍人口和常住流动人口的资料,让周期性体检覆盖所有常住人口。

3.2 加强宣传,通知到位 社区卫生服务中心需要深刻解读政策和公共卫生服务规范,与街道居委会沟通,使其认识到项目的重要性,才能向居民传达健康管理的意义和价值。通过社区活动、会议进行宣传,发挥媒体作用,提高知晓率和参与率。

3.3 经费立项,增加体检项目 公共卫生服务经费包括老年人健康管理服务费用,但没有明确经费的具体分配。老年人周期性体检费用超过人均服务经费,需要设立专项经费,或者医保承担部分经费来支撑。经费有保障后增加体检项目,如肛门指检,费用便宜,以简单的方式发现疾病;宫颈刮片是发现妇科疾病的重要手段之一。我辖区户籍老年人可参加 2 年一次杭州市企业退休工人体检,作为老年人周期性体检,可缓解经费压力。

3.4 信息化的重要性 医疗行业因其特殊性,有海量的数据,已迈入当前的大数据时代。社区卫生服务中心管理健康档案,掌握了居民的基本健康信息,通过信息化使上级医院和社区卫生服务中心资料共享,实现动态管理。这个目标的实现,需要多部门的引领支持;基层医疗机构需要 IT 专职人员的参与,培训协助医务人员完成数据处理,有医学背景的 IT 专职人员将更适应发展的需要^[9]。

3.5 体检后的随访管理 高年资医师审核总结体检结果,做出健康评价、健康指导、危险因素控制建议等。在反馈时,由责任医师面对面向参检者提供个性化的健康指导,提高居民对健康管理的全面认识。在后续随访管理中,强化健康管理理念,变被动为主动,提高积极性。

4 小结

老年人周期性体检可及时发现控制健康危险因素,减少慢性病的发生,提高慢性病的管理率,控制慢性病并发症,减少医疗资源消耗,故老年人周期性体检

应积极推广^[10]。目前还在起步阶段,我中心大胆尝试,在浙江省率先开展,通过2013年的实施开展,表明我们社区卫生服务机构适合开展此项工作,但多方面原因,存在一些困难,希望能够得到有关部门的支持,社会多层面的参与,以发挥健康管理服务的最大价值,更好地为居民服务。

参考文献

- [1] 蔡松娟,楼瑞桃,秦海燕,等.横店镇60岁以上老年人健康体检结果分析[J].浙江预防医学,2013,25(4):42-43.
- [2] 浙江省卫生厅.浙江省基本公共卫生服务规范(2013年版).2013:75-88.
- [3] 中国卫生部.国家基本公共卫生服务规范(2011年版).2011:52-54.
- [4] 王艺敏,巢健茜,张晶晶,等.我国老年人健康管理的情景分析

(上接第921页)

约34%会发展为肝硬化失代偿。这提示慢性乙肝患者发生急性HCV感染使,其急性期临床症状更严重,长期预后更差,也更易进展为肝硬化^[13]。乙肝病毒前C/C基因变异中C1896位(A83)的变异是HBV中最常见的变异。可使前C蛋白的翻译终止,从而使HBeAg不能合成,此结果将有助于HBV逃避免疫攻击却并不影响病毒复制,从而形成慢性感染状态。此外,乙肝病毒前C/C基因变异时,特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL)与肝细胞上的HBcAg结合作用增强而造成HBV感染的肝细胞大量坏死,可促进肝炎较早地向肝硬化转化^[14-15]。酒精在肝脏主要通过乙醇脱氢酶(ADH)途径和细胞色素P4502E1酶(CYP2E1)代谢途径损伤肝细胞,可使肝细胞反复发生脂肪变性、坏死和再生。此外,乙醇可以促进HBV和HCV病毒在乙肝患者体内复制,进而加重乙肝患者的肝损伤,因而与乙肝后肝硬化密切相关。

通过将128例老年乙肝后肝硬化患者与96例未发生肝硬化的老年乙肝患者作比较。我们研究结果显示,肝硬化组HBeAg(+),抗-HBe(+),HBV DNA、HBV和HCV重叠感染、乙肝病毒前C/C基因变异和饮酒史的检出率均显著高于对照组($P < 0.05$)。通过Logistic回归分析进一步证实,HBeAg(+),抗-HBe(+),HBV DNA、HBV和HCV重叠感染、乙肝病毒前C/C基因变异和饮酒史为老年NAFLD的独立危险因素,这些数据与文献报导的结果是一致的。

老年乙肝后肝硬化的是一系列复杂的病理生理过程,具体机理尚待进一步研究。通过对老年乙肝后肝硬化的相关危险因素的分析研究,并针对这些危险因素采取必要和有效的干预措施。这些措施对预防和控制老年乙肝后肝硬化的发生和发展,改善患者预后,具有非常重要的指导意义。

参考文献

- [1] Borgniet O, Parvaz P, Bouix C, et al. Clearance of serum HBsAg and anti-HBs seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. Journal of Medical Virology, 2009, 81(8):1336-1342.

[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(19):4337-4339.

- [5] 郭洪波,马厚蓉,罗东安,等.龙岗社区老年人周期性体检结果调查[J].中国误诊学杂志,2012,12(6):1377.
- [6] 李力,徐珊珊,纪建梅,等.山东省基层医疗机构老年人健康管理现状研究[J].中国卫生事业管理,2013,30(4):313-315.
- [7] 鲁筋.社区居民健康体检中导入健康教育的效果和意义[J].浙江临床医学,2013,15(5):739-740.
- [8] 孟光会.老年人健康管理服务规范实施体会[J].中国当代医药,2012,19(21):183-183,185.
- [9] 王庆庆,黄敏,杨光华,等.以卫生信息化为支撑的社区健康管理及效果评价[J].中国数字医学,2012,7(4):17-19.
- [10] 陈国亮.开展社区老年人健康管理成效观察[J].中国实用医药,2012,7(35):273-274.

收稿日期:2014-01-28

- [2] 陈萍.乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌相关危险因素分析[D].合肥:安徽医科大学,2013:1-55.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,5(4):324-329.
- [4] 施纯朝,薛峰,孙延富,等.乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素[J].实用癌症杂志,2013,28(4):399-401.
- [5] Li YJ, Wang HL, Li TS. Hepatitis B virus/human immunodeficiency virus coinfection: interaction among human immunodeficiency virus infection, chronic hepatitis B virus infection, and host immunity[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(13):2371-2377.
- [6] Tanashchuk EL, Smitienko IO, Baikova TA. Aortoarteritis in HBV-associated liver cirrhosis: diagnostics, therapeutic strategy, and prognosis[J]. Klin Med (Mosk), 2013, 91(6):68-72.
- [7] 李晓虹,杨蒲芳,戚红霞,等.血清TGF- β 1及VEGF在慢性乙肝、肝纤维化、肝硬化患者的临床变化及其意义[J].临床消化病杂志,2011,10(3):18-19.
- [8] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2009, 200(1):39.
- [9] Lenci I, Marcuccilli F, Tisone G, et al. Total and covalently closed circular DNA detection in liver tissue of long-term survivors transplanted for HBV-related cirrhosis[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(8):578-584.
- [10] 张国顺,马利转,玉兰,等.乙型肝炎后肝硬化反复发作影响因素分析[J].现代预防医学,2010,8(3):193-195.
- [11] Kalinski T, Klante T, Page I, et al. Liver cirrhosis and membranoproliferative glomerulonephritis caused by inapparent hepatitis C virus infection[J]. Pathol Res Pract, 2006, 202(12):891-894.
- [12] Sonder G J, van den Hoek A. The incidence of HBV and HCV infection in Australian travelers[J]. J Travel Med, 2013, 20(6):407.
- [13] Kaji H, Ocho M, Togayachi A, et al. Glycoproteomic discovery of serological biomarker candidates for HCV/HBV infection-associated liver fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Proteome Res, 2013, 12(6):2630-2640.
- [14] 王富珍,龚晓红,崔富强,等.全国1~14岁人群乙型肝炎病毒表面抗原阳性危险因素分析[J].中国疫苗和免疫,2012,16(2):29-33.
- [15] Tanashchuk EL, Smitienko IO, Baikova TA. Aortoarteritis in HBV-associated liver cirrhosis: diagnostics, therapeutic strategy, and prognosis[J]. Klin Med (Mosk), 2013, 91(6):68-72.

收稿日期:2013-12-25

单病种质量管理在儿童社区获得性肺炎中的价值

杨丽军, 李雅婕, 丁智勇, 潜丽俊

摘要: **目的** 探讨实施单病种质量管理对儿童社区获得性肺炎治疗效果的影响。**方法** 选取收治的 208 例儿童社区获得性肺炎患儿, 未进入单病种质量管理 92 例作为对照组; 进入单病种质量管理 116 例作为观察组。对照组采用常规治疗进行处理, 观察组采用标准的单病种质量管理实施流程进行治疗。比较 2 组患儿平均住院日、住院费用、患者满意度、病原学送检率、抗菌药物选择合理性的差异。统计学采用 *t* 检验和 *u* 检验。**结果** 观察组患儿平均住院日、住院费用、患者满意度、病原学送检率分别为 (6.60 ± 0.8) d、(2478 ± 102) 元、100%、93%, 对照组分别为 (7.9 ± 1.7) d、(2735 ± 121) 元、92%、38%, 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。且使用抗生素合理性观察组优于对照组。**结论** 实施单病种质量管理对儿童社区获得性肺炎治疗、社会效果好, 临床医师诊疗过程、使用药物更加规范、合理。

关键词: 单病种质量管理; 儿童社区获得性肺炎

中图分类号: R563.1 R197.323.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0952-03

Utility of single disease quality management for community-acquired pneumonia in children YANG Li-jun, LI Ya-jie, DING Zhi-yong, et al. Department of Pediatrics, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To discuss the influence of single disease quality management on the therapeutic efficacy of community-acquired pneumonia (CAP) in children. **Methods** 208 children with CAP in our hospital were divided into control group (92 cases) and observation group (116). The control group received the conventional treatment, while the observation group received the treatment according to single disease quality management manual. The average hospitalization days, hospital expenses, patient satisfaction, pathogen detection rate, rational selection of antimicrobial drugs were compared between the two groups. *T* test and *U* test were employed to analyze the data. **Results** The average hospitalization days, hospital expenses, patient satisfaction, pathogen detection rate in the observation group were (6.60 ± 0.8) d, (2478 ± 102) ¥, 100% and 93%, respectively, and in the control group were (7.9 ± 1.7) d, (2735 ± 121) ¥, 92% and 38%, respectively, there was statistical significance between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** The use of single disease quality management for the community-acquired pneumonia (CAP) in children can approach a better therapeutic efficacy, and make the diagnosis, treatment and use of drugs more standard and reasonable.

Key words: Single disease quality management; Community-acquired pneumonia in children

儿童社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 又称医院外肺炎, 是指原本健康的儿童在医院外或住院 48 h 内发生的感染性肺实质 (含肺泡壁, 即广义上的肺间质) 炎症, 包括感染了具有明确潜伏期的病原体在入院后潜伏期内发病的肺炎。2008 年卫生部提出开展“单病种质量监控管理”作为医院管理年活动的重点工作。单病种质量管理是以单病种为质量单元进行全程医疗质量评价的新方法, 它的实施不仅规范了临床医师的诊疗技术, 而且控制了不合理医疗费用的增长。我科于 2011 年 4 月起实行儿童 CAP 单病种质量管理, 取得了满意的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2009 年 2 月—2011 年 3 月前 (未实行单病种质量管理组) 儿童社区获得性肺炎住院患儿 92 例, 其中男 53 例 (占 57.6%), 女 39 例 (占 42.4%), 年龄 1.5 ~ 8 岁, 平均 (4.20 ± 3.11) 岁; 选取 2011 年 3 月后 (实行单病种质量管理组) 儿童社区获得性肺炎住院患儿 116 例, 其中男 61 例 (占 52.6%),

女 55 例 (占 47.4%), 年龄 1.2 ~ 7.5 岁, 平均 (3.90 ± 2.54) 岁。2 组患儿在年龄、性别构成差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 2 组患儿均符合 2007 年中华医学会儿科学分会呼吸组制定的 CAP 诊断标准^[1]; 且满足下列标准之一者: 气促、体温 ≥ 39 °C 或 < 35 °C、意识障碍、循环功能不佳、呼吸空气时 $\text{PaO}_2 < 8$ kPa (60.0 mm Hg), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 、外周血象 $\text{WBC} > 10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 、X 线胸片显示病变累及 ≥ 1 个肺叶以上; 同时排除新生儿、婴儿肺炎、喘息性肺炎; 同一疾病 30 d 内反复住院; 肺炎反复门诊抗生素治疗 1 周 (或换药 ≥ 3 次)。

1.3 单病种质量指标管理实施过程 对于 2011 年 4 月起实行儿童 CAP 单病种质量管理的患儿, 根据住院社区获得性肺炎 (CAP) 质量控制指标^[2] 要求, 分别对患儿入院标准、氧合评估 (动脉血气分析、氧和指数)、采集标本 (首次抗菌药物使用前采集血、痰培养)、抗菌药物使用时机 (入院 6 ~ 8 h 内) 及目标抗菌药物选择、72 h 治疗效果评价 (是否继续、调整抗菌药物及重新血、痰培养送检)、疗程 (症状、体征消失后 3 ~ 5 d)、健康辅导、出院标准 (临床体征稳定, 能够口服药物治

疗)、平均住院日/住院费用等进行全程质量控制管理。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿在平均住院日、平均住院费用的比较 比较2组的平均住院日实施质量管理组患儿平均住院日明显低于未实施质量管理组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。另外对比2组的平均住院费用实施质量管理组患儿平均住院费用明显低于未实施质量管理组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

表1 2组儿童社区获得性肺炎患儿情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均住院天数(d)	平均住院费用(元)
未实行单病种质量管理组	92	7.90 ± 1.70	2735 ± 121
实行单病种质量管理组	116	6.60 ± 0.80	2478 ± 102
t 值		7.51	17.13
P 值		<0.01	<0.01

2.2 2组患儿家长满意度比较 实行单病种质量管理组患儿家长满意度测定满意、较满意、不满意、总满意率分别为84%、16%、0%、100%,而未实行单病种质量管理组家长满意度测定满意、较满意、不满意、总满意率分别为49%、43%、8%、92%,可见实行单病种质量管理组患儿家长满意度明显高于未实行单病种质量管理组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 2组患儿标本送检率及抗菌药物选择比较 实行单病种质量管理组患儿血、痰培养送检率(93%),明显高于未实行单病种质量管理组(38%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。对于目标抗菌药物选择:实行单病种质量管理组患儿使用抗菌药物以第一、二代头孢菌素及阿奇霉素针为主(占87%),而未实行单病种质量管理组患儿使用抗菌药物以第三代头孢菌素针为主(占64%)。说明实施单病种质量管理能提高血、痰培养送检率,促进合理用药。

3 讨论

医疗费用的过度增涨、老百姓对医疗处置不信任、医患关系紧张等是当今中国社会的常见社会现象,也是目前医疗领域面临的重大问题。当前我国深化卫生体制改革就是合理利用有限的医疗资源,减少医疗浪费,规范诊疗过程,从而减少医疗纠纷,增加医患信任度,实施单病种质量管理正是有效的措施之一^[3]。单病种质量管理是以标准的、共识的、循证依据充分的最新治疗手段和最优化的诊疗指南为依据,为病的诊断、治疗和康复制定了严格的工作内容和流程^[4]。它规范了整个医疗过程。

研究表明,住院天数是影响医疗费用的主要因素之一,住院天数越长,住院费用越高^[5],所以要降低医疗费用,就应该规范诊疗流程、缩短无效住院日^[6]。实施单病种质量管理,医生能够执行标准的工作流程,对疾病做出基本一致的判断、规范的处理,从而控制和规范了治疗费、药费等^[7],降低住院日,从而有效地降低

患儿的住院费用;同时是考核临床医师和科室工作质量优劣的有效方法,能促使医师注意诊断质量、提高疗效、缩短住院日、关注医疗成本、合理用药^[8]。为了提高医疗质量,保障医疗安全,中国医院协会从2006年开始尝试我国单病种医疗质量管理的新模式,2008年,卫生部正式发布《医院管理评价指南(2008版)》和《2008年~2010年“以病人为中心,以提高医疗服务质量为主题”的医院管理年活动方案》,将那些发病率和病死率较高,医疗资源过度消耗,有特异性、普遍性、代表性、可操作性的病种进行单病种质量控制监督,而社区获得性肺炎(CAP)是纳入质量控制的疾病之一。国内很多三级医院已开展住院(成人)社区获得性肺炎、急性心肌梗死、心力衰竭、缺血性卒中(脑梗死)、髌与膝关节置换术、冠状动脉旁路移植术等疾病的单病种质量管理工作,取得了满意效果。目前儿科也已逐步开展新生儿 ABO 溶血、轮状病毒性肠炎、急性毛细支气管炎、过敏性紫癜单病种及临床路径质量管理。儿童肺炎是威胁我国儿童健康的严重疾病,无论是发病率还是病死率均居首位,且治疗要耗费大量医疗资源,故对儿童社区获得性肺炎进行规范诊治,尤显重要。通过对本组数据的研究,我科自实施儿童社区获得性肺炎质量管理后,患儿平均住院天数减少、平均住院费用降低,减轻了家长的经济负担,从而提高了患儿家长的满意度。同时实施单病种质量管理后,规范了医生的医疗行为,减少了抗菌药物滥用,避免细菌耐药产生,从而总体上控制整个医疗资源消耗。

然而单病种质量管理在我国只是刚刚起步,所设指标还很不稳定,对于流程、控制指标设定过于“机械、死板”,在一定程度上不仅限制医生的临床思维和创新的能力,还人为地增加患儿的检查费用。笔者体会,有如下不足:①CAP的单病种质量管理流程中把病原微生物的检测作为很重要的控制指标之一,但是以目前的检测手段,血、痰培养的真阳性率不高,流程中72h治疗效果评价,当抗菌药物疗效不好时,此时如过分强调反复多次的痰、血培养细菌病原学检测,以得到所谓的“目标抗菌药物治疗”,必然会增加医疗费用、降低患儿家属对医疗处置的信任度。②引起肺炎的病原体很多,包括细菌、病毒、支原体、衣原体、真菌、原虫等,其中细菌感染占其中很大比例,发展中国家小儿肺炎病原以细菌为主。在我国肺炎链球菌(SP)虽一直是儿童CAP最常见的细菌病原,但近年来肺炎的病原体也出现了一些变化^[9],一些少见的非典型病原体比例有所增加(本研究资料显示支原体感染占有一定比例)。而且不同地区、不同年龄的儿童社区获得性肺炎,病原体构成也不一样^[10],有报道50%婴幼儿CAP由病毒病原感染引起,年长儿常由细菌、肺炎支原体(MP)感染所致,目前单病种质量管理过分强调细菌感染,对于病毒及其他病原体没有强调检测,而有时病毒、支原体等病原血清学检测比过分的痰、血培养更显重要。③目前卫生部制定的住院社区获得性肺炎单病种质量管

理,为成人范本,对于儿童住院社区获得性肺炎的单病种质量管理缺乏更加有针对性、实用性、细化的流程指导方案及评价体系。

总之,儿童CAP单病种质量管理标准对规范CAP的诊疗过程,不仅统一和提高临床医师对疾病诊疗过程的处置具有十分重要的临床意义,而且在当今医疗环境下具有深远的社会意义,目前正逐步受到中国广大医院管理者和医护人员的认同和接受。当然,通过临床实践,更加优化、完善的儿童CAP标准流程值得进一步制定和发展。

参考文献

[1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上、下部分)[J]. 中华儿科杂志,2007,45(2):83-90,223-230.

[2] 中国医院协会编. 单病种质量管理手册[M]. 2版. 北京:科学技术文献出版社,2010:93-142.

[3] 麻新梅,张云莲. 单病种管理缓解看病难、看病贵的“良药”[J]. 卫生软科学,2008,21(1):76-78.

[4] 席祖洋,陈莉萍,贾垒,等. 以单病种质量管理为突破口全面提升医疗服务水平[J]. 医学理论与实践,2011,24(12):1487.

[5] 宋婷,姚华. 单病种医疗费用的影响因素分析[J]. 新疆医学,2011,41(1):17-20.

[6] 郭素君,蔡艳,赵霞,等. 社区获得性肺炎主要指控指标的分析[J]. 中国病案,2009,10(7):34-36.

[7] 马静,蒋均远,樊水平,等. 探讨军队医院实施单病种成本核算的方法[J]. 中国卫生经济,2010,29(5):89-90.

[8] 毛东阳,蔡德,魏敦灿. 单病种质量控制在我院儿童社区获得性肺炎中的应用[J]. 中国药房,2010,21(28):2621-2622.

[9] 赵顺英,钱素云,徐樾巍,等. 关注社区获得性肺炎细菌病原的变化[J]. 中华儿科杂志,2010,48(10):729.

[10] Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 [J]. Thorax, 2011, 66 Suppl 2:iii-23.

收稿日期:2013-12-12

(上接第863页)

认真并不认可其效果,认为早期的动力化治疗可能导致局部骨痂形成不佳,影响到骨愈合的连续性,从而导致骨折愈合不佳^[7-8],甚至出现骨不连及延迟愈合等情况。综合上述研究的差异,我们认为对此方面的进一步研究价值较高,以为是否早期进行动力化治疗提供依据。

本文中我们就交锁髓内钉早期动力化在促进胫骨骨折愈合及控制不良情况发生中的效果进行观察,并与未进行早期动力化治疗的患者进行比较,结果显示,早期进行动力化治疗可更为有效地提高不同AO/ASIF分型患者的Rasmussen评分结果,肯定了其在改善愈合中的效果,同时患者的延迟愈合、骨不连等骨折愈合过程中的不良情况的控制效果也较为突出,表现出发病率明显升高的情况,同时有效反应骨折愈合过程中愈合效果的血清VEGF、EGF也明显更高,说明患者骨细胞的增殖活动较为明显,而这是骨折愈合的基础,同时患肢的足甲襞微循环状态较佳,则说明病灶部位的血供较佳^[9-10],而这也是保证骨折愈合的重要前提。另外,早期动力化治疗更为适用于骨代谢的环境状态^[11],使其更好地满足骨折愈合过程中的微调效果,并且微调的作用更有助于骨痂的生长,而这也是骨折愈合的重要前提^[12-14],因此对于促进骨折尽快且较佳地愈合发挥着积极的作用。但是在进行动力化治疗的过程中也应重视进行动力化的时间,对于存在潜在缩短倾向者应适当推迟其进行干预的时间,以避免骨痂异常的情况发生^[15-19],从而进一步降低由此导致的不良骨折情况的发生。综上所述,我们认为交锁髓内钉早期动力化不仅仅可有效促进胫骨骨折愈合,且对控制不良情况发生也发挥着积极的临床作用。

参考文献

[1] 陈超,赵敏,吕仁发. 交锁髓内钉早期动力化治疗对骨折患者愈合情况及相关血清因子的影响[J]. 中国医药导报,2012,9(25):65-66,71.

[2] 郎跃忠. 有限切开加植骨交锁髓内钉早期动力化治疗下肢长骨干骨折[J]. 中国医师进修杂志,2012,35(2):44-46.

[3] 潘垚,安智全,曾炳芳. 交锁髓内钉早期动力化治疗胫骨干骨折[J]. 中华创伤骨科杂志,2011,8(8):734-736.

[4] 贺勇. 带锁髓内钉治疗长骨骨折及动力化结果48例分析[J]. 中国现代医生,2012,50(26):136-137,139.

[5] Suksathien Y, Suksathien R. Clinical study of a new design multifunction dynamic external fixator system for open tibial fracture[J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94(9):1084-1088.

[6] 王立,陶海荣,朱彤,等. 股骨髓内钉动力化促进骨折愈合的临床时机[J]. 广东医学,2012,33(20):3119-3220.

[7] Hegazy AM. Surgical management of ipsilateral fracture of the femur and tibia in adults(the floating knee): postoperative clinical, radiological, and functional outcomes [J]. Clin Orthop Surg, 2011, 3(2):133-139.

[8] 陈骥. 交锁髓内钉动力化治疗下肢骨干骨折延迟愈合[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(12):73.

[9] 文朝,方楚权,古安武,等. 带锁髓内钉治疗股骨干骨折适时动力化的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2012,20(3):18-19.

[10] 张玉岩,宋世江,崔树廷,等. 带锁髓内钉一期动力化固定并同时固定腓骨治疗胫骨狭窄段骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2011,26(10):934-935.

[11] 刘德俊,李关兴,李龙付. 静动力交换型胫骨交锁髓内钉治疗胫骨干骨折[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(4):203-204.

[12] 严雪港,鲍同柱,赵卫东,等. 股骨静力交锁髓内钉生物力学性能及对骨折愈合的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(17):3123-3126.

[13] 李润,董启榕,周海斌,等. 交锁髓内钉动力化对骨折愈合的影响[J]. 南通大学学报:医学版,2008,28(4):299-300.

[14] 王瑞江,李路平. 经皮重建钢板内固定治疗不稳定性髌骨骨折[J]. 中国伤残医学,2014,22(2):35-36.

[15] 梁正强,张文俊,陈远翼. 胫骨远端骨折中经皮锁定加压钢板治疗临床疗效[J]. 中国伤残医学,2014,22(2):43-45.

[16] 谢冠豪. 经尺骨鹰嘴截骨入路双钢板固定治疗肱骨髁间骨折的疗效观察[J]. 吉林医学,2014,35(1):112-113.

[17] 虞大怀. 手法复位与切开复位治疗桡骨远端不稳定骨折的临床观察[J]. 国外医药:抗生素分册,2014,35(1):41-43.

[18] 李志勇. 股骨近端解剖锁定板与防旋髓内钉治疗股骨粗隆间骨折的比较研究[J]. 山西医药杂志:上半月,2014,43(1):86-88.

[19] 程由勇,蔡琛,刘媛,等. 微型钛板坚强内固定治疗下颌骨骨折38例临床观察[J]. 临床口腔医学杂志,2014,30(1):31-32.

收稿日期:2013-10-08

· 心理卫生干预 ·

吸烟与非吸烟精神分裂症患者代谢综合征及相关因素研究

唐伟,温娜,刘家洪,刘林晶,蒋索

摘要:目的 精神分裂症患者易伴发代谢综合征,为患者及家庭造成了很大的经济负担。本研究旨在调查吸烟与非吸烟首发精神分裂症患者代谢综合征的发生情况。方法 以温州康宁医院男性首发住院精神分裂症患者为研究对象,根据吸烟情况分为吸烟组与非吸烟组,每组分别为45例患者。调查包括人口学资料(身高,体重,腰围等)、空腹血糖、血脂和血压等情况。结果 90例患者中,18例患者有代谢综合征(20%)。吸烟组代谢综合征的发生率为22.2%(10例),非吸烟组为17.8%(8例),差异无统计学意义。所有患者中,高血压者3例(3.3%)、高血糖症者7例(7.8%)、高甘油三酯血症者43例(47.8%)、高密度脂蛋白降低者23例(25.6%)、向心性肥胖(腰围>85 cm)53例(58.9%),体质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 者26例(28.9%)。吸烟组患者的体重和体质量指数大于非吸烟组精神分裂症患者。2组患者的身高、腰围、血压、空腹血糖、血脂等差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 吸烟和非吸烟精神分裂症患者的代谢综合征发生率无差异,未发现代谢综合征与血压、空腹血糖、血脂等有关。

关键词:精神分裂症;吸烟;代谢综合征

中图分类号: R749.3 R589 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0955-03

Metabolic syndromes and its relative factors in smoking and non-smoking patients with schizophrenia TANG Wei, WEN Na, LIU Jia-hong, et al. Department of Psychiatry, Wenzhou Medical University Affiliated Kangning Hospital, Wenzhou 325007, Zhejiang, China

Abstract: Objective Schizophrenic patients were likely to suffer from metabolic syndromes, which resulted in heavy burden for their families. The study was aimed to investigate the incidence of metabolic syndromes in smoking and non-smoking inpatients with schizophrenia. **Methods** Patients diagnosed as schizophrenia from Wenzhou Kangning Hospital were assigned to smoking group and non-smoking group, with 45 patients in each group. The information of body height, weight, waist line, fast blood glucose, blood lipids and blood pressure were collected and analyzed. **Results** There were 18 patients suffered from metabolic syndromes (20%). The incidence of metabolic syndromes in the smoking group was 22.2% ($n = 10$), the non-smoking group was 17.8% ($n = 8$), with no significant difference. There were 3 (3.3%) patients with hypertension, 7 (7.8%) with hyper blood sugar, 43 (47.8%) with hyper blood triglyceride, 23 (25.6%) with lower level of blood high density lipoprotein, 53 (58.9%) with central obesity (waistline) 85 cm, 26 (28.9%) with body mass index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ of all the patients. The body weight and BMI of the smoking group was higher than those of the non-smoking group. The data of body height, waist circumference, blood pressure, fast blood glucose and blood lipid were similar in the two groups without statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** There was no difference of the incidence of metabolic syndromes in the smoking and non-smoking group. We did not find metabolic syndromes were associated with blood pressure, fast blood glucose, blood lipid, and so on.

Key words: Schizophrenia; Smoking; Metabolic syndromes

近年来研究均发现精神分裂症患者的糖尿病、血脂异常、肥胖等并发症的发生率较高。精神分裂症患者易伴发代谢综合征,为患者及家庭造成了很大的经济负担。一般人群代谢综合征的发生率为8%~17%,而精神分裂症患者为22%~66%。代谢综合征包括肥胖、高血压、糖脂代谢异常,引起体内代谢紊乱,增加精神分裂症患者的死亡率^[1]。研究发现,随着吸烟量的增加,男性患代谢综合征的比率逐渐增加,吸烟与高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症有关,与高血糖、高血压无关。本研究旨在探讨男性精神分裂症患者未服抗精神病药之前吸烟与代谢综合征的关系,为预防及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究对象来自2011年8月—9月我院精神科的首发男性住院精神分裂症患者。共入组精神分裂症患者90例,入组标准:①符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)精神分裂症的诊断标准;②年龄18~65岁。排除标准:①发病前有严重躯体疾病的患者,包括单纯性肥胖、糖尿病、高血压、心血管疾病等;②物质依赖患者;③其他精神疾病患者。本研究获得我院伦理委员会的批准,患者或监护人签署知情同意书。

代谢综合征的诊断标准为2004年中华医学会糖尿病学分会(CDS)推荐的诊断标准^[2]:具备下列5项指标中3项或3项以上者,即血压 $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$ (1 mm Hg = 0.133 kPa)或已治疗;空腹血糖(FPG) $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$, 2 h 血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$, 和(或)诊断为糖尿病并治疗者;甘油三酯(TG) $> 1.69 \text{ mmol/L}$;高密度脂蛋白(HDL):男性 $< 0.9 \text{ mmol/L}$;向心性肥胖:腰围男性 $> 85 \text{ cm}$ 或体质量指数 $> 25 \text{ kg/m}^2$, 体质量指数 = 体

基金项目:浙江省温州市科技局项目(Y20100324)

作者单位:325007 浙江省温州医科大学附属康宁医院精神科(唐伟,温娜,刘家洪,刘林晶);325035 浙江省温州医科大学环境与公共卫生学院应用心理学系(蒋索)

通讯作者:蒋索, E-mail: jsbnu@163.com

重(kg)/身高(m²)。

1.2 研究方法 由研究人员编制患者一般信息调查表,内容包括年龄、病程、受教育程度、吸烟与否等。吸烟:指每天吸烟量≥1支,吸烟时间大于1年。次日清晨进行体重、身高、腰围、臀围、血压的测定,并抽取空腹血进行血生化检测,包括空腹血糖、血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇。血脂和血糖均采用同意的的方法和试剂测定,由温州康宁医院中心实验室进行质量控制。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行分析。采用两样本独立 t 检验比较组间差异,代谢综合征和吸烟的相关性采用 χ^2 检验,Logistic回归分析方法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组间一般情况比较 吸烟组45例,非吸烟组45例。2组患者的年龄、病程、受教育程度、身高、腰围、臀围、体重、腰围身高比、腰臀比、体质量指数、血压比较见表1。吸烟组的体重、体质量指数均高于非吸

烟组,差异有统计学意义。

2.2 2组代谢综合征及代谢危险因素比较 吸烟组患者的空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白高于非吸烟组,但2组患者的空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、脂蛋白等均差异无统计学意义,详见表2。

90例患者中,18例患者有代谢综合征(20%),其中非吸烟组8例(17.8%),吸烟组10例(22.2%),2组代谢综合征的发生率差异无统计学意义。所有患者中,高血压者3例(3.3%)、高血糖症者7例(7.8%)、高甘油三酯血症者43例(47.8%),高密度脂蛋白降低者23例(25.6%),向心性肥胖(腰围>85 cm)53例(58.9%),体质量指数≥25 kg/m²者26例(28.9%)。非吸烟组患者腰围略大,与吸烟组差异有统计学意义。详见表2。以是否吸烟为应变变量,以年龄、身高、体重、体质量指数、腰围、血糖、血脂等为自变量,建立Logistic回归模型,这些因素差异均无统计学意义,即与是否吸烟无关。

表1 2组精神分裂症患者临床资料比较

组别	例数	年龄	病程(月)	受教育程度(年)	身高(cm)	腰围(cm)	臀围(cm)	体重(kg)	体质量指数(kg/m ²)	腰围身高比
非吸烟组	45	42.49±9.76	15.40±8.17	8.16±2.36	169.49±7.80	86.87±8.85	91.62±9.78	65.78±9.96	22.88±4.41	0.51±0.05
吸烟组	45	41.44±8.53	16.84±7.74	9.22±2.75	170.82±4.54	86.89±12.43	93.80±8.80	66.82±13.46	22.96±3.14	0.51±0.07
t 值		0.541	0.859	1.975	0.991	-0.008	-1.108	-0.418	-0.103	0.373
P 值		0.535	0.393	0.051	0.325	0.114	0.475	0.042	0.017	0.166

组别	例数	腰臀比	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	空腹血糖(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)
非吸烟组	45	0.96±0.19	112.78±15.38	72.33±9.82	4.72±0.96	4.56±1.06	1.86±1.13	1.09±0.25	2.84±0.86
吸烟组	45	0.92±0.08	110.00±16.95	71.58±16.95	4.79±1.22	4.56±1.14	2.07±1.16	1.06±0.23	2.94±0.86
t 值		1.259	0.814	0.364	-0.322	0.012	-0.843	0.558	-0.533
P 值		0.291	0.963	0.930	0.789	0.703	0.408	0.606	0.827

表2 2组精神分裂症患者代谢综合征及各个代谢危险因素患病情况(n,%)

组别	例数	代谢综合征	血压≥140/90 mm Hg 或已治疗	空腹血糖≥6.1 mmol/L 或已诊为糖尿病	甘油三酯 >1.69 mmol/L	高密度脂蛋白 <0.9 mmol/L	腰围 >85 cm	体质量指数 ≥25 kg/m ²
非吸烟组	45	8(17.8)	2(4.4)	3(6.7)	19(42.2)	12(26.7)	26(57.8)	12(26.7)
吸烟组	45	10(22.2)	1(2.2)	4(8.9)	24(53.3)	11(24.4)	27(60.0)	14(31.1)
P 值		0.278	0.345	0.155	1.113	0.058	0.046	0.216

3 讨论

代谢综合征在我国发病率逐渐增加,糖尿病、肥胖、高血压等诸多代谢危险因素与心血管疾病密切相关^[3]。精神分裂症患者伴发代谢综合征是精神卫生临床实践的难题之一,给患者的治疗带来困难,早期预防精神分裂症患者代谢综合征的发生,找到代谢综合征发生的危险因素,进行有针对性的干预,具有重要的临床意义^[4-5]。

全世界日益重视吸烟导致的疾病^[6],吸烟与代谢综合征的关系已得到许多研究的证实^[7],随吸烟量的增加,吸烟与代谢综合征关联的危险强度增加^[8]。吸烟增加正常人的体重及腰围,引起脂肪组织的再分布,腹腔内脂肪增多,导致向心性肥胖,其中肿瘤坏死因子转化酶活性增高,通过抑制胰岛素底物的磷酸化,使胰岛素信号转导过程受阻,从而导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症,影响血糖代谢,腰围是代谢综合征最主要的危险因素。本研究吸烟患者和非吸烟患者的腰围未发现统计学差异,但吸烟的精神分裂症患者体重和体

质量指数高于非吸烟组。吸烟还能引起血压增高,机制不明。吸烟是精神分裂症患者伴发代谢综合征的危险因素^[9-10]。本研究吸烟组患者的代谢综合征发生率为22.2%,未明显高于非吸烟组,可能与研究的样本数较小有关。精神分裂症患者代谢综合征的发生率接近国内张本等报道的19.9%^[11]。代谢综合征患者体内氧化应激水平增高,在青少年时期就可出现激素水平紊乱和抗氧化水平降低,使心血管疾病风险增加^[12]。本研究未发现吸烟与非吸烟患者的血压、血糖、血脂有差异,有待扩大样本进一步研究。本研究纳入的患者为未服药的精神分裂症患者,分析代谢综合征的危险因素时排除了抗精神病药的影响。有研究报道抗精神病药可能会引起体重增加或肥胖,血胆固醇升高,血清低密度脂蛋白升高,引起糖尿病;其中奥氮平更易引起肥胖、血脂升高以及糖化血红蛋白升高;许多非典型抗精神病药会明显引起体重增加,甚至发展为冠心病、高血压和糖尿病等,而齐拉西酮和阿立哌唑较少引起代谢异常。国内乔颖等以持续(下转第959页)

· 心理卫生干预 ·

计划生育手术患者的心理问题分析及护理干预措施研究

岳彩虹, 王新华, 曹嫒

摘要: 目的 讨论计划生育手术患者的心理问题及护理干预的合理措施。方法 选取解放军第302医院2011年8月—2012年9月妇产科门诊开展计划生育手术的患者260例,按随机数字表分为对照组130例和观察组130例,对照组患者在术后开展常规护理,观察组增加以心理护理为主的综合护理干预措施。观察2组患者术前术后的心理情况和护理效果,并进行比较。结果 2组患者经过不同的护理干预后,焦虑心理问题均得到了改善。但相比较,观察组的改善情况明显好于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者对护理工作的满意度为96.15% (125/130),对照组患者对护理工作的满意度为83.85% (109/130),2组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.36, P < 0.05$)。结论 开展计划生育手术的患者容易产生焦虑、烦躁、消极、怀疑的心理问题,在护理过程中开展心理护理等综合护理手段能够有效避免患者的不良心理,保证手术的顺利进行和临床效果。

关键词: 计划生育手术;心理问题;护理干预措施

中图分类号: R719 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0957-03

计划生育手术是指以健康育龄女性为对象的人工流产、引产、输卵管结扎、节育器置放等手术,手术过程中易出现子宫穿孔、出血、月经失调等不良反应。手术患者经常会由于社会、家庭及自身的多种因素造成不良的心理问题,直接影响了治疗的效果及术后的恢复,对手术患者的健康问题造成威胁。心理问题有紧张、恐惧心理;尤其是实施创伤性的人工流产术等;焦虑、抑郁心理:对预后过分担忧后会出现焦虑心理,高度的焦虑不仅增加生理和心理上的痛苦,对康复过程也会产生不利的影 响;脆弱心理:常常表现为对自己日常行为、生活自理信心不足,事事依赖别人,行为顺从,情感脆弱,处理应变能力下降;猜疑、怀疑与依赖心理并存:两种矛盾心理状态交织斗争,内心极为矛盾、痛苦,服务对象的言谈举止往往表现出异于常人“不正常”的精神状态。心理支持工作是计划生育技术服务的一个重要环节,心理支持工作是否到位和规范,直接影响计划生育服务质量和对象的效果和满意度。良好的心理支持工作可帮助这些服务对象解决心理问题,使受术者的心理顺利康复,避免可能产生的各种心理障碍。良好的心理支持工作可帮助这些服务对象解决相关心理问题,使受术者的心理顺利康复,避免可能产生的各种心理障碍^[1],增加面对手术的信心,积极的配合手术开展。为了给计划生育手术患者提供更有效的护理干预措施,我院于2011年8月—2012年9月开展了相关护理干预的研究,以260例计划生育手术患者作为研究对象,在围手术期开展了以心理护理为主的整体护理干预措施,并获得了良好的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院2011年8月—2012年9月收治的计划生育手术患者260例,按随机数字表分为对照组130例和观察组130例。对照组中,年龄21~52岁,平均年龄(37.4±3.7)岁;人工流产术82例,妊娠中期引产术12例,输卵管结扎术8例,宫内节育器

置放与取出手术28例;未生育31例,一次生育67例,2次以上生育32例;患者本科以上44例,中专或大专41例,初中或高中37例,小学以下8例。观察组中,年龄20~53岁,平均年龄(38.8±4.1)岁;人工流产术75例,妊娠中期引产术13例,输卵管结扎术7例,宫内节育器置放与取出手术35例;未生育33例,一次生育69例,2次以上生育28例;患者本科以上39例,中专或大专42例,初中或高中38例,小学以下11例。2组患者的年龄、学历、生育、手术类别等情况差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 护理方法 对照组患者围手术期开展常规护理。观察组在对照组的基础上增加以心理护理为主的综合护理干预措施,包括术前、术中、术后护理。

1.2.1 术前护理 ①部分手术患者由于家庭传统的观念所强迫开展手术,护理过程中,护士应该与患者开展良好的沟通,倾听患者的内心苦衷,并给予合理的心理指导,使其减轻焦虑感,正确面对手术实施;②女性患者通常会在手术前产生强烈的恐惧感,当发现患者存在这种心理情况时,需要护理人员细致耐心地讲解手术实施的过程、麻醉方式和术中需要注意的事项,对实施手术的医师水平加以介绍,讲述手术有效治愈的经典案例,并且可以简单介绍术后的预后措施,使患者消除不良情绪,增加面对手术的信心^[2]。

1.2.2 术中护理 ①护理人员安排好输液及输血护理,保证在需要时可以顺利实施,准备阶段仔细检查有无渗漏、脱落等情况。②患者进入手术室后,会由于手术室内消毒水味道以及手术器械的声音,再次出现恐惧情绪,通常有面色苍白、心率加快等表现。护理人员需开展合理的交谈,询问患者感觉,讲解应对措施,保证患者在术中能够积极配合^[3]。在手术开展过程中,护理人员指导患者更好地配合手术,为患者保护隐私,开展护理动作轻柔,并要控制手术器械的刺激性响声。手术开展过程中如遇突发事件,护理人员应保持镇定,不能显示出慌乱的神情和动作,准确、迅速地开展相关

事件操作。

1.2.3 术后护理 ①加强护理安全管理:不断建立健全护理风险管理规章制度,如入院须知制度、交接班制度、检查制度、消毒隔离制度、药品管理制度、安全警示规范等^[4]。②对患者术后的恢复情况开展有效观察措施,对患者的疼痛和负面情绪做必要的干预措施,告知患者手术的顺利程度,讲解术后的注意事项。为了缓解疼痛感,依情况促进患者之间交流及看书等项目开展电视、音乐等音像设备的使用,使患者情绪乐观,尽早恢复。

1.3 观察指标 在手术前后分别采用汉密顿焦虑量表对患者开展焦虑、恐惧等心理问题评估,依照患者临床表现开展计分评估,无焦虑情况,不计分;轻微的焦虑心理,计1分;患者存在焦虑心理,计2分;患者焦虑情况较严重,计3分。分数越大,焦虑情况越严重。设定分数>29分患者为严重焦虑,21~29分为显著焦虑,14~20分为中度焦虑,7~13为轻微焦虑,分数<7分为无焦虑。患者满意度采用问卷调查的方式,调查分为3个等级:满意、良好、不满意,每项指标均采用李克特5级评分,即1分为很不满意,2分为不满意,3分为一般,4分为比较满意,5分为很满意。1~2视为不满意,3~4分视为良好,5分视为满意。问卷调查表在填写后及时收回,对于患者填写过程中不明白之处进行详细讲解,待其充分理解后按照自身实际意愿进行填写。本次调查问卷共发送260张,实回收260张,所有调查问卷均为有效填写。

1.4 统计学方法 计量数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,用t检验进行比较;计数资料采用例数或百分比表示,采用 χ^2 检验;所有数据均采用SPSS 17.0统计软件进行分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者手术前后焦虑情况对比 2组患者经过不同的护理干预后,焦虑心理问题均得到了改善。但相比较,2组干预前患者的焦虑情况差异无统计学意义($P > 0.05$),在干预后观察组严重焦虑4例,显著焦虑11例,中度焦虑12例,轻微焦虑16例;对照组严重焦虑19例,显著焦虑21例,中度焦虑19例,轻微焦虑23例,观察组的改善情况明显好于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 2组计划生育手术患者手术前后焦虑情况对比($n, \%$)

组别	时间	例数	严重焦虑	显著焦虑	中度焦虑	轻微焦虑	无焦虑
观察组	干预前	130	25(19.2) ^a	44(33.8) ^a	37(28.5) ^a	24(18.5) ^a	0 ^a
	干预后	130	4(3.1) ^b	11(8.5) ^b	12(9.2) ^b	16(12.3) ^b	87(66.9) ^b
对照组	干预前	130	26(20.0)	42(32.3)	38(29.2)	24(18.5)	0
	干预后	130	19(14.6)	21(16.2)	19(14.6)	23(17.7)	48(36.9)

注:与对照组干预前比较,^a $P < 0.05$;与对照组干预后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 患者对护理工作的满意程度比较 观察组患者

对护理工作的满意度为96.15%,对照组患者对护理工作的满意度为83.85%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组计划生育手术患者对病房护理工作的满意程度比较(例)

组别	例数	良好	一般	不满意	满意度(%)
观察组	130	90	35	5	96.15
对照组	130	56	53	21	83.85
χ^2 值					4.36
P值					<0.05

3 讨论

计划生育手术主要是针对已经生育过的健康育龄妇女,她们在生育后想要通过节育办法来控制生育,或者是因为节育环脱落、异位、避孕套损坏等意外情况造成避孕失败,因此选择计划生育术达到计划生育的目的。计划生育手术对妇女来说并非是机体疾患的需要,故心理上格外敏感^[5]。部分妇女对计划生育术知识的了解程度不高,文化素质较低,所以她们在手术前容易造成紧张、恐慌、害怕等不稳定的心理情绪,如担心手术时出血情况、害怕疼痛、担心术后是否会对身体健康造成影响、对性生活和生育能力的影响等,这都是手术患者在术前典型的心理担忧,从而导致在手术进行时不能很好地配合医生,延长了手术时间,提高了术后引发并发症的几率^[6]。伴随着国家对计划生育政策的宣传普及,全国妇女对妇科知识和自身健康的关注度有了明显提升,但是,目前仍存在部分偏远农村的妇女,由于传统思想观念浓重,思想固化,对新事物的接受程度有限,并且环境条件较差,医疗卫生水平低等原因,使得她们对计划生育手术不了解,相比都市妇女,她们更容易产生不稳定情绪,甚至抗拒手术。面对这类情况,我们需要投入更多的耐心向她们讲解国家政策和计划生育手术开展相关知识,缓解她们的紧张情绪,放松心情,从而更好地配合医生手术,保证手术效果^[7-8]。

做好护理对策,从基础工作入手:工作人员要树立以人为本的服务意识,建立尊重、和谐、有礼、友善的医患关系,塑造计划生育行业良好形象。重视宣传工作:根据服务对象的不同需求,积极主动提供相应的技术服务宣传。加强计划生育技术服务全程的心理疏导、辅导及咨询:通过计划生育服务人员对手术的详细介绍后,帮助服务对象做出知情、自主、自愿的决定,使其以良好的心态接受手术,消除顾虑,树立信心。服务人员要注意创造良好的环境,让受术者在平静、舒服的心境下度过手术关。要关心受术者的心理恢复,心理疏导不能随手术的完成而停止,还必须要严格观察,及时随访,特别是那些有明显心身症状的患者,仍要进行耐心的心理疏导。

本次研究中以130例计划生育手术患者作为研究对象,开展了以心理干预为主的综合护理方式,对患者焦虑等心理问题施行了必要干预手段,包括术前的沟通与宣导,降低了患者由于手术所产生的恐惧感,增加了治愈信心;术中护理合理减少手术器械、手术室环境等对患者造成的心理压力,并实施有效的交谈减轻患

者的焦虑心理;术后着重增加手术效果和注意事项的讲解,配合音乐等心理调节的措施等。经具体干预后的结果表现,以心理干预为主的综合护理患者在干预后严重焦虑情况下降 16.1%,显著焦虑下降 25.3%,中度焦虑下降 19.2%,轻微焦虑下降 6.4%,无焦虑增长至 66.9%,心理问题的改善效果十分显著,明显好于对照组患者的心理问题表现,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组患者对护理工作的满意度为 96.15%,对照组患者对护理工作的满意度为 83.85%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明开展综合护理的方式对患者心理问题的调节有重要意义。魏晓芳以 512 例计划生育手术患者作为对象,开展心理干预效果的相关研究,通过在术前、术中、术后实施有效心理干预措施,使患者焦虑与疼痛情况均得到了有效的改善,研究认为对计划生育手术患者开展围手术期的心理干预,改善焦虑与疼痛情况,提高手术的成功率,本次研究的结果与该项研究基本一致^[9]。

综上所述,计划生育工作是一项长期而繁重的工作,计划生育手术患者的心理反应已引起普遍的关注^[10-11]。开展计划生育手术的患者容易产生焦虑、烦躁、消极、怀疑的心理问题,如何有效避免心理问题的出现已成为当前计划生育手术护理工作面临的主要问题,不仅仅要求护理人员具备必要的护理技术与良好的职业道德,同时更需要密切关注患者的心理变化,一旦发现存在不良心理,及时给予指导和疏通,最终保证最佳的手术效果^[12-13]。总之,在护理过程中开展心理护理等综合护理手段能够有效避免患者的不良心理,保证手术的顺利进行和良好的临床效果。

(上接第 956 页)

服药 6 个月以上的精神分裂症患者为研究对象,发现吸烟者较不吸烟者更易罹患代谢综合征,而不同类型药物之间的比较无差异,与国外的研究结果不完全一致,这可能与样本量较小且横断面研究无法澄清患者用药之前的代谢指标有关。今后有待增加样本量,设计前瞻性研究及随访研究,以了解吸烟、抗精神病药等因素对精神分裂症患者代谢的影响,制定合理的治疗方案,减少患者的治疗费用,并考虑到吸烟的年龄和性别因素,进行有针对性的干预^[13]。

参考文献

- [1] Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, et al. C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice [J]. *Eur Psychiatry*, 2013, 28(3):161-167.
- [2] 徐林发,祝华君,叶林军,等. 三种代谢综合征诊断标准的应用情况比较[J]. *浙江医学*, 2011, 33(1):40-44.
- [3] Xu H, Song Y, You NC, et al. Prevalence and clustering of metabolic risk factors for type 2 diabetes among Chinese adults in Shanghai, China [J]. *BMC Public Health*, 2010, 10:683.
- [4] 栗文清,许培杨,纪志刚. 精神分裂症研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(5):123-125.

参考文献

- [1] 刘阿红,缪燕. 计划生育技术服务对象心理问题分析及护理对策[J]. *齐鲁护理杂志*, 2013, 19(2):105-106.
- [2] 朱淑君. 计划生育手术患者焦虑程度评估及护理方法研究[J]. *国际护理学杂志*, 2013, 32(4):805-807.
- [3] 金虹. 不孕症患者实施人工授精手术前后心理护理干预效果评价[J]. *国际护理学杂志*, 2012, 31(6):1114-1115.
- [4] 吴婉如,黄柳华,林丹莉. 人性化护理在妇科中期引产患者不良情绪中的应用[J]. *国际护理学杂志*, 2011, 30(7):1056-1057.
- [5] 金虹,张晓静,常明秀,等. 未婚女青年人工流产后心理问题的临床分析[J]. *国际护理学杂志*, 2010, 29(7):1065-1066.
- [6] 黎建青,任小青,刘凤玲,等. 妇科腹腔镜手术患者焦虑原因及干预对策[J]. *国际护理学杂志*, 2010, 29(3):352-354.
- [7] 黄海明,王瑛,王晓枚. 舒适护理在无痛输卵管结扎术的应用研究[J]. *国际护理学杂志*, 2012, 31(4):594-596.
- [8] 陈立,易定化. 人工流产手术 200 例患者的心理干预[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(5):742.
- [9] 魏晓芳. 实行计划生育手术妇女的心理分析及护理体会[J]. *中国现代医药杂志*, 2012, 14(6):113-114.
- [10] 高燕敏,刘微微,汤敏,等. 护理干预对习惯性流产者社会支持状况与焦虑情绪的影响[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(24):52, 118.
- [11] 陈卫红,於赛芬,朱春芬,等. 心语疏通应用于药物流产后清宫术者的临床观察[J]. *中国计划生育学杂志*, 2011, 33(15):103-104.
- [12] 胡晓娟. 稽留流产患者实施整体护理的效果评价[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(15):2049-2051.
- [13] 钟艳娟,季布. 不孕症妇女心理状况的分析[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(18):2348-2350.

收稿日期:2013-12-27

- [5] De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation [J]. *Br J Psychiatry*, 2011, 199(2):99-105.
- [6] 邢艳平,史宏凤,纠守文,等. 青少年吸烟调查及影响因素分析[J]. *医药论坛杂志*, 2007, 28(10):37-38.
- [7] Chen CC, Li TC, Chang PC, et al. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome in Taiwan [J]. *Metabolism*, 2008, 4:544-548.
- [8] 左惠娟,姚崇华,胡以松,等. 中国 18-45 岁男性人群行为习惯与代谢综合征的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(3):235-238.
- [9] 蒋玉龙,栗幼嵩,易正辉,等. 精神分裂症患者发生代谢综合征危险因素研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2012, 12(2):121-124.
- [10] Kabagambe EK, Ordoval JM, Tsai MY, et al. Smoking, inflammatory patterns and postprandial hypertriglyceridemia [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(2):633-639.
- [11] 张本,王丰,王学义,等. 精神分裂症患者伴发代谢综合征的相关因素[J]. *中国心理卫生杂志*, 2006, 20(10):661-664.
- [12] Karamouzis I, Pervanidou P, Berardelli R, et al. Enhanced oxidative stress and platelet activation combined with reduced antioxidant capacity in obese prepubertal and adolescent girls with full or partial metabolic syndrome [J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(9):607.
- [13] 周楚,刘晓强,王德彬. 江苏省城乡居民吸烟流行趋势及控烟策略[J]. *安徽医学*, 2010, 31(8):983-985.

收稿日期:2013-08-27

973 例乳腺癌患病相关危险因素分析

谢小红, 顾锡冬, 赵虹, 胡袁媛

摘要: **目的** 通过对乳腺癌患者临床资料进行调查分析, 了解其临床流行病学特征, 探讨女性乳腺癌发病的相关因素, 为乳腺癌的临床诊治以及预防提供依据。 **方法** 收集 2008 年 1 月—2012 年 12 月经组织学确诊为原发性乳腺癌患者 973 例作为观察组, 选择同期体检的健康女性 962 例作为对照组, 采用统一的问卷调查收集乳腺癌发生的相关因素, 行单因素及多因素 Logistic 回归分析, 探讨与乳腺癌的发病有关的危险因素。 **结果** 单因素分析显示被动吸烟、文化程度、职业、月经规律、哺乳时间、流产次数、乳腺癌家族史、定期锻炼、负性生活事件与乳腺癌相关 ($P < 0.05$), 多因素 Logistic 回归分析发现被动吸烟 ($P = 0.041, OR = 1.468$)、流产次数多 ($P = 0.005, OR = 4.017$)、乳腺癌家族史 ($P = 0.008, OR = 2.479$) 和负性生活事件 ($P = 0.012, OR = 2.179$) 是乳腺癌发生的独立危险因素, 而母乳喂养 ($P = 0.006, OR = 0.815$) 是乳腺癌发生的保护性因素。 **结论** 乳腺癌的发生与生活环境、家族史、女性生理生育、精神心理因素等综合作用的结果, 应当根据不同患者采取有针对性的预防措施。

关键词: 乳腺癌; 危险因素; 对照研究

中图分类号: R737.31 R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0960-03

Analysis of risk factors on 973 patients with breast cancer XIE Xiao-hong, GU Xi-dong, ZHAO Hong, et al. Galactophore Section in Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

Abstract: Objective The aim was to analyze the breast cancer patients, to explore the related risk factors that affect the occurrence of breast cancer, and to provide reference for the prevention of breast cancer. **Methods** 973 patients with histopathologically proved breast cancer from Jan. 2008 to Oct. 2012 and 162 healthy females were enrolled at the same time. All data were collected with unified questionnaire and analyzed with logistic regression for risk factors. **Results** Active smoking and or passive smoking, family history of breast cancer and stimulus quantity of life event, frequent abortion, breast-feeding, sports, professional, a high degree of cultural contact with harmful substances were revealed as risk factors of female breast cancer according to single factor analysis; Multivariate logistic regression analysis showed that active smoking and or passive smoking ($P = 0.041, OR = 1.468$), frequent abortion ($P = 0.005, OR = 4.017$), family history of breast cancer ($P = 0.008, OR = 2.479$), stimulus quantity of life event ($P = 0.012, OR = 2.179$) were significantly associated with female breast cancer. While breast-feeding ($P = 0.006, OR = 0.815$) was proved as protective factors. **Conclusion** The occurrence of breast cancer was closely related to patients living environment, menstrual and fertility, family history, dietary factors and psychological factors, its prevention should be taken with a targeted comprehensive measures.

Key words: Breast cancer; Risk factors; Case-control study

乳腺癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 近年其发病率呈上升趋势^[1], 其在女性恶性肿瘤中所占比例正逐年增加, 严重危害女性的身心健康^[2]。乳腺癌的病因目前尚不明确, 可能是遗传、免疫、各种理化因素以及生活方式等多种因素综合作用的结果^[3]。因此探讨乳腺癌发病的相关危险因素对其防治具有重要意义。本研究通过对近年来的乳腺癌患者发病相关危险因素进行调查分析, 以期临床防治工作提供依据。

1 对象与方法

1.1 调查对象 收集 2008 年 1 月—2012 年 12 月在该院确诊为原发性乳腺癌患者 973 例, 年龄 24 ~ 76 岁, 平均 (45.4 ± 7.5) 岁, 所有患者均经过组织学确诊; 选择同期体检的健康女性 962 例作为对照组, 年龄 25 ~ 78 岁, 平均 (49.3 ± 6.7) 岁, 2 组患者在年龄、文化程度、婚姻状况等方面比较差异无统计学意义。

1.2 调查方法 收集所有患者的资料, 包括一般情况如年龄、职业、文化程度、身高、体重、婚姻状况等, 以及生活方式包括吸烟(被动吸烟)、饮酒、体育锻炼等, 饮

食习惯、既往病史及家族史包括乳腺病史、家族肿瘤史、月经生育史如初潮年龄、初产年龄、自然流产史、社会心理因素等。调查内容按照统一格式设计调查问卷, 所有调查医师经过统一培训。

1.3 统计学方法 所有数据均录入 SPSS 17.0 统计学软件进行分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用率或者百分比表示, 比较采用 χ^2 检验, 对有统计学意义的观察指标进行 Logistic 多因素回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌相关因素的单因素分析 经过对照分析发现被动吸烟、文化程度、职业、月经规律、哺乳时间、流产次数、乳腺癌家族史、定期锻炼、负性生活事件与乳腺癌相关 ($P < 0.05$), 而与年龄、饮酒史、生育史无关 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 Logistic 多因素回归分析 以是否发生乳腺癌作为应变量, 经单因素分析有统计学意义的观察指标为自变量, 行 Logistic 多因素回归分析, 发现吸烟/被动吸烟、流产次数、乳腺癌家族史和负性生活事件是乳腺癌发生的独立危险因素, 而母乳喂养是乳腺癌发生的保护性因素(见表 2、表 3)。

作者单位: 310006 杭州市, 浙江省中医院乳腺科
通讯作者: 谢小红, E-mail: xxh666857@163.com

表1 乳腺癌发生相关因素的单因素分析

组别	例数	年龄(岁)		吸烟/被动吸烟		饮酒史		文化程度			职业				月经规律	
		<60	≥60	是	否	有	无	小学及以下	初中高中中专	大专及以上	农民	工人	干部	其他	是	否
观察组	973	497	476	559	414	451	522	267	334	372	197	258	357	161	464	509
对照组	962	489	473	472	490	441	521	290	322	350	281	315	215	151	497	465
χ^2 值		0.01		13.67		0.05			321.10			942.87				17.55
P 值		>0.05		<0.01		>0.05			<0.01			<0.01				<0.01

组别	例数	生育史		哺乳时间		流产次数			乳腺癌家族史		定期锻炼		负性生活事件		
		有	无	无	≤半年	>半年	0	1~2	≥3	有	无	有	无	有	无
观察组	973	521	452	291	349	333	285	353	335	554	419	459	514	448	525
对照组	962	504	458	293	357	312	287	359	316	482	480	512	450	387	575
χ^2 值		0.26		124.99			95.66			9.08		7.08			6.67
P 值		>0.05		<0.01			<0.01			<0.01		<0.01			<0.01

表2 乳腺癌相关因素变量的赋值情况

变量	赋值
吸烟/被动吸烟	0 = 否, 1 = 是
流产次数	0, 0, 1, 1 ~ 2, 2, ≥3
乳腺癌家族史	0 = 无, 1 = 有
母乳喂养	0 = 否, 1 = 是
负性生活事件	0 = 无, 1 = 有

表3 乳腺癌发生的多因素 logistic 回归分析

参数名	回归系数	标准误	P 值	OR 值	95% 可信区间
被动吸烟	0.489	1.625	0.041	1.468	1.067 ~ 2.781
流产次数	1.475	0.815	0.005	4.017	1.105 ~ 4.158
乳腺癌家族史	0.956	0.894	0.008	2.479	1.245 ~ 3.083
母乳喂养	-0.572	0.619	0.006	0.815	0.509 ~ 0.872
负性生活事件	0.769	0.571	0.012	2.179	1.127 ~ 2.491

3 讨论

乳腺癌占女性恶性肿瘤的第一位,严重危害女性身心健康,研究显示近几年来乳腺癌的患者平均每年以3.1%的速度增长,仅2010年约有40余万例患者死于乳腺癌^[4],乳腺癌危害巨大,因此探讨其发病的危险因素对提高其治愈率,从根源上预防杜绝其发生发展具有重要的意义^[5]。目前有较多学者做过有关乳腺癌危险因素的研究^[6-8],报道不一。欧美部分国家和地区“Gail 风险评估和预测模型”在乳腺癌相关危险因素研究已取得较大进展^[9-10],但并不能准确预测我国女性乳腺癌的发病危险性^[11]。

本研究通过单因素以及多因素分析发现吸烟/被动吸烟、流产次数、乳腺癌家族史和负性生活事件是乳腺癌发生的独立危险因素,而母乳喂养是乳腺癌发生的保护性因素。乳腺癌家族史与乳腺癌的发生有相关性^[12],这与调查者 BRCA1 和 BRCA2 的基因突变有关,其携带者每年发病风险在 1.4% ~ 4%,分别携带有两种基因的女性,其终生发病风险高达 36% ~ 87% 和 45% ~ 84%^[13],故对有家族史女性,应当尽可能早的对相关基因进行筛查,早期预防^[14]。

有文献显示吸烟者患乳腺癌的风险是不吸烟者的 15 倍之多,吸烟史是相关的危险因素,本研究发现吸烟以及被动吸烟是与乳腺癌具有相关性的,与文献报道一致,但国内女性主动吸烟者少,多为被动吸烟,由于烟雾中含有芳香胺等大量有害物质,尤其是 NAT2 在代谢过程中的变异物易引起芳香胺的缓慢清除,其基因型的修饰加大了乳腺癌的患病风险^[14],因此应当加强被动吸烟危害性的宣传,拒吸二手烟。本研究还

显示观察组随着流产次数增多与对照组差异明显,说明其与乳腺癌的发生也有相关性,流产缺乏晚期胎盘产生的大量雌三醇,不能消除雌二醇和孕酮对乳腺上皮的保护作用,使增殖期乳腺上皮缺乏激素保护,同时又对致癌物质敏感,长期刺激增加癌变的危险性。本研究中观察组与对照组负性生活事件发生率有明显差异,多因素分析也提示负性生活事件是乳腺癌的危险因素,负性生活事件女性极易使机体的内环境紊乱失衡,体内淋巴细胞、巨噬细胞等对体内突变的细胞监控能力不足,吞噬力下降,从而导致各种疾病的发生^[15],包括恶性肿瘤。单因素研究还发现文化程度与乳腺癌的发生也有相关性,文化程度越高患乳腺癌的风险也越大,职业也以干部职工的发生率较工人农民发病率高,究其原因可能是这部分患者要面对更大的工作和生活压力,精神长期高度紧张,生活不规律,日常活动量不足以及晚婚晚育等因素有关^[16-17]。研究还显示,较多的生育次数可降低乳腺癌的发生风险^[18]。

在本研究中的诸多因素中,哺乳是对乳腺癌患者具有保护性作用的因素,在哺乳期雌激素和催乳素的变化一定程度上能够阻止乳腺癌的发展,哺乳能够促进乳腺组织发育完善,在推迟有排卵的月经周期,使乳腺细胞处于成熟时间较长,体内雌激素水平较低,不易发生癌变。未哺乳患者在其生育时分泌的乳汁样物质不能及时排出导管,而长期的慢性刺激可能使乳腺导管反复发生炎性改变,由此增加了乳腺癌的发生率。有文献报道认为经常参加体育锻炼的女性要较不活动的女性患乳腺癌的几率要低,坚持适度的体育锻炼,能够提高机体的免疫力,降低乳腺癌的发生风险。

总之,乳腺癌的发生是多因素综合作用的结果,如何做到乳腺癌的一级预防还有待进一步的观察和研究,根据个体化的原则,采取针对性的有效措施,对暴露有危险因素女性适时的定期体检和早期筛查,这将对降低乳腺癌的发病风险具有重大意义^[19]。

参考文献

- [1] 侯争光,李国楼,马晓东. 潍坊地区乳腺癌发生的危险因素调查分析[J]. 临床合理用药,2012,5(2A):102-103.
- [2] Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(9): 635-648.
- [3] 夏建红,王颖,张安秦,等. 广东地区妇女乳腺癌预测模型的研究[J]. 中华乳腺病杂志,2009,3(5):503-509.

[4] 姚舒洋,徐兵河. 年轻女性乳腺癌临床病理特点及治疗策略[J]. 临床药物治疗杂志,2010,8(6):35-40.

[5] 臧少梅,张亚丽. 312 例乳腺癌危险因素分析[J]. 实用医药杂志,2011,28(12):1078-1079.

[6] 谷云芝,宋德余. 152 例乳腺癌患者发病危险因素调查[J]. 中国妇幼保健研究,2012,23(1):71-73.

[7] 刘玉红. 女性乳腺癌疾病状况及乳腺癌发生危险因素分析[J]. 现代预防医学,2011,38(3):468-469.

[8] 岳瑶. 乳腺癌危险因素研究进展[J]. 癌症进展,2011,9(5):520-523.

[9] Lech R,Przemysław O. Epidemiological models for breast cancer risk estimation[J]. Ginekol Pol,2011,82(6):451-454.

[10] Wen Y Chay, Whee S Ong, Puay H Tan, et al. Validation of the Gail model for predicting individual breast cancer risk in a prospective nationwide study of 28,104 Singapore women[J]. Breast Cancer Res, 2012,14(1):R19.

[11] 徐雅莉,孙强,单广强,等. 中国女性乳腺癌发病相关危险因素:病例对照研究[J]. 协和医学杂志,2011,2(1):7-14.

[12] 王景,芦文丽,王媛,等. 中国女性肿瘤家族史与乳腺癌发病风险关系的 meta 分析[J]. 中国妇幼保健,2012,27(7):1105-1109.

[13] Vetto JT, Luoh SW, Naik A. Breast cancer in premenopausal women [J]. Curr Probl Surg,2009,46(12):944-1004.

[14] Tao W, Wang C, Han R, et al. HER2 codon 655 poly-morphism and breast cancer risk: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009,114(2):371-376.

[15] 柏刁,郑伯军,张飞云. 210 例乳腺癌患者的危险因素分析[J]. 中国现代普通外科进展,2013,16(6):470-475.

[16] 陈小艳,宋文静. 6207 例乳腺肿瘤临床病理资料分析[J]. 肿瘤防治研究,2009,36(9):797-800.

[17] Swaminathan R, Selvakumaran R, Vinodha J, et al. Education and cancer incidence in a rural population in south India[J]. Cancer Epidemiol,2009,33(2):89-93.

[18] Vendhan Gajalakshmi, Aleyamma Mathew, Paul Brennan, et al. Breastfeeding and breast cancer risk in India: A multicenter case-control study[J]. International Journal of Cancer,2009,125(3):662-665.

[19] 罗恩,杨晓虹,王雪清. 女性乳腺癌危险因素的成组病例对照研究[J]. 成都医学院学报,2013,8(9):269-273.

收稿日期:2013-11-29

(上接第 948 页)

受体,降低 Ca²⁺ 浓度,抑制中枢神经系统,使骨骼肌松弛,从而减轻和消除痉挛,达到镇静和减低颅内压的目的。从多年的临床应用显示,效果显著^[7]。

本研究为了进一步提高期待治疗效果,延长妊娠时间,改善新生儿预后及围产儿结局,在硫酸镁治疗基础上联合丹参及低分子肝素,对疗效和安全性进行观察。结果显示研究组血浆黏度比、D-二聚体、MAP 指标得到明显改善,孕周延长明显高于对照组,使新生儿的预后得到明显的提高,2 组新生儿结局比较显示,研究组新生儿 Apgar 评分 ≥7 分的占 77.78%,新生儿体重 ≥1500 g 的占 61.11%,明显高于对照组,新生儿死亡率低于对照组,2 组比较差异具有统计学意义(P < 0.05)。结果提示中西药联合治疗可提高治疗效果。同时 2 组产妇与新生儿并发症比较差异无显著性,研究组 36 例产妇治疗前后凝血功能、肝肾功能及血小板指标均无明显变化,说明本方案具有较高的安全性。

对早发型子痫前期患者采用抗凝治疗其目的在于改善患者体内的血液高凝状态和微循环,有效保护血管内皮细胞^[8]。从而使母体各重要脏器和胎儿得到有效的血液灌注,促进孕妇和围生儿的良性发展。低分子肝素经临床证实^[9],无致胎儿畸形等副作用,是孕期和哺乳期使用的安全有效的抗凝药物,可抑制血栓的形成,增强纤溶活性,同时补充钙剂和内源性肝素不足,可减少尿蛋白,保护肾脏功能^[10]。丹参注射液是一种纯中药注射剂,是由中药丹参经现代工艺提取的,主要成分为丹参酮,功效是活血化瘀,祛瘀兼养阴血,

具有镇定、降压、安眠和利尿作用,静脉给药,可加快微循环血液流速,使冠脉血流量增加,对孕妇心肌缺氧状况具有明显的改善作用。孕妇血液灌注得到保证,胎儿也因此而获益,从而提高了新生儿的预后。

参考文献

[1] 吴萍,谭晓燕. 低分子肝素钠联合丹参注射液治疗重度子痫前期疗效评价[J]. 中国药业,2013,22(8):97-98.

[2] 殷茵,孙丽洲. 120 例早发型子痫前期孕妇解痉抗凝治疗的临床分析[J]. 实用妇产科杂志,2012,28(2):115-118.

[3] 邓娅莉,丁依玲. 早发型子痫前期 4 种治疗方案的临床疗效研究[J]. 实用妇产科杂志,2011,27(9):690-693.

[4] 张娟,郭秀珍. 探讨早发型子痫前期患者应用硫酸镁合并低分子肝素及丹参期待治疗的临床效果[J]. 内蒙古中医药,2013,32(27):12.

[5] 张湘萍. 两种方法治疗早发型子痫前期妊娠结局的比较[J]. 中国当代医药,2012,19(20):79-80.

[6] 邓娅莉. 子痫前期患者外周血 LOX-1、oxLDL 的表达及早发型子痫前期治疗方法的研究[D]. 长沙:中南大学,2009.

[7] 曾红卫,贺彤,李小叶,等. 硫酸镁联合复方丹参注射液治疗早发型子痫前期临床疗效分析[J]. 中医药导报,2013,19(8):49-50,51.

[8] 刘芬,马玉燕,邢玉桂,等. 复方丹参注射液和低分子肝素治疗早发型重度子痫前期的围产结局分析[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(1):13-16.

[9] 袁彩萍,史博,康玉萍,等. 硫酸镁联合丹参注射液在早发型重度子痫前期中的应用[J]. 浙江临床医学,2013,15(7):1002-1003.

[10] 张荣华. 丹参注射液联合低分子量肝素治疗 48 例早发型子痫前期的疗效评价[J]. 中国药业,2013,22(14):15-16.

收稿日期:2014-01-03

· 调查研究 ·

早期未治疗帕金森病患者非运动症状调查

张长国,冯耀耀,陈静,张强春

摘要:目的 调查早期未治疗帕金森(PD)患者非运动症状发生及与药物治疗之间的相关性。方法 76名新诊断的未治疗的PD患者,于初诊时及随访2年后于非运动症状问卷(NMS Quest)、UPDRS III量表评定患者的非运动症状及运动障碍症状,所有患者根据临床症状于不同时期接受多巴胺能药物治疗。结果 在诊断初,96.1%的患者具有至少一种非运动症状,在2年后的随访中,焦虑与悲伤发生率较基线状态有减少($P=0.003$ 和 $P=0.003$),性生活困难、疼痛、体重改变发生率较前增多($P=0.023$, $P=0.042$ 和 $P=0.016$)。Spearman's 相关分析示,焦虑与悲伤和是否使用多巴胺受体激动剂(DA)呈负相关($\rho=-0.478$, $P=0.01$ 及 $\rho=-0.364$, $P=0.020$),而体重改变与DA是否使用及多巴胺等效剂量(DA-LEDD)呈正相关($\rho=0.437$, $P=0.04$; $\rho=0.326$, $P=0.001$),Logistic 回归分析多巴胺受体激动剂是悲伤的保护性因素($OR=0.836$, $P=0.001$),而是否使用DA及DA-LEDD是体重改变的危险因素($OR=11.2$, $P=0.007$; $OR=3.7$, $P=0.03$)。结论 在早期的PD患者中非运动症状发生率高且症状持续存在,某些PD治疗药物特别是DA影响着非运动症状的发生。

关键词: 帕金森病;非运动症状;随访研究

中图分类号: R742.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0963-03

Investigation of non-motor symptoms in early untreated parkinson's disease patients ZHANG Chang-guo, FENG Yao-yao, CHEN Jing, et al. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, Zhejiang, China

Abstract: Objective To determine the prevalence of non-motor symptoms in the early stage untreated Parkinson disease (PD) and their relationship with drug therapy. **Methods** 76 newly diagnosed untreated PD patients were included into this study and each of them were given the Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMS Quest) and The Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS-III) to evaluate non-motor symptoms and motor disability. At baseline and followed for 2 years. Dopaminergic therapy was started according to the clinical symptoms in different time. **Results** At baseline, 96.1% patients referred at least one non-motor symptom. At follow-up, anxiety and sad were significantly less frequent at follow-up (respectively, $P=0.003$ and $P=0.003$), while Sex difficulties ($P=0.023$), Pain ($P=0.042$) and Weight change ($P=0.016$) were more frequently. Both Anxiety and Sad were negatively correlated to use of dopamine agonists (DA) (respectively, Spearman's $\rho=-0.478$, $P=0.01$ and Spearman's $\rho=-0.364$, $P=0.02$); weight change was correlated to use of DA (Spearman's $\rho=0.437$, $P=0.04$), and to dopamine agonists-L-Dopa-equivalent daily dosage (DA-LEDD) (Spearman's $\rho=0.326$, $P=0.01$). The regression model showed a negative correlation between use of DA and sad ($OR=0.836$, $P=0.001$), positive significant correlations between Weight change and use of DA ($OR=11.2$; $P=0.007$) and DA-LEDD ($OR=3.7$; $P=0.03$) were found. **Conclusion** Non-motor symptoms were very frequent in early stage, they tended to remain stable during the early phase of disease, being only few non-motor symptoms affected from dopaminergic therapy, specifically, by the use of dopamine agonists.

Key words: Parkinson disease; Non-motor symptoms; Follow-up study

帕金森病(Parkinson disease, PD)不仅表现震颤、肌强直等运动障碍症状,且并存着如睡眠障碍、抑郁、直立性低血压等非运动障碍症状(Non-motor symptoms, NMS),极大地影响着患者的生活质量^[1]。目前,PD的药物治疗能极大的改善患者的运动障碍症状,而对于NMS的改善作用甚微,某些药物的治疗还会导致NMS的出现。国内目前有对于PD患者NMS的研究^[2-3],但排除药物的影响较少,且对于早期PD患者的研究未见报道。本研究将以早期未治疗的PD患者为研究对象进行NMS的调查及随访,阐述NMS的变化及抗PD药物治疗对其产生的影响。

1 对象与方法

1.1 调查对象 于2008年1月—2010年12月在本院门诊或住院的早期未治疗的PD患者,入选标准为病程<2年,未接受过任何抗PD药物、抗抑郁、焦虑药

物的治疗。PD的诊断参照英国脑库诊断标准。所有的患者在诊断后根据临床症状接受多巴胺能药物治疗(左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶抑制剂)。

1.2 调查工具 选用统一PD评分量表III(Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS III)评价入选患者运动症状。非运动症状评定:选用非运动症状问卷(Nonmotor Symptom Quest, NMS Quest)评价患者目前存在的非运动症状。NMS Quest由30道题目构成,内容涉及胃肠功能障碍、自主神经症状、精神相关症状、睡眠障碍、感觉障碍及其他6大方面,患者可选择“是”、“否”反映非运动症状存在情况,本研究将在患者就诊初(基线)及2年的随访终点各评定1次。

1.3 统计学方法 应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,计数资料率的比较采用McNemar检验,计量资料间的均数比较采用配对资料 t 检验,使用Spearman相关分析研究NMS与药物治疗间的相关性,Logistic回归分析NMS的独立影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料 最终 76 名 PD 患者入选本次研究,其中男性 40 名,女性 36 名,年龄 52 ~ 67 岁,平均(58.7 ± 7.8)岁,病程 7 ~ 20 个月,平均(14.6 ± 6.7)月;UPDRS 评分 9 ~ 25 分,平均(17.4 ± 7.6)分,NMS 数 0 ~ 9 个,平均(5.3 ± 4.1)个。

2.2 2 年后随访患者临床资料 52 名患者使用左旋多巴制剂治疗,46 名患者接受多巴受体激动剂治疗,37 名患者接受单胺氧化酶抑制剂治疗,接受 1 种药物治疗的患者为 28 例,2 种药物为 31 例,3 种药物为 15 例。患者 UPDRS III 评分 11 ~ 32 分,平均(20.4 ± 11.8)分;NMS 数 1 ~ 10 个,平均 NMS(5.9 ± 3.8)个,与基线相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 患者基线及随访 NMS 发生率及变化 在基线状态,73 名(96.1%)患者有至少一种 NMS 症状,平均 5.3 ± 4.1,最为常见的症状为便秘、悲伤、焦虑、失眠;在 2 年后的随访中所有的患者具有至少一种 NMS 症状,平均 5.9 ± 3.8,最为常见的症状为便秘、味觉或嗅觉障碍、失眠、生动梦境等。在 2 年后的随访中,焦虑、悲伤发生率较基线状态有不同程度下降,差异有统计学意义($P = 0.003$ 和 $P = 0.003$);而性生活困难、疼痛、体重改变有不同程度上升,差异有统计学意义($P = 0.023$, $P = 0.042$ 和 $P = 0.016$),见表 1。

2.4 非运动症状与多巴胺能药物治疗相关性 Spearman 等级相关分析治疗药物对非运动症状的影响,结果显示,焦虑、悲伤与多巴受体激动剂是否使用呈负相关($\rho = -0.478$, $P = 0.01$ 及 $\rho = -0.364$, $P = 0.02$);体重改变与多巴受体激动剂是否使用、多巴受体激动剂等效剂量呈正相关($\rho = 0.437$, $P = 0.04$; $\rho = 0.326$, $P = 0.001$),将以上有统计学意义的非运动症状为自变量,以性别、年龄、病程、UPDRS III 评分、药物治疗种类、治疗剂量为因变量进行 Logistic 回归分析,最终显示,DA 为悲伤的保护性因素($OR = 0.836$, $P = 0.001$),多巴受体激动剂是否使用及等效剂量为体重改变的危险因素($OR = 11.2$, $P = 0.007$; $OR = 3.7$, $P = 0.03$)。

3 讨论

PD 患者 NMS 可表现为胃肠道功能障碍、自主神经症状、精神相关症状等各方面,影响 NMS 发生的影响因素较多,病程与治疗药物就是其中的主要因素^[4]。既往较少排除了病程及治疗药物的影响,得出的结论差异较大^[2-3,5]。

在本研究中,我们动态的观察了早期 PD 患者接受药物治疗前后 NMS 的动态变化情况,结果表明,在早期有 96.1% 的患者合并有至少一种 NMS 症状,精神相关症状、睡眠障碍及便秘等为最主要的表现,在 2 年后的随访中,几乎所有的患者都出现 NMS 症状,在治疗前后,患者平均 NMS 并未有明显改变,说明即使在

疾病早期,NMS 发生率仍较高,且药物治疗并未能改善 NMS 症状。

表 1 患者基线及 2 年随访 NMS 发生率及变化(n,%)

NMS	基线	随访	变化	P 值
流涎	15(19.70)	20(26.30)	33.5	0.335
味觉或嗅觉障碍	27(35.50)	31(40.80)	14.9	0.504
吞咽困难	7(9.21)	9(11.80)	28.1	0.597
呕吐	4(5.26)	6(7.89)	50.0	0.513
便秘	56(73.70)	61(80.30)	9.0	0.335
大便失禁	0(0.00)	0(0.00)		
大便不禁感	18(23.70)	14(18.40)	-22.4	0.426
尿急	29(38.20)	27(34.20)	-10.5	0.737
夜尿增多	22(28.90)	24(31.60)	9.3	0.724
性欲异常	3(3.95)	5(6.58)	66.6	0.716
性生活困难	9(11.80)	20(26.30)	89.8	0.023
体位性头晕	8(10.50)	14(18.40)	122.9	0.372
跌倒	0(0.00)	0(0.00)		
双下肢肿胀	3(3.95)	5(6.58)	66.6	0.716
出汗过多	12(15.80)	16(21.10)	33.5	0.403
记忆力减退	16(17.10)	20(26.30)	53.8	0.445
兴趣丧失	27(35.50)	18(23.70)	-33.2	0.110
幻觉	3(3.95)	6(7.89)	99.7	0.492
注意力下降	19(25.00)	17(22.40)	10.4	0.703
悲伤	32(42.10)	15(19.70)	-53.2	0.003
焦虑	40(52.60)	22(28.90)	-45.1	0.003
错觉	0(0.00)	0(0.00)		
日间思睡	11(14.50)	17(22.40)	54.5	0.209
失眠	33(43.40)	28(36.80)	-15.2	0.408
生动梦境	24(31.60)	27(35.50)	12.3	0.606
睡梦中肢体活动	10(13.20)	7(9.21)	-30.2	0.440
不安腿	6(7.89)	4(5.26)	-33.3	0.513
疼痛	7(9.21)	16(21.10)	129.1	0.042
复视	0(0.00)	0(0.00)		
体重改变	7(9.21)	18(23.70)	157.3	0.016

与国内关于 PD 患者 NMS 发生率^[2-3,5]的调查比较,我们的研究远低于其发生率,这与研究的对象病程较短、平均年龄较小有关,尤其某些症状如错觉、跌倒等并未发生。在每种 NMS 发生率的变化中,我们发现精神相关症状如焦虑、抑郁等在随访中有明显的下降,而性生活困难、疼痛、体重改变发生率却有明显上升,相关性分析及回归分析也显示,悲伤、焦虑等症状与多巴受体激动剂是否使用及剂量有关,事实上,Barone P 等^[6]和 Picillo M 等^[7]证实多巴受体激动剂如普拉克索能改善 PD 患者合并的抑郁,DA 不仅作用于 D2 受体,同时能作用于 D3 受体,后者与抑郁、焦虑等有关。

帕金森病患者自主神经功能障碍发生率较高,为 70% ~ 80%,帕金森病本身具有引起自主神经功能障碍的病理、生理基础^[8],而性生活困难是 PD 患者自主神经功能障碍的表现之一。笔者发现,性生活困难发生率有明显的变化,但并未发现与多巴胺能药物的治疗有相关性,可能的原因为性生活困难是一种早期存在的自主神经非运动症状,其发生机制复杂,与睾酮等性激素下降有关,睾酮等的替代治疗可以改善其临床症状^[9],而多巴胺药物替代治疗并不能逆转其变化。

本研究中我们发现,体重改变与多巴受体激动剂的使用与剂量有着明显的联系,这与 Evans AH 等^[10]所报观察的现象相一致。事实上,多巴受体(下转第 1008 页)

温州市社区老年家庭自备药箱现状调查与分析

童静, 张明, 任海鸥

摘要:目的 了解温州某社区老年居民家庭常用药箱现状,比较有子女同住的老年人及空巢老年人用药差异性 & 安全性。方法 调查 150 户老年家庭,分为空巢老年家庭(EN, $n=88$ 户)组和子女同住老年家庭(CE, $n=62$ 户)组,调查药品药械配备率,存储方式及用药情况。结果 ①常用药品配备率 2 组差异无统计学意义($P>0.05$);②CE 组血糖仪及血压计配备率高($P<0.05$),而体温计及医用酒精棉签配备率略高于 EN 组($P>0.05$);③CE 组药品及药械存放在固定药箱率高于 EN 组($P<0.01$);④CE 组老人服药规范,依从性明显高于 EN 组($P<0.01$)。结论 老年居民家庭药箱配备常见病药品,而子女同住的老年家庭医用器械配备率较高,药品药械存放规范,服药依从性高;而空巢老人药箱管理存在较多安全隐患,需加强空巢老人人文关怀。

关键词:老年人;空巢老人;家庭备存药物;目前现状

中图分类号: R592 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0965-03

A survey on current situation of household spare drugs in aged family of Wenzhou city TONG Jing, ZHANG Ming, REN Hai-ou. Emergency Center of the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang, China

Abstract: Objective To survey the current situation of household spare drugs in families that empty-nested elderly people live lonely and live with their children, and compare the difference and safety in drug use. **Methods** Total 150 families were surveyed and divided into empty nesters families group(EN, $n=88$) and common elder families group (CE, $n=62$). A self-designed questionnaire in terms of the household drugs and medical device, methods of storage and adopted ways was done. **Results** ①There was no difference between the CE with EN at the storage rates of commonly used drugs ($P>0.05$);②The storage rates of blood glucose meter and electro-sphygmomanometer in CE were higher than EN($P<0.05$); thermometer and medical alcohol swab sticks in CE were higher than in EN($P>0.05$); ③The families stored drugs and medical devices in the special portable medical kit were higher in CE($P<0.01$);④The regularity and compliance of taking medicine in CE were higher($P<0.01$). **Conclusion** The storage rates of commonly medication were same in the elder families. In CE, the storage rates of medical devices were higher. The elder in CE can take medicine regularly with better compliance, but in EN usually take medicines at random which may cause potential safety. Strengthen the humanistic care of empty nester. The humane care for the senior citizen in the empty-nest stage needs to be enhanced.

Key words: Senior citizen in the empty-nest stage; Household spare drugs; Present situation

2009 年中国家庭药箱调查报告结果显示:大多数家庭都有家庭药箱或家用常备药品,以应对常见疾病或突发急症。家用药箱普及率高,成为普通百姓生活中不可或缺的一部分^[1],但遗憾的是,家庭药箱管理及使用存在不少问题,包括居民药箱管理意识模糊、缺乏必要的管理技巧,不合理不规范用药现象比较严重,家庭药箱的使用存在较大的安全隐患,已经引起有关部门高度重视^[2]。本人作为急救中心业务骨干,在日常出诊救治患者过程中,发现“社区内子女同住一起的老人其家庭药箱管理相对规范而空巢老人因服药错误出现药源性疾病概率较高”这一现象,因此本课题组将从是否空巢老人这一角度入手,调查分析温州某社区子女同住的普通老年家庭和空巢老年家庭药箱现状,比较分析两种老年家庭用药的不同,呼吁子女应尽关爱老人之义务,加强对老人的关怀,减少和避免药源性疾病发生,最大限度地保证老年人的用药安全。

1 对象与方法

1.1 调查对象 采用随机抽样方法,抽取有年龄 ≥ 60

岁老人的家庭 150 户,根据子女是否同住分为空巢独居老人家庭组 62 户(老人数量 98 人)和子女同住普通老年家庭组 88 户(老人数量 121 人)。前者指没有子女或子女分居于不同的地方,且半年以上不能看望一次。后者指子女与父母居住距离较近能经常看望且每周有 2 次以上家庭。

1.2 调查方法 采用问卷调查法收集资料。经社区居委会同意,并请社区居委会工作人员参与协调。调查表由笔者在查阅相关文献的基础上自行设计。调查表主要内容包括:老年家庭人口学资料(年龄,性别,文化程度,有无医疗保险),药品配备率,药械配备率,存储方式及用药行为等,采用统一的调查表,由调查者充分讲明问卷中的各项内容及要求,使老年人理解后逐个填写完成,不能自行填写者由被调查者口述,其家属代为填写。调查表经调查者检查合格后当场收回。问卷共发出 150 份,收回有效问卷 150 份,回收率 100%。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件录入原始数据处理,进行统计描述。

2 结果

2.1 2 组老年家庭老年居民人口学特征比较 2 组老年家庭人口学特征在年龄、性别、受教育程度及医疗待遇上基本相似,两者差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

基金项目:温州医科大学附属第二医院“解决问题,促进健康”项目(PSBH2012010)

作者单位:325027 浙江省温州医科大学附属第二医院急救中心
通讯作者:童静, E-mail: tongjing@wzhealth.com

2.2 2组老年家庭常用家庭药箱药品配备比较 2组老年家庭药箱药品配备以调控高血压、高血脂、高血糖及相关心脑血管并发症为主,各组配备率基本相同,两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 2组老年家庭老年居民人口学特征比较($n, \%$)

组别	例数	年龄(岁)	性别		文化程度				医疗待遇		
			男性	女性	小学及以下	初中学历	高中学历	大专及以上学历	公费医疗	医疗保险	无医疗保险
EN	121	72.0 ± 6.4	46(38.1)	75(61.9)	48(39.7)	36(29.8)	23(19.0)	14(11.5)	43(35.6)	74(61.2)	4(3.2)
CE	98	71.8 ± 5.7	39(39.8)	59(60.2)	38(38.8)	31(31.6)	19(19.4)	10(10.2)	30(30.6)	65(66.3)	3(3.1)

注:EN为空巢老年家庭组,CE为子女同住老年家庭组。

表2 2组老年家庭常用家庭药箱药品配备比较($\%$)

组别	降压药	心脑血管药	糖尿病药	调血脂药	抗生素药	止痛药	其他药
EN	25.3	22.7	17.6	14.8	11.1	4.7	3.8
CE	21.5	24.6	19.9	12.1	10.8	3.5	7.6

注:EN为空巢老年家庭组,CE为子女同住老年家庭组。

2.3 2组老年家庭常用药械配备比较 2组老年家庭家用药械配备以电子血压计、指端血糖仪、酒精棉签及体温计配备比例相对较高,其中CE组血糖仪及电子血压计配备率明显高于EN组($P < 0.05$);CE组体温计及医用酒精棉签配备率略高于EN组($P > 0.05$),见表3。

表3 2组老年家庭常用药械配备比较($n, \%$)

组别	电子血压计	指端血糖仪	体温计	酒精棉签
EN	19(21.2)	15(17.1)	35(39.8)	36(40.6)
CE	28(45.2) ^a	26(42.0) ^a	29(46.8)	30(48.4)

注:EN为空巢老年家庭组,CE为子女同住老年家庭组。与EN组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 2组老年家庭关于药品药械存放位置及用药情况比较 CE组存放在固定便携式专用药箱/包的比例明显高于EN组($P < 0.01$);而CE组随机存放在固定位置抽屉/桌面的比例要低于EN组($P < 0.05$)。CE组家庭服药规范,依从性明显高于EN组($P < 0.01$)。见表4。

表4 2组老年家庭常用药品药械存放位置及老年人用药规范依从性比较($n, \%$)

组别	固定存放药箱包	随机存放	服药规范依从性
EN	30(34.1)	46(52.3)	26(29.5)
CE	47(75.8) ^a	11(17.8) ^b	50(80.6) ^a

注:EN为空巢老年家庭组,CE为子女同住老年家庭组。与EN组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

随着经济社会的发展居民生活水平提高,人口老龄化问题日益凸显^[3],有慢性病老人随之增加,老年人健康及医疗问题倍受关注。随着居民健康意识的加强,健康知识的普及以及国家实行药品分级管理政策的实施,“大病进医院,小病进社区,强化自我药疗,自我管理”的理念逐步推进,自我药疗是老年疾病防治的主要手段,自备药物及药械的家庭逐步增多。研究表明农村地区家庭配药率达56.1%以上,每个家庭配备有多种常用药以便应急之需^[4]。课题组对温州城市某社区150名户老年人家庭备存用药调查表明:家庭配药频率高达100%,户均配药3.16种,有15.2%的老年家庭同时配有4种以上的药物,且家庭配药种类多以心脑血管疾病,高血压病及糖尿病类药物为主,提示慢性非传染性疾病是城镇居民常见病多发病,这与同

类调查结果相似^[5]。市区部分老年家庭配备有血压计,血糖仪以便监测血压、血糖水平,居民逐步参与自身健康管理。尽管如此,老年人受身体机能衰退等诸多因素的影响,老年人自身对家庭药箱管理面临较大问题。

课题组研究发现:老年人家庭药箱管理主要问题是备存药物随机存储现象较常见,空巢老人组较子女同住的老人组明显分别是52.3%和17.8%,部分空巢老人家庭药品药械放置于一次性塑料袋,弃用的纸盒或金属盒等,存放的随意性大,存储的安全问题突出,比如包装不完整,说明书遗失,标签不清楚,甚至更换药品包装瓶袋等;空巢老人将药品固定存放在药箱内比例明显低于子女同住组老人,分别是34.1%和75.8%。调查中我们发现,在空巢老人组尽管有部分药品储存在固定药箱内,但药箱暴露在阳光下、厨房内甚至水槽边,容易导致药物氧化、污染、潮解、变色、变性、霉变等变成劣质药品甚至有毒药品^[6]。研究表明空巢老年人服药规范依从性明显低于子女同住组家庭,分别是29.5%和80.6%,主要体现在药物用途、用法及用量不清;随意服药、延时服药、随意停药、随意改变剂量;多种药物联合用药时出现错服,漏服或过量服用等情况,与国内相关的研究结果相似^[7]。研究表明,心脑血管疾病是目前我国常见病、多发病,是导致死亡最主要病因,部分是患者用药的依从性低有关。比如冠心病PCI术后,尤其是药物涂层支架者,一次漏服、误服或延时服用抗血小板药物波利维就可能引起血管再堵塞甚至死亡^[8]。另外研究表明部分空巢老人不知道误服药物时的临床表现及自我救助,比如糖尿病患者,漏服、延时服用、过量服用药物均可能导致极大的血糖波动,可能出现糖尿病高渗昏迷、糖尿病酮症酸中毒,甚至低血糖昏迷,一旦发生类似情况,老人不知所措,不能及时有效地进行自我急救,如果发生昏迷,尤其是空巢老人,延误抢救时机,后果不堪设想^[9]。

本研究发现,2组老人自身的人口学特征包括年龄、性别、文化程度及经济状态等无统计学差异,但其家庭药械的配备使用率,家庭药箱管理合理规范性及用药的依从性方面均有统计学差异,我们推测引起差异的主要原因可能与子女人文关怀有关。研究表明^[10],老年人心、肝、肾、脑及眼等脏器机能的衰退,老年人其智力认知水平,生活行为能力逐步减退,加上其自身文化素养偏低等诸多因素的影响,部分老年人不能阅读或正确理解说明书,其在不同药品外包装上做不同的标记,以表示治疗目的、用药频度、用药时间等,将会在短期内模糊甚至遗忘因此出现用药错误,随机存储药品药械以及依从性差等情况是不可避免。若在家人提醒下或帮助下,上述老年家庭药箱管理乱象、

险象将会得到明显改善。因此呼吁社会关注老年人,尤其是患有一种或多种慢性疾病的空巢老人^[11],子女有义务回到老人身边,照顾老人的日常生活起居,指导帮助老人用药,从精神层面上关心老人让老人不觉孤独。社区居委会应该落实监督子女行为,子女确实有困难与老人生活在一起的,社区可建立养老院,家庭生活护理中心,让老人生活在一起,相互帮助,相互依托,从而确保老年人生命健康安全。

参考文献

- [1] 中国非处方药物协会,中国药学会,中国医药质量管理协会. 2009 中国家庭药箱调查报告[J]. 中国信息界-e 医疗,2010(3):48-52.
- [2] 蒋敏兰. 家庭药箱的日常管理[J]. 临床合理用药,2012,5(8B):134-135.
- [3] 胡宏霞,李乃连. 安全用药常识及家庭药箱管理[J]. 北方药学,2012,9(1):99-100.
- [4] 阴佳,孙强,闰赞,等. 山东、宁夏两省部分农村地区居民家庭自备

药的现状研究[J]. 中国卫生资源,2010,13(1):44-45.

- [5] 陈维忠. 84 户居民家庭药箱药物管理和使用情况分析[J]. 江苏卫生事业管理,2011,22(1):113-114.
- [6] 梁亦波,钟署娥,王芝桃. 东莞市某镇居民家庭安全用药现状及影响因素分析[J]. 护理学报,2013,20(2A):28-31.
- [7] 朱小玲. 社区特殊人群用药现状调查及对策分析[J]. 中医导报,2010,16(8):103-104.
- [8] 李冬晴,李艳萍,洪凌燕,等. 东中西部小康型示范乡镇卫生院所辖农村居民家庭药箱现状调查[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(9):1000-1003.
- [9] 叶旭平,蔡彩琴,周筱春. 家庭备用药管理缺陷中的非家庭因素[J]. 海峡药学,2010,11(9):243-244.
- [10] 李艳萍,李冬晴,易敬林,等. 全科型乡镇卫生院辖区居民家庭药箱现状调查[J]. 南昌大学学报(医学版),2011,51(10):5-8.
- [11] 闫姝宇,陈芳,于文静,等. 上海市浦东新区张江镇 100 户居民家庭小药箱情况调查报告[J]. 上海医药,2011,32(2):89-91.

收稿日期:2013-11-06

(上接第 865 页)

腹患者均做了合适的切口选择,利于手术的操作及完成。

充分体现微创手术的优点:应用腹腔镜技术处理原发病灶而避免剖腹探查的患者,有手术创伤小、胃肠道功能恢复快、并发症少、术后康复快等。本组所有患者住院时间 3 ~ 20 d,平均 8.9 d。其中腹腔镜手术的患者住院时间为 3 ~ 12 d,平均 6.5 d,其中 2 例探查阴性的患者住院时间为 3 d。中转开腹的住院时间为 8 ~ 22 d,平均 10.4 d。

腹腔镜手术能明显减低并发症的发生率。Hackert T 等^[14]发现腹腔镜手术的发生率大约在 1% ~ 9%。腹腔镜手术常见的严重并发症有穿刺孔感染、气腹导致的心动过缓、腹腔内出血、脏器损伤及穿刺孔处的腹水漏等。本研究所有行腹腔镜手术的患者均无明显并发症。一例肠梗阻患者为开腹行肠道手术患者。有研究发现腹腔镜手术能明显降低肠梗阻的发生率。这是因为,腹部外伤所致急性炎症反应是术后腹腔粘连的主要原因。笔者通过对 2 组小鼠的实验进行比较,一组为腹腔镜组,另一组为开腹组。对于开腹组,发现正中切口及组织脱水是粘连的重要因素,因为它们能导致严重的炎症反应,进而引起粘连。而腹腔镜组,二氧化碳所导致的炎症反应较轻,故粘连较少^[15]。

总之,腹腔镜探查术是一种诊断治疗一体化的现代外科微创技术,具有创伤小、确诊率高、治愈率高等优点。对于临床诊断困难的腹部闭合性损伤可达到诊断与治疗的双重目的,对于腹腔镜下不能完成诊治的病例,也可给中转开腹指明方向。

参考文献

- [1] Crandall M, West MA. Evaluation of the abdomen in the critically ill patient; opening the black box[J]. Curr Opin Crit Care,2006,12(4):333-339.

- [2] Wang HP, Chen SC. Upper abdominal ultrasound in the critically ill [J]. Crit Care Med,2007,35(5):208-215.
- [3] Cherkasov M, Sitnikov V, Sarkisyan B, et al. Laparoscopy versus laparotomy in management of abdominal trauma[J]. Surg Endosc,2008,2(1):228-231.
- [4] Puc MM, Tran HS, Wry PW, et al. Ultrasound is not a useful screening tool for acute acalculous cholecystitis in critically ill trauma patients [J]. Am Surg,2002,68(1):65-69.
- [5] Rozycki GS, Root HD. The diagnosis of intraabdominal visceral injury [J]. J Trauma,2010,68(5):1019-1023.
- [6] Ettore M, Edoardo R, Elie O, et al. Laparoscopic treatment of biliary peritonitis following nonoperative management of blunt liver trauma [J]. World Journal of Emergency Surgery,2010,15(5):26.
- [7] Tjibbe J, Garden B, Emma J, et al. Alternative specimen extraction techniques after laparoscopic emergency colectomy in inflammatory bowel disease[J]. Surg Endosc,2012,26(2):408-412.
- [8] Taner AS, Topgul K, Demir A, et al. Diagnostic laparoscopy decreases the rate of unnecessary laparotomies and reduce hospital costs in trauma patients[J]. J Laparoendosc Adv Surg,2001,11(4):212-213.
- [9] 寇炳岳,顾学昌,孙立魏,等. 腹腔镜在腹部外伤诊治中的应用体会[J]. 中国现代普通外科进展,2011,14(12):981-982.
- [10] 冯雁康,崔明. 腹腔镜在腹部闭合性损伤中的应用[J]. 西南国防医药,2010,20(2):150-151.
- [11] 秦安,孙键. 腹腔镜诊治腹部闭合伤 42 例体会[J]. 浙江创外,2005,10(6):454-455.
- [12] 张卫东. 腹腔镜胆囊手术临床分析[J]. 医药论坛杂志,2012,33(4):122-123.
- [13] 高永东,秦维昌,高海. 腹腔镜在腹部外伤中的应用体会[J]. 腹腔镜外科杂志,2006,11(6):501-503.
- [14] Hackert T, Kienle P, Weitz J, et al. Accuracy of diagnostic laparoscopy for early diagnosis of abdominal complications after cardiac surgery [J]. Surg Endosc,2003,17(10):1671-1674.
- [15] Sergej VP, Zhomart RK, Marina YE, et al. Severe inflammatory reaction induced by peritoneal trauma is the key driving mechanism of postoperative adhesion formation[J]. BMC Surg,2011,11:30.

收稿日期:2012-11-27

阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群家庭 亲情关爱相关性研究

张进

摘要:目的 了解阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群的人口学特征、自感家庭排斥感及亲情关爱程度,研究其亲情关爱的各种影响因素,为增加家庭支持程度,稳定治疗癌症疼痛人群提供可靠依据。方法 选择需要阿片类药物维持治疗癌症疼痛的143名患者,自主设计调查问卷,采取逐个访谈方式填写调查表,主要使用 χ^2 检验与多因素 Logistic 回归分析进行数据分析。结果 癌症疼痛人群多以男性为主(占85.4%),年龄主要是中老年(≥ 40 岁,占67.9%),癌症疼痛情形严重,相对月收入越高的人群自感家庭排斥程度呈现逐步增加趋势,该人群的被亲情关爱及自感家庭排斥程度和与他人沟通交流频率、对家庭成员信任度联系密切。结论 对癌症患者家庭成员进行教育,解除排斥感,增加日常沟通与关爱,能有效缓解癌症患者疼痛,使其积极配合治疗,提高生活质量。

关键词:阿片类药物;癌症疼痛人群;亲情关爱程度;相关性研究。

中图分类号: R730.5 R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0968-03

Investigation of relationship between opioid maintenance therapy and family care ZHANG Jin. Department of anaesthesiology, No. 210 Hospital of PLA, Dalian 454150, Liaoning, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics of population of cancer pain and opioid maintenance therapy, family rejection and care level, to analyze the influencing factors of family care, in order to increase the level of family support, and provide the basis for the treatment of cancer pain. **Methods** Opioids was used to maintain 143 patients in treatment of cancer pain, questionnaire investigation, interview take one by one way to fill out the questionnaire, data analysis using chi square test and Logistic regression analysis. **Results** The treatment group was dominated by men (85.4%), mainly in the elderly (age ≥ 40 , accounting for 67.9%), cancer pain severity, relative income people with high self affection rejection degree gradually increased, the population is the degree of care for family and sense of exclusion, communication with others frequency, family support closely related to. **Conclusion** The education of cancer patients family members, lift the sense of exclusion, increase the daily communication and care, can effectively relieve the pain of cancer patients, make them actively cooperate with the treatment, improve the quality of life were important.

Key words: Opioid; Population of cancer pain; Family number care; Multi-factor analysis

据统计我国现有癌症患者不少于700万,每年新发病例250万左右,每天至少有180万人正遭受癌性疼痛的折磨。癌症疼痛是指癌症自身、相关性病变及治疗癌症过程中导致的疼痛,多为慢性疼痛,已经成为临床上的第五大生命体征。晚期癌症患者的疼痛发生率约60%~80%,约1/3为难以忍受的重度疼痛。癌症疼痛患者可能生存数月或数年,如果得不到恰当的止痛治疗,会对患者及家属的生活质量造成极严重的影响^[1]。疼痛来源于患者已有或潜在的组织损伤,并且受到心理压力、精神状态、社会因素等不同方面的影响^[2],来自患者家庭的亲情关爱在此时可以在很大程度上帮助患者缓解心理压力,改善患者精神状态,为其提供一种安全感。本次调查是选择2009~2011年期间入院的需要阿片类药物维持治疗的癌症疼痛人群为研究对象,将相关变量进行多因素分析研究^[3],发现影响亲情关爱与自感家庭排斥程度的相关因素,为维持和稳定治疗癌症疼痛人群,减轻其疼痛程度提供有效的理论依据。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 调查对象 选择2009~2011年期间入院的癌性患者为研究对象,共143例。入选标准:①年龄18~65岁;②确诊癌症,疼痛剧烈,需要阿片类药物维持治疗;

③被人知道自身所患疾病;④愿意配合调查。排除标准:①有神经系统疾病及智力障碍者;②合并其他慢性疾病^[4]。

1.2 调查方法 自主设计问卷内容进行调查,在取得患者本人及家庭成员同意后,采取访谈方式填写“癌症疼痛人群情况调查表”,内容包括患者的一般人口学特征、月收入情况、亲情关爱情况、自感家庭排斥情况以及与家庭成员和朋友沟通交流频率、信任度等问题,调查期间严格遵循知情同意/知情不拒绝、咨询和保密原则^[5]。问卷填写复核后回收,共发放问卷150份,其中有效问卷143份,有效率为95%。

1.3 统计学方法 为了确保相关数据录入的准确,使用EpiData V3.1软件进行平行双录入的方式,然后用SPSS 17.0软件进行数据分析。对癌症疼痛人群亲情关爱程度的影响因素进行非条件 Logistic 回归分析^[6]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般人口学特征 在2009~2011年入院的需要阿片类药物维持治疗的癌症疼痛人群143人,其一般人口学特性:①性别:男性122人(85.4%),女性21人(14.6%);②年龄: ≤ 29 岁6人(4.2%),30~39岁34人(27.9%), ≥ 40 岁103人(67.9%),平均年龄51.8岁;③婚姻状况:已婚109人(76.2%),

未婚 13 人(9.1%), 离异 21 人(14.7%); ④文化程度: 初中及高中 62 人(43.3%), 大专及以上学历为主 81 人(56.7%); ⑤月收入(元): ≤ 1500 元者 19 人(13.3%), 1500~3000 元者 28 人(19.6%), ≥ 3000 元者 96 人(67.1%); ⑥居住情况: 单独居住 37 人(25.8%), 与家庭成员同住 106 人(74.2%); ⑦职业状态: 企事业单位职工 71 人(49.6%), 农民 37 人(25.9%), 自主经营者 14 人(9.7%), 服务行业 18 人(12.6%), 无业人员 3 人(2.4%)。

2.2 阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群自我感觉家庭排斥程度与月收入的分析对比 癌症疼痛患者由于需要接受放疗及长期使用阿片类药物等治疗手段, 给家庭经济收入带来巨大的负担。在 143 人的调查中发现, 企事业单位工作者 71 人, 占 49.6%, 他们通常是家庭经济收入的主要来源^[7]。其中月收入 ≤ 1500 元的人群中 13 人有被家庭排斥感, 6 人没有被家庭排斥感; 月收入 1500~3000 元的人群中, 18 人有被家庭排斥感, 10 人没有被家庭排斥感; 月收入 ≥ 3000 元的人群中 57 人有被家庭排斥感, 39 人没有被家庭排斥感。我们将治疗人群自感是否被家庭成员所排斥作为应变量, 阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群的月收入作为自变量, 采用 χ^2 检验^[8], 数据具有统计学意义 ($\chi^2 = 10.666, P < 0.05$)。调查结果显示, 在不同月收入的阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群中, 月收入越高的人群自我感觉家庭排斥程度呈现逐步增加趋势。

表 1 阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群亲情关爱程度的影响因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	wald	P 值	OR 值	95% CI 值
与家庭成员交流频率	0.072	0.040	4.331	0.047	1.064	1.104 ~ 1.319
与朋友交流频率	-0.080	0.040	9.803	0.002	0.710	0.857 ~ 0.895
对家庭成员信任程度	0.713	0.298	8.557	0.004	2.354	1.508 ~ 3.885
对朋友信任程度	0.791	0.260	7.652	0.005	2.239	1.341 ~ 3.730
所遇到的最大问题	0.511	0.212	4.164	0.054	1.609	1.101 ~ 2.351

将上面 5 项不同人群的交流频率、对家庭成员及朋友的信任度等自变量分别和是否存在亲情关爱纳入方程分析, 结果显示, 与家庭成员、朋友的沟通交流频率越高, 信任程度就越深, 亲情关爱程度就越高。

3 讨论

目前能够有效控制癌症疼痛的主要方法就是药物治疗, 基本可以缓解 95% 患者的疼痛, 当疼痛达到一定程度时, 需要长期使用阿片类药物。家属对阿片类药物的不了解和疑虑, 同样也会影响患者的态度和行为。家属对疼痛的认识还受多种因素的影响, 如家属自身对疼痛的体会、家属与患者的亲情关系等。晚期肿瘤患者癌性疼痛的缓解不仅取决于病情发展和药物治疗措施, 而且与患者自身的精神状况和亲情关爱程度有着密切的关系^[10]。本调查研究表明, 阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群多以中老年为主; 癌症情况严重; 月收入越高的人群自我感觉家庭排斥程度呈现逐步增加趋势。通过对 143 名调查对象的被亲情关爱及自感家庭排斥程度, 与家庭成员、朋友的沟通交流频

2.3 阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群与他人沟通交流及信任情况 阿片类药物维持治疗费用由家庭成员支付的占 53.8%, 其中 89.3% 的家庭成员对阿片类药物维持治疗表示理解和支持。在调查其日常生活时, 发现其与他人沟通交流及信任情况如下: ①每天与家庭成员沟通交流者 129 人(90.2%), 与家庭成员交流 < 30 d/月的 14 人(9.8%); ②对家庭成员信任程度: 完全不相信者 5 人(3.5%), 有时相信者 8 人(5.6%), 基本相信者 13 人(9.0%), 完全相信者 117 人(81.9%); ③每天与朋友沟通交流者 76 人(53.1%), 与朋友交流 < 30 d/月的 67 人(46.9%); ④对朋友信任程度: 完全不相信者 12 人(5.3%), 有时相信者 19 人(13.3%), 基本相信者 24 人(16.8%), 完全相信者 88 人(64.6%); ⑤所遇到的最大问题: 认为是受到家庭成员冷漠者 57 人(39.8%), 认为经济方面有问题的 61 人(42.7%), 认为家庭成员不支持者 5 人(3.5%), 认为心理压力偏大者 20 人(14%)。

2.4 阿片类药物维持治疗癌症疼痛人群亲情关爱程度的影响因素 将患者是否被亲情关爱作为因变量, 与家庭成员或朋友的沟通交流频率、对家庭成员或朋友的信任程度、所遇到的最大问题等变量作为自变量, 应用多因素非条件 Logistic 回归进行方程分析。结果显示, 与家庭成员沟通交流的频率、对家庭成员的信任程度、与朋友沟通交流的频率、对朋友的信任度、所遇到的最大问题有统计学关联^[9], 详见表 1。

率以及对家庭成员、朋友的信任程度研究后发现, 该人群的被亲情关爱及自感家庭排斥程度, 与他人交流频率及家庭成员、朋友的信任程度联系密切; 与家庭成员和朋友沟通交流频率越高, 信任程度越深, 亲情关爱程度越高; 相反来自家庭成员的亲情关爱越少, 自感家庭排斥程度越严重。建议让家属参与患者癌性疼痛的管理, 所有家庭成员主动与家庭中的癌症患者积极交流, 交流的过程要注意方式和方法, 并鼓励其参与力所能及的家庭活动和康复锻炼^[11], 使患者不觉得被家庭所冷漠和抛弃, 在心理上得到极大的支持。尽管癌性疼痛是客观存在的, 但家庭成员的参与可以减轻癌性疼痛给患者带来的恐惧和不安, 使疼痛得到减轻。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011年版)[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2012, 5(1): 31-38.
- [2] 张开镐. 慢性非癌性疼痛患者发生阿片处方药滥用的危险因素[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(3): 198-200.
- [3] 王佐荣. 社区晚期癌症疼痛 60 例评估与护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2008, 14(14): 85-86.

[4] 文艳霞. 心理护理在晚期癌症患者疼痛中的应用效果分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(2): 193-194.

[5] 江继华. 中药外敷治疗癌症疼痛的观察和护理[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 9(12): 15-16.

[6] 杨青, 齐海燕, 张霞, 等. 枣阳市人民医院 2005 ~ 2009 年阿片类镇痛药应用分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(11): 152-153.

[7] 张锦林, 杨磊. 氨酚羟考酮片控制中、重度癌症疼痛临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(7): 700-702.

[8] 刘彦芳, 刘端祺, 李红英, 等. 盐酸羟考酮控释片治疗老年癌痛体

会[J]. 中国综合临床, 2010, 26(12): 1236-1238.

[9] 刘淑媛, 盛霞. 穴位按摩对胃癌后期缓解癌性疼痛的临床观察[J]. 浙江临床医学, 2010, 36(8): 878-879.

[10] 陈良肖. 癌症患者疼痛评估研究进展[J]. 内科, 2012, 7(6): 651-653.

[11] 王亚娟. 癌症患者疼痛护理中的健康教育[J]. 中国保健营养(下旬刊), 2012, 22(4): 526.

收稿日期: 2013-08-15

(上接第 895 页)

在脂代谢方面, 已有研究证实, 脂质微粒、乳糜微粒、极低密度脂蛋白(VLDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、载脂蛋白-I、载脂蛋白-B、载脂蛋白-E 等血脂均能够结合并中和脂多糖(LPS)和脂磷壁酸(LTA), 减轻炎症反应。脂蛋白可以结合并中和血浆中 LPS 形成复合物, 与单核/巨噬细胞的 CD14 受体结合, 抑制炎症级联瀑布反应, 减少 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎细胞因子的释放^[3-4]。可见, 脂代谢与脓毒症的发生、发展过程关系密切。有研究表明, 脓毒症患者血脂水平(HDL-C、LDL-C、TC 等)明显降低, 且血脂下降程度和病情严重程度相关^[5]。本研究结果亦证实脓毒症患者血浆 TC、HDL-C、LDL-C 明显下降。

目前尚不清楚关于脓毒症患者血胆固醇及脂蛋白下降的机制, 可能与合成代谢减少, 分解增强, 以及液体复苏输注过多导致血液稀释有关^[3]。亚组分析脓毒症组发现, 死亡组患者血 TC、HDL-C 和 LDL-C 低于存活组, 而年龄、血乳酸和 APACHE II 评分却高于存活组, 差异均有统计学意义。血糖和 TG 在死亡组和存活组间比较, 差异无统计学意义。进一步多因素 Logistic 回归分析显示, APACHE II、HDL-C 和年龄是影响脓毒症患者预后的独立危险因素。已有研究表明^[6]血乳酸持续升高与 APACHE II 评分密切相关, 感染性休克患者血乳酸 > 4 mmol/L 时, 其病死率高达 80%, 血乳酸可作为评价疾病严重程度及预后的评估指标, 我们的研究结果未能证实这一点, 血乳酸不是影响脓毒症患者预后的独立危险因素。

APACHE II 评分是目前用于评估重症患者病情程度最广泛的评分系统, 与重症患者预后密切相关^[7]。我们的研究还发现年龄也是影响重症患者预后的重要因素。调查显示, 60 岁以上老年患者的肺部、泌尿道和腹腔感染的风险高于 60 岁以下患者, 相关系数为 1.487, 老年患者需要更多的器官支持, 年龄是病死率的独立预测因素^[8], 随年龄增大, 病死率增加。

血浆 HDL 主要在肝脏和小肠合成, 和 LDL 一起携带人体约 80% 的 TC, 脓毒症时血浆 TC 水平下降主要反映了血浆 HDL-C 和 LDL-C 水平。研究表明, 体内 90% 以上脂多糖(LPS) 主要与 HDL-C 结合, 因而 HDL-C 也被称为体内天然存在的“LPS 清除剂”。动物实验也证实 HDL-C 对脓毒症小鼠有保护作用^[9]。本研究 ROC 曲线分析显示, 血 HDL-C 水平预测脓毒症

患者死亡的准确性较好(AUC = 0.724, P = 0.003), 与 APACHE II 评分类似。Grion CM 等^[10]通过研究 1719 例脓毒症患者发现, 血浆 HDL-C 水平可能是体内保护性因素, HDL-C 每升高 1 mg/dl, 则发生严重脓毒症的可能性下降 3%, HDL-C 水平过低是脓毒症住院患者发展为严重脓毒症的危险因素。

综上所述, 脓毒症患者体内存在脂质代谢紊乱, 脂蛋白下降, 血 HDL-C 水平是脓毒症患者预后评估的独立危险因素, 其预测脓毒症患者死亡的敏感性也较好。HDL-C 水平联合 APACHE II 评分和年龄因素一起评估脓毒症患者预后, 则评估效果更好, 值得临床关注。

参考文献

[1] Feingold KR, Grunfeld C. The role of HDL in innate immunity[J]. J Lipid Res, 2011, 52(1): 1-3.

[2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.

[3] 徐晓燕, 刘伟国. 危重病人血脂研究进展[J]. 中国急救医学, 2005, 25(12): 913-915.

[4] Zhang Z, Datta G, Zhang Y, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide treatment inhibits inflammatory responses and improves survival in septic rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(2): H866-873.

[5] Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(11): 1877-1885.

[6] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock[J]. Crit Care Med, 2009, 37(5): 1670-1677.

[7] Nguyen HB, Banta JE, Cho TW, et al. Mortality predictions using current physiologic scoring systems in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle[J]. Shock, 2008, 30(1): 23-28.

[8] Nasa P, Juneja D, Singh O, et al. Severe Sepsis and its Impact on Outcome in Elderly and Very Elderly Patients Admitted in Intensive Care Unit[J]. Intensive Care Med, 2012, 27(3): 179-183.

[9] Guo L, Ai J, Zheng Z, et al. High Density Lipoprotein Protects against Polymicrobe-induced Sepsis in Mice[J]. J Biol Chem, 2013, 288(8): 17947-17953.

[10] Grion CM, Cardoso LT, Perazolo TF, et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40(4): 330-338.

收稿日期: 2014-01-05

· 诊断技术-医学检验 ·

检测支气管肺泡灌洗液中的肿瘤标志物和 miR-29a、miR-34a 对肺癌诊断和分型的作用

王海,周丽娜,刁宏燕

摘要:目的 探讨检测支气管肺泡灌洗液(BALF)中的CEA、CA125、NSE、CyFRA21-1肿瘤标志物和miR-29a、miR-34a对肺癌诊断和分型的作用。**方法** 收集105例疑似肺癌患者BALF,分为肺部良性疾病组(C组)25例、小细胞肺癌组(SCLC组)22例、鳞癌组(SQ组)34例、腺癌组(AC组)24例,分别检测各组CEA、CA125、NSE、CyFRA21-1和miR-29a、miR-34a的水平,并对各组的数据进行统计学处理和比较。**结果** SCLC组、SQ组、AC组3组的BALF中的CEA、CA125、NSE、CyFRA21-1水平均显著高于肺部良性疾病组($P < 0.05$),而SCLC组、SQ组、AC组3组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);SCLC组BALF中的miR-29a表达较SQ和AC两组显著下调($P < 0.05$),而SQ和AC两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);AC组BALF中的miR-34a表达较SCLC和SQ两组显著下调($P < 0.05$),而SCLC和SQ两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 检测BALF中的肿瘤标志物和miR-29a、miR-34a对肺癌的诊断和分型具有重要的临床意义。

关键词:支气管肺泡灌洗液;miR-29a;miR-34a;肿瘤标志物;肺癌分型

中图分类号: R734.2 R730.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0971-03

Effects of detecting tumor markers, mir-29a and mir-34a in balf for lung cancer diagnosis and classification

WANG Hai, ZHOU Li-na, DIAO Hong-yan. Department of Clinical Laboratory, Tongde Hospital of Zhejiang, Hangzhou 310012, Zhejiang, China

Abstract: Objective To investigate the effects of detecting tumor markers(CEA, CA125, NSE, CyFRA21-1), miR-29a and miR-34a in BALF for lung cancer diagnosis and classification. **Methods** To analyze the levels of CEA, CA125, NSE, CyFRA21-1 and miR-29a, miR-34a in BALF of 105 suspected patients with lung cancer, the patients were divided into four groups(25 patients with benign lung disease, 22 with SCLC, 34 with SQ and 24 with AC); the data of these groups were analyzed statistically and compared. **Results** Compared with the benign lung disease group, the levels of CEA, CA125, NSE, CyFRA21-1 in BALF of patients in SCLC, SQ and AC group were significantly increased($P < 0.05$), while there were no significant differences in SCLC, SQ and AC group. Compared with the SQ group and the AC group, the levels of miR-29a in BALF of the SCLC group were significantly decreased($P < 0.05$), while there were no significant differences between the SQ group and the AC group. Compared with the SCLC group and the SQ group, the levels of miR-34a in BALF of the AC group were significantly decreased($P < 0.05$), while there were no significant differences between the SCLC group and the SQ group. **Conclusion** The levels of tumor markers, miR-29a and miR-34a in BALF had a great clinical value for lung cancer diagnosis and classification.

Key words: BALF; miR-29a; miR-34a; Tumor markers; Lung cancer classification

自1985年以来,肺癌已成为全世界发病率和病死率最高的恶性肿瘤,虽然目前外科手术及联合治疗有了很大的进展^[1],但是肺癌的5年生存率仍然只有约15%^[2]。要提高肺癌的5年生存率有两种方法,一是早期诊断、早期手术治疗^[3];二是针对不同类型的肺癌采用不同的治疗方案^[4]。分子靶向治疗被认为是特异性最高的肺癌个体化治疗方案^[5],但这要求对肺癌进行准确分型。本文笔者通过对105例疑似肺癌患者支气管肺泡灌洗液(BALF)中的CEA、CA125、NSE、CyFRA21-1肿瘤标志物和miR-29a、miR-34a的表达情况进行检测,以探讨其在肺癌诊断和分型中的应用价值,现将本研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 实验标本的收集 应用Olympus BFB3R型纤维支气管镜(纤支镜)行常规检查,于活检和刷检前做支气管肺泡灌洗,回收的BALF经单层纱布过滤2次,4℃ 1200 r/min离心10 min,弃上清,沉渣置液氮中保存(-80℃)。共收集105名疑似肺癌患者的BALF。

1.1.2 实验分组 经组织学和细胞学确诊,105例疑似肺癌患者被分成4组:肺部良性病变组(C组)25例、小细胞肺癌组(SCLC组)22例、肺鳞癌组(SQ组)34例和肺腺癌组(AC组)24例;肺部良性病变组作为对照组(C组),其余各组为观察组。所有患者的诊断均符合美国胸科医师协会(ACCP)《肺癌诊断和治疗指南》的标准。

1.2 仪器与试剂 雅培I2000全自动微粒子化学发光免疫分析仪及原装试剂;新产业MAGLUMI 2000全自动化学发光免疫分析仪及原装试剂;BIO-RAD CFX96实时荧光PCR仪,miR-29a和miR-34a试剂盒购自上海冠泰生物科技有限公司。

基金项目:浙江省公益技术应用研究项目(2013C37066)

作者单位:310012 杭州市,浙江省立同德医院检验科(王海);
肿瘤科(周丽娜);浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室(刁宏燕)

通讯作者:王海, E-mail: wanghai.5188@163.com

1.3 研究方法

1.3.1 肿瘤标志物检测 采用雅培 I2000 全自动微粒子化学发光免疫分析仪检测 BALF 中的 CEA 和 CA125;采用新产业 MAGLUMI 2000 全自动化学发光免疫分析仪检测 BALF 中的 NSE 和 CyFRA21-1。

1.3.2 miR-29a 和 miR-34a 检测 运用分子信息学方法获取 miR-29a 和 miR-34a 的序列信息;使用 primer 5 引物设计软件设计 miR-29a 和 miR-34a 特异性引物;RNA 的分离提取按 TRIzol 试剂说明书进行,逆转录产物采用荧光 PCR 仪进行荧光定量 PCR,用 SYBR Green Mater Mix 试剂检测待测的基因的 mRNA 水平,共重复检查 3 次,mRNA 水平用管家基因(U6)引物作内对照,反应条件:95 °C 10 min,94 °C 45 s,50 °C 45 s,72 °C 90 s,35 个循环,72 °C 延伸 1 min。基因的表达

采用 ΔCt 方法定量分析, $\Delta Ct = Ct_{miRNA} - Ct_{U6}$ 反应各组 BALF 中 miR-29a 和 miR-34a 的表达情况。

1.4 统计学方法 数据均采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,对于符合正态性分布的数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组支气管肺泡灌洗液中的肿瘤标志物检测结果 详见表 1。由表 1 结果可见:SCLC 组、SQ 组、AC 组 3 组的 CEA、CA125、NSE、CyFRA21-1 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$);而 SCLC 组、SQ 组、AC 组 3 组之间的 CEA、CA125、NSE、CyFRA21-1 水平均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组疑似肺癌患者支气管肺泡灌洗液中的肿瘤标志物的浓度 (ng/ml)

组别	例数	CEA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	CA125	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	NSE	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	CyFRA21-1	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
C 组	25	12.55 ± 6.52			93.47 ± 38.82			6.17 ± 2.19			19.54 ± 5.17		
SCLC 组	22	48.63 ± 17.55 ^a	9.57	<0.05	489.80 ± 43.54 ^a	35.57	<0.05	39.06 ± 17.83 ^a	10.68	<0.05	68.43 ± 30.23 ^a	4.32	<0.05
SQ 组	34	53.52 ± 19.26 ^a	10.19	<0.05	512.61 ± 83.59 ^a	23.26	<0.05	34.38 ± 17.34 ^a	8.07	<0.05	88.61 ± 44.78 ^a	7.66	<0.05
AC 组	24	46.58 ± 15.21 ^a	10.25	<0.05	497.67 ± 69.15 ^a	25.31	<0.05	31.42 ± 16.67 ^a	7.36	<0.05	82.88 ± 38.76 ^a	8.09	<0.05

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 各型肺癌组支气管肺泡灌洗液中的 miR-29a、miR-34a 的表达水平 详见表 2。由表 2 结果可见:SCLC 组 BALF 中的 miR-29a 表达较 SQ 组和 AC 组均显著下调 ($P < 0.05$),AC 组 BALF 中的 miR-34a 表达较 SCLC 组显著下调 ($P < 0.05$),但 SQ 组和 SCLC 组之间 miR-34a 的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各型肺癌组支气管肺泡灌洗液中的 miR-29a、miR-34a 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-29a	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-34a	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
SCLC 组	22	-2.52 ± 0.52			-3.42 ± 0.57		
SQ 组	34	-5.55 ± 0.69 ^a	-17.60	<0.05	-3.15 ± 0.46	1.95	>0.05
AC 组	24	-5.78 ± 0.78 ^a	-16.52	<0.05	-1.20 ± 0.85 ^a	10.77	<0.05

注:与 SCLC 组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 SQ 组和 AC 组支气管肺泡灌洗液中的 miR-29a、miR-34a 的表达水平 详见表 3。由表 3 结果可见:SQ 组和 AC 组之间 miR-29a 的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$);而 AC 组 BALF 中的 miR-34a 表达较 SQ 组显著下调 ($P < 0.05$)。

表 3 SQ 组和 AC 组支气管肺泡灌洗液中的 miR-29a、miR-34a 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-29a	miR-34a
SQ 组	34	-5.55 ± 0.69	-3.15 ± 0.46
AC 组	24	-5.78 ± 0.78	-1.20 ± 0.85 ^a
<i>t</i> 值		-1.18	10.84
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05

注:与 SQ 组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺癌早期肿瘤标志物产生量较少,在血清中难以检测出来,而 BALF 取自病变局部的支气管肺泡内,所以 BALF 中的肿瘤标志物比血清中出现的更早、浓度更高^[6],相对来说,检测 BALF 中的肿瘤标志物对于肺癌的早期诊断更有意义。本研究结果显示,SCLC、SQ、AC 3 型肺癌患者 BALF 中的 CEA、CA125、NSE、Cy-

FRA21-1 浓度均显著高于肺部良性病变患者 ($P < 0.05$),这与有关报道^[7-8]是一致的,因此检测 BALF 中的肿瘤标志物对肺癌的诊断具有重要的意义,这种检测方法很有可能作为新的、无创伤的肺癌检测手段应用于临床;而 SCLC、SQ、AC 3 型肺癌患者之间肿瘤标志物浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因此检测 BALF 中的肿瘤标志物不具有肺癌分型的作用。

治疗肺癌的手段有多种,其中肺癌分子靶向治疗已经成为肺癌治疗的一个新的热点,而对肺癌患者进行分子靶向治疗的前提是肺癌的准确分型^[9]。本研究结果显示,SCLC 组 BALF 中的 miR-29a 表达较 SQ 组和 AC 组显著下调 ($P < 0.05$),AC 组 BALF 中的 miR-34a 表达较 SCLC 组和 SQ 组显著下调 ($P < 0.05$),这与 Huang W 等^[10]在用 2 种 miRNA 对肺癌支气管刷检标本进行 3 种肺癌亚型的区分中报告的结论是一致的。本研究结果同时还显示,miR-29a 在 SQ 组和 AC 组的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$),miR-34a 在 SCLC 组和 SQ 组的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此我们可以利用以上这些特点,通过检测肺癌患者 BALF 中 miR-29a 和 miR-34a 的表达情况来区分肺癌的类型,进而为临床选择最佳治疗方案提供理论依据。国内外多数采用组织活检标本^[11-12]研究肺癌 miRNAs,而本研究中采用的是 BALF,这种检测方法不仅避免了肿瘤活检组织的样本量小、采集难度大的缺点,而且也避免了手术存在的医疗风险。这种检测方法不仅适用于手术患者,也适用于非手术患者、无法通过穿刺采集组织的患者以及无法通过支气管镜采集组织的患者,极大的提高了检测范围。

综上所述,检测 BALF 中的 CEA、CA125、NSE、CyFRA21-1 肿瘤标志物和 miR-29a、miR-34a 对肺癌的诊断和分型具有重要意义,可以为选择肺癌治疗方案提供理论依据。这种检测方法不仅简单易(下转第 990 页)

红细胞锌浓度与 IgG 亚类在预测手足口病 患儿病情中的作用

胡小平, 王少敏

摘要: **目的** 分析不同病毒感染类型的手足口病(HFMD)患儿红细胞锌浓度及免疫球蛋白 IgG 亚类的表达变化及相互关系,为患儿病情进展预测提供依据。**方法** 选取2011年3月—2013年3月在湖北省孝感市中心医院诊治的手足口病患儿1756例作为研究对象,按病情分为3组,普通病例组(普通组)、病情加重组(加重组)及重型病例组(重症组),检测红细胞锌浓度、血免疫球蛋白 IgG 亚类浓度及所感染病毒类型,分析红细胞锌浓度、血免疫球蛋白 IgG 亚类浓度在预测不同病毒感染类型的手足口病(HFMD)患儿病情发展中的作用。**结果** 普通组、加重组与重型组的红细胞锌浓度分别为 $(117.9 \pm 61.7) \mu\text{mol/L}$ 、 $(93.2 \pm 40.6) \mu\text{mol/L}$ 与 $(85.2 \pm 41.7) \mu\text{mol/L}$, IgG1 浓度分别为 $(5.81 \pm 1.54) \text{g/L}$ 、 $(4.16 \pm 1.27) \text{g/L}$ 与 $(4.02 \pm 1.13) \text{g/L}$,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);加重组患儿, EV71 组在入院时的红细胞锌、IgG1 浓度分别为 $(113.5 \pm 51.5) \mu\text{mol/L}$ 、 $(5.73 \pm 1.52) \text{g/L}$,而病情转变为重症后,浓度分别为 $(85.0 \pm 36.5) \mu\text{mol/L}$ 、 $(3.78 \pm 1.23) \text{g/L}$,经 *t* 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血浆中红细胞锌浓度和免疫球蛋白 IgG1 联合检测可以对 EV71 型病毒引起的 HFMD 患儿病情的进展起一定预测作用,及时检测可以发现不良预后趋势。

关键词: 手足口病;红细胞锌浓度;IgG 亚类

中图分类号: R725.1 R512.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0973-03

Effect of erythrocyte zinc concentration and IgG subclass in predicting the condition of children with hand-foot-mouth disease HU Xiao-ping, WANG Shao-min. Department of Clinical Laboratory, Xiaogan Municipal Central Hospital, Xiaogan 432000, Hubei, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between erythrocyte zinc concentration and the expression of IgG subclass in different virus types of children with hand-foot-mouth disease (HFMD), and provide basis for their disease progress prediction. **Methods** 1756 children with hand-foot-mouth disease who accepted diagnosis and treatment between March 2011 and March 2013 in our hospital were chosen as research object. They were divided into three groups according to their states of the illness, common cases (normal group), exacerbated cases (exacerbated group) and severe cases group (severe group). The erythrocyte zinc concentration, concentration of IgG subclass and infected virus types were detected. The effect of erythrocyte zinc concentration and the concentration of immunoglobulin IgG sub-types in predicting development of disease in different virus types of children with hand-foot-mouth disease (HFMD) were analyzed. **Results** The erythrocyte zinc concentration in normal group, exacerbated group and severe group were $(117.9 \pm 61.7) \mu\text{mol/L}$, $(93.2 \pm 40.6) \mu\text{mol/L}$ and $(85.2 \pm 41.7) \mu\text{mol/L}$, respectively. Their IgG1 concentration were $(5.81 \pm 1.54) \text{g/L}$, $(4.16 \pm 1.27) \text{g/L}$ and $(4.02 \pm 1.13) \text{g/L}$, respectively. The differences were significant through variance analysis ($P < 0.05$). On admission, the erythrocyte zinc concentration and IgG1 concentration in severe group (EV71 group) were $(113.5 \pm 51.5) \mu\text{mol/L}$ and $(5.73 \pm 1.52) \text{g/L}$, respectively. When they turned to be severe, the erythrocyte zinc concentration and IgG1 concentration were $(85.0 \pm 36.5) \mu\text{mol/L}$ and $(3.78 \pm 1.23) \text{g/L}$, respectively. There were significant differences by *t*-test ($P < 0.05$). **Conclusion** The disease development of children with hand-foot-mouth disease (HFMD) caused by EV71 virus can be predicted by erythrocyte zinc concentration and immunoglobulin IgG1 combined detection in some degree. Detection in time can find poor prognosis trend.

Key words: Hand-foot-mouth disease; Erythrocyte zinc concentration; IgG subclass

手足口病(Hand foot and mouth disease, HFMD)是一种常见且传染度高度的传染病,可由多种的肠道病毒引致,4岁以下儿童易得。发病高峰为每年的8~9月,一年四季均可发病^[1]。可引起手、足、口腔等部位的疱疹,少数患儿可引起心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜脑炎等并发症。引发手足口病的肠道病毒有20多种,其中以柯萨奇病毒A组16型(CA16)和肠道病毒71型(EV71)最为常见,由于患儿临床表现差异很大,部分患儿病情进展迅速,严重影响儿童健康^[2-3]。本文通过对我院在2011年3月—2013年3月诊治的1756

例 HFMD 患儿病毒类型、红细胞锌浓度和免疫球蛋白 IgG 亚类检测结果及临床病情变化进行分析,探讨红细胞锌浓度和血免疫球蛋白 IgG 亚类检测结果在 HFMD 患儿病情发展中的作用,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2011年3月—2013年3月在湖北省孝感市中心医院门诊及住院诊疗的手足口病患儿共1756例作为研究对象,其中男1070例,女686例,男女比例为1.62:1,年龄5个月~13岁,平均 (1.77 ± 1.65) 岁,无使用丙种球蛋白、输血或血浆等病史。均采样成功,并签订知情同意书。

1.2 诊断标准 入选标准:根据卫生部颁发的《医疗机构手足口诊疗技术指南》(2010年版)凡符合以下

基金项目:湖北省自然科学基金(2011CD3324)

作者单位:432000 湖北省孝感市中心医院检验科

通讯作者:王少敏, E-mail: wsm2320@sina.com

标准者即纳入研究对象。普通病例诊断标准,手、足、口、臀部皮疹,伴有或不伴有发热。重症病例诊断标准,①重型:出现神经系统受累表现,如精神差、嗜睡、易惊、头痛、呕吐、谵妄甚至昏迷;肢体抖动,肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;无力或急性弛缓性麻痹;惊厥。查体可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失,巴氏征等病理征阳性。②危重型(出现下列情况之一者):a. 频繁抽搐、昏迷、脑疝;b. 呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部啰音等;c. 休克等循环功能不全表现。鉴别诊断排除丘疹性荨麻疹、水痘、不典型麻疹、幼儿急疹、带状疱疹等其他发疹性疾病,排除其他病毒所致脑炎或脑膜炎,排除脊髓灰质炎,排除肺炎及心肌炎患儿。

1.3 标本采集 患儿均于入院 12 h 内留取空腹血约 3 ml,采集肛拭子和咽拭子,分别检测红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG 亚类及所感染病毒类型。免疫球蛋白 IgG 亚类的检测方法为免疫散射比浊法,检测仪器为贝克曼 Immage 800 型特种蛋白仪,检测试剂购自英国 The Binding Site 公司。红细胞锌浓度检测方法为原子吸收分光光度法,肝素抗凝,4000 r/min 离心 10 min,取下层红细胞 40 μl,加入 1.2 ml 样本处理液并混匀,上机操作步骤严格按说明书进行,检测试剂和仪器均由北京博晖创新公司公司提供。病毒分类采样实时荧光定量 RT-PCR 法进行测定,仪器型号为 StepOne TM,试剂盒及仪器均购自美国应用生物系统公司(ABI)。

1.4 统计学方法 所有结果录入 Excel 表格,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分率表示,采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计学分析。多组间比较采用方差分析,2 组均数比较采用两样本 *t* 检验,计数资料则采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 HFMD 患儿病毒感染情况 1756 例手足口病患儿按肠道病毒检测结果及临床病情进行分类整理,无一例危重型患儿,普通型病例 1536 例,由普通型

病例发展为重型的 85 例,重型病例 135 例。普通组患儿各型病毒感染比例较为平均,而加重组和重型组患儿中 EV71 的感染比率明显高于其他病毒,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组 HFMD 患儿病毒感染情况

年龄(岁)	例数	EV-71 (%)	CA16 (%)	EV (%)	病毒阴性
普通组	1536	280(18.2)	223(14.5)	317(20.6)	716(46.6)
加重组	85	63(74.1) ^a	15(17.6)	4(4.7)	3(3.5)
重型组	135	108(80.0) ^a	16(11.9)	19(14.1)	2(1.5)

注:经 χ^2 检验,与其他病毒类型比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 各组患儿红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG 亚类检测结果情况 3 个组别 1756 例手足口病患儿在红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG1 ~ 4 方面存在一定的差异,细胞锌浓度及 IgG2 ~ 3 随病情进展呈下降趋势,但是组间差异较小;而红细胞锌、IgG1 随病情加重而呈降低趋势,重型组最低,与普通组相比,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组 HFMD 患儿红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG 亚类检测结果情况

组别	例数	红细胞锌 (μmol/L)	IgG1 (g/L)	IgG2 (g/L)	IgG3 (g/L)	IgG4 (g/L)
普通组	1536	117.9 ± 61.7	5.81 ± 1.54	1.55 ± 0.62	0.49 ± 0.19	0.23 ± 0.11
加重组	85	93.2 ± 40.6 ^a	4.16 ± 1.27 ^a	1.40 ± 0.56	0.39 ± 0.14	0.19 ± 0.10
重型组	135	85.2 ± 41.7 ^a	4.02 ± 1.13 ^a	1.46 ± 0.67	0.37 ± 0.18	0.18 ± 0.11

注:经 *t* 检验,与普通组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 病情加重组患儿各时间段红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG 亚类检测结果情况 病情加重组患儿共 85 例,按感染的病毒类型不同,我们对红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG 亚类在病情变化的不同阶段进行测定,发现 EV71 组在转为重症时的红细胞锌及 IgG1 ~ 4 明显下降,与入院时相比,差异显著,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),而且转为重症后,EV71 组红细胞锌、IgG1 水平显著低于其他肠道病毒阳性组(EV 组),经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 病情加重组患儿各时期红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG 亚类检测结果

病毒类型	时期	红细胞锌 (μmol/L)	IgG1 (g/L)	IgG2 (g/L)	IgG3 (g/L)	IgG4 (g/L)
EV71	入院时	113.5 ± 51.5	5.73 ± 1.52	1.69 ± 0.60	0.52 ± 0.18	0.25 ± 0.12
	转为重症	85.0 ± 36.5 ^{ab}	3.78 ± 1.23 ^{ab}	1.25 ± 0.57 ^a	0.30 ± 0.15 ^a	0.17 ± 0.112 ^a
CA16	入院时	110.5 ± 51.3	5.25 ± 1.50	1.53 ± 0.62	0.49 ± 0.17	0.26 ± 0.12
	转为重症	90.7 ± 39.8	4.23 ± 1.38	1.33 ± 0.64	0.35 ± 0.19	0.14 ± 0.10
EV	入院时	109.3 ± 65.2	5.32 ± 1.46	1.50 ± 0.65	0.47 ± 0.16	0.25 ± 0.14
	转为重症	91.4 ± 37.9	4.24 ± 1.35	1.36 ± 0.68	0.35 ± 0.15	0.15 ± 0.10

注:经 *t* 检验,与入院时比较,^a $P < 0.05$;与其他组同一时间比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

手足口病(HFMD)是以手、足、口出现水疱为特征,病情轻重不一,儿童多见,发病的危险因素包括密切接触传染源、年龄小、机体缺乏保护性抗体等^[4]。潜伏期 3 ~ 5 d,有低热、全身不适、腹痛等前驱症。1 ~ 2 d 内口腔、咽、软腭、颊黏膜、舌、齿龈出现疼痛性粟粒至绿豆大小水疱,周围绕以红晕,破溃成小溃疡,由于疼痛,常流涎和拒食。同时手足亦出现皮疹,在手足的

背侧面和手指(趾)背侧缘、甲周围、掌跖部,出现数目不定的水疱,除手足口外,亦可见于臀部及肛门附近,偶可见于躯干及四肢,数天后干涸、消退,皮疹无瘙痒,无疼痛感^[5]。我们研究中发现,手足口病患儿 < 3 岁者为多,研究中未发现危重型患儿,1756 例患儿中普通型病例 1536 例,由普通型病例发展为重型的 85 例,重型病例 135 例。普通组患儿各型病毒感染比例较为平均,而加重组和重型组患儿中 EV71 (下转第 981 页)

卵巢癌患者联合检测血清 TK1、CA125 的临床价值

王静,陶健,袁超

摘要:目的 探讨血清胸苷激酶 1(TK1)、糖类抗原 125(CA125)联合检测对卵巢癌患者诊断的临床价值。方法 采用免疫增强化学发光法对 82 例卵巢癌患者(卵巢癌组)、46 例良性卵巢疾病患者(良性组)及 35 例健康体检者(对照组)血清 TK1 的浓度进行检测;采用化学发光法对上述各组标本进行血清 CA125 的浓度进行检测,并对检测结果进行统计分析。结果 卵巢癌组的血清 TK1、CA125 水平均显著高于良性组及对照组($P < 0.01$)。两项指标联合检测,其敏感性和特异性显著高于单项检测($P < 0.05$)。结论 血清 TK1、CA125 的水平对卵巢癌的诊断具有重要价值,两种标志物联合检测效果更佳。

关键词: 卵巢肿瘤;胸苷激酶 1;糖类抗原 125

中图分类号: R737.31 R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0975-02

Clinical value of combined detection of serum TK1, CA125 in diagnosis of ovarian cancer WANG Jing, TAO Jian, YUAN Chao. Department of Laboratory, the 1st Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China

Abstract: Objective To explore the significance of detection serum thymidine kinase 1 (TK1), carbohydrate antigen 125 (CA125) in diagnosis of ovarian cancer. **Methods** The levels of serum TK1 were detected by enhanced chemiluminescence dot-blot assay in 82 patients with ovarian cancer (ovarian cancer group), 46 patients with benign ovarian disease (benign disease group) and 35 health people (control group). The levels of serum CA125 were detected by chemiluminescence immunoassay. **Results** The levels of serum TK1, CA125 in patients with ovarian cancer were significantly higher than those in patients with benign ovarian disease and control group ($P < 0.01$). The sensitivity, specificity and accuracy of combined detection of the two markers were significantly higher than those of single detection ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum TK1 and CA125 might have important value in diagnosis of ovarian cancer. Combined detection of the two markers could significantly improve the diagnostic value of ovarian cancer.

Key words: Ovarian neoplasms; Thymidine kinase 1; Carbohydrate antigen 125

卵巢癌是危害女性健康最为常见的恶性肿瘤,其病死率在妇科肿瘤中最高,5 年生存率低。文献报道早期卵巢癌的 5 年存活率可以达到 90%^[1],而已发生转移的晚期卵巢癌患者 5 年存活率不足 30%^[2],卵巢癌对广大女性的生殖及身体健康均构成了严重的威胁;因此,早期诊断与治疗卵巢癌极具临床价值。CA125(carbohydrate antigen 125, CA125)是一种糖类抗原,它作为卵巢癌标记物的价值已经得到充分肯定^[3],但其敏感性和特异性均不够理想,尤其是假阳性率较高^[4],使临床上对卵巢肿瘤的良好鉴别产生一定的困难。胸苷激酶-1(thymidine kinase-1, TK1)是 DNA 合成的关键酶,是一种细胞周期依赖性生化指标,与细胞的分裂、增殖有密切相关。恶性肿瘤的细胞分裂、增殖加快,增殖周期缩短,在多种肿瘤中的 TK1 浓度异常升高。本研究通过联合测定卵巢癌患者、良性卵巢肿瘤及健康体检者血清中的 CA125 和 TK1 浓度的变化,对其临床意义进行初步的探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2013 年 10 月—2014 年 3 月蚌埠医学院第一附属医院收治的卵巢肿瘤患者 128 例,所有患者均经过病理确诊,其中卵巢癌患者 82 例,年龄 25~68 岁,平均 48 岁。其中浆液性囊腺癌 50 例,粘液性囊腺癌 11 例,子宫内膜样癌 7 例,透明细胞癌 5 例,

恶性畸胎瘤 4 例,生殖细胞瘤 3 例,分类不明确 2 例。良性卵巢肿瘤患者 46 例,年龄 18~58 岁,平均 40 岁。其中浆液性囊腺瘤 8 例,粘液性囊腺瘤 5 例,卵巢巧克力囊肿 12 例,畸胎瘤 10 例,子宫内膜异位症 10 例,卵巢滤泡囊肿 1 例。另外选择同期我院健康体检者 35 例作为对照组,年龄 20~55 岁,平均年龄 40 岁。对照组所有体检者均无盆腔急、慢性疾患病史。

1.2 检测方法 所有入组者均抽取空腹血样 4 ml,标本经 3000 r/min(离心半径 25 cm),离心 10 min 后分离出血清,置于 -20℃ 保存,集中检测。血清 CA125 采用化学发光法检测,仪器为 Beckman Coulter 公司 UniCel DxI 800 型化学发光仪,使用原装配套试剂进行检测。TK1 采用免疫增强化学发光法检测,仪器为华瑞同康(深圳)有限公司提供的 CIS-1 化学发光数字成像仪,试剂盒也由该公司提供。所有检测均严格 SOP 操作。CA125 和 TK1 的临界值分别为 < 35 IU/ml, 2 pmol/L,测定结果超过临界值定义为阳性。

1.3 统计学方法 所有计量资料均用($\bar{x} \pm s$)表示。应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析,计量资料的比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组标本血清中的 TK1 和 CA125 水平的比较 卵巢癌组血清中的 TK1 和 CA125 浓度显著高于良性组和健康对照组($P < 0.01$);良性组与健康对照组之间血清中的 TK1 和 CA125 浓度无明显差别($P >$

作者单位: 233004 安徽省蚌埠医学院第一附属医院检验科(王静);核医学科(陶健,袁超)

通讯作者: 袁超, E-mail: ychsysu@aliyun.com

0.05),见表1。

2.2 单项检测与两项联合检测在卵巢癌诊断中的意义 2项指标联合的敏感性和特异性均较2个指标分别单项检测时高,差异有统计学意义,见表2。

表1 3组血清TK1、CA125水平比较

组别	例数	TK1 (pmol/L)	CA125 (U/ml)
对照组	35	0.40 ± 0.10	11.35 ± 1.86
良性组	46	0.45 ± 0.13 ^b	19.23 ± 2.82 ^b
卵巢癌组	82	3.15 ± 1.06 ^a	680.31 ± 109.68 ^a

注:与良性组、对照组比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P > 0.05$ 。

表2 2个指标单项及联合检测在卵巢癌诊断中的比较 [% (n/n)]

项目	敏感性	特异性	准确性
TK1	63.4% (52/82)	83.9% (68/81)	73.6% (120/163)
CA125	79.3% (65/82)	72.8% (59/81)	76.1% (124/163)
TK1 + CA125	87.8% (72/82) ^a	90.1% (73/81) ^a	89.0% (145/163) ^a

注:与单项检测比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

卵巢癌严重威胁女性的健康和生命,长期以来备受国内外学者的共同关注,如何提高卵巢癌的早期诊断,对提高卵巢癌的5年生存率,延长患者的寿命至关重要^[5]。目前现有的辅助诊断工具中,除了影像学的相关手段外,对无症状的早期卵巢癌患者,肿瘤标志物常常是能早期发现诊断线索的有效工具^[6]。

目前对卵巢癌患者来说,血清CA125检测是目前临床上最常用的肿瘤标记物。CA125是糖类抗原肿瘤标志物中的一员,是一种大分子的糖蛋白,由人类卵巢浆液性囊性癌细胞接种给BALB/c小鼠,然后通过淋巴细胞杂交而获得,并且由单克隆抗体OC125识别而被命名,1981年由Bast RC JR等发现^[7]。胚胎发育过程中CA125存在于上皮细胞中,出生后数小时消失,但卵巢癌时又重新出现。健康人及良性疾病患者中,血清CA125含量甚微。但是在恶性肿瘤的生长及肿瘤发生转移时,CA125可以进入血液循环,血清CA125异常升高。目前血清CA125检测已经在卵巢癌的筛查、诊断、疗效监测及预后判断等诸多方面被使用;同时实践中也发现CA125对卵巢癌的诊断,尤其晚期卵巢癌的诊断有较好的敏感性,但CA125的特异性较差^[8]。为更好的提高对卵巢癌诊断,尤其早期诊断的敏感性、特异性,亟待寻找与CA125能较好互补的新的卵巢癌血清标志物。

TK1是一种参与DNA前体合成的关键酶之一,作为一种嘧啶补救合成DNA的关键酶,它可以以三磷酸腺苷为底物,在Mg²⁺离子参与下,使胸腺嘧啶核苷转化为单磷酸胸腺嘧啶^[9],与肿瘤细胞增殖密切相关。正常的组织细胞,其生长与分裂具有周期性,称之为细胞周期,细胞周期的实质是遗传物质的周期性变化。正常的组织细胞其生长分裂受凋亡程序的调控,细胞多死亡于G₀~G₁期,但肿瘤组织的细胞凋亡失去控制,部分细胞死亡于S/G₂期,且S期比例高。TK1的表达与活性具有细胞周期依赖性,在S后期显著升高,因此正常组织中TK1的含量极低,而在肿瘤组织中

TK1的表达升高。恶性肿瘤最显著的特征是细胞增殖速度加快,因此在多数恶性肿瘤细胞中TK1的水平都有不同程度的升高^[10-11]。

卵巢癌特别是卵巢上皮性癌死亡率远远超过其他任何一种女性生殖系统的恶性肿瘤。这种现象表明,卵巢癌生物学行为凶险,肿瘤细胞的生长与分裂速度快,这也是本文选择TK1与传统的卵巢肿瘤标志物CA125联合应用,探讨其临床应用价值的出发点。本研究通过免疫增强发光检测卵巢癌患者、良性卵巢肿瘤患者和健康体检者血清的TK1的浓度,探索新的血清肿瘤标志物TK1对卵巢癌的诊断价值。结果显示,卵巢癌患者血清TK1浓度显著高于良性组和对照组,提示血清TK1的浓度检测对卵巢癌的诊断有潜在的应用价值。此外,本研究还进一步探讨了将TK1与传统卵巢肿瘤标志物CA125的联合使用诊断效率。研究结果表明,两种标志物联合使用,其对卵巢癌诊断敏感性和特异性进一步提高。因此,在临床工作中充分发挥TK1、CA125联合检测的优势,有助于卵巢癌患者的诊断与鉴别诊断,是卵巢癌患者早期诊断的重要工具之一。

参考文献

- [1] 崔恒. 卵巢癌的早期诊断[J]. 中国妇产科杂志, 2010, 11(6): 403-405.
- [2] Merritt MA, Cramer DW. Molecular pathogenesis of endometrial and ovarian cancer[J]. Cancer Biomark, 2011, 9(1-6): 287-305.
- [3] Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting[J]. Gynecologic Oncology, 2011, 121(3): 487-491.
- [4] 李莉, 王睿, 周欣. 血清CA125和HE4水平与卵巢癌病情的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(5): 829-832.
- [5] 卢佳, 芦芸, 杨永秀, 等. 紫衫醇脂质体联合卡铂治疗卵巢癌疗效及安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(1): 42-48.
- [6] Lisowska KM, Olbryt M, Dudaladava V, et al. Gene expression analysis in ovarian cancer-faults and hints from DNA microarray study[J]. Front Oncol, 2014, 4: 6.
- [7] Bast RC JR, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma[J]. J Clin Invest, 1981, 68(5): 1331-1337.
- [8] Williams KA, Terry KL, Tworoger SS, et al. Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in Relation to Ovarian Cancer Risk and Survival[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88334.
- [9] Huang ZH, Tian XS, Li R, et al. Elevate thymidine kinase 1 in serum following neoadjuvant chemotherapy predicts poor outcome for patients with locally advanced breast cancer[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(2): 331-335.
- [10] Liu Y, Ling Y, Qi Q, et al. Changes in serum thymidine kinase 1 levels during chemotherapy correlate with objective response in patients with advanced gastric cancer[J]. Exp Ther Med, 2011, 2(6): 1177-1181.
- [11] Wang TJ, Sun AN, Wu DP, et al. Analysis of correlation between serum thymidine kinase 1 and acute myeloid leukemia[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2013, 21(5): 1095-1098.

收稿日期: 2014-04-01

乙肝病毒标记物阳性表型血清标本 HBV-DNA 水平分析

鲍淑华, 楼正青, 高丽华

摘要: 目的 分析乙肝病毒标记物阳性表型 (Pres1、HBcAb-IgM、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb-IgG 中两项或两项以上阳性) 血清标本中 HBV-DNA 水平, 为乙型肝炎的诊断、病情发展及预后评估提供理论依据。**方法** 对以 ELISA 法检测 Pres1、HBcAb-IgM、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb-IgG 项目中两项或两项以上同时阳性的 652 例标本用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA 水平, 并对检测结果进行统计分析。**结果** 非活动期标记物表型组可出现高水平 HBV-DNA; 正常对照组和非活动期标记物表型组血清 HBV-DNA 平均水平明显低于活动期标记物表型组 ($P < 0.01$); 高水平 HBV-DNA 标本中不一定会同时出现 Pres1、HBeAg、HBcAb-IgM 等活动期标记物。**结论** 活动期乙肝病毒标记物检测阴性不能排除患者体内是否存在乙肝病毒复制, Pres1、HBeAg、HBcAb-IgM 联合检测可以提高病毒感染阳性检出率, 同时可以评估疾病的进展情况。

关键词: 乙肝病毒标记物; HBV-DNA; Pres1

中图分类号: R512.62 R446.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0977-02

Analysis of hepatitis B virus DNA in hepatitis B virus markers positive sera BAO Shu-hua, LOU Zheng-qing, GAO Li-hua. Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang, China

Abstract: Objective To study the results of HBV-DNA in serum which hepatitis B virus markers were positive. **Methods** HBV-DNA in 652 cases of serum were measured by polymerase chain reaction (PCR), Pres1, HBcAb-IgM, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb-IgG were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), control group was composed of 50 healthy people. **Results** The levels of HBV-DNA of patient group were higher than that of control group ($P < 0.01$). Among the 778 samples, 11 kinds of makes group appeared. Sometimes, the level of HBV-DNA in serum which Pres1, HBeAg, HBcAb-IgM are all negative was higher than that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion** It is important to measure HBV-DNA, Pres1, HBeAg, HBcAb-IgM in serum the same time for the treatment and diagnosis to hepatitis B.

Key words: HBcAb-IgM; HBV-DNA; Pres1

乙型肝炎的诊断、病情的监控、疗效观察以及疾病的转归的判断离不开乙型肝炎病毒标记物 (Pres1、HBcAb-IgM、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb-IgG) 检测。临床实践中, 因受多种因素的影响 (试剂的灵敏度、特异性、检测方法以及抗原的变异等), 单凭标记物检测结果评估患者体内病毒的活动状况、病情的进展并不科学, 需结合 HBV-DNA 检测结果综合分析, 否则易造成漏诊和误诊, 影响医疗安全。我科对 652 例乙肝病毒标记物不同阳性表型血清标本中 HBV-DNA 水平进行了分析, 为临床能够客观、准确分析病情、明确诊断、评估预后提供理论依据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 标本来源 2011年6月—2013年6月本院门诊及体检人群 652 例乙肝病毒标记物不同阳性表型血清标本, 其中男性 357 例, 女性 295 例, 年龄 19~73 岁, 平均年龄 45.2 岁, 50 例正常对照取自体检人群, 其中男性 35 例, 女性 15 例, 年龄 23~59 岁, 平均年龄 41.2 岁。

1.2 检测方法 采用荧光定量 PCR 法测定 HBV-DNA, Pres1、HBcAb-IgM、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb-IgG 分别采用 ELISA 法检测; 标本采

集后立即分离血清, 如不能及时检测, 置 -20°C 保存; 分析 652 例乙肝病毒标记物不同阳性表型血清标本中 HBV-DNA 含量 (含 HBeAg、Pres1、HBcAb-IgM 三项中任何一项、二项、或三项阳性的表型为病毒复制活动期表型, 不含 HBeAg、Pres1、HBcAb-IgM 三项中任何一项的表型为非活动期表型)^[1-2]。使用仪器: 安图 phomo 酶标仪一台, 汇松 PW960 洗板机一台, 泊乐 CFX96 型 PCR 扩增仪一台。试剂: HBV-DNA 检测试剂盒购自广州迪安公司; 乙肝前 S1 抗原试剂盒由中国科学院生物化学与细胞生物化学研究所提供, 乙肝病毒标记物试剂盒由上海科华生物公司生产。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对实验数据进行统计分析, 数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间均数比较采用 t 检验。

2 结果

乙肝病毒标记物不同表型所占比例及不同表型平均 HBV-DNA 水平见表 1。乙肝病毒活动期标记物表型和非活动期标记物表型所占比例及各自的平均 HBV-DNA 水平见表 2。由表 1 及表 2 可见非活动期乙肝病毒标记物阳性模式标本中也可检出 HBV-DNA 且与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 活动期乙肝病毒标记物阳性模式组 HBV-DNA 水平与对照组 ($P < 0.01$) 及非活动期标记物模式组 ($P < 0.01$) 比较差异均有统计学意义。

作者单位: 310007 浙江省杭州市中医院检验科

通讯作者: 鲍淑华, E-mail: 13588088599@163.com

3 讨论

本文研究资料显示乙肝病毒感染者体内是否存在病毒复制,可以通过活动期乙肝病毒标记物或 HBV-DNA 体现。乙肝病毒感染的不同时期,患者体内不同标记物的产生时间及消退时间并不一致,因此在临床实践中,患者虽然处于病毒复制活动期但标记物模式有时不一致^[1]。因受 ELISA 检测方法敏感度的影响,

表1 652例标本乙肝病毒标记物检测结果及各表型平均 HBV-DNA 水平($\bar{x} \pm s$)

阳性表型	例数	平均 HBV-DNA 水平(copy/ml)
HbsAg、HbcAb-IgG	49(8.72)	$(5.38 \pm 2.73) \times 10^4$
HbsAg、HbeAg	21(3.22)	$(4.52 \pm 2.10) \times 10^8$
HbeAb、HbcAb-IgG	11(1.69)	$(2.31 \pm 1.45) \times 10^4$
HbsAg、HbeAb、HbcAb-IgG	203(31.13)	$(5.43 \pm 2.78) \times 10^4$
HbsAg、HbeAg、HbcAb-IgM	147(22.55)	$(1.21 \pm 0.61) \times 10^8$
HbsAg、HbcAb-IgG、Pres1	29(4.45)	$(1.68 \pm 0.82) \times 10^6$
HbsAg、HbeAg、Pres1	10(1.53)	$(6.28 \pm 3.36) \times 10^8$
HbsAg、HbeAg、HbcAb-IgM Pres1	110(16.87)	$(3.36 \pm 1.82) \times 10^8$
HbsAg、HbeAb、HbcAb-IgG、Pres1	21(3.22)	$(2.25 \pm 1.23) \times 10^8$
HbsAg、HbeAg、HbcAb-IgG、HbcAb-IgM	19(2.91)	$(2.32 \pm 0.95) \times 10^8$
HbsAg、HbeAg、HbcAb-IgG、Pres1、HbcAb-IgM	32(4.91)	$(3.26 \pm 1.52) \times 10^8$

表2 活动期标记物表型与非活动期标记物表型例数及各自平均 HBV-DNA 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均 HBV-DNA 水平(copy/ml)
对照组	50	$<1.0 \times 10^3$
活动期标记物表型	392(60.12%)	$(2.35 \pm 1.52) \times 10^8$
非活动期标记物表型	260(39.88%)	$(5.56 \pm 2.35) \times 10^4$

正常对照组血清标本中平均 HBV-DNA 水平明显低于非活动期乙肝病毒标记物阳性表型,说明非活动期乙肝病毒标记物阳性患者中有病毒复制的个体,相对于无乙肝病毒免疫力(HBsAb 阴性)的人群仍具有一定的“高危性”,存在传染乙肝病毒的风险,临床实践中,对使用 ELISA 方法检测出的“小三阳”患者,建议进一步检测 HBV-DNA 以明确体内是否存在病毒复制,如提示有病毒复制应做好相应的防范措施以防传染。乙肝五项(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBeAb-IgG)检测出现 HBsAg、HbcAb 两项阳性,其余三项指标阴性,应结合 HBV-DNA 检测结果分析,如 HBV-DNA 水平较高,应考虑乙肝感染活动期;此时,HBeAg 检测阴性可能与以下因素有关:①抗原抗体反应“后带”现象(HBeAg 滴度较高);②HBeAg 处在“窗口期”;③HBeAg 变异。HBeAb、HbcAb 表型组平均 HBV-DNA 水平高于正常对照组分析原因有:①高水平 HBV-DNA 与 HBsAg 变异或抗原抗体反应的“后带”现象有关;②低水平 HBV-DNA 与 HBsAg 变异或 HBsAg 刚刚消退的恢复期有关^[6-7]。

排除患者体内是否存在乙肝病毒复制不能完全依靠活动期乙肝病毒标记物检测,因 HBsAg、HBeAg 变异或抗原抗体“后带”反应而造成的乙肝病毒复制检测假阴性情况可通过 HBV-DNA 检测予以弥补^[8];联合检测 Pres1、HBeAg、HbcAb-IgM 既可以提高病毒复制阳性检出率,也可以评估疾病发展的不同阶段;单测 HBV-DNA 可以证实患者体内的病毒复制情况,其在乙肝的筛选、对病情发展的动态观察过程、乙肝药物治疗中具有重要意义,但无法评估患者体内的免疫状况。

低水平病毒复制个体易造成漏检,同时少数强病毒复制个体可因活动期标记物处于窗口期表现、抗原抗体反应“后带”现象^[2-3]或因抗病毒干预治疗导致的抗原变异而出现检测阴性现象。因此,如要科学评估乙肝患者的实际免疫情况应结合血清 HBV-DNA 检测结果分析才科学^[4-5]。

HBV 感染后,HBV 以共价闭合环状 DNA(cccDNA)的形式存在于肝细胞核中,cccDNA 的存在是病毒复制的一个重要标志,也是 HBV 持续感染的关键因素,乙肝慢性化与其长期存在有关^[9-10]。因此对乙肝患者来说定期关注体内是否存在病毒复制在帮助临床医师明确诊断病情的同时,可以为临床提供抗病毒干预治疗的客观依据。

参考文献

- [1] 陈应华,肖燕,李佳,等. HBsAg 阴性血清模式与 HBVDNA 的关系及临床意义[J]. 遵义医学院学报,2010,33(4):344-345.
- [2] Japhet MO, Adesina OA, Donbraye E, et al. Hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) among hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative blood donors in Nigeria[J]. Virol J, 2011, 8:513.
- [3] 毛远丽. HBV 血清标志物实验室检测的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(4):382-384.
- [4] 李小平,张祖平,李宗光,等. HBV 前 S1 抗原与 HBV DNA 联合检测的临床意义[J]. 临床输血与检验, 2011, 13(1):25-27.
- [5] 蔡兰兰,李振雪,樊冰. 乙肝病毒前 S1 抗原与乙肝血清标志物及 HBV-DNA 的相关性分析[J]. 医学检验, 2010, 7(19):91-92.
- [6] 刘惠媛,廖宝林,李凌华,等. 慢性乙型肝炎患者肝细胞 HBV cccDNA 与血清 HBV DNA 及肝纤维化程度的相关性[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2013, 7(3):357-360.
- [7] 张平和,林国跃,王萍,等. HBV 前 S2 蛋白检测与 HBV-DNA 和乙肝二对半模式相关性研究[J]. 医学综述, 2011, 17(1):139-140.
- [8] 申焕君,陈敬银,张中伟,等. 慢性乙型肝炎患者 HBV 血清标志物与 HBV DNA 的相关性分析[J]. 传染病信息, 2013, 26(2):111-114.
- [9] Thomposn AJ, Nguyen T, Isea D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers; disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers [J]. Hepatology, 2010, 51(6):1933-1944.
- [10] 刘惠媛,廖宝林,李凌华,等. 慢性乙型肝炎患者肝细胞 HBV cccDNA 与血清 HBV DNA 及肝纤维化程度的相关性[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2013, 7(3):357-360.

收稿日期:2013-10-12

血清感染性指标在手术前和输血前检测的意义

孙云萍

摘要:目的 探讨手术前和输血前相关传染病的感染状况及临床价值。方法 对手术前和输血前患者采集静脉血检测血清中乙肝表面抗原(HBsAg)、丙型肝炎病毒抗体(抗-HCV)、梅毒螺旋体抗体(抗-TP)和人类免疫缺陷病毒抗体(抗-HIV1+2),并将结果进行统计分析。结果 10 143例患者手术前和输血前4项感染指标检测结果总阳性率为10.36%(1051/10 143);其中以HBsAg阳性率最高,占8.64%(876/10 143);抗-HIV1+2次之,占0.53%(54/10 143);抗-TP第3,占0.45%(46/10 143);抗-HCV最少,占0.35%;2项及2项以上阳性者占0.39%(40/10 143)。结论 部分患者在手术前和输血前已感染相关传染性疾病,血清感染性指标的检测对保护患者、医疗机构、供血单位和医院感染控制管理等都具有重要意义。

关键词:手术前检查;输血前检查;HBsAg;抗-HCV;抗-HIV1+2;抗-TP

中图分类号: R446.6 R512.91 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0979-03

The significance of the preoperative or pre-blood-transfusion lab examinations of infection SUN Yun-ping. *The Love & Care Hospital in Developing Zone of People's Hospital of Chuxiong, Chuxiong 675000, Yunnan, China*

Abstract: Objective To explore the epidemiological condition and clinical value of pre-operative and pre-blood-transfusion disease. **Methods** The venous blood of the preoperative or pre-blood-transfusion patients was collected. The serum was isolated for the test of hepatitis B virus surface antigen(HBsAg), hepatitis C virus antibody(anti-HCV), treponema pallidum antibody(anti-TP) and human immunodeficiency virus antibody(anti-HIV1+2). The result was analyzed statistically. **Results** Of the 10 143 cases, the total positive ratio was 10.36%(1051/10 143). The HBsAg positive rate ranked first(8.64%, 876/10 143), the anti-HIV1+2 ranked second(0.53%, 54/10 143), the anti-TP ranked third(0.45%, 46/10 143), two or over two items positive rate ranked fourth(0.39%, 40/10 143), and anti-HCV ranked last.

Conclusion Part of the patients had already been infected before the operation or blood transfusion. The lab examinations of the infection were of great significance to the patients protection, clinical institutions, blood-supply institutions and hospital infection control.

Key words: Preoperative or pre-blood-transfusion lab examinations; Pre-blood-transfusion lab examinations; HBsAg; Anti-HCV; Anti-HIV1+2; Anti-TP

输血和手术是抢救患者生命最有效的措施之一,特别是成份血的应用可有效提高其抢救成功率^[1]。但输血不当可能会引起不良反应或因输入含病原体的血液或血液制品而感染输血相关疾病,其主要包括丙肝、艾滋病、梅毒、乙肝、庚肝、巨细胞病毒感染等^[2]。自身输血的逐步推广,明显提高了输血的安全性^[3-4],但并非每一位患者都适用,手术过程中如感染管理措施不到位,也可能造成医源性感染。所以,了解患者输血前和手术前相关感染的基本情况,对避免和预防患者在医院内感染、医务人员的职业感染及防止出现医疗纠纷都有重要意义^[5]。按照有关要求,我们对输血前和手术前的住院患者进行了乙肝表面抗原(HBsAg)、丙型肝炎病毒抗体(抗-HCV)、梅毒螺旋体抗体(抗-TP)和人类免疫缺陷病毒抗体(抗-HIV1+2)等相关感染指标的检测,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2009年2月—2012年11月有手术和输血的住院患者10 143例,男性5845例,女性4298例,男女之比为1:0.74,年龄15 d~88岁,平均38.7岁。

1.2 试剂和仪器 ①HBsAg和抗-HCV检测试剂盒购

自上海科华生物工程股份有限公司,抗-HIV1+2和抗-TP检测试剂盒均由珠海丽珠试剂股份有限公司提供,梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)试剂为日本富士公司产品。所有试剂证件齐全,均在有效期内使用。②ANTOHOSFLUIDO自动洗板机和安图2010型酶标仪均由河南郑州安图公司生产。

1.3 检测方法 采集患者手术和输血前静脉血4~5 ml,并及时送检,3000 r/min离心10 min,当日及时检测。HBsAg、抗-HCV、抗-HIV1+2、抗-TP均为ELISA法,操作及结果判定严格按试剂盒说明书进行,并设临界值及阴、阳性对照。抗-HIV1+2初试阳性标本重新抽血进行复查,阳性者按“全国HIV检测管理规范”送疾控中心HIV确证实验室进行确证实验;ELISA法抗-TP阳性者用梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)确认。检测报告发出后,血样置于2~6℃冰箱保存7 d。

2 结果

10 143例患者手术前和输血前HBsAg、抗-HCV、抗-HIV1+2和抗-TP的总阳性率为10.36%(1051/10 143)。1051例阳性患者中以HBsAg阳性率最高,占8.64%(876/10 143);抗-HIV1+2次之,占0.53%(54/10 143);抗-TP第3,占0.45%(46/10 143);抗-HCV最少,占0.35%;2项及2项以上阳性者居第4位,占0.39%(40/10 143),出现次数最多的是抗-HIV

与 HBsAg 阳性组合,抗 HIV1 + 2 与抗-HCV 阳性组合和 HBsAg、抗-HCV、抗-HIV1 + 2 三者阳性组合紧随其后,抗-HCV、抗-HIV1 + 2、抗-TP 3 者阳性组合最少,仅有 1 例(详见表 1)。

表 1 40 例合并感染模式分布情况

模式	HBsAg	抗-HCV	抗-HIV1 + 2	抗-TP	例数	阳性率(%)
1	+	+	+	+	3	0.03
2	+	+	+	-	5	0.05
3	+	+	-	+	2	0.02
4	+	-	+	+	2	0.02
5	-	+	+	+	1	0.01
6	+	+	-	-	4	0.04
7	+	-	+	-	10	0.10
8	+	-	-	+	2	0.02
9	-	+	+	-	5	0.05
10	-	+	-	+	2	0.02
11	-	-	+	+	4	0.04
合计	26	22	30	16	40	0.39

3 讨论

随着国家法律制度的健全和公民维权意识的加强,特别是新的《医疗事故处理条例》的实施,由输血引发的医疗纠纷诸于法律的事件屡有发生^[6]。2000年6月卫生部发布了《临床输血技术规范》,要求对临床科室输血的患者进行经血液传播疾病的病原体检查^[7],将输血前检测相关传染病的病原体提升到了一定的高度。当然,输血并不是相关传染性疾病的唯一途径,性接触、家庭成员密切接触、母婴传播、注射毒品、医源性感染均可造成此类疾病的传染。所以,孕期和手术前对相关指标的检测与输血前检测同等重要,都是十分必要的^[8],不仅有助于疾病的诊断和治疗,而且可发现潜在的病原体,在提示医务人员自我保护、控制医源性交叉感染、减少医疗损伤或医患纠纷等方面的作用是极其重要的。本组 10 143 例患者手术前和输血前 4 项感染指标检测结果总阳性率为 10.36% (1051/10 143),较文献报道的 23.17%^[9]为低,与马小班报道的 11.54%^[10]接近,各作者报告有差异,可能与检测病例数的多少、地区病种的差异和检测人群个体因素等有一定的关系。本组资料表明,有相当一部分患者在此前血清中已存在着不同程度的感染,但可能有些患者不知晓,通过检查可让患者了解病情,以便及时治疗。

我国是乙肝的高发区,一般人群的乙肝病毒感率为 9.09%,本组 HBsAg 阳性率为 8.64%,略有偏低,原因可能与广大民众积极注射肝炎病毒疫苗有一定的关系。另外,医院一次性医疗器械的规范使用,也降低了院内感染的发生率。由于我国 HBsAg 阳性人数多,通过血液、母婴和性接触进行传播的可能性仍然存在,所以,加强 HBV 的检测和防护,仍然是我们今后一段时期内的工作重点。我国自 1985 年发现首例艾滋病以来,艾滋病已从沿边、沿海向广大内陆地区蔓延^[11]。我省是沿边省份, HIV 感染率很高,本文抗-HIV1 + 2 阳性数 54 例,阳性率 0.53% (54/10 143),在本组资料中居第 2 位,与省内报道的 0.48%^[12]接近,与省外仅为个案的报道^[13]有明显差异。提醒我们艾滋病正由

高危人群向普通人群传播,艾滋病离人民大众已经不遥远,要引起足够的重视,加强重点防护;梅毒是具有高度传染的性传播疾病,其病原体是苍白螺旋体,主要是性接触传播,也可以经输血传播和母体传给胎儿。我国梅毒发病率年平均增长 14.3%^[13]。本组资料抗-TP 阳性率居第 3 位,占 0.45% (46/10 143),提示输血前和手术前抗-TP 检测仍然很有必要,常规用 ELISA 法检测,条件有限的单位可用甲基胺红不加热血清试验 (TRUST) 或快速血浆反应素环状卡片试验 (RPR) 检测,阳性者进一步用 TPPA 或螺旋体血球凝集试验 (TPHA) 确认;HCV 也是可以经血液传播的主要病毒之一。近年来,由于透析治疗、器官移植、注射吸毒、介入检查和治疗等机会增多,HCV 的感染率有增高的趋势。本组资料抗-HCV 阳性 35 例,占 0.35% (35/10 143),说明 HCV 感染不容忽视,应该引起我们的高度关注。本组 2 项及 2 项以上阳者居第 4 位,占 0.39% (40/10 143),其中有 3 例 4 种病原体均为阳性,经调查 3 例均有共用注射器静脉注射吸毒史,合并抗-HCV 阳性和(或)抗-HIV1 + 2 阳性者中也有半数以上有共用注射器静脉注射吸毒史,体现了我省 HCV 和 HIV 感染的特点,提示我们混合感染也是今后值得研究的重要课题之一。

综上所述,部分患者手术前和输血前已有不同程度相关传染性疾病的感染,通过相关指标的检测,对患者身体状况、病情程度有较明确的了解和定位,对检测出患有某些疾病的患者,在实施穿刺手术、配血、透析、拔牙等治疗、护理、检验工作中,应更加严格执行操作规程,减少和避免医疗损伤,对血液污染的医疗器械及其他物品严格消毒灭菌,避免和预防传染性疾病的医源性传播和院内感染^[14]。所以,手术前和输血前相关传染性疾病的检测对保护患者、医疗机构、供血单位和医院感染控制管理等都具有重要意义^[15]。

参考文献

- [1] 梁卫东,马爱国,安志刚,等. 血小板输入在损伤控制性策略救治严重骨盆骨折中的应用[J]. 中国综合临床, 2013, 29(2): 165-167.
- [2] 张新平. 376 例受血者输血前检查结果分析及意义[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(12): 1175-1176.
- [3] 秦彩云,王莉,何康玲,等. 回收式自身输血在妇科急性内出血救治中应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(11): 1133-1134.
- [4] 刘琳,叶松,陈俊妍,等. 两种自体输血方式在 Rh(D) 阴性血型剖宫产术产妇中的应用比较[J]. 浙江医学, 2010, 32(6): 887-890.
- [5] 张琼舟,喻明霞. 8756 例输血前四项检查结果分析及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(4): 473-474.
- [6] 梁启忠,程玉根,唐建祥,等. 盐城市医疗机构输血前检查室间质量评价总结与分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(3): 362-364.
- [7] 王伟群,宋大伟,叶森,等. 17 587 例输血前患者血清传染性指标检测结果分析[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(1): 110-111.
- [8] 周贵平. 孕期、手术前及输血前血清感染性标志物检测 6000 例分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(9): 1088-1089.
- [9] 王阳,邵冬华. 患者术前及输血前血清感染性指标检测的临床价值[J]. 中外医学研究, 2012, 10(4): 50-51.
- [10] 马小班. 4375 例输血前 4 项检测结果分析[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(10): 534-535.

- [11] 刘智勇. 30 337 例输血前检查结果分析[J]. 西南军医, 2010, 12(5): 898.
- [12] 刘春林, 邓德耀, 保永良, 等. 8282 例患者输血前及术前传染病检测结果分析[J]. 中国实用医药, 2008, 3(6): 30-31.
- [13] 赵芳, 孙业富, 夏爱萍, 等. 2006-2010 年高邮地区输血前 4 项传染性标志物检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(11): 1382-1383.

- [14] 李岩, 魏敏. 临床受血者输血前传染性指标检测临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2010, 13(5): 746-746.
- [15] 郭振华, 马纲, 李晓霞, 等. 患者输血前 8 项感染指标检查与医院感染的意义及社会价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(15): 2209-2210.

收稿日期: 2013-07-01

(上接第 974 页)

的感染比率明显高于其他病毒, 提示 EV71 感染的患儿易发展为重症患儿, 对于 EV71 病毒引起的 HFMD 应引起重视。

锌是人体多种酶的组成部分, 在细胞生物学中发挥着重要的作用, 是人体生长发育、生殖遗传、免疫、内分泌等重要生理过程中必不可少的物质, 人体含锌总量减少时, 会引起免疫组织受损, 免疫功能缺陷^[6]。其机制可能与锌参与各种蛋白的合成, 促进病变细胞凋亡, 保护细胞抵御病毒的侵袭有关, 有资料显示, 当体内锌水平下降后, Cu/Zn 过氧化物歧化酶活性下降, 细胞受损伤后不易修复, 自由基生成增多, 从而促进淋巴细胞损伤。以及导致红细胞免疫粘附功能降低, 从而导致机体免疫能力下降。锌在一定程度上可反映一个人的锌营养状态, 红细胞锌浓度方法, 经过离心后采集红细胞样本, 可减少外界因素的影响。我们的研究结果显示, 红细胞锌随病情加重而呈降低趋势, 重型组最低, 与普通组相比, EV71 组在病情加重期及转为重症时的红细胞锌浓度明显下降, 与入院时相比, 差异显著, 而且转为重症后, EV71 组红细胞锌水平显著低于其他肠道病毒阳性组 (EV 组), 提示红细胞锌浓度变化与病情变化成正相关关系, 可以通过检测红细胞锌的浓度来预测患儿病情的变化。

重症手足口病患儿可并发脑干脑炎、神经源性肺水肿、急性迟缓性麻痹和心肌炎等情况, 严重危害了婴幼儿的生命健康, 其发病涉及小儿营养、免疫等内部因素及病原微生物、环境等外部因素^[7]。机体免疫应答过程极其复杂, 是多种免疫细胞、免疫分子等共同作用的结果, 有文献提示 T 淋巴细胞免疫功能不足可能是病情轻重不同的原因之一^[8]。有研究显示 HFMD 患儿免疫球蛋白水平下降可导致患儿病情加重^[9]。免疫球蛋白有 IgG、IgA、IgM、IgE 和 IgD 五类, IgG 在血清中含量最高, 是血液和细胞外液中的主要抗体成分, 发挥重要免疫学效应, 根据 IgG 重链氨基酸排列顺序、链间二硫键位置和数目不同分为 4 个亚类, IgG1 和 IgG3 为抗蛋白质抗原的主要抗体; IgG2 和 IgG4 是抗多糖抗原的主要抗体, IgG 亚类比总 IgG 更能反映患儿免疫功能状态^[10]。我们的研究结果显示手足口病患儿免疫球蛋白 IgG 亚类随病情加重呈下降趋势, 重症组患儿表达水平最低, 其中 IgG1 表达降低最明显, 与普通组相

比, 差异显著。在不同肠道病毒引起的 HFMD 患儿中, 随着病情进展, EV71 组在转为重症时的 IgG1 ~ 4 均明显下降, 与入院时相比, 差异显著, 且 EV71 组 IgG1 水平显著低于其他肠道病毒阳性组 (EV 组), 提示 IgG 亚类可以作为病情变化的预测指标, 对患儿病情的进展变化起到一定的指导作用, 特别是 EV71 型肠道病毒引起的 HFMD。

综上所述, 通过对 HFMD 患儿的红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG 亚类的检测, 可以对 HFMD 患儿的病情进行一定的预测, 特别是 EV71 型病毒引起的患儿, 加强红细胞锌浓度、免疫球蛋白 IgG1 的检测对临床病情的观测具有重要指导作用。

参考文献

- [1] Liu T, Jiang BF, Niu WK, et al. Analysis of clinical features and early warning indicators of death from hand, foot and mouth disease in Shandong province[J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2013, 47(4): 333-336.
- [2] Wei R, Xu L, Zhang N, et al. Elevated antigen-specific Th2 type response is associated with the poor prognosis of hand, foot and mouth disease[J]. Virus Res, 2013, 177(1): 62-65.
- [3] Akiyoshi K, Suga T, Mori A. Enteroviruses in patients experiencing multiple episodes of hand, foot, and mouth disease in the same season in Kobe, Japan, 2011[J]. Jpn J Infect Dis, 2012, 65(5): 459-461.
- [4] Park K, Lee B, Baek K, et al. Enteroviruses isolated from herpangina and hand-foot-and-mouth disease in Korean children[J]. Virol J, 2012, 9: 205.
- [5] Sun JW, Xu BL, Chen HM, et al. Analysis on the spatial distribution of severe hand-foot-mouth disease cases in Lushan county Henan province[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2011, 32(10): 1053-1054.
- [6] Nemeč LM, Richards JD, Atwell CA, et al. Immune responses in lactating Holstein cows supplemented with Cu, Mn, and Zn as sulfates or methionine hydroxy analogue chelates[J]. J Dairy Sci, 2012, 95(8): 4568-4577.
- [7] 肖力, 范联, 张洁妍. 重症手足口病患儿免疫功能的动态变化及意义[J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(14): 1700-1702.
- [8] 曾慧慧, 顾燕, 段雪飞, 等. 手足口病患儿外周血 T 淋巴细胞亚群的临床研究[J]. 中华传染病学杂志, 2010, 28(2): 82-85.
- [9] 陈大字, 黄献文. 小儿手足口病免疫球蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(5): 476-477.
- [10] 李萍, 李永哲. IgG 亚类检测在相关疾病中的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(3): 207-211.

收稿日期: 2013-10-18

金标免疫层析法检测儿童腹泻粪便标本轮状病毒及结果分析

施前锋, 潘新娣, 邵伟芳, 王叶萍

摘要: **目的** 使用金标免疫层析法检测了解儿童腹泻粪便标本轮状病毒, 并采用 RT-PCR 法对检测结果进行验证, 判断检测结果的可靠性寻找其流行病学特征, 为应用轮状病毒疫苗提供研究数据。**方法** 对 124 例轮状病毒金标免疫层析法检测阳性的儿童腹泻患者粪便标本进行回顾性分析, 对 124 例儿童腹泻患者粪便标本进行回顾性分析, 采用金标免疫层析法检测轮状病毒呈阳性。分析标本的年龄分布与季节分布; 采用 RT-PCR 法对标本的轮状病毒进行验证, 并检测标本的星状病毒、诺如病毒和腺病毒感染情况。**结果** 124 例患儿的平均年龄 (1.2 ± 0.3) 岁, 年龄为 0 岁者的例数最多, 占 41.13% (51/124); 随着年龄的升高, 标本数越来越少。124 例标本中, 12 月、1 月、11 月、2 月、10 月的例数较多; 轮状病毒导致的儿童腹泻多发于冬季和秋季, 少发于夏季和春季。RT-PCR 法检出轮状病毒阳性者 120 例, 金标免疫层析法与 RT-PCR 法检测结果的相符率为 96.77%。124 例腹泻患儿中合并星状病毒感染 20 例, 占 16.13%; 合并诺如病毒者 9 例, 占 7.26%; 合并腺病毒者 27 例, 占 21.77%。**结论** 金标免疫层析法操作简便, 可快速准确实现对儿童腹泻粪便标本的轮状病毒检测。星状病毒、诺如病毒和腺病毒也是导致儿童腹泻的病原体。

关键词: 金标免疫层析法; 儿童腹泻; 粪便标本; 轮状病毒; 逆转录-聚合酶链反应

中图分类号: R512.5 R446.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0982-03

Testing and results analysis of rotavirus in stool specimens of children with diarrhea SHI Qian-feng, PAN Xin-di, SHAO Wei-fang, et al. Department of Clinical Laboratory, Changxing People's Hospital, Changxing 313100, Zhejiang, China

Abstract: Objective To compare the results of gold nanoparticle-based immunochromatographic assay and RT-PCR testing rotavirus in stool specimens of children with diarrhea, and evaluate the reliability of gold nanoparticle-based immunochromatographic assay. **Methods** The gold nanoparticle-based immunochromatographic assay and RT-PCR were employed to test rotavirus in stool specimens of 124 children with diarrhea, and the results were compared. The astrovirus, norovirus and adenovirus in specimens were also detected. **Results** The average age of 124 children was (1.2 ± 0.3) years of age, most of them (51/124 accounting for 41.13%) were less than 12 months, the number of specimens decreased with the age. The case number was more in December, January, November, February and October. In 124 positive specimens by gold nanoparticle-based immunochromatographic assay, 120 cases were with positive results by RT-PCR with a consistent rate of 96.77%. 20 cases were complicated with astrovirus infection, accounting for 16.13%; 9 cases with norovirus, accounting for 7.26%; and 27 cases with adenovirus, accounting for 21.77%. **Conclusion** Gold nanoparticle-based immunochromatographic assay is easy to operate and can detect accurately and quickly rotavirus in stool specimens of children with diarrhea.

Key words: Gold nanoparticle-based immunochromatographic assay; Child's diarrhea; Stool specimens; Rotavirus;

轮状病毒 (Rotavirus, RV) 是临床上婴幼儿重症腹泻的最主要病原体之一, 据统计全球每年大约 33 ~ 59 万儿童病死于轮状病毒导致的腹泻^[1]。轮状病毒感染的危害较为严重, 目前尚无确切有效的治疗方法, 因此, 预防和控制轮状病毒感染的有效途径为研制安全、有效的疫苗^[2], 这作为一项迫切而必要的全球性公共医疗工作, 临床意义重大。临床中轮状病毒的检测手段主要有电镜观察法 (DEM)、免疫电镜法 (IEM)、酶联免疫吸附法 (ELISA)、补体结合试验法 (CF)、免疫荧光法 (IF)、金标免疫层析法和核酸聚丙烯酰胺凝胶电泳法 (PAGE) 等^[3-4]。以上几种诊断方法有其各自的优点, 但存在的主要缺点在于较难检测微量病毒, 因而用于轮状病毒感染的早期诊断时漏诊

率较大。为了了解儿童腹泻粪便标本轮状病毒的检测结果, 寻找其流行病学特征, 为应用轮状病毒疫苗提供研究数据, 本文对 124 例轮状病毒金标检测阳性的儿童腹泻患者粪便标本进行回顾性分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选取 2012 年 1 月—2012 年 12 月浙江省长兴县人民医院收治的腹泻患儿的粪便标本 124 例, 男 71 例, 女 53 例。其中, 105 例患儿入院时出现典型的轮状病毒感染症状: 发病急, 有 2 ~ 3 d 的潜伏期, 腹泻、腹痛、呕吐、伴发热, 粪便性状为蛋花样粪便或水样便, 部分病例出现不同程度的等渗性脱水。标本镜检可见脂肪球, 少量存在或不存在白细胞。124 例标本通过金标免疫层析法检验均为轮状病毒阳性。

1.2 试剂和仪器 A 群轮状病毒胶体金检测试剂盒 (北京万泰生物科技有限公司); 病毒 DNA/RNA 提取试剂盒 (大连宝生物技术有限公司); AMV 逆转录酶 (美国 ABI 公司); 蛋白酶 K (美国 ABI 公司); PCR 扩

基金项目: 浙江省湖州市科技计划项目 (2011YS37)

作者单位: 313100 浙江省长兴县人民医院检验科

通讯作者: 潘新娣, E-mail: 1551020440@qq.com

增试剂盒(华美生物工程公司)。Lightcycle 480 型荧光定量 PCR 仪(瑞士 Roche Diagnostics 公司)。

1.3 金标免疫层析法 采用通过金标免疫层析法检测 A 群轮状病毒抗原。取适量粪便标本置容器中,加 9 倍生理盐水,将稀释后的标本搅拌均匀,离心后取粪便上清液,在试剂条的检测窗内滴加 5~6 滴上清液,置室温环境中 10 min 后观察结果。如果试剂条上出现 2 条红色区带,判断为阳性;如果试剂条上只出现 1 条质控带为阴性结果;不出现质控区带则为无效结果。

1.4 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法

1.4.1 引物 轮状病毒、星状病毒、诺如病毒和腺病毒的逆转录引物由中国科学院上海生物细胞研究所提供,均来自于 4 种病毒基因中的高度保守碱基序列。将引物稀释为浓度 50 $\mu\text{mol/L}$,置 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。

1.4.2 RNA 提取 取粪便标本上清液 200 μl ,加入 100 mg/L 蛋白酶 K 与 0.5% SDS 溶液,于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴 1 h。采用酚-三氯甲烷-异戊醇混合液(体积比 25:24:1)抽提,再加入 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 乙醇 3 h,在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下高速离心 20 min 后弃去上清液,将沉淀溶解于 10 μl 无 RNase 水中。

1.4.3 cDNA 合成 RNA 溶液加入 1 μl 下游引物,于 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴 5 min,并立即置冰浴中 5 min。然后分别加入逆转录缓冲液 4 μl 、dNTP 2 μl 、RNA 酶抑制剂溶液 1 μl 、无 RNase 水 1 μl 和 AMV 逆转录酶溶液 1 μl 。于 $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴 1 h,再 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴 5 min。

1.4.4 PCR 反应 在 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下变性 1 min, $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下退火 1 min,再在 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下延伸 2 min,重复经过 30 个循环后于 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min。PCR 反应产物 10 μl 中加入缓冲液 2 μl ,进行琼脂糖凝胶电泳试验,采用 UV 检测仪进行观察,通过 DNA 分子量标准分析 PCR 产物。

2 结果

2.1 标本的年龄分布 124 例金标免疫层析法检验阳性标本中,患儿年龄 1 个月~5 岁,平均年龄(1.2 \pm 0.3)岁。年龄为 0 岁者的例数最多,占 41.13% (51/124);随着年龄的升高,标本数越来越少。不同年龄腹泻患儿的粪便标本例数与构成比见表 1。

表 1 儿童腹泻粪便标本的年龄分布及构成比

年龄(岁)	例数	构成比(%)
0	51	41.13
1	36	29.03
2	19	15.32
3	11	8.87
4	5	4.03
5	2	1.61

2.2 标本的季节分布 124 例金标免疫层析法检验阳性标本中,12 月、1 月、11 月、2 月、10 月的例数较多;可见轮状病毒导致的儿童腹泻多发于冬季和秋季,少发于夏季和春季。不同月份腹泻患儿的粪便标本例数与构成比见表 2。

表 2 儿童腹泻粪便标本的季节分布及构成比

月份	例数	构成比(%)
1	22	17.74
2	13	10.48
3	4	3.22
4	3	2.42
5	6	4.84
6	2	1.61
7	2	1.61
8	7	5.64
9	8	6.45
10	12	9.68
11	16	12.90
12	29	23.39

2.3 RT-PCR 法的检测结果 采用 RT-PCR 法对 124 例金标免疫层析法检验阳性标本进行验证。结果 RT-PCR 法检出轮状病毒阳性者 120 例,两种方法的相符率为 96.77%。采用 RT-PCR 法检测 124 例标本的星状病毒、诺如病毒和腺病毒感染情况。可见,124 例腹泻患儿中合并星状病毒感染者 20 例,占 16.13%;合并诺如病毒者 9 例,占 7.26%;合并腺病毒者 27 例,占 21.77%。

3 讨论

导致儿童腹泻的病原体较多,而轮状病毒是临床中婴幼儿急性腹泻的常见的病原体。在自然界中轮状病毒分布广泛,可感染人和多种牲畜,其中,可感染人类的轮状病毒有相同的族抗原特征^[5]。轮状病毒的感染途径主要是消化道传播,多发于秋冬季,具有较强的流行季节性,这种特殊的季节特点与细菌性痢疾的区别明显。文献报道我国婴幼儿急性腹泻一般多发于秋冬季,其中有 30%~60% 是由于轮状病毒造成的^[6-7]。本文的结果显示患儿平均年龄(1.2 \pm 0.3)岁,年龄为 0 岁者的例数最多,随着年龄的升高,标本数越来越少;全年都存在轮状病毒感染,但其发病高峰期在较寒冷的 12 月、1 月、11 月、2 月与 10 月,而在夏季发病最少。标本的年龄分布与季节分布与文献报道相似。轮状病毒进入人体后,可在肠道的绒毛细胞质中大量增殖,从而破坏绒毛细胞,并可伴随坏死脱落的细胞中随粪便排出人体。绒毛细胞被大量破坏后会导致急性腹泻,集体损失水分和电解质,严重者可出现酸中毒、脱水与休克等临床症状^[8-9]。儿童感染轮状病毒后应及时诊治,否则大量丧失电解质和体液后可能出现生命危险,所以临床对轮状病毒的检测要求应快速而准确。

金标免疫层析法是采用胶体金标作为示踪物,由科学家 Taylov 和 Faulk 在上世纪 70 年代发明,是一种新型的用于病毒抗原-抗体反应的标记免疫检测技术^[10]。本文的 124 例儿童腹泻粪便标本采用金标免疫层析法检验均显示轮状病毒阳性,采用 RT-PCR 法对检测结果进行验证,结果两种方法的相符率为 96.77%。可见,金标免疫层析法的检测结果准确,对轮状病毒阳性的判断符合临床诊断的要求。与 RT-PCR 法相比,金标免疫层析法检验操 (下转第 1001 页)

颈动脉粥样硬化的 MRI 临床研究现状

沈伟强, 李政, 樊树峰, 滕皋军

关键词: 磁共振成像; 颈动脉; 动脉粥样硬化

中图分类号: R445.2 R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2014)06-0984-04

颈动脉粥样硬化(Carotid Atherosclerosis, CAS)并发脑卒中是目前人类伤残、死亡的首要原因, 病灶大小、成分与炎症情况等是决定其稳定性和预后的主要因素^[1-4]。尽管研究显示 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类药物)可降低血胆固醇、减少炎症、改变斑块成份和生物活性, 使病灶变小和狭窄管腔逆转, 但若没有可靠的活体成像方法, 临床研究与应用、二期、三期药物试验常需要大样本量、长实验周期^[2-7]。理想的成像方法应能活体、无创, 可靠地反映: ①斑块的大小、厚度、偏心性及沿血管床的分布; ②斑块的组织成分, 包括脂质/坏死核心、致密和疏松纤维基质、出血和钙化等; ③斑块内的炎症情况。MRI 空间和软组织分辨率高, 是 CAS 成像的理想方法, 但临床应用需具备一定的硬件条件, 选择适合的成像技术与参数, 减少和排除局部血流和各种运动的干扰^[6-9]。

1 成像技术

CAS 磁共振成像需同时满足组织和空间分辨率高、信噪比和血流信号抑制效果好、扫描时间可接受等多个条件, 软硬件要求较高^[7-10]。

1.1 硬件 主磁场强度增加可同时提高分辨率和图像质量, 动脉壁成像多需用 1.5T 以上超导型 MR 扫描仪。3T 磁共振的信噪比(signal-to-noise ratio, SNR)至少可比 1.5T 高 1.4~1.6 倍, 可为提高影像分辨率和/或缩短扫描时间提供较大的可能^[8]。3T 磁共振的不足在于组织 T1 时间延长, 提高信号强度和信噪比需更长的 TR 时间, 获得理想的血流信号抑制效果, 需调整以翻转为基础的黑血准备方案。颈动脉位置表浅, 适合使用由几个同时采集信号的小线圈组成相控阵线圈, 有效提高组织的 SNR。

1.2 成像序列 MR 血管成像可分为黑血和白血 2 类。白血利用血流在梯度回波序列上的流入增强效应与静止组织饱和效应形成对比使血管成像, 可用于评价颈动脉狭窄和扩张。但流动失相位和相对缓慢血流饱和可引起信号丢失, 导致评估过度。颈动脉分叉区常存在不同程度反流、涡流和湍流, 血流状态复杂, 问

题更为突出。尽管白血 MRA 在 CAS 成像中单独使用有明显限度, 但以其特有的对比与黑血成像联合应用, 有助于斑块成分的鉴别^[9,11]。

黑血成像借助流空效应或翻转恢复技术有效抑制血流信号, 显示管腔、管壁和管壁病变的形态特征。但颈动脉分叉区血流复杂, 即使采用心电门控使信号采集与血液快速流动期同步, 提高流空效应的血流信号抑制效果, 也常难以保证血流信号被完全消除。应用双翻转恢复(DIR)序列, 可在流入血液磁化的零点采集信号, 对流速敏感性小, 单层采集血流信号抑制效果好。但 DIR 单层采集花费时间长, 多层采集在缩短成像时间的同时, 也会因快速重复脉冲引起组织信号饱和造成图像质量和血流抑制效果下降。DIR 多层采集方法流动敏感性的增加是由流出容积增加引起, 包括多层、TI 短和/或读出时间与准确零点不同等多种因素。尽管如此, 在时间效率接近的前提下, 多层 DIR 的血液抑制效果仍优于流空技术。多层 DIR 可取代借助流空效应黑血的 FSE 进行筛查, 与长 TR 扫描序列联合可多序列对比评估和随访 CAS 病变。但 DIR 序列要在成像速度提升的同时, 采集与单层面接近的成像质量, 每个 TR 间期能采集层面相对较少。白血成像是 3D 方法与快速梯度回波序列的一种自然结合, 颈动脉 3D-TOF 成像质量优于 2D TOF 与 PC。椭圆中心相位编码等超快速梯度回波序列, 可在对比剂首过采集类 DSA 的对比增强 MRA 信号。3D 黑血成像技术具有如减小层厚和提高信噪比的优势, 但扫描时间长、血流信号抑制常不充分。减小 3D 块厚度, 有助于提高 3D 黑血成像抑制血流信号的效果^[6-9]。

1.3 常规扫描 CAS 磁共振检测目的可分成筛查、形态大小测量、病变成分的判断与测量 3 种, 目的不同检查要求也不一样。在评价纤维帽及显示邻近管腔的钙化方面, 黑血与白血成像技术联合应用尤为重要。黑血技术适合血管壁成像, 可产生不同权重的对比图像, 有助于发现 AS 病变, 区分其基质、脂质/坏死核心、出血和钙化等成分。T₁WI、PDWI 纤维基质和脂质核心等 CAS 成分信号相对较强, 适合评价管壁形态; T₂WI 在斑块成分鉴定方面有重要作用^[9,11], 但其 SNR 较低且在显示血管外壁方面存在不足, 不太适用于形态测量。PDWI 和 T₂WI 可分别单独采集, 也可双回波同时采集, 双回波成像的主要优点同层面图像匹配方便、准确, 但信号在长 TE 第二回波的过分衰减会影响长

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划研究项目(2010KYB123); 2013 年浙江省台州市科技基金项目(20131KY13-33)

作者单位: 317000 浙江省临海市, 温州医科大学附属台州医院放射科(沈伟强, 樊树峰); 特需病房(李政); 东南大学医学院(滕皋军)

通讯作者: 樊树峰, E-mail: shufengfan@163.com

回波链的应用,延长成像时间。AS的病变特性主要取决于其成分,较大坏死核心、较多斑块内出血、邻近管腔的钙化结节等都是易损(易破裂)斑块的重要指标。区分斑块成分常需多序列对比,多数研究推荐把黑血T₁WI、PDWI和T₂WI,白血3D-TOF像列为AS磁共振检查的常规序列。

开展多中心临床实验研究和药物评价,需选择标准的多序列成像参数。CAS磁共振高分辨成像的层厚一般为2~3 mm,层面内分辨率为0.4~0.6 mm,零内插转换可使有效像素达0.2~0.3 mm,提高显示斑块小细节的能力。由于信号强度与兴趣区距线圈的距离强烈相关,对于颈部粗、颈动脉深的患者,为保证信噪比可适当减少空间分辨率。在黑血成像中常用频率选择脂肪抑制技术,以避免化学位移伪影影响血管外壁的显示。因为斑块中的脂质主要由胆固醇衍生物构成,与主要由甘油三酯构成的皮下脂肪不同,脂肪抑制脉冲几乎不会影响斑块脂质的显示。颈动脉分叉是层面选择定位的内在解剖标志,成像时可采用两步法准确定位,即先用2D TOF MRA确定颈动脉分叉的位置,再用跨分叉最大斜面黑血MRA进行准确定位^[8-12]。

1.4 增强扫描 应用钆螯合物缩短T₁特性,可观察CAS的强化情况,但增强时斑块附近管腔含对比剂的血液信号,也会影响AS病变的识别。DIR的翻转时间与血液T₁时间接近时,才能获得理想的血流信号抑制效果,而增强血液的T₁尚与其中随时间变化的对比剂浓度有关,难以保证有理想的血流信号抑制效果。四翻转成像技术(QIR)用两个DIR脉冲序列,可抑制两个T₁值,使一个大范围的血液T₁值得到近乎完美的抑制。CAS增强主要表现为由血管外膜滋养血管生长所造成的明显环形强化和斑块内的斑片状强化。强化程度与斑块内纤维基质的状态、新生血管的密度有关,也与血清炎症标志物有相关性,是体现斑块稳定性的关键因素。炎症改变在动脉粥样硬化的发生、进展或破裂中起着关键性作用,已成为临床治疗的一个重要靶点^[3,6]。

动态增强可反映对比剂随时间从血流进入组织,晚期进入组织间隙的情况,定量检测兴趣区信号的动态变化。此时与对比剂浓度相关的血液信号,可用作动态模型的参考,不必抑制。通过对比剂动态增强模型可评价部分血液容积(vp)和穿透吸收(K_{trans}),研究发现他们与组织中的新生血管和巨噬细胞相关,相关系数可达0.74~0.80,进一步证实了炎症和强化之间关系。较大分子量的血池对比剂,可抑制弥散,有利于CAS的动态增强研究;药代动力学慢,有利于高分辨成像,清晰显示CAS主要成分强化情况^[6-7,11,13]。

合成与受体特异性结合的钆对比剂,可克服常规钆对比剂的非特异性强化问题。合成可与血栓、促血管生成因子结合的对对比剂,可使细胞或蛋白特异性强化成像,取得与核医学类似的效果。超顺磁性氧化铁微粒(USPIO),可被巨噬细胞特异性地吞噬,导致斑块

局部信号下降。破裂斑块的炎症较为突出,巨噬细胞聚集多,更易通过这种方法显示。通过与剥离的CAS内膜标本对照研究发现,USPIO应用后24~36 h是显示巨噬细胞吞噬导致信号下降的最佳时间窗,但目前尚难以通过USPIO引起的信号下降进行巨噬细胞的定量。开发靶向性更强的生物标记物有助于组织成分的测量,为斑块易损性的评估和治疗提供更多有价值的信息^[14-16]。

2 CAS的磁共振成像与组织病理对照

2.1 对照方法 AS的组织分型一般参照AHA血管病变委员会标准。MRI作为一种反应AS病变特征的新技术,临床应用前需对其有效性进行组织病理学验证。适合临床应用的最理想方法是,进行CAS活体MR成像与同层切除标本的组织病理对照。

为保证组织切片与MR成像切面准确对应,切除标本时需采用保持标本形态不变的技术,并采用特定的处理、包埋和切片。MR检查时不同的成像序列,也可能因覆盖范围不同和/或患者移动等原因,层面不能一一对应,阅片、分析和测量时须以颈动脉分叉为参考,对不同权重的MR图像进行同层校对。在标本切除或处理过程中,各部分的收缩变形情况也难于保持一致,MR图像与组织切片进行准确的同层对比时,需选综合应用管腔大小和形状、管壁厚度与形状、斑块构成和钙化以及距动脉分叉距离等多个内在标志。为方便磁共振图像与组织切片准确空间定位,可用同时跨颈动脉分叉、颈内、外动脉最大断面及其对应的最大垂直断面为标志,把血管横断面分成4个象限对照观察。

2.2 对照结果 MR活体成像和内膜剥脱标本对比表明,管壁面积、容积和管腔面积的在体与离体测量结果相关性很好。磁共振软组织分辨率高,多序列对比观察发现,CAS的不同成分在多序列图像上的信号变化也不一致,MRI可无创、准确、活体区分AS病变的主要成分,按美国心脏协会标准进行分型,重复性好,可望成为临床选择治疗方案、防范严重并发症、随访和评价CAS进展与疗效的理想方法^[6,9]。

易损性斑块的典型形态学特点是脂质坏死核心较大,纤维帽薄、撕裂或有巨噬细胞浸润不稳定。MR检查的无创性使其更适合临床评估CAS病变的风险、进展或消退。由致密胶原构成的纤维帽,在3D-TOF图像上表现为高信号管腔旁的条带状低信号。纤维帽活体MRI表现有厚、薄或破裂3种,与内膜剥脱标本的检测结果高度一致。有脑卒中或短暂性脑缺血发展史患者多伴有破裂的纤维帽,反之则多伴有厚和稳定的纤维帽。中晚期CAS斑块内常并发出血,其信号演变与脑出血类似。MRI可区分斑块内出血的不同阶段(新鲜-近期-陈旧),帮助临床了解斑块生物活性的现状和演变。斑块内出血后18个月内再出血的概率会明显增加,斑块内反复出血也是刺激AS进展的主要因素^[13]。

3 CAS病变的MRI定量分析

CAS磁共振高分辨检查可提供大量有价值的信

息,包括病变大小、管壁厚度、管腔面积等形态参数,纤维帽厚度、脂质坏死核心大小等主要成分参数,新生血管和巨噬细胞浸润等潜在生理特性参数3类。研究表明,MRI活体检测脂质坏死核心、疏松纤维基质和致密纤维基质占比等参数,与切除标本的离体检测结果差异无统计学意义,甚至由于标本在切除和处理的过程中,难免存在各成分的舒缩或变形不一致,MRI活体检测结果还存在一些优势^[6-9]。但是,识别斑块成分常需整合多个序列权重信息,用MRI精确测量上述CAS参数仍有不少挑战。采用自动和半自动的图像处理技术,可望用一个简单的格式显示多幅图像结合的结果。

测量管壁容积和厚度等形态参数,可基于活动轮廓与平滑图像处理技术,半自动地确定血管壁内缘和外缘,一旦确定了边缘,多数形态参数的测量就比较容易。但对于复杂斑块、动脉分叉处的复杂管腔和管壁轮廓,简单管壁测量常难以获得准确的结果。采用三角测量法确定内外壁边缘理想的检测对应点,可能有助于解决这一问题。

纤维帽厚度、坏死核心容积、纤维斑块、钙化、斑块内出血、血栓和疏松基质等成分参数的检测,主要依赖于MRI识别CAS各成分所在区域的能力^[9,11,14]。各成分的区域确定后,便可测量相应容积、容积百分比或参照邻近管腔进行定量。但MRI活体区分各成分所在区域不像手术标本那么容易,病灶小、成分复杂(同时含几种或全部成分)、不自主运动以及线圈和微磁场不均匀等都是主要影响因素。尽管MR成像技术的进步已使其分辨率明显提升,要解决各成分测量的困难仍需借助图像处理技术。应用多序列对比分割不同成分所占区域前,需校对不同加权图像,校正采集过程中的运动干扰。动脉本身可参照邻近结构(如颈静脉、骨)校对。线圈不均匀可使相同的组织产生不同的对比,并因此被分为不同的组织,应用影像微波分解技术可帮助校正颈动脉成像信号强度误差。联合应用多种技术,可望自动地反应活体斑块的组织特征。

应用靶向CAS中细胞或因子成分的特异性对比剂,可从细胞或分子水平显示斑块的生理特性。比如,超顺磁性氧化铁微粒(USPIO)可显示巨噬细胞, $\alpha\beta\beta$ 整合素靶向对比剂可显示斑块血管生成,血纤维蛋白靶向对比剂可使血栓强化。基于病变的强化程度,可提取反应CAS病变潜在生理特性的参数。如基于颈动脉钆对比剂的动态增强模型,可检测CAS中的新生血管和巨噬细胞成分。这类方法的主要优点是增强前后图像容易匹配,可基于强化程度活体区分不同成分所在的区域^[15-17]。

活体多序列对比发现,降脂治疗可降低CAS斑块中的脂质成分、缩小脂质核心,使病灶处的管壁面积和厚度下降^[6,14]。多中心药物与安慰剂双盲随机对照研究,也同样取得了充满希望的结果。随着新序列和新图像分析软件的开发、高性能梯度技术和3T以上高场强磁共振的应用,磁共振可克服超声组织分辨率不高、

受人为因素干扰大,CT组织分辨率不足、存在电离辐射等因素制约,有望在AS发病、防治及新药研发等方面发挥更大作用^[18-20]。

参考文献

- [1] Chutineta A, Biffi A, Kanakis A, et al. Severity of leukoaraiosis in large vessel atherosclerotic disease [J]. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33 (8): 1591-1595.
- [2] Mukhopadhyay R. Mouse models of atherosclerosis: explaining critical roles of lipid metabolism and inflammation [J]. *J Appl Genet*, 2013, 54 (2): 185-192.
- [3] Lu Y, Qin W, Shen T, et al. The antioxidant N-acetylcysteine promotes atherosclerotic plaque stabilization through suppression of RAGE, MMPs and NF- κ B in ApoE-deficient mice [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18 (11): 998-1008.
- [4] 于清霞,戴琳,王辉,等.辛伐他汀对实验性兔动脉粥样硬化进程中HO/CO系统的影响[J].*实用临床医药杂志*, 2011, 15 (1): 58-61.
- [5] 余其振.他汀类药物调脂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病39例[J].*河北医学*, 2012, 18 (12): 1816-1818.
- [6] Dong L, Kerwin WS, Chen H, et al. Carotid artery atherosclerosis: effect of intensive lipid therapy on the vasa vasorum--evaluation by using dynamic contrast-enhanced MR imaging [J]. *Radiology*, 2011, 60 (1): 224-231.
- [7] van't Klooster R, de Koning PJ, Dehnavi RA, et al. Automatic lumen and outer wall segmentation of the carotid artery using deformable three-dimensional models in MR angiography and vessel wall images [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35 (1): 156-165.
- [8] Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, et al. Sex Differences of High-Risk Carotid Atherosclerotic Plaque with Less Than 50% Stenosis in Asymptomatic Patients: An In Vivo 3T MRI Study [J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34 (5): 1049-1055.
- [9] Yamaguchi M, Sasaki M, Ohba H, et al. Quantitative assessment of changes in carotid plaques during cilostazol administration using three-dimensional ultrasonography and non-gated magnetic resonance plaque imaging [J]. *Neuroradiology*, 2012, 54 (9): 939-994.
- [10] Guth S, Leise U, Gocke C, et al. Ultrasound versus MRI in preventive examinations-a retrospective analysis of 833 patients [J]. *Ultraschall Med*, 2012, 33 (7): E202-209.
- [11] Canton G, Hippe DS, Sun J, et al. Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging [J]. *Med Phys*, 2012, 39 (10): 6247-6253.
- [12] Laible M, Schoenberg SO, Weckbach S, et al. Whole-body MRI and MRA for evaluation of the prevalence of atherosclerosis in a cohort of subjectively healthy individuals [J]. *Insights Imaging*, 2012, 3 (5): 485-493.
- [13] Sun J, Song Y, Chen HJ, et al. Adventitial perfusion and intraplaque hemorrhage a dynamic contrast-enhanced MRI study in the carotid artery [J]. *Stroke*, 2013, 44 (4): 1031-1036.
- [14] Canton G, Hippe DS, Sun J, et al. Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging [J]. *Med Phys*, 2012, 39 (10): 6247-6253.
- [15] Tang TY, Muller KH, Graves MJ, et al. Iron oxide particles for atheroma imaging [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (7): 1001-1008.
- [16] Ouimet T, Lancelot E, Hyafil F, et al. Molecular and cellular targets of the MRI contrast agent P947 for atherosclerosis imaging [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9 (4): 850-861.

膀胱过度活动症的治疗相关进展

任艳胜, 刘成

关键词: 膀胱过度活动症; 治疗; 进展

中图分类号: R694 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2014)06-0987-04

随着社会生活水平的提高和生活节奏的加快,慢性消耗性疾病、心脑血管意外以及身心因素导致的各种身体和心理疾病的发病率逐年上升,在总结国内外相关文献的基础上我们发现膀胱过度活动症(Overactive bladder, OAB)的发病率也随之升高,给患者的生活及集体活动、职业发展等带来负面影响,而且还可能导致患者本人出现抑郁、焦虑等精神症状。因此,寻找一种方便、有效并能长期维持疗效的治疗方法是目前急需解决的问题。本文就 OAB 治疗的相关进展进行如下总结。

1 膀胱过度活动症的定义

膀胱过度活动症(Overactive bladder, OAB)是泌尿系统十分常见的慢性疾患,过去有关名词比较混乱,如女性尿道综合征、逼尿肌反射亢进、逼尿肌不稳定、不稳定膀胱等^[1]。主要临床表现为尿急、有或无急迫性尿失禁、通常有尿频和夜尿。Abrams P 等^[2]提议将“急迫性尿失禁”改成“尿急性尿失禁”,以明确尿失禁的病因是尿急而不是急迫,并用“日间尿频”来代替“尿频”,以区别于“夜尿增多”。所以目前对 OAB 的新定义为尿急、有或无尿急性尿失禁、通常有日间尿频和夜尿增多。

2 膀胱过度活动症的病因及流行病学调研

膀胱过度活动症是一种发病率很高的慢性疾病,但到目前为止,它的发病机理仍未明了,比较公认的病因有以下几点^[3]:①由非神经源性因素导致的逼尿肌不稳定。②中枢神经病变导致的逼尿肌反射亢进。③神经和行为异常,激素代谢紊乱、神经系统功能退化等都可以出现急迫性尿失禁症状^[1]。④相关受体功能异常等。另有研究发现神经生长因子等因素也可能参与逼尿肌过度活动。每种因素都提出了一种可能的机制来说明膀胱广泛收缩是怎样影响逼尿肌的。

欧洲及加拿大的一项研究指出,在过去的 40 年中 OAB 的发病率由 10.8% 和 12.2% 分别上升至 13.4% 和 14.6%;在美国大约有 16.6% 的成人有 OAB 症状^[4],占慢性疾病的第三位;Milsom 等在不同国家的调查发现,超过 40 岁的人群 OAB 的患病率约为 16.7%,其发病率甚至超过阿尔茨海默症和骨质疏松症;在国内,2010 年 6 月发布的调查数据显示:我国 18 岁以上有代表性的成人 OAB 的发病率为 5.9%,40 岁

以上的人群可达 11.3%^[5],而我国台湾地区约有 33% 的女性有 OAB 症状。我们不难想象这么高的发病率给人们的生活带来的影响,很容易想到长途汽车司机和在生产一线的患者所遇到的麻烦。

3 膀胱过度活动症的临床评定

我们通过查阅泌尿外科专著,从中看到 OAB 的评定由谁来执行不重要,重要的是评定者要接受过对 OAB 患者进行评定和治疗的培训,而且能够排除其他病因引起的下尿路症状。可由全科医师、专业医师(泌尿科医师或妇科医师)或护士来执行。由于 OAB 的诊断主要依据临床症状并除外其它疾患,因此,它的每个症状(尿急,急迫性尿失禁,尿频和夜尿)都需要进行评定:有、无此症状,出现的频率、严重程度、影响因素及对生活质量的影响。2004 年第三届国际尿失禁会议规定对下尿路功能障碍的评价包括:完整的病史、体格检查及适当的辅助检查,至少包括尿液分析和膀胱排空功能(触诊下腹部是最简单的方法)的评定。另外,排尿日记也是目前临床医生常用的评估手段,目前国内多采用记录 3 天取其平均值,其结果相对于 1 天来说,更加客观。它可以为患者进行膀胱训练前确定排尿间隔,还可以对治疗后客观指标的变化提供比较。

4 膀胱过度活动症的治疗

随着人们对膀胱排尿、控制协调机制的深入研究,新的药物和治疗方法不断涌现。当前治疗 OAB 的方法主要包括行为疗法、药物疗法、神经刺激、手术治疗,但是没有一种方法能给患者带来理想的治疗效果。因此在对 OAB 患者实施治疗前,必须做好沟通工作,加强患者对本病的理解,克服患者的紧张心理,使患者具有良好的依从性,树立战胜疾患的信心。

4.1 行为疗法 行为疗法是 OAB 患者首选治疗的一部分,是以改善患者症状或不良行为为目标的心理治疗技术的总称。其中心是教育患者了解自身情况,制定治疗方案以减少 OAB 症状。现在并没有标准的方案或最好的方法。在工作中不同的医生都有各自的侧重点,但是不管何种方案都要以教育患者认识正常泌尿道功能为前提,还应根据患者的治疗需求及生活方式,制定个体化的行为训练方案,更要让患者认识到行为疗法需要长期坚持。

膀胱训练:在临床治疗中是 OAB 患者最常使用的方法。通过查阅文献结合临床发现,医生指导患者进行膀胱训练时,会让患者根据自身情况制定一张固定

作者单位:233030 安徽省蚌埠医学院 2011 级泌尿外科研究生(任艳胜);222000 江苏省连云港市第二人民医院泌尿外科(刘成)

通讯作者:刘成, E-mail: su_ga7858@126.com

时间间隔表(一般由排尿间隔1h开始),定时排尿。随着临床症状的改善排尿间隔将逐渐延长(间隔时间每次增加15~30min)。最终目标是排尿间隔时间2~4h内无尿失禁,有学者研究发现教导OAB患者进行膀胱训练,取得了一定的临床疗效^[6],且易被患者接受。联合盆底肌训练,改善盆底肌功能能够通过被动和主动机制改善OAB患者的控尿能力。研究结果显示,对OAB患者采取膀胱训练联合盆底肌训练均可获得显著临床效果^[6]。

液体控制:有文献报道OAB患者限制液体摄入也可缓解尿频、尿急症状^[7],因为OAB被认为是一个容量驱动现象,缓慢充盈有助于提高膀胱顺应性并维持低压状态。而在实际生活中过度的限制液体摄入会产生浓缩尿液,刺激膀胱导致逼尿肌过度活动和便秘,危害膀胱功能。因此,目前存在两种不同观点:一些学者认为液体限制有利于改善尿失禁,而另一些学者认为增加液体摄入才有效。最合适的方法应该是保证正常的液体消耗量,对于液体摄入量高出正常的患者建议进行液体限制。现在认为含咖啡因的饮品、酸性的果汁和酒精对膀胱有刺激性,因此建议所有OAB患者减少此类液体的摄入。

抑制尿急:尿急是OAB及急迫性尿失禁最显著的症状。文献报道中指出将因尿急而匆忙如厕的循环打断对于控制尿急是非常重要的。治疗过程中应该教导患者要停下来,最好能坐下,并使用盆底肌肉收缩、分散注意力或其他技巧等到急迫尿意消失。目前暂没有资料证明这种方法可作为独立治疗方式,但这确实是治疗OAB的重要方法。能学会推迟或克服尿急的患者最终可以治愈尿急。

生物反馈疗法:是借助于电子生物反馈治疗仪,使患者有意识的控制平时未予注意的信息,主动进行排尿和控制排尿,以达到治疗目的。现在大部分都是采用现代生物反馈设备应用阴道/肛门感应器,将压力或肌电图活动显示在计算机荧光屏上,作为视觉生物反馈。张晓红等^[8]研究指出生物反馈疗法是一种安全、有效治疗女性压力性尿失禁的方法,对年轻、尿失禁程度轻的患者疗效更好。行为疗法联合药物治疗可以显著提高疗效,适用于不同患者。

4.2 药物治疗

4.2.1 抗毒蕈碱(M受体)类药物 胆碱能神经对维持膀胱的正常收缩起重要作用,临床应用抗毒蕈碱(M受体)类药物治疗OAB患者,症状有部分缓解,表明是合理的,它主要通过阻断相对应的受体结合,来降低膀胱的异常兴奋及抑制逼尿肌不稳定收缩^[9]。但该类物质还能阻断其他受体亚型,在发挥调节膀胱过度活动的同时也引起了一些副作用(尤以口干为著)。目前用于治疗OAB的抗毒蕈碱药物主要包括奥昔布宁、托特罗定、丙哌唯林、索利那新、fesoterodineo(弗斯特罗定)等。

托特罗定:是目前临床治疗OAB的一线药物,主

要作用于M2受体,对M3受体有轻度阻滞作用。对膀胱M受体的选择性比对腮腺M受体的选择性强,因此减轻了口干等副作用。有速释片和缓释片两种类型,研究报道该药对皮肤有不良反应^[10]。曾经有学者认为托特罗定用于前列腺增生的患者有可能引起尿潴留。但研究发现^[11],若患者存在下尿路梗阻,在应用 α 受体阻滞剂治疗后仍有OAB症状的,联合应用托特罗定,能显著改善患者的OAB症状。现在也没有临床证据证明其可以引起尿潴留,因此认为应用托特罗定治疗合并膀胱输出道梗阻(BOO)的OAB患者是安全的。

索利那新:是美国FDA2004年批准上市的治疗OAB尿失禁的新型抗胆碱能药物,对膀胱M受体的高选择性是唾液腺的6.5倍,通过拮抗M受体抑制膀胱逼尿肌收缩,最终改善膀胱感觉功能,同时对逼尿肌不稳定收缩也有一定的抑制作用^[12]。索利那新对膀胱M受体的高选择性,使其在治疗过程中减少了一定的副作用,但严重肾功能不全者及重症肝功能障碍者禁用索利那新。

弗斯特罗定:与传统的胆碱能受体阻滞剂不同,它可以通过各种酶的催化转换为具有活性成分的代谢产物,而不需要依赖细胞色素P450 2D6,血药浓度恒定,生物利用度高,可用于合并肝功能损坏的患者^[13]。有学者进行临床随机对照试验显示,弗斯特罗定治疗组24小时平均排尿次数、24小时尿失禁次数较托特罗定治疗组减少^[14],具有一定的应用前景。

我们在临床工作中还发现罗西维林片可以缓解OAB的症状。此药主要用于缓解各种原因引起的消化系统和泌尿系统疼痛症状。我们在临床通过应用罗西维林片治疗膀胱痉挛性疼痛的同时,发现其能明显缓解患者的膀胱刺激症状。Hoti E^[15]等研究也证实了罗西维林片可通过抑制副交感神经,抑制平滑肌痉挛性收缩及通过调节钙调蛋白抑制肌动蛋白的ATP酶活性,从而抑制钙离子在平滑肌的内流直接松弛平滑肌等作用缓解OAB症状,但其长期临床疗效还有待大规模的临床研究。

4.2.2 外周神经系统类药物 辣椒辣素(CAP)和周树脂毒素(RTX)同属于辣椒素科,通过与辣椒素I型受体结合使膀胱内的无髓鞘感觉神经C纤维脱敏,用于治疗逼尿肌反射亢进引起的神经源性膀胱,而不影响正常的排尿神经反射。研究表明,采用辣椒辣素或RTX膀胱灌注治疗,OAB患者的尿动力学检查有显著改善,排尿次数显著减少,排尿量、膀胱容量明显增加。但在灌注过程中会出现一些副作用如患者耻骨-尿道水平的不适和烧灼感,这种副作用可通过提前灌注利多卡因而预防,对灌注效果无影响。目前虽然辣椒辣素和周树脂毒素治疗神经源性逼尿肌反射亢进及其他下尿路功能障碍都有疗效,但是并没有大规模的临床对照研究。

肉毒毒素(BTX):目前已经发现了7种免疫学上不同类型的肉毒杆菌毒素(botulinum toxin, BTX),包

括 A、B、C1、D、E、F 和 G。A 型和 B 型应用于泌尿外科临床,研究最深入的是 BTX-A。在临床工作中用来治疗肌张力障碍、脑瘫、多汗症等^[16]。有研究显示应用 BTX-A 进行膀胱逼尿肌内注射能增加膀胱容量并能降低排尿阻力,可改善神经源性 OAB 患者的症状。Mouttalib S 等^[17]对长期应用 BTX 注射治疗的患者进行随访,发现尿路感染的几率升高,因此在治疗时要定期复查尿常规等。由于 BTX 不能穿越血脑屏障,不会对中枢神经系统产生副作用^[18-19],但 BTX 治疗 OAB 有发生尿潴留的危险。辣椒辣素、BTX 等方法仅在 OAB 患者症状较严重、其他治疗效果欠佳时使用,其安全性和有效性还有待于进一步验证。

4.2.3 中枢神经系统类药物 目前研究较多的有 5-羟色胺(5-HT)受体阻断剂(包括三环类抗抑郁药)与选择性 α 受体阻断剂。通过研究发现尿道、前列腺和膀胱颈部的平滑肌受体以 $\alpha 1$ 受体为主,应用 $\alpha 1$ 受体阻滞剂可缓解此处平滑肌细胞收缩,并可抑制 5-HT 介导的平滑肌痉挛,从而缓解症状。在由前列腺增生等引起的该病患者中联合应用二者可明显改善 OAB 症状,同时还能减缓疾病的发展和减少并发症^[20]。国内有学者应用 α 受体阻滞剂盐酸坦洛新治疗 OAB 患者,发现它对改善患者的排尿情况与托特罗定相当,可以作为治疗 OAB 的治疗药物或合用药物。

4.2.4 中医药 由于 OAB 的病因复杂,临床治疗又以西药为主,长期观察疗效一般,且副作用大。所以近些年来中医工作者开始探索应用中医技术及中药治疗 OAB 并取得了一定的临床疗效,且较西药毒副作用少。研究证实中医药方法,可减少膀胱痉挛发生率、提高膀胱痉挛缓解率,有效缓解尿频等,并且能增加膀胱容量,且无明显毒副作用及并发症^[21],都体现出中医中药治疗 OAB 的优势,愈来愈为医生重视和患者所接受。

4.3 神经调节 神经调节治疗主要包括外周电刺激、骶神经刺激等。①电刺激:通过电极输出适当频率的电流对参与排尿反射的传入神经、传出神经及效应器的刺激而达到治疗目的的疗法。Goldman HB 等^[22]的临床研究显示电刺激治疗 OAB 疗效显著。但由于电刺激装置的差异,刺激方式、电刺激频率等不统一,其长期疗效仍有待进一步的观察。②骶神经刺激:其可能的机制在于通过刺激控制尿道外括约肌传出神经抑制膀胱收缩,通过刺激传入神经通路抑制脊髓神经通路或更高途径。Bannowsky A 等^[23]通过回顾性分析永久性植入式电极刺激和常规电刺激周围末梢神经治疗 OAB 和慢性尿潴留的尿动力学变化结果,显示植入式电极刺激治疗 OAB 疗效比常规电刺激更明显。

4.4 手术治疗 手术治疗本身给患者带来了进一步的创伤,一般在联合应用药物和行为疗法进行治疗,药物治疗达到最大耐受剂量,疗效仍不满意时考虑应用,适用于严重小容量低顺应性膀胱,对肾功能造成损害者。主要包括膀胱去神经支配术、膀胱扩大成型术和

尿流改道术等。应严格掌握手术指征,结合患者的一般身体情况及症状的轻重,尤其是患者自己的主观意愿。由此可见,虽然 OAB 的治疗方法很多,但由于原发性 OAB 的发病机理不清,目前并没有一套行之有效的治疗方案。通过查阅相关文献,证明抗胆碱能药物是目前治疗 OAB 的一线药物^[24]。但是抗胆碱能药物除了上述的一些副作用外,它还可以突破血脑屏障,给中枢神经系统带来副反应,有学者研究发现其最常见的不良反应是头晕,而意识不清也是副作用之一^[25]。国外研究证明对于合并中枢神经系统疾患的患者可以应用难以通过血脑屏障的达非那新、fesoterodine(弗斯特罗定)等^[26]。尽管如此,抗胆碱能药物也已经达到了一个治疗高原,其临床疗效很难会有大的增加^[27]。另有研究证实膀胱黏膜细胞上的离子通道参与膀胱逼尿肌的收缩与松弛,基于此发现他们应用钙离子通道阻断剂或(和)钾离子通道激动剂来治疗 OAB,也显示出一定的疗效。因此,细胞膜通道类药物也可能成为未来药物治疗 OAB 研究发展的一个目标。另外 $\beta 3$ 受体激动剂可使膀胱内压降低,对改善 OAB 症状有利。 $\beta 3$ 受体激动剂除了直接作用于膀胱逼尿肌外,还可作用于尿路上皮、传出神经及中枢神经^[28]。近来广受关注的米拉贝隆是一种特殊的 $\beta 3$ 受体兴奋剂,可作为抗胆碱类药物的有效替代选择。有研究结果显示,服用米拉贝隆(50 mg 及 100 mg)后出现的便秘等不良反应发生率与托特罗定缓释剂型(4 mg)相似,而服用米拉贝隆后口干的发生率低于托特罗定^[27]。最新研究^[29]指出膀胱黏膜层参与膀胱收缩的外周调控,膀胱黏膜间质细胞通过调控平滑肌钙离子释放影响膀胱收缩,而位于黏膜下层的缝隙连接也可影响膀胱传入刺激的信号改变。这些都可能成为 OAB 新的治疗靶点。

5 小结

膀胱过度活动症在我们临床工作中比较常见,由于其临床症状不典型,常有误诊或漏诊的情况发生。这就要求我们临床医生在工作中注意发现相关症状和体征,及早诊治,解除患者的痛苦。目前 OAB 治疗方法很多,但很难适用于所有患者,药物治疗中主要以抗毒蕈碱(M受体)类药物为主,新的具有器官选择性药物是治疗 OAB 新的发展方向。过去几年的研究表明,行为疗法和药物治疗联合比单一疗法效果好。另外,应加强医患沟通为患者制定个体化的治疗方案,最大限度的改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] 那彦群,叶章群,孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:147-153.
- [2] Abrams P, Artibani W, Cardozo L, et al. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate[J]. Neurourol Urodyn, 2009, 28(4):287.
- [3] Oh SJ, Ku JH, Choo MS, et al. Health related quality of life and sexual function in women with stress urinary incontinence and over-active

bladder[J]. *Int J Urol*,2008,15(1):62-67.

[4] 刘宁,刘春林,冯超,等.托特罗定联合盆底电刺激治疗女性膀胱过度活动症效果观察[J]. *中国综合临床*,2012,28(8):867-869.

[5] 许克新,王建业.膀胱过度活动症的现状及展望[J]. *中华泌尿外科杂志*,2012,33(9):708-710.

[6] Kaya S, Akbayrak T, Beksac S. Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: A randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*,2011,25:327-333.

[7] Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake[J]. *BJU Intl*,2008,102:62-64.

[8] 张晓红,王建六,崔恒.生物反馈盆底肌肉训练治疗女性压力性尿失禁[J]. *中国妇产科临床杂志*,2004,5(1):12-14.

[9] 杨为民,袁晓奕.膀胱过度活动症的诊断与治疗进展[J]. *临床泌尿外科杂志*,2011,26(1):1-3.

[10] Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, et al. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *J Urol*,2009,182(4):1453-1457.

[11] Chapple C, Herschorn S, Abrams P, et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers[J]. *Eur Urol*,2009,56(3):534-541.

[12] 王涛.索利那新治疗膀胱过度活动症 198 例疗效分析[J]. *海南医学*,2012,23(14):75-76.

[13] Malhotra B, Darsey E, Crownover P, et al. Comparison of pharmacokinetic variability of fesoterodine vs. tolterodine extended release in cytochrome P450 2D6 extensive and poor metabolizers[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2011,72(2):226-234.

[14] Kelleher CJ, Dmochowski RR, Berriman S, et al. Sustained improvement in patient-reported outcomes during longterm fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms: pooled analysis of two open-label extension studies[J]. *BJUI*,2012,110(3):392-400.

[15] Hoti E, Censi R, Ricciutielli M, et al. Validation of an HPLC-MS method for rofecoxib tablet dissolution analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*,2008,47(2):422-428.

[16] Hanchanale VS, Rao AR, Martin FL, et al. The unusual history and the urological applications of botulinum neurotoxin[J]. *Urol Int*,2010,85(2):125-130.

[17] Mouttalib S, Khan S, Castel-Lacanal E, et al. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment[J]. *BJU Int*,2010,106(11):1677-1680.

[18] Mehnert U, Birzele J, Reuter K, et al. The effect of botulinum toxin type a on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study[J]. *J Urol*,2010,184(3):1011-1016.

[19] Kulaksizoglu H, Parman Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*,2010,16(8):531-534.

[20] Djavan B, Margreiter M, Dianat SS. An algorithm for medical management in male lower urinary tract symptoms[J]. *Curr Opin Urol*,2011,21(1):5-12.

[21] 李昆城.男性膀胱过度活动症中医治疗进展[J]. *中华实用中西医结合杂志*,2008,21(1):51-54.

[22] Goldman HB, Amundsen CL, Mangel J, et al. Dorsal genital nerve stimulation for the treatment of overactive bladder symptoms[J]. *Neurourol Urodyn*,2008,27(6):499-503.

[23] Bannowsky A, Wefer B, Braun PM, et al. Urodynamic changes and response rates in patients treated with permanent electrodes compared to conventional wire electrodes in the peripheral nerve evaluation test[J]. *World J Urol*,2008,26(6):623-626.

[24] Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, et al. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature[J]. *Int J Clin Pract*,2011,65(5):567-585.

[25] Paquette A, Gou P, Tannenbaum C. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events[J]. *J Am Geriatr Soc*,2011,59(7):1332-1339.

[26] Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, et al. Blood brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder[J]. *Drugs Aging*,2012,29(4):259-273.

[27] Osman NI, Mangera A, Chapple CR. Overactive bladder syndrome: basic mechanisms and current therapy[J]. *Chinese Journal of Urology*,2012,33(9):699-704.

[28] Kullmann FA, Downs TR, Artim DE, et al. Urothelial beta-3 adrenergic receptors in the rat bladder[J]. *Neurourol Urodyn*,2011,30(1):144-150.

[29] 张爱健,刘孝东.膀胱粘膜上皮与膀胱过度活动症关系的研究进展[J]. *国际泌尿系统杂志*,2012,32(5):662-666.

收稿日期:2013-05-07

(上接第 972 页)

行,而且适用于几乎所有疑似肺癌患者,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 刘明强,洪志鹏.肺肿瘤手术治疗的现状与未来[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*,2013,6(1):69-72.

[2] Li M, Liu L, Liu Z, et al. The status of KRAS mutations in patients with non-small cell lung cancers from mainland China[J]. *Oncol Rep*,2009,22(5):1013-1020.

[3] 黄佳,赵晓菁,林皓,等.单向四孔法全胸腔镜肺叶切除术治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*,2013,19(2):125-129.

[4] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*,2010,362(25):2380-2388.

[5] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro-oncology: hopes and disappointments[J]. *Clin Cancer Res*,2008,14(4):957-960.

[6] 张绍武,宁洁.肺泡灌洗液中肿瘤标志物的联合检测在肺癌诊断

中的价值[J]. *现代肿瘤医学*,2011,19(5):908-910.

[7] 凌丽.血清及支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物测定对肺癌的诊断意义[J]. *临床和实验医学杂志*,2009,11(8):13-14.

[8] 戚均超,孟曙芳,周海英.血清和肺泡灌洗液中肿瘤标志物检测对肺癌的诊断价值分析[J]. *放射免疫学杂志*,2009,15(3):284-286.

[9] Jang TW, Oak CH, Chang HK, et al. EGFR and KRAS mutations in patients with adenocarcinoma of the lung[J]. *Korean Intern Med*,2009,24(1):48-54.

[10] Huang W, Hu J, Yang DW, et al. Two microRNA panels to discriminate three subtypes of lung carcinoma in bronchial brushing specimens[J]. *Am Respir Crit Care Med*,2012,186(11):1160-1167.

[11] Mascaux C, Lacs JF, Anthoine G, et al. Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis[J]. *Eur Respir*,2009,33(5):352-359.

[12] Yang Y, Yang Q, Wang X, et al. The role of microRNA in human lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Genet Cytogenet*,2010,200(1):127-133.

收稿日期:2013-09-14

· 预防/保健 中医/康复 ·

2009 ~ 2010 年浙江省东方医院 725 例水痘患者 流行病学资料分析

王猛, 曹毅, 余土根, 孙洁

摘要:目的 对浙江省东方医院 2009 ~ 2010 年收治的水痘患者的病历资料进行回顾性分析, 探讨水痘在该人群中的流行病学情况。方法 通过调阅 2009 年及 2010 年度浙江省中医院电子病历统计门诊就诊患者, 对性别构成、年龄分布、发病时间分布、病例地理位置来源分布以及职业分布等流行病学资料进行整理与分析。结果 2009 ~ 2010 年度水痘报告发病率为 25.10/10 万, 其中 2009 年度为 24.95/10 万, 2010 年度为 25.19/10 万; 水痘患者性别构成为 1.36: 1; 水痘患者年龄分布集中在 6 ~ 9 岁以及 12 ~ 17 岁; 水痘发病时间集中在每年 5 月及 12 月; 水痘在大学生、公司职员及外来流动人员中发病率较高, 分别为 45.51%、18.76% 以及 7.72%; 水痘在本市江干区发病人数偏多, 占总数的 16.48%。结论 应加强本地区水痘疫情监控, 在高危人群中开展疫苗的常规接种, 防止水痘疫情的暴发流行。

关键词: 水痘; 流行病学; 防控

中图分类号: R511.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0991-03

Analysis of epidemiological characteristic of 725 varicella patients in Zhejiang Dongfang hospital in 2009 and 2010 WANG Meng, CAO Yi, YU Tu-gen, et al. Department of Dermatology, Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, 310018, Zhejiang, China

Abstract: Objective To study the epidemiological characteristics of varicella in the year of 2009 and 2010 in Zhejiang Dongfang Hospital by reviewing the medical records. **Methods** Collect the profiles of patients who were reported as varicella in 2009 and 2010 in Hangzhou Dongfang hospital. Analyze the gender composition, age distribution, onset time distribution, geographical distribution and career distribution in patients with varicella. **Results** The reported incidence of varicella in from 2009 to 2010 was 25.10/100 000, in 2009 was 24.95/100 000, in 2010 was 25.19/100 000. The gender composition ratio was 1.36: 1; the age distribution was concentrated at 6 - 9 and 12 - 17; onset time distribution was concentrated at May and December each year; the main population of varicella were university students, young company employee and migrant workers, which were 45.51%, 18.76% and 7.72% respectively. The composition of geographic distribution was relatively higher in Jianggan district, which was 16.48% of total investigated cases. **Conclusion** In order to prevent and control the outbreak of varicella, local monitoring and protective vaccination in high-risk population should be implemented.

Key words: Varicella; Epidemiology; Prevention and control

水痘是一种常见的急性传染性疾病, 病原体为水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV), 传染能力较强, 可通过接触或飞沫传播^[1-2]。冬季及春季为本病的多发季节, 易感人群为儿童, 在学校等教育机构内容易造成流行。水痘的临床表现主要为斑丘疹、水疱和结痂, 而且各期皮疹同时存在^[3-4]。水痘发病后常表现为自限性, 虽然症状较轻, 但也可继发皮肤感染、肺炎及肺炎等, 影响疾病预后, 近年来水痘的发病率有增高的趋势, 且在一些地区出现了爆发流行, 甚至出现了死亡病例^[5], 因此, 对水痘流行病学特征的了解有助于当地疫情的防控。我们将于 2009 ~ 2010 年浙江省东方医院(浙江省中医院下沙院区)就诊的 725 名水痘患者病例资料进行整理, 并对水痘流行病学特征进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 查阅我院 2009 年 1 月—2010 年 12 月期间各科室传染病疫卡, 筛选出报告卡中所有诊断

为水痘的患者病例资料, 对患者年龄、性别、发病时间、病例来源地区、职业、伴发病等病例特征资料进行统计。根据患者发热、典型皮疹以及流行病学接触史等, 并按照彭文伟主编《传染病学》中相关诊断标准对水痘进行诊断^[6]。

1.2 观察指标 按年度(2009 年度指 2009 年 1 月—2009 年 12 月; 2010 年度指 2010 年 1 月—2010 年 12 月)对患病人群基本特征如年龄构成以及性别构成进行统计分析; 按照年龄对各年度病例数构成进行分析; 按照发病时间对各年度病例数进行分析; 分析患病人群的职业特点; 分析患病人群的地区构成特点。

1.3 统计学方法 所有数据均录入统计学软件 SPSS 15.0 中进行分析处理。

2 结果

2.1 病例资料一般情况 2009 年 1 月—2010 年 12 月共报告水痘患者 725 例, 其中男性 418 例, 女性 307 例, 男女性别比为 1.36: 1。发病年龄最小者 4 个月, 最大者 47 岁。2009 年度中位发病年龄为 16.25 岁, 2010 年度中位发病年龄为 16.79 岁。

2.2 2009 ~ 2010 年东方医院水痘流行概况 2009 年

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2011KYA124)

作者单位: 310018 杭州市, 浙江省中医院皮肤科

通讯作者: 王猛, E-mail: hzwangmengdr@163.com

1月—2010年12月2个年度中,全院共报告水痘感染病例725例,年均发病率为25.10/10万。2009年度报告发病例数为367例,年报告发病率为24.95/10万;2010年度报告发病例数为358例,年报告发病率为

25.19/10万。

2.3 地区分布 2009~2010年水痘发病患者来自全市主要8个辖区,按年度地区分布情况详见表1,2009~2010年度江干区水痘发病例数最多。

表1 2009及2010年度水痘患者地区分布(n,%)

年度	例数	上城区	下城区	西湖区	江干区	拱墅区	滨江区	萧山区	余杭区
2009	367	43(11.72)	40(10.90)	45(12.26)	62(16.89)	41(11.17)	42(11.44)	46(12.53)	48(13.08)
2010	358	41(11.45)	38(10.61)	48(13.41)	59(16.48)	43(12.01)	39(10.89)	46(12.85)	44(12.29)

2.4 时间分布 2009年度与2010年度水痘发病时间分布特点相似,均在5月出现第一个高峰,随后发病例数下降,8~10月发病例数全年最少,在12月出现第二个高峰,随后开始下降,是水痘较为典型的春、冬发病例数双峰特点。详见图1。

者中,其发病率可高达90%。水痘在临床上多表现为典型的皮损,且各阶段皮损可以并存,水痘患者是本病的主要传染源,在出现皮损前至结痂后均具有较高的传染性^[7]。目前我国水痘发病率具有逐年升高的趋势,已经成为一项亟需关注的公共卫生问题。

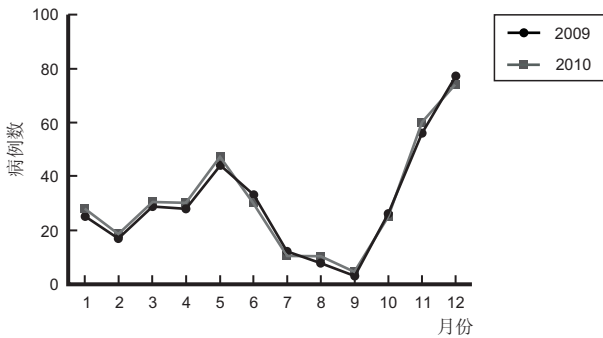


图1 2009年及2010年水痘发病时间分布

本研究中2009~2010年水痘报告发病率为25.10/10万,低于上海市、广州市等经济发达城市既往报道的发病率^[8-9]。既往文献表明,水痘患者男女构成比虽然变化较大,但均以男性发病人数居多,在本研究发现水痘发病人群中,男女性别构成比为1.36:1,与既往文献结果类似,但是否男性较女性对VZV更为易感,尚未见文献报道,且还需与当地人口学资料进行比较。

2.5 年龄分布 水痘发病最小年龄4个月,最大年龄47岁,2009~2010年发病年龄出现6~9岁以及12~17岁两个高峰;2009年度与2010年度发病年龄分布基本相仿。详见图2。

水痘多见于春季及冬季,可能与VZV在干、冷环境下传播有关。本研究发现,水痘全年各月均有发病,但在5月及12月呈现出两个发病高峰,呈典型的“双峰”趋势,与既往文献相符^[10]。杭州虽地处我国南方,但仍为典型的温带气候,四季分明,遂发病的时间分布与文献报道的其他地区类似。水痘发病年龄范围较广,在7个月~76岁均有发病,但在5~7岁以及10~12岁出现两个发病高峰,与VZV的易感人群特征相符合。从水痘发病的地理位置分布来看,我市8个行政区域均有发病,但分布上具有江干区发病人数偏多的特点,应考虑到浙江省东方医院位于下沙经济开发区的地理特点。在水痘的职业分布方面,学生发病人数最多,且以大学生居多,考虑到下沙大学城位于江干区,该特点可能为江干区发病人数偏多的原因之一;再者,下沙区水痘发病病例多集中在大学生及下沙企业职工(多为年轻员工)年龄17~26岁为主,大部分由水痘疫苗接种史,不过疫苗接种有效时限多为8~10年左右,故大学生水痘发生率高也与水痘疫苗超过保护时限有一定相关性。其次外来务工人员,其预防接种史不详,需要提高警惕。再次则为中小学生及学龄前儿童。

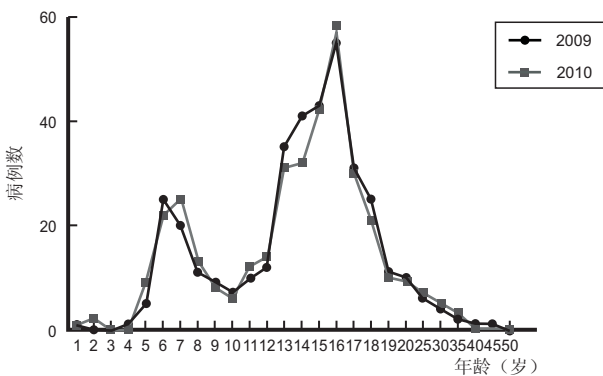


图2 2009年及2010年水痘发病年龄分布

2.6 人群分布 发病人群主要包括学生及公司职员,其中学生500例,占68.97%;公司职员136例,占18.76%。学生中大学生330例,占学生人数的66.00%;中学生16例,占学生总数的3.20%,小学生154例,占学生总数的30.80%。流动人口56例,占7.72%;学龄前儿童20例,占2.76%。

3 讨论

水痘是一种常见的急性呼吸道传染病,其传染性较强,理论上讲,任何未接种水痘疫苗及未感染过水痘的人群均对VZV易感,在具有家庭密切接触史的易感

在对水痘发病流行病学特征进行初步分析后,为进一步防控水痘的发病,我们提出以下防控建议:①进一步深化水痘预防控制的科普宣传。应对群众进行水痘基本知识及防控基本措施的科普宣传,(下转第996页)

· 预防/保健 中医/康复 ·

辨证使用参附、参麦注射液对扩张型心肌病心力衰竭患者6分钟步行试验、BNP、hsCRP的影响

俞梅,许逸飞,吕淑敏,房溶娟,郑淳理

摘要:目的 观察辨证使用参附、参麦注射液对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能的影响。方法 采用病例对照研究方法,将93例扩张型心肌病心力衰竭患者分为3组,符合心阳亏虚型进入A组,在西医常规治疗基础上加用参附注射液。符合气阴两虚型进入B组,在西医常规治疗基础上加用参麦注射液。C组仅用西医常规抗心衰治疗。观察3组患者治疗前后血压、心率、6分钟步行试验、血B型脑钠肽(BNP)浓度、高敏C反应蛋白的变化。结果 治疗2周后,A组、B组在控制血压与心率,降低B型脑钠肽与高敏C反应蛋白,改善6分钟步行试验方面明显优于C组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对扩张型心肌病心力衰竭患者辨证联合使用参附、参麦注射液,可降低脑钠肽与高敏C反应蛋白,改善亚极量运动能力,有效改善心功能。可能机制为控制心率、调节心脏神经内分泌、增强心肌收缩力等。

关键词:参附注射液;参麦注射液;扩张性心肌病;心力衰竭;B型脑钠肽

中图分类号: R542.2 R28 R541.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0993-04

Effects of dialectical use of Shenfu, Shenmai injection on 6-minute walk, B-type natriuretic peptide and high-sensitive C-creative protein in patients with heart failure by dilated cardiomyopathy YU Mei, XU Yi-fei, LV Shu-min, et al. Department of Cardiology, Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing 312000, Zhejiang, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy on 6-minute walk, B-type natriuretic peptide, high-sensitive C-creative protein of dialectical use of Shenfu Injection and Shenmai Injection in patients who have dilated cardiomyopathy (DCM) with heart failure. **Methods** Ninety-three cases of dilated cardiomyopathy patients with heart failure were divided into three groups. All patients received conventional western medicine treatment. Patients who had traditional Chinese medicine syndromes of deficiency of heart yang were divided into group A. Group A plus Shenfu Injection on the basis of above treatment. Patients who had traditional Chinese medicine syndromes of deficiency of qi-yin were divided into group B. Group B plus Shenmai Injection on the basis of above treatment. Group C only received conventional western medicine treatment. Before and after treatment, 6-minute walk, heart rate, blood pressure and B-type natriuretic peptide (BNP), high-sensitive C-creative protein (hsCRP) were observed. **Results** After 2 weeks, compared with group C, patients in treatment group A and B were benefited clinically, as shown by an improvement in blood pressure, heart rate, and 6-minute walk, B-type natriuretic peptide, high-sensitive C-creative protein (hsCRP). **Conclusion** Shenfu Injection and Shenmai Injection produced clinical and hemodynamic improvement in patients who have heart failure with dilated cardiomyopathy, they improved submaximal exercise tolerance. Their possible mechanisms may be benefited by the control of heart rate, neuroendocrine regulation of the heart and enhanced myocardial contractility.

Key words: Shenfu injection; Shenmai injection; Dilated cardiomyopathy; Heart failure; B-type natriuretic peptide (BNP)

尽管近年来国内外心脏同步化治疗(CRT)技术发展迅速,对于心电图上QRS波不宽的扩张型心肌病国外采用心脏移植等方法,但医疗费用昂贵,又有排异反应等忧虑,无法普及,故至今尚无满意的治疗方法。目前国内对中成药注射剂的辨证应用普遍认识不足且不规范,本文观察辨证使用参附注射液、参麦注射液对扩张型心肌病心力衰竭患者6分钟步行试验与B型脑钠肽(BNP)浓度、高敏C反应蛋白(hsCRP)等的影响,探讨其临床疗效及可能机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①参照2007年中国心肌病诊断与治疗建议工作组制订的《心肌病诊断与治疗建议》中

符合扩张型心肌病诊断标准;②体表心电图提示任何导联QRS波宽度小于120ms;③心力衰竭符合1971年Framingham心衰诊断标准,NYHA心功能分级II~IV级者;④6分钟步行试验小于450m、脑钠肽(BNP)浓度大于400pg/ml;⑤射血分数小于40%;⑥中医心力衰竭证候辨证标准:a.心阳亏虚型:胸闷、心悸、气喘,动则加重,畏寒肢冷,气短、疲倦乏力,尿少、腹胀、肢体水肿、咳泡沫状痰;自汗,烦躁不安;舌质淡红或黯淡绛紫、虚胖,或伴齿印,舌苔薄白滑,脉结代或沉细或细数。b.气阴两虚型:胸闷气喘,心悸,动则加重,乏力自汗,两颧泛红,口干舌燥,五心烦热,失眠多梦,或伴发绀;舌红少苔,或紫暗,伴瘀斑,脉沉细、虚数、或涩、结代。

1.1.2 排除标准 ①体表心电图提示任何导联QRS波宽度大于120ms,呈完全性左束支传导阻滞型及房室分离者,预计CRT高反应或超反应者;②恶性肿瘤;③出血性疾病;④正在进行其他药物临床试验者;⑤精

作者单位:312000 浙江省中医药大学附属绍兴中医院心内科(俞梅,房溶娟,郑淳理);310006 浙江省中医药大学附属浙江省中医院心内科(许逸飞,吕淑敏)

通讯作者:俞梅,E-mail:yujia88658206@163.com

神异常患者,过敏体质,及对多种药物过敏者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦伴心源性休克,或恶性心律失常、高度房室传导阻滞、急性心肌梗死、急性心功能不全、心包压塞、肺栓塞、未得到控制的高血压($>160/90$ mm Hg, $1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$)患者,心力衰竭伴未控制的感染。

1.1.3 剔除病例标准 未按规定用药,无法判定疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.2 疗效评定标准 根据1999年中国中医药出版社《常见疾病的诊断与疗效判定(标准)》进行疗效评定:

①显效:临床症状、体征完全缓解,心功能改善2级或以上;②有效:临床症状、体征部分缓解,心功能的改善程度为1级;③无效:临床症状体征及心功能无改善或恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

表1 3组扩张型心肌病心力衰竭患者的一般资料

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女,例)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	心率 (次/min)	6分钟步行 试验(m)	高敏C反应 蛋白(mg/L)	病程 (年)
A组	33	40 \pm 13	16/17	92 \pm 15	75 \pm 13	107.4 \pm 8.9	376.33 \pm 7.93	23.28 \pm 3.05	5.4 \pm 3.0
B组	30	39 \pm 13	13/17	98 \pm 19	69 \pm 12	108.9 \pm 5.3	378.29 \pm 6.63	21.65 \pm 2.09	5.3 \pm 3.6
C组	30	38 \pm 12	14/16	95 \pm 13	70 \pm 15	105.6 \pm 7.9	380.59 \pm 9.24	20.98 \pm 3.13	5.2 \pm 2.8

注:A组为心阳亏虚型,B组为气阴两虚型,C组为心血瘀阻型。

1.4 诊疗方法

1.4.1 治疗方法 3组患者入院后经仔细询问病史及伴随用药情况,详细体格检查,行NYHA分级,6分钟步行试验,经胸超声心动图检查,并行血、尿常规、肝肾功能、电解质、脑钠肽、高敏C反应蛋白、X线胸片及心电图等检查。3组患者均予去除诱因、休息、限钠、利尿、吸氧、应用洋地黄、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等常规抗心衰治疗。适当选用抗血小板药如阿司匹林或氯吡格雷,或抗凝血药低分子肝素或华法林等,心衰严重、顽固、持续者短期合用多巴胺受体激动剂(多巴胺、多巴酚丁胺)或磷酸二酯酶抑制剂。符合心阳亏虚型中医辨证诊断的患者签署知情同意后进入A组。A组患者在西医常规治疗基础上加用参附注射液(由雅安三九药业有限公司生产,批号Z20043117,规格为50 ml)50 ml静脉滴注,1次/d。符合气阴两虚型中医辨证诊断的患者签署知情同意后进入B组。B组患者在西医常规治疗基础上加用参麦注射液(由正大青春宝药业有限公司生产,批号Z33020019,规格为50 ml)50 ml静脉滴注,1次/d。C组仅用上述西医常规抗心衰治疗。2周为1个疗程。本研究符合医学伦理学标准,所有治疗获得患者或其家属知情同意。

1.4.2 观察方法 运动耐量评估采用亚极量运动试验——6分钟步行试验,方法如下:受试者在30 m的走廊由一端走向另一端,在指定的6 min内记录行走的最大距离,在初选时进行2次步行(间隔时间在1 h以上),在基准期再至少步行2次,若4次距离的差异在10%以内,则4次结果可作为基础值,差异 $>10\%$ 则需要增加1次试验。

1.3 研究对象 选取2008年3月—2012年9月收治的扩张型心肌病患者93例,均排除缺血性心肌病、肺源性心脏病、慢性阻塞性肺病等。其中男性43例,女性50例;年龄24~72岁,平均(39 \pm 12)岁;病程0.8~13年,平均(5.6 \pm 3.3)年。其中特发性扩张型心肌病13例,酒精性扩张型心肌病23例,糖尿病性心肌病24例,病毒性心肌炎后扩张型心肌病30例,伴内分泌疾病者9例,伴高尿酸血症15例,合并血脂异常者19例。将93例扩张型心肌病心力衰竭患者分为3组,符合心阳亏虚型33例进入A组,符合气阴两虚型30例进入B组,其余30例心血瘀阻型患者为C组。

3组患者的临床资料见表1,3组患者在年龄、性别、病情、病程等方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。

血B型脑钠肽(BNP)测定:EDTA抗凝的静脉血2 ml,立即送检,使用BNP快速检测仪检测,B型钠尿肽测定采用免疫发光法(RIA)检测,应用I2000免疫分析仪,试剂盒为雅培试剂。

高敏C反应蛋白(hsCRP)测定应用:抽取静脉血2 ml,待凝固后吸取血清,采用免疫比浊法,应用拜耳1650生化分析仪,试剂盒为宁波美康试剂。

1.5 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件分析资料,计量资料组与组之间的比较用 t 检验或one way ANOVA比较,计量资料由($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床观察指标的变化 3组患者治疗前后观察心率、血压、B型脑钠肽、6分钟步行试验及高敏C反应蛋白等变化,其中A组和B组心率下降较C组更明显,联合应用中药注射剂组心率控制较C组满意,A、B组患者治疗前最快心率达110次/min以上,治疗后平均心率小于80次/min,A、B组患者心悸等不适症状改善较C组快。A、B组患者收缩压与舒张压提高较C组更明显,A、B组患者B型脑钠肽及高敏C反应蛋白下降较C组更明显,6分钟步行试验3组患者均有提高,但是A组和B组较C组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表2~4。

2.2 3组患者疗效 详见表5。3组间用one way ANOVA比较统计学方法。

3 讨论

扩张型心肌病以左心室扩大,心室壁变薄,收缩泵功能衰竭(射血分数小于0.5)为特征。其病因复杂,

目前尚无特效治疗。Netherlands heart J发表的特发性扩张型心肌病病因与治疗思路中,提到病因有以下可能:遗传、免疫介导、病毒感染、中毒与代谢、心动过速。其中病毒感染直接对心肌细胞造成损伤以及其诱导的自身免疫损伤在这个演变过程中发挥着重要的作用^[1],尤其是自身免疫机制。扩张型心肌病患者不仅存在心肌细胞功能障碍,还伴有心肌细胞丧失,这种丧失由两种机制引起:细胞坏死(necrosis)和细胞凋亡(apoptosis)。去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ的细胞毒性作用导致心肌细胞坏死;心肌细胞周期功能紊乱,血管紧张素Ⅱ和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)刺激心肌细胞生长,均可导致心肌细胞凋亡^[2]。心衰时交感自主神经活性持续增强,许多蛋白转为胚胎型异构蛋白,这种胚胎型基因的再表达,使有些正常基因的表达发生改变,促使心肌细胞凋亡,可能参与心室重构。高浓度去甲肾上腺素长期刺激促进末期分化的心肌细胞生长,造成心肌缺氧状态,其间 β_1 、 α_1 受体参与心肌细胞凋亡,可能与心衰进展有关。洋地黄、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等药物治疗扩张型心肌病心力衰竭时具有局限性,且部分患者疗效不佳。中医中药属中华民族的瑰宝,常常对现代医学棘手的问题起到补充作用。动物实验证实:人参皂甙Gs-Rbl改善慢性心力衰竭大鼠心肌重构效应中,Gs-Rbl可通过下调TGF- β_1 、CTGF、ET-1等蛋白和mRNA等介导其保护作用,影响基质金属蛋白酶的表达,抑制心肌I、III型胶原纤维增生,防治心室重构的发生^[3]。

表2 3组扩张型心肌病心力衰竭患者临床体征变化

组别	例数	时间	心率(次/min)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)
A组	33	治疗前	107.4 ± 8.9	92 ± 15	75 ± 13
		治疗后	70.5 ± 6.3 ^{ab}	106 ± 13 ^{ab}	84 ± 16
B组	30	治疗前	108.9 ± 5.3	98 ± 19	69 ± 12
		治疗后	75.3 ± 6.9 ^{ab}	109 ± 11 ^{ab}	79 ± 17
C组	30	治疗前	105.6 ± 7.9	95 ± 13	70 ± 15
		治疗后	85.9 ± 9.3	102 ± 10	76 ± 12

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与C组比较,^b $P < 0.05$ 。

表3 3组扩张型心肌病心力衰竭患者6分钟步行试验变化(m)

组别	例数	治疗前	治疗后
A组	33	376.33 ± 7.93	469.95 ± 8.68 ^{ab}
B组	30	378.29 ± 6.63	446.68 ± 9.36 ^{ab}
C组	30	380.59 ± 9.24	426.56 ± 8.99 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与C组比较,^b $P < 0.05$ 。

中医学认为,慢性充血性心力衰竭属于“心悸”、“怔忡”、“痰饮”、“喘症”、“水肿”等范畴,早在《素问·逆调论》曰:“夫不得卧,卧则喘着,是水气之客也”。这里所指的卧则喘着是心力衰竭的表现,当时已认识到心衰与水气有关,与现代医学所指的心力衰竭存在水钠滞留的病理生理机制是一致的。《金匱要略》中提

到:心水者,其身重而少气,不得卧,烦而躁,其人阴肿;逆倚息,短气,不得卧,其形如肿,谓之支饮。心衰的发生多由于先天不足、年老体衰、外邪入侵、饮食偏嗜等因素导致心气衰弱、气不行血、血不利则为水,痰水互结,损及心阳、心阴,心衰的病位在心,病变涉及肺、肝、脾、肾。其病机为本虚标实之证,本虚为气阴虚、心阳虚,随着病情发展甚至出现阴阳两虚;标实为外邪、血瘀、水湿、痰饮,虚实夹杂,贯穿于心衰之始终。参附注射液是来源于经典方参附汤的中药注射剂,其主要成分为人参皂甙和乌头碱类物质,具有益气温阳之功效。卢英霞等应用参附注射液治疗充血性心力衰竭患者,发现能有效改善患者临床症状,增加左室射血分数,改善心功能^[4],与本组结果有相似之处。参麦注射液源于《症因脉治》的参麦饮,具有益心气、养心阴、平衡五脏之作用,主要成分为人参皂甙、麦冬。参麦注射液用于心力衰竭治疗的机制与改善心肌舒缩功能、改善血流动力学、增强心肌收缩力,改善心肌缺血,改善心脏功能^[5]等有关。动物实验证实参麦注射液可使心力衰竭犬炎性细胞因子水平下调,可直接减少高浓度的炎性细胞因子对心脏的毒性作用,减轻其促使心室重构的不良影响,从而在改善心功能的同时延缓心衰的进展与恶化,具有一定的心脏保护作用^[6]。

表4 3组扩张型心肌病心力衰竭患者B型脑钠肽、高敏C反应蛋白变化

组别	例数	B型脑钠肽(pg/ml)		高敏C反应蛋白(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	33	1289.25 ± 396.40	826.88 ± 286.16 ^{ab}	23.28 ± 3.05	13.39 ± 2.29 ^{ab}
B组	30	1235.69 ± 405.33	845.67 ± 289.69 ^{ab}	21.65 ± 2.09	13.63 ± 3.59 ^{ab}
C组	30	1095.34 ± 318.6	926.89 ± 246.65 ^a	20.98 ± 3.13	16.59 ± 2.83 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与C组比较,^b $P < 0.05$ 。

表5 3组扩张型心肌病心力衰竭患者疗效比较(n,%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
A组	33	23(69.69)	8(24.24)	2(6.06)	31(93.94) ^a
B组	30	20(66.67)	7(23.33)	3(10.00)	27(90.00) ^a
C组	30	16(53.33)	8(26.67)	6(20.00)	21(80.00)

注:与C组比较,^a $P < 0.05$ 。

SHIFT研究证实:静息心率增高与心血管事件风险增高呈正相关,减慢心率可改善心力衰竭患者的预后。本组结果表明辨证使用中成药的患者,较西医常规治疗患者疗效更好,其原因可能与控制心率相关。尽管目前中成药注射液的作用机理尚未完全明确,参附、参麦注射液属多靶点、多层次作用药物。参附注射液对心率的影响表现为双向作用,既可减慢心率,又可提高窦房结房室结兴奋性而加快心率。人参皂甙、乌头类生物碱能减慢心率,降低脑及外周血管阻力,降低心脏负荷,减少心肌耗氧量。参麦注射液可提高迷走神经张力,抑制交感神经兴奋性,故而减慢心率,改善心力衰竭患者预后,使扩张型心肌病心力衰竭患者受益。

B型脑钠肽是脑钠肽系统中5种结构相似的肽类之一,它可以敏感地反映左心室收缩与舒张功能,能客观准确地评估心脏功能。B型脑钠肽越高,慢性心力衰竭患者心血管事件的风险影响越大^[7]。联合应用参

附、参麦注射液组较西医常规治疗组 BNP 下降更明显 ($P < 0.05$), 可见联合应用参附、参麦注射液对扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效优于西医常规治疗。其主要原因可能是中成药的辨证施治, 我们对心阳亏虚型患者联合应用参附注射液, 利用其益气温阳之功效, 气阴两虚型患者联合应用参麦注射液, 具有养阴益气的作用, 使患者受益。

现代研究表明, 心衰与炎症反应明确相关^[8-9]。高敏 C 反应蛋白 (CRP) 是由肝脏产生的急性期反应蛋白, 李南等^[10] 观察到参附注射液能有效降低缺血性心肌病合并心功能不全患者炎症标志物, 与本组结果有相似性。其机制可能是参附注射液在改善心功能的同时, 能进一步调节神经—细胞因子, 抑制炎症因子激活、释放, 进而使炎症标志物 CRP 浓度下降。张建峰等^[11] 观察到参麦注射液对某些心力衰竭患者 hsCRP 明显降低, 起到调节心脏内分泌、减少炎症反应, 从而达到改善心功能的作用, 这与本组结果相似。

在常规西医治疗基础上, 辨证地联合使用参附、参麦注射液治疗扩张型心肌病心力衰竭患者, 在控制血压与心率、降低脑钠肽与高敏 C 反应蛋白, 改善极量运动能力等方面明显优于常规西医治疗。其可能机制为控制心率、调节心脏神经内分泌、增强心肌收缩力等值得进一步探讨。但由于样本量偏少, 研究对象随访时间较短, 其结果具有一定的局限性, 值得临床进一步观察研究。

参考文献

[1] Hazebroek M, Dennert R, Heymans S. Idiopathic dilated cardiomyopa-

thy: possible triggers and treatment strategies [J]. Netherlands heart J, 2012, 20(7-8): 332-335.

[2] Hori M, Yamaguchi O. Is tumor necrosis factor- α friend or foe for chronic heart failure? [J]. Circulation Research, 2013, 113(5): 492-494.

[3] 孔宏亮, 宋丽杰, 李占全, 等. 人参皂甙 Rb1 对阿霉素心力衰竭大鼠致心脏纤维化因子表达的影响 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2012, 32(1): 26-29.

[4] 卢英霞, 段立萍, 王俊义. 参附注射液治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察 [J]. 国际中医中药杂志, 2012, 34(7): 640-642.

[5] 马晓华, 杜书章, 张晓坚. 参麦注射液治疗充血性心力衰竭的 Meta 分析 [J]. 中华临床医师杂志电子版, 2012, 6(17): 5175-5180.

[6] 王恒和, 毛静远, 张振鹏, 等. 参麦注射液对心衰犬肿瘤坏死因子 α 、白介素-1 β 、白介素-6 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 105-107.

[7] 邓新桃, 石桂良, 王如兴, 等. B 型脑钠肽对慢性心力衰竭患者预后的影响 [J]. 中华心血管杂志, 2012, 40(6): 462-466.

[8] Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart "in flame"? A translational view on inflammation in heart failure [J]. Basic Research Cardiol, 2013, 108(4): 356.

[9] Cialdella P, Pedicino D, Gustapane M, et al. Inflammatory markers in heart failure: hype or hope? [J]. J Cardiovasc Med, 2013, 14(5): 342-350.

[10] 李南, 高海, 段小春. 参附注射液对缺血性心肌病合并心功能不全患者的临床疗效及其对炎症因子的影响 [J]. 中国医药, 2013, 8(6): 727-729.

[11] 张建峰, 周东. 参麦注射液对慢性心力衰竭患者血浆疗效观察 [J]. 中国热带医学, 2012, 12(4): 468-470.

收稿日期: 2013-12-05

(上接第 992 页)

提高其在水痘疫情的认知程度, 在水痘发病后应做好隔离措施, 以限制 VZV 在易感人群中的进一步传播。散居儿童家长应提高警惕, 及时做好子女疫苗接种工作; ②应加强学校及等人口密集型设施内的疫情监测及处置工作。由于下沙大学生及外来务工人员聚集生活特点, 学生中具有较高的水痘发病率, 导致水痘发生易小范围爆发流行, 故学校及企业要高度重视, 做到及早发现隔离诊治, 以避免疫情扩散。在各学校内应积极开展主动搜寻上报水痘患者及晨检制度, 及时发现书都患者; 对相关人员进行基础知识及疫情控制的系统培训, 仅最大可能避免水痘疫情在上述设施内的暴发流行; ③做好水痘疫苗接种工作。目前水痘疫苗是最有效、最经济的手段^[11-12], 应在知情同意及自觉自愿的基础上对公共开放疫苗接种服务, 在特别是在水痘高发年龄阶段及水痘高发人群, 如学生及儿童, 以及水痘高发职业, 如乘务人员及外来务工人员中开展此项服务。

参考文献

[1] 徐国海. 水痘 34 例误诊分析 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2013, 40(2): 144.

[2] 周颖, 林思炜, 廖宝林, 等. 广州地区 92 例成人水痘患者流行病学、临床及实验室特征分析 [J]. 中华实验和临床感染病学杂志 (电子版), 2013(5): 705-708.

[3] 孟毅, 于海柱, 张士清, 等. 北京市房山区 2008-2010 年水痘暴发疫情流行病学分析 [J]. 武警医学, 2012, 23(2): 108-110.

[4] 韩丽丽. 2005~2010 年水痘患儿 1405 例流行病学及临床特征分析 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(6): 734-736.

[5] 吴雪梅, 吴丽娟, 陈章, 等. 成人重症型水痘死亡患者临床检验资料回顾性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2337-2339.

[6] 胡根彪. 银翘散合六一散加减治疗水痘 112 例临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(8): 574.

[7] 李秀梅. 播散型水痘患者 28 例的护理分析 [J]. 吉林医学, 2014, 35(3): 661.

[8] 冯冉, 李印东, 李长青, 等. 北京市顺义区 2006~2009 年水痘流行病学分析 [J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(5): 638-641.

[9] 陈光艳, 李功理, 黎燕君, 等. 广州番禺区 2005—2011 年水痘流行病学特征分析 [J]. 公共卫生与预防医学, 2013, 24(1): 16-18.

[10] 沈玲玲, 孙永红, 褚庆平, 等. 2006—2012 年徐州市水痘疫情流行病学分析 [J]. 江苏卫生保健, 2013, 15(5): 19-20.

[11] 潘兴强, 马瑞, 许国章, 等. 水痘疫苗免疫效果的病例对照研究 [J]. 浙江预防医学, 2013, 25(5): 37-38.

[12] 刘俊, 肖绍坦, 费怡, 等. 儿童两剂水痘疫苗接种的研究进展 [J]. 上海预防医学, 2013, 25(8): 473-476, 477.

收稿日期: 2014-02-11

· 预防/保健 中医/康复 ·

输入性恶性疟 28 例流行病学及临床特征分析

王宗义, 练祥, 蒋素文, 胡爱荣

摘要: 目的 探讨输入性恶性疟的流行病学及临床特征。方法 回顾性分析 2008 年 1 月—2013 年 6 月诊治的 28 例患者的临床资料。结果 6 例有缅甸, 22 例有非洲旅居史且无明显的流行季节特征; 以中、高热为主且热型各异, 16 例有寒战、发热、出汗典型经过, 其他为畏寒和寒战、肌肉酸痛、消化道症状; 体征主要为贫血, 皮肤和巩膜黄染, 肝、脾肿大; 实验室检查主要为血小板 (PLT) 减少和红细胞比容 (Hct) 降低, 乳酸脱氢酶 (LDH)、C-反应蛋白 (CRP)、D-二聚体和降钙素原 (PCT) 升高; 恶性疟组与健康对照组比较, 白细胞、PLT、血红蛋白、Hct 下降及 LDH、CRP、D-二聚体、PCT 升高和肝功能异常的差异有统计学意义; 本组患者误诊率 85.7%。结论 输入性恶性疟无明显的流行季节特征, 临床表现复杂易误诊, PLT 减少、Hct 降低、LDH、CRP、D-二聚体及 PCT 升高可能是早期诊断的重要线索。

关键词: 输入性恶性疟; 流行病学; 临床特征; 诊断; 治疗

中图分类号: R531.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0997-03

Epidemiological study and clinical analysis of 28 cases with imported malignant malaria WANG Zong-yi, LIAN Xiang, JIANG Su-wen, et al. Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Ninghai County, Ninghai 315600, Zhejiang, China

Abstract: Objective To explore the epidemiological and clinical characteristics of 28 cases with imported malignant malaria. **Methods** The clinical data were analyzed retrospectively from January 2008 to June 2013. **Results** Of the 28 cases, 6 cases had living history in Myanmar and 22 cases in Africa. There were no seasonal characteristics. Varying degrees of fever were found in all patients, the most was middle and high fever. Others were chills and shivering, muscle aches, gastrointestinal tract symptoms, anemia, jaundice, splenomegaly and hepatomegaly. The laboratory abnormalities were thrombocytopenia, hematocrit (Hct) decreased, elevated lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), D-dimer and procalcitonin (PCT). Compared with two groups, there were statistically significant differences in the decreases of WBC, PLT, Hb, Hct and the rises of TBiL, ALT, AST, LDH, CRP, D-dimer and PCT. The misdiagnosis rate was 85.7%.

Conclusion There is no obvious seasonal characteristics and the clinical manifestations are not typical which is easy to be misdiagnosed. These changes including thrombocytopenia, decreased Hct, elevated LDH, CRP, D-dimer and PCT may be important clues for early diagnosis.

Key words: Imported malignant malaria; Epidemiology; Clinical characteristics; Diagnosis; Treatment

疟疾是由人类疟原虫感染引起的虫媒传染病, 世界上仍有 100 多个国家为流行区, 以非洲和东南亚最为严重^[1]。近年来随着国际贸易的增加, 归国人员输入性恶性疟日益增多^[2]。而恶性疟发作不规则、进展迅速、严重并发症多、极易误诊^[3]。现对 28 例输入性恶性疟的流行病学及临床资料进行分析, 旨在提高对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 临床资料 来自宁波地区 2008 年 1 月—2013 年 6 月收治的 28 例患者, 均为男性, 年龄 19~55 (39.6 ± 12.5) 岁, 均为出国劳务人员。另选取 20 例健康志愿者作对照组, 均为男性, 年龄 18~56 (40.1 ± 11.2) 岁。2 组间年龄及性别构成无统计学差异。诊断标准: 首先依据《疟疾诊断标准》(WS259-2006) 明确疟疾诊断, 然后确定是否为输入性疟疾^[3]。治愈标准: 体温正常, 临床症状明显好转, 连续 2 次血涂片查疟原虫阴性, 血

红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT) 回升^[4]。

1.2 病原学检测 末梢血涂片吉氏染色后镜检, 厚血膜片查原虫及其密度, 薄血膜片查原虫形态, 发现小滋养体。

1.3 研究方法 制定个案调查表进行流行病学调查并分析症状、体征、实验室检查、药物治疗及转归。

1.4 统计学方法 所有资料以 SPSS 17.0 统计软件处理, 外周血白细胞 (WBC) 及 PLT 水平进行对数转换, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布资料采用非参数检验; 率的比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学特征 患者病前均有国外旅居史, 居住时间 1 月~2 年不等, 均有当地蚊虫叮咬史, 回国后无其他疫区居住史; 非洲 22 例 (安哥拉 18 例, 尼日利亚、马里、尼日尔、喀麦隆各 1 例), 缅甸 6 例。发病时间及月份: 2008~2013 年依次为 2、3、3、4、6 及 10 例; 1~4 月、7 月、9 月、10 月及 12 月份依次为 4、6、4、2、2、4 及 4 例。

2.2 临床表现 患者均不同程度发热, 以中、高热为主 (78.6%)。热型各异: 稽留热和不规则热各 10 例, 间歇热 8 例。其他主要表现为畏寒、寒战 (100%), 出汗 (78.6%), 肌肉酸痛 (50%), 胃肠消化道症状

基金项目: 浙江省宁波市优秀中青年卫技人才项目 (2011-145); 宁波市领军和拔尖人才项目 (2012-131)

作者单位: 315600 浙江省宁海县第一医院感染科 (王宗义); 315700 浙江省象山县第一人民医院感染科 (练祥); 315010 浙江省宁波市第二医院感染科 (蒋素文, 胡爱荣)

通讯作者: 胡爱荣, E-mail: huairong6666@126.com

(57.1%)。有寒战、发热、出汗典型发作经过的16例(57.1%)。体征主要为贫血(35.7%),皮肤、巩膜黄染(35.7%),肝、脾肿大(28.6%,42.9%)。

2.3 实验室检查结果 少部分患者WBC减少(28.6%);绝大部分患者PLT减少(92.9%),最低 $12.2 \times 10^9/L$;Hb下降10例(35.7%),其中重度贫血($< 60 g/L$)6例;红细胞比容(Hct)降低22例(78.6%),最低19.3%。肝功能异常10例(35.7%),其中总胆红素(TBiL)最高 $85.5 \mu mol/L$,丙氨酸氨基

转氨酶(ALT)最高1720 IU/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)最高409 IU/L;乳酸脱氢酶(LDH)升高28例(100%),最高829 IU/L。肾功能异常6例(21.4%)。CRP升高22例(78.6%),最高162 mg/L。D-二聚体升高26例(92.9%),最高23 940 $\mu g/L$ 。PCT升高28例(100.0%),最高67.7 ng/mL。恶性疟组与健康对照组比较,WBC、PLT、Hb、Hct下降及TBiL、ALT、AST、LDH、CRP、D-二聚体、PCT升高差异有统计学意义。见表1。

表1 恶性疟组与健康志愿者实验室检查指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC(Log10)	PLT(Log10)	Hb(g/L)	Hct(%)	TBiL($\mu mol/L$)	ALT(IU/L)
恶性疟组	28	9.68 \pm 0.13	10.62 \pm 0.34	103.64 \pm 32.08	31.20 \pm 8.27	41.19 \pm 32.56	206.29 \pm 457.31
对照组	20	9.78 \pm 0.06	11.33 \pm 0.07	155.20 \pm 9.06	41.40 \pm 3.14	12.68 \pm 1.96	33.32 \pm 5.72
统计值		$t = 3.005$	$t = 8.979$	$t = 6.847$	$t = 5.046$	$Z = 4.007$	$Z = 2.086$
P值		0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.037

组别	例数	AST(IU/L)	LDH(IU/L)	CRP(mg/L)	D-二聚体($\mu g/L$)	PCT(ng/ml)
恶性疟组	28	82.36 \pm 109.53	523.93 \pm 197.58	64.86 \pm 48.54	4063.64 \pm 6101.40	13.12 \pm 24.39
对照组	20	23.40 \pm 6.05	176.38 \pm 39.10	5.41 \pm 1.82	114.56 \pm 37.55	0.20 \pm 0.11
统计值		$Z = 4.166$	$Z = 4.899$	$Z = 4.409$	$Z = 4.724$	$Z = 3.877$
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 恶性疟患者外周血涂片结果 所有患者末梢血涂片均见恶性疟原虫,部分患者原虫密度达30万/ μl 。见图1,2(见封三)。

2.5 并发症及误诊情况 并发脑型疟及肾功能不全各4例,黑尿热及肺部感染各2例。误诊24例(85.7%);误诊为肾综合征出血热8例,病毒性脑炎、病毒性肝炎及细菌感染各4例,伤寒及上呼吸道感染各2例;误诊时间1~15 d,平均(4.2 \pm 2.5) d。

2.6 治疗及转归 脑型疟予磷酸咯奈啉静脉滴注;其余患者均予双氢青蒿素哌喹片,4片/d,总疗程2 d;同时给予积极的对症支持治疗。20例患者在服药后48 h内,7例在72 h内体温恢复至正常,1例脑型疟患者死亡。

3 讨论

有资料显示,气候因素影响疟疾发病率变化^[5]。宁波地区为北亚热带气候区,属低流行地区;而非洲和东南亚为热带气候区,属高发区,尤其是安哥拉^[6]。患者从无疟疾区域前往高流行地区,几乎没有免疫力,极易感染且临床症状重。输入性恶性疟无明显的流行季节特征;由于时间和地域差异,本组资料以冬春季发病为主;故对于有赴疟疾高发区旅居史且在本地无蚊虫的季节就诊的畏寒、发热患者,应考虑疟疾可能。

恶性疟原虫可侵袭任何年龄红细胞(RBC),血液中原虫密度很高,极易黏附于微血管内皮细胞,引起微血管堵塞及损伤,局部血液循环障碍,促凝物质释放,PLT聚集、消耗,血栓形成,为不透明的“红细胞微生物血栓”^[1,7]。此病理改变可发生于脑、肝、肺、肾等重要脏器,且恶性疟原虫在RBC内繁殖周期短,因此患者机体反应剧烈,临床表现复杂、症状不典型且症状重^[7]。本组患者均出现畏寒、寒战及发热并以中、高热

为主;有典型发作经过的只占57.1%,常为稽留热或不规则热,且胃肠消化道症状较为常见,误诊率较高且误诊时间长,因此临床医生尤其是基层医院全科医生需要加强对该病的认识和学习。

部分患者WBC减少可能与疟原虫代谢产物对骨髓的抑制有关。恶性疟发作数次可出现不同程度贫血,主要与恶性疟原虫对RBC的直接破坏、脾功能亢进的吞噬作用以及免疫反应造成的破坏有关^[8];但本组资料Hct的下降相对于Hb下降更为显著,PLT减少和D-二聚体的升高为本病的特征性改变,提示存在血栓形成、微循环障碍和继发性纤溶亢进,在疾病的早期阶段,其预测价值更有意义^[9-10];亦可通过WBC特征性分类散点图并结合Hb降低或PLT减少的变化来筛选疟原虫感染^[11]。因此,检测患者血常规及D-二聚体水平,对该病的早期诊断具有重要意义。TBiL的升高与血管内溶血及肝脏损伤相关;而LDH升高除与RBC破坏后引起LDH释放入血外,肝、肾等脏器的损伤亦会引起LDH升高;故其TBiL、ALT、AST及LDH检测结果与健康对照组有显著差异。CRP和PCT是全身性炎症反应急性期的非特异性标志^[12],本资料显示绝大部分患者CRP及PCT明显升高。其升高的可能机制是受感染RBC在血管内粘连、溶解破坏,加之疟原虫本身及其释放的毒素造成微血管病变,引起多脏器的局部病理反应,释放炎症因子,刺激肝细胞合成CRP及PCT,并迅速分泌入血。提示CRP及PCT升高也可能是诊断该病重要线索之一。

目前,世界卫生组织推荐青蒿素类药物联合疗法作为该病流行区的一线治疗方案。本组中采用双氢青蒿素哌喹片治疗,大多服药后48 h内体温退至正常,疟原虫血涂片转阴。因此,一旦确诊该病,应及早使用青蒿素类抗疟药联合治疗。(下转第1006页)

三年制临床医学专科教育社区实习体系的构建

徐发莹, 吴丽慧, 吴森林, 戴玉英, 顾寒多, 蒋锦琴

摘要: 为更好地发挥社区实习在三年制临床医学专科教育人才培养中的效能, 针对当前社区实习中存在的“学生认识不够、基地遴选缺乏统一标准、实习大纲过于空泛、带教老师指导不到位以及管理不规范”等主要问题, 结合浙江医学高等专科学校社区实习工作的有关经验, 积极探索、构建“设计基于岗位能力需求的实习大纲, 建设稳定、高水平的实习基地, 规范实习管理, 加强带教师资遴选与培训, 强化实习质量控制”“五位一体”的社区实习体系, 使社区实习更加系统规范, 基本达到了社区实习“老师知道怎么教”和“学生知道学什么”的良好效果, 有效提高了医学生对基层常见病、多发病、传染病和地方病等疾病的诊疗能力和基本卫生服务能力, 在专科临床医学教育社区实习教学中有较好的参考和借鉴作用。

关键词: 临床医学; 专科教育; 临床实习; 体系

中图分类号: R192.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2014)06-0999-03

Construction of Practice teaching system in community health centre of three-year clinical medicine college education XU Fa-ying, WU Li-hui, WU Sen-lin, et al. Practice Education Center, Zhejiang Medical College, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

Abstract: In order to better developing the efficiency of community practice in three years' clinical education talent training, at the condition of current community practice, which was lack of sufficient knowledge, selection standard, vague guideline, little guidance, and combined with historical experience, exploration and structure a community practice system can make community practice more compliant and systematic for improving students' diagnosis and service ability on common diseases, multiple disease, communicable disease and endemic diseases, and create a valuable reference effect on clinical education practice.

Key words: Clinical medicine; Clinical practice teaching; System

三年制临床医学专科教育作为一类特殊的高等职业教育, 担负着为城乡、社区等基层医疗卫生机构培养“下得去, 留得住, 用得上”医学人才的重任^[1]。教育部、卫生部《关于实施卓越医生教育培养计划的意见》(教高[2012]7号)明确要求, 要深化三年制临床医学专科教育人才培养模式改革, 增加到社区卫生服务中心和乡镇卫生院等基层医疗卫生机构的实习、实践, 提高医学生对基层常见病、多发病、传染病和地方病等疾病的诊疗能力和基本卫生服务能力。

近年来, 承担三年制临床医学专科教育的高职高专院校紧紧围绕自身人才培养目标与定位, 主动适应基层医疗卫生服务“预防、保健、诊断、治疗、康复、健康管理”“六位一体”的服务要求^[2], 逐步将社区卫生服务中心和乡镇卫生院等基层医疗卫生机构实习(简称社区实习)纳入临床实践教学, 并将社区卫生服务列入实习教学内容, 社区实习逐渐成为三年制临床医学专科教育人才培养中不可或缺的重要环节^[3-4]。

1 当前社区实习存在的问题

目前, 在社区实习的实施过程中, 依然存在着诸多的不规范, 不同程度地遇到了“老师不知道怎么教”“学生不知道学什么”的现实难题, 具体体现在以下方面。

1.1 学生对社区实习认识不够 学生对社区实习的目的性和重要性认识不够, 普遍存在重医疗轻预防的思想, 甚至对社区实习的价值产生质疑, 因此准备不充分, 做的过程中也不够投入, 影响了实习的效果。

1.2 社区实习基地遴选缺乏统一标准 由于地方经济发展与医疗资源配置的不平衡, 区域间社区卫生服务中心建设与发展差距较大, 硬件设施、师资力量、管理制度等教学资源参差不齐, 各高职高专医学院校尚未形成社区实习基地遴选的统一标准, 基地遴选存在重数量、轻质量的问题, 难以保证实习教学的质量。

1.3 社区实习计划和大纲过于空泛 当前, 社区实习大纲中的内容和要求往往范围广、重点多, 较为空泛, 致使在实际带教和学习过程中可操作性不强、流于形式。

1.4 社区实习带教老师指导不到位 社区实习带教老师大多缺乏较为规范的教学业务培训, 自身重视程度、知识水平和带教能力有限, 再加上实习内容和要求不明确, 导致在带教过程中不能很好地进行教学内容、教学方法和教学策略的选择, 实习指导过程有“走过场”的倾向。

1.5 社区实习管理不规范 部分基地实习教学管理水平和经验不足, 教学管理机构 and 制度不健全, 学生实习无专人管理, 缺少教学日志, 学生轮转安排不明确, 影响了正常的实习秩序和学生的实习效果。

上述问题的存在, 较大程度上限制了社区实习在三年制临床医学专科教育人才培养中的效能发挥, 直

基金项目: 浙江省高等教育教学改革项目(jg2013252); 2013年度浙江省高技能人才培养和技术创新活动计划项目(2013R30059)

作者单位: 310053 杭州市, 浙江医学高等专科学校实践教学中心
通讯作者: 吴丽慧, E-mail: 599197477@qq.com

接影响了基层应用型卫生人才的培养质量。因此,加强社区卫生服务中心教学功能建设,构建较为系统规范、可操作性强的社区实习体系,已成为高职高专医学院校亟需认真研究和解决的重要课题,这对于培养适应我国医药卫生事业发展的高水平、应用型基层卫生人才具有十分重要的意义。

2 “五位一体”社区实习体系的构建

《21世纪医学教育展望报告》认为,医学教育必须以提高医疗卫生服务能力为目的,要取得卫生工作的成功,医学职业教育子系统必须重新设计针对教学和体制的新策略^[5]。为了使学生尽早接触基层卫生服务实践,引导学生树立基层卫生服务理念、提升基层卫生服务本领,切实培养胜任基层卫生岗位的高水平、应用型卫生人才,课题组结合浙江医学高等专科学校社区实习工作的有关经验,积极探索、构建了“大纲设计、基地建设、规范管理、师资培训、质量控制”“五位一体”的社区实习体系^[6]。

2.1 基于岗位能力需求设计社区实习大纲 前期,我们参照全科医生核心胜任力模型提出的全科医师必须掌握6个方面的核心胜任力^[7],并结合《浙江省基本公共卫生服务规范(2011年版)》的有关内容、要求,梳理出社区医生必须具备的四大类十六个方面的岗位核心能力,并以此为导向,设计了社区实习大纲。

实习目的:熟悉社区卫生服务的主要任务和工作程序,了解社区卫生服务现状和居民卫生服务需求,培养学生树立以病人为中心、以家庭为单位、以社区为基础的社区卫生服务理念,初步具有融“预防、保健、诊断、治疗、康复、健康管理”为一体的社区卫生服务技能。

时间安排:社区卫生服务中心4周,卫生服务站2周。实习内容:①基本卫生服务:农村、社区常见病、多发病的基本处理和病历书写;院前急救、双向转诊的规范操作和社区巡诊、上门医疗咨询服务;健康教育和健康档案管理等。②重点人群服务:0~6岁儿童、孕产妇、老年人的保健服务和慢性病管理服务的内容、流程和要求。③公共卫生安全保障:预防接种、公共卫生信息收集与报告、传染病报告的流程和要求。④有效沟通和整体分析:熟悉基层医疗卫生机构医患沟通技巧、基本卫生服务和预防保健的技巧等^[8-9]。

实习考核:采取过程考核与终末考核相结合的形式进行,综合实习作业完成情况、实习态度、实习期满考试成绩,对学生社区实习进行全程考核,并采用百分制评定社区实习成绩,实习态度、实习作业、实习考试权重分别为20%、40%、40%,综合上述三项测评结果形成总评分,即社区实习考核成绩^[10]。

2.2 建设稳定、高水平的社区实习基地 制定社区实习基地遴选标准,精心筛选高水平的社区实习基地。参照“浙江省示范社区卫生服务中心创建评审标准”,结合社区实习教学的实际需要,制定基地遴选标准,对

基地的科室设置、医疗教学资源、人员配置和资质、服务功能、规章制度等做出具体要求。根据遴选标准,通过综合考察,精选出最佳的实习基地,从源头上确保社区实习的教学质量。

加强沟通与合作,保证社区实习基地的稳定性。基地确定后,学校与社区卫生服务中心要签订临床实习教学的相关协议及实习基地挂牌,以便长期合作,形成产学研一体化实践教学,促进教学相长,以保证基地的稳定性。

2.3 规范社区实习的管理

2.3.1 建立教学及教学管理机构 每个基地建立社区医学教研室,由各科室带教老师共同组成;成立以分管副主任(院长)、分管科教工作负责人、教研室主任为组成的教学管理机构,共同负责学生实习和带教^[11]。

2.3.2 建立、完善教学管理制度 基地根据自身实际必须建立一套较为完善、科学的教学管理规章制度,并在实际运用中不断更新和完善。

2.3.3 指定专人管理 基地确定一名管理人员专门负责教学实习日常管理工作,如实习日程安排、带教老师之间协调、实习学生的考勤、与社区有关部门的联络、现场的准备、实习作业的检查、组织实习考试、信息反馈、资料整理、总结汇报等工作。

2.3.4 加强岗前培训 通过举办专题讲座、请往届优秀实习生介绍实习体会、组织召开实习动员大会等多种形式的宣传教育工作,引导学生充分认识社区实习的目的和重要性。

2.4 社区实习带教师资遴选与培训

2.4.1 做好师资遴选 遴选医德高尚、专业技术好、责任心强和热心教学工作的医生担任带教老师,每个轮转科室都有指定的带教老师。

2.4.2 举办师资培训、交流活动 定期举办师资培训班,重点对如何讲好课、如何进行病例讨论、如何制作讲课件等进行培训;经常性地举办学校与基地、基地与基地间的教学观摩、集体备课、说课比赛等活动,逐步提高实习带教老师的教学水平。

2.4.3 定期开展教学研究与讲课活动 基地教研室围绕教学大纲和实习中遇到的问题,定期开展集体备课、讲座等教研、讲课活动,不断提高教学能力。

2.5 加强社区实习质量控制

2.5.1 严格实习考核 社区实习考核是控制实习质量的重要环节,是对学生社区实习效果的一种测量,所以,要严格按照上述教学计划和大纲中的考核形式、考核内容和成绩评定对学生进行考核。

2.5.2 实习质量的过程管理 带教老师根据考核表对学生实习任务完成情况逐项进行打分,综合成绩评定不合格需重新实习,真正从数量和质量上保证临床带教实习任务的落实和完成,督促学生实习期间努力学习。

2.5.3 教与学的评价 每年组织由基地和学校共同

参加的背靠背的评教评学活动,全面了解带教老师对学生实习的评价和学生对教学形式、内容和安排的意见与建议,并针对普遍存在的问题,及时向基地作出反馈,确保带教目标的实现。

3 体系的实施与成效

浙江医学高等专科学校作为全国“3+2”三年制临床医学专科教育人才培养模式改革试点单位之一,于2012年始,在2010级和2011级临床医学专业学生社区实习中试行了新构建的社区实习体系。先后组织浙江省6个地市15家社区卫生服务中心研讨、修订了社区实习大纲,制定了社区实习基地遴选标准;组织了集体备课、校外兼职教师说课比赛等师资培训活动和社区实习经验交流活动;每年定期集中开展社区实习期中教学检查,全面督促社区实习基地的教学机构、教学制度以及教学管理人员等方面的落实情况,确保社区实习管理规范、到位。经过一年多的实践,学校已建立20余家较为规范的社区实习基地,完善了与社区医生岗位核心能力相匹配的实习大纲,建设了一支具有一定带教能力的社区实习兼职教师师资队伍,基本达到了社区实习“老师知道怎么教”和“学生知道学什么”的良好效果。新构建的“五位一体”的社区实习体系,内容系统全面,规范性和可操作性均较强,但仍有待于在实践中进一步完善,希望能够在三年制专科临

床医学教育社区实习教学中提供参考和借鉴。

参考文献

- [1] 杨维群,陈长明,刘小玲.改革实践教学培养适应岗位的医学高职人才[J].卫生职业教育,2012,30(2):10-11.
- [2] 孟庆跃,袁璟,侯志远.我国基层卫生机构服务功能分析[J].中国卫生政策研究,2009,2(11):1-6.
- [3] 刘伟.实践教学应用中应用型人才培养模式的研究[J].实验技术与管理,2009,9(26):123-127.
- [4] 冯润荷.在生理学教学中体现乡村医生岗位特色[J].医学教育探索,2010,9(9):1277-1278.
- [5] Julio Frenk, Lincoln Chen, Zulfiqar A Bhutta, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world [J]. The Lancet, 2010, 376: 1923-1958.
- [6] 蒋锦琴.优化实践教学体系,培养基层医药卫生人才[J].西北医学教育,2011,19(3):461-463.
- [7] 马志强,刘敏,王海荣.社区卫生服务机构全科医师胜任力实证研究[J].上海交通大学学报(医学版),2012,5(4):514-518.
- [8] 陈翔,黄平.医学生在临床实习过程中培养沟通技巧的重要性及其策略[J].浙江临床医学,2010,12(12):1381-1382.
- [9] 高淑瑞.临床护理教学中护患纠纷的原因及防范措施[J].实用临床医药杂志,2011,15(20):127-128.
- [10] 皮巧红.社区护理临床教学模式探讨[J].山东医药,2009,49(4):116.
- [11] 王健,陈瑛瑛.提高附属医院实习带教管理质量的水平[J].浙江临床医学,2013,15(5):735-737.

收稿日期:2014-01-16

(上接第983页)

作简单易行,单份标本测定,检测试剂稳定性高,检验设备仪器较廉价,能快速出结果,有利于小儿腹泻的早期诊断,具有较强的临床推广应用价值。

虽然轮状病毒是导致儿童腹泻的主要病原体,但是也应当注意导致儿童腹泻的其他病原体,还应重视多种病原体合并感染的情形^[11-12]。本文结果表明124例腹泻患儿中还合并有不同比例的星状病毒、诺如病毒或腺病毒感染。美国研究者过去认为诺如病毒引起的小儿腹泻一般以散发为主,之后的研究表明诺如病毒可通过水源污染而造成爆发性流行;英国研究者报道星状病毒和腹泻流行有相关性^[13]。这提示以上病毒合并感染的情形与小儿腹泻的流行有关。因此,星状病毒、诺如病毒和腺病毒也是导致儿童腹泻的病原体,在临床诊疗中应注意这三种病毒的感染情况。

参考文献

- [1] Li J, Bessho K, Shivakumar P, et al. The signals induce epithelial injury in mice and are compatible with the biliary atresia phenotype [J]. The Journal of clinical investigation, 2011, 121(11): 4244-4256.
- [2] Doan T, Nakagomi NA, Cunliffe BD, et al. The occurrence of amino acid substitutions D96N and S242N in VP7 of emergent G2 Rotaviruses in Nepal in 2004-2005: a global and evolutionary perspective [J]. Archives of virology, 2011, 156(11): 1969-1978.
- [3] Maria PK, Michael K, Pamela RW, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria [J]. Vaccine, 2011, 29(15): 2791-2796.
- [4] 董慧瑾,钱渊,张又,等.北京地区2007-2008年G9型轮状病毒VP4、VP6、NSP4和NSP5基因分析[J].中华流行病学杂志,2010,

31(4):469-470.

- [5] Ghosh S, Alam MM, Ahmed MU, et al. Complete genome constellation of a caprine group A rotavirus strain reveals common evolution with ruminant and human rotavirus strains [J]. The Journal of General Virology, 2010, 91(9): 2367-2373.
- [6] 石海明,余雅娥,林美玉.新生儿轮状病毒肠炎医院感染预防与控制对策[J].中华医院感染学杂志,2013,23(18):4450-4451.
- [7] 张又,刘立颖,董慧瑾,等.三种轮状病毒免疫层析抗原检测试剂盒的性能比对研究[J].中华检验医学杂志,2012,35(2):183-184.
- [8] Liu LJ, Liu W, Liu YX, et al. Identification of norovirus as the top enteric viruses detected in adult cases with acute gastroenteritis [J]. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2010, 82(4): 717-722.
- [9] 叶卉初,刘玉华.2010-2012年北京地区儿童轮状病毒腹泻的流行病学研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2012,26(6):432-434.
- [10] Marthaler D, Rossow K, Culhane M, et al. Identification, phylogenetic analysis and classification of porcine group C rotavirus VP7 sequences from the United States and Canada [J]. Virology, 2013, 446(1-2): 189-198.
- [11] 王俊.更昔洛韦治疗婴幼儿轮状病毒肠炎疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2011,14(9):1354-1355.
- [12] 马慧,欧阳雅博,林书祥,等.天津地区住院腹泻儿童轮状病毒的检测及其毒株型别分析[J].中华检验医学杂志,2010,33(8):752-755.
- [13] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民出版社,2003:1286-1301.

收稿日期:2013-12-26

氟比洛芬酯注射液用于手术后镇痛的护理研究

李晓静, 金熙熙, 周敏洪

摘要: **目的** 研究氟比洛芬酯注射液用于肺癌手术后镇痛及其相应的护理。**方法** 选取温州医科大学附属第二医院进行手术治疗的肺癌患者 88 例, 随机分为 2 组, 即对照组 ($n=42$), 患者使用芬太尼进行镇痛; 研究组 ($n=46$), 患者使用氟比洛芬酯进行镇痛。2 组患者在镇痛时进行相应的护理。观察 2 组患者术后 6 h、12 h、24 h 和 48 h 的血流动力学参数, 并进行疼痛相关的 VAS 评分、RSS 评分, 同时统计不良反应的发生率。**结果** 2 组患者经过相关的护理, 在术后 6 h、12 h、24 h 和 48 h 的血流动力学参数、VAS 评分和 RSS 评分等相比差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而不良反应中的恶心呕吐在对照组中发生率为 30.9%, 显著高于研究组的 15.2% ($P<0.05$), 其他不良反应之间差异无统计学意义 ($P=0.928$)。**结论** 氟比洛芬酯注射液用于手术后镇痛疗效良好, 发生恶心呕吐等副作用的概率小, 同时也需要进行精心护理。

关键词: 氟比洛芬酯; 肺癌; 手术疼痛; 护理; 芬太尼

中图分类号: R473.6 R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2014)06-1002-03

Flurbiprofen axetil injection for analgesia nursing after lung cancer operation LI Xiao-jing, JIN Xi-xi, ZHOU Min-hong. Department of Chest Surgery, the Second Affiliated Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of flurbiprofen axetil injection for analgesia and nursing after lung cancer operation. **Methods** 88 patients with pain of patients in our hospital were divided into control group (the use of fentanyl, $n=42$) and study group (using flurbiprofen axetil analgesia, $n=46$), observe two groups of patients with postoperative 6, 12, 24, 48 h hemodynamic parameters, VAS score, RSS score and the incidence of adverse reactions. **Results** Hemodynamic parameters, VAS score and RSS score in two groups of patients showed no statistical significance in postoperative 6, 12, 24, 48 h, and the nausea and vomiting adverse reaction in control group was 30.1%, which was significantly higher than 15.2% in study group ($P=0.008$), whereas no significant differences in other side effects. **Conclusion** Flurbiprofen axetil injection for analgesia after operation produced effective curative effect, with little side effect, careful nursing was needed.

Key words: Flurbiprofen; Lung cancer; Operation pain; Nursing; Fentanyl

氟比洛芬是一种非甾体抗炎药, 与常规的非甾体类抗炎药的机制类似, 主要通过抑制花生四烯酸过程中的环氧酶, 减少 PG (前列腺素) 的生成而产生抗炎和镇痛作用^[1]。同时, 氟比洛芬还可以降低中枢的敏感性, 抑制痛觉信号的传导而产生镇痛作用^[2]。氟比洛芬酯注射液是其临床广泛应用的剂型, 是以脂微球为药物载体, 进入体内后氟比洛芬酯从脂微球中释放出来, 在羧基酯酶作用下迅速水解生成氟比洛芬而产生作用。氟比洛芬酯注射液镇痛作用较强且作用时间较长, 广泛应用于肺癌术后癌症疼痛患者的镇痛治疗^[3]。由于手术、麻醉等的创伤, 在术后使用镇痛药进行治疗时应做好准备工作, 在临床护理中应予以高度的重视。本次研究中, 我们分析了氟比洛芬酯注射液在我室用于肺癌术后等镇痛时的疗效及其护理, 为氟比洛芬酯注射液的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本次研究选取了我院胸外科在 2010 年 6 月—2013 年 4 月的临床肺癌手术后进行镇痛治疗的患者 88 例, 根据术后不同的镇痛方法分为 2 组, 即传统阿片类药物镇痛组, 作为对照组, 共有患者 42 例, 其中男性 24 例, 女性 18 例, 年龄在 23 ~ 71 岁之

间, 平均年龄 (45.3 ± 13.6) 岁。使用氟比洛芬酯注射液镇痛组, 作为研究组, 共有患者 46 例, 其中男性 21 例, 女性 25 例, 年龄在 27 ~ 73 岁之间, 平均年龄 (44.7 ± 15.4) 岁。

麻醉方法: 使用 0.05 mg/kg 咪唑安定, 1 ~ 2 mg/kg 丙泊酚和 2 ~ 4 μ g/kg 芬太尼以及 0.08 ~ 0.12 mg/kg 维库溴铵诱导麻醉, 使用异氟烷吸入来维持麻醉。监测血压、心率、脉搏、血氧饱和度及检查心电图, 所有患者术后不使用其他任何镇痛药物。

1.2 镇痛方法 所有患者在肺部肿瘤切除术后均进行自控镇痛, 研究组患者使用 120 mg 氟比洛芬酯加 4 mg 格拉司琼加至 100 ml 生理盐水中, 进行自控静脉注射镇痛。对照组患者术后以芬太尼 0.8 mg 以及格拉司琼 4 mg 加入生理盐水中, 进行自控静脉注射镇痛。

1.3 观察指标 记录 2 组患者在术前及术后 0 h、6 h、12 h、24 h、48 h 的血流动力学参数 (收缩压、舒张压和心率) 和血氧饱和度。使用 VAS 评分系统评价所有患者在术后 6 h、12 h、24 h、48 h 的疼痛程度, 分值范围在 0 ~ 10 之间, 其中 0 表示没有痛苦, 10 表示疼痛难以忍受。同时记录上述时段的 Ramsay 镇静评分 (RSS), 分值在 1 ~ 6 分, 其中 1 分为烦躁不安静, 2 分为安静, 3 分为嗜睡能听从指令, 4 分为可唤醒的睡眠, 5 分为呼吸反应迟钝, 6 分为呼唤不醒的深睡状态。同

作者单位: 325027 浙江省温州医科大学附属第二医院 H08 胸外科

通讯作者: 李晓静, E-mail: cnwzjing78@sina.com

时,记录所有患者出现的一系列不良反应,包括恶心呕吐、皮肤瘙痒、嗜睡、异常出血以及呼吸抑制等。

1.4 临床护理

1.4.1 术前护理 护理人员在术前向患者家属讲解镇痛方法和有效性,减轻患者的恐惧感和心理压力,帮助患者树立早日康复的信心。指导患者使用镇痛泵,指导患者认识视觉模拟评分系统。

1.4.2 镇痛护理 麻醉药物会在术后抑制患者的呼吸,因此患者需要进行吸氧^[4],在术后24 h每半小时观察患者的呼吸频率、呼吸节律以及呼吸幅度等呼吸情况。同时观察记录患者的血氧饱和度、脉搏、血压等数据。常态性的观察患者的口唇和指甲的颜色变化。如患者的血氧饱和度 $<90\%$,呼吸频率 <12 次/min时应立即停止镇痛药的给药,报告医生进行相应的处理。护理人员固定好静脉套管针,保持套管针的自然通畅,以防漏液,密切注意镇痛泵的接头处有无脱落,导管有无出现扭曲,保证患者翻身时不要牵拉到导管。2组患者均会出现恶心呕吐的症状,呕吐可以增加患者的腹压,还有可能引起切口的出血进而加重疼痛。在护理中使患者处于平卧状态并将其头偏向其中一侧,因为如果头不偏会导致呕吐物倒吸进入体内。对于呕吐物应及时清理,防止不良情况,患者呕吐时护理人员应及时辅助,保持身体安全,并随时注意对伤口的保护。同时根据实际情况在医生首肯下可以肌肉注射甲氧氯普胺20 mg止吐。

1.5 统计学方法 使用SPSS 18.0统计软件分析,数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,比例资料以%表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者血流动力学参数的比较 对照组患者术前的收缩压为 (116.8 ± 14.2) mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),舒张压为 (69.8 ± 9.7) mm Hg,心率为 (75.1 ± 3.8) 次/min,血氧饱和度为 $(98.1 \pm 1.1)\%$;研究组患者术前的收缩压为 (117.1 ± 10.9) mm Hg,舒张压为 (70.2 ± 6.8) mm Hg,心率为 (74.9 ± 4.1) 次/min,血氧饱和度为 $(98.2 \pm 1.4)\%$,2组患者的血流动力学数据在术前、术毕及术后监测时间点均无显著变化,组间比较差异也均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 2组患者术后疼痛评分的比较 2组患者VAS评分和RSS评分的结果如表1和表2所示,2组患者术后各时段的VAS评分均在1.2左右,RSS评分均在2左右,组间比较差异无统计学意义。

2.3 2组患者不良反应发生率的比较 从表3可以看出,2组患者在皮肤瘙痒、嗜睡、异常出血以及呼吸抑制等方面的发生率均较低或没有,而对照组患者的

恶心呕吐发生率较高,显著高于研究组($P < 0.05$)。

表1 2组肺癌术后进行镇痛的患者VAS评分的比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	VAS			
		6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	42	1.28 ± 1.12	1.30 ± 0.84	1.16 ± 0.72	1.08 ± 0.55
研究组	46	1.21 ± 0.88	1.23 ± 0.91	1.14 ± 0.46	1.07 ± 0.67
t 值		0.569	0.629	0.278	0.127
P 值		0.570	0.530	0.782	0.899

表2 2组肺癌术后进行镇痛的患者RSS评分的比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	RSS			
		6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	42	2.11 ± 1.71	1.98 ± 1.02	1.96 ± 1.49	2.02 ± 1.05
研究组	46	1.93 ± 0.92	1.93 ± 0.84	2.04 ± 0.86	2.04 ± 0.81
t 值		0.348	0.617	0.679	0.116
P 值		0.714	0.521	0.554	0.921

表3 2组肺癌术后进行镇痛的患者不良反应的发生情况($n, \%$)

组别	例数	恶心呕吐	嗜睡	皮肤瘙痒	异常出血	呼吸抑制
对照组	42	13(30.9)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
研究组	46	1(2.2)	3(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2 值		7.091	0.008	-	-	-
P 值		0.008	0.928	-	-	-

3 讨论

患者术后的疼痛会严重影响患者的感觉情绪,进而不利于患者的康复,在手术后进行镇痛可以缓解患者的焦虑和情绪紧张的症状,减少患者的痛苦^[5]。吗啡等阿片受体激动剂具有很好的镇痛作用,但是其本身的成瘾、耐受、呼吸抑制等副作用同样不可忽视^[6]。传统的非甾体类抗炎药的镇痛作用较弱,氟比洛芬酯是目前临床所用的镇痛效果较好的非甾体抗炎药,它是脂微球为载体,具有起效快、作用强、持续时间久的优点,可以较快地集合到损伤部位,靶向性的发挥镇痛作用^[7]。还有研究表明,氟比洛芬酯可以抑制瑞芬太尼引起的阿片类药物耐受^[8]。在我院的临床使用中,我们使用目前临床广泛应用的自控镇痛的方式让患者自己进行药物的控制,易学易会,镇痛效果良好。

本次研究的结果表明,使用氟比洛芬酯进行术后镇痛的患者的镇痛效果与对照组的镇痛效果是基本一致的,在不良反应方面,使用氟比洛芬酯进行术后镇痛的患者的发生率则显著降低,表明氟比洛芬酯在临床术后镇痛上具有一定的优势。2组患者在各个时间点的疼痛分值均较低,表明使用上述药物自控镇痛的镇痛效果良好,患者在使用芬太尼注射后的恶心呕吐症状明显增加,表明其副作用还是很明显,氟比洛芬酯患者则发生率较少,而其他不良反应症状如呼吸抑制,皮肤瘙痒和出血异常等在上述2组的发生率均较少。

患者术后的疼痛护理非常重要,护理人员在术后疼痛的护理中发挥着重要的作用,术前的知识教育可以减少患者在进行镇痛治疗时的不必要错误^[9],及时的看护和护理可以减少患者出现各种症状如恶心呕吐等引起的误吸、伤口恶化、疼痛和出血等,保证了患者的康复^[10]。

护理干预应用于主动脉夹层患者效果评价

焦旸, 高涌, 余朝文, 陈世远, 周雪妃, 陈景侠, 韩梅, 孙友芳

摘要: **目的** 探讨将护理干预应用于主动脉夹层患者的护理效果。**方法** 选择血管小儿外科2010年6月—2013年6月收治的主动脉夹层患者28例,随机分为对照组和观察组各14例,对照组采用常规护理,观察组采用护理干预,从术前焦虑、术后严重疼痛、护理有效率、患者满意度等方面,比较2组护理效果的差异。**结果** 观察组的术前焦虑及术后严重疼痛的比例明显低于对照组,观察组的患者满意度及护理有效率高于对照组,差异显著。**结论** 将护理干预应用于主动脉夹层患者,调动了他们的主观能动性和治疗依从性,极大地改善了医患、护患关系,保证了患者得到有效的治疗,明显提高了患者的生存质量,有效提高了患者的治愈率,推广了健康的生活方式,值得在临床应用。

关键词: 主动脉夹层; 护理干预; 效果评价

中图分类号: R473.72 R543.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2014)06-1004-03

Assessment of nursing intervention in treatment of patients with aortic dissection JIAO Yang, GAO Yong, YU Chao-wen, et al. Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China

Abstract: Objective To investigate the effects of nursing interventions in treatment of patients with aortic dissection. **Methods** Total 28 patients with aortic dissection in our department from June 2010 to June 2013 were randomly divided into control group and observation group with 14 cases in each group. The control group received conventional treatments, while the observation group received nursing intervention. The nursing efficacy was evaluated from the aspect of anxiety before surgery, postoperative pain, efficient care, patient satisfaction in both groups. **Results** The rate of preoperative anxiety and postoperative pain in the observation group was significantly lower than that in the control group; the satisfaction of patients and care efficiency of the observation group were higher as compared to the control group, the difference was significant. **Conclusion** The nursing interventions for the patients with aortic dissection can mobilize their initiative and treatment compliance, improve the doctor-patient and nurse-patient relationship greatly, ensure that patients can receive an effective treatment, and improve the cure rate and quality of life of patients.

Key words: Aortic dissection; Nursing intervention; Evaluation

主动脉夹层(aortic dissection, AD)系指主动脉腔内血液从内膜撕裂口进入主动脉中膜,使中膜沿主动脉的长轴方向分离,形成夹层血肿,并沿主动脉纵轴扩展,使主动脉管腔呈现二层分离的一种病理状态。AD是严重威胁人类生命健康的大动脉疾病,年发病率为(5~10)/10万,病死率约1.5/10万^[1]。该病起病

急骤、预后凶险,急性期病死率可高达70%^[2],治疗相当棘手且费用昂贵,此类患者无论身体或者心理均承受着巨大的痛苦;除了治疗因素外,护理工作AD患者的康复过程中也起着举足轻重的作用。本研究探讨在AD患者中应用护理干预对于该病康复的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 28例患者中,男性19例,女性9例;年龄39~76岁,平均(57±4)岁。病程4~28h,平均(11±3)h,均有持续性剧烈胸背部疼痛史。术前均行

作者单位:233004 安徽省蚌埠医学院第一附属医院血管小儿外科(焦旸,高涌,余朝文,陈世远,陈景侠,韩梅,孙友芳);233000 安徽省蚌埠医学院护理系(周雪妃)

通讯作者:焦旸, E-mail: jiaoyang688@126.com

上述结果表明,在护理人员的精心配合下,使用氟比洛芬酯进行术后镇痛的效果良好,与芬太尼的效果基本一致,并且可以显著减少恶心呕吐等症状的发生。

参考文献

[1] 李娟,郑小虎,马娟娟. 氟比洛芬酯复合曲马朵用于经腹全子宫切除术后静脉镇痛的临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(9): 1351-1352.

[2] 阮骆阳,曹金良,许晓梦. 氟比洛芬酯超前镇痛在无痛人流术中的应用[J]. 河北医学, 2012, 18(6): 729-731.

[3] Esme H, Kesli R, Apiliogullari B, et al. Effects of flurbiprofen on CRP, TNF- α , IL-6, and postoperative pain of thoracotomy[J]. International journal of medical sciences, 2011, 8(3): 216-222.

[4] 沃春新,余丽萍,王林. 肺癌患者围术期多模式镇痛的研究及其对免疫功能的影响[J]. 贵州医药, 2012, 36(11): 979-983.

[5] Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain[J]. The Lancet, 2011, 377(9784): 2215-2225.

[6] Ueda H, Ueda M. Mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and dependence[J]. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library, 2009, 14(5): 260-267.

[7] Fujii Y, Itakura M. Efficacy of the lidocaine/flurbiprofen axetil combination for reducing pain during the injection of propofol[J]. Minerva anesthesiologica, 2011, 77(7): 693-697.

[8] 王寿平,陈晓彤,张雯君,等. 氟比洛芬酯预防瑞芬太尼所致术后急性阿片类药物耐受临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(2): 175-176.

[9] Garcia L. Postoperative nursing considerations for the maxillofacial surgical patient[J]. Oxford Textbook of Anaesthesia for Oral and Maxillofacial Surgery, 2010, 311(23): 127-132.

[10] Rantala M, Kankkunen P, Kvist T. Barriers to Postoperative Pain Management in Hip Fracture Patients with Dementia as Evaluated by Nursing Staff[J]. Pain Management Nursing, 2012, 15(12): 119-123.

收稿日期:2013-12-24

主动脉螺旋CT血管造影(CTA)诊断为DeBakey III型AD动脉瘤,行覆膜支架血管腔内修复术。

1.2 护理方法 对照组采用常规护理,观察组采用护理干预措施,比较2组术前焦虑、术后严重疼痛、护理有效率、患者满意度等指标的变化。

1.2.1 术前干预 ①心理干预:AD患者对于本病知识缺乏,剧烈疼痛难以忍受,精神紧张,且伴有焦虑、恐惧,促使血压升高,心率加快,心脏负荷加重,而升高的血压又可使夹层延展使疼痛加剧。因此,护士要积极采取有效的护理干预,消除患者不良情绪^[3],配合手术治疗。a. AD患者入院后主动与其交流、沟通,态度和蔼,建立良好的护患关系,给予患者精神支持;b. 结合文字、图片说明及动画演示,讲解有关本病的相关知识、手术的必要性及预后,介绍主管医生的基本情况和手术成功的范例,消除患者的顾虑及对手术风险的担心,以良好的心态配合治疗及护理;c. 教育家属给予患者更多的关心和鼓励。心理干预贯穿于患者住院全过程。②生活指导:AD患者宜置于安静、舒适、整洁的环境中,协助患者完成日常生活,谢绝探视,绝对卧床休息,避免感冒咳嗽,指导患者床上活动,保持大便通畅,排除一切引起血压升高的因素,如剧烈咳嗽,体位突然改变,情绪激动等^[4],以免增加胸腔压力造成AD动脉瘤的破裂,危及患者生命;低盐低脂饮食,戒烟、戒酒,保持心情愉悦。③疼痛的护理:密切观察疼痛的部位、性质、程度、持续时间,据此判断病变部位、范围、程度及扩展情况^[5]。主动脉壁的撕裂导致患者疼痛、恐慌、有濒死感,而患者的烦躁情绪会更进一步加重夹层的撕裂,形成恶性循环,因此,在严格控制血压的同时,可使用吗啡、杜冷丁等药物镇痛。AD停止扩展的临床指征就是疼痛减轻或消失,所以,正确的疼痛护理可减少AD动脉瘤破裂的危险。④监测生命体征:AD患者入院后即给予心电监护,观察尿量的变化。必要时给予持续低流量吸氧,可以增加血氧含量,缓解心肌缺氧。积极控制血压,指导患者按时、按量,遵医嘱用药。患者手术前需长期卧床,在其入院时,就要指导患者多饮温开水,防止尿路感染。AD累及肾动脉,可有血尿、少尿、无尿现象出现;若累及双侧髂总动脉,可引起下肢供血障碍;累及冠状动脉,可引起心肌梗死或急性心肌缺血。因此,加强巡视,及时发现患者的异常状况,积极配合医生处理尤为重要。

1.2.2 术后干预 ①告知患者术后轻微疼痛属于正常现象,不要过分紧张,让其阅读报刊杂志、听音乐,转移其注意力,使心情得到放松;术后仍需绝对卧床7 d,是为了防止覆膜支架移位而导致手术失败;术后患者平卧位,穿刺点加压包扎,穿刺侧肢体制动24 h,以防止穿刺点出血,减少感染机会和其他意外的发生。②术后仍需监测生命体征,继续控制血压,根据病情调整

药物剂量和补液速度;全麻术后去枕平卧6 h,护士即可协助患者翻身,目的是为了防止压疮的形成、促进肠蠕动。患者知道了目的,会主动配合,不会产生情绪波动。③并发症的观察预防。a. 预防感染:AD患者手术后仍需长期卧床,也容易形成尿路感染,就要指导患者多饮温开水,保持尿路通畅,同时还要注意会阴部的清洁;患者的长期卧床也会引起肺部感染,室内不仅要通风良好,护士还要指导患者适宜的咳嗽技巧,既达到有效咳嗽,又不会引起AD动脉瘤的破裂;术后3 d内可有吸收热,除物理降温外,必要时通知医生采用药物降温。b. 循环功能的护理干预:AD患者多合并动脉硬化及附壁血栓,极易造成血栓脱落而发生下肢动脉栓塞;覆膜支架的放置,可能会导致脊髓的缺血性损伤而发生截瘫;覆膜支架封堵肾动脉,可导致患者尿量减少,进而造成肾功能衰竭^[6-7]。除了加强巡视,护士还要重视患者的主诉、客观的体征,二者均不可忽略,及时发现并处理,使患者的损害降到最低。

1.2.3 出院指导 患者出院后宜劳逸结合,且活动量宜循序渐进,避免剧烈活动。保持良好的心理状态。清淡饮食,戒烟限酒,定时监测血压并按时服用降压药。若患者出现不适症状,要及时就诊。与患者家属积极沟通,取得他们的支持与配合,为患者创造良好的休养环境。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前焦虑和术后严重疼痛比较 2组患者术前焦虑和术后严重疼痛差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 2组AD患者术前焦虑和术后严重疼痛比较($n, \%$)

组别	例数	术前焦虑	术后严重疼痛
观察组	14	10(71.43)	8(57.14)
对照组	14	4(28.57)	2(14.29)
P 值		< 0.05	< 0.05

注:本研究将患者疼痛不能忍受必需药物止痛即视为严重疼痛。

2.2 护理有效率、患者的满意度比较 2组患者护理有效率、患者的满意度差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 2组AD患者护理有效率、患者的满意度比较($n, \%$)

组别	例数	有效率	满意度
观察组	14	13(92.86)	12(85.71)
对照组	14	9(64.29)	8(57.14)
P 值		< 0.05	< 0.05

3 讨论

AD起病急、进展快、危险性大、病死率高,是临床上严重的急重症^[8],手术是AD患者主要的治疗方法,我科开展的介入治疗,因其创伤小、恢复快、并发症少、

住院时间短,被越来越多的患者和家属所接受,而有效的护理干预是重要环节^[9],对促进患者的康复具有重要意义。首先,要做好患者的心理干预、健康宣教,因焦虑、抑郁等不良情绪可导致血管壁张力增加,外周血管压力负荷增加,动脉弹性功能减退,而动脉弹性功能减退常预示发生心血管事件的危险^[10],这就需要护士从认识、感觉、情绪、态度等方面调动患者的主观能动性,消除患者的焦虑、烦躁、恐惧等不良情绪,与此同时,做好家属工作,使患者与家属之间建立一种新的有利于康复的心理环境^[11];其次,加强患者住院期间的基础护理、专科护理、并发症的护理干预;最后,加强出院指导,定时复诊,可以保证患者的术后康复效果,保证手术治愈率。我们采取有效的护理干预,观察组仅有4例(28.57%)患者存在术前焦虑,2例(14.29%)患者术后出现严重疼痛,患者满意度和护理有效率均比对照组高,差异明显。

随着医学模式由生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,人们的健康意识不断提高,逐步认识到医学的目的不应只是延长生命,更应注重提高生活质量。因此,患者对护理服务的质量要求也日益提高,呈现出多层次、多样化、个性化的需求^[12],以往传统的单纯围绕疾病实施护理,机械地完成任务,已远远不能满足患者的需求。所以,对AD患者开展有关心理行为、生活方式等相关健康知识的普及非常必要。我们通过观察判断患者的身心健康状态、影响疾病症状和疗效的因素,选择认知指导模式,以流动板报、知识讲座、病员家属座谈会、满意度调查等多种护理干预形式,深入浅出地开展临床护理工作,使AD患者掌握更多的健康生活知识,促进了他们的主观能动性和治疗依从性,极大地改善了医患、护患关系,保证了患者得到有效的治疗,受到医生、患者、家属的一致好评。我们还通过开展定期回访、电话咨询等活动,了解患者

的恢复情况,并解答患者及家属的疑问,巩固了治疗效果。

综上所述,我们将护理干预融入到AD患者的每一个具体护理行为中,与患者一起积极面对疾病,为患者的康复创造良好的条件,不仅使患者取得了良好的预后,更使护患关系得到了健康发展,值得临床推广。

参考文献

[1] 景在平,冯翔. 主动脉夹层腔内隔绝术[M]. 北京:人民军医出版社,2008:21.
 [2] 郭飞杰,李晓东,郭德和,等. 腔内隔绝术治疗主动脉夹层动脉瘤107例分析[J]. 中国介入心脏病学杂志,2010,18(2):84-88.
 [3] 田素红,李素新,董立红,等. Roy 适应模式用于主动脉夹层覆膜支架植入术患者的护理观察[J]. 山东医药,2010,50(26):39-40.
 [4] 刘荣华,姜月霞. 主动脉瘤患者院际转运风险及对策[J]. 中国医药指南,2011,26(9):171-172.
 [5] 张新颖,谢新朵,刘洪珍,等. 覆膜支架腔内隔绝术治疗 DeBakey III 型主动脉夹层的护理[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2011,32(7):1156.
 [6] 李梅,马丽萍,施平春,等. 主动脉夹层腔内覆膜支架术围手术期护理及观察[J]. 中国现代药物应用,2011,5(1):209-210.
 [7] 陈恒. 8例主动脉夹层动脉瘤覆膜支架置入术患者的护理[J]. 医学信息(上旬刊),2011,24(2):743-744.
 [8] 马贵洲,徐荣和,余丹青,等. 主动脉夹层神经系统并发症的研究进展[J]. 心血管病学进展,2010,31(3):422-426.
 [9] 张桂欣. 主动脉夹层患者23例临床护理[J]. 齐鲁护理杂志,2009,15(23):110-111.
 [10] 高晓华. 护理干预对主动脉夹层患者的影响[J]. 现代护理,2009,17(25):1184.
 [11] 回长玲. 冠心病介入治疗临床护理分析[J]. 哈尔滨医药,2010,30(5):70-71.
 [12] 赵巍. 护理质量控制管理与思考[J]. 中国卫生产业,2011,8(5):31-32.

收稿日期:2013-11-20

(上接第998页)

参考文献

[1] 杨绍基. 疟疾[M]//马亦林,李兰娟. 传染病学. 5版. 上海:上海科学技术出版社,2011:702-708.
 [2] 徐艳,孟秀凤,周明芬,等. 临床护理路径在输入性恶性疟疾中的应用[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(2):65-67.
 [3] 汤林华. 输入性疟疾的诊治与管理[M]. 上海:上海科学技术出版社,2010:20.
 [4] 叶伟,赵伟,魏红霞,等. 恶性疟诊断与治疗:附23例报告[J]. 中国临床医学,2013,20(1):79-80.
 [5] 刘体亚,石敏,刘林,等. 疟疾与气候因素关系的分析[J]. 中华全科医学,2011,9(4):604-605,608.
 [6] 国家质量监督检验检疫总局. 关于印发《口岸疟疾检疫防控实施方案(2010-2020年)》的通知[EB/OL]. (2010-08-30)[2013-07-31]. [http://wsjygs.aqsiq.gov.cn/ywzl/jycy/tzgg/201107/t2011-](http://wsjygs.aqsiq.gov.cn/ywzl/jycy/tzgg/201107/t2011-0719_190536.htm)

0719_190536.htm.

[7] 庞永立,刘永清,张芝萍. 重症恶性疟疾致多器官功能衰竭一例[J]. 中国综合临床,2011,27(6):659-660.
 [8] 楚文瑛,潘铭,吴庆. 输入性恶性疟疾致溶血性尿毒症综合征1例的相关报道[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(11):1267-1268.
 [9] 于永敏,王勇鸣,冯煦. 输入性恶性疟疾26例实验室检测分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(20):2408-2409.
 [10] 于永敏,王勇鸣,冯煦. 36例输入性恶性疟疾患者D-二聚体测定分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(20):2540-2541.
 [11] 刘杰,杨晓春,郝维敏,等. SysmexXT-2000i 异常散点图筛检疟原虫感染的探讨[J]. 中华全科医学,2010,8(6):769-771.
 [12] 朱红俊,徐俊龙,张剑. 动态监测血清C反应蛋白、降钙素原在老年重症肺炎患者中的意义[J]. 浙江医学,2012,34(12):1015-1016,1018.

收稿日期:2013-09-03

· 全科临床研究 ·

板层状鱼鳞病 TGM1 基因突变的研究

刘舒, 王继成, 曾玉坤, 卢建, 张彦, 丁红珂, 尹爱华

摘要: 目的 探讨一个板层状鱼鳞病家系转谷氨酰胺酶 I 编码基因 TGM1 的致病性突变。方法 提取板层状鱼鳞病患者及家系成员的外周血基因组 DNA, 采用 PCR 扩增 TGM1 基因 15 个外显子及外显子-内含子交界处, 并行双向直接测序。结果 患儿携带 TGM1 基因复合性杂合错义突变 c. 424C > T (p. R142C) 和 c. 967C > T (p. R323W), 分别遗传自表型正常的母亲和父亲。结论 复合性突变 c. 424C > T 和 c. 967C > T 可导致板层状鱼鳞病的发生。

关键词: TGM1 基因; 复合性杂合突变; 板层状鱼鳞病

中图分类号: R758.52 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2014)06-1007-02

先天性常染色体隐性遗传性鱼鳞病 (Autosomal recessive congenital ichthyosis, ARCI) 是一组以皮肤角质化功能障碍为特点的罕见遗传性皮肤疾病的统称^[1-2]。板层状鱼鳞病 (Lamellar ichthyosis, LI; OMIM 242300) 是常染色体隐性遗传性鱼鳞病的一种亚型, 发病率约为 1/30 万, 目前国内唯有数例病案报道^[3]。LI 的主要致病基因为编码转谷氨酰胺酶 1 (transglutaminase, TGase-1) 的 TGM1 基因 (Gene ID: 7051)^[4-5]。人类 TGM1 基因有 15 个外显子, 其编码区为第 2 ~ 15 外显子, 编码 817 个氨基酸, TGM1 突变所导致的鱼鳞病占全部 ARCI 发病率的 38% ~ 55%, 占 LI 发病率的 90% 以上^[6]。本研究中, 笔者对一个板层状鱼鳞病家系的临床表型进行报道, 并对先证者及家系成员进行 TGM1 基因的编码区、非翻译区 (UTR) 及外显子-内含子交界区进行检测, 确定其基因突变位点。

1 资料与方法

1.1 临床资料 先证者女, 2 岁, 出生时全身被覆薄膜, 一个月后逐渐脱落, 全身皮肤潮红、覆有鳞屑。随年龄增长, 鳞屑渐增厚, 色深, 且皮肤脱屑反复发生, 并出现指、趾因角化明显而呈挛缩状。头发及眉毛稀疏, 指、趾挛缩, 运动功能受限。全身以颈背为著被覆大片状灰褐色鳞屑, 中央黏着, 边缘游离, 掌跖角化过度, 指、趾甲略增厚。患儿经 2 名皮肤科医师诊断为板层状鱼鳞病, 且组织病理学示表皮明显角化过度, 棘层稍肥厚, 真皮浅层少量淋巴细胞浸润, 未见毛囊附属器, 确诊为该病。患者父母否认近亲结婚及家族中有类似病史。

1.2 实验方法 经签署知情同意后, 采集板层状鱼鳞病患者、家系成员 (父母) 以及 50 名家系外正常人的静脉血 2 ml。基因组 DNA 抽提使用 Qiagen 试剂盒。利用 primer premier 5.0 设计 TGM1 基因编码区、非翻译区及外显子-内含子交界处剪切位点的引物 (见表 1)。物种保守性分析于 <http://www.mutationtaster.org/>, 用 PyMOL 软件分析蛋白三级结构。

作者单位: 511442 广州市, 广东省妇幼保健院产前诊断与遗传病诊疗中心 (刘舒, 王继成, 曾玉坤, 卢建, 张彦, 丁红珂, 尹爱华); 510282 广州市, 南方医科大学珠江医院儿科中心 (刘舒)

通讯作者: 尹爱华, E-mail: sfycqzd@163.com

表 1 扩增 TGM1 基因各个外显子的引物序列及产物大小

扩增对象	引物序列	扩增片段长度
外显子 1	CCTGGCCTCTTCTCTCCGC CCCACACCCCACCTTGCTG	260 bp
外显子 2	TCAGCTGTCTGGATGGAGG TCTCTGGTCCATTAAAGCC	459 bp
外显子 3	GCTAATGATAAGGGCCTGGG GACCCTAATGCCAGCCTCTC	319 bp
外显子 4	GAGAAGTCCCAGGCTCCATC GAAGCCCTTCCTGTCTTTC	378 bp
外显子 5、6	CCTGTCAGGCTAGGGGCAT TGGGGGTTCTTGAGGAATC	582 bp
外显子 7	ACATGGCAGCTCTGAGC AGGGCTGGGTAAGCCTG	309 bp
外显子 8、9	CCCCTGATACTCTGACACG GGACTGTGTTAATCAGGTGGG	529 bp
外显子 10	CTGTGTGGACCTTACCCAGG GGGTCCGAGAGCTGGTC	258 bp
外显子 11、12	GAAGGAGGCCGGGAGTC GTCCACAGCCCTGAGGTG	678 bp
外显子 13	CAGGAGCAGTGGGGAGTC CCCCTGGCCTTCACTCTC	292 bp
外显子 14	CTCTCTGCTGCACTGTACGG CCTGTGGGGAAGGCCAG	267 bp
外显子 15	TGCCCTGGATCAGCTCTTAC ACAAACCATGGCTCCATCC	562 bp

2 结果

2.1 TGM1 基因突变检测 先证者同时存在两个不同位点的杂合性错义突变, 其中位于第 3 外显子的突变 c. 424C > T (图 1, 见封三), 使第 142 位密码子 CGC 变为 TGC, 导致精氨酸 (R) 转变为半胱氨酸 (C), 即 p. R142C; 而第 6 外显子的 c. 967C > T 杂合错义突变 (图 2, 见封三), 使第 323 位密码子 CGG 转变为 TGG, 导致精氨酸 (R) 转变为色氨酸 (W), 即 p. R323W。先证者的父母表型正常, 但母亲携带 c. 424C > T, 父亲携带 c. 967C > T。反向测序也证实此两个突变位点。50 名家系外正常人 DNA 测序未发现相应突变。

2.2 生物信息学分析 TGM1 基因编码 TGase-1 蛋白的第 142 位和第 323 位精氨酸 (R) 在不同物种 (人类、灵长类、犬属、小鼠、大鼠和果蝇) 中完全相同。突变 p. R142C 和 p. R323W 使高度保守的氨基酸发生了置换, 且前者位于 N 末端的转谷氨酰胺酶功能域, 后者位于 N 末端的转谷氨酰胺酶功能域与转酰胺作用催化核心功能域之间。结构预测发现 TGase-1 野生型蛋

白中, R142 胍基的两个电负性较强的氨基氮原子与 Y134 酚基的羟基氢原子形成氢键, R323 胍基氢原子和氮原子分别与 G473 羰基氧原子、D490 羧基氢原子形成氢键, 而突变后上述位点之间无法形成氢键(图 3、图 4, 见封三), 可能影响该蛋白的生物学功能。

3 讨论

Huber 等首次发现位于染色体 14q11 上的 TGM1 基因是板层状鱼鳞病的致病基因^[1], 其编码转谷氨酰胺酶 1 (TGase-1)。TGase-1 蛋白由二聚体构成, 每个单体包含 4 个功能域, 分别是 N 末端的转谷氨酰胺酶功能域、转酰胺作用催化核心功能域和两个 C 末端转谷氨酰胺酶功能域 (β -barrel 1 和 β -barrel 2)^[7-8]。TGase-1 蛋白具有转移氨基酸到蛋白质的谷氨酸残基上形成异肽键的能力, 参与角质包膜形成过程中 ϵ -(γ 谷氨酰)赖氨酸交联的形成^[9], 是皮肤屏障功能的物质基础。

本家系中, 患儿突变 c. 424C > T (R142C) 来自母亲, Nakagawa N 等^[10]研究表明, 该突变直接导致了酶的稳定性降低, 严重影响了小鼠角质层的发育和皮肤屏障功能建立。TGase-1 蛋白的第 142 位精氨酸的两个氨基形成的氢键是其氨基端 β 折叠和酶接触反应中心功能区连接的最关键的功能键之一, 氢键的丧失可能使 TGase-1 蛋白的结构破坏而导致整个酶无活性。而来自父亲的另一突变 c. 967C > T 使第 323 位极性氨基酸 R 变为非极性氨基酸 W, 无法与第 473 位甘氨酸和第 490 位天冬氨酸形成氢键, 且 Herman ML 等^[9]报导该突变改变了 TGase-1 酶的转酰胺作用催化核心功能域活性位点的总电荷分布, 可能使酶的结构破坏, 从而使其与底物的相互作用, 导致 TGase1 活性降低或失去活性。

本研究首次发现板层状鱼鳞病患者同时存在 TGM1 基因的两个复合性杂合突变 c. 424C > T

(p. R142C) 和 c. 967C > T (p. R323W), 对于进一步明确 TGM1 基因型与 LI 临床表型之间的联系具有一定的意义, 并且为该家庭行产前诊断奠定基础。

参考文献

- [1] Farasat S, Wei MH, Herman M, et al. Novel transglutaminase-1 mutations and genotyp-phenotype investigations of 104 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in the USA [J]. *J Med Genet*, 2009, 46(2):103-111.
- [2] Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(6):1319-1321.
- [3] 苏秀霞, 方元勋, 程士樟. 小儿鱼鳞病及其综合征 [J]. *安徽医学*, 2002, 23(1):60-61.
- [4] Fachal L, Rodríguez-Pazos L, Ginarte M, et al. Characterization of TGM1 c. 984 + 1G > A mutation identified in a homozygous carrier of lamellar ichthyosis [J]. *Int J Dermatol*, 2012, 51(4):427-430.
- [5] Louhichi N, Hadjsalem I, Marrakchi S, et al. Congenital lamellar ichthyosis in Tunisia is caused by a founder nonsense mutation in the TGM1 gene [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 40(3):2527-2532.
- [6] Akiyama M. ABCA12 mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts [J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(10):1090-1096.
- [7] Terrinoni A, Serra V, Codispoti A, et al. Novel transglutaminase 1 mutations in patients affected by lamellar ichthyosis [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 25(3):416-418.
- [8] Aufenvenne K, Rice RH, Hausser I, et al. Long-term faithful recapitulation of transglutaminase 1-deficient lamellar ichthyosis in a skin-humanized mouse model, and insights from proteomic studies [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(7):1918-1921.
- [9] Herman ML, Farasat S, Steinbach PJ, et al. Transglutaminase-1 gene mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis: summary of mutations (including 23 novel) and modeling of TGase-1 [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(4):537-547.
- [10] Nakagawa N, Yamamoto M, Imai Y, et al. Knocking-in the R142C mutation in transglutaminase 1 disrupts the stratum corneum barrier and postnatal survival of mice [J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 65(3):196-206.

收稿日期:2013-06-07

(上接第 964 页)

激动剂可引起病理性赌博、性冲动、异常进食等, 体重改变可能代表其中一种冲动性进食表现, 这种现象往往为临床所忽略, 我们初步的观察表明两者有一定的联系, 值得治疗中的重视及进一步研究。

总之, 我们首次回顾性研究了早期未治疗的 PD 患者治疗前后的 NMS 的变化, 事实证明, 只有少数的 NMS 症状随着治疗的变化而改变, 与某些治疗药物特别是多巴受体激动剂的使用有关, 而与年龄、性别、病程、UPDRS III 评分等无相关。

参考文献

- [1] 郑鹏, 王轶男, 李继珍, 等. 抑郁与早期帕金森病患者执行功能损害的相关性分析 [J]. *徐州医学院学报*, 2010, 30(5):330-333.
- [2] 杨雪霞, 方鹏. 帕金森病非运动症状患者的临床特征及影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(6):1260-1262.
- [3] 张克忠, 张廉, 袁永胜, 等. 帕金森患者非运动症状的临床特征分析 [J]. *川北医学院学报*, 2012, 27(4):327-330.
- [4] Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease; dopaminergic pathophysiology and treatment [J]. *Lancet neurology*, 2009, 8(5):464.

- [5] 干静, 任肖玉, 魏雅荣, 等. 帕金森病患者的非运动症状三年随访 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(6):364-368.
- [6] Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *The Lancet Neurology*, 2010, 9(6):573-580.
- [7] Picillo M, Rocco M, Barone P. Dopamine receptor agonists and depression in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2009, 15 suppl 4:S81-S84.
- [8] 洪丽, 赵燕民, 王献, 等. 不同分期帕金森患者肛门括约肌肌电图研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(9):891-892.
- [9] Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2009, 72(21 Suppl 4):S1-S136.
- [10] Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2009, 24(11):1561-1570.

收稿日期:2013-06-03

脊柱、椎管内肿瘤被误诊为腰椎间盘突出症 15 例原因分析

李大成, 刘均雨

摘要:目的 主要分析脊柱、椎管内肿瘤被误诊为腰椎间盘突出症原因,从而探讨预防脊柱、椎管内肿瘤误诊的方法和措施。方法 主要通过从2007年6月—2013年6月期间海校医院骨伤科治疗的1005例腰椎间盘突出症过程中,发现有15例是脊柱、椎管内肿瘤被误诊为腰椎间盘突出症,通过对误诊原因回顾分析,探讨各种检查、治疗效果的观察在预防脊柱、椎管内肿瘤被误诊中的价值。结果 15例误诊患者100%都没有经过认真的神经系统检查,没有做过MRI检查,做过MRI检查的或者通过认真的全身体格检查和神经系统检查的没有一例误诊;且这15例患者治疗效果不明显或明显加重。最后通过胸腰椎的MRI检查确诊胸椎肿瘤的2例(胸11、12),腰椎体肿瘤7例,胸11、12段椎管内肿瘤4例,胸12腰1段椎管内肿瘤2例,其中髓外肿瘤5例;15例患者同时合并有轻度的腰椎间盘突出。结论 经过认真的全身体格、神经系统检查和MRI影像学检查,会大大减少脊柱、椎管内肿瘤误诊,同时也会大大减少患者的痛苦和经济负担。

关键词: 脊柱;椎管内肿瘤;腰椎间盘突出症;误诊

中图分类号: R681.53 R738 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2014)06-1009-02

脊柱、椎管内肿瘤分原发性和转移性两类。脊柱肿瘤的症状主要由椎体内逐渐增大的肿块突破骨皮质侵入椎旁软组织,从而压迫或侵入邻近神经根、脊髓而产生;椎管内肿瘤的症状主要由肿瘤压迫神经根、脊髓导致神经根受牵引,脊髓移位而变形,变性。它们产生主要症状为腰痛、神经根痛,以及运动、感觉异常或障碍。腰椎间盘突出症主要是指腰椎的纤维环破裂和髓核突出压迫和刺激相应水平的一侧或双侧坐骨神经而引起的一系列症状和体征^[1]。脊柱、椎管内肿瘤症状与腰椎间盘突出症在临床上有相似之处,不认真做全身体格和神经系统检查及相关的影像学检查,易被误诊。我院骨伤科就2007年6月—2013年6月治疗腰椎间盘突出症患者共1005例中,发现有15例脊柱、椎管内肿瘤被误诊为腰椎间盘突出症。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2007年6月—2013年6月治疗腰椎间盘突出症患者共1005例中,发现有15例为脊柱、椎管内肿瘤。其中椎体肿瘤9例,有4例是肺癌转移的,都是男性,年龄53~75岁,有2例是肝癌转移的,都是男性,年龄52~68岁,有2例是乳腺癌转移的,年龄58~75岁,卵巢癌转移1例,年龄为58岁。椎管内肿瘤有6例,其中髓外肿瘤5例,都是女性,年龄32~47岁,脊髓内肿瘤1例,女性,年龄77岁。椎体肿瘤患者主要症状有:腰痛,夜间疼痛加重,腰部活动明显受限,腰部有压痛、叩击痛,部分患者向腿部放射;双“4”字试验都为阳性;部分患者有臀部、腿疼痛,有腿脚活动轻微受限;挺腹试验阳性、部分直腿抬高试验阳性;部分患者膝腱反射、跟腱反射减弱或消失,下肢肌肉萎缩、下肢痛觉过敏或者感觉减退、下肢发凉等不明显。主要检查情况为:X线检查没有发现明显的骨质破坏,以腰椎退变为主;腰椎CT检查为L₃₋₄椎间

盘突出2例,L₄₋₅椎间盘突出4例,L₅S₁椎间盘突出2例,合并L₄₋₅、L₅S₁椎间盘突出1例,突出在4mm以内;血沉明显增高的3例;血象明显增高的3例。椎管内肿瘤患者主要症状有:部分患者腰痛为主,伴有腰部活动明显受限,常不能平躺或起床非常困难,腹压增大疼痛明显加重,患者常不敢咳嗽、喷嚏、用力大便等活动;部分患者皮肤感觉异常,如麻木、烧灼感或感到下肢内部透心凉;部分患者下肢肌肉抽动、肌颤或感到下肢无力;部分患者有膝反射亢进,Babinski征阳性,跟腱反射减弱或消失;部分患者有大小便功能障碍。主要检查情况为:X线检查没有发现明显的骨质破坏,年龄大的以腰椎退变为主;腰椎CT检查为L₃₋₄椎间盘突出1例,L₄₋₅椎间盘突出3例,L₅S₁椎间盘突出1例,合并L₄₋₅、L₅S₁椎间盘突出1例,突出在4mm以内;血沉明显增高的2例;血象明显增高的1例。

1.2 诊疗方法 患者住院后根据临床症状、体征、腰椎X线、腰椎CT相关影像学检查,诊断为腰椎间盘突出症。采取理疗、推拿、中草药熏蒸、针灸、针刀、牵引等治疗。通过对突出相似的患者,通过相同的治疗方法比较治疗效果,患者症状无明显改善,或症状明显加重的做进一步全身体格检查、神经系统检查和相关的MRI影像学检查。

2 结果

1005例诊断为腰椎间盘突出症患者中,发现15例患者是脊柱、椎管内肿瘤,这15例患者100%都没有经过认真的神经系统检查,没有做过MRI检查,做过MRI检查的或者通过认真的全身体格检查和神经系统检查的没有一例误诊;且他们治疗效果都不明显或加重。最后通过胸腰椎的MRI检查确诊胸椎肿瘤的2例(T₁₁₋₁₂),腰椎体肿瘤7例,T₁₁₋₁₂段椎管内肿瘤4例,T₁₂L₁段椎管内肿瘤2例,其中髓外肿瘤5例;15例患者同时合并有轻度的腰椎间盘突出。根据对患者全身体格和神经系统的详细检查和胸腰椎的MRI检

查最后确诊胸椎肿瘤的 2 例(T₁₁₋₁₂), 腰椎体肿瘤 7 例, T₁₁₋₁₂ 段椎管内肿瘤 4 例, T₁₂L₁ 段椎管内肿瘤 1 例, 其中髓外肿瘤 5 例。

3 讨论

腰椎间盘突出症和脊柱、椎管内肿瘤都以腰痛及脊髓、神经根受压引起的下肢痛、感觉和运动异常等相似症状, 两者易误诊; 另后者常合并有前者, 前者又是常发病多发病, 所以常常首先考虑的是前者而把后者误诊为前者。治疗腰椎间盘突出症手段非常多, 治疗人员水平差别非常大, 很多小诊所治疗人员缺乏专业的医疗水平, 相关检查缺失或不完整。只要我们临床医生通过认真的全身、神经系统检查以及对临床症状、治疗效果认真的观察分析, 应能杜绝误诊。

3.1 临床症状和体征 ①腰椎间盘突出症以腰痛为首发症状, 在劳累、剧烈运动或外伤之后加重, 休息后减轻; 而脊柱或椎管内肿瘤大部分以腰椎轴向疼痛为主, 夜间或休息疼痛不减轻, 反而加重, 晨起非常艰难。后者的疼痛主要是由肿瘤的破坏的效应或脊髓、神经根受压引起的^[2]。②腰椎间盘突出症下肢放射痛可在腰痛发生后或同时出现, 疼痛一般为阵发性抽痛, 部分出现下肢痛后, 腰痛减轻或消失; 脊柱或椎管内肿瘤下肢痛一般在腰痛之后, 且下肢痛后腰痛一般无明显减轻。前者的腰痛主要是突出的髓核对后纵韧带的刺激造成的, 突破后纵韧带后, 腰痛减轻, 突出的髓核压迫或刺激神经根而造成下肢放射痛; 而后者的腰痛主要是肿瘤对脊柱的破坏以及局部压力的升高造成的^[3], 随着肿瘤的发展, 肿瘤的破坏物等或肿瘤的本身对神经根、脊髓的压迫、刺激而造成下肢痛。③腰椎间盘突出症下肢感觉、运动异常主要是因为神经根受压、刺激造成的, 主要是患侧下肢后外侧感觉麻木, 发凉发冷, 有时出现蚁行感、烧灼感等, 压迫过重会造成神经根麻痹而产生下肢部分肌肉萎缩、无力而导致运动异常; 脊柱或椎管内肿瘤除前者病症都有外, 椎管内肿瘤常以下肢发凉、无力甚至走路不稳为主, 主要是椎管内肿瘤压迫脊髓造成的。④腰椎间盘突出症压痛点常在突出椎间隙椎旁, 单一固定, 有叩击痛一般向下肢放射, 膝腱反射正常、减弱或消失, Babinski 征一般为阴性; 而脊柱或椎管内肿瘤腰背部压痛点比较广泛或不确定, 叩击向下肢放射一般不明显, 椎管内肿瘤膝腱反射常一般亢进, Babinski 征一般为阳性。

3.2 影像学检查 X 线常是腰椎病首先的检查, 若病变未造成骨质的改变或改变范围较小、较轻或组织结构复杂等, X 线常难以发现, 不少骨质的变化 X 线的表现比病理改变或临床表现晚^[4], X 线片显示椎体有破坏现象, 椎体大概已有 50% 以上受破坏^[2], X 线检查对肿瘤早期不敏感。腰椎 CT 检查常是对 L₃₋₄、L₄₋₅、L₅S₁ 椎间隙的椎间盘情况进行检查, 本误诊病例中, 椎

管内肿瘤位置较高, 不可能发现椎管内肿瘤, 也很难发现脊柱椎体肿瘤, 腰椎 CT 对脊柱、椎管内肿瘤诊断易漏诊。MRI 对脊柱或椎管内肿瘤诊断率高, 可以清楚显示肿瘤的部位、大小, 且通过对 MRI 信号增强分析, 可以大致分析推断出肿瘤的性质, MRI 对骨破坏、软组织病变的显示较 X 线片、CT 更敏感、更清晰, 且无假阳性, 有助于肿瘤的早期诊断^[4-6]。

3.3 治疗疗效观察 腰椎间盘突出症患者对消炎镇痛药、脱水药、扩血管改善血液循环药、营养神经药一般能减轻痛麻等症状, 神经根水肿减轻后, 腰椎牵引能明显改善症状; 而脊柱或椎管内肿瘤对上述药物一般不敏感, 牵引后一般加重, 且一般牵引一次加重一次。通过对患者治疗效果的观察和分析, 特别对患者牵引后效果分析, 应能尽早纠正误诊。若是中老年患者, 通过药品、理疗、牵引等保守治疗后效果欠佳或无效, 应高度警惕肿瘤可能^[3]。

脊柱、椎管内肿瘤发病率远比腰椎间盘突出症低, 腰椎间盘突出症临床发病率约为 5%, 是引起腰腿痛最常见的原因^[7], 在诊治腰腿痛的患者时, 习惯性考虑为腰椎间盘突出症。只要经过认真的全身体格、神经系统检查发现症状和体征有疑问的应做进一步相关检查, 最好做胸腰椎 MRI 影像学检查; 在给腰椎间盘突出症患者治疗过程中, 发现患者治疗效果和患者所患疾病不相符时, 要做认真的全身体格和神经系统检查, 并做胸腰椎 MRI 影像学检查, 在我院腰椎间盘突出症治疗无效的患者中, 75% 以上是肿瘤患者, 其次是巨大型椎间盘突出, 再其次是极外侧型椎间盘突出, 后两型通过腰椎 CT 易看出, 相似的病症通过相同的治疗方法, 而治疗效果相差甚大, 应考虑脊柱、椎管内肿瘤可能。只要我们能够认真的给病有做检查, 不放过任何疑问, 只要我们认真的观察患者治疗效果, 发现有疑问, 立即做进一步检查就会大大减少脊柱、椎管内肿瘤误诊, 同时也会大大减少患者的痛苦和经济负担。

参考文献

- [1] 窦云龙, 高晓平, 吴毅文. 腰椎间盘突出症手法治疗髓核还纳的观察[J]. 颈腰痛杂志, 2012, 33(5): 376.
- [2] 张靖, 周新. 脊柱肿瘤的诊断和外科分期研究进展[J]. 中华全科医学, 2011, 9(2): 277.
- [3] 念鹏翔. 肿瘤误诊误治软组织损伤 2 例[J]. 颈腰痛杂志, 2012, 33(3): 221.
- [4] 孟淑春, 韩兴军, 裴估, 等. X 线平片、CT 和 MRI 在原发骨肉瘤诊断中的价值[J]. 中华全科医学, 2011, 9(6): 969.
- [5] 聂继跃, 汲传波, 赵冬青. 椎管内神经鞘瘤误诊 1 例[J]. 人民军医, 2012, 55(2): 130.
- [6] 宫本晶, 王志刚. 腰椎转移瘤误诊软组织性腰痛 1 例[J]. 颈腰痛杂志, 2013, 34(4): 356.
- [7] 鲍文, 高晓平, 吴毅文. 复位手法治疗腰椎间盘突出症的近期与远期疗效观察[J]. 颈腰痛杂志, 2010, 31(6): 445.

收稿日期: 2013-09-23

奥拉西坦在高血压脑梗死神经系统损害中的应用

徐俊

摘要:目的 探讨奥拉西坦注射液治疗高血压脑梗死患者神经系统损害的临床疗效。方法 选取宁波市鄞州第二医院2011年6月—2013年6月期间收治的高血压脑梗死患者120例,并随机分为普通组和对照组,普通组有男性患者36例,女性患者24例;年龄45~77岁,平均(63.42±6.21)岁;合并冠心病的有6例,合并糖尿病的有7例。研究组中有男性患者37例,女性患者23例;年龄46~76岁,平均(64.16±5.98)岁;合并冠心病的有8例,合并糖尿病的有6例,2组均接受常规综合治疗,普通组患者在常规综合治疗的基础上接受尼莫地平口服治疗,120 mg/次,2次/d,研究组在常规综合治疗的基础上使用奥拉西坦注射液治疗,静脉滴注,4 g/次,1次/d,2组患者均治疗21 d。对比2组治疗后神经功能NIHSS评分、认知能力MMSE评分、日常生活能力BI评分以及治疗效果,所得数据中计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。结果 研究组治疗后NIHSS得分10.88±4.23,MMSE得分26.01±3.34,优于普通组,差异有统计学意义($P<0.05$),BI得分80.02±12.24与普通组比较差异无统计学意义。研究组的治疗总有效率(91.67%)显著高于普通组(76.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 奥拉西坦注射液治疗高血压脑梗死患者使用临床效果显著,对神经系统损害修复作用好,值得临床推广。**关键词:**奥拉西坦注射液;高血压脑梗死;神经系统;临床效果
中图分类号: R743.33 R971 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2014)06-1011-02

近年来,由于人们生活方式的改变,高血压脑梗死的发病率不断提高,脑梗死是一种病情重、预后差,严重影响人类健康,危害生命的脑血管病^[1]。中老年人致死致残的主要原因之一就是脑梗死,脑梗死患者经常表现为身体功能性残疾,更甚者在社会适应性、心理、认知情感等发面亦发生障碍^[2],生活质量明显下降,给个人、家庭及社会带来了沉重的负担。为了探讨对高血压脑梗死患者使用奥拉西坦注射液治疗后对神经系统损害的临床效果,本文选取60例患者使用奥拉西坦注射液治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院2011年6月—2013年6月收治的高血压脑梗死患者120例,并随机分为普通组和对照组。所有患者都常规进行MRI或CT辅助检查,且均符合中华医学会第四次全国脑血管病学术会议关于高血压脑梗死的诊断标准。普通组有男性患者36例,女性患者24例;年龄45~77岁,平均(63.42±6.21)岁;合并冠心病的有6例,合并糖尿病的有7例。研究组中有男性患者37例,女性患者23例;年龄46~76岁,平均(64.16±5.98)岁;合并冠心病的有8例,合并糖尿病的有6例。2组患者性别、年龄、伴随疾病等一般资料间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 2组患者均接受相同的常规综合治疗,控制患者血糖、血压及血脂,改善微循环,服用阿司匹林。在此基础上,普通组患者使用尼莫地平(山东新华制药股份有限公司,国药准字H10970352)口服治疗,每次120 mg/次,2次/d。研究组患者在常规治疗的基础上使用奥拉西坦注射液治疗(哈尔滨三联药业有限公司,国药准字H20060070),0.9%生理盐水静脉滴注,4 g/次,1次/d,2组患者均治疗21 d。

1.3 评价方法 使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能缺损^[3],使用简易智能量表(MMSE)评价认知功能,使用Barthel指数(BI)评价日常生活行为能力。将治疗效果分为4个等级,治愈:患者所有病症全部消失,没有后遗症,指标检测正常;显效:患者精神状态良好、有清楚的意识状态,神经功能缺损评分降低了90%以上;有效:患者精神状态有改善、意识状态也有相应改善,神经功能缺损评分降低了18%~90%;无效:神经功能缺损评价得分降低0%~17%,但是病情经过治疗并没有改善。总有效率定义为:总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 17.0统计学软件处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 评分对比 普通组治疗后NIHSS得分16.27±3.99,MMSE得分为24.13±3.21,BI得分为78.26±13.05,研究组治疗后NIHSS得分为10.88±4.23,MMSE得分为26.01±3.34,改善均优于普通组,差异有统计学意义($P<0.05$);BI得分为80.02±12.24,改善略优于普通组,差异无统计学意义。见表1。

2.2 治疗有效率对比 研究组治疗总有效率91.67%,普通组治疗总有效率76.67%;研究组治疗效果明显优于普通组, $\chi^2=5.065$, $P<0.05$,差异有统计学意义,见表2。

3 讨论

脑梗死也被称为脑卒中,是一种脑部血液循环障碍性疾病,具有很强的突发性、致死及致残率,复发率较高,而且复发后病情会加重,而临床传统的治疗方法欠佳,给患者的身体健康状况造成严重威胁^[4-5]。高

血压脑梗死的发病率较高,且有逐年增高的趋势,且发病前少有预发性征兆,少部分患者在发病前可能出现口齿不清等症状^[6-7],随着病情的发展可导致患者出

现血管性认识障碍,严重干扰患者正常生活,危险较大^[8]。

表1 2组高血压脑梗死患者三项评分对比

组别	例数	NIHSS 得分		MMSE 得分		BI 得分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60 例	25.34 ± 5.13	10.88 ± 4.23	22.23 ± 3.01	26.01 ± 3.34	74.43 ± 10.23	80.02 ± 12.24
普通组	60 例	25.45 ± 4.97	16.27 ± 3.99	22.48 ± 2.89	24.13 ± 3.21	74.22 ± 11.01	78.26 ± 13.05
t 值		0.119	7.180	0.464	3.144	0.108	0.359
P 值		0.326	0.027	0.304	0.019	0.223	0.082

表2 2组高血压脑梗死患者治疗有效率结果对比 [n₁ = 60, (n, %)]

类别	治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
普通组	4(6.67)	19(31.67)	23(38.33)	14(23.33)	76.67%
研究组	11(18.33)	23(38.33)	21(35.00)	5(8.33)	91.67%

注:与对照组比较, P < 0.05。

以往临床多采用尼莫地平治疗该疾病。尼莫地平是一种钙离子拮抗剂,这种药物的特点是脂溶性很好,因此容易渗透进脑组织,释放血管痉挛带来的张力,组织渗出的继续蔓延,对减轻脑水肿很有好处;此外尼莫地平可以促进止血后的颅内血肿进行溶解,降低了血肿对其周围组织的压迫,以降低患者危险性^[9]。除了治疗的效果外,尼莫地平还可以对脑组织起到保护的作用,降低了颅内高压以及脑水肿带来的损伤。但整体而言,尼莫地平的治疗效果欠佳。

目前奥拉西坦 (oxiracetam, ORC) 的应用越来越多,奥拉西坦属于吡拉西坦类似物,可促进磷酸胆碱和磷酸乙醇胺合成,提高大脑中 ATP/ADP 的比值,使大脑中蛋白质和核酸的合成增加,奥拉西坦注射液药效发挥快速,药物很快渗透至血脑屏障,能够在颅内海马、中隔区、纹状体以及皮层发挥作用,对患者的学习、记忆以及认知有改善作用^[10],并改善高血压脑梗死患者的行为能力以及日常生活能力;ORC 可调节胆碱,并上行激活系统中的神经元,中枢网状结构中的拟胆碱受到刺激作用,促进了乙酰胆碱的分泌释放并通过突触,阻断胆碱能受体,呈现出反馈机制,激活患者机体与记忆有关的神经肽发挥作用,抑制脯氨酸内肽酶;奥拉西坦通过血脑屏障后刺激特异性中枢神经受,提高大脑对氧的利用率,同时与尼莫地平等药物相比对葡萄糖的利用率也相应提高^[11]。奥拉西坦对患者定向力、记忆、精神活动等起到改善作用,从而改善神经系统受到的损害^[12]。

本文研究结果显示治疗后研究组患者在 NIHSS 评分、MMSE 评分、BI 评分上改善均优于普通组,治疗有效率也优于普通组,说明对高血压脑梗死患者使用奥

拉西坦注射液治疗后对神经系统损害有很好的促进恢复作用,且治疗过程中未出现明显不良反应,说明安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Pengfei Shen, Xuemin Shi. Resuscitating acupuncture therapy for glucose metabolism in acute cerebral infarction of basal ganglia[J]. Neural Regeneration Research, 2010, 5(14): 1050-1054.
- [2] Xiaoning Zhang, Yanyun Li, Xuebing Guo, et al. Relationship between the -455G/A and -148C/T polymorphisms in the beta-fibrinogen gene and cerebral infarction in the Xinjiang Uygur and Han Chinese populations[J]. Neural Regeneration Research, 2012, 7(7): 546-551.
- [3] 王梅. 奥拉西坦胶囊对老年脑梗死患者神经认知功能的影响[J]. 临床荟萃, 2011, 26(11): 988-989.
- [4] Tianbao LAI, Man LI, Lifang ZHENG, et al. Over-expression of VEGF in Marrow Stromal Cells Promotes Angiogenesis in Rats with Cerebral Infarction via the Synergistic Effects of VEGF and Ang-2[J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2012, 32(5): 724-731.
- [5] 常晖, 常乐军. 脑血疏联合奥拉西坦治疗血管性认知障碍疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 435-436.
- [6] Ruiman Xie, Min Fang, Linjiang Zhou, et al. Diffusion tensor imaging detects Wallerian degeneration of the corticospinal tract early after cerebral infarction[J]. Neural Regeneration Research, 2012, 7(12): 900-905.
- [7] Hong Lu, Hui Hu, Zhanping He, et al. Therapeutic imaging window of cerebral infarction revealed by multisequence magnetic resonance imaging, An animal and clinical study[J]. Neural Regeneration Research, 2012, 7(31): 2446-2455.
- [8] 邓平, 吴晓牧. 高血压脑出血病理生理机制研究进展[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2010, 4(4): 267-268.
- [9] 黄非荣. 尼莫地平治疗高血压脑出血的疗效观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(24): 5216-5217.
- [10] 张家林. 奥拉西坦治疗脑梗死恢复期患者认知功能障碍的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(13): 135-136.
- [11] 高源. 奥拉西坦胶囊对高血压脑梗死患者神经系统损害疗效观察[J]. 临床荟萃, 2012, 27(18): 1628-1629.
- [12] 吕秀杰. 奥拉西坦治疗小儿神经系统损害的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(14): 92-93.

收稿日期: 2014-01-14

(上接第 986 页)

- [17] Yao Y, Jiang Y, Sheng Z, et al. Analysis of in situ and ex vivo αVβ3 integrin expression during experimental carotid atherogenesis[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 641-649.
- [18] Kato T, Sakai H, Takagi T, et al. Cilostazol prevents progression of asymptomatic carotid artery stenosis in patients with contralateral carotid artery stenting[J]. Am J Neuroradiol, 2012, 33(7): 1262-

- 1266.
- [19] 戴健, 肖瑾. 动脉粥样硬化性脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度及斑块的检测及意义[J]. 安徽医学, 2010, 31(10): 1217-1219.
- [20] 姚文君, 郑穗生, 汪渊, 等. 128 层螺旋 CT 血管造影评估动脉粥样硬化早期斑块的实验研究[J]. 安徽医学, 2012, 33(4): 472-475.

收稿日期: 2013-04-22

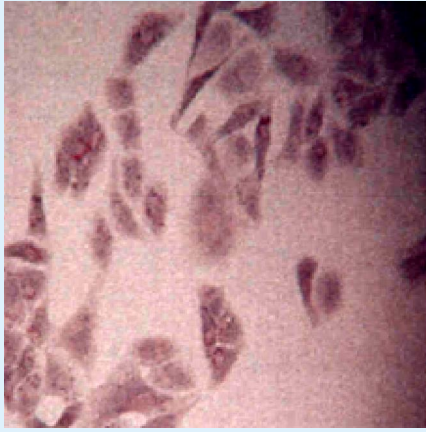


图1 对照组肝细胞油红O染色 (72 h, ×400)

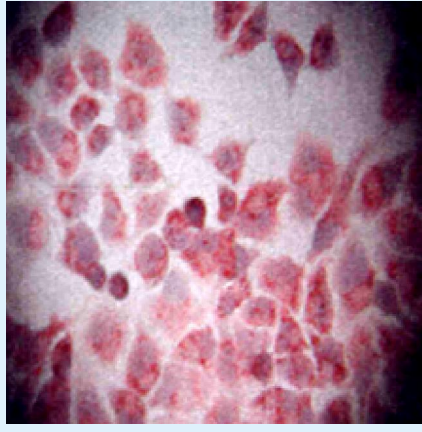


图2 实验组1肝细胞油红O染色 (72 h, ×400)

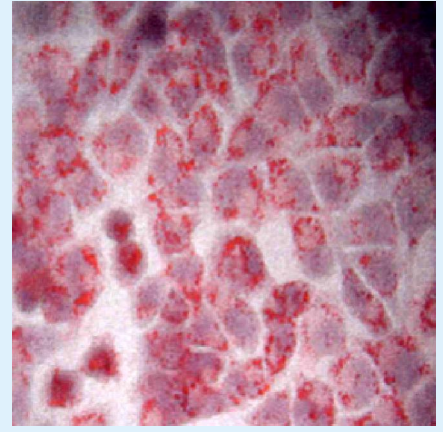


图3 实验组2肝细胞油红O染色 (72 h, ×400)

(见正文第889页)

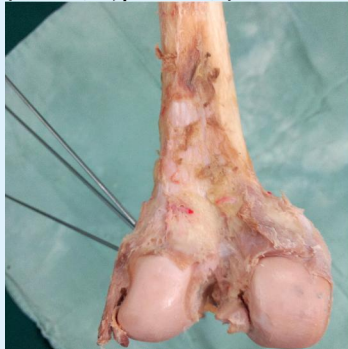
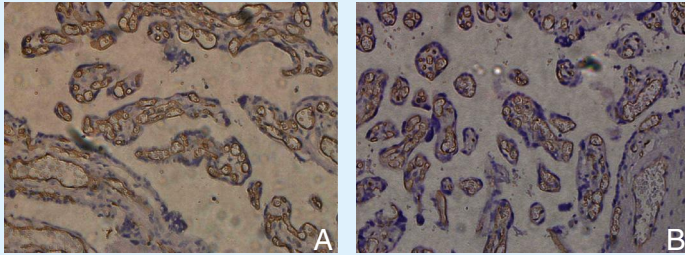


图1 左侧膝关节去除软组织, 暴露克氏针



图2 右股骨正位片测量横向钻角

(见正文第936页)



注: 图1A、图1B分别表示正常足月妊娠及GDM胎盘组织高倍镜下视野CD34染色后行微血管计数。

图1 两组胎盘组织微血管计数

(见正文第998页)

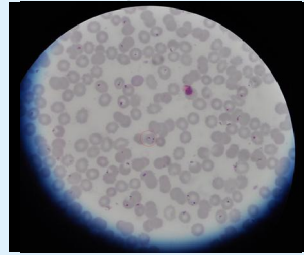


图1 恶性疟原虫薄血膜

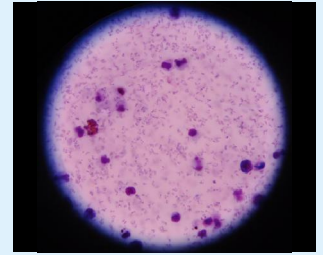


图2 恶性疟原虫厚血膜

(见正文第1007页)

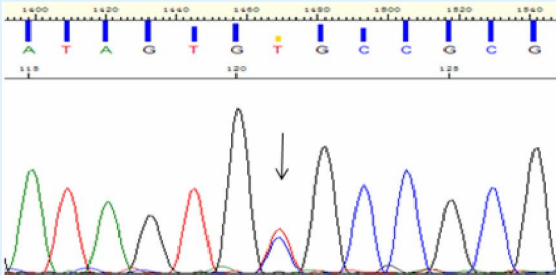


图1 TGM1基因c.424C>T杂合突变位点

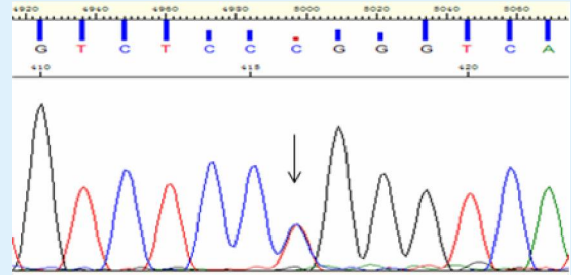
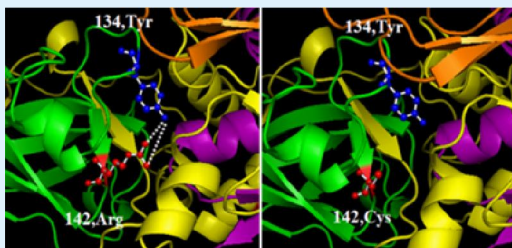
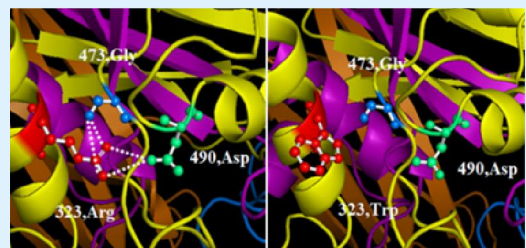


图2 TGM1基因c.967C>T杂合突变位点



注: 左图示第142位精氨酸胍基的两个氨基原子与第134位酪氨酸酚基的羟基原子形成两个氢键, 右图为对应突变型蛋白。

图3 TGase-1野生型蛋白第142位精氨酸突变



注: 左图示第323位精氨酸胍基原子和氮原子分别与第473位甘氨酸羧基氧原子、第490位天冬氨酸羧基氢原子形成氢键, 右图为对应突变型蛋白。

图4 TGase-1野生型蛋白第323位精氨酸突变